**Занятие 20**

**Введение в частную вирусологию. Микробиологическая диагностика острых респираторных вирусных инфекций (семейства *Orthomyxoviridae, Paramyxoviridae. Adenoviridae, Coronaviridae*). Инфекций, вызываемых поксвирусами (Вирус оспы обезьян)**

**Семейство *Ortomyхoviridae* (вирус гриппа)**

  Ортомиксовирусы *(*семейство *Оrtomyхoviridae* ) –это РНК-содержащие сложноорганизованные вирусы, вызывают в основном заболевания респираторного тракта, т.к. обладают высоким тропизмом к эпителию дыхательных путей(от греч. *orthos* – прямой; *myхa* - слизь) .Семейство включает в себя род *Influenzavirus ,* в который входят вирусы гриппа.

**Вирус гриппа (структура).** Вирион имеет сферическую форму, но могут встречаться нитевидные формы. Диаметр вирусной частицы приблизительно 100 – 120 нм. В центре сложноорганизованного вириона расположен нуклеокапсид, имеющий спиральный тип симметрии. Кроме рибонуклеопротеина, в состав нуклеокапсида входят три белка (P1, P2 и P3), которые являются ферментами. Геном вирусов гриппа представляет собой спираль однонитевой сегментированной минус-нитевой РНК.Вирусы гриппа A и B имеют 8 сегментов, вирус типа C – 7. Нуклеокапсид окружен слоем матриксных (M1) и мембранных (M2) белков. Вирион снаружи покрыт липопротеиновой оболочкой. Она несет на своей поверхности гликопротеиновые шипы .Шипы образованы двумя сложными белками -гликопротеинами : гемагглютинином (H) и нейраминидазой (N) .У вирусов типа C нейраминидазы нет. *Гемагглютинин*  обладает способностью агглютинировать эритроциты, является тримером , т.е. состоит из 3 молекул белка , соединенных вместе. На поверхности каждого белка есть специальные области для связывания вируса с клеткой хозяина. Антитела к гемагглютинину обеспечивают защитный эффект. *Нейраминидаза*  является тетрамером , состоящим из 4 идентичных мономеров.Каждый мономер на поверхности имеет активный центр, обладающий каталитической активностью. Нейраминидаза – фермент сиалидаза , отщепляя сиаловую кислоту участвует в выходе из клетки новых вирионов (препятствует агрегации вирионов) . Кроме того , она снижает вязкость секретов , облегчая проникновение вируса в нижние отделы респираторного тракта. Оба гликопротеина обусловливают проникновение вируса в клетку хозяина.

**Классификация и номенклатура.** Серотипы вируса гриппа А, В и С отличаются по антигенной структуре нуклеокапсида и матриксного (M) белка . Поверхностные H и N гликопротеины вируса обладают антигенной изменчивостью и образуют подтипы. В настоящее время известно 15 подтипов гемагглютинина (H1, H2, H3 и др.) и 9 подтипов нейраминидазы (N1, N2, N3 и др .) . Комбинация двух гликопротеинов вируса способствует образованию новых субтипов (н-р, H1N1, H5N10). Вирус гриппа А имеет несколько подтипов. Вирус гриппа типа В обладает слабой антигенной изменчивостью , вирусы гриппа типа С – не обладают антигенной изменчивостью. В современной классификации вирусов гриппа человека принято описывать серотип , географическое происхождение , штамм , год выделения и подтипы его поверхностных антигенов - нейраминидазы (N) и гемагглютинина (H). Например: вирус гриппа A/Hong Kong/03/68/ H3 N2. Особенности антигенной изменчивости.Структура поверхностных антигенов(Н и N) вирусов серотипа A постоянно изменяется , причем изменения H-и N-антигенов происходят независимо друг от друга. Необычайная изменчивость вирусов гриппа типа А объясняется двумя процессами, которые получили названия антигенный дрейф и антигенный шифт.

* *Дрейф*  происходит постоянно и обусловлен точечными мутациями в тех сайтах генома, которые отвечают за синтез и структуру антигенных детерминант гемагглютинина и нейраминидазы. В результате в популяции вирусов постоянно появляются новые сероварианты .
* *Шифт* (от англ.- «скачок») обусловлен полной заменой гена , кодирующего гемагглютинин или нейраминидазу . В результате шифта полностью заменяется структура антигена и образуется новый подтип вируса , который становится причиной пандемии.

**Вирус гриппа (репродукция).** Гемагглютинины вируса связываются с рецепторами чувствительной клетки, в результате чего вирус проходит внутрь клетки путем эндоцитоза. В клетке происходит частичная депротеинизация вириона и сердцевина вириона транспортируется к ядру клетки. Репликация вирусного генома происходит в ядре. Синтезированная в результате транскрипции мРНК транспортируется в цитоплазму, где и кодирует синтез соответствующих вирусных белков на рибосомах. Формирование вирусных частиц происходит на клеточных мембранах, в которые к этому времени уже встроены гемагглютинин и нейраминидаза. Выход вируса из клетки происходит путем «почкования», что типично для оболочечных вирусов.

