

МИНИСТЕРСТВО СЕЛЬСКОГО ХОЗЯЙСТВА И ПРОДОВОЛЬСТВИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ

УЧРЕЖДЕНИЕ ОБРАЗОВАНИЯ
«ВИТЕБСКАЯ ОРДЕНА «ЗНАК ПОЧЕТА» ГОСУДАРСТВЕННАЯ
АКАДЕМИЯ ВЕТЕРИНАРНОЙ МЕДИЦИНЫ»

Кафедра микробиологии и вирусологии

**ВИРУСОЛОГИЯ.
ГЕРПЕСВИРУСНЫЕ ИНФЕКЦИИ
СЕЛЬСКОХОЗЯЙСТВЕННЫХ ЖИВОТНЫХ**

Учебно-методическое пособие

для студентов по специальностям «Ветеринарная медицина»,
«Ветеринарная санитария и экспертиза», «Ветеринарная фармация»,
слушателей факультета повышения квалификации и переподготовки кадров

Витебск
ВГАВМ
2022

УДК 619:616.98:578.825.1

ББК 48.731.2

В52

Рекомендовано к изданию
методической комиссией факультета ветеринарной медицины
УО «Витебская ордена «Знак Почета» государственная
академия ветеринарной медицины»
от 15 июня 2022 г. (протокол № 5)

Авторы:

доктор ветеринарных наук, профессор *И. А. Красочко*; кандидат ветеринарных наук, доцент *Р. Б. Корочкин*; магистр ветеринарных наук, ассистент *С. Н. Гвоздев*; кандидат ветеринарных наук, доцент *Ю. А. Столярова*; кандидат ветеринарных наук, доцент *О. С. Мехова*; магистр ветеринарных наук, старший преподаватель *А. Г. Кошнеров*

Рецензенты:

зав. отделом болезней птиц и пчел РУП ИЭВ им. С.Н. Вышелесского, доктор ветеринарных наук, профессор *И. В. Насонов*; зав. кафедрой клинической микробиологии, доктор медицинских наук, профессор *И. И. Генералов*

Вирусология. Герпесвирусные инфекции сельскохозяйственных животных : учеб.-метод. пособие для студентов по специальностям «Ветеринарная медицина», «Ветеринарная санитария и экспертиза», «Ветеринарная фармация», слушателей факультета повышения квалификации и переподготовки кадров / *И. А. Красочко* [и др.]. – Витебск : ВГАВМ, 2022. – 48 с.

Учебно-методическое пособие написано в соответствии с программой по дисциплине «Вирусология». Предназначено для студентов по специальностям 1-74 03 02 (7-07-0841-01) «Ветеринарная медицина», 1-74 03 04 (6-05-0841-01) «Ветеринарная санитария и экспертиза», 1-74 03 05 (6-05-0841-02) «Ветеринарная фармация», слушателей факультета повышения квалификации и переподготовки кадров.

Пособие приводит основные биологические свойства герпесвирусов, их роль в патологии сельскохозяйственных животных, описание основных герпесвирусных инфекций ветеринарного значения.

УДК 619:616.98:578.825.1

ББК 48.731.2

© УО «Витебская ордена «Знак Почета» государственная академия ветеринарной медицины», 2022

СОДЕРЖАНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	4
1. БИОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА ГЕРПЕСВИРУСОВ	5
1.1. <i>Морфология и общие биологические свойства герпесвирусов</i>	5
1.2. <i>Таксономия и систематическое положение герпесвирусов</i>	6
1.3. <i>Патогенные свойства альфагерпесвирусов</i>	8
1.4. <i>Латенция герпесвирусов</i>	10
2. ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА АЛЬФАГЕРПЕСВИРУСНЫХ ИНФЕКЦИЙ	12
3. ВИРУС ИНФЕКЦИОННОГО РИНОТРАХЕИТА КРУПНОГО РОГАТОГО СКОТА	15
3.1. <i>Таксономическое положение вируса</i>	15
3.2. <i>Геном, морфология и структура вируса</i>	16
3.3. <i>Экология и географическая распространенность вируса</i>	17
3.4. <i>Патогенные свойства вируса</i>	19
3.5. <i>Общая характеристика болезни</i>	22
3.6. <i>Лабораторная диагностика</i>	23
4. ВИРУС БОЛЕЗНИ АУЕСКИ	25
4.1. <i>Таксономическое положение вируса</i>	25
4.2. <i>Геном, морфология и структура вируса</i>	25
4.3. <i>Экология и географическая распространенность вируса</i>	27
4.4. <i>Патогенные свойства вируса</i>	31
4.5. <i>Общая характеристика болезни</i>	33
4.6. <i>Лабораторная диагностика</i>	36
5. ВИРУС ИНФЕКЦИОННОГО ЛАРИНГОТРАХЕИТА	37
5.1. <i>Таксономическое положение вируса</i>	37
5.2. <i>Геном, морфология и структура вируса</i>	37
5.3. <i>Экология и географическая распространенность вируса</i>	38
5.4. <i>Патогенные свойства вируса</i>	41
5.5. <i>Общая характеристика болезни</i>	42
5.6. <i>Лабораторная диагностика</i>	46
ЛИТЕРАТУРА	47

ВВЕДЕНИЕ

Герпесвирусные инфекции – группа болезней животных и человека, вызываемых вирусами из семейства *Herpesviridae*.

Данное семейство является одним из самых многочисленных в природе. Герпесвирусы обнаружены у насекомых, рыб, рептилий, земноводных и моллюсков, а также практически у всех известных видов птиц и млекопитающих. Считается, что каждый в отдельности вид позвоночных инфицирован несколькими видами герпесвирусов. По крайней мере, у каждого вида домашних животных, за исключением овец, известно как минимум одно серьезное герпесвирусное заболевание. В целом герпесвирусы в очень сильной степени адаптированы к своим индивидуальным хозяевам в результате длительной совместной эволюции. Это выражается в значительной инфицированности каждого в отдельности вида животных в природных условиях, а также невысокой степени клинической выраженности герпесвирусных инфекций. За некоторыми исключениями – в частности, отдельных представителей подсемейства альфагерпесвирусов, герпесвирусные инфекции вызывают тяжелую болезнь только у новорожденных животных, патологию развивающихся плодов, а также у животных с ослабленным иммунитетом либо у альтернативных видов хозяев (в результате межвидового перехода).

Известно, что слово «герпес» использовалось в медицине как минимум 2600 лет благодаря раннему описанию болезни, вызывающей экзему и рак кожи. В других источниках это слово до сих пор используется для описания различных типов заболеваний, включая опоясывающий лишай, лабиальную и генитальную форму герпесвирусной инфекции.

Согласно действующей вирусной таксономии все представители семейства *Herpesviridae* разделяются на 3 подсемейства: *Alphaherpesvirinae*, *Betaherpesvirinae* и *Gammaherpesvirinae*. Однако в современной номенклатуре герпесвирусы принято обозначать в соответствии с названием их хозяев с добавлением определенного порядкового номера: герпесвирусы свиней имеют обозначение SuHV (*Suid Herpesvirus*) с порядковыми номерами от 1 до 5; коровьи герпесвирусы обозначаются BoHV (*Bovine Herpesvirus*) с соответствующими номерами (1-6) и т.д.

Наибольшее значение в ветеринарии имеют инфекции, вызванные представителями подсемейства альфагерпесвирусов, из которых 3 рода (*Varicellovirus*, *Simplexvirus*, *Iltovirus*) содержат самое большее число патогенов. Данное пособие рассматривает сходные по патогенезу и клиническому проявлению альфагерпесвирусные инфекции сельскохозяйственных животных. Инфекции, вызываемые другими герпесвирусами, которые характеризуются развитием лимфопролиферативного синдрома (злокачественная катаральная горячка крупного рогатого скота, болезнь Марека птиц), в данном пособии подробно рассматриваться не будут.

1. БИОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА ГЕРПЕСВИРУСОВ

1.1. Морфология и общие биологические свойства герпесвирусов

Вирионы герпесвирусов являются сложноорганизованными и включают сердцевину (нуклеоид), капсид, тегумент и суперкапсид (рисунок 1). Нуклеоид состоит из вирусного генома, упакованного в виде единой линейной молекулы двунигчатой ДНК внутри белкового капсида, который у герпесвирусов человека имеет внешний диаметр примерно 125 нм и состоит из 162 полых капсомеров — 150 гексонов и 12 пентонов. Геном ДНК обернут вокруг волокнистой сердцевины, которая с помощью фибрилл прикреплена к внутренней стороне окружающего капсида. Капсид окружен слоем глобулярного материала, известного как тегумент, который окружен типичной липопротеиновой оболочкой с многочисленными небольшими шипами гликопротеина. Из-за переменного размера оболочки вирионы могут иметь диаметр от 120 до 250 нм.

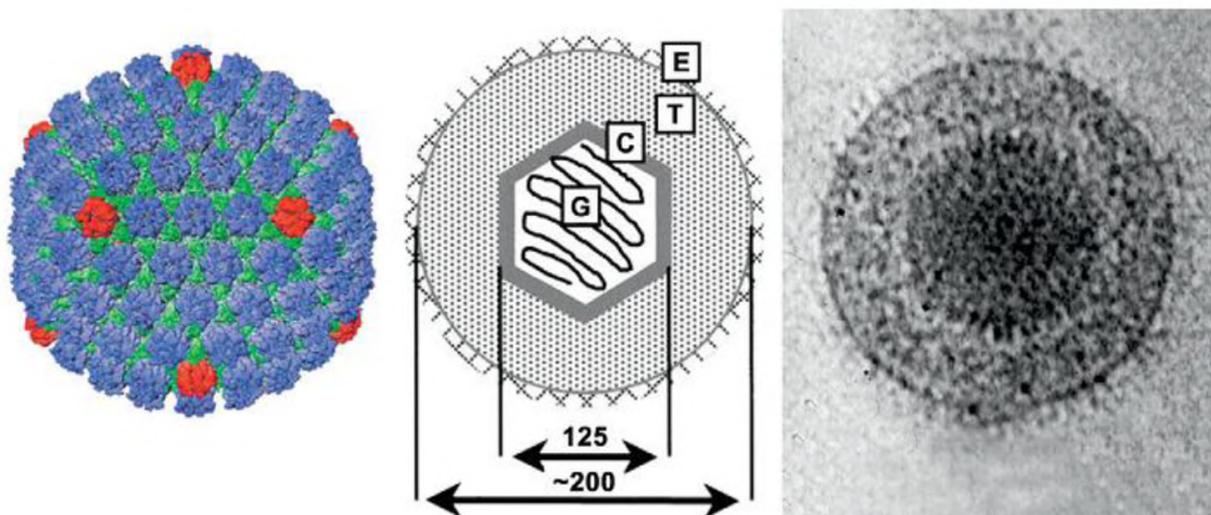


Рисунок 1 – Морфология герпесвирусов

Слева – реконструкция капсида вируса герпеса человека 1 (HHV-1): гексоны показаны синим, пентоны – красным, а триплексы – зеленым.

В центре – схематическое изображение вириона герпесвируса: G – геном, C – капсид, T – тегумент, E – суперкапсид.

Справа – изображение вириона HHV-1, полученное с помощью криоэлектронной микроскопии

[<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov>]

Антигенные отношения между герпесвирусами сложны; внутри отряда есть некоторые общие антигены, но разные виды имеют разные гликопротеины оболочки.

Вирионы герпесвирусов легко инактивируются и плохо выживают вне организма. В целом передача требует тесного контакта, особенно контакта со слизистыми оболочками (например, половой акт, облизывание и нюхание, как между матерью и потомством или между новорожденными). В больших, плотно ограниченных популяциях, таких как загон для откорма крупного рогатого

скота, свиноккомплексы и птичники, питомники, чихание и распространение капель на короткие расстояния являются основными способами передачи. Однако влажные и прохладные условия окружающей среды предоставляют патогену возможность передачи на большие расстояния, как это показано на примере вируса герпеса 2 овец, возбудителя злокачественной катаральной лихорадки крупного рогатого скота, связанной с овцами. Точно так же во время активных вспышек герпесвирусных инфекций у рыб возбудитель, попавший в воду, может быстро распространяться между особями в густо заселенных прудах. Кроме того, вертикальная передача от взрослых особей к потомству может быть основным способом персистенции герпесвирусов в популяциях животных.

Самая уникальная особенность герпесвирусов связана с их латенцией в организме пораженного хозяина и последующей реактивацией до рецидива инфекции. Их онкогенный потенциал и вирусная интеграция в хромосомы хозяина также делают их уникальными среди вирусов. У них довольно узкий круг хозяев, но из-за общего происхождения эволюции они также имеют общий потенциал заражения неспецифических хозяев.

1.2. Таксономия и систематическое положение герпесвирусов

Классификация герпесвирусов весьма сложна и неоднозначна. Все герпесвирусы имеют общую морфологию и сходные биологические свойства, но с учетом увеличения доступности данных о геномных последовательностях становится очевидным, что герпесвирусы разделяются на три различные генетические группы, которые связаны между собой только незначительно.

Таким образом, герпесвирусы недавно были отнесены к новому отряду *Herpesvirales* с 3 отдельными семействами: *Herpesviridae*, в который входят вирусы герпеса млекопитающих, птиц и рептилий; *Alloherpesviridae*, который включает герпесвирусы рыб и лягушек, и *Malacoherpesviridae*, содержащий вирус устриц (двустворчатых моллюсков).

Отряд *Herpesvirales* представляет собой довольно многочисленный таксон, который включает множество вирусов, которые потенциально могут инфицировать людей и почти все виды животных, включая насекомых, рыб, моллюсков, рептилий, птиц и, наконец, млекопитающих. Наиболее надежная классификация основана на анализе генома герпесвирусов, но все они имеют общие черты, а также структуру некоторых белков.

Семейство *Herpesviridae* далее подразделяется на 3 подсемейства: *Alphaherpesvirinae*, *Betaherpesvirinae* и *Gammaherpesvirinae*, которые включают различное число родов. Значительное количество герпесвирусов еще не отнесено к конкретным родам, поэтому уточнение их таксономического положения и дальнейшая их возможная реклассификация, несомненно, произойдут в ближайшем будущем, поскольку все большее число новых герпесвирусов, особенно изолируемых от эволюционно далеких видов животных-хозяев, обнаруживаются в последнее время.

Подсемейство *Alphaherpesvirinae* подразделяется на 4 рода: *Simplexvirus*, *Varicellovirus*, *Mardivirus* и *Iltovirus*. Прототипными вирусами этого подсемейства являются вирус герпеса человека 1 (вирус простого герпеса 1; род *Simplexvirus*), вирус герпеса человека 3 (вирус ветряной оспы; род *Varicellovirus*), вирус герпеса-2 птиц (вирус болезни Марека; род *Mardivirus*) и вирус герпеса-1 птиц (вирус инфекционного ларинготрахеита; род *Iltovirus*).

Подсемейство *Betaherpesvirinae* включает 4 рода: *Cytomegalovirus*, *Muromegalovirus*, *Proboscivirus* и *Roseolovirus*. В их числе герпесвирус человека-5 (цитомегаловирус), вирус герпеса грызунов-1, эндотелиотропный вирус герпеса слонов и герпесвирус человека-6, соответственно, считаются прототипными вирусами каждого из данных родов. Бетагерпесвирусы имеют очень ограниченный круг хозяев. Их репликативный цикл очень медленный, а лизис клеток задерживается. Вирусы могут оставаться латентными в секреторных железах, клеток почек, лимфоретикулярных и некоторых других тканях.

Наконец, подсемейство *Gammaherpesvirinae* включает 4 рода: *Lymphocryptovirus*, *Macavirus*, *Percaviru* и *Rhadinovirus*. Вирусы этого подсемейства имеют очень узкий круг хозяев, являются лимфотропными и персистируют в лимфоцитах. Некоторые из них связаны с онкогенной трансформацией лимфоцитов, особенно это характерно для герпесвируса человека-4 (вирус Эпштейна-Барра), который является причиной лимфомы Беркитта и карциномы носоглотки у людей; некоторые также вызывают цитоцидные инфекции в эпителиальных и фибробластных клетках. Гаммагерпесвирусы приматов и копытных животных, как правило, не считаются серьезными причинами заболеваний у своих естественных хозяев, но могут вызывать очень тяжелое лимфопролиферативное заболевание у гетерологичных, но родственных хозяев (злокачественная катаральная горячка крупного рогатого скота).

