

Загальна характеристика родини *Poxviridae*

1. Класифікаційне положення родини
2. Загальна характеристика поксвірусів
3. Патогенез та епідеміологічні особливості натуральної віспи
4. Діагностика віспи
5. Історія боротьби людства з натуральною віспою

Родина *Poxviridae*

1 підродина *Chordopoxvirinae* – аерозольний, контактний шлях передачі

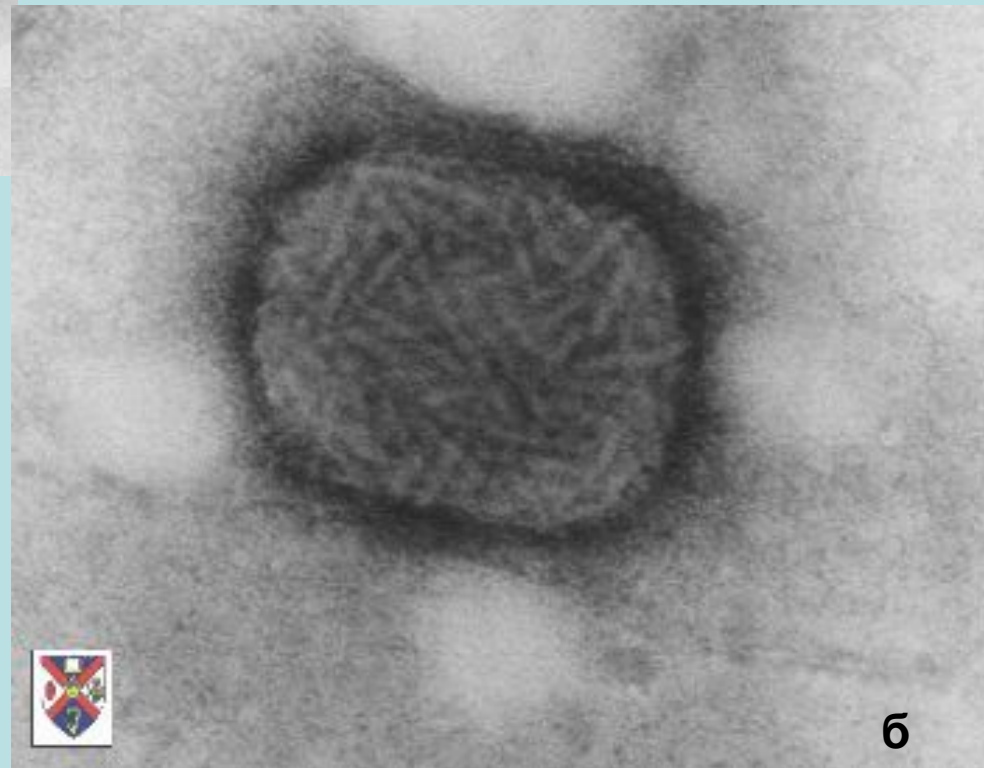
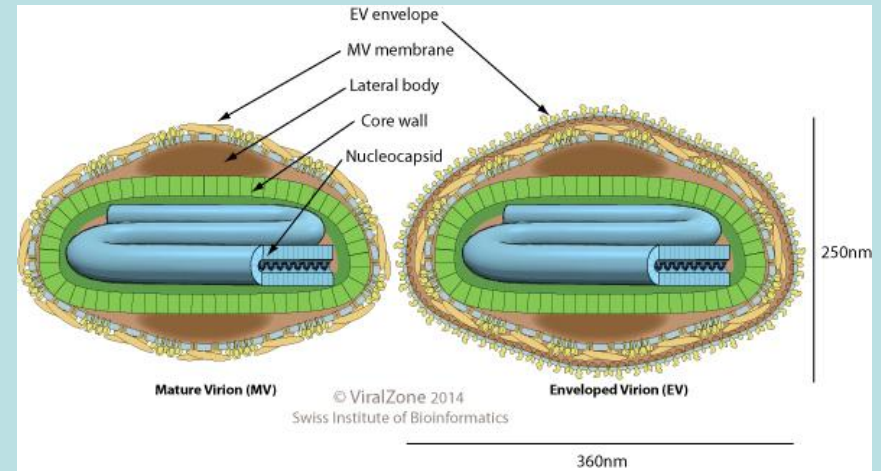
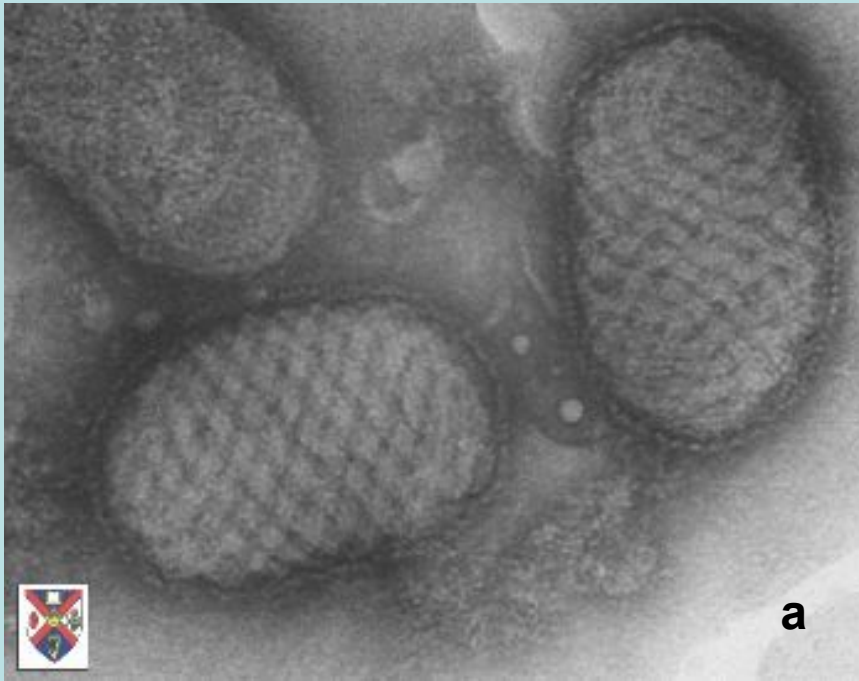
- **1 рід *Avipoxvirus*** - уражують лише птахів (типовим є вірус віспи курей), поксвіруси голубів, індиків, канарок, горобців, шпаків, перепелів, ворон та ін.
- **2 рід *Capripoxvirus*** – віруси віспи кіз, овець, лімфатичної шкіряної хвороби корів, модулярного дерматиту ВРХ.
- **3 рід *Cervidpoxvirus*** – поксвірус чорнохвостого оленя;
- **4 рід *Crocodylipoxvirus*** – поксвірус нільського крокодилу;
- **4 рід *Leporipoxvirus*** – вірус міксоми кролів, фіброми кролів, ерітроми зайців, білок, вірус каліфорнійської міксоми.
- **5 рід *Molluscipoxvirus*** - вірус контагіозного молюску людини.
- **6 рід *Orthopoxvirus***- віруси натуральної (або чорної) та білої віспи, віспи мавп, корів, вісповакцини; буйволів, верблюдів, свиней, кролів, коней, мишей (ектромелії).
- **7 рід *Parapoxvirus*** - вірус псевдовіспи корів, паровакцини, Орф, бичачого папульозного стоматиту, ектими антилоп, пустульозного стоматиту ВРХ.
- **8 рід *Suipoxvirus*** - вірус віспи свиней.
- **9 рід *Yatapoxvirus*** - вірус Яба (хазяїн-людина та мавпи), вірус людини Тана та поксвіруси м'ясоїдних, слонів, морських левів.

Родина *Poxviridae*

2 підродина *Entomopoxvirinae* – механічний шлях передачі

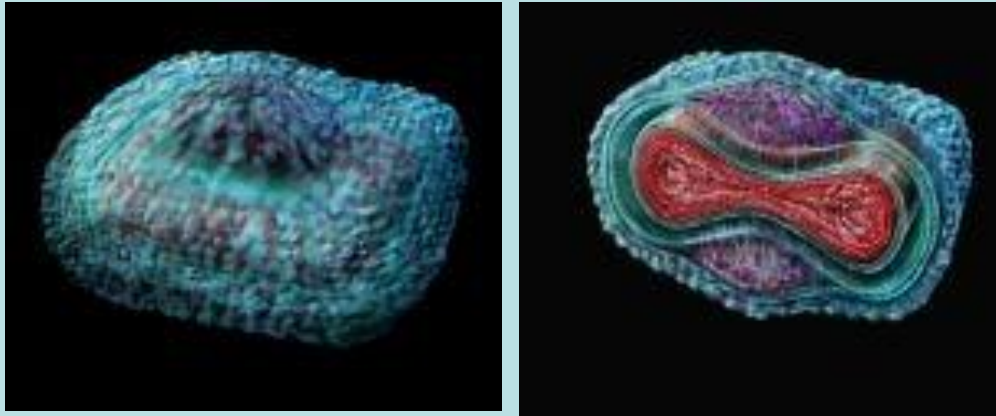
- **1** *рід Alphaentomopoxvirus* – типовий представник ентомопоксвірус хруща *Melolontha melolontha*.
- **2** *рід Betaentomopoxvirus* – входять віруси лускокрилих та саранових. Типовий представник – ентомопоксвірус метелика *Amsacta moorei*.
- **3** *рід Gammaentomopoxvirus* – містить віруси двокрилих. Типовий представник – ентомопоксвірус комара дергуна *Chironomus luridus*.

Некласифіковані віруси родини - вірус Котія, BeAn58058 та SPAn232, Мурман, Саланга, поксвіруси центральноафриканських кайманів, Квокка, поксвіруси кенгуру, дельфінів.

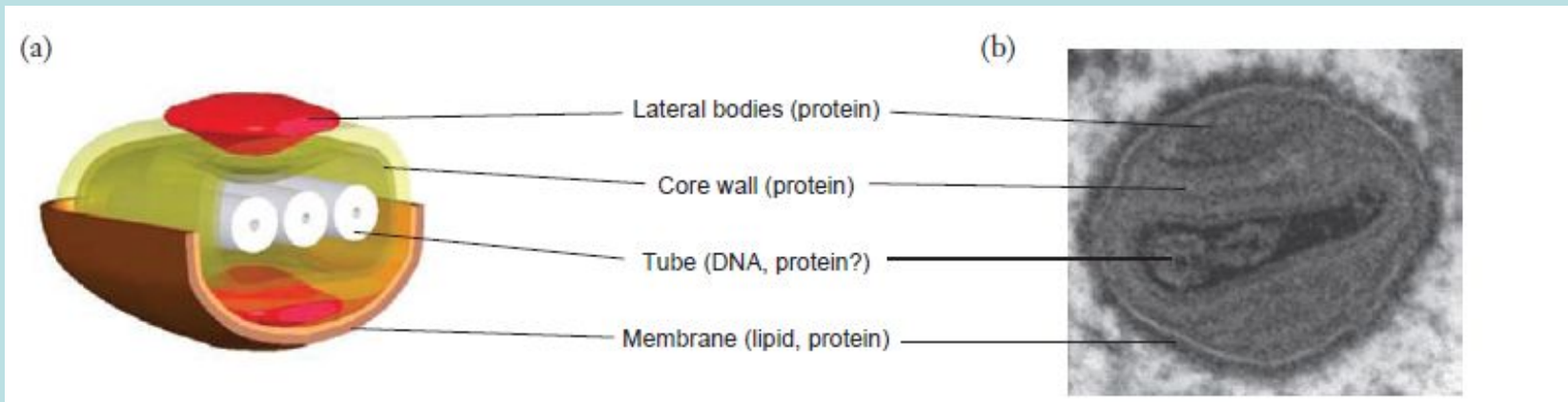


Електронномікроскопічне
зображення представників
роду *Pararoxvirus* (а) та
Orthoroxvirus (б)

Морфологія



Розміри :
довжина - 220-450 нм та
діаметр -140-260 нм

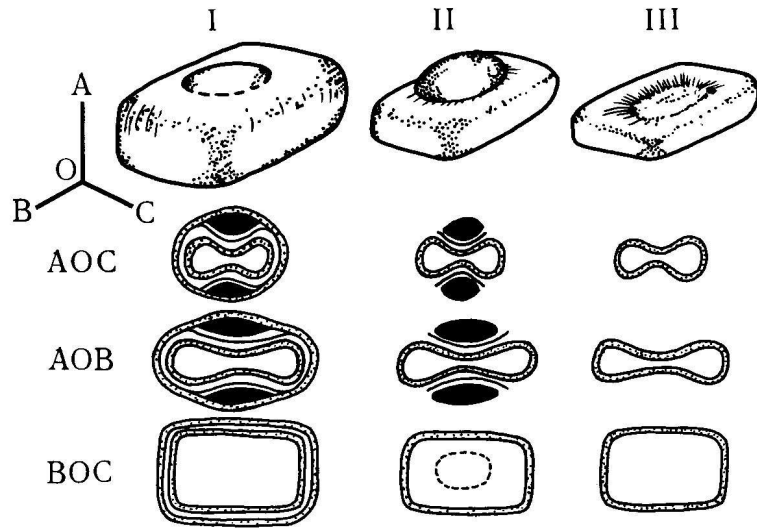


Віріон:

- зовнішня ліпідвмісна оболонка;
- нуклеоїд, що має форму подвійновігнутої лінзи (форма вісімки);
- білатеральні тільця (1 чи 2).

Нуклеоїд містить ДНК, упаковану у білковий футляр у вигляді циліндричних чи ниткоподібних структур, оточений зовнішньою та внутрішньою мембранами.

СХЕМАТИЧНА БУДОВА ВІРУСУ ВІСПИ



I - Загальний вид віріону;
 II - Віріон без оболонки;
 III - Загальний вид нуклеоїду;
 AOC, AOB, BOC - площини розрізу віріону.

БУДОВА ПОЗАКЛІТИННОГО ВІРІОНУ ВІРУСУ ВІСПИ (при розрізу в площині AOB):

1 - фрагмент цитоплазматичної оболонки, яка дісталася віріону в момент виходу його з клітини;
 2 - зовнішня мембрана оболонки віріону;

3 - середня мембрана оболонки віріону;
 4 - внутрішня мембрана оболонки віріону;

5 - бокове (латеральне) тіло;
 6 - фрагмент цитоплазматичної оболонки клітини;

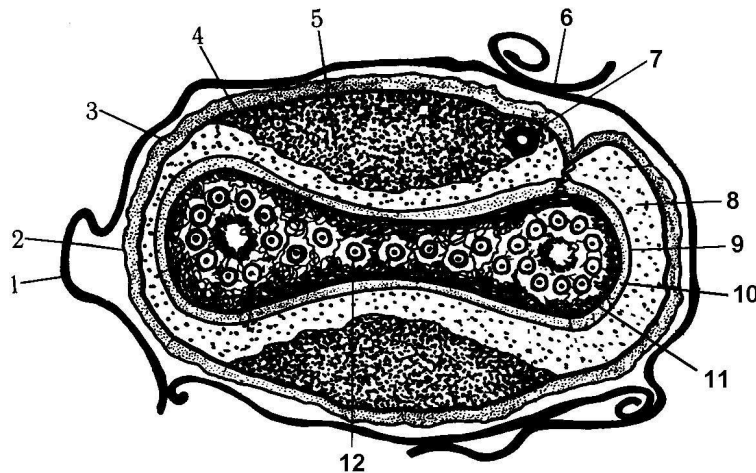
7 - внутрішньовірусна гранула;
 8 - вірусоплазма - простір між оболонкою віріона і оболонкою нуклеоїду;

9 - зовнішня мембрана оболонки нуклеоїду;

10 - середня мембрана оболонки нуклеоїду;

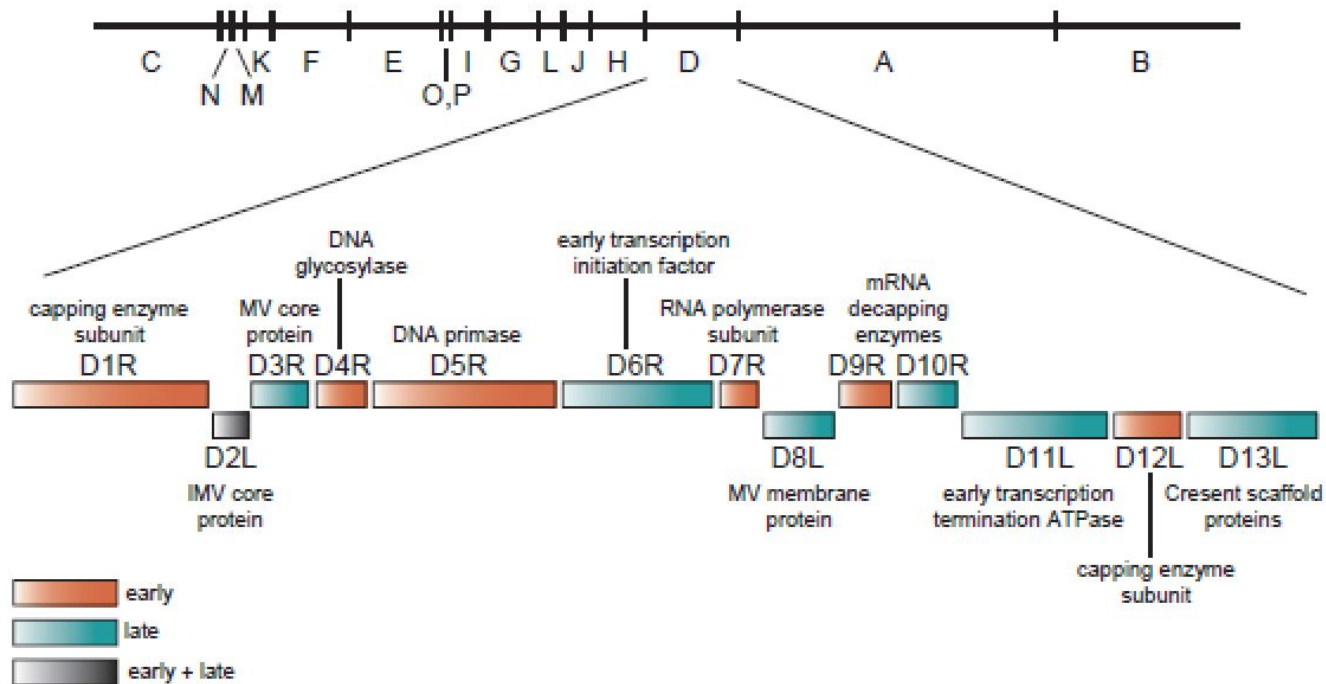
11 - внутрішня мембрана оболонки нуклеоїду;

12 - S - подібна структура нуклеоїду.