**Вирус гриппа (культивирование).** Оптимальной лабораторной моделью для культивирования многих штаммов вируса гриппа является куриный эмбрион. Для культивирования вирусов используют культуры клеток (первичные культуры почек обезьян и собак) и лабораторные животные

**Источник инфекции и пути передачи.** Источником инфекции является больной человек, иногда птицы и животные. Люди очень восприимчивы к вирусам гриппа. Основной путь передачи – воздушно-капельный (при кашле, чихании, разговоре). Периодически вирусы гриппа типа A вызывают пандемии. Юго-Восточная Азия (Китай) является эпицентром возникновения новых пандемических штаммов вируса типа A . Высокая плотность населения, тесный контакт с домашними животными и птицами создают условия для рекомбинации вирусов человека и животных. В конце 2005 г. произошла пандемия гриппа , вызванная вирусом гриппа A ( подтип H5N1), известная как *«птичий грипп».* Пандемия в 2009 году была вызвана подтипом H1N1 , получивший название *«свиной грипп».*

**Патогенез гриппа**. Первичная репродукция вирусов происходит в клетках эпителия респираторного тракта (иногда в альвеолах легких). Развивается воспаление, отек, набухание базальной мембраны и происходит десквамация клеток поверхностного эпителия. Повреждение клеток эпителия респираторного тракта предрасполагает к развитию вторичной бактериальной инфекции, обычно вызванной стафилококками, стрептококками (пневмококками) и гемофильными бактериями. Вирусы редко проникает в кровоток. При гриппе также развивается транзиторный вторичный иммунодефицит, что предрасполагает к развитию вторичной бактериальной инфекции. Вторичная бактериальная пневмония – частая причина смерти. Некоторые подтипы вирусов гриппа могут проникать сразу в альвеолы и вызывать развитие первичной острой пневмонии (атипичная пневмония). У пациентов из групп высокого риска именно она является частой причиной смерти.

**Клинические проявления гриппа**. Инкубационный период гриппа составляет 1-4 дня.

* *Неосложненный грипп*. Заболевание начинается остро, обычно у больного наблюдается высокая лихорадка с ознобом, головная боль, суставные и мышечные боли , общая слабость. Развивается катар верхних дыхательных путей – кашель, боли за грудиной , ринит и ринорея.
* *Осложнения гриппа*. У пожилых людей с хроническими заболеваниями, с ослабленным иммунитетом, а также у беременных грипп осложняется *пневмонией* , являющейся одной из причин смертности. При гриппе возможно развитие вирусных, вторичных бактериальных а также смешанных бактериально-вирусных пневмоний. Обычно бактериальные пневмонии вызывают S*.aureus, S.pneumoniae* и *H.influenzae* .
* *Для синдрома Рея характерны энцефалопатия и дегенерация печени.* Это редкое , но угрожающее жизни осложнение у детей 2-16 лет, возникающее после вирусных инфекций. Летальность составляет 10-40%. Было установлено , что аспирин , назначаемый для смягчения лихорадки при вирусной инфекции , может участвовать в патогенезе синдрома Рея.

**Птичий грипп**

В 1997 г. В Гонконге был зарегистрировано заболевание, вызванное вирусом птичьего гриппа А, подтипа H5N1. Источником инфекции стали домашние птицы. Птичий грипп может протекать как в виде бессимптомной инфекции так и в виде тяжелого заболевания с летальным исходом у некоторых птиц. У уток инфекция проходит бессимптомно. Вирусы, размножаясь в эпителии кишечника уток, выделяются с испражнениями в воду, где могут сохраняться в течение нескольких недель. Таким образом происходит заражение домашних птиц и свиней . Штаммы вирусов гриппа, вызывающие известные пандемии, это штаммы, образовавшиеся в результате генетической реассортации вирусов птичьего и человеческого гриппов. Предположительно данная реассортация может происходить в организме свиней, что является свидетельством наличия у них рецепторов как к вирусу птичьего гриппа, так и к вирусу, вызывающему грипп у людей

**Иммунитет.** Во время заболевания формируется длительный *подтипоспецифический гуморальный иммунитет*.Антитела против гликопротеинов H и N обладают протективными свойствами. Протективные вируснейтрализирующие штаммоспецифические сывороточные антитела появляются на 7-8-й день болезни и достигают максимального уровня через 2-3 недели. Количество их сохраняется высоким в течение месяца, а затем постепенно снижается.

При повторной инфекции антитела обеспечивают более легкое течение заболевания. Клеточный иммунитет обусловлен активностью цитотоксических Т-лимфоцитов, лизирующих зараженные вирусами клетки.