Филогенетический анализ указывает на существование общего предка всех современных герпесвирусов высших животных (млекопитающих и птиц) около 200 млн лет назад, имевшего морфологию вириона и репликативные механизмы, присущие его современным потомкам. Раннее разделение герпесвирусов (180–210 млн лет назад), давшее начало 3 подсемействам, происходило на основе адаптации к разным типам клеток, причем альфагерпесвирусы обособились первыми. Дальнейшая их эволюция носила видоспецифический характер и имела несколько бифуркационных ответвлений. Эволюция герпесвирусов млекопитающих происходила на протяжении последних 60–70 млн лет, то есть по времени совпадает с расцветом эволюции плацентарных животных на Земле после мел-палеогенового вымирания крупных рептилий, открывшего многочисленные экологические ниши для млекопитающих животных. Наиболее тесным родством обладают герпесвирусы копытных животных (рисунок 2).

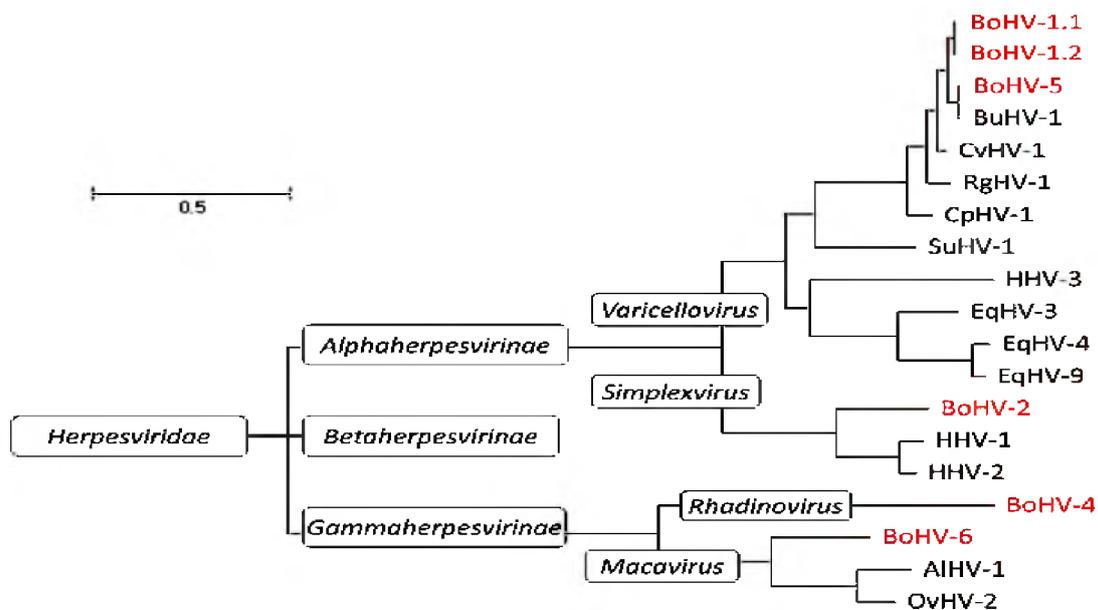


Рисунок 2 – Филогенетическое древо герпесвирусов копытных животных
BoHV – герпесвирус коров, *BuHV* – буйволов, *CvHV* – благородного оленя,
RgHV – северного оленя, *CpHV* – коз, *SuHV* – свиней, *HHV* – человека, *EqHV* – лошадей,
AIHV – антилоп гну, *OvHV* – овец
[\[https://www.researchgate.net\]](https://www.researchgate.net)

1.3. Патогенные свойства альфагерпесвирусов

Герпесвирусы обладают многими особыми инфекционными характеристиками, которые делают их универсальными патогенами. Большинство альфагерпесвирусов быстро репродуцируются, лизируют инфицированные клетки и вызывают латентные инфекции, главным образом, в сенсорных ганглиях. Некоторые альфагерпесвирусы, такие как вирус болезни Ауески, имеют широкий спектр патогенности, тогда как большинство остальных сильно ограничены в своем естественном диапазоне хозяев, что позволяет предположить, что все альфагерпесвирусы эволюционируют в ассоциации только с одним хозяином. В целом, практически все члены семейства *Herpesviridae* являются строго специфическими агентами своих хозяев, и только отдельные из них обладают способностью преодолевать межвидовые барьеры.

Герпесвирусы животных вызывают тяжелые заболевания, которые влияют не только на клинический и эпизоотологический статус поголовья, но также имеют большое экономическое значение.

Альфагерпесвирусы уникальны в своих патогенных свойствах, так как для них характерен двойной тропизм. Цитолитическую инфекцию они инициируют в эпителиальных клетках, преимущественно внешних слизистых оболочек, инфицирование которых связано с попаданием герпесвируса в организм животного, а также с вирусовыделением. Другими клетками-мишенями являются нейроны периферической и центральной нервной системы. Инфекция нервных клеток чаще не является цитолитической, за исключением репродукции в центральной нервной системе. Наоборот, в нейронах альфагерпесвирус иницииру-

ет латентную инфекцию, связанную с пожизненным присутствием его генома в ядре нейрона.

Патогенез герпесвирусных инфекций на клеточном уровне имеет общие черты. Агент изначально инфицирует эпителиальные клетки, в которых проходит первичную репликацию, после чего его дальнейшая репродукция связана с попаданием в аксон нерва, иннервирующего данный участок слизистой. Между эпителиальной и нервной клеткой существуют физиологический барьер, механизм преодоления которого альфагерпесвирусом до конца не известен. После попадания в отросток нервной клетки вирус транспортируется к месту своей репродукции – ядру нейронов, формирующих ганглии. Такое распространение альфагерпесвируса называется ретроградным, и его скорость составляет около 1 мкм/с. Вирусом задействуется механизм активного транспорта по аксону через систему микротубул, так как для достижения ядра механизмом простой диффузии потребовался бы временной промежуток в несколько лет.

При попадании в ядро нейрона альфагерпесвирус проходит второй цикл репродукции. Дальнейшее его распространение по нервной системе зависит от особенностей ее физиологии. Для попадания в другой нейрон вирус формирует в нем пору, в результате чего изменяется электрофизиология и проводимость нервных импульсов по нервному волокну – именно это является причиной возбуждения у поросят и сильного зуда у случайных хозяев при болезни Ауески. Аналогичный механизм лежит в развитии невралгии при опоясывающем лишае – герпесвирусной инфекции человека и некоторых других герпесвирусных инфекциях.

У взрослых животных альфагерпесвирус типично не способен к транснейронной передаче, поэтому возбудитель сохраняется в пределах одной нервной клетки с возможностью антероградной транспортировки назад к эпителию. Распространение вируса по ганглию ограничивается сателлитной клеткой, которая не поддерживает продуктивную инфекцию. Вместе с этим в ядре нейрона вирусный геном переходит в пассивную форму, обеспечивая латенцию герпесвируса (рисунок 3).

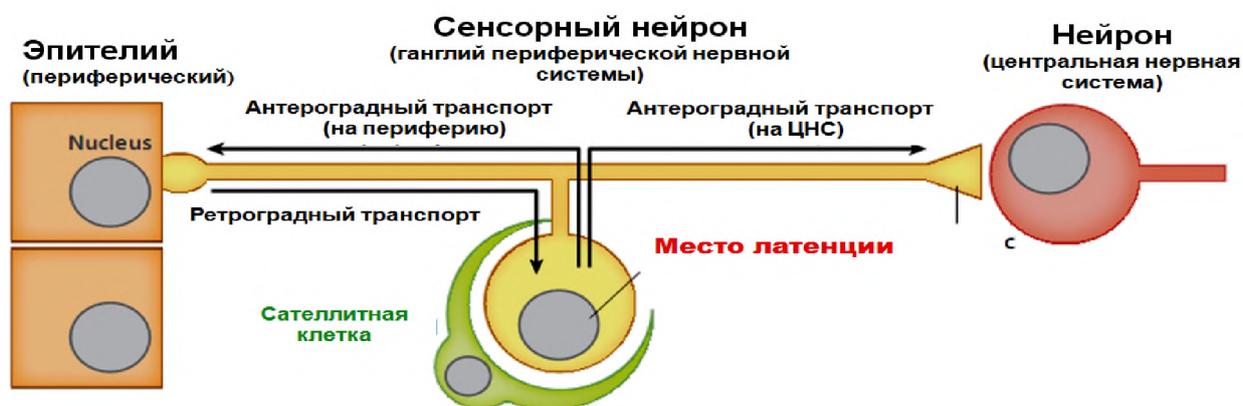


Рисунок 3 – Диссеминация патогена при герпесвирусных инфекциях
[G. Smith, 2012]

1.4. Латенция герпесвирусов

Важным аспектом патогенеза герпесвирусной инфекции является латентный период. Латентность определяется как постоянное пожизненное заражение хозяина вирусом с ограниченной, но повторяющейся его репликацией. Она может привести к вирусовыделению, передаче вирусного агента и поддержанию иммунного ответа на постоянном уровне. Следовательно, латентная инфекция у клинически здоровых хозяев является трудно выявляемым резервуаром альфагерпесвируса в природе.

Персистентная инфекция с периодическим или непрерывным выделением встречается при всех герпесвирусных инфекциях. При альфагерпесвирусных инфекциях обнаруживаются множественные копии вирусной ДНК либо в виде эписом, либо (значительно реже) в интегрированном виде в хромосомную ДНК латентно инфицированных нейронов. Латентный геном находится в «молчащем» состоянии, за исключением продукции тех генов, которые связаны с латентностью. В латентном состоянии герпесвирус представляет собой короткий транскрипт РНК, который не кодирует какой-либо белок. Тем не менее он имеет небольшую открытую рамку считывания, продукт экспрессии которой ингибирует апоптоз клетки.

Точные механизмы, ответственные за установление, поддержание и реактивацию латентной инфекции, детально не известны. Реактивация обычно связана со стрессом, вызванным сопутствующими инфекциями, транспортировкой, холодом, скоплением или приемом глюкокортикоидных препаратов. Распространение вируса через носовые, оральные или генитальные выделения является источником инфекции для других животных, включая передачу от матери к потомству. У домашних животных реактивация обычно не замечается, отчасти потому, что поражения слизистой оболочки носа или гениталий сразу не видны. Некоторые бетагерпесвирусы и гаммагерпесвирусы постоянно выделяются со слизистых поверхностей в отличие от альфагерпесвирусов, вирусовыделение которых является ситуативным.

Периодическая реактивация агента является наиболее характерной чертой альфагерпесвирусных инфекций. Она может как сопровождаться, так и не приводить к повторной экскреции вируса и появлению клинических признаков (рисунок 4). Реактивация может наблюдаться очень часто либо отсутствовать вообще в течение очень длительного времени. Частоту реактивации и распространения вируса предсказать невозможно, но животные с высокими титрами антител с меньшей вероятностью повторно выделяют вирус. Реактивация герпесвируса, вызванная стрессовым воздействием, подробно изучается в вирусологии, особенно в отношении герпесвирусных инфекций человека. Молекулярные события, которые связаны с клеточным стрессом, регуляцией клеточного цикла и реактивацией вируса, постепенно проясняются и включают сложное взаимодействие между нервной, эндокринной и иммунной системами.



**Рисунок 4 – Носовые и глазные выделения при экспериментальной реактивации
BoHV-1**

[<https://www.researchgate.net/publication>]

2. ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА АЛЬФАГЕРПЕСВИРУСНЫХ ИНФЕКЦИЙ

К наиболее серьезным заболеваниям животных и птиц, вызываемым герпесвирусами, относятся ринотрахеит крупного рогатого скота, болезнь Марека, инфекционный ларинготрахеит и болезнь Ауески (псевдобешенство). Эти вирусы довольно специфичны для хозяина, за исключением вируса болезни Ауески (*Suid herpesvirus-1*), который поражает не только свиней, но также овец, крупный рогатый скот, собак, кошек и енотов. Как известно, передача РНК-геномных вирусов между видами более вероятна по сравнению с ДНК-вирусами, которые в целом строго специфичны для какого-то определенного хозяина. С другой стороны, в настоящее время из-за тесного контакта животных и человека из числа фермеров, ветеринаров, а также путешественников и владельцев домашних животных возможность и вероятность передачи герпесвирусов между неродственными хозяевами становится более вероятной.

Наиболее важные заболевания человека вызываются альфагерпесвирусами и включают лабиальный и генитальный герпес, вызываемые вирусами простого герпеса 1 и 2 (HSV-1, HSV-2), а также ветряную оспу, вызванную вирусом VZV. Другие герпесвирусы человека включают вирус Эпштейна-Барра (EBV), вирус герпеса, связанный с саркомой Капоши (KSHV), цитомегаловирус (CMV) и вирусы герпеса человека-6А, 6В и 7.

Передача герпесвирусов между животными обычно связана с контактом с выделениями слизистых оболочек, но часто встречается и воздушно-капельная передача. Влажные и прохладные условия окружающей среды способствуют более длительному выживанию патогена, а подвижность воздуха может способствовать передаче аэрозолей на большие расстояния.

Многие альфагерпесвирусы вызывают локальные поражения, особенно на коже или слизистых оболочках дыхательных и половых путей, тогда как генерализованные инфекции, характеризующиеся очагами некроза практически в любом органе или ткани, типичны для инфицирования очень молодых животных или животных с ослабленным иммунитетом. У беременных животных инфекция, связанная с мононуклеарными клетками, может приводить к переносу вируса через плаценту, что приводит к аборт, что характерно для мультифокальных областей некроза в нескольких органах плода. Инфекции, вызванные бета- и гаммагерпесвирусами, чаще всего проходят клинически бессимптомно.

Все виды животных являются хозяевами видоспецифичных альфагерпесвирусов, причем клинический симптомокомплекс таких инфекций очень схож (рисунок 5).



Рисунок 5 – Клиническое проявление альфагерпесвирусных инфекций
слева – у кошки (вирус FeHV-1); в центре – у собаки (CHV-1); справа – у лошади (EqHV-1)
[\[https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov\]](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov)

Альтернативным конъюнктивально-респираторному синдрому альфагерпесвирусных инфекций является репродуктивно-генитальный синдром. Считается, что он, несмотря на меньшую очевидность своего проявления, ответствен за наибольшие экономические потери. Этот синдром приводит не только к репродуктивным потерям (рисунок 6), но также сопровождается значительным снижением фертильности.

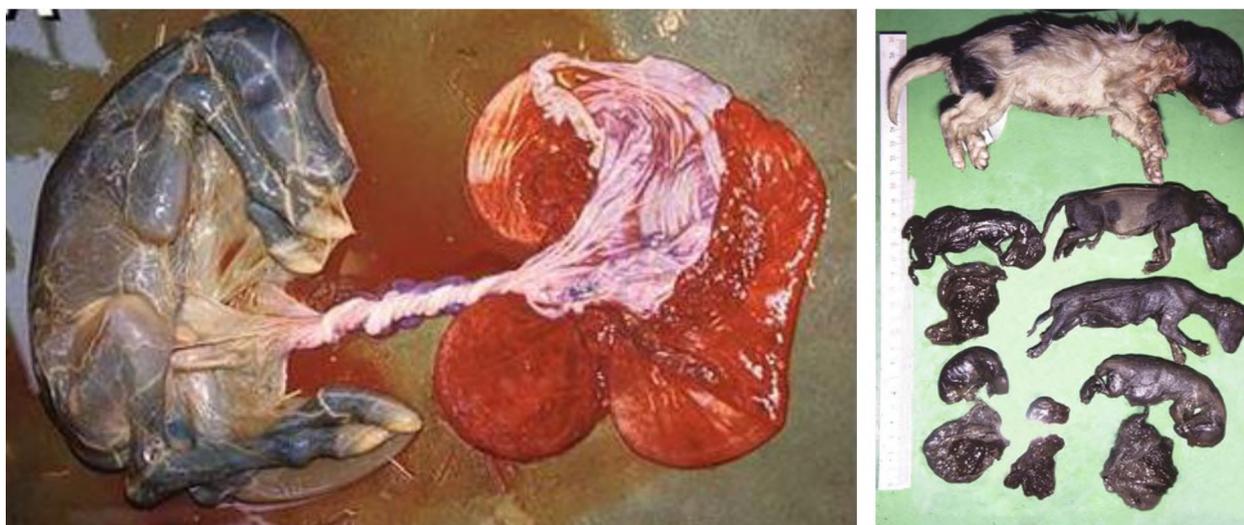


Рисунок 6 – Репродуктивная патология альфагерпесвирусных инфекций
слева: аборт плода у кобылы (инфекция вирусом EqHV-1);
справа: мумификация плодов у собаки (инфекция вирусом CHV-1, кесарево сечение на
31-й день после внутривенного заражения)
[\[https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov\]](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov)



**Рисунок 7 – Герпесвирусный энцефалит
у лошади**

[<https://www.blogger.com>]

плазме крови, что может быть обеспечено либо предыдущей благополучной инфекцией, либо вакцинацией.