Геном

- Геном представлений однією молекулою лінійної двониткової ДНК із молекулярною масою $(85-250) \times 10^6$ Да.
- 10 kb інвертовані кінцеві повтори.
- На кінцях ДНК знаходяться ковалентні зшивки – за рахунок інвертованих повторів.
- Розмір геному 130-375 (150-250) kbp. 200kbp – вірус вісповакцини.
- Співвідношення G+C пар становить
- 35-64% (для підродини *Chordopoxvirinae*).
- 20% (для підродини *Entomopoxvirinae*).
- Кожен ген має промотор.
- Відсутні сплайсовані мРНК (немає інтронів).
- Гени представлені в обох ланцюгах ДНК.
- Експресія генів відбувається у три послідовні етапи.



Функціональна організація геному вірусу вісповакцини

Вірусні білки

Близько 200 (150-300).

Центральна частина геному кодує структурні та “функціональні” білки.

Гени вірулентності виявлені біля інвертованих повторів.

Вірусні білки – не ферменти

1. Мембранні білки:

A33R, A34R, A36R: *N-глікозильовані, фософрильовані формують актинові хвости та мікротубочки, які підсилюють поширення вірусу

A36R : необхідний для підвищення рівня кінезину та залучений у залежний від мікротрубочок рух IEV (внутрішньоклітинний оболонкових віріонів)

A56R: гемаглютинін, N- та O- глікозильований, сприяє злиттю клітин та поширенню від клітини до клітини

A27L: необхідний для формування IEV, білок злиття, залучений у залежний від мікротрубочок рух, формування нормального розміру бляшок, має додаткове значення у збірці віріонів

A28L: білок злиття; віріони дефіцитні за A28, проте з достатньою кількістю молекул A27 та A17 (зв'язується з A 27), не здатні індукувати злиття з мембраною клітини.

2. Серцевинні білки:

F17R, L4R, A3L, A10L : їх вміст (за M) у серцевині ~70%, взаємодіють з ДНК

Вірусні ферменти, що входять до складу віріону (серцевини)

1. компоненти задіяні у формування мРНК

- * декілька субодиниць ДНК-зал-РНК-пол
- * зв'язаний з РНК полімеразою білок 94 кДа (РАР94)
- * фактор транскрипції (VETF)
 - * ферменти кепування та метилювання
 - * poly(A)- полімераза

2. Компоненти - важливі для реплікації:

- * топоізомераза
- * тимідинкіназа – дозволяє приєднання тимідину до ДНК
- * тиміділаткіназа – каталізує зворотній переніс фосфатної групи між АТФ та ТМФ
- * рибонуклеозид редуктаза – перетворює рибонуклеозиддифосфати у дезоксинуклеозиддифосфати
- * дУТФ-аза – зменшує частку урацилу у ДНК
- * Урацил ДНК глікозилаза – пересуває основи (урацил) у РНК з ДНК
- * ДНК лігаза.

Function	Protein	No. of subunits	Mol. wt. (kD)
<i>DNA replication, repair, recombination</i>	DNA polymerase*	1	116
	DNA pol. processivity factor	1	49
	DNA primase*	1	90
	Topoisomerase I	1	36
	ssDNA binding protein	1	34
	DNA ligase*	1	63
	Holliday junction resolvase	2	42
	Protein kinase (BAF antagonist)*	1	34
	Multifunctional "scaffold" protein*	?	22
	Uracil DNA glycosylase*	1	25
	dUTPase	1	16
	dsDNA break repair	1	50
<i>Nucleotide metabolism</i>	Thymidine kinase	1	19
	Thymidylate kinase	1	23
	Ribonucleotide reductase	2	121

Вірусні білки віріону - ферменти

<i>Фактор ініціації ранніх генів</i> <i>Фактор специфічності ранніх генів</i>	Ініціація транскрипції
<i>Сар-гуанілілтрансфераза</i> <i>Рибозо-метилтрансфераза</i>	Кепування 5' кінця мРНК
<i>Сар-гуанілілтрансфераза</i> <i>ДНК-залежна АТФаза</i>	Термінація транскрипції
<i>Poly(A)полімераза</i>	Поліаденілювання 3' кінця мРНК
<i>РНК геліказа</i> <i>ДНК геліказа</i> <i>ДНК топоізомераза</i>	Зміна структури (топології) ДНК
<i>Протеїнкіназа I</i> <i>Протеїнкіназа II</i> <i>Протеїн фосфатаза</i>	Модифікація білків

Ліпіди

- Ліпіди входять до складу оболонки. На їх долю припадає 4% від загальної маси віріону. Склад вірусних ліпідів та ліпідів у складі клітинних мембран – подібний. Ліпіди мають клітинне походження й синтезуються *de novo* (під час ранньої фази реплікації) та походять із клітинної плазматичної мембрани. Вірусні мембрани вміщують гліколіпіди.

Вірусні антигени

Віруси мають близько 10 антигенів, з яких серцевинний **NP** – антиген загальний групоспецифічний для всіх представників родини. А всі інші антигени – різні. До антигенів відноситься й **гемаглютинін** глікопротеїдної природи з фосфоліпідами. Через це інфіковані клітини набувають здатності адсорбувати еритроцити крові курей при температурі 4-37°C та рН 4,6-10,0.

Вірусні антигени можна розділити на:

структурні (**NP** антиген - загальноспецифічний),
розчинні (**L** – термолабільний та **S** - термостабільний),
гемаглютинін (ліпопротеїдний комплекс, що містить 3 глікопротеїда).

Окрім того до оболонки вірусів вбудовуються антигени клітини: **видоспецифічний гетерогенний антиген Форсмана** та **групові антигени А і В**.

Фізико-хімічні властивості

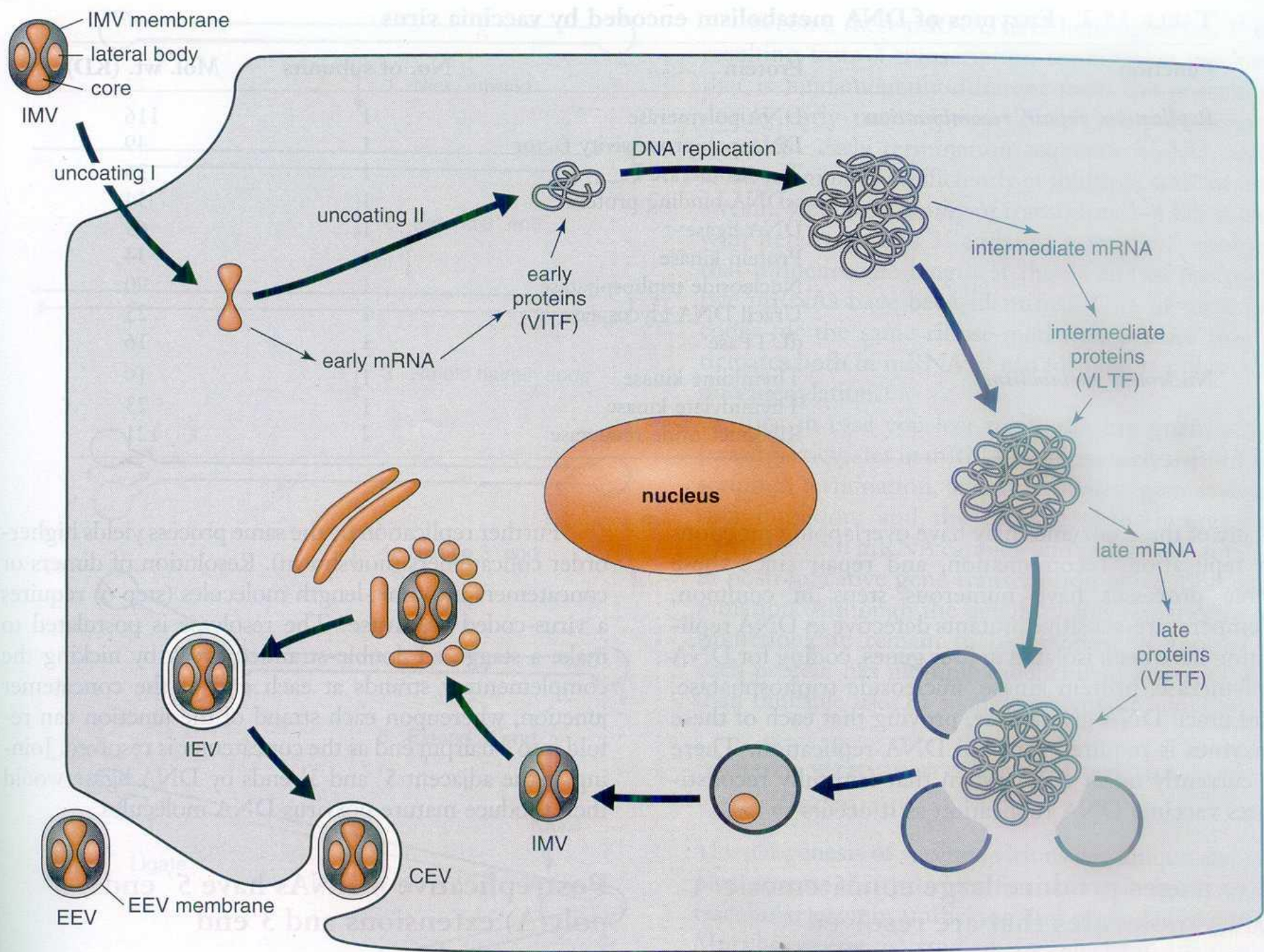
Віріони порівняно стійкі до низької температури (при +4С можуть зберігатися роками), але термолабільні до високої. При +100 С у сухому середовищі інактивується 10 хв., у вологому –1-5 хв.

Ультрафіолетові промені та γ -опромінення інактивують віруси.

Незважаючи на наявність ліпідів у оболонці, вірус нечутливий до ефіру.

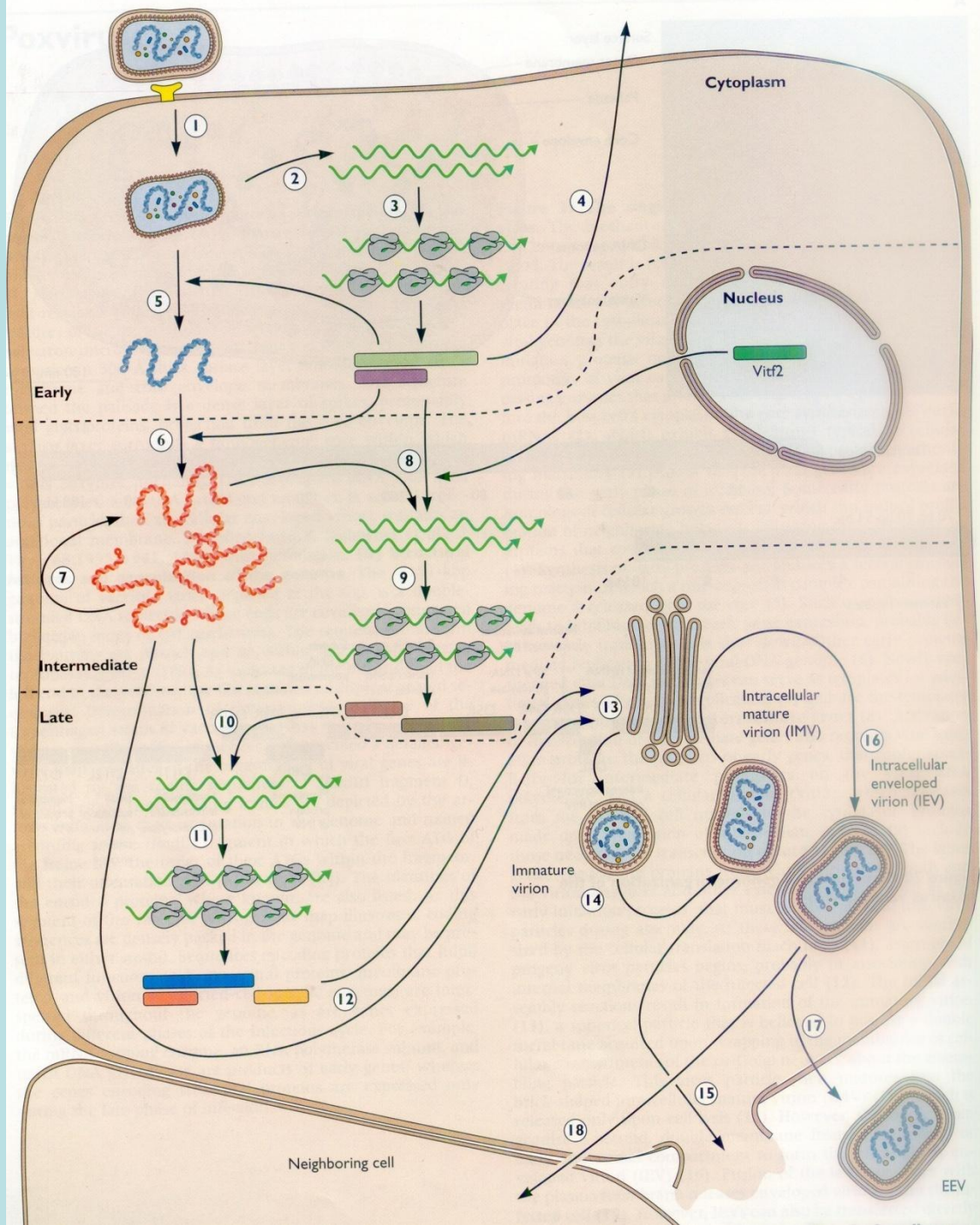
Інактивується дез. розчинниками: KMnO_4 , сулема, 50% етиловий та метиловий спирти (за 1 годину), 5% хлорамін, лізол, фенол (2 год.), хлороформ, хлорне вапно, 1% азотне срібло.

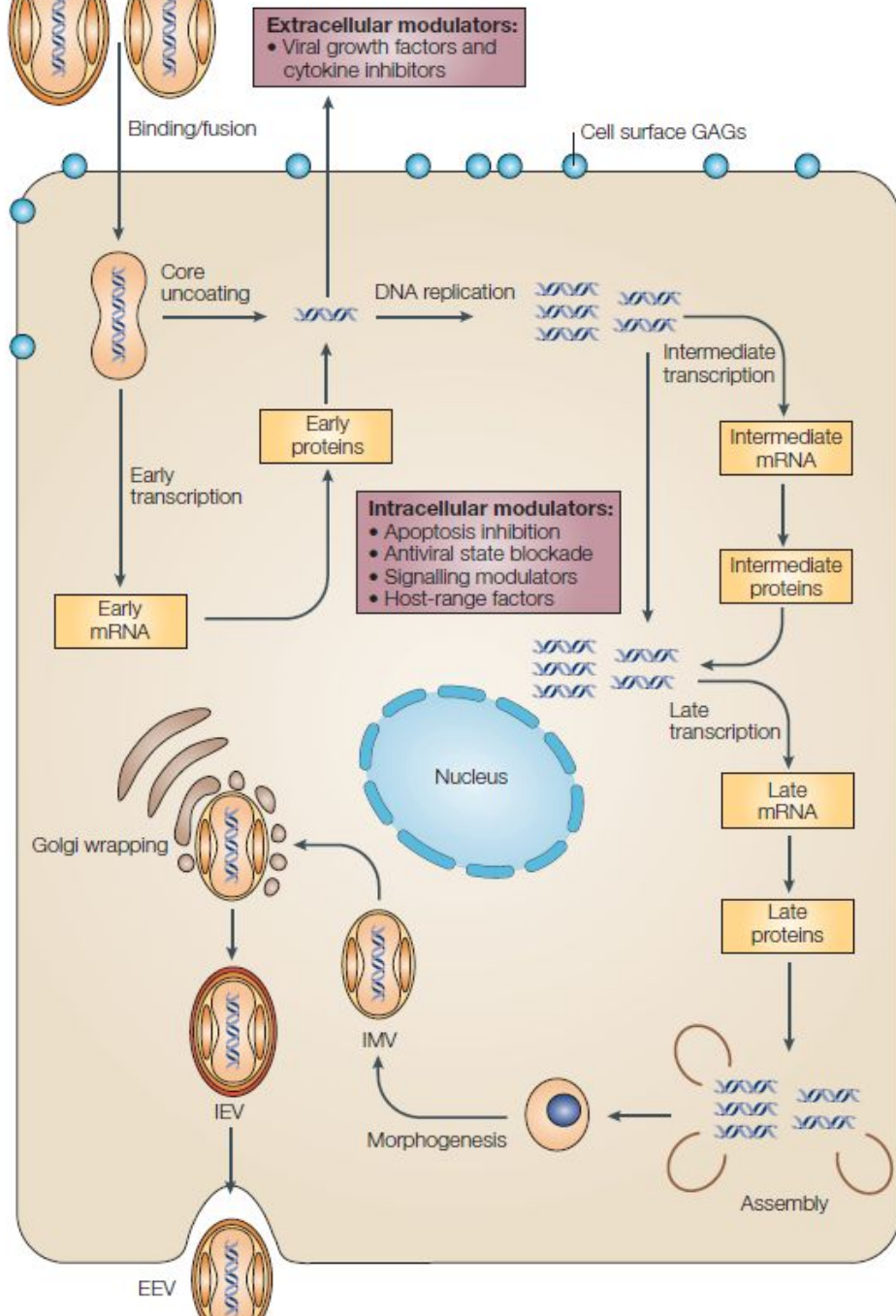
У 50% розчині гліцерину вірус зберігає інфекційність при +4С протягом декількох років.