**Микробиологическая диагностика (материалы для исследования).** Диагностика гриппа базируется на выделении и идентификации вируса , определении вирусных антигенов в патологическом материале и вирусоспецифических антител в сыворотке больного. В первые три дня заболевания возможно выделить вирусы из отделяемого носа, глотки и зева, взятые тампоном. Иногда возможно выделение вирусов из мазков отпечатков слизистой носа.

* Вирусологический метод. Исследуемый материал для вирусологического метода хранят при температуре +40C . Замораживание вируса гриппа затрудняет процесс его обнаружения. Несмотря на это , патологический материал замораживают при температуре -700C ,если исследование будет проводиться в более сроки(позднее 5 дней).
* *Вирусологический метод*. Для выделения вирусов гриппа используют куриные эмбрионы. После 3-5 дней культивирования в тканевых культурах вирус гриппа обнаруживают с помощью реакции гемадсорбции, через 5-7 суток в культуральной жидкости при помощи реакции гемагглютинации.
* Тип выделенного вируса определяют в РСК, подтип – в РТГА.
* *Экспресс-диагностика*. Обнаруживают вирусные антигены в исследуемом материале посредством РИФ (прямой и непрямой варианты). Данный метод является менее чувствительным по сравнению с вирусологическим.
* Можно обнаружить в материале геном вируса при помощи ПЦР. В 2006 году для выявления возбудителя «птичьего гриппа» (A/H5N1) был предложен метод ПЦР в реальном времени.
* *Серологический метод*. Для первичной диагностики гриппа применяют РТГА и ИФА. Поскольку в сыворотке здоровых также могут быть обнаружены антитела к вирусу гриппа, для постановки диагноза целесообразно использовать парные сыворотки

(полученные с интервалом в 14 дней). Диагноз ставят при четырехкратном увеличении титра антител в сыворотке больного. Метод чаще используют для ретроспективной диагностики.

**Лечение гриппа**. Для этиотропного лечения используют различные препараты. Амантадин и его аналог  *ремантадин* препятствует репродукции вирусов , блокируя M-белки. Ремантадин эффективен только в отношении вируса гриппа А. Он блокирует ионные каналы белка M2. Другая группа препаратов -  *ингибиторы нейраминидазы*  (занамивир и озельтамивир). Препараты связываются со стабильными (консервативными) участками нейраминидазы, одинаковыми у всех типов вирусов гриппа. В результате блокируется выход вирусных частиц из инфицированных клеток. Эти препараты используют при лечении и профилактике гриппа.

**Профилактика гриппа.** Для экстренной химиопрофилактики во время эпидемии гриппа можно применять ремантадин. Специфическая профилактика состоит в применении вакцин . Разрешены к применению инактивированные и живые вакцины .*Цельновирионные вакцины* состоят из инактивированных вирусов. *Субвирионные вакцины* содержат вирусные частички, расщепленные детергентами. *Вакцины из поверхностных антигенов* содержат очищенные H- и N- гликопротеины. *Живые (ослабленные) вакцины*. В настоящее время получены термочувствительные мутанты вируса гриппа, которые могут реплицироваться при 25 ° C, но не при температуре тела (при 37 ° C). Такие вирусы могут реплицироваться при относительно низкой температуре (при 33 ° C) в носоглотке, но не могут реплицироваться в нижних дыхательных путях. Живые вакцины, изготовленные из таких вирусов, вводят в виде интраназальных спреев.

**Семейство *Paramyхoviridae* (парамиксовирусы)**

*Представители семейства Рaramyхoviridae* (от лат. *para* – около, *myхa* – слизь) являются возбудителями респираторных вирусных инфекций. В семейство входят парагрипп, респираторно-синцитиальный вирус, вирусы кори и паротита. Репликация парамиксовирусов происходит в эпителии верхних дыхательных путей. Некоторые парамиксовирусы могут распространяться по организму вызывая диссеминированные инфекции ( корь, паротит)

**Структура**. Вирион парамиксовирусов окружен оболочкой , имеет диаметр 150 нм иногда до 700 нм. Обладают полиморфностью. Вирусный геном образует линейная однонитевая минус-РНК. С ней связаны несколько белков , образующие нуклеокапсид спиральной симметрии. Липидная оболочка вириона содержит 2 типа трансмембранных гликопротеиновых шипов, один из которых обладает гемагглютинирующей и/или нейраминидазной активностью(HN, или H, или G). Активность гликопротеинов, участвующих в связывании вирусов с клеткой-хозяина, позволяет дифференцировать представителей рода. *HN обнаружены у вирусов парагриппа и паротита, H – у вируса кори, G – у респираторно-синцитиального вируса.* Другой гликопротеин – белок слияния (F – от англ. *fusion*) , вызывает слияние мембран вируса и клетки, обладает гемолитической активностью.