Наиболее тяжелым исходом альфагерпесвирусных инфекций является нейроинвазия с попаданием вируса в ЦНС, механизмы чего до конца еще не известны. Чаще энцефалитная форма развивается у молодых животных, но возможна и у зрелых особей (рисунок 7).

Еще одним неблагоприятным исходом альфагерпесвирусных инфекций является диссеминация вируса из места латенции, что приводит к развитию генерализованных форм болезни. Практически все альфагерпесвирусы способны к гематогенному распространению по организму, однако вирусемия в большей степени присуща альфагерпесвирусам лошадей (EqHV-1) и свиней (SuHV-1, вирус болезни Ауески). В любом случае, диссеминации герпесвируса препятствует наличие специфических антител в

3. ВИРУС ИНФЕКЦИОННОГО РИНОТРАХЕИТА КРУПНОГО РОГАТОГО СКОТА

Инфекционный ринотрахеит крупного рогатого скота (ИРТ КРС) – остро протекающая контагиозная болезнь, характеризующаяся поражением дыхательных путей, лихорадкой, общим угнетением и конъюнктивитом, у взрослых животных также проявляется пустулезным вульвовагинитом и баланопоститом.

Инфекционный ринотрахеит крупного рогатого скота имеет герпесвирусную этиологию, поэтому его патогенез и клиническое проявление типичны другим альфагерпесвирусным инфекциям животных и человека (болезнь Ауески свиней, герпесвирусные инфекции человека, вызываемые вирусом простого герпеса (ВПГ), ринотрахеит кошек, ринопневмония лошадей и т.д.).

3.1. Таксономическое положение вируса

Возбудителем инфекционного ринотрахеита крупного рогатого скота является герпесвирус ВоHV-1 (*Bovine herpesvirus-1*), принадлежащий к роду *Vari-cellovirus* в подсемействе *Alphaherpesvirinae*. Для крупного рогатого скота также представляет опасность другой альфагерпесвирус, характеризующийся высокой нейротропностью – вирус ВоHV-5.

Вирус ВоHV-1 разделяется на 2 типа: ВоHV-1.1 и ВоHV-1.2. Первый из них называется «респираторным» в связи с преимущественным поражением верхних дыхательных путей, а второй – «генитальным» в связи с тем, что чаще вызывает поражения слизистых оболочек половой системы. Тем не менее оба из них способны вызывать развитие обоих главных синдромов болезни при соответствующих путях заражения.

Второй тип ВоHV-1.2 делится на 2 подтипа: ВоHV-1.2a и ВоHV-1.2b. Подтип 1.2a чаще обнаруживается в Южной Америке и Европе особенно часто до 1970-х гг. Штаммы подтипа 2b, как правило, менее патогенны и чаще изолируются в Австралии. Оба подтипа способны вызывать как респираторный, так и генитальный синдром, однако подтип 2b до сих пор не выделялся при абортах.

Появившийся в 1970-х гг. новый подтип, первоначально обозначенный ВоHV-1.3, характеризовался исключительно высоким нейротропизмом с развитием энцефалита, в последующем был выделен в самостоятельный вид (ВоHV-5).

Вирус ВоHV-1 является одним из 8 герпесвирусов, обнаруженных у крупного рогатого скота, причем, только 5 из них представляют специфичные этому виду животных герпесвирусы (таблица 1).

Таблица 1 – Основные герпесвирусы крупного рогатого скота

Вид вируса	Под-семейство	Вызываемая болезнь
Специфичные для крупного рогатого скота		
<i>Bovine herpesvirus 1</i> (BoHV-1)	α	Инфекционный ринотрахеит
<i>Bovine herpesvirus 2</i> (BoHV-2)	α	Герпесвирусный мамиллит
<i>Bovine herpesvirus 4</i> (BoHV-4)	γ	Репродуктивные нарушения
<i>Bovine herpesvirus 5</i> (BoHV-5)	α	Герпесвирусный энцефалит
<i>Bovine herpesvirus 6</i> (BoHV-6)	γ	Репродуктивные нарушения
Неспецифичные для крупного рогатого скота		
<i>Alcelaphine herpesvirus 1</i> (AlHV-1)	γ	Злокачественная катаральная горячка
<i>Ovine herpesvirus 2</i> (OHV-2)	γ	Злокачественная катаральная горячка
<i>Suid herpesvirus 1</i> (SHV-1)	α	Болезнь Ауески

3.2. Геном, морфология и структура вируса

Вирус BoHV-1 представляет собой сложноорганизованный вирион размером около 150–200 нм, кубического типа симметрии, состоящий из 162 капсомеров. Распространение вируса между клетками возможно как в свободном виде, так и в результате вирус-индуцированного слияния соседних клеток. Второй способ распространения является более выгодным для возбудителя, поскольку диссеминация становится возможной в присутствии нейтрализующих антител во внеклеточном пространстве.

У вируса было четко определено наличие 73 открытых рамок считывания (ORF). Большая часть генома BoHV-1 состоит из генов, гомологичных другим альфагерпесвирусам.

На сегодняшний день молекулярная основа, определяющая преимущественный тропизм BoHV-1 в отношении генитальных или респираторных эпителиальных клеток, не установлена, хотя гликопротеин gC, возможно, является потенциальным детерминантом вирусотропности. Считается, что вариации в гене gC подтипов BoHV-1.1 и BoHV-1.2 могут объяснять изменение тропизма, что определяет переход одной формы болезни в другую. Тем не менее эти генетические различия не являются абсолютными, так как оба подтипа способны вызывать развитие обеих форм болезни. Начиная с 1990-х гг., для изготовления вакцин против болезни стали использовать штаммы вируса с удаленным геном, и такие вакцины получили название «маркерные». Маркерные вакцины (как живые, так и инактивированные) по своей эффективности аналогичны традиционным, однако их применение позволяет дифференцировать инфицированных животных от вакцинированных. Их использование является необходимым условием для успешного проведения программ ликвидации болезни, в основе которых лежит серомониторинг скотопоголовья, что очень широко практикуется во многих странах ЕС.

Для вируса BoHV-1 характерны места латенции, присущие и другим альфагерпесвирусам – сенсорные ганглии периферической нервной системы. После первичного полного цикла репликации в клетках слизистых оболочек дыха-

тельной или половой системы возбудитель проникает в нервные окончания, после чего начинается проксимальное нейрогенное распространение вируса. В большинстве случаев в ядрах сенсорных ганглиев первого порядка вирус перестраивает свою нуклеиновую кислоту путем транслокации центрально расположенных генов на терминальные участки ДНК, в результате чего молекула нуклеиновой кислоты подвергается циркуляризации (замыканию в кольцо). В таком виде вирусная ДНК переходит в пассивную форму и сохраняется в ядре клетки в виде плазмиды. В латентно инфицированных нейронах экспрессируется только область генома ВоНВ-1, содержащая латентный транскрипт (LRT). Он ингибирует литический цикл вируса, апоптоз клетки и ее переход в S-фазу. При активизации герпесвируса происходит перестановка генов в молекуле нуклеиновой кислоты, в результате чего она принимает линейный вид, и инициируется новая фаза репликации.

3.3. Экология и географическая распространенность вируса

Альфагерпесвирусы парнокопытных животных, за небольшими исключениями, имеют специфичный диапазон хозяев, поэтому экология вируса ВоНВ-1 тесным образом связана с популяцией крупного рогатого скота (*Bos taurus taurus*). Тем не менее домашний скот не является единственно возможным хозяином вируса ВоНВ-1, так как антитела к нему обнаружены у более 30 видов подсемейства бычьих (*Bovinae*). Все же, видовая специфичность любого герпесвируса определяется способностью вызывать латентную инфекцию, а для вируса ВоНВ-1 латентная инфекция установлена только в отношении домашнего крупного рогатого скота, овец, коз, а также единичных животных в семействе *Bovidae*, таких как антилопа гну. В естественных условиях ВоНВ-1 был обнаружен у овец как в состоянии острой, так и латентной инфекции, хотя мелкий рогатый скот не играет существенной роли в передаче вируса крупному рогатому скоту. Другой представитель дикого крупного рогатого скота, благородный олень (*Cervus elaphus*), демонстрирует ограниченную восприимчивость к ВоНВ-1.

После первичной инфекции крупный рогатый скот становится пожизненным латентным носителем вируса ВоНВ-1 в сенсорных нейронах периферической нервной системы. Реактивация возбудителя отвечает за поддержание вируса ВоНВ-1 в популяции животных. Вирусовыделение является следствием обострения инфекционного процесса, например, при отеле, транспортировке или после введения новых животных (особенно у телок) в группу молочных коров, а также как результат нового инфицирования. Обнаружение латентных носителей является важной задачей при внедрении программ оздоровления стад и основано на обнаружении специфических антител. Колостральный иммунитет может препятствовать этой задаче в течение длительного времени (до 7 месяцев), в связи с чем разрабатываются альтернативные диагностические тесты, основанные на обнаружении самого патогена (ПЦР-идентификация в образцах миндалин).

До 1950-х гг. было известно о наличии только генитальной формы болезни – *инфекционного пустулезного вульвовагинита*. В дальнейшем была описана респираторная форма инфекции, возникновение которой стало результатом интенсификации скотоводства. В настоящее время респираторная форма инфекционного ринотрахеита является наиболее часто диагностируемой. Впервые респираторная форма инфекции наблюдалась осенью 1950 г. в Колорадо, характеризовалась лихорадкой и острым поражением дыхательных путей, вплоть до бронхов (синдром был назван «инфекционно-некротическим ринотрахеитом»). После этого аналогичные случаи болезни наблюдались в других хозяйствах по откорму в период 1951–1953 гг., при этом поражался, как правило, только зрелый скот. Ситуация изменилась в 1954 г., когда подобная болезнь была выявлена у 3-недельных телят, а также отмечены эпизоотии в молочных стадах. В 1955 г. был опубликован отчет, в котором респираторное заболевание было описано под термином «красный нос» из-за очень характерного симптома (рисунок 8). Клинические признаки были аналогичны с резким снижением надоев, включали также изменения в желудочно-кишечном тракте с изъязвлением слизистой оболочки сычуга тяжелой степени, энтеритом и колитом. В отличие от первых случаев описания болезни, иногда сообщалось о диарее и наличии крови в фекалиях, как о важном признаке, что было связано с изъязвлением сычуга.



Рисунок 8 – «Красный нос» – тривиальное название ИРТ
[<https://www.nadis.org.uk>]

Вирус BoHV-1 имеет глобальное распространение, за исключением регионов с активно действующей программой ликвидации болезни (главным образом, в ЕС). В единичных регионах инфекция полностью ликвидирована (Австрия, Дания, Финляндия, Швеция, провинция Больцано в Италии, отдельные регионы Германии). В странах, где имплементация оздоровительных программ не предпринимается, инфицированность поголовья крупного рогатого скота оценивается на уровне 50%. Кроме домашнего скота вирус также циркулирует в дикой фауне, что может служить причиной эпизоотий, привлекая к себе внимание со стороны ветеринарной службы в заповедниках и заказниках.

Распространенность вируса BoHV-5 в мире определить достаточно сложно, так как из-за большого сходства между видами BoHV-1 и BoHV-5 их дифференциация с помощью традиционных методов затруднена. Изначально рассматриваемый как наиболее опасный подтип герпесвируса крупного рогатого скота, BoHV-5 доминировал в течение очень короткого периода времени, и со второй половины 1980-х гг. его обнаружение редко отмечается в странах северного полушария, хотя этот герпесвирус остается серьезной проблемой в южном полушарии, особенно в Австралии, Бразилии, Аргентине и Уругвае. Обычно BoHV-5 поражает крупный рогатый скот в возрасте до 8 месяцев, хотя могут поражаться и более старые животные.

3.4. Патогенные свойства вируса

BoHV-1 проявляет двойной тропизм в отношении эпителиальных и нервных клеток. Первичной клеткой-мишенью являются эпителиальные клетки дыхательной или половой системы. После инфицирования BoHV-1 инициирует цикл литической репродукции с полной экспрессией вирусных генов, что приводит к образованию нового вирусного поколения и гибели клеток. Считается, что одно животное с активной герпесвирусной инфекцией может инфицировать до 7 других животных, а длительность вирусовыделения составляет 10–17 дней с пиком на 4–6-й день. Одновременно с вирусовыделением вирусное потомство стремится распространиться как по всему организму (генерализованная герпесвирусная инфекция), так и локально в нервную систему (нейроинвазия).

Вирус BoHV-1 диссеминирует по организму, используя механизм вирусемии в составе лейкоцитов периферической крови, получая доступ к более широкому спектру тканей и органов и вызывая другие клинические проявления, в том числе аборт у стельных коров и летальную системную инфекцию у новорожденных и молодых серонегативных телят. Нейроинвазия происходит через терминальный конец чувствительных нервов, иннервирующих зараженный эпителий, после чего патоген транспортируется вдоль дендритов, достигая тела нейрона в нервном ганглии. У крупного рогатого скота верхние дыхательные пути иннервируются шестью черепными нервами, однако наиболее часто вирус проникает в тройничный нерв, имеющий наибольшую зону иннервации. Гораздо опаснее инфицирование обонятельного нерва, иннервирующего каудальную часть носоглотки, так как в этом случае проксимальное продвижение

вируса может завершиться инфицированием центральной нервной системы и развитием энцефалитного синдрома. Все же, распространение через более короткий обонятельный нерв в большей степени свойственно вирусу BoHV-5 и вирусу болезни Ауески. Нейрогенное распространение по тройничному нерву практически всегда является благоприятным для животного, так как крайне редко приводит к попаданию вируса в головной мозг.

При распространении через тройничный нерв центроостремительное движение вируса ограничивается ядрами нейронов, формирующих ганглии тройничного нерва (так называемые Гассеровы узлы или тройничные ганглии). Гассеров узел дает начало чувствительному корешку тройничного нерва и располагается на дорсальной поверхности височной кости. Тройничный нерв представляет собой нерв смешанного типа, чувствительная часть которого при выходе из ганглия разделяется на 3 ветви (рисунок 9).

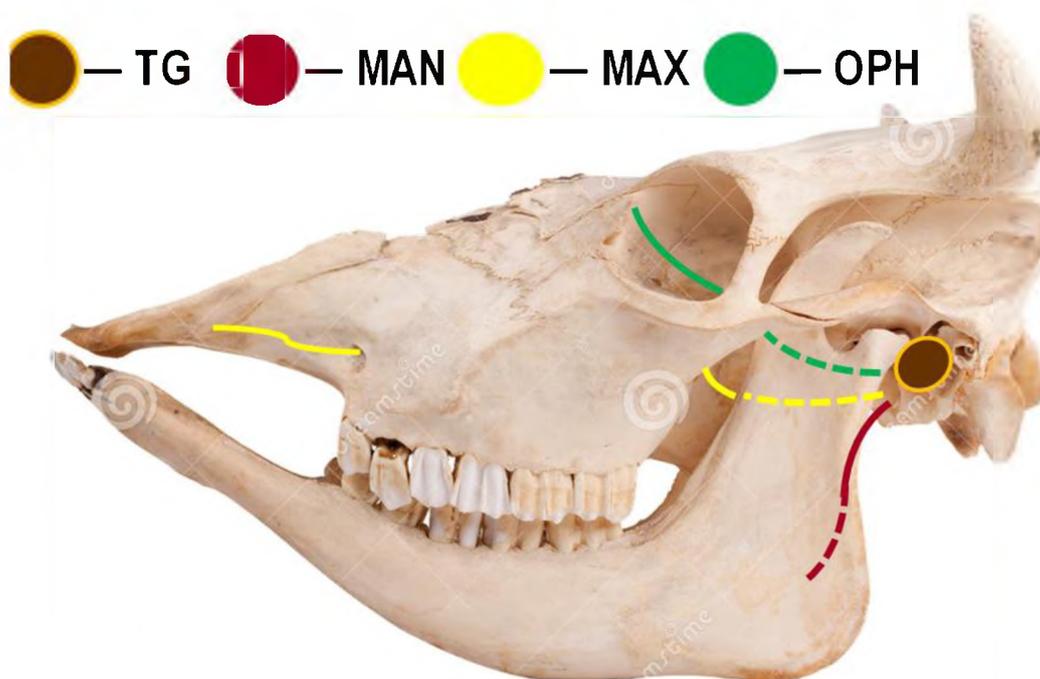


Рисунок 9 – Периферические компоненты комплекса тройничного нерва
MAX – верхнечелюстной нерв, *MAN* – нижнечелюстной нерв, *OPH* – глазничный нерв
[<https://thumbs.dreamstime.com/>]

Изучение мест латенции других герпесвирусов крупного рогатого скота указало, что в тройничном ганглии также могут персистировать другие герпесвирусы: BoHV-2 (у 2% животных) и BoHV-4 (9%).