Взаємодії між вірусом та хазяїном, що можуть регулювати клітинний тропізм поксвірусів

Level of host-virus interactions	Viral factors that require host-cell components	Interacting host-cell factors and pathways
<i>Virus binding and entry</i>		
EEV binding	Unknown	Unknown
IMV binding	VV-A27, D8, H3	Glycosaminoglycans, laminins
Fusion/endocytosis	VV-A28, others?	Host membranes, raft-dependent?
<i>Intracellular events</i>		
Cell-cycle control	Viral growth factors (VGF, vWEGF)	S-phase regulators, p53
Differentiation state	Unknown	Cell lineage factors
Complementing factors		
Core uncoating	Core structural protein(s) (?)	Unknown
Transcription	Viral RNA polymerase complex	Intermediate/late transcription factors
Protein folding	Core protein 4a	Hsp90
Virion trafficking	VV-A36 of IEV	N-WASP, Nck, WIP, Src/Abl-kinases
Signal transduction		
Antiviral state	VV-E3L/K3L, tyrosine phosphatase	Interferon signalling, PKR, STAT
Kinases	Unknown targets	PAK1, ERK1/2
Signalling	VV-K1L, N1L, A52R; MC159L; M150R	NF- κ B
Apoptosis	M-T5, M-T2, M-T4, M11L, VV-F1L, SPI-1, SPI-2, EV-p28	Cell death machinery





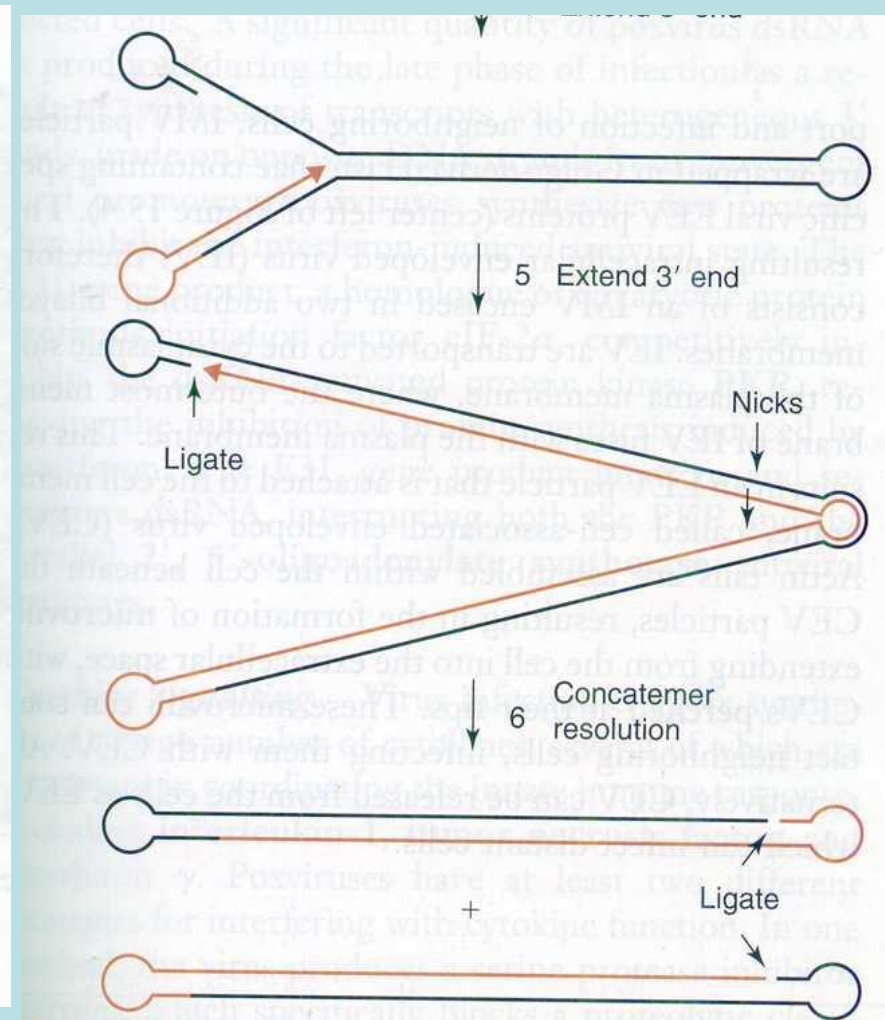
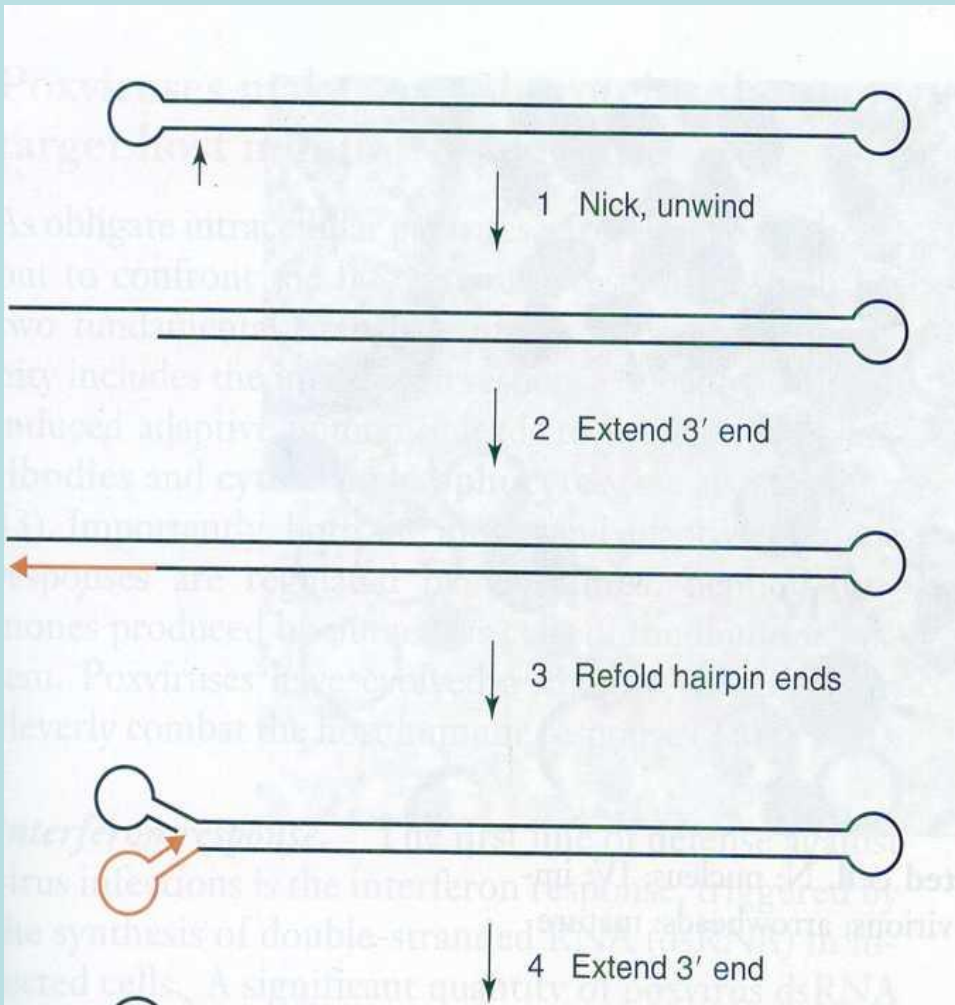
1. Приєднання вірусних білків до глікозаміногліканів (GAGs) опосередковує ендоцитоз вірусу в клітину-хазяїна.

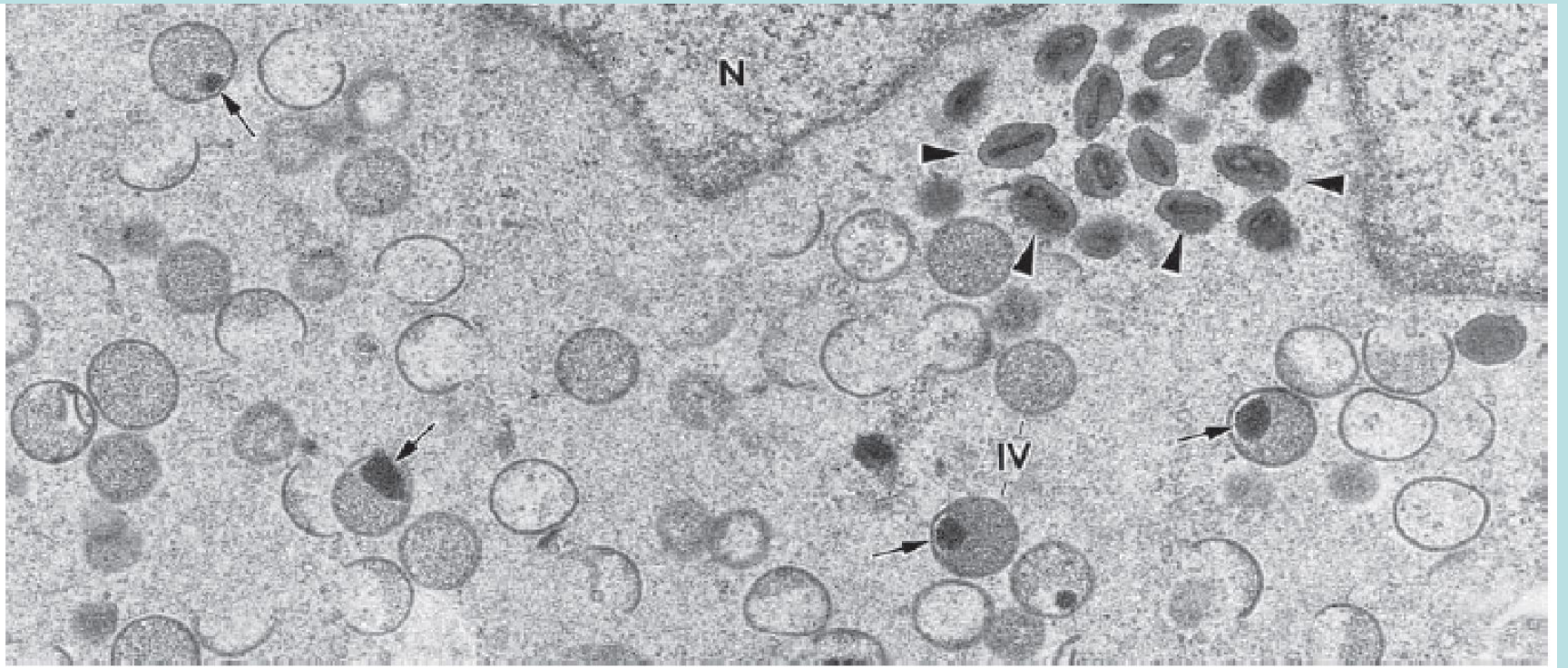
2. Злиття з плазматичною мембраною призводить до звільнення серцевини в цитоплазму.

3. **Рання фаза:** на початку гени транскрибуються в цитоплазмі за допомогою вірусної РНК-полімерази. Рання експресія починається через 30 хвилин після зараження. Серцевина повністю роздягається після закінчення ранньої експресії, вірусний геном тепер вивільнюється в цитоплазму.

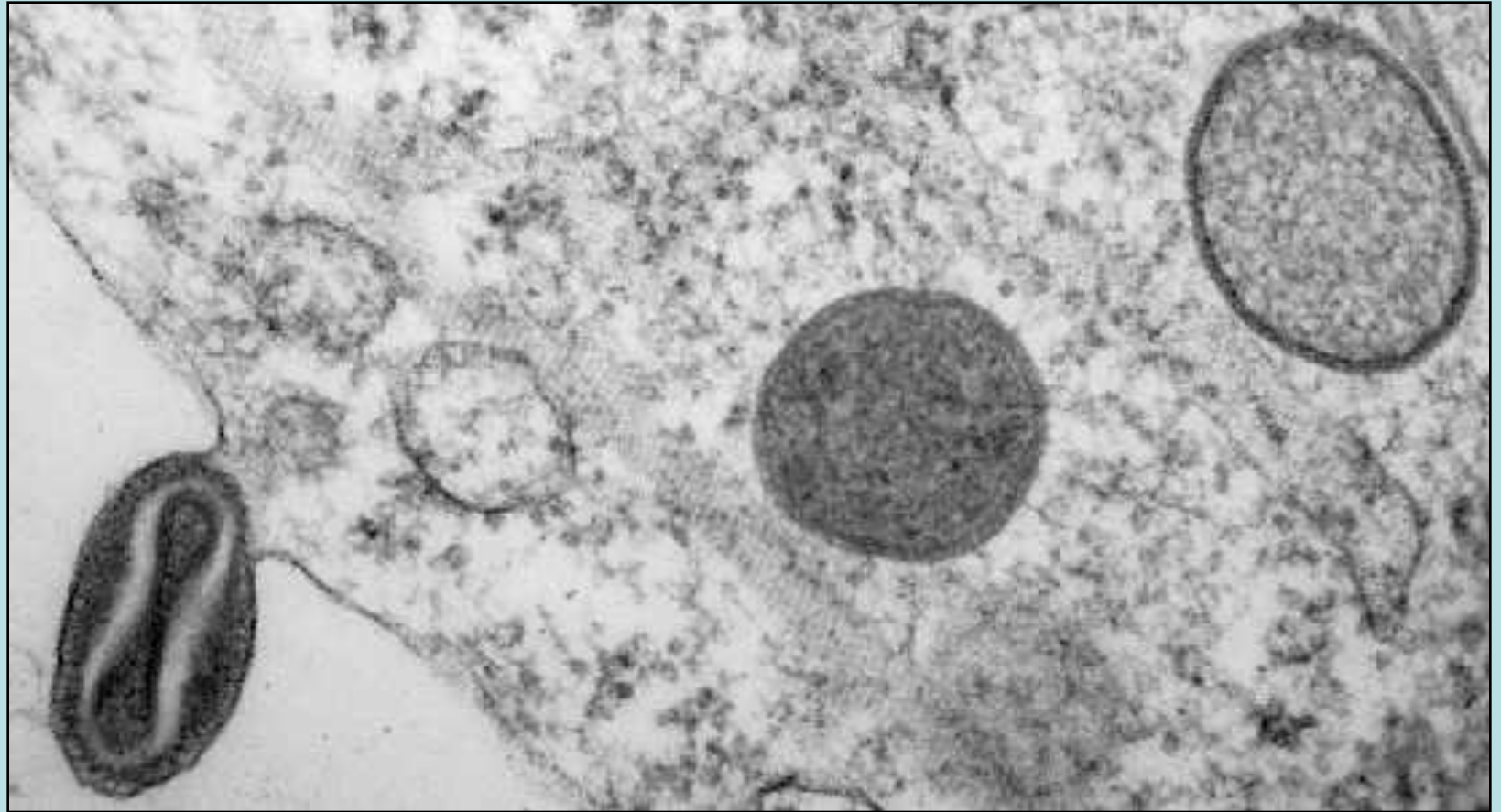
4. **Середня фаза:** Проміжні гени експресуються, призводячи до реплікації геномної ДНК приблизно через 100 хвилин після зараження.

5. **Пізня фаза:** Пізні гени експресуються від 140 хв до 48 годин після зараження, синтезуються всі структурні білки. Збірка нащадків віріонів починається в цитоплазмі у вірусних фабриках, призводячи до формування сферичної недозрілої частки. Ці вірусні частки дозрівають у цегло-подібний внутрішньоклітинний зрілий віріон (IMV). IMV віріон може бути звільнений з клітини під час її лізису або може отримати другу подвійну мембрану від транс-Гольджі і відбруньковуватися від клітини як зовнішній вкритий віріон (EEV).

