

ПОРОКИ РАЗВИТИЯ ЦНС И МИКРОЦЕФАЛИЯ КАК ФАКТОРЫ ВНУТРИУТРОБНОГО ИНФИЦИРОВАНИЯ ВИРУСОМ ЗИКА.

Горелова И.В.,

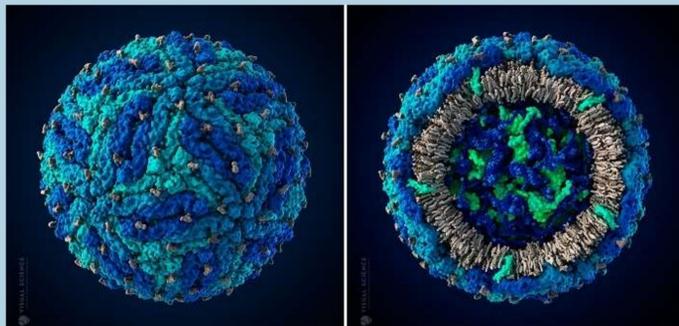
Федорова Д.С., группа 1701

Научный руководитель - к.б.н., доцент Соболева О.М.



Введение

Вирус Зика - это вид вирусов рода *Flavivirus*, переносимый комарами рода *Aedes*. У людей вызывает одноименное заболевание, характеризующееся легким протеканием и слабо выраженными симптомами. В процессе эволюционных изменений, вирус приобрел новые мутации, повлекшие за собой дополнительные осложнения, выражающиеся в развитии микроцефалии у плода. Вследствие этого, вирус Зика в XXI веке стал проблемой, требующей немедленного решения [7]. Это привело к необходимости изучения способов его передачи, клинических проявлений и разработки этиологического лечения.



3D-модель вируса Зика, созданная компанией Visual Science

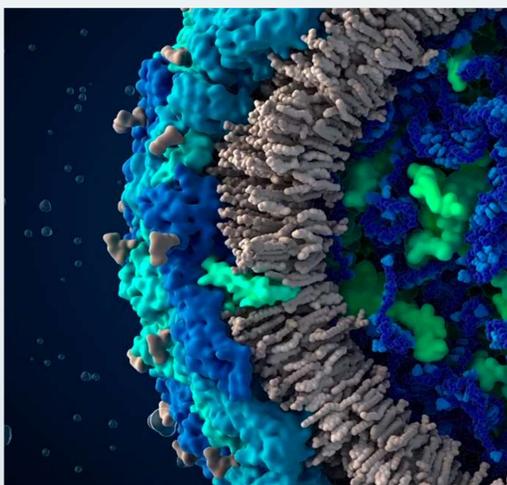
Цель

Проанализировать данные различных научных исследований, проследить связь между вирус-инфицированием беременных и развитием микроцефалии у плода.

Материалы и методы

Теоретический анализ зарубежной и отечественной научной литературы и обобщение материала по теме исследования, анализ и синтез.

Результаты и их обсуждения



- **Геномная РНК** (одноцепочечная молекула длиной 10617 нуклеотидов)
- **Белок С** (белок, упаковывающий геномную РНК внутри вириона. Образует димеры)
- **Мембрана** (часть фосфолипидной мембраны клетки хозяина)
- **Белок М** (белок, стабилизирующий сборку и структуру белка Е)
- **Белок Е** (основной поверхностный белок, связывающийся с рецепторами клетки-хозяина)
- **Гликаны** (олигосахариды, влияющие на взаимодействие белка Е с клеточными рецепторами)

Основным методом изучения структуры вируса Зика является метод криоэлектронной микроскопии. Вирион имеет $d=50$ нм, икосаэдрическую симметрию. Подобно другим флавивирусам, вирус Зика окружен оболочкой, в составе которой имеются 3 типа белков: Е, М, С. Поверхностные белки Е и М формируют регулярную сферическую оболочку вирусной частицы, а при заражении позволяют вирусу связаться с рецепторами на поверхности клетки и проникнуть внутрь. К белку Е, играющему основную роль в проникновении вируса в клетку, присоединены молекулы олигосахаридов [9, 10].

Отличительной чертой вирионов является высокая термостабильность, благодаря которой сохраняется их регулярная структура даже при 40°C . Это становится возможным в результате наличия характерной сети водородных связей и различных взаимодействий между эктодоменами белка Е.

В центре вирусной частицы располагается одноцепочечная положительная геномная РНК, связанная с капсидными белками С. Попадая в клетку, РНК может напрямую становиться матрицей для синтеза белков вируса.

Помимо трех структурных белков, геном флавивирусов кодирует 7 белков, не входящих в состав вириона (NS1 - 7). Их задача - координировать репликацию вируса внутри клетки и ингибировать иммунный ответ [11].