Геном вируса ИРТ присутствует только в небольшом числе нейронов сенсорного ганглия (менее 5%) в количестве до 30 геномных копий в ядре клетки. Основным фактором, контролирующим активность герпесвируса, является уровень содержания интерферона в ткани. С другой стороны, активизации герпесвируса способствует действие кортикостероидных препаратов, а также излишнее раздражение нерва. После реактивации инициируется новый цикл ре-

продукции, но только в небольшой части латентно инфицированных нейронов. После этого начинается репродукция вируса и его распространение по нисходящим путям обратно до слизистых оболочек. Вирус обнаруживается в эпителиальных клетках слизистых спустя 18 часов после начала репродуктивного цикла. Тем не менее вирусывыделение из организма не всегда следует за вирусной репродукцией. На повторную экскрецию вируса из организма влияет серологический статус животного. Как оказалось, при наличии антител вирусывыделение не наблюдается, а его дальнейшая диссеминация по организму лимфогенным и гематогенным путем также становится невозможной. Иммунная система играет определенную роль в регуляции цикла реактивации вируса. В частности, цитотоксические Т-лимфоциты, продуцирующие IFN- γ , способны предотвращать реактивацию герпесвируса в сенсорных нейронах.

Абортогенный потенциал является еще одной особенностью вируса ВоHV-1. Аборт, связанный с действием этого патогена, в естественных условиях обычно наблюдается в третьем триместре стельности (рисунок 10).



Рисунок 10 – Абортированный (слева) и мумифицированный (справа) плоды, соответствующие срокам стельности, при которых ВоHV-1 проявляет абортогенное действие

[<https://www.nadis.org.uk>]

При экспериментальной инфекции наблюдается инкубационный период 15–64 дня, независимо от стадии беременности, после чего наступает аборт. Поскольку в плаценте не всегда возникают поражения при инфекционном ринотрахеите, предполагается, что плацентарные изменения являются вторичными по отношению к инфицированию самого плода и появлению обширных мультифокальных некротических поражений вследствие гематогенного распространения патогена. Поскольку вторичная бактериальная инфекция является частым явлением при герпесвирусных абортах, бактериальные агенты могут быть ошибочно приняты за первичную причину. Способность полевых и вакцинных штаммов вируса вызывать аборт у стельных коров, а также возрастная восприимчивость плодов были признаны в 1964 г., когда при вспышке инфекционного ринотрахеита отмечалось наступление аборт у коров со сроком стельности не менее 6 месяцев.

3.5. Общая характеристика болезни

Инфекционный ринотрахеит крупного рогатого скота может протекать в нескольких формах, что отражает место инфицирования или реактивации герпесвируса. Классическое проявление болезни в виде *респираторной формы* соответствует заражению через слизистые оболочки верхних дыхательных путей или глаз либо реактивации возбудителя из Гассерова узла (рисунок 11).

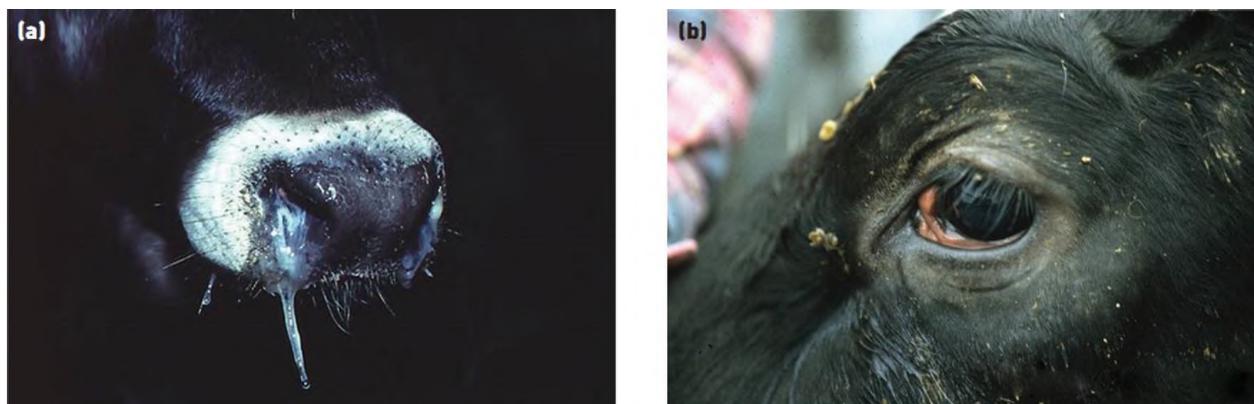


Рисунок 11 – Назальные (a) или окулярные (b) истечения при ИРТ
[<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov>]

Генитальная форма является следствием инфицирования животного через слизистые оболочки половых органов либо активации возбудителя из чувствительных корешков крестцово-поясничного отдела спинного мозга. У самок эта форма проявляется в виде пустулезного вульвовагинита (рисунок 12).

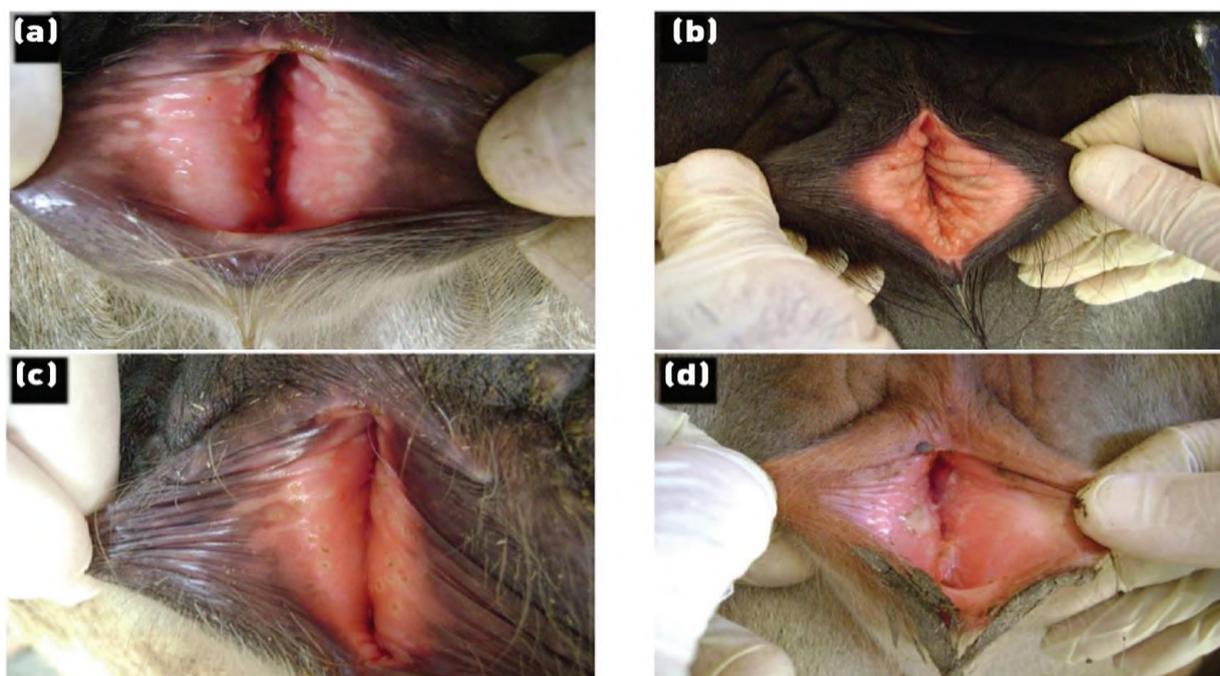


Рисунок 12 – Различные стадии развития пустулезного вульвовагинита при ИРТ
a, b – белые пустулы; c – язвы; d – вагинальный экссудат
[<https://www.nadis.org.uk>]

У самцов генитальная форма проявляется в виде баланопостита (рисунок 13), при котором на половом члене и препуции появляются пустулы, изъязвле-

ния, кровоизлияния, отечность и болезненность. Респираторная и генитальная форма инфекционного ринотрахеита редко представляют собой летальные инфекции, за исключением тяжелых случаев поражения дыхательной системы (рисунок 14).

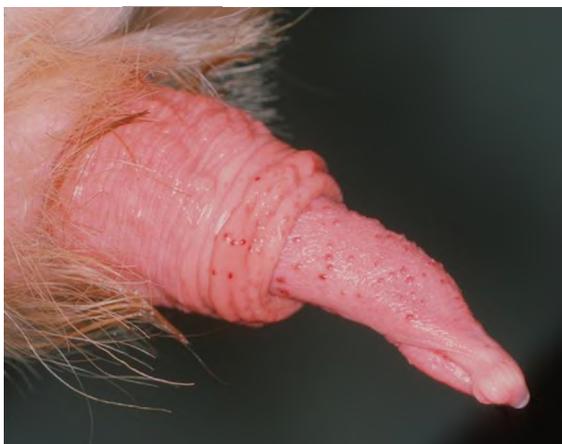


Рисунок 13 – Баланопостит у быка при ИРТ

[<http://loribovinesection.blogspot.com>]



Рисунок 14 – Тяжелый трахеит у коровы при ИРТ

[<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov>]

Смертельными считаются *энцефалитная* и *генерализованная форма* инфекционного ринотрахеита.

Энцефалитная форма инфекционного ринотрахеита развивается при проксимальном распространении герпесвируса до головного мозга, однако высокая нейроинвазивность присуща вирусу ВоНВ-5, хотя спорадически развитие энцефалитного синдрома связано также с вирусом ВоНВ-1. Детальное изучение не подтвердило наличие в геноме герпесвирусов нуклеотидных последовательностей, ответственных за высокую нейроинвазивность, поэтому энцефалиты возможны для обоих видов вируса.

Генерализованная форма инфекционного ринотрахеита развивается при недостаточном количестве или полном отсутствии специфических антител. Активизированный герпесвирус распространяется по лимфатическим путям, достигая регионарного лимфоузла (чаще подчелюстного и переднешейного, или тонзиллярного). После этого патоген попадает в общий кровоток, что приводит к развитию генерализованных поражений во многих органах.

3.6. Лабораторная диагностика

Лабораторная диагностика инфекционного ринотрахеита крупного рогатого скота проводится путем выделения и идентификации возбудителя либо его генома, а также путем серологического исследования.

Выделение и идентификация вируса сопряжены с трудностями его изоляции из материала, особенно в случае латентной инфекции. С этой целью используют культуры клеток коровьего происхождения (MDBK), а для идентификации возбудителя используют РН или ПЦР.

Серологическое исследование пригодно только в случае использования маркерных вакцин для иммунизации поголовья. Серодиагностика является основой оздоровительных мероприятий в странах ЕС, причем исследуются как сыворотка крови, так и пробы молока. В частности, в Нидерландах проводится ежемесячное исследование сборных проб молока, в Бельгии – проб сывороток крови индивидуально дважды в год. Для исследования сывороток крови используют РН или ИФА, однако дифференциация антител при использовании маркерных вакцин возможна только в блокирующем методе ИФА. Преимуществом метода исследования молока является возможность отбора сборных проб, однако результат считается достоверным только при относительно высоком уровне инфицированности поголовья (выше 15%). Быков-производителей исследуют на наличие вирусного генома в сперме с помощью ПЦР.

4. ВИРУС БОЛЕЗНИ АУЕСКИ

Болезнь Ауески – остро протекающая герпесвирусная инфекция свиней, характеризующаяся респираторными и репродуктивными нарушениями у свиноматок, развитием сепсиса и энцефалитного синдрома у новорожденных поросят с возможностью передачи патогена другим видам животных, у которых болезнь проявляется энцефалитом, возбуждением, зудом и гибелью.

4.1. Таксономическое положение вируса

Возбудителем болезни Ауески является вирус из подсемейства *Alphaherpesvirinae*. Видовым обозначением возбудителя, относимого к роду *Varicellovirus*, является аббревиатура PRV (*Pseudorabies virus*). Формально, принимая во внимание принятую в современной вирусологии классификацию герпесвирусов по их видоспецифичности, возбудитель болезни имеет обозначение SuHV-1 (*Suid Herpesvirus-1*) в числе известных 5 свиных герпесвирусов, к которым также относят свиной цитомегаловирус и 3 лимфотропных герпесвируса. По оценке аминокислотных последовательностей гомологичных протеинов, вирус PRV наиболее близок герпесвирусу крупного рогатого скота (BoHV-1) и лошадей (EqHV-1), а также вирусу ветряной оспы человека (VZV). Вирусу PRV присущи все биологические особенности, характерные для многих альфагерпесвирусов, однако с более широким спектром патогенности в сравнении с другими альфагерпесвирусами копытных животных.

4.2. Геном, морфология и структура вируса

Геном вируса PRV представлен двунитчатой линейной молекулой ДНК, содержащей более 70 открытых рамок считывания. Приблизительно половина генов является несущественными для репликации, около 40 генов являются ключевыми репликативными участками, общими для всех герпесвирусов трех подсемейств, унаследованными, согласно данным филогенетического анализа, от единого предка всех герпесвирусов.

Вирион PRV имеет диаметр около 180 нм и типичную герпесвирусную морфологию (рисунок 15).

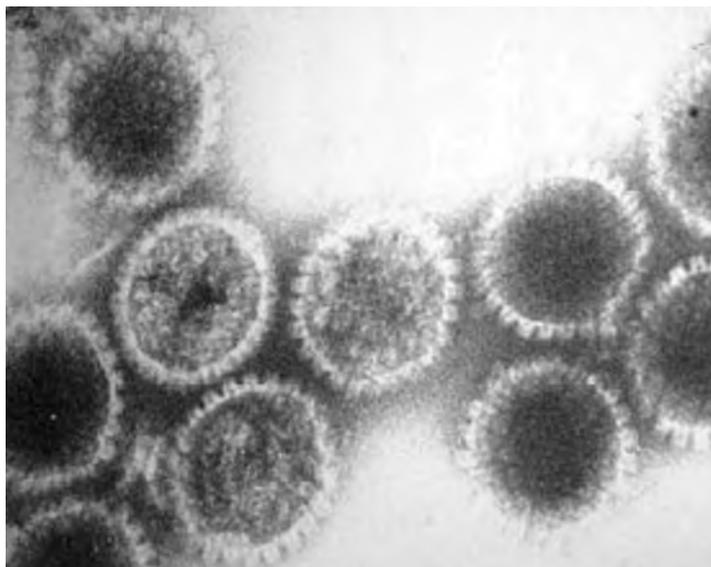


Рисунок 15 – Вирион PRV

[<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/452353/>]

В центре вирусной частицы содержится ДНК, заключенная в капсид кубического типа. Последний окружен дополнительной структурой (тегументом), являющейся эквивалентом матричного слоя РНК-геномных вирусов. Суперкапсид содержит вирусоспецифические гликозилированные и негликозилированные протеины, погруженные в липидный слой. Наружные гликопротеины выступают в роли рецепторов прикрепления и являются главными антигенами возбудителя (рисунок 16).