**Классификация парамиксовирусов.** Семейство *Paramyхoviridae* включает два подсемейства: *Paramy­хovirinae,* котороевключает 5 родов – *Morbillivirus*, *Respirovirus*, *Rubulavirus, Avulovirus* и *Henipavirus*; и *Pnevmovirinae*, которое содержит 2 рода – *Pnevmovirus* и *Metapneumovirus.*

* К роду *Respirovirus* относятся вирус Сендай , вирусы парагриппа человека 1 и 3 серотипы. Вирус Сендай, вызывающие заболевания у мышей - первый изученный представитель вирусов парагриппа
* К роду *Rubulavirus*  относятся вирус эпидемического паротита , вирусы парагриппа человека 2 и 4 типов
* К роду *Morbillivirus*  относится вирус кори.
* К роду *Pnevmovirus* относится респираторно-синцитиальный вирус (RS-вирус).
* К роду *Avulovirus* относится вирус парагриппа птиц (вирус Ньюкасл) .
* К роду *Henipavirus* относятся зоонозные парамиксовирусы – вирусы Хендра и Нипах, распространенные преимущественно в Австралии. Резервуаром вирусов являются лошади и свиньи, они вызывают тяжелые энцефалиты с возможным летальным исходом.

**Репродукция парамиксовирусов.** Адсорбция парамиксовирусов происходит связыванием HN-, H- или G-белка оболочки вириона с сиаловой кислотой на поверхности клетки хозяина. Вирионы проникают в клетку без образования эндосом. Транскрипция, синтез белков и репликация генома происходит в цитоплазме клетки хозяина. Вирионы выходят из клетки почкованием. F0--гликопротеины, образующиеся в результате протеолитического расщепления F-гликопротеинов под действием протеаз клетки-хозяина, образуют *синцитии*, связывая клеточные мембраны соседних клеток.

**Культивирование парамиксовирусов.** Культивирование парамиксовирусов осуществляют в первичных и перевиваемых культурах клеток. *Цитопатический эффект -* образование синцитий (поликарионов) и цитоплазматических ацидофильных включений.

**Устойчивость к условиям окружающей среды.** Парамиксовирусы относятся к наименее устойчивым вирусам. Они чувствительны к высокой температуре( 500C) ,детергентам , дезинфицирующим веществам и другим факторам. Отмечается большая устойчивость к низким температурам.

**Вирус парагриппа.**

Вирусы парагриппа человека  серотипы 1 и 3 относятся к роду *Respirovirus* ,а серотипы 2 и 4a, 4b – к роду *Rubulavirus*. По антигенам вирусных белков HN, NP и F различают 4 основных серотипа вирусов парагриппа .Серотипы 1, 2, 3 имеют общие антигены с вирусом эпидемического паротита.

**Патогенез и клинические проявления парагриппа**. Источник инфекции – больные люди . Основной путь передачи – воздушно-капельный. Размножаясь в гортани и верхней части трахеи, вирус вызывает отек и обструкцию дыхательных путей - круп *(ларинготрахеобронхит*), а также может распространяться на нижние дыхательные пути, бронхи и бронхиолы, вызывая *бронхиолит и пневмонию.* Парагрипп - острое инфекционное заболевание, характеризующееся поражением верхних дыхательных путей, особенно гортани, и легкой интоксикацией. В большинстве случаев клинические симптомы парагриппа проявляются после инкубационного периода в 3-6 дней в виде «простуды» - лихорадки, ринита и фарингита. Вызывает *пневмонию*, *ларинготрахеобронхит*, *бронхиолит* и *пневмонию* у детей. У взрослых заболевание обычно протекает как ларингит.

**Респираторно-синцитиальный вирус (RS-вирус)**

RS-вирус относится к РНК-содержащим вирусам семейства *Paramyхovirdae* рода *Pneumovirus*. RS-вирус отличается полиморфностью: встречаются вирусы сферической и нитевидной формы. На липопротеиновой оболочке расположены гликопротеиновые шипы - гликопротеин *G*, который не обладает гемагглютинирующей и нейраминидазной активностью. Этот гликопротеин обеспечивает взаимодействие с клеточными рецепторами. Гликопротеин F , характерный для RS-вирусов обеспечивает слияние мембран прилежащих клеток, в результате чего образуется *синцитий*. Свое название RS-вирус получил по характерному ЦПД в культуре клеток – по образованию симпластов и синцития.

**Патогенез RS-вирусных инфекций.** Пути передачи – воздушно-капельный и контактно-бытовой. Входные ворота инфекции – верхние дыхательные пути – слизистая носоглотки. Вирусы проникают в эпителиальные клетки и размножаются, вызывая их гибель. Патологический процесс быстро распространяется на нижние дыхательные пути, вызывает бронхиолит и пневмонию. Редко отмечается вирусемия.