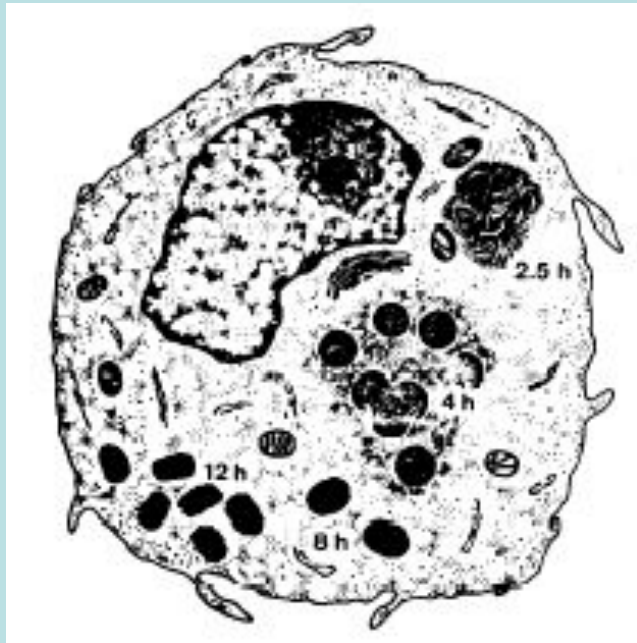




Формування віріонів та вихід їх з клітини

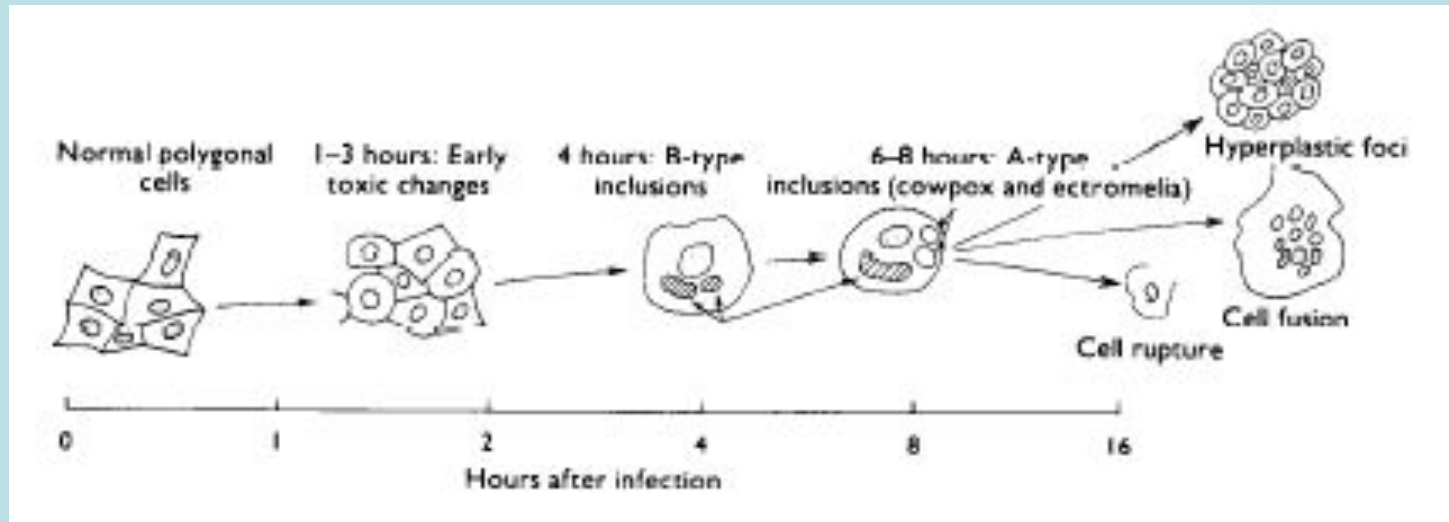


ЦПД

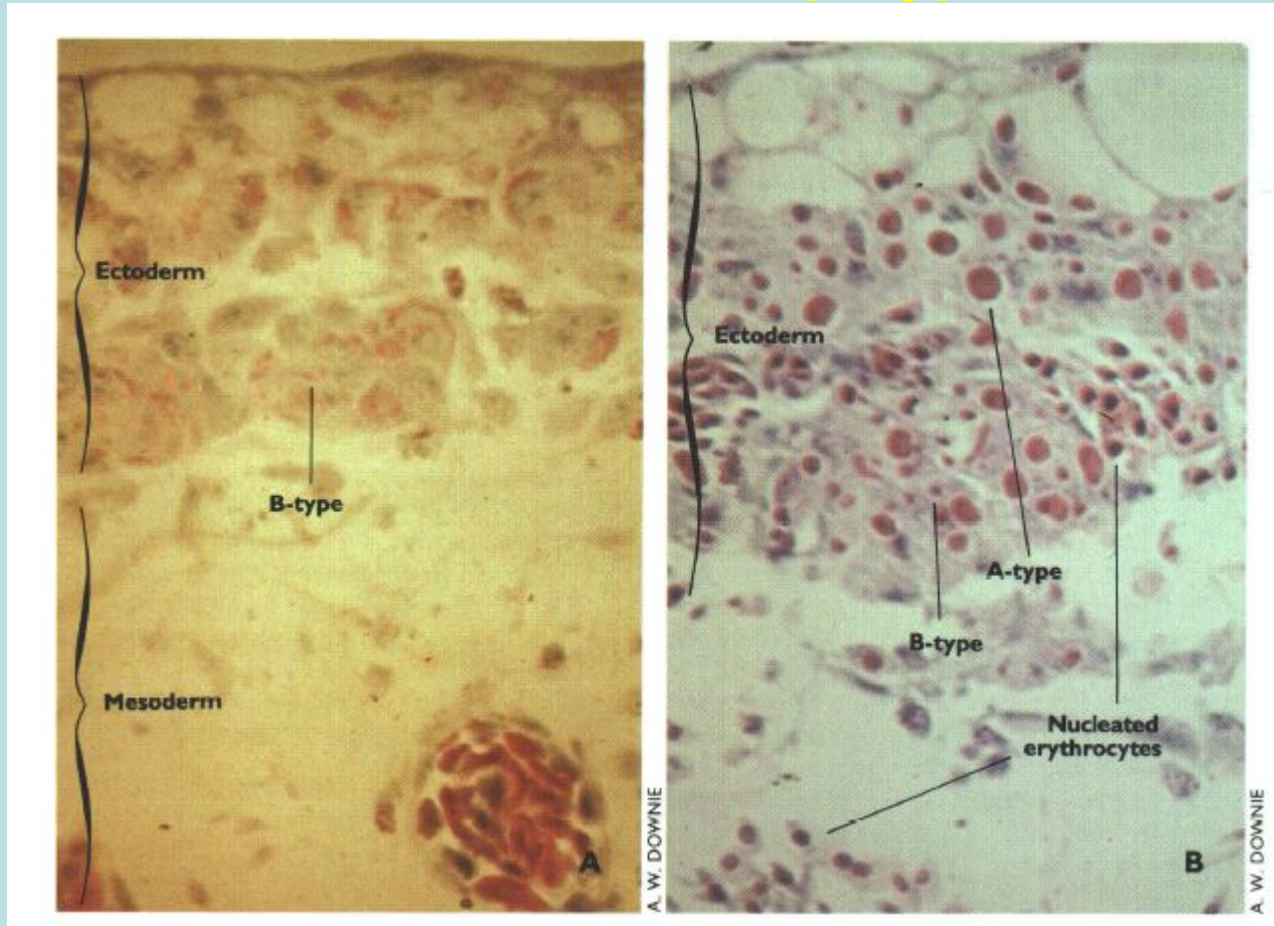


“Фабрики віріонів” (В-тип включень) виявляються у клітині при фарбуванні через 2,5 год. Вирости формуються через 4 год. і деякі з них через 6-8 год. є скупченням недозрілих часток. Через 8 год. утворюються дозрілі частки.

“Токсичні” зміни, що відбуватися у інфікованих клітинах, у моношарових культурах клітин проявляються у заокругленні клітин та відділенні одна від одної.



Включення в цитоплазмі при ураженні віспою



А-тип– виключно еозинофільні включення, виявляються у клітинах, інфікованих вірусами коров'ячої віспи, ектромелії та вірусом віспи єнотів; виникають на пізніх стадіях інфекції та не асоційовані з реплікацією вірусів (можуть вміщувати дозрілі віріони).

В-тип (тільця Гварнієрі)- сайти реплікації вірусів, що формуються усіма представниками роду *orthoroxvirus*.

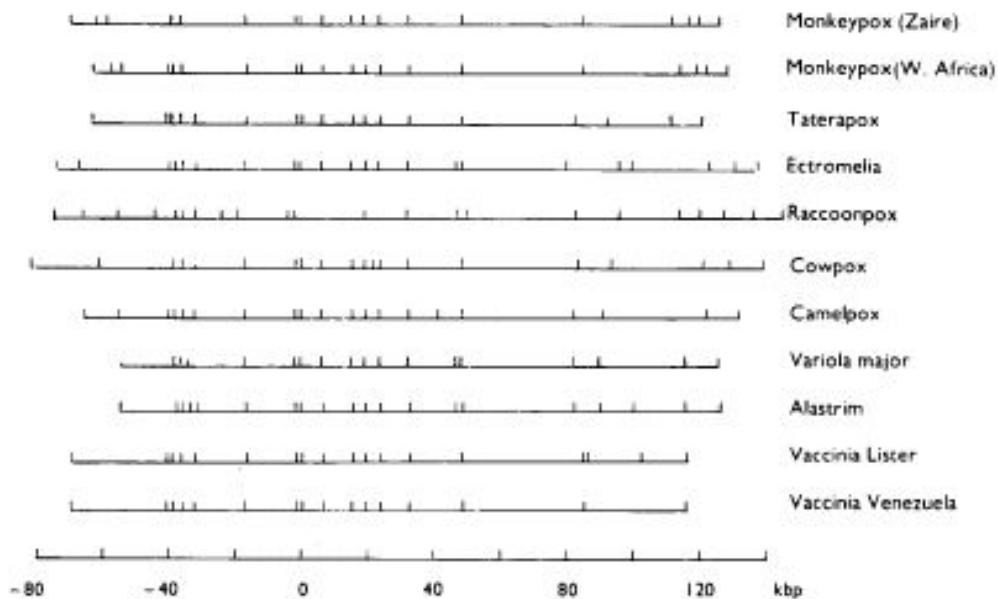
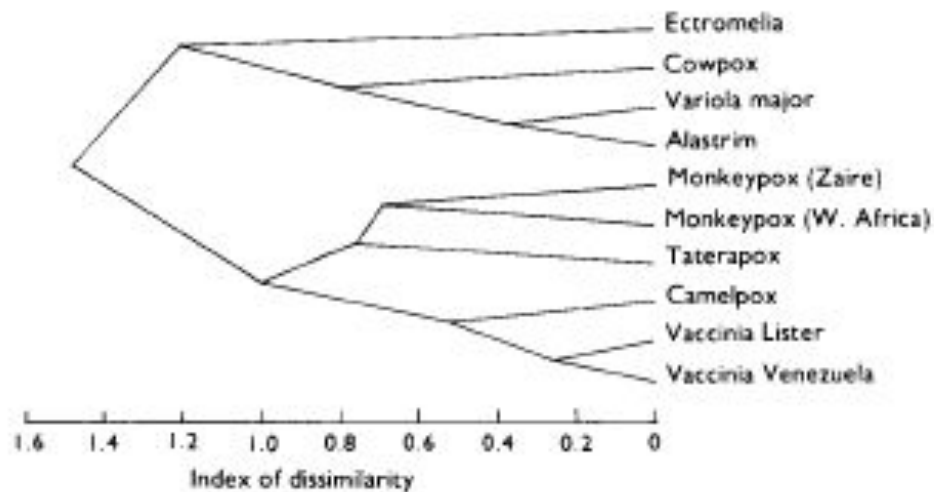


Fig. 2.6. Physical map locations of HindIII restriction sites in the DNAs of 8 of the recognized species of Orthopoxvirus. Origin of DNAs: Monkeypox (Zaire)—Congo 1970, an isolate from a human case in Zaire; Monkeypox (W. Africa)—Copenhagen, an isolate from monkey, probably originating in West Africa; Taterapox—Benin isolate; Ectromelia—Hampstead strain; Raccoonpox—isolate from Maryland; Cowpox—Brighton strain; Camelpox—Somalia 1248; Variola major—Harvey strain; Alastrim—Butler strain; Vaccinia—Lister and Venezuela strains. (Data from Esposito & Knight, 1985.)

Імуномодулюючі стратегії вірусів

Поксвіруси кодують велику кількість класів імуномодуляторних білків для інгібіції процесів:

- апоптозу
- продукування інтерферону
- продукції хемокінів та цитокінів запалення
- активації комплементу, НК, ЦТЛ, АТ

Інгібіторі білки, що синтезуються вірусами, належать до 3-х основних класів:

- 1. вірокіни** - цитокіни, подібні до хазяйських (vIL-10, vIL-18);
 - виділяються з інфікованої клітини для блокування хазяйських рецепторів.
- 2. вірорецептори** - імітують рецептори клітини-хазяїна (vINF-Rs, vTNFRs);
 - змінюють клітинні рецептори таким чином, що вони втрачають свої трансмембранні послідовності та згодом видаляються з інфікованої клітини для зв'язування з лігандами.
- 3. внутрішньоклітинні білки** - впливають на механізми передачі сигналу в клітині;
 - інгібують внутрішній противірусні механізми: апоптоз – vFLIP's, серпіни
 - каскад реакцій, що викликають запалення

Вірусні імуномодуючі білки

Система	Вірусний ген	Активність	Захист від відповіді хазяїна
Інтерферон (IFN)	K3L	Гомолог фактору ініціації еукаріот (eIF-2 α)	Псевдосубстрат для інтерферон індукованої протеїнкінази (PKR)
	E3L B8R	Білок-приєднання до 2л РНК Секреторний розчинний рецептор для γ -INF	Руйнує 2лРНК, активатор PKR, що активується інтерфероном, та 2'-5' А Приєднується та інгібує γ -INF
Інтерлейкін-1 (IL-1)	B14R	Інгібітор серинової протеази (serpin)	Інгібує протеолітичну активацію IL-1, зменшує запальну відповідь
	B16R	Розчинний рецептор IL-1	Приєднується та інгібує IL-1 β
Фактор некрозу пухлин (TNF)	B28R, A53R	Розчинний рецептор TNF	Приєднується та інгібує TNF- α Та TNF- β
Комплемент	C3L	Білок приєднання до C4B та C3B	Інгибує класичний та альтернативний шлях комплементу

Вірусні імуномодуючі білки

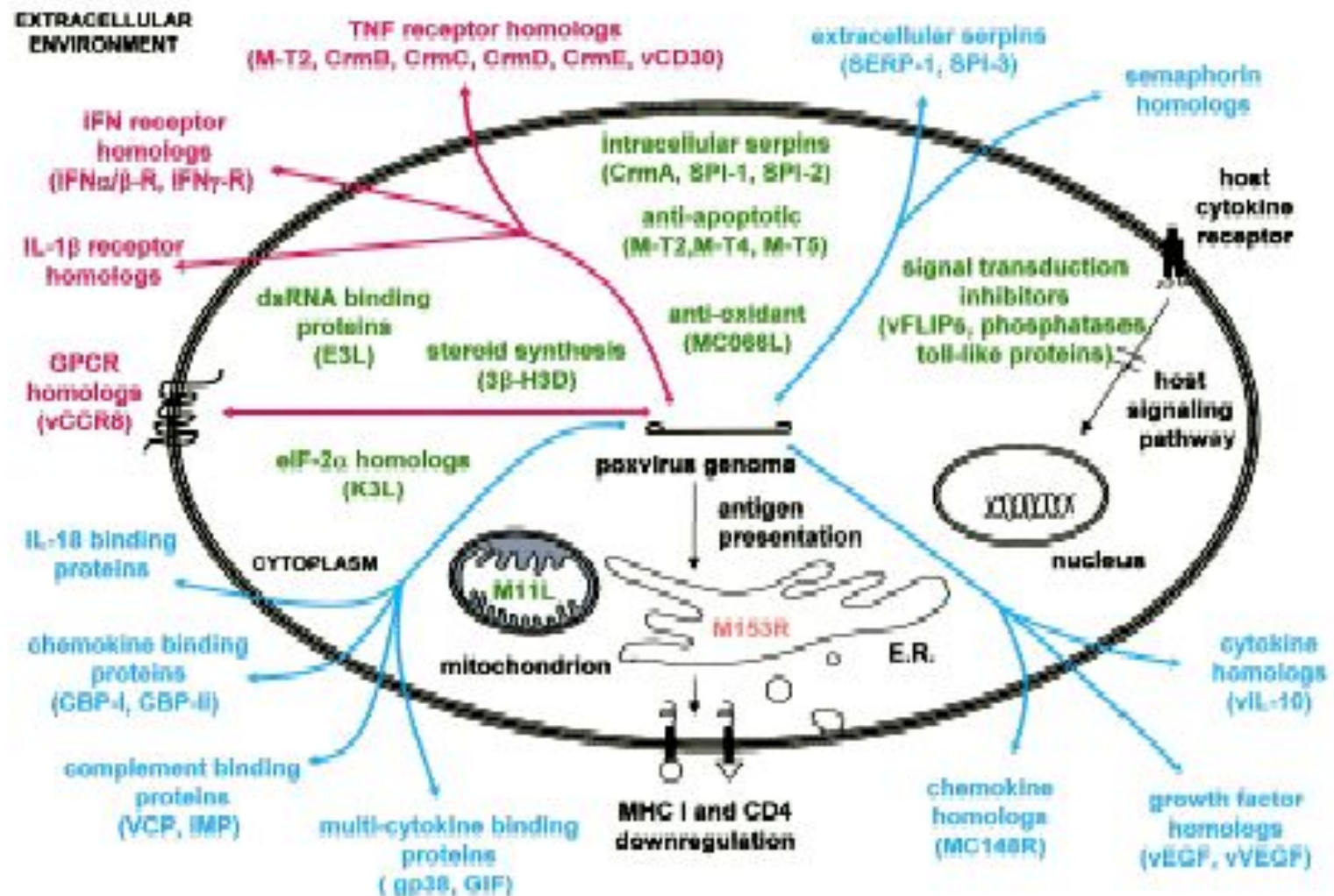


FIG. 1. Diagrammatic representation of select poxvirus-encoded immunomodulatory proteins. Poxvirus proteins that participate in virostealth (orange), virotransduction (green), and viromimicry (viroreceptors [red] and virokines [blue]) are indicated. GPCR, G-protein-coupled receptor; GIF, granulocyte-macrophage colony-stimulating factor/IL-2 factor; IMP, inflammation modulatory protein; vEGF, viral epidermal growth factor; vVEGF, viral vascular endothelial growth factor.