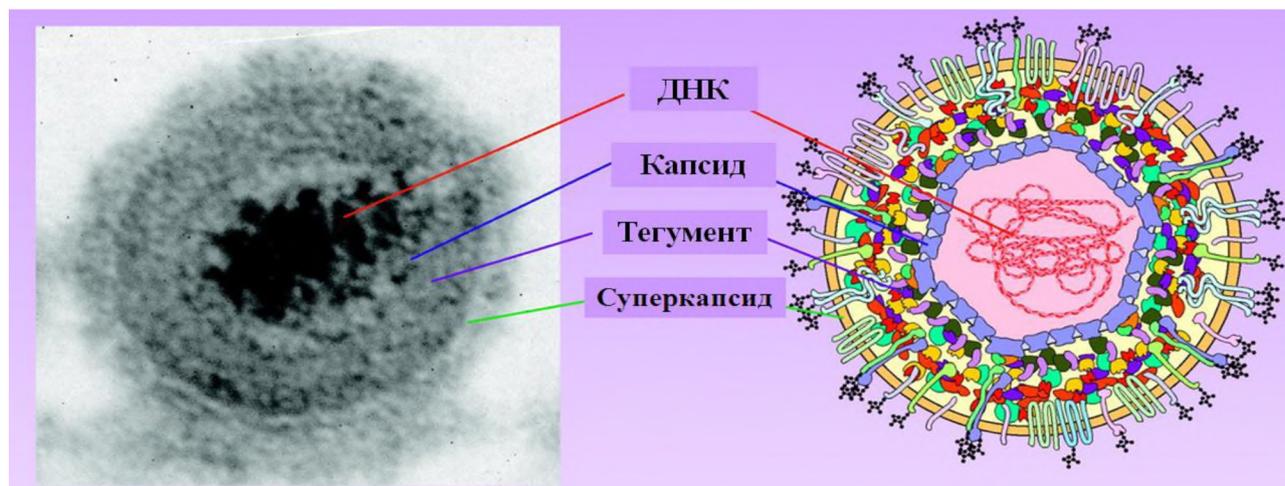


Рисунок 16 – Морфология вируса PRV
 [<http://mibr.asm.org>]

Из числа поверхностных вирусоспецифических структур гликопротеин gD обеспечивает прикрепление к клетке-мишени посредством взаимодействия сразу с тремя рецепторами (нектин-1 и -2, CD55). Полирецепторный характер адсорбции этого гликопротеина обеспечивает вирусу PRV пантропность и широкий спектр патогенности. Поверхностный гликопротеин gC участвует в инициации прикрепления вируса к клеткам-хозяевам путем связывания с протеогликанами гепарансульфата (HS). Его удаление приводит к резкому снижению вирулентности вируса для свиней старше 3 недель, однако, как оказалось, это обстоятельство не играет роли для организма новорожденных поросят. До сих пор остается неизвестным, как возраст свиней влияет на вирулентность патогена.

Гликопротеин E (gE) важен для патогенеза. Вместе с гликопротеином I он образует комплекс, который экспрессируется на поверхности инфицированных клеток. Удаление gE резко снижает вирулентность вируса. В современной биотехнологической практике прибегают к удалению одного или нескольких генов поверхностных гликопротеинов (чаще gE, реже gG или gC) в производстве т.н. *маркерных вакцин*. Их применение позволяет при наличии соответствующего диагностического теста (ИФА) дифференцировать вакцинированных от инфицированных полевым штаммом возбудителя свиней.

4.3. Экология и географическая распространенность вируса

Естественным хозяином для вируса PRV являются свиньи (*Sus scrofa scrofa*): как домашние, так и дикие, у которых возбудитель вызывает инфекцию с типичным для герпесвирусных патологий патогенезом и симптомокомплексом, проявляет способность латентно персистировать и выделяться во внешнюю среду. Считается, что циркулирующие в популяции диких кабанов штаммы вируса относятся к другому генотипу, отличному от такового, распространенного в популяции домашних свиней: они в своем большинстве являются аттенуированными и при случайном контакте с домашними свиньями склонны вызывать только субклиническое течение инфекции.

В целом циркуляция вируса PRV в популяции диких и домашних свиней является отдельной, и серопозитивность диких кабанов не влияет на частоту заболеваемости домашних свиней болезнью Ауески. Тем не менее именно они зачастую представляют серьезную опасность для диких плотоядных животных и охотничьих собак, в частности, для популяции исчезающего вида флоридских пантер (*Puma concolor coryi*) (рисунок 17), у которых регистрируют частые смерти от контакта с вирусом PRV в природе.

Аналогичное открытие было сделано в отношении исчезающего вида пиренейской рыси (*Lynx pardinus*). В декабре 2015 г. в автономном сообществе Экстремадура (Испания) обнаруживались трупы рысей, один из которых являлся чипированным самцом с заметными аллопециями шеи и многочисленными разрывами ошейника, что указывало на сильный зуд у животного при жизни (рисунок 18).



Рисунок 17 – Флоридская пантера
[www.google.ru]



Рисунок 18 – Пиренейская рысь,
умершая от болезни Ауески
[<https://www.biomedcentral.com>]

Среди охотничьих собак также часты случаи развития болезни Ауески (рисунки 19 и 20). Их заражение происходит как при контакте с кабаном и их биоматериалом, так и при поедании их мяса, хотя в большинстве случаев все-таки требуется прямой контакт со свиньями.



Рисунок 19 – Самотравма у собаки при болезни Ауески
[\[https://journals.sagepub.com\]](https://journals.sagepub.com)



Рисунок 20 – Отек тканей головы, рана кожи над правым глазом и на морде
[\[https://journals.sagepub.com\]](https://journals.sagepub.com)

В дикой природе серопозитивность диких свиней сильно колеблется около показателя 25%. На Пиренейском полуострове абсолютно все дикие свиньи инфицированы PRV. Однако, в отличие от домашних свиней, инфицирование не ограничивает их популяцию и обычно клинически не проявляется. Вирус у диких свиней распространяется преимущественно половым путем, а показатель серопозитивности в большей степени определяется плотностью популяции кабанов в регионе (рисунок 21).

Вирус PRV выделяется у свиней в основном в период клинического обострения с носовыми и ротовыми секретами, обнаруживается в молоке и моче, выделениях из половых органов. Вирусовыделение у свиней непостоян-

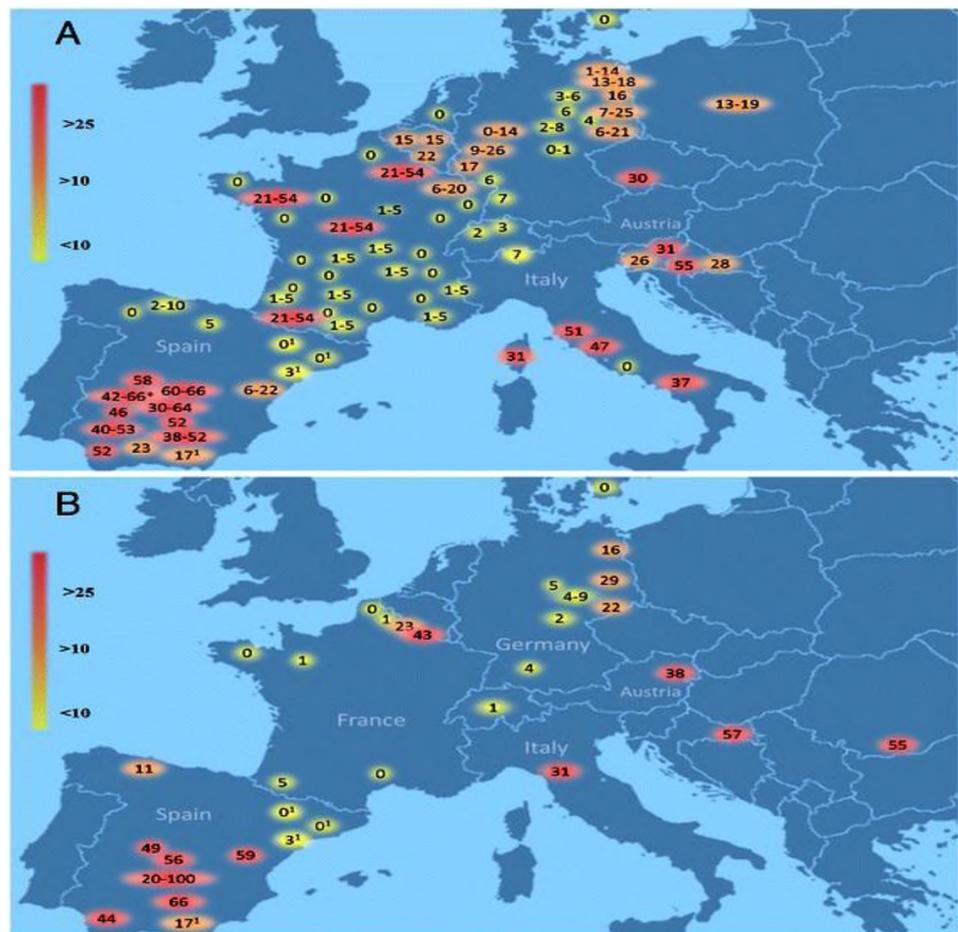


Рисунок 21 – Инфицированность диких кабанов вирусом PRV в 1995-2007 (А) и 2008-2014 (В)
[\[https://bmcvetres.biomedcentral.com\]](https://bmcvetres.biomedcentral.com)

но и иногда длится до 25 дней. В свинопоголовье вирус передается в основном при тесном контакте, связанном с попаданием биоматериала в верхние дыхательные пути или ротовую полость животного.

Другие виды животных (копытные, плотоядные, грызуны и зайцеобразные) являются случайным хозяином для вируса и в большинстве случаев рассматриваются как экологический тупик для него, хотя незначительное вирусовыделение у грызунов и домашних плотоядных все же возможно. Приматы и человек к вирусу устойчивы. Наибольшую чувствительность к вирусу демонстрируют плотоядные животные, домашний скот, лошади менее чувствительны к вирусу. Крайне редко отмечают латеральную передачу вируса среди неестественных хозяев (рисунок 22).

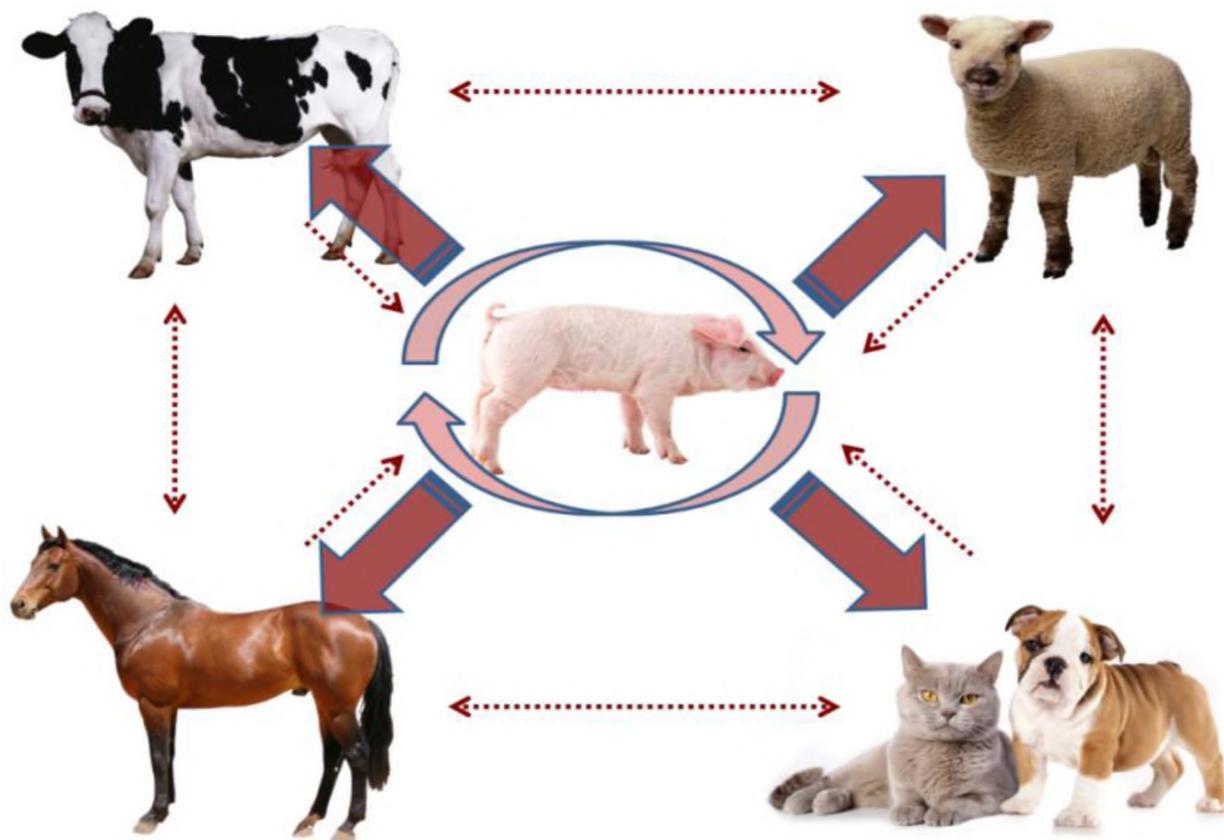


Рисунок 22 – Спектр патогенности вируса болезни Ауески

Подавляющее число случаев возникновения болезни Ауески у случайных хозяев отмечают при контакте со свиньями: прямом или опосредованном, их биоматериалом или мясом. Известны даже случаи массового заболевания плотоядных животных. Например, во второй половине 2014 г. сразу в нескольких зверофермах Китая была отмечена вспышка болезни Ауески среди более 8 тысяч норок, возникшая как результат массового скармливания им свинины и свиных субпродуктов.

Тем не менее не всегда прослеживается контакт чувствительных животных со свиньями, примером чего может служить случай болезни Ауески у коровы в Турции, где свиней практически не выращивают, а возможным источником возбудителя стали грызуны. Как было установлено, появление невроло-

гических симптомов, сильного зуда, самоувечье в зудящей области у 5-летней коровы (рисунок 23) стало результатом поедания корма из амбара, где в большом количестве обитают крысы.



Рисунок 23 – Сильный зуд в передней левой конечности и самоувечье у коровы
[<https://vetdergikafkas.org>]

Циркулирующие в домашнем свинопоголовье варианты вируса PRV незначительно различаются между собой во всем мире, что позволяет эффективно использовать разные вакцины во всех частях света. Тем не менее именно использование разноименных живых вакцин стало причиной появления в 2011 г. в северной части Китая гипервирулентного штамма вируса, вызвавшего масштабную эпизоотию болезни. В этой стране, характеризующейся большим числом свиноводческих хозяйств, традиционно используют для иммунизации живые вакцины на основе разноименных штаммов (*Bartha*, *Bartha-K61*, *Bucharest*, *BUK*, *HB-98*, *SA215* и др.). Предположительно, рекомбинации с местным штаммом герпесвируса привели к нескольким геномным вставкам, в результате чего возник гипервирулентный штамм. Он быстро распространился по стране, стал причиной тяжелых вспышек инфекции среди иммунизированных штаммом *Bartha-K61* животных. Болезнь характеризовалась высокой температурой, кашлем, тяжелым поражением легких (рисунок 24), конъюнктивальной серозной гиперсекрецией и параличом задней части тела. Болезнь впервые наблюдалась у свиней старшего возраста и распространилась в течение 2–3 дней на более молодых животных. Заболеваемость достигала 50%, а смертность составила 3–5%, аборт на 70–90-й день наблюдались у 35% свиноматок.

Болезнь Ауески регистрируется во многих регионах мира: в Европе, юго-восточной Азии, центральной и Южной Америке. Свободными от вируса являются только отдельные европейские страны (Дания, Великобритания). Программы ликвидации болезни в США и Канаде позволили освободить свое свинопоголовье от возбудителя, хотя вирус широко циркулирует среди диких кабанов на североамериканском континенте.

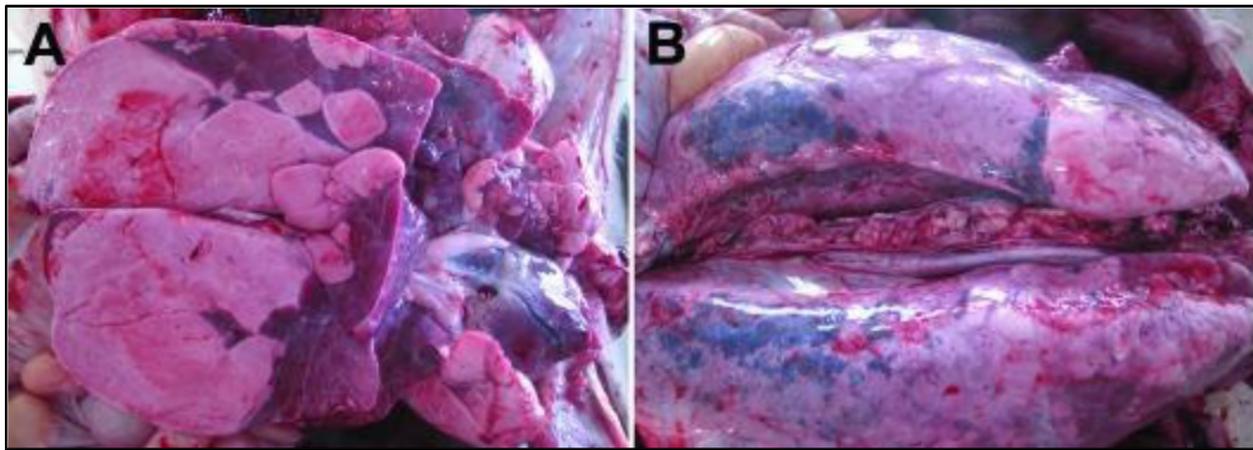


Рисунок 24 – Поражение легких у свиней во время эпизоотии болезни Ауески в Китае
 [<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov>]

Вирус сохраняет инфекционность во внешней среде в течение 7 часов при показателе относительной влажности 55% и распространяется по воздуху на 3 км. В свиноводческих помещениях в более влажных условиях вирус может сохраняться в течение 3 дней. В холодные периоды года сохранность возбудителя во внешней среде увеличивается до 15–46 дней. Примером этого может служить серия вспышек болезни в Йоркшире (Англия) зимой 1981–1982 гг. и Индиане (США) в 1988 г., возникших в результате аэрозольного переноса возбудителя на расстояние до 8 км, чему способствовали низкая температура (+6°C), высокая влажность (более 50%) и облачность (выше 90%).