Вирусные инфекции *ZIKV* у людей известны с 1947 года. Микроцефалия и невропатология, связанные с вирусом Зика, были зарегистрированы лишь недавно. Филогенетический анализ показывает, что современные эпидемические штаммы накопили множественные замены от своего азиатского предка. Результатом данных изменений стала мутация в белке $\text{prM} - \text{S139N}$ (замена серина на аспарагин [$\text{Ser}^{139} \rightarrow \text{Asn}^{139}$]), возникшая в 2013 году во Французской Полинезии до того, как вирус попал в Бразилию в 2015 году. Это аминокислотное изменение сделало вирус более опасным для нейральных клеток-предшественников и способствовало их апоптозу в антенатальном периоде. Главным последствием данной мутации стало формирование микроцефалии у плода [3].

Внутриутробная инфекция, вызванная вирусом *ZIKV*, является причиной широкого спектра патологий: инфекционного заболевания плода, задержки внутриутробного роста, плацентарной недостаточности, аномалии развития ЦНС, преждевременного прерывания беременности и антенатальной гибели плода.

Инфицирование вирусом Зика ассоциируется с развитием аномалий и патологии у плода во всех сроках беременности, однако риск данной патологии, а так же мальформации головного мозга максимален именно при заражении в ранние сроки беременности [2].

Микроцефалия — это неонатальная мальформация, при которой возникает значительное уменьшение размеров черепа и головного мозга при нормальных размерах других частей тела.

При этом у детей до года определяются характерные изменения в очертаниях черепа:

- размер мозговой части уменьшен;
- лицевая часть головы имеет обычные размеры, из-за чего возникает диспропорция;
- выпуклые надбровные дуги и наклоненный кзади лоб;
- непропорционально большие уши;
- короткий и широкий нос;
- в затылочной области формируются кожные складки.

С возрастом у некоторых детей диспропорция между лицевой и мозговой частью черепа становится менее заметной.



Ребенок с типичным размером головы

Ребенок с микроцефалией

Ребенок с тяжелой микроцефалией

Первичная форма

Вторичная форма

Нарушения интеллекта при микроцефалии

Легкая степень — дебильность, $\text{КИ}^* = 50-69$.
Умеренная — легкая имбецильность, $\text{КИ} = 35-49$.
Тяжелая — выраженная имбецильность, $\text{КИ} = 20-34$.
Глубокая — идиотия, $\text{КИ} < 20$.

*Коэффициент Интеллекта

Симптомы микроцефалии при рождении могут отсутствовать, но позднее проявляются эпилепсией, церебральным параличом, умственной недостаточностью — от нерезко выраженной имбецильности до идиотии, потерей слуха, поражением органов зрения (атрофия луковички и патология развития зрительного нерва), возможны нарушения функций костно-мышечной системы по типу артрогриппоза (контрактуры и деформацией конечностей, дисгенезом суставов и мышц, а также фиброзом) [5].

Сроки жизни при микроцефалии коррелируют с тяжестью симптомов. Незначительные нарушения развития не оказывают существенного влияния на продолжительность жизни. Закономерно тяжелые неврологические и психические нарушения сокращают её в среднем до 12 - 15 лет.

Микроцефалия диагностируется примерно на 10 неделе беременности с помощью УЗИ. Но для большей достоверности скрининг при помощи УЗИ проводится трижды в течение беременности: 10–15 недель, 20–25 недель, 29–35 недели. При проведении УЗИ в сроки 29–30 недели могут быть выявлены значительное уменьшение размеров головки плода, атрофия мозговой ткани, грубые кальцификаты в белом веществе лобных долей, мозжечке, по периферии боковых и IV желудочков, дисгенезию мозлистого тела, червя мозжечка, расширение большой цистерны. При этом могут отмечаться асимметрия мозжечка с выраженной односторонней вентрикуломегалией и смещением средней линии, истончение мозговой ткани на пораженной стороне, агенезия мозлистого тела и дисгенезия/агенезия таламуса, гипоплазия моста и ствола головного мозга с деструктивными изменениями в базальных ганглиях, внутриорбитальные кальцификаты, асимметрию размеров глазных яблок [1].

Дополнительным методом диагностики микроцефалии является амниоцентез. Оптимальным временем для его проведения считается 21 неделя беременности, когда в околоплодных водах вирус *ZIKV* выявляется методом ПЦР [4].