**Клинические проявления RS-вирусных инфекций**. RS-вирус является возбудителем инфекций нижних дыхательных путей у новорожденных и детей раннего возраста.У детей младше года этот вирус занимает лидирующее место среди возбудителей бронхиолитов и пневмоний.

**Клинические проявления** RS-вирусных инфекций варьируют от легких симптомов простуды до пневмонии у младенцев и бронхиолита у детей раннего возраста. После 3-5 дней инкубационного периода развиваются острые катаральные симптомы верхних дыхательных путей, за которыми следуют *бронхиолит* и *пневмония*. Наиболее опасен RS-вирус для детей первых 6 месяцев – у них развиваются тяжелые бронхиты и пневмонии. Респираторно-синтициальная инфекция может осложняться воспалением среднего уха, которое возникает примерно у половины младенцев при RS- инфекции

**Микробиологическая диагностика RS-вирусных инфекций.** *Обнаружение вируса в патологическом материале имеет важное диагностическое значение.* Обычно применяют ИФА, РИФ и ПЦР, с помощью которых определяют наличие RS-вируса в материале , взятого тампоном из носоглотки. Обнаружение вируса указывает на текущее заражение, поскольку RS-вирус никогда не обнаруживается у здоровых людей.

* *Вирусологический метод* позволяет выделить RS-вирус из отделяемого носа путем заражения культур клеток HeLa и Hep-2. Через 10 дней в культурах клеток наблюдают цитопатическое действие вируса в виде гигантских клеток и синцитиев.
* *Серологические методы* основаны на обнаружении специфических антител в сыворотке крови с помощью РИФ, ИФА и РН, но данные тесты не имеют большую диагностическую ценность, и чаще используются при эпидемиологических исследованиях.

**Вирус эпидемического паротита**

Вирус эпидемического паротита входит в семейство *Paramyхoviridae рода* *Rubulavirus*. Оболочка вируса имеет *HN- и F-гликопротеины*. Вирус проявляет гемагглютинирующую активность, агглютинирует эритроциты кур, морских свинок и др. Гликопротеины F вызывают слияние мембран вируса и клетки , образуют симпласты и проявляют гемолитическую активность. Вирус паротита культивируют на тканевых культурах почечного эпителия обезьян. Проявляет цитопатический эффект – образование *гигантских клеток*

**Патогенез эпидемического паротита**. Наиболее восприимчивы дети от 5 до 15 лет. Вирус выделяется слюной в конце инкубационного периода ( за 3 дня до клинических проявлений ) и в течение первых 9 дней заболевания. Возбудитель передается воздушно-капельным путем , иногда – через загрязненные слюной предметы.

Эпидемический паротит – острая детская инфекция, характеризующаяся поражением околоушных слюнных желез, реже – других органов . Вирусы размножаются в эпителии слизистых верхних дыхательных путей и , возможно , в околоушных железах. Затем они поступают в кровь и разносятся по всему организму. Вирус попадая в яички, поджелудочную и щитовидную железы, мозговые оболочки и другие органы, вызывают их воспаление.

**Клинические проявления эпидемического паротита.** Инкубационный период длится 2-4 недели. Характерный признак заболевания увеличение и болезненность околоушных желез. Воспаление одной или обеих околоушных слюнных желез придает внешности пациента характерный для заболевания вид. Возможно вовлечение и других слюнных желез в патологический процесс. Нередко наблюдается бессимптомное течение болезни. В качестве осложнения могут развиваться у мальчиков орхит, у девочек – оофорит. Наиболее частые осложнения при эпидемическом паротите – асептический менингит и менингоэнцефалит. Примерно в 4% случаев в качестве осложнения эпидемического паротита развивается панкреатит. После перенесенной болезни вырабатывается *пожизненный иммунитет*

**Микробиологическая диагностика.**  Микробиологическая диагностика производится редко , т.к. очень характерна клиническая картина. Однако при необходимости дифференцировки от паротитов прочей этиологии и опухолей, в случаях асептического менингита, не сопровождающегося симптомами паротита возможно проведение микробиологической диагностики. Материалы исследования (слюна, цереброспинальная жидкость, моча). Вирус может быть получен в *культуре клеток* почек обезьян. Обнаружение вируса проводят с помощью *РИФ с* использованием специфических антител, и по характеру цитопатического эффекта. В сыворотке крови больных обнаруживаются IgG и IgM с помощью *ИФА*. Специфические IgM, образующиеся на ранних стадиях заболевания, сохраняются в сыворотке более двух месяцев.