4.4. Патогенные свойства вируса

Вирус обладает двойным тропизмом, а его жизненный цикл представляет типичное для всех альфагерпесвирусов чередование литических и латентных циклов клеточной инфекции. Агент изначально инфицирует эпителиальные клетки, в которых проходит первичную репликацию, после чего его дальнейшая репродукция связана с попаданием в аксон нерва, иннервирующего данный участок слизистой. Между эпителиальной и нервной клеткой существует физиологический барьер, механизм преодоления которого альфагерпесвирусом до конца не известен. После попадания в отросток нервной клетки вирус транспортируется к месту своей репродукции – ядру нейронов, формирующих ганглии. Такое распространение альфагерпесвируса называется ретроградным, и его скорость составляет около 1 мкм/с. Вирусом задействуется механизм активного транспорта по аксону через систему микротубул, т.к. для достижения ядра механизмом простой диффузии потребовался бы временной промежуток в несколько лет.

При попадании в ядро нейрона вирус PRV проходит второй цикл репродукции. Дальнейшее его распространение по нервной системе зависит от особенностей ее физиологии. Для попадания в другой нейрон вирус формирует в нем пору, в результате чего изменяется электрофизиология и проводимость нервных импульсов по нервному волокну – именно это является причиной возбуждения у поросят и сильного зуда у случайных хозяев при болезни Ауески.

Аналогичный механизм лежит в развитии невралгии при опоясывающем лишае – герпесвирусной инфекции человека. У взрослых свиноматок вирус PRV не способен к транснейронной передаче, поэтому возбудитель сохраняется в пределах одной нервной клетки с возможностью антероградной транспортировки назад к эпителию. Распространение вируса по ганглию ограничивается сателлитной клеткой, которая не поддерживает продуктивную инфекцию (рисунок 25). Вместе с этим в ядре нейрона вирусный геном переходит в пассивную форму, обеспечивая латенцию герпесвируса.

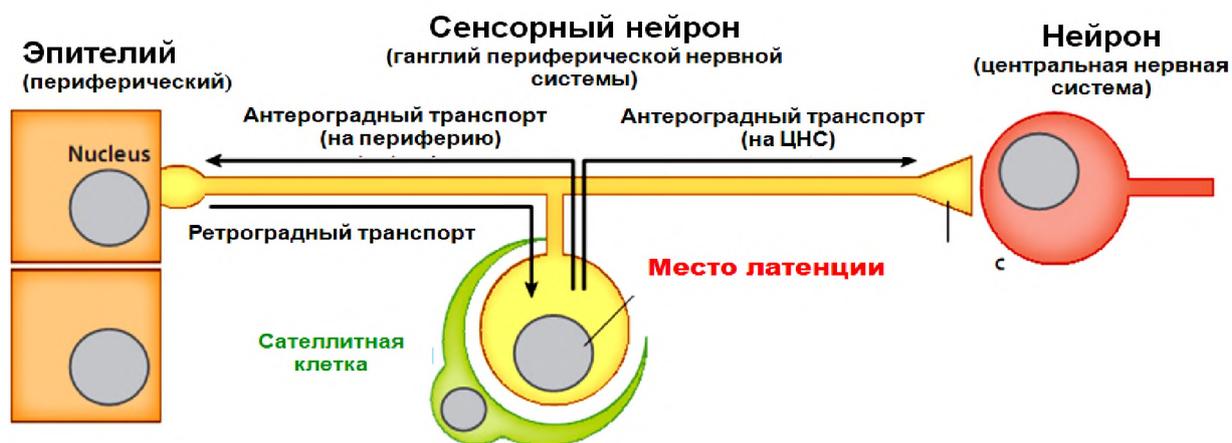


Рисунок 25 – Диссеминация патогена при герпесвирусных инфекциях
[\[https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov\]](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov)

У неспецифичных хозяев (рисунок 26) возбудитель распространяется проксимально до головного мозга, обнаруживаясь в ганглии второго порядка через 50–60 часов после инфицирования, а затем — в ганглии третьего порядка (через 70 часов). Наиболее часто для нейрогенного распространения до головного мозга вирус использует верхнечелюстную ветвь тройничного нерва, языкоглоточный или обонятельный нерв, что определяется местом заражения.

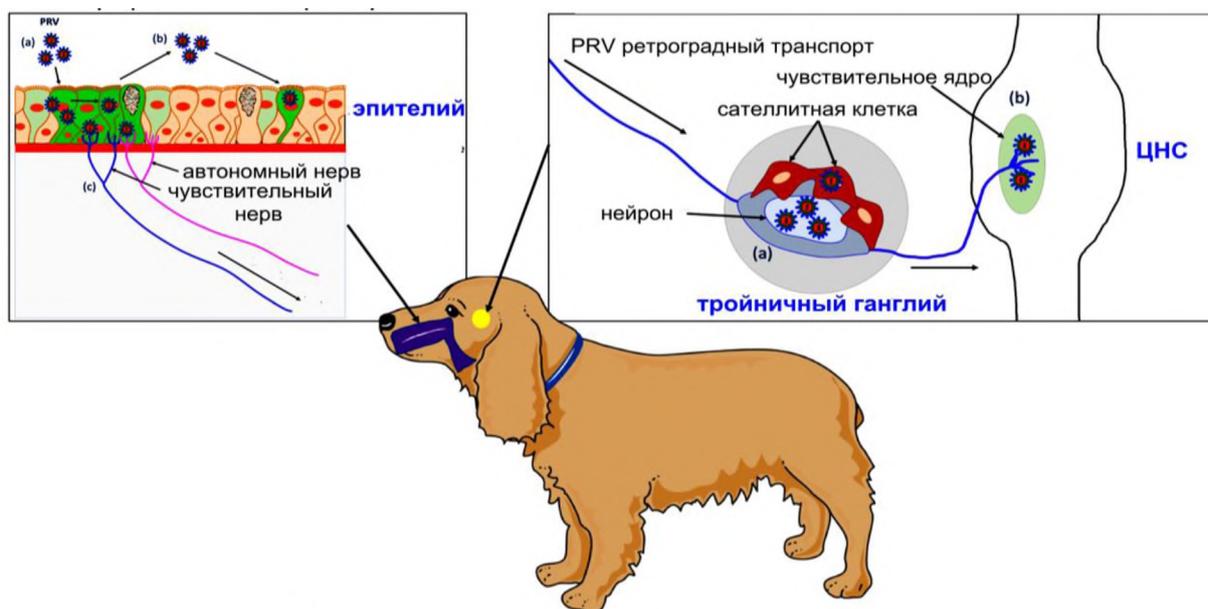


Рисунок 26 – Распространение PRV у неспецифичного хозяина
[\[https://www.mdpi.com\]](https://www.mdpi.com)

В целом способность к транс-синаптическому распространению от одного нейрона к другому присуща только ограниченному числу вирусов: вирусу везикулярного стоматита, бешенства, гепатита мышей и альфагерпесвирусам. Для последних транс-синаптическая диссеминация является условной, т.к. вирус не отрывается от постсинаптической мембраны, а для проникновения в соседнюю нервную клетку им задействуются дополнительные механизмы, приводящие к физическому контакту с мембраной соседней клетки. Способность определенного штамма герпесвируса преодолевать синаптическую щель между нейронами определяет его вирулентность и нейроинвазивность. Заметное усиление вирулентности вируса PRV в свинополовье Западной Европы в первой половине 1970-х гг. было обусловлено увеличением его способности индуцировать слияние нервных клеток.

4.5. Общая характеристика болезни

Клиническая картина болезни Ауески очень сильно отличается у свиней и других животных, что отражает разную роль этих хозяев в экологии PRV. Во всех случаях после короткого репликативного цикла в эпителиальных клетках дальнейший патогенез болезни зависит от вида зараженного животного, его иммунного статуса и возраста, а также вирулентности возбудителя.

Первоначально вирусная инфекция ограничивается носовой полостью, миндалинами и носоглоткой. В течение 24 часов патоген проникает на всю глубину слизистой оболочки, параллельно инфицируя находящиеся в ней макрофаги. Со 2-го по 5-й день в зоне репликации вируса аккумулируются макрофаги, наблюдается деструкция ткани, что сопровождается началом клинических признаков поражения верхних дыхательных путей. Параллельно с этим возбудитель может попадать в аксоны черепного нерва, а также в составе инфицированного макрофага — в лимфатическую систему и кровотоки, что приводит к генерализации инфекции, сопровождаемой лихорадкой, септициемией, репродуктивными нарушениями. Нахождение вируса в нейроне предохраняет его от распознавания и инактивации иммунной системой.

При благоприятном течении вирус PRV обычно не распространяется далее Гассерова узла тройничного нерва, где переходит в латентное состояние (более подробно динамика латенции вируса рассмотрена в теме «Вирус инфекционного ринотрахеита крупного рогатого скота»). В организме диких кабанов, у которых передача вируса наблюдается в основном половым путем, преимущественным местом латенции являются крестцовые ганглии спинномозговых нервов. Кроме того, у свиней особенности клинического течения зависят от возраста. У поросят до 8-недельного возраста болезнь Ауески протекает с признаками лихорадки, беспокойства и возбуждения: животные передвигаются по кругу или принимают позу сидячей собаки, лежат на боку, совершая плавательные движения, тяжело дышат, чихают, затем развиваются параличи и судороги (рисунок 27).



Рисунок 27 – Поросенок с нервными расстройствами, характерными для болезни Ауески
[<https://www.nadis.org.uk>]

У взрослых свиней отмечают генерализованную форму болезни с поражением верхних дыхательных путей и внутренних органов (рисунок 28).

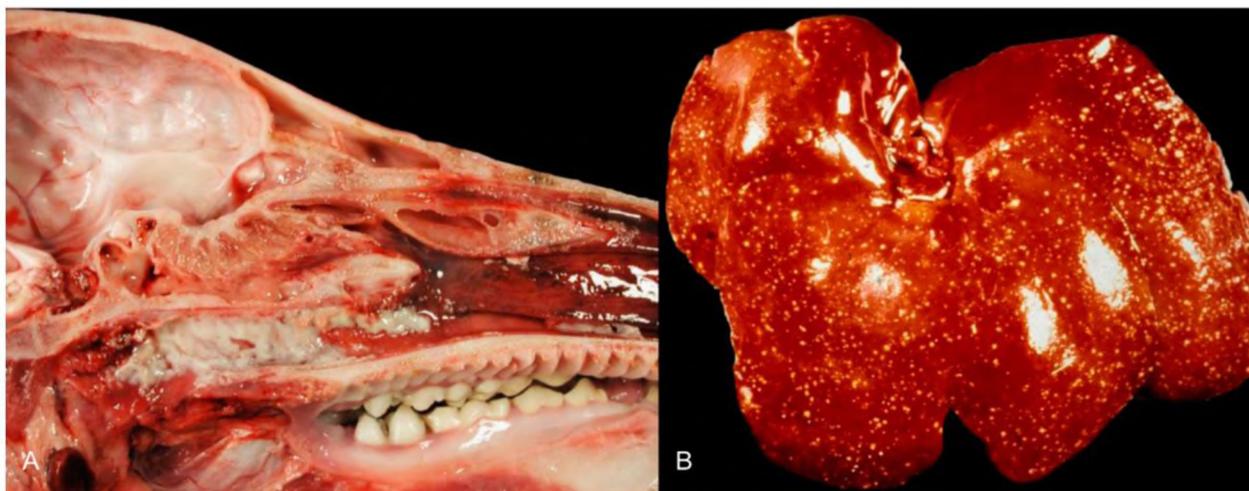


Рисунок 28 – Коагуляционный некроз небной миндалины (А) и печени (В) свиней при болезни Ауески
[<https://www.mdpi.com>]

Свиноматки переболевают сравнительно легко в течение 1–3 дней с явлениями угнетения и пневмонией, у них также возможны репродуктивные нарушения.

У остальных животных доминирующими признаками при болезни Ауески являются неврологические симптомы, т.к. патоген распространяется только нейрогенно до головного мозга, где вызывает энцефалит. Транс-синаптическое

распространение приводит к нарушению проводимости и раздражимости нервных путей, что сопровождается сильным зудом (рисунок 29).



Рисунок 29 – Связанные с зудом эрозии кожи в области головы у кошки (А) и собаки (В) при болезни Ауески
[<https://www.mdpi.com>]

Лошади менее чувствительны к вирусу болезни Ауески: у них возможна высокая температура, отказ от корма, жажда, сильный зуд, возбуждение и клонические судороги, слюнотечение.

У крупного рогатого скота и овец болезнь продолжается 1–2 дня, сопровождается атонией, слюнотечением, отказом от корма, прекращением лактации, сильным зудом в области головы, половых органов и вымени (рисунок 30) и заканчивается летально. Изредка возможен благоприятный исход с выздоровлением через 2–3 дня.



Рисунок 30 – Сильный зуд при болезни Ауески у крупного рогатого скота боковой поверхности живота (а) и вымени (б)
[<https://vetdergikafkas.org>]

4.6. Лабораторная диагностика

Лабораторная диагностика болезни Ауески определяется особенностями инфекционного процесса у разных видов животных. У живых свиней диагноз подтверждается выделением вируса из секрета ротовой или носовой полостей, а также смывов с миндалин. Для посмертной диагностики преимущественным материалом для исследования являются пробы головного мозга, миндалин и легких. Изоляция патогена в патматериале является успешной только при клинической форме болезни, связанной с вирусовыделением из организма.

Выделение вируса проводят после заражения культур клеток гомогенатом ткани животного. Специфичность цитопатических изменений в клеточном монослое подтверждают в РИФ, иммунопероксидазном тесте или РН. Доступна идентификация вирусной ДНК в патматериале в ПЦР. Окончательный диагноз подтверждают биопробой на кроликах и мышах (рисунок 31), используемой во многих лабораториях.

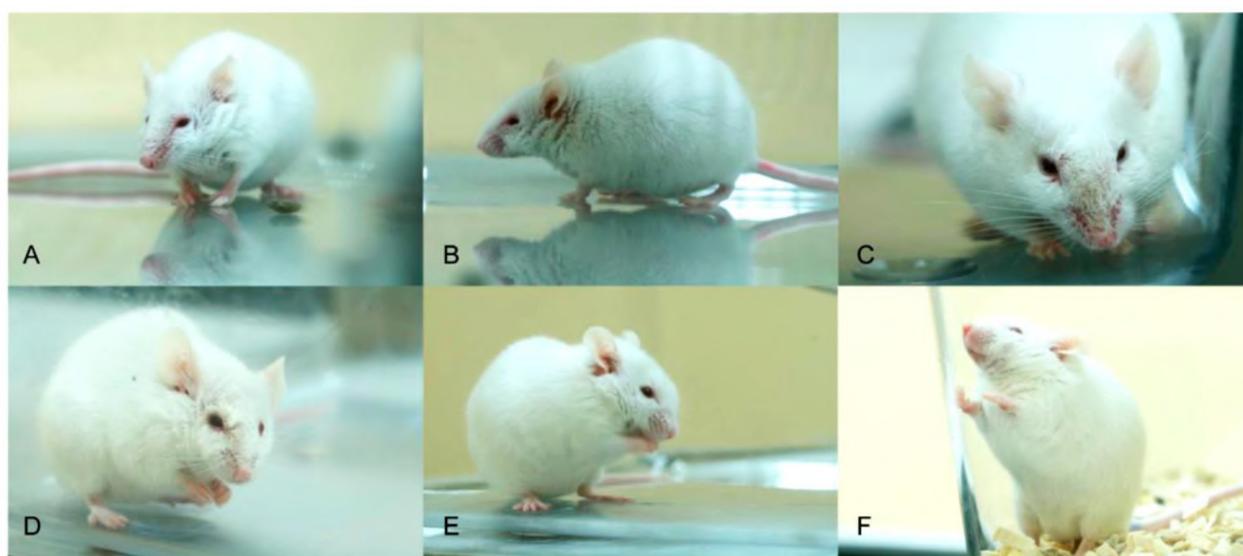


Рисунок 31 – Мыши, инфицированные интраназально PRV
(сутулость (A), взъерошенность (B), кожные эрозии (C), односторонний конъюнктивит (D),
отек переносицы (E) и одышка (F))
[<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov>]

Для определения латентных форм инфекции у свиней используют **серологическую диагностику** путем обнаружения специфических антител. Она пригодна только в отношении свиней, так как другие чувствительные животные погибают до момента выработки иммунного ответа. Традиционно с этой целью использовалась РН, которая с 1980-х гг. стала активно замещаться ИФА. Помимо большей производительности, иммуноферментный анализ позволяет проводить дифференциацию инфицированных животных от иммунизированных маркерными вакцинами свиней. В некоторых странах для серодиагностики используют реакцию латексагглютинации (РЛА).