Вірусні імуномодулюючі білки

Білки, що впливають на комплемент

VCP

- білок вірусу вісповакцини, контролюючий комплемент;
- складається з коротких узгоджених повторів, виявлених у хазяйських білках, регулюючих комплемент;
- інгібує класичний та альтернативний шлях комплементу за рахунок приєднання до та інактивації C4b та C3b

SPICE

- інгібітор ферментів комплементу
 - молекулярно-генетично створений гомолог VCP (Rosengrad et al; Univ. of Penn.)
 - інактивація C4b та C3b; в 100 р. вища;
 - SPICE жорстко інгібує формування конвертаз C3/C5 необхідних для комплемент-залежного звільнення від вірусів.

Деякі поксвіруси та їх хазяї

Вірус	Природний хазяїн (резервуар)	Інші хазяї
Натуральної віспи	Людина	Відсутні
Контагіозного молюска	Людина	Відсутні
Вісповакцини	Невідомий	Людина, корови, буйволи
Віспи мавп	Білки	Людини, мавпи
Віспи корів	Гризуни	Людина, корови, коти
Віспи птиць	Птахи	Людина
Міксоми	Кролі	Відсутні
Віспи комах	Комахи	Відсутні

Патогенні для людини поксвіруси

Вірус віспи людини

Вірус віспи мавп

Вірус вісповакцини

Вірус паравакцини (вузлики доярок)

Вірус контагіозної ектими (хвороба Орф)

Вірус віспи Тана

Вірус Яба

Вірус контагіозного молюску

Поксвіруси та їх хазяї

Poxvirus	Genus	Reservoir host	Zoonotic host	Replication range in cultured cells
Variola	Orthopoxvirus	Human	None	Most mammalian cells
Molluscum contagiosum	Molluscipoxvirus	Human	None	Differentiated human keratinocytes
Monkeypox	Orthopoxvirus	Rodents, squirrels	Monkeys, humans	Most mammalian cells, not PEK cells
Cowpox	Orthopoxvirus	Rodents	Humans, cows, cats, foxes, zoo animals	Most mammalian cells, including CHO cells
Vaccinia*	Orthopoxvirus	Unknown	Wide range, including humans	Most mammalian cells, not CHO cells
Ectromelia	Orthopoxvirus	Rodents	Laboratory mice	Most mammalian cells, not CHO cells
Orf‡	Parapoxvirus	Ungulates	Humans, cats	Primary ovine and bovine fibroblasts
Tanapox	Yatapoxvirus	Rodents? Insects?	Humans, monkeys	Selected primate cells
Myxoma	Leporipoxvirus	Rabbit (brush)	Rabbit (European)	Rabbit, selected primate and human tumour cells

Вірус натуральної віспи

Натуральна віспа (variola vera, лат. variolus - строкатий) – гостре висококонтagioзне вірусне захворювання із списку карантинних хвороб, основними ознаками якого є виражена інтоксикація, характерні висипи на слизистих оболонках та шкірі, зміни яких відбуваються циклічно.

Лат. *Variola vera*

Англ. *Smallpox*

МКХ -10. B03.03

DiseasesDB 12219

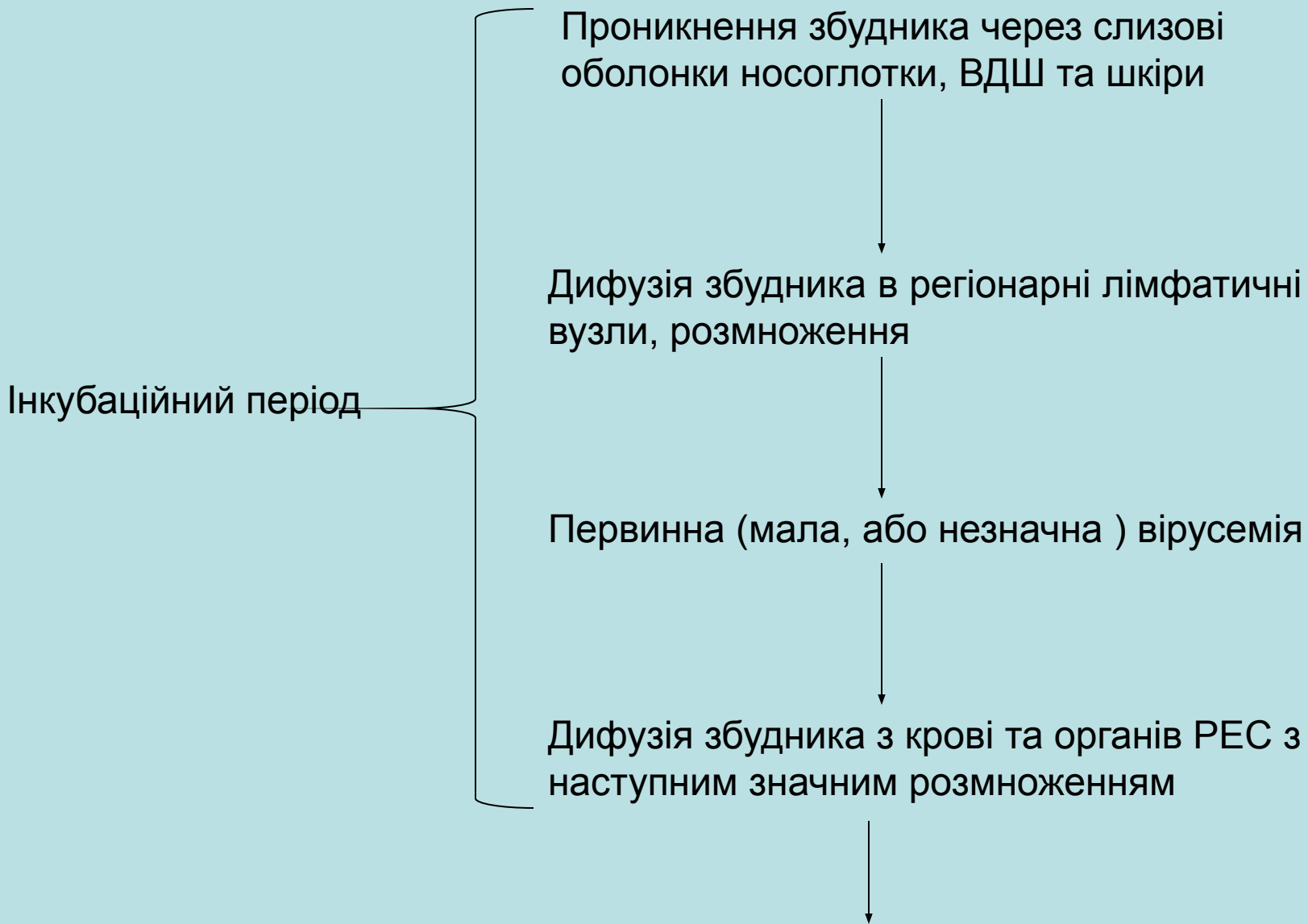
MedlinePlus 001356

MeSH D012899

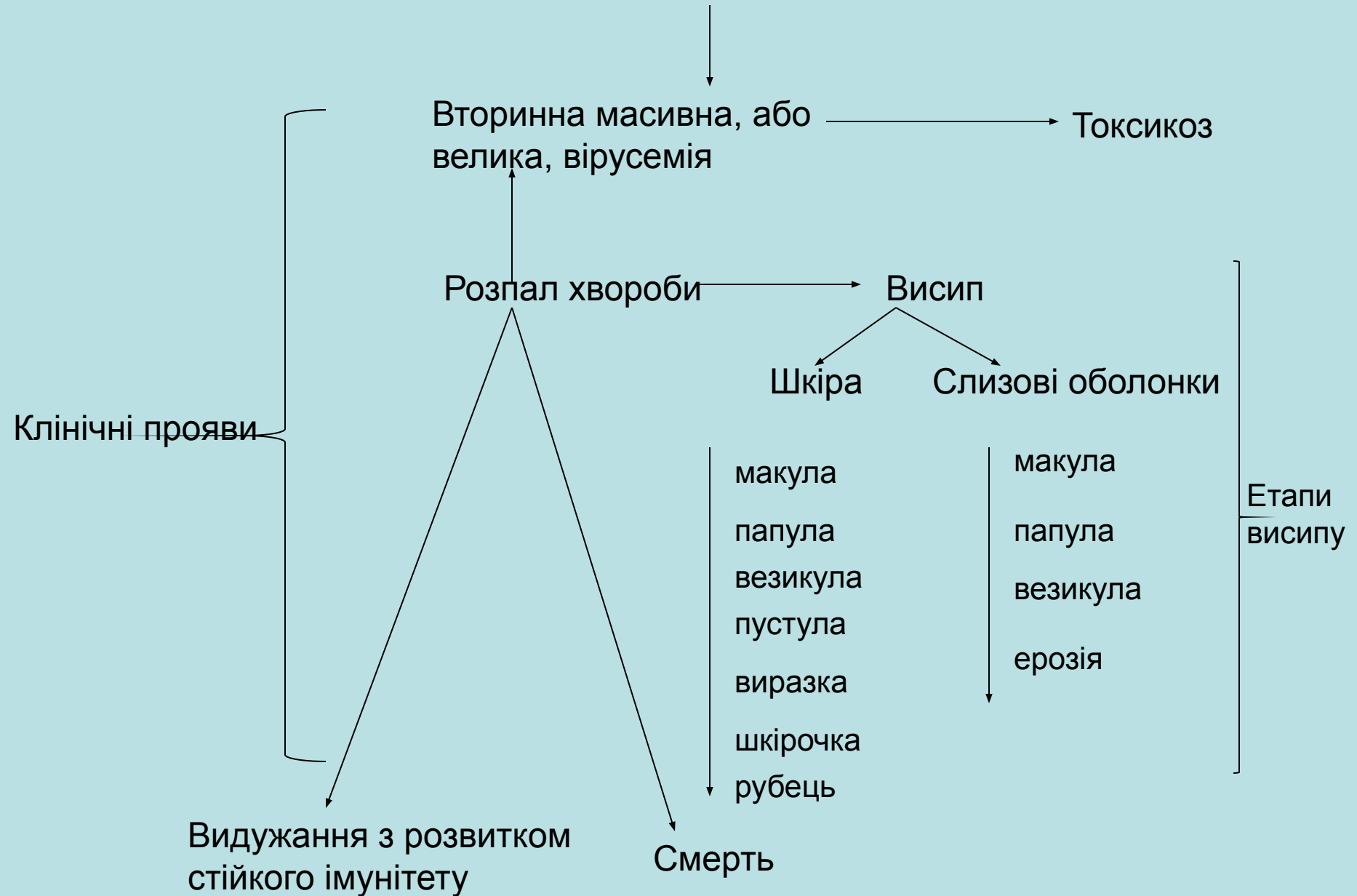
Шляхи передачі

- 1) інгаляційний з повітряно-крапельним (!) та повітряно-пиловим шляхами;
- 2) контактно-побутовий;
- 3) фекально-оральний через слизову оболонку шлунково-кишкового тракту;
- 4) трансплацентарно.
- Контагіозність – 60%. Під час епідемії 1 хворий заражає 5 осіб і більше.
- Епідемії виникали в зимово-весняний період.
- Інкубаційний період – в сер 10-14 (7-17 діб).

Патогенез

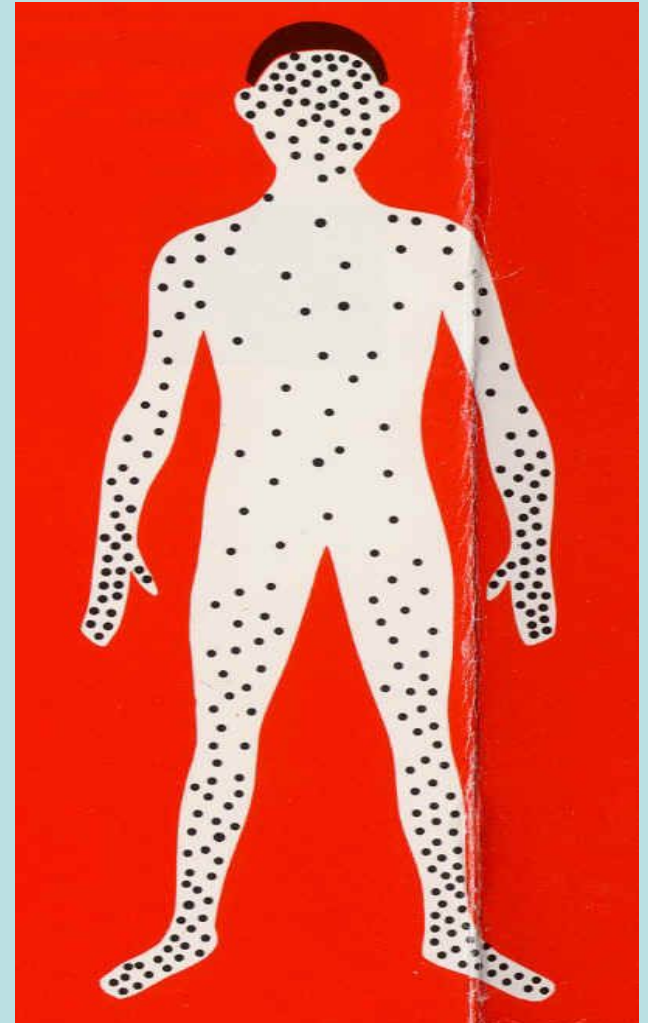


Патогенез (продовження)



Розвиток віспи: стадії висипу

- Висипи з'являються спочатку на щоках, потім на глотці, лобі, скроні, лиці, руках, тулубі, долонях, ступнях, кон'юнктиві ока, бронхах, стравоході.
- Висипу немає під пахвами, навколо пупка, язиці, яснах.
- На відміну від вітряної віспи ураження шкіри і розвиток висипу відбувається на певних ділянках тіла однієї стадії розвитку.
- Висип проходить стадію макули, папули, везикули, пустули та завершується утворенням рубця – за 3 тижня.





Поява висипу



2-ий день висипу



4-ий день висипу



6-ий день висипу



8-ий день висипу



13-ий день висипу



20-ий день висипу



1-3 день (відсутність висипу)

4 день

5 день



6-10 день (папули та пустули)

11-14 день (рубці)

Віспа у людей

- А.
 1. Звичайна: роздільна (дискретна), зливна, напівзливна.
 2. Геморагічна: віспяна пурпура (червона віспа), геморагічно-пустульозна (чорна віспа).
 3. Плоска: роздільна (дискретна), зливна, напівзливна.
 4. Модифікована: варіолоїд, віспа у вакцинованих, віспа без висипу, віспа без підвищення температури тіла (афебрильна), віспяний фарингіт.
- Б.
 - Алястрім (син.: біла віспа, кубинська віспа, коротка віспа, молочна віспа).
- В.
 - Віспа тварин (корів, овець, мавп) у людей.
- Г.
 - Віспа від щеплення. [_](#)

Форми віспи

- 1. *Тяжкі:*
- **Блискавична віспяна пурпура** (*purpura variolosa fulminans*) - летальність 100%;
- **Геморагічна пустульозна або чорна віспа** (*v. haemorrhagica pustulosa, seu variola nigra*) (летальність 70%);
- **Злоякісна зливна** (*v. confluens malignus*) - летальність 20- 70%:
- 2. *Середні:*
- **Доброякісна зливна** (*v. confluens benignus*) летальність 15%;
- **Роздільна** (*v. vera discreta, дискретна*)- летальність 5-10%;
- 3. *Легкі:*
- **Варіолоїд** (*variolooidum*, летальність 2,5%) - атипова, легка, стерта форма хвороби у людей, в яких є імунітет після профілактичних щеплень;
- **Віспа без висипу** (*variola sine exanthemate*) — летальність 2,5%;
- **Віспа афебрильна** (*v. afebrilis*) -(летальність 2,5%);
- **Біла віспа** - аластрім (летальність 1-2%).



Віспяна пурпура

Віспяна пурпура (віспа геморагічна рання, віспа червона): тяжка форма (майже завжди смертельна), як правило рідко зустрічається. Характеризується значними крововиливами на шкірі, слизових поривах та ШКТ. Спостерігалась у 2% випадків віспи в Індії. В продромальному періоді наявна тривала гарячка з незначною, або без ремісії, сильним головним болем, занепокоєністю, прострацією, значною інтоксикацією, виникненням пурпури на шкірі та слизових оболонках та різким зниженням серцевої діяльності. Смерть настає на 5 та 7 день захворювання, коли на шкірі присутні декілька віспин.

Віспяна пурпура

- блискавична
 - Везикули не виражені
 - Дуже рідкісні випадки
 - Летальні наслідки



Віспяна пурпура

Менш ніж 3% усіх випадків

- 2 типи (рання та пізня)
- Часто загибель відбувається ще до проявів ураження на шкірі



Зливна віспа

Клінічна форма натуральної віспи, що відрізняється тяжкою інтоксикацією, швидким дозріванням елементів висипу та їх злиттям и утворенням обширних гнійних ділянок.