**Вирус кори**

Вирус кори относится к семейству *Paramyхoviridae* рода *Morbillivirus* (лат. название болезни - *morbillii*). На наружной оболочке вируса кори имеются гемагглютинин (H) и белок слияния (F).Исходя их этого, вирус кори обладает гемагглютинирующей активностью. Нейраминидаза отсутствует. F-белок обеспечивает слияние мембран вируса и клетки хозяина, обладает гемолитической активностью. Вирус кори культивируют на первичных культурах клеток почек обезьян и человека. Возбудитель размножается с образованием гигантских многоядерных клеток – симпластов ; появляются цитоплазматические и внутриядерные включения. *От прочих парамиксовирусов отличаются образованием внутриядерных включений.* Вирус кори *неустойчив к условиям внешней среды*, при комнатной температуре инактивируется через 3-4 часа.

**Патогенез кори**. Корь – антропонозная инфекция. Восприимчивость человека к вирусу кори чрезвычайно высока (индекс контагиозности равен 1!). Чаще болеют дети 4-5 лет. Основной путь инфицирования – воздушно-капельный, реже – контактный. Наибольшая заражаемость происходит в продромальном периоде и на 2-5 дни после появления сыпи. Через 5 дней после появления сыпи больной не заразен. Первоначально возбудитель размножается в эпителии верхних дыхательных путей, а затем – в регионарных лимфатических узлах. В период *первичной вирусемии* вирус размножается в ретикулоэндотелиальной системе, затем вирус вновь поступает в кровь (*вторичная* *вирусемия)* ипроникает в кожу, респираторный тракт и конъюнктиву. Взаимодействие иммунных Т-лимфоцитов с инфицированным эндотелием кровеносных сосудов приводит к образованию характерных *пятнисто-папулезных высыпаний* на слизистых оболочках и коже (при недостаточности клеточного иммунитета высыпания не наблюдаются!)

**Клинические проявления кори.** Продолжительность инкубационного периода у детей 8-12 дн., у взрослых людей до 3-ех недель. Продромальный период характеризуется развитием лихорадки, катаральных явлений, кашля, фотофобии и конъюнктивита. Патогномоничным признаком для кори является образование *пятен Филатова-Коплика* ( окруженные красным ореолом беловато-серые пятна диаметром коло 1 мм на слизистой оболочке щек). На 3-4-й день заболевания на коже, а также на слизистых оболочках появляется характерная *розовая пятнисто-папулезная сыпь*. Появление сыпи *происходит поэтапно* : сначала она появляется на лице, а затем распространяется вниз по туловищу и нижним конечностям. Дискретные и розовые изначально пятна, затем сливаются и через 5-10 дней превращаются в коричневую пятнисто-папулезную сыпь. После исчезновения сыпи на ее месте может появляться корка

**Осложнения кори***. Пневмония* чаще всего развивается как вторичная бактериальная инфекция, и является причиной 90% случаев смерти от кори. *Гигантоклеточная пневмония* - одно из самых серьезных осложнений и причин смерти у детей и взрослых с клеточным иммунодефицитом.

* *Постинфекционный энцефаломиелит* - аутоиммунный процесс, вызываемый антителами против белков миелина. В 10-20% случаев заканчивается летальным исходом, а у значительной части выживших наблюдаются остаточные неврологические симптомы.
* *Подострый склерозирующий панэцефалит –* медленная вирусная инфекция со смертельным исходом в результате поражения нервной системы с гибелью нейронов и развитием двигательных и психических нарушений. Заболевание развивается в возрасте 2-30 лет и обусловлено персистенцией вируса в клетках нейроглии без образования полноценных вирионов. В дефектных вирионах нарушается формирование оболочки, изменяется F-белок, отсутствует M-белок. В крови и ликворе обнаруживаются антитела, в клетках мозга- вирусные нуклеокапсиды.

**Иммунитет**. После перенесенной кори развивается гуморальный стойкий пожизненный иммунитет. Случаи повторного заражения наблюдаются редко. Пассивный иммунитет, передаваемый через плаценту (IgG) защищает в течение 6 месяцев после рождения. Появление сыпи связано с активностью клеточного иммунитета. Возбудитель кори подавляет активность Т-лимфоцитов и иммунные реакции, что способствует появлению осложнений в виде пневмоний, отитов и пр.

**Микробиологическая диагностика кори**. Поскольку при кори развиваются типичные клинические симптомы, лабораторная диагностика не требуется. Однако в некоторых случаях, особенно при атипичной кори может быть проведена микробиологическая диагностика Вирус можно обнаружить в респираторном секрете и моче с помощью РИФ используя флуоресцирующие антитела против вирусного нуклеопротеина. В лихорадочный период вирус можно выделить из носоглотки, конъюнктивы, респираторного секрета, мочи и крови. С этой целью патологический материал инокулируют в первичную культуру клеток почек обезьян и человека. Постепенно размножаясь вирус вызывает цитопатический эффект (через 7-10 дней) в виде многоядерных гигантских клеток - симпластов с внутриклеточными и внутрицитоплазматическими включениями. В инфицированных культурах клеток вирус также можно обнаружить с помощью РИФ.