5. ВИРУС ИНФЕКЦИОННОГО ЛАРИНГОТРАХЕИТА

Инфекционный ларинготрахеит (ИЛТ) – острое инфекционное респираторное заболевание птиц отряда куриных, характеризующееся катарально-фибринозным воспалением слизистых оболочек трахеи, носовой полости, конъюнктивы, затрудненным дыханием, хрипами и кашлем.

5.1. Таксономическое положение вируса

Возбудителем инфекционного ларинготрахеита кур является альфагерпесвирус, относящийся к роду *Iltovirus*. Вирус имеет систематическое обозначение GaHV-1 (*Gallid herpesvirus-1*), отражая первый порядковый номер среди герпесвирусов кур. Вместе с 2 другими герпесвирусами (GaHV-2 и GaHV-3), являющимися возбудителями болезни Марека, они образуют группу герпесвирусов кур. Синонимом названия возбудителя является обозначение ILTV (*Infectious laryngotracheitis virus*). Род *Iltovirus*, к которому также относится герпесвирус попугаев PsHV-1, составляет одну из ранних эволюционных ветвей альфагерпесвирусов, обособившуюся не позднее 120 млн лет назад, что совпадает с началом эволюции птиц в меловый период. Остальные альфагерпесвирусы животных сформировали более позднюю эволюционную ветвь (рисунок 32).

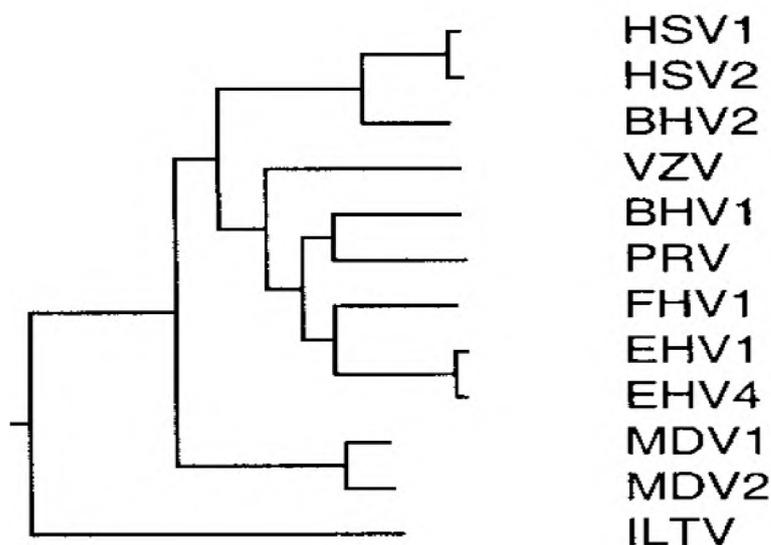


Рисунок 32 – Филогенетическое дерево альфагерпесвирусов

HSV – вирус простого герпеса человека; *BHV* – герпесвирус крупного рогатого скота; *VZV* – вирус ветрянки человека; *MDV* – вирус болезни Марека птиц; *FHV* – герпесвирус кошек; *EHV* – герпесвирус лошадей

[Duncan J. McGeoch et al, 2000]

5.2. Геном, морфология и структура вируса

Вирус ILTV является типичным альфагерпесвирусом. Морфологически вирус ILTV представляет собой сложноорганизованный вирион кубической симметрии (рисунок 33), очень схожий с вирусом простого герпеса человека. Его нуклеокапсид имеет приблизительный размер 80–100 нм и построен из 162 капсомеров. Зрелая частица имеет внешнюю суперкапсидную оболочку размером 195–250 нм.

В структуре генома ILTV обнаружено 77 открытых рамок считывания. У представителей рода *Iltovirus* имеется наибольшее число уникальных нуклео-

тидных последовательностей по сравнению с другими альфагерпесвирусами, что указывает на более длительную самостоятельную эволюционную историю. Имеется два кластера генов, выделенных в уникальную длинную (UL) и короткую (US) последовательности с двумя инвертированными повторами (IR), которые кодируют 11 поверхностных гликопротеинов (рисунок 34). В иммунологическом отношении наибольшее значение имеет поверхностный гликопротеин gJ. Гликопротеин gC опосредует прикрепление патогена к рецепторам клетки и слияние вирусной суперкапсидной оболочки с мембраной клетки.

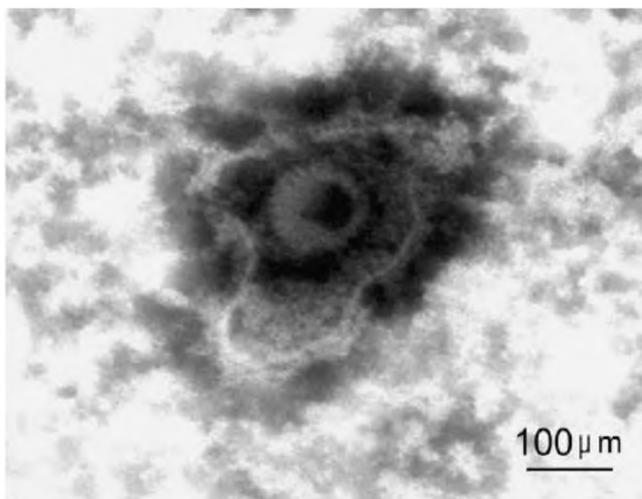


Рисунок 33 – Вирион ILTV
[<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov>]

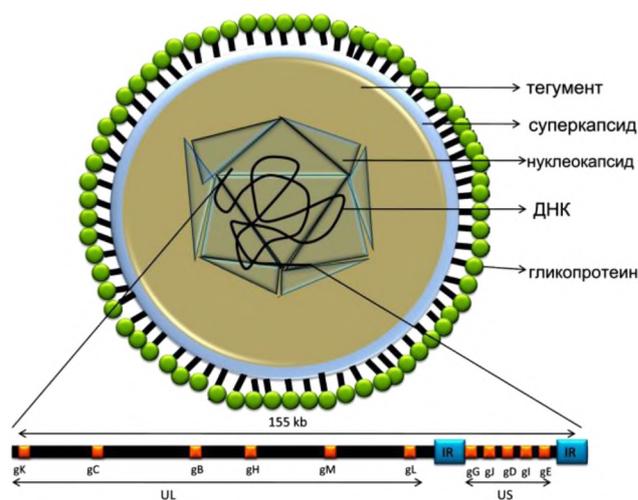


Рисунок 34 – Геномная организация вируса ILTV
[<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov>]

5.3. Экология и географическая распространенность вируса

Экология и географическая распространенность вируса тесно связаны с его естественным хозяином и определяются развитостью промышленного птицеводства в отдельных регионах мира. Как и большинство других альфагерпесвирусов птиц, вирус ILTV демонстрирует узкий спектр патогенности, и его естественным хозяином являются куры (*Gallus gallus*) (рисунок 35), а также родственные им птицы – фазаны из семейства фазановых (*Phasianidae*). Других возможных природных резервуаров для возбудителя не выявлено, хотя павлины могут быть инфицированы после контакта с курами; экспериментально инфекция воспроизведена на индюках. Тем не менее до сих пор не известно ни об одной эпизоотии болезни у других птиц, кроме кур.



Рисунок 35 – Банкивская джунглевая курица – предок современной домашней курицы
[www.google.ru]

Среди кур также отмечают разную породную чувствительность. В частности, порода белый леггорн демонстрирует наибольшую восприимчивость по сравнению с бройлерными породами. Как оказалась, это свойство определяется на генетическом уровне, так как особая специфическая аллель главного комплекса гистосовместимости обеспечивает высокую устойчивость организма птицы.

Вирус ILTV имеет глобальное географическое распространение, преимущественно в странах с развитым птицеводством (рисунок 36).

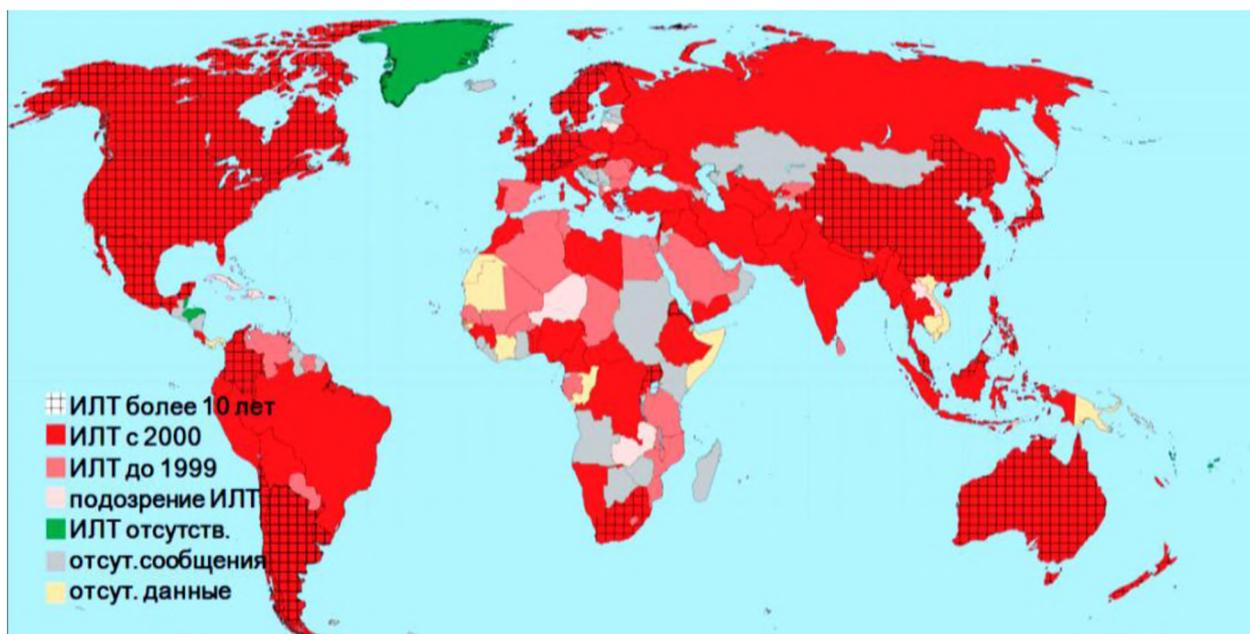


Рисунок 36 – Глобальное географическое распространение ИЛТ
[Kimberly Rae Menendez, 2012]

Повсеместному распространению вируса способствовало широкое использование живых вакцин на основе аттенуированных штаммов, причем парадоксальным образом вакцинные штаммы обнаруживаются даже в странах, где вакцинация никогда не проводилась. Доказательством этого может служить бразильская вспышка инфекционного ларинготрахеита, когда в ноябре 2010 г. в разновозрастном птичнике в штате Минас-Жерайс (Бразилия) отмечали повышение летальности среди кур-несушек до 6–9%. У кур наблюдались клинические признаки, характеризующиеся затрудненным дыханием с открытым клювом и респираторными шумами. Патологоанатомически наблюдали некротический казеозный экссудат, блокирующий гортань (рисунок 37).

В Бразилии о предыдущей вспышке инфекционного ларинготрахеита сообщалось только в 2002 г. Инфекция распространилась на другие хозяйства, пораженное поголовье составляло 8 млн птиц, а заболеваемость достигла 90%. Самый высокий уровень летальности наблюдался в течение первых 2–3 месяцев вспышки, после чего он снизился до 0,5%. В большинстве неблагополучных хозяйств был выделен вирус инфекционного ларинготрахеита. Характеристики его изолятов показали, что в регионе одновременно циркулировали 2 типа вакцинных штаммов и 1 штамм дикого типа. Происхождение изолятов вак-

цинного типа неизвестно, поскольку использование вакцин против болезни не было разрешено в Бразилии. К началу 2012 г. средний показатель падежа опустился ниже значения 0,3%, хотя латентно инфицированные птицы продолжали выявляться с помощью ПЦР-теста.



Рисунок 37 – Курица (45 недель) с признаками ИЛТ (слева); гортань и трахея пораженной птицы (наличие казеозного экссудата в просвете) (справа)

[<https://www.scielo.br>]

Как оказалось, многие из вакцинных штаммов после длительной циркуляции в поголовье способны реверсировать в вирулентные штаммы, становясь



Рисунок 38 – Признаки ИЛТ у птицы во время намибийской вспышки

[<https://www.scielo.br>]

причиной вакцин-индуцированных вспышек болезни. В результате способности вируса ILTV вызывать пожизненную персистенцию в организме естественного хозяина, некоторые вакцинные штаммы способны восстанавливать остаточную вирулентность, инициируя возникновение болезни в вакцинированном поголовье.

Наиболее вероятно реверсия возникает как следствие рекомбинации нескольких вакцинных штаммов между собой либо с природным штаммом герпесвируса. Об этом свидетельствует вспышка болезни в Намибии (2018 г.), когда в период с июля по август 2018 г. 2 вспышки инфекционного ларинготрахеита на рядом расположенных (20 км) птицефермах привели к гибели более 116 тысяч кур (несушек и бройлеров) недалеко от г. Виндхук (Намибия). Третья вспышка отмечена в сентябре 2018 г. на севере страны примерно в 800 км от первоначального очага. У птиц наблюда-

лось затрудненное дыхание, вытягивание шеи, синусит и кашель (рисунок 38). На ферме также было зафиксировано снижение яйценоскости на 8%.

Лабораторные анализы показали, что эпизоотии были вызваны проводимой вакцинацией, которая привела к реверсии вирулентности вакцинного штамма ILTV. Филогенетический анализ показал, что идентифицированный герпесвирус во всех образцах был идентичен вакцинному штамму Nobilis® ILT. На птицефермах этой вакциной иммунизировали все поголовье в возрасте 4 недель с последующей ревакцинацией в возрасте 10 недель. Однако в период с января по май 2018 г. ферма, на которой произошла первичная вспышка, прекратила вакцинацию, поскольку в этот период вакцина не была доступна в Намибии. В июне 2018 г. иммунизация возобновлена с помощью другой вакцины (LT-IVAX®), однако ветслужба применяла вакцину аэрозольно, а не в виде закапывания в глаз, как рекомендовано производителем. Обе вакцины относились к категории живых. В окончательном заключении указывалось, что неправильный режим вакцинации привел к неполному охвату поголовья, рекомбинации двух вакцинных штаммов и реверсии вирулентности вакцинного штамма биопрепарата Nobilis® ILT.

Во многих странах, таких как РФ, США, Канада, страны ЕС, Австралия и Китай, отмечаются постоянные случаи инфекционного ларинготрахеита на протяжении последних лет, причем в большинстве этих стран широко используются аттенуированные вакцины. Считается, что эволюция вируса в природе в большей степени определяется давлением на экологию вакцинных, а не диких штаммов вируса. В этой связи ликвидация болезни становится возможной только при полном отказе от применения живых вакцин с заменой на иммунизацию субъединичными или инактивированными биопрепаратами, стоимость и эффективность которых пока не являются удовлетворительными.

Масштабы циркуляции вируса ILTV в популяции кур не подлежат точному определению в связи с широким применением живых вакцин. Тем не менее в некоторых странах, где их использование официально запрещено (Эквадор), показатели серопревалентности могут достигать высоких значений (19,4% серопозитивного птицепоголовья почти в 60% хозяйств).

По результатам РН и РИФ все штаммы вируса ILTV гомологичны в антигенном отношении. Тем не менее существуют незначительные антигенные вариации, определяемые по различиям в реакции кросс-нейтрализации.

5.4. Патогенные свойства вируса

Штаммы вируса ILTV очень сильно отличаются по вирулентности для кур и развивающихся куриных эмбрионов, способности индуцировать образование ЦПД в культуре клеток и патологических изменений на ХАО РКЭ (рисунок 39). Циркулирующие в природе штаммы вируса различаются между собой по патогенности от высоковирулентных, вызывающих болезнь с высокой заболеваемостью и летальностью, до низковирулентных, продуцирующих инapparантную или нетяжелую инфекцию.