Лабораторная диагностика БВВЗ в мире

Проба	Метод исследования	Время проведения исследования	Ссылки
Кровь	ПЦР	До 5-го дня болезни (иногда до 8-го дня)	MussoD. et al., 2015
Слюна	ПЦР	До 5-го дня болезни (иногда до 8-го дня)	MussoD. et al., 2015
Моча	ПЦР	Информация ограничена. У 6 (из 6 обследованных больных) до 10-го дня болезни, у 1 пациента –до 30-го дня болезни	GourinatA.C. et al., 2015
Сперма	ПЦР	Информация ограничена. До 62-го дня с момента появления симптомов	Atkinson B. et al., 2016
Сыворотка крови	ИФА (определение IgM к вирусу Зика)	За 4-7 дней до появления симптомов и до 2-12 недель после манифестации	CDC, 07.02.2016

Болезнь, вызванная вирусом Зика [Электронный ресурс]: ВОЗ, 2016г. Режим доступа: URL: <https://www.who.int/topics/zika/ru/> (дата обращения 10.01.2020).

Этиотропного лечения микроцефалии не существует, поэтому вся помощь больным детям сводится к поддерживающей терапии [6]. Она может включать в себя: ЛФК, физиотерапию, массаж и мануальную терапию, гимнастику, сочетающиеся с педагогическими тренингами. Применяют так же медикаментозные методы: ноотропные препараты (положительное воздействие на высшие интегративные функции мозга), ангиопротекторы (улучшение микроциркуляции и нормализация реологических свойств крови), противосудорожные препараты, витамины группы В, С и РР.

Тенденция к распространению лихорадки Зика и, как следствие, росту числа новорожденных с микроцефалией, приводит к необходимости создания этиотропного лечения и специфической профилактики заболевания. На сегодняшний день такого лечения не существует, но на стадии разработки находятся 45 кандидатных вакцин для экстренного использования у женщин детородного возраста, включая беременных.

Терапия ограничивается симптоматическим лечением: постельным режимом, обильным питьем, жаропонижающими и болеутоляющими препаратами.

Заключение

На основе систематического обзора литературы было показано, что инфекция, вызванная вирусом Зика, во время беременности является причиной врожденных патологий мозга, таких как микроцефалия, и играет роль «спускового механизма» для возникновения других пороков развития ЦНС у плода, таких как атрофия мозговой ткани, дисгенезия различных отделов головного мозга, нарушение развития органов слуха и зрения. Все вышесказанное влечет за собой психические, умственные и физические нарушения, существенно снижающие качество жизни.

В настоящее время главная опасность заболевания выражается в отсутствии его этиологического лечения. Следовательно, необходимо учитывать серьезность сложившейся эпидемиологической ситуации и важность скорейшей разработки вакцины против вируса Зика.

Библиографический список

1. Oliveira Melo AS, Malinger G, Ximenes R. Intrauterine Zika virus infection causes malformations of the central nervous system and microcephaly. *Gynecology, Obstetrics and Perinatology*. 2016; 15 (1): 77-80.
2. Cauchemez S, Besnard M, Bompard P. Association between Zika virus and microcephaly in French Polynesia 2013-2015. *Lancet*. 2016; 387 (10033): 345-356.
3. Ling Yuan, Cui Li, Cheng-Feng Qin. A single mutation in the prM protein of Zika virus contributes to fetal microcephaly. *Science*. 2017; 358 (17): 933-936.
4. Доброхотова Ю. Э., Боровкова Е. И. Вирус Зика: новый фактор внутриутробного инфицирования плода // *Consilium Medicum*. 2017. Т.19, №6. С.57-61.
5. Беженарь В. В., Рухляда Н. Н., Резник В. А. Инфекция, вызванная вирусом Зика: связь с микроцефалией у плода // *Акушерство и гинекология Санкт-Петербурга*. 2017. Т.16, №3. С.40-42.
6. World Health Organization. Director-General briefs Executive Board on Zika situation. Available at: <http://www.who.int/dg/speeches/2016/zika-situation/en/> (accessed 10.01.2020)
7. Роспотребнадзор. Об эпидемиологической ситуации, связанной с распространением вируса Зика в мире. Режим доступа: <http://rosotrebнадзор.ru/region/zika/zika.php> (дата обращения 11.01.2020).
8. Gatherer D. Zika virus: a previously slow pandemic spreads rapidly through the Americas. *J Gen Virol*. 2016; 97 (2): 269-278.
9. Шестакова И.В. Болезнь, вызванная вирусом Зика: новый взгляд на известную болезнь // *Инфектология*. 2016. Т.8, №1. С.5-18.
10. Haddow AD, Schuh AJ, Yasuda CY. Genetic characterization of Zika virus strains: geographic expansion of the Asian lineage. *PLoS Negl Trop Dis*. 2012; 6 (2): 147-152.
11. Faye O, Freire CC, Iamarino A. Molecular evolution of Zika virus during its emergence in the 20(th) century. *PLoS Negl Trop Dis*. 2014; 8(4): 263-268.