- **Напівзливна віспа**

- Пустули починають зливатися



- **Зливна**

- Пустули з'єднуються і зливаються



Форми віспи



Злоякісна зливна віспа

- **Злоякісна зливна віспа:** тяжка форма з високими показниками смертності. Віспини залишаються плоскими не збільшуються у розмірі (не випинаються) . Спостерігалась у 5-10% випадків віспи в Індії. Симптоми в продромальному періоді суворі і тривають 3-4 доби, лихоманка триває впродовж всього захворювання і характеризується інтоксикацією, висип утворюється повільно; висип містить невелику кількість рідини без заглиблення в центрі; віспини м'які та бархатисті на дотик. Більшість випадків смертельні.

Чорна віспа

- *Віспа геморагічна пустульозна* (v. haemorrhagica pustulosa; син.: В. геморагічна вторинна, В. геморагічна пізня, В. чорна).
- При **геморагічній формі** хвороби («чорна віспа») порожнини пухирців та пустул містять домішки крові, яка змінює свій колір до чорного.

Віспа без висипу

- *Віспа без висипу* (v. sine exanthemate) — клінічна форма натуральної віспи, що протікає без розвитку висипу при слабко виражених явищах інтоксикації.
- *Віспа фарингеальна* (v. pharyngealis) — різновид віспи без висипу, що характеризується ураженням оболонок зіву та глотки, а також явищами ларингиту.

Біла віспа



(біла віспа, *variola minor*, *paravariola*).

Збудник алястріма розмножується в КК та викликають ЦПД при нижчих температурах ніж вірус натуральної віспи.

летальність 1-2%; Інкубаційний період при алястрімі становить до 21 дня, найчастіше – 14-15 днів.

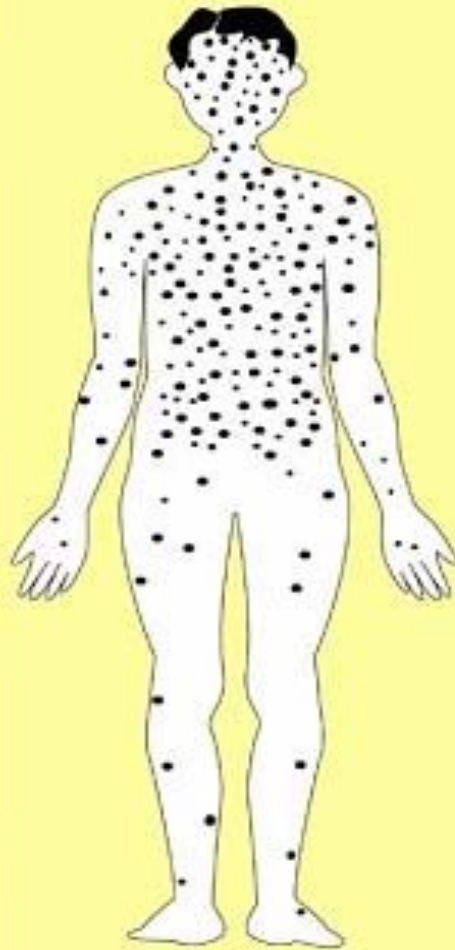
Захворювання характеризується підвищенням температури, висипанням, що розпочинається на 2-5 день хвороби. Пустули підсихають швидше, ніж при віспі, хворі видужують на кінець другого тижня. Стійких рубців, як при натуральній віспі, часто не залишається.

Коли ж хворий є заразним?

- У деяких випадках з початком продромального періоду (до початку лихоманки), проте найбільш заразливий з появою висипу.
- На щастя, у період висипу хворий настільки слабкий, що не може активно спілкуватися.
- Хворий є заразним до звільнення від останньої корки.



Натуральна віспа



Вітряна віспа

Вітряна віспа



Риси відмінності

Ознаки	Натуральна віспа	Вітряна віспа
Гарячка	2-4 дні до висипу	Під час висипу
Висип	Віспинки однієї стадії	віспини різних стадій
Розвиток	Повільний	Швидкий
Розташування	Руки та ноги	Тіло
На підошвах та долонях	Присутні	Відсутні
Летальність	Більше 10%	Дуже рідко

Лабораторна діагностика натуральної віспи

Матеріал для дослідження

Клінічний: вміст пустул, лусочки та корки шкіри та слизових оболонок.

Секційний: шматки ураженої шкір, легені, селезінка.

Сироватка крові

Методи дослідження

Експресні

Непряма ІФ, ЕМ (але не в стадії утворення пустул), ІФА, ПЛР (РЗГА, РЗКБ включення Гварнієрі)

Вірусологічні

Виділення вірусу на КЕ (11-12 денні) та КК (HeLa, Her-1, Her-2, J-96, FL).

Серологічні

Приріст Ат у РГГА, РЗК, РН

Індикація

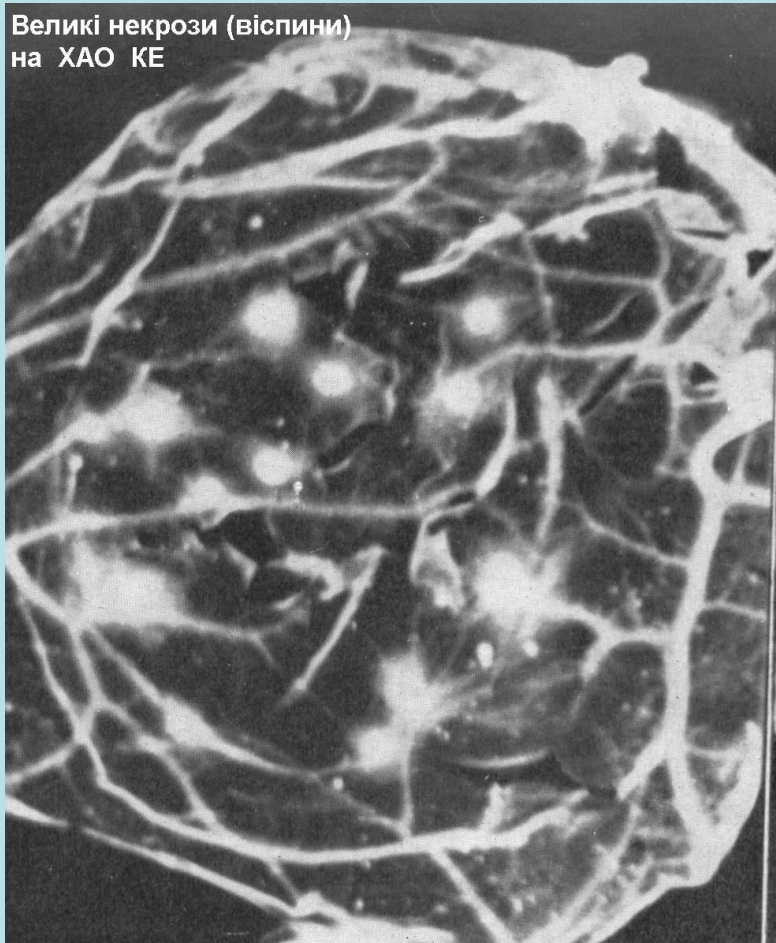
За **цпд** – через 24-30 год. з'являються зони проліферації, в подальшому спостерігаються некротичні зміни тканин.
У **КЕ** – дрібні щільні білі вогнища ураження з чіткими границями, які іноді обмежені прозорою зоною.

Ідентифікація

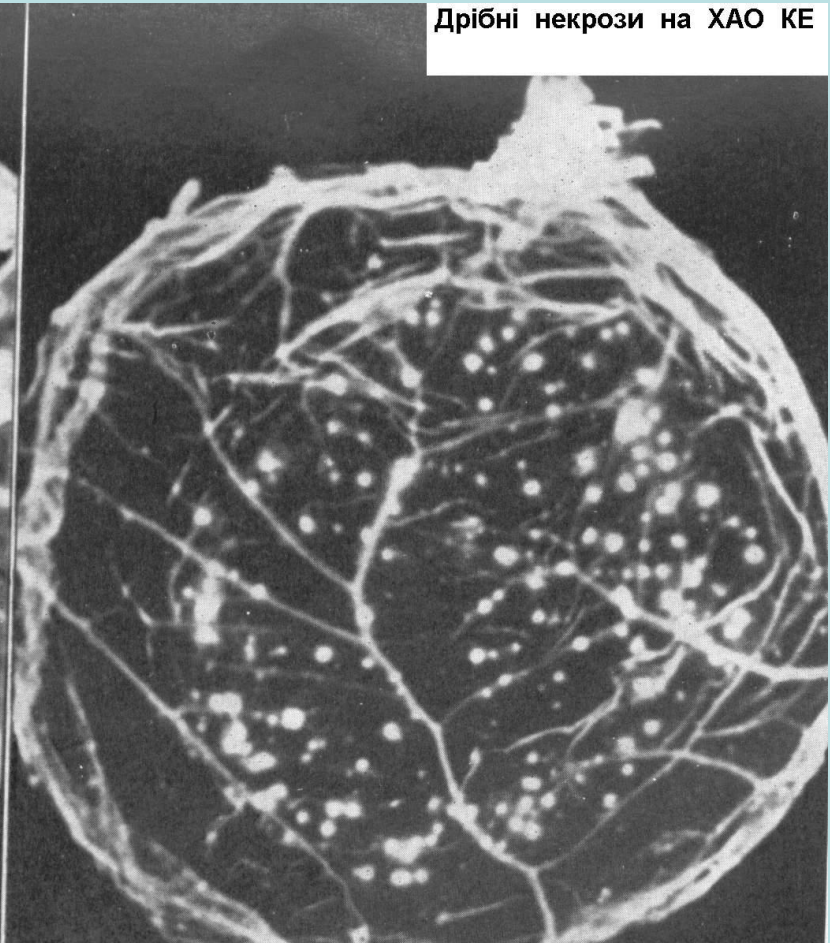
ГА, РГА_{адс}, ІФ

Зміни на ХАО

Великі некрози (віспини)
на ХАО КЕ



Дрібні некрози на ХАО КЕ



Терапія

- Метисазон (група β -тіосемікарбозони) – лікування та профілактика осіб, що мало контакти з хворими.
- Симптоматична та патогенетична.

Профілактика

- Дермальна вакцина
- Водиться в глибокі шари епідермісу за допомогою розгалудженої голки або шляхом скарифікації шкіри.
- Варіант вірусу (***Variola vaccinae***), що використовується для вакцинації, відрізняється від вірусу віспи корів, що спочатку застосовував Дженнер.
- До відміни вакцинування в СРСР існувала схема вакцинації:
 - 1 доза – при народженні;
 - 2 та 3 доза – через 8 та 16 років;
- Віспа відноситься до карантинних інфекцій.
- Основні заходи у випадку розвитку загрози поширення - карантинні заходи та вакцинація.

Основні ускладнення після вакцинації

1. Шкірно-слизові

Екзема

- Розвивається у вакцинованих осіб або у невакцинованих при контактах з особами, уякі хворіли на екзему

Прогресуюча вакцинія (вакцинія – дерматоз, що виникає як ускладнення після вакцинації некроз -vaccinia necrosum)

- Виникає у осіб з імунодефіцитами або тих, у кого є дефекти в гуморальній імунній відповіді (продукція антитіл)
- Локальні ураження в зоні вакцинації, ураження шкіри прогресують доки пацієнт не гине, як правило через 2-5 міс.пізніше.

Генералізована вакцинія

- Вникає у здорових осіб
- Характерні симптоми розвиваються протягом 6-9 днів після вакцинації, проявляються у вигляді генералізованого висипу, який іноді вкриває усе тіло
- Прогноз сприятливий

2. З боку ЦНС

Поствакцинальний енцефаліт

- Найбільш серйозне ускладнення
- Існує 2 форми захворювання: 1 – спостерігається у дітей до 2 років, швидко розвиток + судоми; 2 - спостерігається у дітей після 2 років, стертий початок, з лихоманкою, головним болем та міалгією. Відсоток смертності близько 35%, загибель настає впродовж 1 тижня.

3. Інші органи та системи

Міокрадити, перикардит, нефрити, неврози, пневмонії, остіомієліти – часто закінчуються летально

Ураження плоду

Екзема



Прогресуюча вацінія



Вацінія
новонароджених



Екзема



Прогресуюча вацінія



Генералізована вацінія



Прогресуюча вакцинія



**Розвиток еритеми 1 міс після
вакцинування**



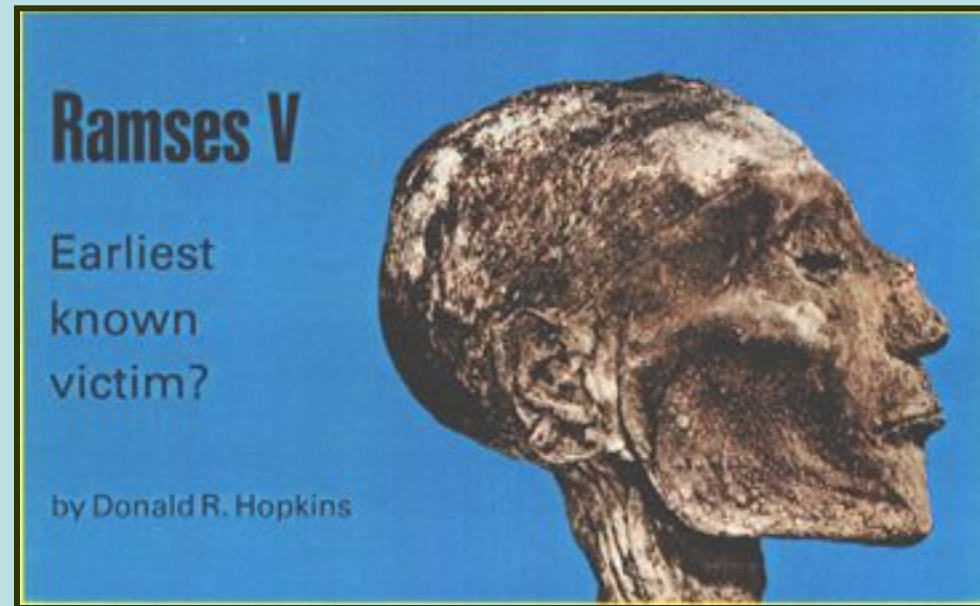
**Вторинне герпетичне
ураження**



Контактна вакцинія

Історія боротьби людства з віспою

- Перші згадки про віспу у Північній Африці 10 000 р. до н.е.
- Ураження шкіри виявлені при дослідженні мумії Рамзеса V 1570 -1085 р. до н.е. (1160 р. до н.е.)



Історія появи віспи

- Натепер достеменно невідомо час появи віспи. (68-16 тис. років тому).
- 2 клади:
 - 1. *variola major* V-XVI
 - 2. *variola minor* (alastrim) XV до н.е. – VII н.е. розійшлася на дві субклади у XIII ст.

Раніш вважалось, що “батьківщиною” віспи була

- або Африка (Єгипет, 3730-3710 рр. до н.е.)
- або Азія (Китай, 3000 р до н. е.).

За даними генетичних досліджень вірус натуральної віспи подібний до вірусу віспи верблюдів. Ймовірно він перейшов до людини від верблюдів у близькосхідному регіоні на початку н.е.

一子九歲

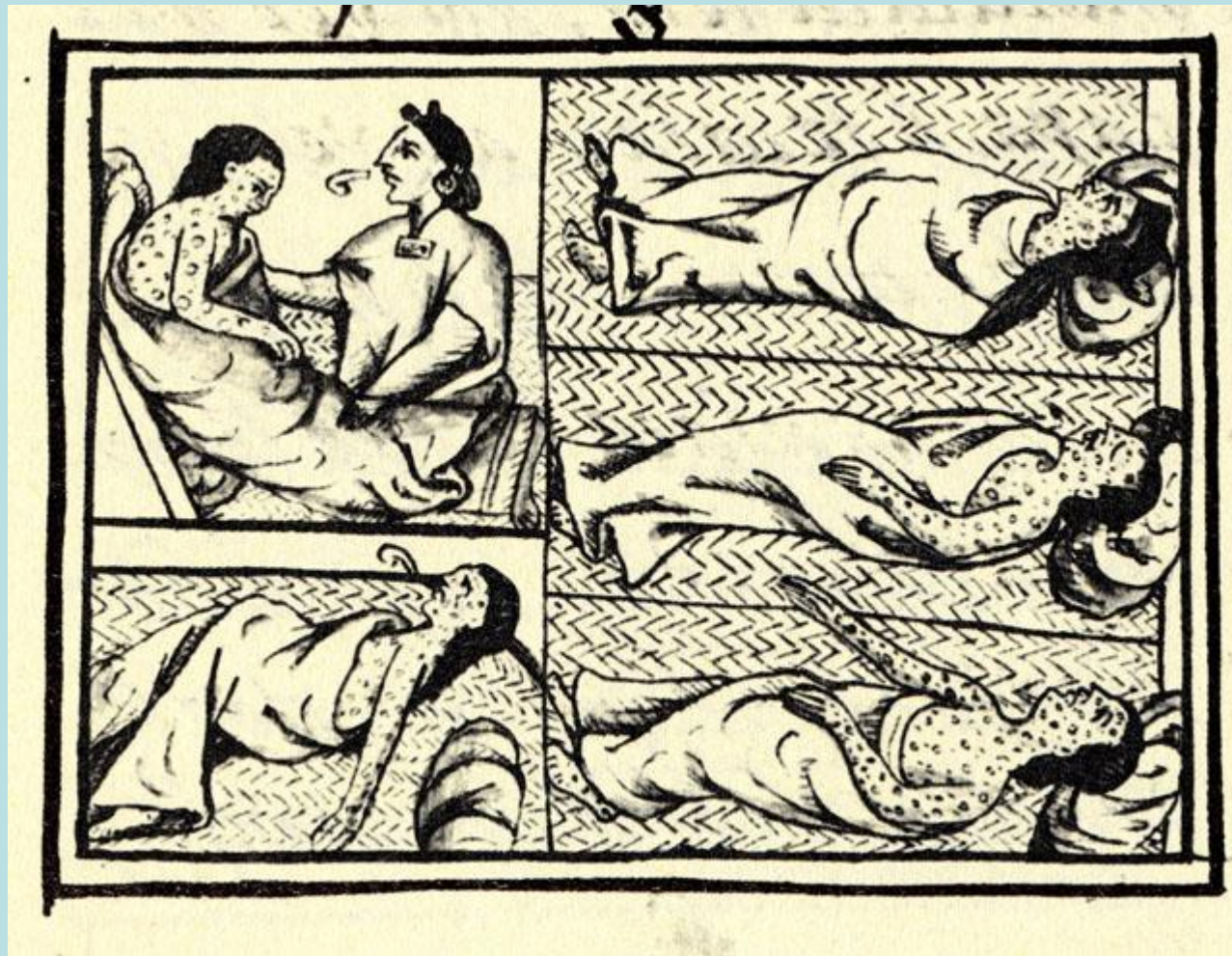


毒湧掀腫痘形十六

Історія появи та поширення віспи

- Вперше епідемія чорної віспи зареєстрована в Китаї у IV ст, а в Кореї у сер VI.
- У 737 р від віспи загинуло 30% населення Японії.
- В індії богиня віспи - Маріатале.
- З Індії віспа завезена в інші країни віськами Олександра Македонського.
- Згадки про віспу у Біблії.
- 4 ст. н.е. – відомості про ваїспу на Аравійському пів – о-ві. Згадки про віспу у Корані.
- Араби при завюваннях у VII –VIII ст. рознесли віспу від Іспанії до Індії.
- 6 ст. н.е. – середземноморські країни
- З VI ст. віспа фігурує під назвою variola
- Класичний опис хвороби дав арабський лікар Разес (850-928 р. н.е.)
- 13 ст. н.е. - в Європу при хрестових походах
- 16 ст. н.е. – в Америку при іспанській колонізації.