* Серологическая диагностика основывается на четырехкратном и более увеличении титра антител в парных сыворотках, взятых в острый период заболевания и в период реконвалесценции. Обнаружение специфических IgM в сыворотке крови методом ИФА через 1-2 недели после появления сыпи также подтверждает диагноз. Титр специфических антител к вирусу кори в сыворотке крови при подостром склерозирующем панэнцефалите в 10-100 превышает таковой у реконвалесцентов.

**Лечение и профилактики кори**. Лечение симптоматическое. Использование витамина A смягчает тяжесть заболевания и предупреждает летальный исход. Детям первого года жизни подкожно вводят живую вакцину из аттенуированных штаммов, или *комбинированную вакцину (против кори, паротита , краснухи)*. В целях профилактики детям при контакте с больным корью вводят нормальный иммуноглобулин человека не позднее 7-го дня инкубационного периода .

**Иммунитет**. К концу первой недели заболевания одновременно в сыворотке крови и носовом отделяемом определяются вируснейтрализующие антитела. Хотя титр антител постепенно снижается, они определяются в крови в течение долгого времени

**Аденовирусы**

Семейство *Adenoviridae* состоит из двух родов: род Mastadenovirus — аденовирусы млекопитающих 80 серотипов, род Aviadenovirus — аденовирусы птиц 14 серотипов. Аденовирусы, вызывающие заболевания у человека, являются представителями рода Mastadenovirus. Аденовирусы — простые вирусы без внешней оболочки, диаметром около 70–90 нм. Капсид имеет икосаэдрическую симметрию и состоит из 252 капсомеров. 240 капсомеров имеют форму гексона (шестиугольника), они образуют нити (гранулы) на поверхности вириона. 12 капсомеров имеют пентонную (пентагональную) форму, от этих пентонов наружу отходят фибриллы (выпячивания), образующие вертикали (уголки) на поверхности вириона. Геном аденовирусов состоит из линейной двухцепочечной молекулы ДНК.

**Антигенная структура и классификация -** гексоновые и пентонные капсомеры составляют основные поверхностные белки вириона. Эти белки содержат антигены с групповой и типовой специфичностью. Аденовирусы человека делятся на 6 групп (А, В, С, D, Е, F) по своим физическим, химическим и биологическим характеристикам.

**Аденовирусы (культивация).** Аденовирусы можно культивировать в культурах клеток человеческого происхождения, особенно в первичных клетках почечного эпителия и трансплантированных клеточных культурах. Вирус оказывает цитопатическое действие за счет набухания, роста и агрегации клеток, а некоторые виды образуют внутриядерные включения в инфицированных клетках.

Аденовирусы более устойчивы к факторам окружающей среды. Сохраняет свою активность в течение двух месяцев при 4°С, в течение нескольких минут при 56°С, не инактивируются эфиром и хлороформом.

**Источник инфекции и пути заражения.** Аденовирусы в основном вызывают острые респираторные заболевания у человека. Источником инфекции являются больные острой и латентной аденовирусной инфекцией. Заражение происходит воздушно-капельным, контактным, иногда фекально-оральным путем.

**Аденовирусы (патогенез). Начальная репродукция вируса происходит в слизистых оболочках дыхательных путей, конъюнктиве, кишечнике и лимфоидной ткани регионарных лимфатических узлов.** По характеру поражения чувствительных клеток различают продуктивный, абортивный и персистирующий типы инфекции. Продуктивная инфекция сопровождается высвобождением популяции вирионов и гибелью клеток-хозяев. Абортивная инфекция наблюдается в случаях заражения клеток со слабой чувствительностью, когда вирионы не выделяются из клетки. Персистентная инфекция наблюдается при ослаблении скорости репродукции вируса. Такая инфекция имеет хроническое и бессимптомное течение.

**Аденовирусы (клинические проявления).** Симптомы заболевания обычно наблюдаются после инкубационного периода продолжительностью 4-5 дней. Респираторные инфекции вызываются аденовирусами группы С. Аденовирусы серотипов 3, 7 и 21 вызывают аденовирусную пневмонию. Вирусные серотипы 3 и 7 вызывают фарингоконъюнктивальную лихорадку. Аденовирусы серотипов 8, 19 и 37 вызывают эпидемический конъюнктивит, а серотипы 40 и 41 – гастроэнтерит.

**Аденовирусы (микробиологическая диагностика).** В качестве материала для исследования используют выделения из носоглотки, зевоту, конъюнктивальное отделяемое, кал и мочу. Аденовирусы могут быть получены в культурах эпителия почек эмбрионов человека. Идентифицировать вирусы в культуре клеток можно по характеру цитопатического действия и идентифицировать их по ИФР, ИФА, РТГА, РН. Аденовирусы можно обнаружить с помощью ПЦР в образцах тканей, а также в биологических жидкостях.