Вирусу инфекционного ларинготрахеита свойственна высокая степень адаптации к клеткам куриного происхождения, так как возбудитель не культивируется ни в каких других типах перевиваемых культур клеток. В инфицированных клетках вирус вызывает образование синцитиев и внутриядерных включений, которые в диагностической практике получили название *тельца Зейфрида* (рисунок 40).

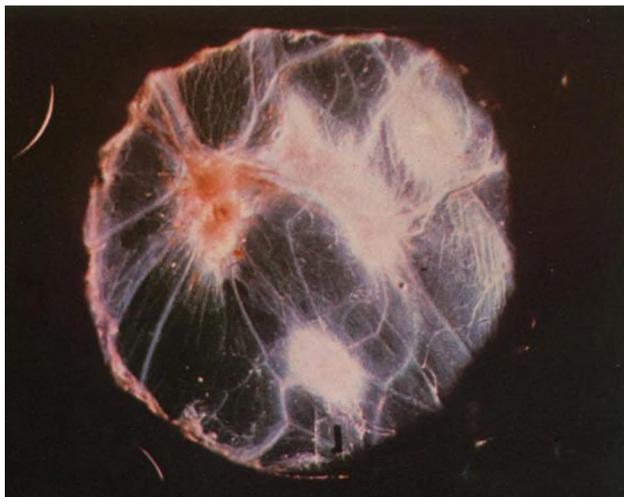


Рисунок 39 – Изменения, вызванные вирусом ILTV на ХАО 10-дневного эмбриона
[\[https://www.jstor.org\]](https://www.jstor.org)

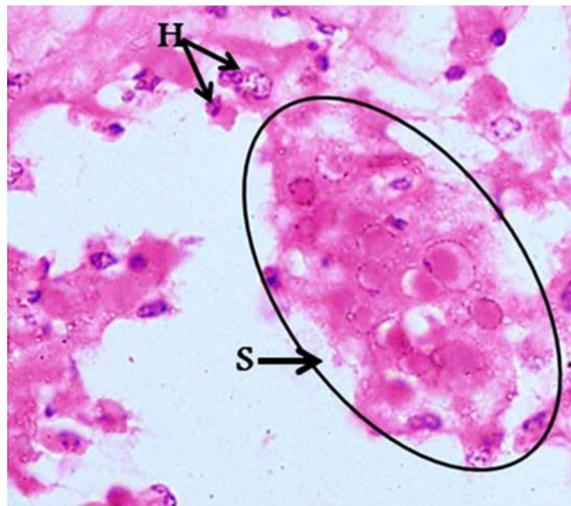


Рисунок 40 – Синцитии (S) и внутриядерные включения (H) в гистосрезе трахеи птицы при ИЛТ
[\[https://www.jstor.org\]](https://www.jstor.org)

Как и большинству альфагерпесвирусов, вирусу ILTV присуща способность к персистенции, что определяется его реизоляцией из организма птицы как минимум в течение 2 месяцев. Аналогично многим альфагерпесвирусам, ганглий тройничного нерва является главным местом латенции патогена. Анатомически у птиц тройничный нерв обеспечивает чувствительную иннервацию верхних дыхательных путей, что определяет нисходящее нейрогенное распространение вируса в сторону слизистой оболочки дыхательной системы. Наличие вируса ILTV в ганглии тройничного нерва демонстрируется в 40% случаев спустя 4–7 дней после заражения. Отмечены случаи реактивации вируса спустя 15 месяцев после первичного инфицирования. Другим возможным местом персистенции вируса является лимфоидная ткань слепой кишки, однако в этом случае возбудитель сохраняется не в интегрированном состоянии, что имеет место в нейронах тройничного ганглия, а в интернированном виде внутри макрофага. По аналогии с другими латентными инфекциями, вызванными альфагерпесвирусами, пожизненная персистенция вируса ILTV в инфицированном организме обусловлена интеграцией вирусного генома в ядре нейрона. Реактивации вируса способствуют стрессовые факторы и начало яйцекладки.

5.5. Общая характеристика болезни

К вирусу восприимчивы куры всех возрастов, однако птица старше 3-недельного возраста проявляет наибольшую чувствительность. Эпизоотии ин-

фекционного ларинготрахеита известны с 1925 г. Первые из них характеризовались высокими показателями заболеваемости и летальности. В настоящее время интенсивность и тяжесть эпизоотий значительно меньше в сравнении с предыдущими годами, что связано с использованием вакцин. В коммерческом птицеводстве возникновение спорадических случаев болезни или незначительных эпизоотий в основном связано с ошибками в проведении вакцинации, преимущественно в результате перехода с индивидуальной вакцинации путем закапывания в глаза на массовые иммунизации с целью снижения стоимости противозооотических мероприятий.

Куры инфицируются вирусом ILTV главным образом через верхние дыхательные пути, а также конъюнктиву глаза. Алиментарный путь также возможен, однако в этом случае необходим контакт вируса со слизистой оболочкой верхних дыхательных путей. Прямая передача (рисунок 41) возбудителя имеет первостепенное значение в отличие от контакта с латентно инфицированными птицами, поэтому смешивание вакцинированных и иммунологически наивных птиц имеет наибольшее значение в распространении возбудителя.

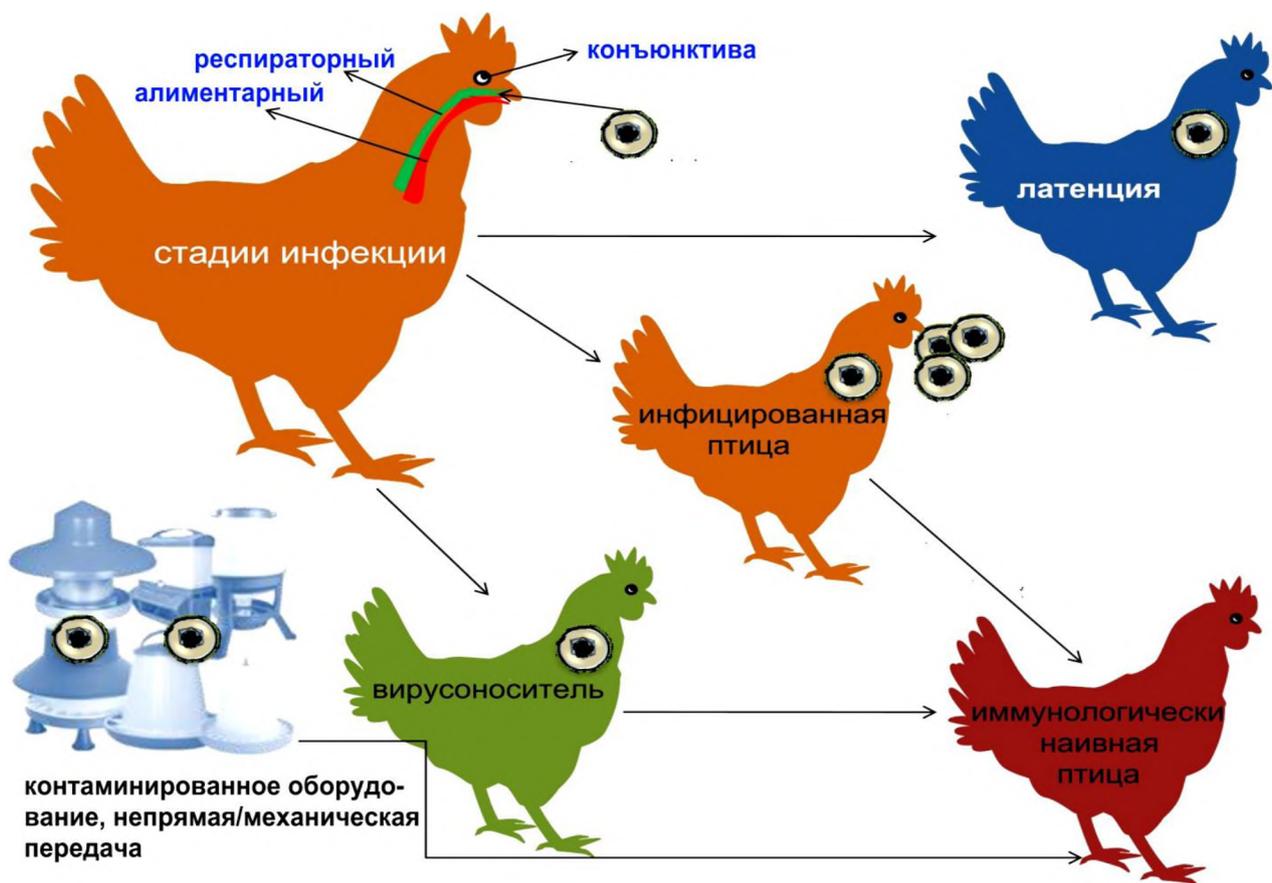


Рисунок 41 – Эпизоотический цикл вируса ILTV
[<https://www.scielo.br/>]

По общим оценкам статус носительства отмечается у более 2% птиц после завершения активной фазы эпизоотии, а в случаях, когда причиной эпизоотии были вирулентные штаммы, частота носительства у птицы достигает 50%,

однако вероятность заражения от латентно инфицированной птицы значительно меньше.

После инфицирования вирус ИЛТВ проходит интенсивную репликацию в эпителиальных клетках верхних дыхательных путей или конъюнктиве глаз в течение 6–8 дней после инфицирования. Фаза вирусемии при инфекционном ларинготрахеите в клинической практике не отмечалась, хотя распространение патогена в другие ткани часто связывают с лейкоцитами.

Инфекционный ларинготрахеит может проявляться у птиц в 3 формах: ларинго-трахеальной, конъюнктивальной и атипичной. Течение болезни может быть острым, подострым и хроническим, а также инapparантным (бессимптомным).



Рисунок 42 – Клинические признаки ИЛТ

a – затрудненное дыхание; *b* – выделения экссудата на ранних стадиях инфекции;
c – отек головы при подострой или хронической стадии инфекции;
d – сухие кровянистые выделения на спайке рта

[<https://www.scielo.br/>]

При остром течении **ларинготрахеальной формы** у больной птицы отмечают общее угнетение, затрудненное дыхание, отек тканей головы (рисунок 42). У сидящей птицы отмечаются разнообразные свистящие, каркающие и хрипящие звуки. Закупорка гортани и трахеи экссудатом приводит к нарушению дыхания (рисунок 43). Пальпация в области гортани и трахеальной трубки вызывает у птицы приступы кашля.



Рисунок 43 – Диспноэ у курицы при ИЛТ

[W.Fuchs et al, 2007]

Конъюнктивальная форма болезни, которая обычно протекает хронически, чаще поражает птиц при интенсивной поточной системе выращивания. Основные клинические признаки включают гиперемию слизистых оболочек глаза, деформацию глазной щели, отечность век, светобоязнь, слезотечение (рисунок 44). Выделяющийся экссудат склеивает веки глаз, на слизистой оболочке конъюнктивы заметны кровоизлияния. В процесс может вовлекаться подглазничный синус, слизистые оболочки носовой полости. Конъюнктивальная форма болезни продолжается от 20 дней до 2–3 месяцев и приводит к истощению и повышенной выбраковке птицы.



Рисунок 44 – Конъюнктивит у бройлера при ИЛТ (слева) и общий вид птицы при конъюнктивальной форме (справа)

[<https://www.scielo.br>]

Атипичная форма не имеет характерного клинического проявления и часто протекает в ассоциации с другими инфекциями: респираторным микоплазмозом и колисептицемией.

5.6. Лабораторная диагностика

Лабораторная диагностика инфекционного ларинготрахеита основана на обнаружении вирусного антигена или нуклеиновой кислоты в патматериале, изоляции и идентификации возбудителя, обнаружении специфических антител.

Первичную идентификацию вирусного антигена проводят в РИД, ИФА или РИФ, в которых исследуют трахеальные соскобы. В качестве подтверждающего теста используется гистологическое исследование с обнаружением внутриядерных включений. Для идентификации вирусной нуклеиновой кислоты используется ПЦР. *Изоляция и идентификация возбудителя* считается очень трудоемкой, но очень чувствительной. С этой целью проводят заражение ХАО развивающегося куриного эмбриона или культуры клеток.

Серологическая диагностика основана на выявлении специфических антител в сыворотке крови в РН на культурах клеток, а также в РИД и ИФА. В основном серодиагностика используется для контроля напряженности поствакцинального иммунитета, так как в рутинной диагностике инфекции она мало пригодна в связи с широко практикуемой вакцинацией и невозможностью дифференцировки происхождения антител.

ЛИТЕРАТУРА

1. Барышников, П. И. Ветеринарная вирусология : учебное пособие / П. И. Барышников. – Барнаул : Изд-во АГАУ, 2000. – 68 с.
2. Ветеринарная вирусология. Практикум : учебное пособие / Р. Б. Корочкин [и др.] ; под ред. Р. Б. Корочкина. – Минск : ИВЦ Минфина, 2020. – 348 с.
3. Вирусные болезни животных / В. Н. Сюрин [и др.]. – Москва : ВНИТИБП, 1998. – 928 с.: ил.
4. Вирусология. Практикум : учебное пособие для студентов учреждений высшего образования по специальности «Ветеринарная медицина» / Р. Б. Корочкин [и др.] ; ред. Р. Б. Корочкин. – Минск : ИВЦ Минфина, 2013. – 256 с.
5. Белоусова, Р. В. Ветеринарная вирусология : учебное пособие / Р. В. Белоусова, Э. А. Преображенская, И. В. Третьякова ; под ред. Р. В. Белоусовой ; Международная ассоциация «Агрообразование». – Москва : КолосС, 2007. – 422 с.: ил.
6. Белоусова, Р. В. Практикум по ветеринарной вирусологии : учебное пособие / Р. В. Белоусова, Н. И. Троценко, Э. А. Преображенская. – 3-е изд., перераб. и доп. – Москва : Колос, 2006. – 248 с.: ил.
7. Жавненко, В. М. Практикум по вирусологии: учебное пособие / В. М. Жавненко, В. Н. Алешкевич, В. Н. Науменков ; под ред. В. М. Жавненко. – Минск : ДизайнПРО, 1998. – 144 с.: ил.
8. Корочкин, Р. Б. Частная ветеринарная вирусология : учебное пособие / Р. Б. Корочкин, А. А. Вербицкий. – Минск : ИВЦ Минфина, 2018. – 400 с.
9. Методы лабораторной диагностики вирусных болезней животных / В. Н. Сюрин [и др.]. – Москва : Агропромиздат, 1986. – 349 с.
10. Практикум по общей вирусологии : учебное пособие / А. А. Аграновский [и др.] ; под ред. И. Г. Атабекова. – 2-е изд. перераб. и доп. – Москва : Изд-во Московского университета, 2002. – 184 с.
11. Сюрин, В. Н. Ветеринарная вирусология : учебник для вузов по специальности «Ветеринария» / В. Н. Сюрин, Р. В. Белоусова, Н. В. Фомина. – 2-е изд., перераб. и доп. – Москва : Агропромиздат, 1991. – 432 с.: ил.
12. Троценко, Н. И. Практикум по ветеринарной вирусологии : учебное пособие / Н. И. Троценко, Р. В. Белоусова, Э. А. Преображенская. – 2-е изд., перераб. и доп. – Москва : Колос, 1999. – 272 с.: ил.

Учебное издание

Красочко Ирина Александровна,
Корочкин Рудольф Борисович,
Гвоздев Сергей Николаевич и др.

**ВИРУСОЛОГИЯ.
ГЕРПЕСВИРУСНЫЕ ИНФЕКЦИИ
СЕЛЬСКОХОЗЯЙСТВЕННЫХ ЖИВОТНЫХ**

Учебно-методическое пособие

Ответственный за выпуск И. А. Красочко
Технический редактор О. В. Луговая
Компьютерный набор Р. Б. Корочкин
Компьютерная верстка Е. В. Морозова
Корректор Е. В. Морозова

Подписано в печать 17.10.2022. Формат 60×84 1/16.

Бумага офсетная. Ризография.

Усл. печ. л. 3,0. Уч.-изд. л. 2,06. Тираж 100 экз. Заказ 2314.

Издатель и полиграфическое исполнение:
учреждение образования «Витебская ордена «Знак Почета»
государственная академия ветеринарной медицины».

Свидетельство о государственной регистрации издателя, изготовителя,
распространителя печатных изданий № 1/ 362 от 13.06.2014.

ЛП №: 02330/470 от 01.10.2014 г.

Ул. 1-я Доватора, 7/11, 210026, г. Витебск.

Тел.: (0212) 48-17-82.

E-mail: rio@vsavm.by

<http://www.vsavm.by>