- Із вторгненням арабів віспа з'явилася на берегах Середземного моря, а потім проникла на Сицилію, Іспанію (у 711р.), Італію та Францію. У
- У 15-18 ст. епідемії віспи в Європі уносили до 1,5 млн. осіб при 12 млн. хворих.
- Під час іспанської колонізації віспа в 16 ст. була завезена в Америку.
- У 1517-1518 рр. епідемія віспи панувала в Гаїті та Сан-Домінго, а в 1520 р. була занесена в Мексику.



- Супровідні малюнки до Флорентійського кодексу: індієць науа страждає на віспу (епоха завоювання іспанцями центральної Мексики).

- У 1610 р. віспа занесена у Сибір.
- 1763 р. Сер Джефрі Амерст застосував ковдри, заражених віспою для знищення індіанців
- У XVI та XVII ст. віспа була звичайною. Хворобою в Європі, що відігравала суттєву роль у уповільненні темпів зростання населення.
- Максимум захворюваності на було зареєстровано у XVIII ст., коли загинуло 10% населення Землі.
- 18 ст. у Центральній Європі 400 тис. загиблих від натуральної віспи.
- Відсоток смертності, 20-60%, ускладнення: шрами та сліпота.

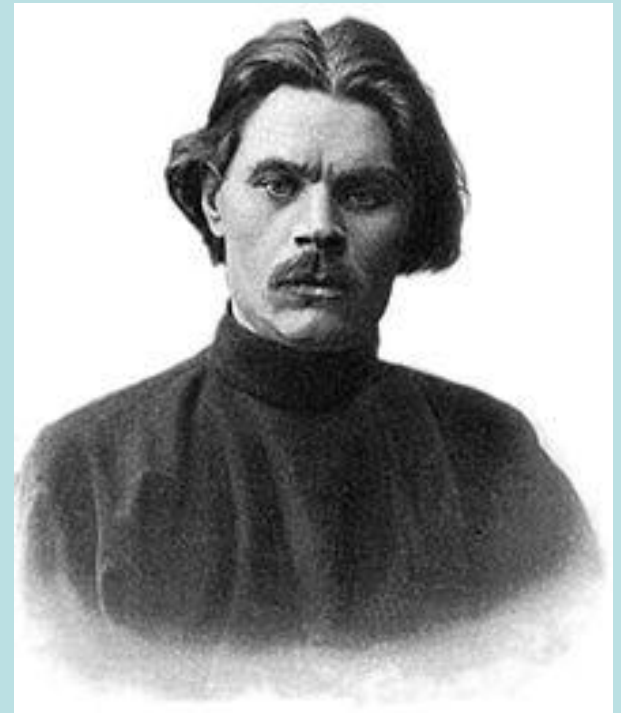
Жертви віспи

- Людовик XV
- Марія II Стюарт
- Йосиф 1
- Петро II
- Єлизавета I
- Японські імператори: Гокомьо, Хігасіяма, Комей
- В.Ф. Коміссаржевська



Видатні особи, що перехворіли на віспу

- Анісімова Д.А.— поетеса Російської імперії, що засліпла в результаті хвороби.
- Єлизавета I (королева Англії)
- Мірабо – діяч французької революції
- Микола Гнедич — засліп на одне око (*Крив был Гнедич поэт, преложитель слепого Гомера ... — эпиграмма Пушкина*)
- Й. Сталін
- Карбишев Д.М.
- Чарская Л.А.
- Греч Н.І.
- Глінка С.М.
- Максим Горький



Історія боротьби людства з віспою

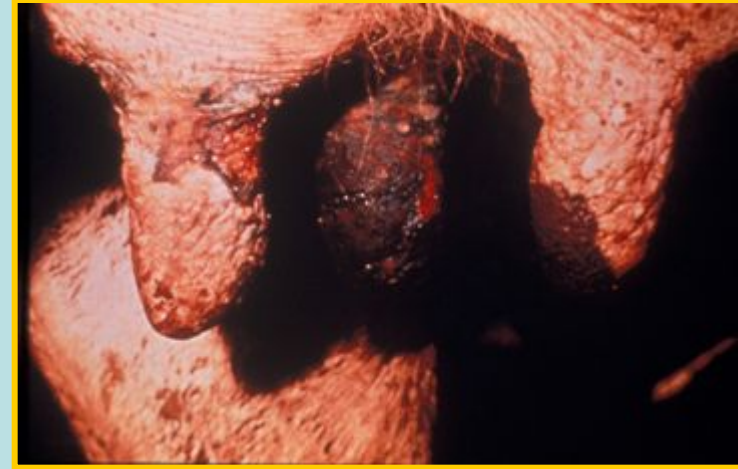
- Думку про заразливість віспи вперше висловив арабський лікар Авіцена.
- З епохи Відродження лікарі почали шукати шляхи боротьби з віспою.
- Італійський вчений Джироламо Фракасторо
- Голандський лікар Бургава
- Сиденгам диференціював віспу від кору.
- З XVII ст. для боротьби з віспою почали застосовувати ізоляцію хворих та організацію спеціальних віспяних будинків.
- В Індії вперше почали використовувати інокуляцію (щеплення) для штучного в

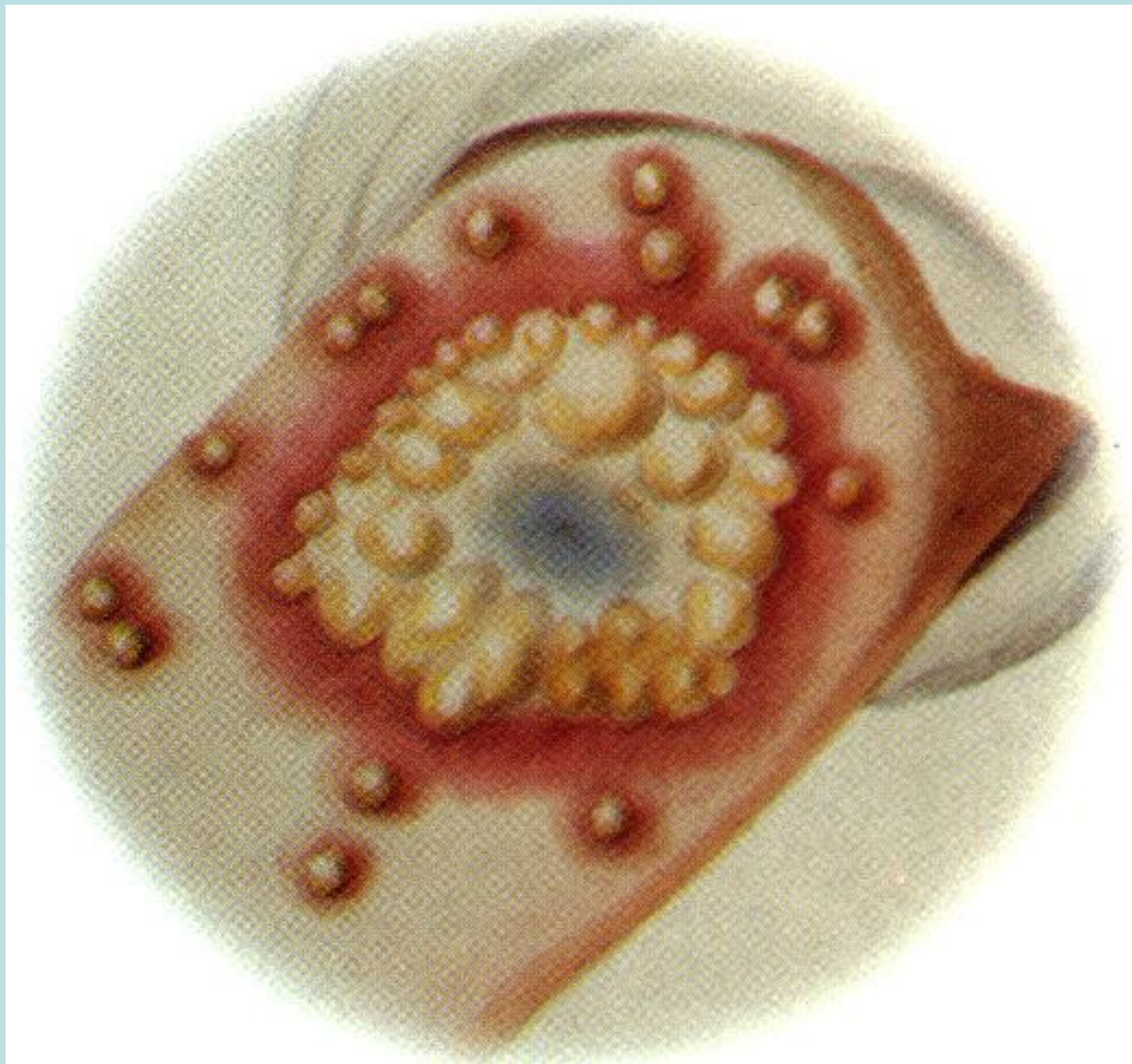
Варіоляція

- Варіоляцію почали проводити у Європі на початку 18 ст.
- Леді Марі Уортлі Монагю у 1718 р. інокулювала свого 5 річного сина, а у 1721 р. - дочку
- 1745 р. у Лондоні розпочато варіоляцію і створено інститут варіоляції

Варіоляція

- 1721 р. варіоляцію почали проводити у США.
- 1765 р. – перші спроби пов'язати захворювання на коров'ячу та натуральну віспу.
- 1777 р. Джордж Вашингтон провів варіоляцію своїх солдатів.



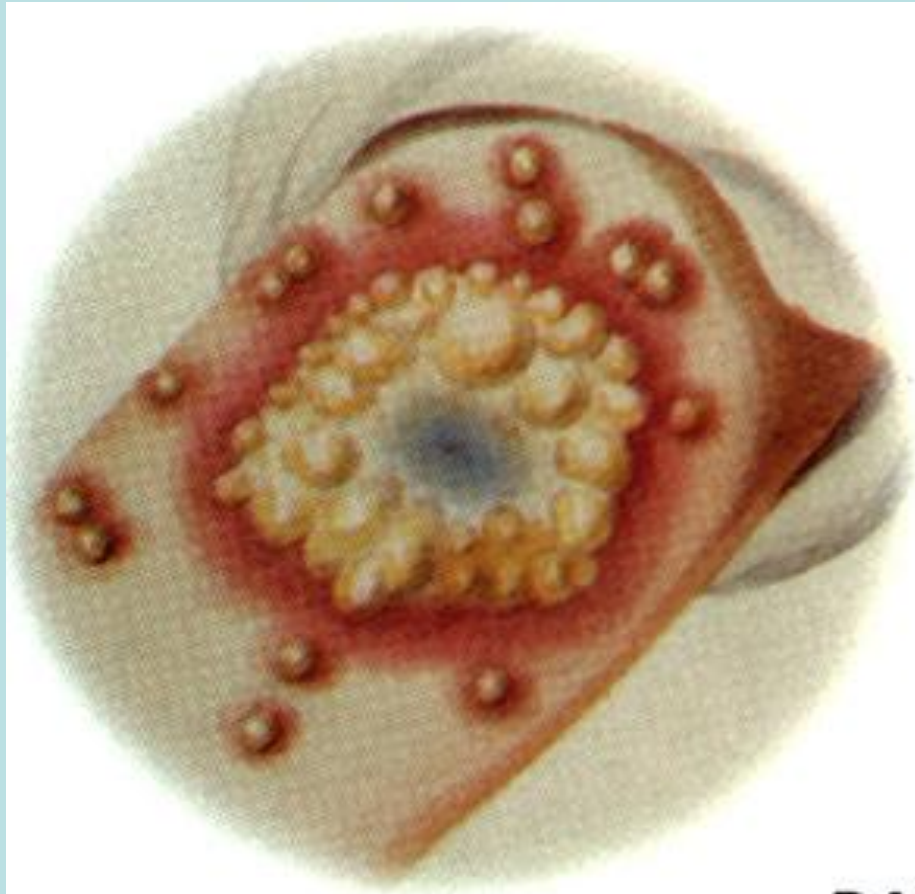


Вакциція

- 1796 р. – Едвард Дженер розробив новий метод захисту від захворювання на натуральну віспу – вакцинацію
- 1 ліпня 1796 р. Дженер заразив 8-річного хлопчика Джеймса Фіпса віспою (попередньо ввівши збудника коров'ячої віспи)



AN
INQUIRY
INTO
THE CAUSES AND EFFECTS
OF
THE VARIOLÆ VACCINÆ,
A DISEASE
DISCOVERED IN SOME OF THE WESTERN COUNTIES OF ENGLAND,
PARTICULARLY
GLOUCESTERSHIRE,
AND KNOWN BY THE NAME OF
THE COW POX.
BY EDWARD JENNER, M. D. F. R. S. &c.
— QUID MORIS CERTIUS IPSES
REMEDIIS EARUM POTEST, QUO VERA AC FALSA NOTEMUS. —
LUCRETIVS.
London:
PRINTED, FOR THE AUTHOR,
BY SAMSON LOW, N^o. 7, SERVICK STREET, SOHO:
AND SOLD BY LAW, AVE-MARIA LANE; AND MURRAY AND HIGGLEY, FLEET STREET.
1798.



варіоляція

DAY 14

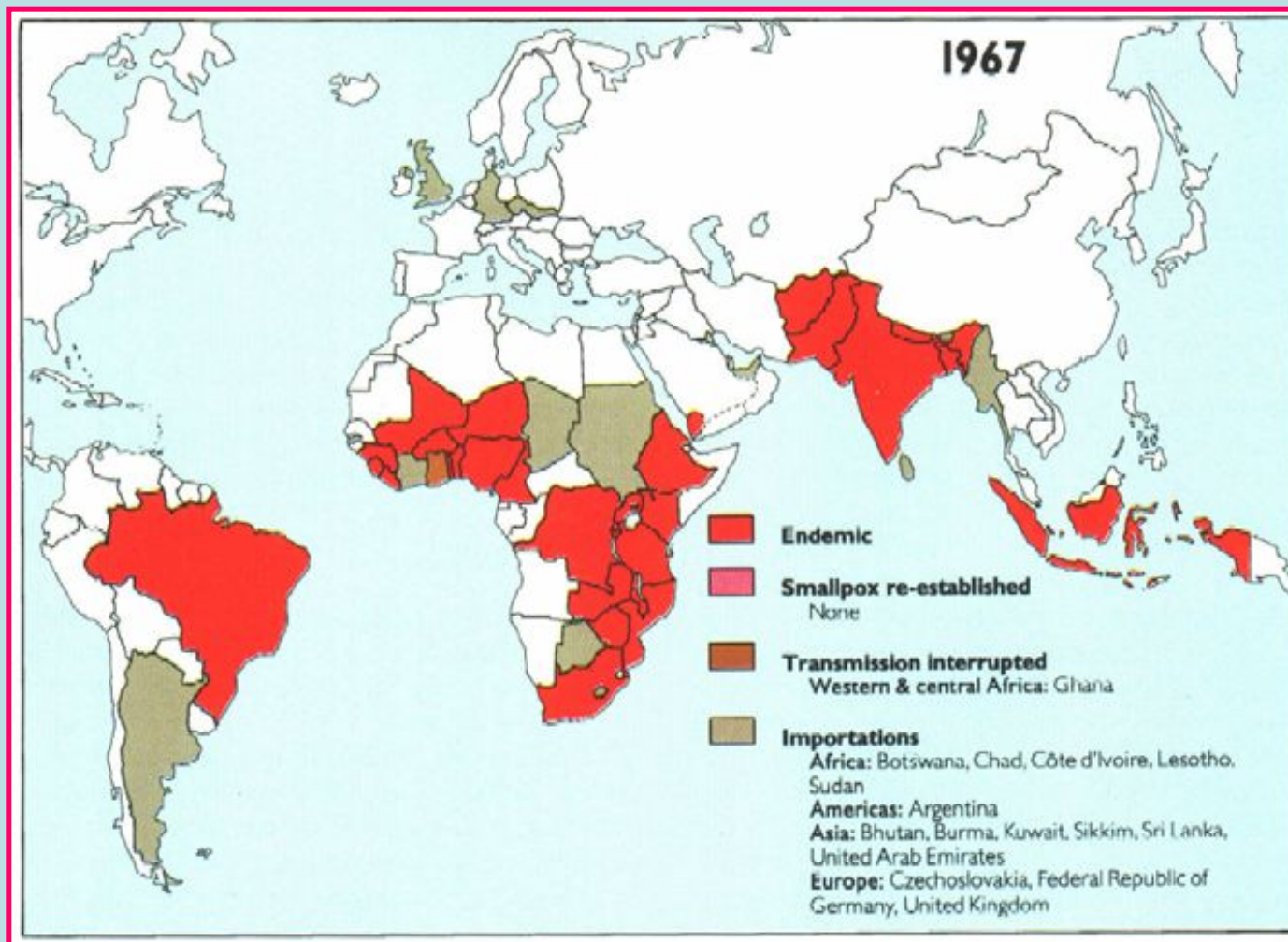


вакцинація

Вакцинція

- З 1808 р. в Англії вакцинування проти віспи – державна справа.
- 10 квітня 1919 р. – “Декрет про обов'язкове віспощеплення”- 1936 р. ліквідація віспи у СРСР.
- У 1959-60 роках в Москві спалах віспи (віспа завезена московським художником Кокорекиним після відвідування Індії).

У 1958 р. ВООЗ започаткувала всесвітню компанію з ліквідації віспи у світі



AVOID SMALLPOX



BE VACCINATED TODAY

A MESSAGE FOR YOUR GOOD HEALTH
FROM YOUR NIGERIAN RED CROSS

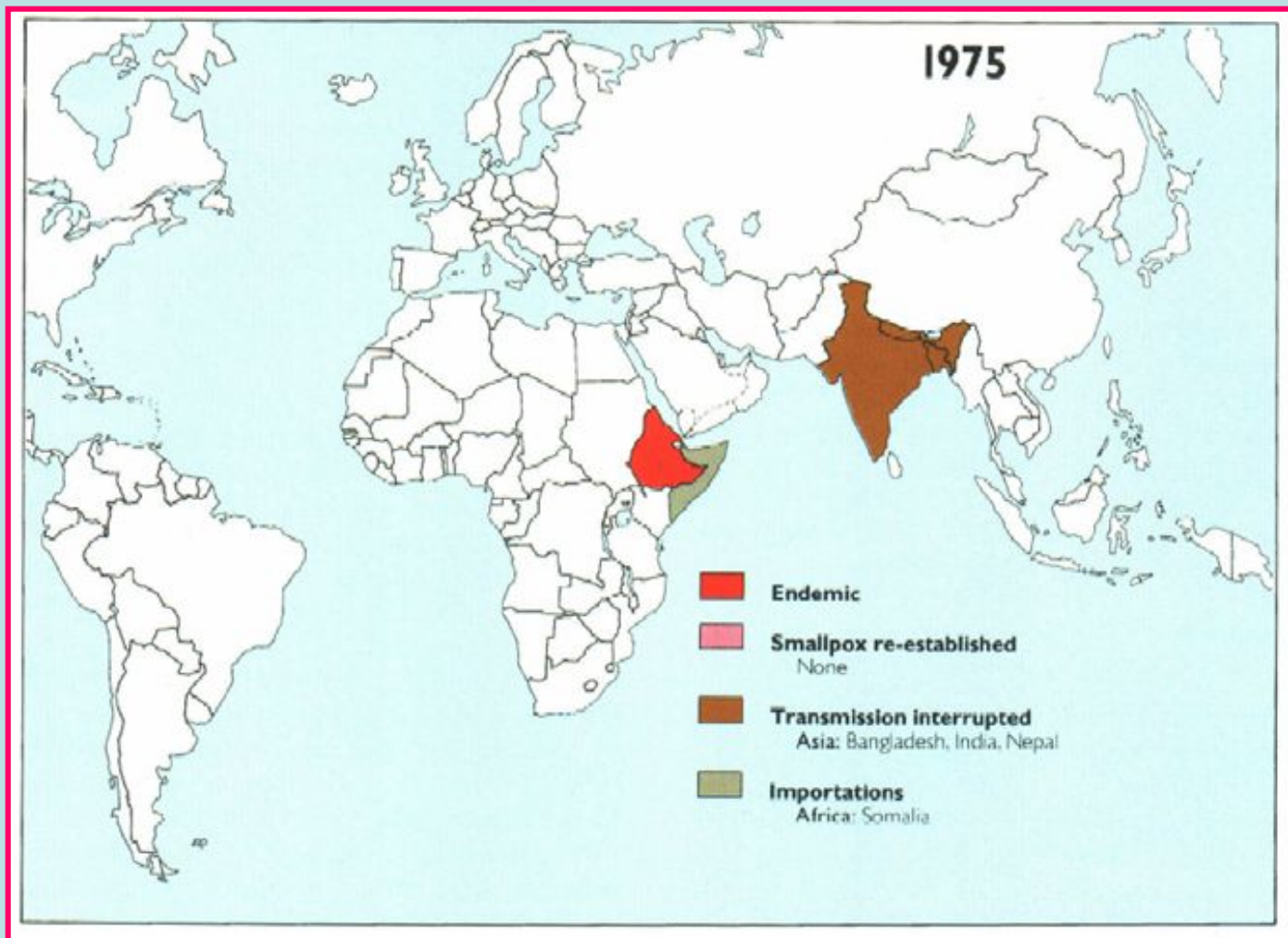


ISSUED BY THE PUBLIC HEALTH DEPARTMENT, LAGOS

SCREEN PROCESS PRINTED BY THE FEDERAL MINISTRY OF INFORMATION

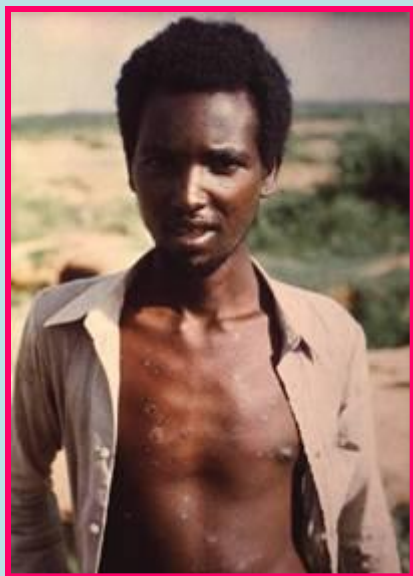
За 5 років (до 1972 р.)
- кількість ендемічних
за віспою країн
знизилося з 30 до 7.
- кількість випадків
захворювання
знизилася з 2.5 млн.
до 150 тис.

Продовження програми ВООЗ по ліквідацію віспи у світі



Ліквідація віспи

- 26 жовтня 1977 р. – останній випадок віспи
- 8 травня 1980 р. офіційна заява ВООЗ про ліквідацію віспи



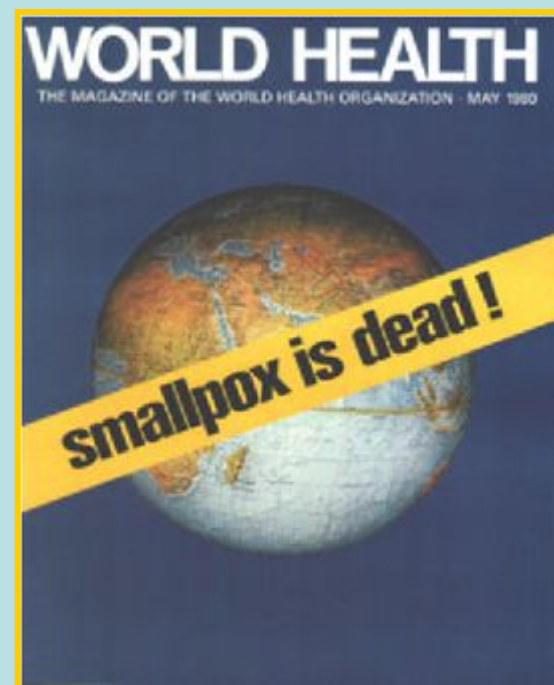
1977 р.
Останній
випадок
природного
зараження на
білу віспу
(*Variola
minor*), Сомалі



1975 р.-
останній
випадок
зараження
на чорну
віспу
(*Variola
major*),
Бангладеш

Ліквідація віспи

- 1967 р.
 - 10 млн. випадків захворювання
 - 2 млн. загиблих
- 1967-1980 рр. 300 млн. \$
(24 млрд. \$ витрачено на те, щоб людина досягла місяця).
- 1972 р. - Остання вакцинація у США.
- 1980 р. (до травня) – остання вакцинація у СРСР.



Вакцинація сьогодні

- Рутинна вакцинація у США закінчилася у 1972 для дітей та у 1976 для медичних працівників; у СРСР- у 1980 р. До кінця 1984 р. обов'язкова вакцинація населення проти віспи була припинена в усіх країнах світу, а з 1991р. – військових контингентів.
- Вакцинацію рекомендовано проводити дослідникам, що працюють в лабораторіях з вірусом натуральної віспи та віспи мавп та ін. патогенними для людини ортопоксвірусами, а також членам бригад, що обстежують вогнища віспи мавп (кожні 3 роки).
- З 13 грудня 2002 р., президент Буш започаткував у США вакцинацію всіх військовослужбовців після того, як терористами були розіслані листи зі спорами сибірської виразки.
- З дозволу ВООЗ вірус віспи залишили ГНТЦ “Вектор” (м. Кольцово, Новоросійськ, Росія) та в Центрі по боротьбі з хворобами (м. Атланта, США).
- Питання про остаточне знищення зразків віспи залишається відкритим до 2014 року.

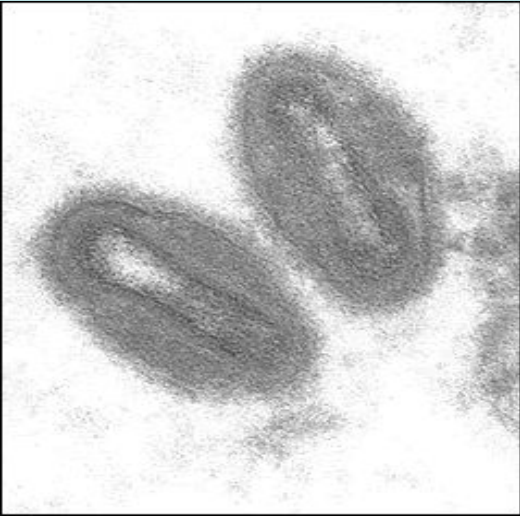
Теоретичні шляхи
повернення віспи?

Віспа мавп

Вірус вперше виділений у 1958 р. Під час спалаху захворювання з генералізованим висипом серед яванських макак у Інституті сироваток (Копенгаген).

Природний резервуар – африканські гризуни (г.ч. білки), що активно задіяні у циркуляцію вірусу. Встановлено й носійство при безсимптомному перебігу. Люди заражаються при відлові та вживанні в їжу термічно необробленого м'яса.

Захворювання зустрічається в Африці в зоні дощових лісів екваторіального кліматичного пояса: Дем.Респ.Конго, Ліберія, ЦАР, Габон, Камерун, Нігерія, Кот-Д'Івуар, Сьєрре-Леоне, Заір.



Віспа мавп



- Більш ніж 90% захворілих – діти до 15 років.
- Інкубаційний період близько 12 діб(7-21 діб).
- Генералізований віспоподібний висип та ін. симптоми, характерні для натуральної віспи: гарячка, головний біль, лімфоаденопатія, потовиділення. Генералізована лімфоаденопатія – 86,4%.

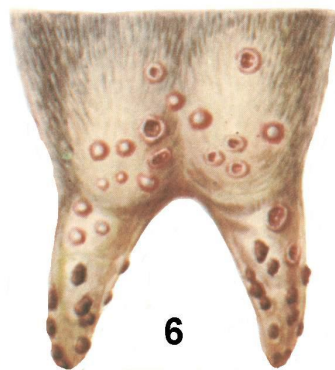
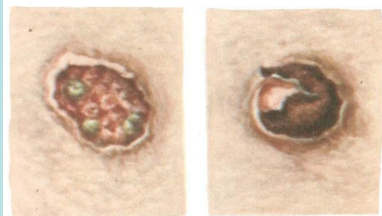
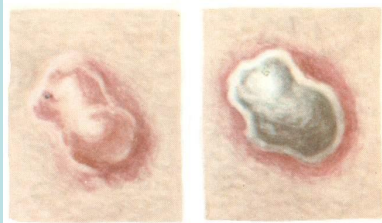
Віспа мавп

- Особливість – лімфаденіти: підщелепні, шийні, пахвові, пахові, які з'являються одночасно з гарячкою, за 1-2 доби до висипу.
- Летальність - 4-33%, в сер. – 9,8%.
- Ускладнення – вторинна бактеріальна інфекція шкіри, бронхопневмонія, діарея, кератити, часто з втратою зору.
- Вакцинація проти віспи попереджує захворювання віспою мавп.
- До 1981р. вважали, що віспа мавп не передається від людини до людини. Пізніше це було спростовано, можливо через зниження колективного імунітету до віспи в наслідок зупинення вакцинації.
- Це ставить під сумніви результати ліквідації віспи в світі і в перспективі створює загрозу її епідемічного поширення в умовах відсутності імунітету у населення земної кулі.

Віспа у тварин

До віспи сприйнятливі вівці, свині, кози, велика рогата худоба, верблюди, коні, кролі, з птиці — кури, індики, голуби. Більш злоякісно і з високою летальністю (20 — 90%) хворіє молодняк, особливо в разі ускладнення секундарною мікрофлорою.

Інкубаційний період 4-16 днів (ВРХ до 5днів; овець — 8; свиней - 2-7; птахів — 7-20 днів).



Віспа курей

Інкубаційний
період триває
15—20 діб.
Супроводжується
віспяною
екзантемою чи
дифтероїдними
ураженнями.

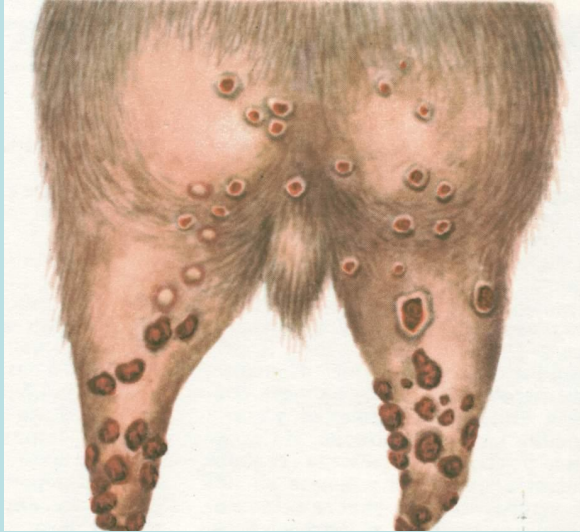
Патзміни при віспі птахів



Віспа овець



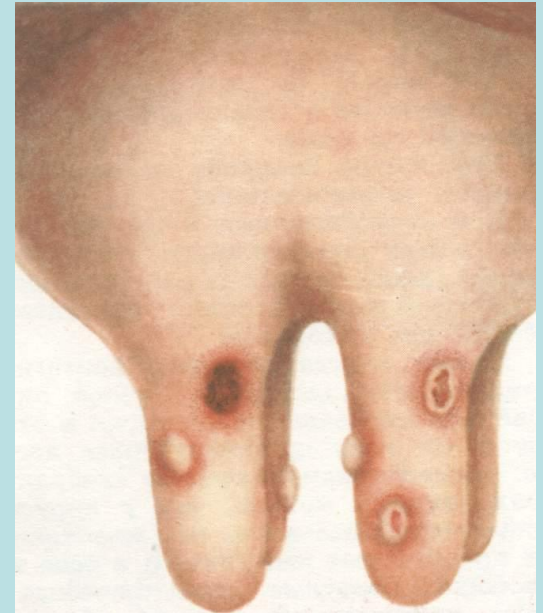
Віспа кіз



Висококонтагіозна особливо небезпечна хвороба, що характеризується гарячкою і освітою в епітелії шкіри і слизових оболонках папульозно-пустульозні ураження.

Хвороба широко поширена в Туреччині, Ірані, Пакистані, Афганістані, Індії, Марокко, Алжирі, Тунісі, Лівії, Кувейті та багатьох інших країнах Азії і Африки.

Віспа ВРХ



Віспа верблюдів



Віспа свиней



Ектромелія мишей



Контагіозний моллюск *molluscum contagiosum*



Захворювання виникає, переважно, в дитячому та юнацькому віці. У людей середнього та похилого віку з алергічними захворюваннями та імунодефіцитами.

Механізм передачі – контактний (в.ч.статевий), контактено-побутовий. Часто діти заражаються в плавальних басейнах.

Інкубаційний період – 2тиж- дек. міс.