**Лечение** – специфического противовирусного лечения аденовирусных инфекций не существует. Проводится симптоматическое лечение. Специфическая профилактика – пероральная вакцина, изготовленная из аденовирусов типов 4 и 7, используется в США с 1971 года. После вакцинации вирусы размножаются в эпителии кишечника и индуцируют вируснейтрализующие антитела. Производство этой высокоэффективной вакцины прекращено с 1999 года из-за онкогенных свойств аденовирусов.

**Семейство *Coronaviridae* (коронавирусы).** Представитель семейства *Coronaviridae* впервые был выделен от больного острым ринитом. Коронавирусы широко распространены в природе, вызывают различные заболевания у человека и животных. Особенности коронавирусов человека изучены недостаточно из-за трудностей культивирования.

**Классификация коронавирусов.** Семейство  *Coronaviridae включает*  два рода - *Coronavirus* и *Torovirus* Торовирусы широко распростанены в природе , вызывающие кишечные инфекции. Коронавирусы человека разделены на серотипа , которые называются 229E (1-ая серогруппа) и OC43 (2-ая серогруппа). Представитель рода *Coronavirus* вирус *SARS* ( *severe acute respiratory syndrom* – тяжелый острый респираторный синдром) также относится ко 2-ой серогруппе. Коронавирусы, выделенные от людей и животных имеют общие антигены. В процессе репликации коронавирусы подвергаются *мутациям* и *рекомбинациям*. Не характерная для несегментированных РНК-геномных вирусов столь высокая частота генетической изменчивости является причиной возникновения новых штаммов вирусов

**СТРОЕНИЕ КОРОНАВИРУСОВ.** Коронавирусы - округлые оболочечные вирусы с диаметром 120–160 нм. Сердцевина вириона состоит из спирального нуклеокапсида и одноцепочечной плюс РНК. Нуклеокапсид окружен внешней мембраной. На поверхности внешней оболочки имеют многочисленные выступы длиной 20 нм булавовидной формы или напоминающие лепестки. Наличие гликопротеинов придает вириону вид солнечной короны. Структурные белки вириона представлены белком нуклеокапсида (N), связанным с нуклеокапсидом матриксным гликопротеином (M) внешней мембраны, и S-гликопротеином, образующим выступы. Некоторые коронавирусы также содержат гликопротеин (HE), который обладает активностью гемагглютинина и ацетилэстеразы.

**РЕПРОДУКЦИЯ КОРОНАВИРУСОВ.** Коронавирусы репродуцируются в цитоплазме клеток человека и животных – их естественных хозяев. После того, как коронавирусы связываются с клеткой через поверхностные S- или HE-гликопротеины, они проникают в клетку путем эндоцитоза и депротеинизируются. Репродукция вирусов происходит в цитоплазме. Вирусные частицы отпочковываются от мембран эндоплазматического ретикулума или комплекса Гольджи, в которые встроены вирусные гликопротеины. Сформированные вирионы покидают клетку экзоцитозом или в результате ее разрушения. Некоторые коронавирусы вызывают персистирующие инфекции, не вызывающие гибель клетки. Некоторые коронавирусы вызывают слияние клеток посредством S-гликопротеинов.

**Культивирование коронавирусов**. Коронавирусы человека трудно культивируются в культурах клеток. Возможно использование культур клеток эмбриона человека и первичных эпителиальных клеток. Вирусы *SARS* и *Covid-19* возможно культивировать на культурах клеток эпителия почки мартышек (*Vero культуры*). Возбудители заболеваний птиц размножаются в куриных эмбрионах.

**Устойчивость к факторам внешней среды.** При комнатной температуре сохраняются в течение нескольких дней. Устойчивы к низких температурам, хорошо переносят лиофилизацию. Вирусы чувствительны к воздействию жирорастворителей , кислот и щелочей, УФ-лучам; при нагревании до 560C погибают через 10-15 мин.

**Источник инфекции и пути передачи.** Источник инфекции – больной человек. Путь заражения – воздушно-капельный, возможен и контактный путь передачи. Входные ворота инфекции - верхние дыхательные пути. При попадании в пищеварительный тракт возможно развитие гастроэнтеритов.

**Патогенез коронавирусной инфекции.** Патогенез коронавирусной инфекции все еще недостаточно изучен. Проникшие в организм вирусы обычно локализуются во входных воротах – верхних дыхательных путях и вызывают острую респираторную инфекцию. Возбудители *SARS* и *Covid-19* проникают в нижние дыхательные пути, и вызывают *пневмонию* протекающую с прогрессирующей дыхательной недостаточностью. Способность коронавирусов вызывать гастроэнтериты до сих пор не подтверждена, так как вирус не удается выделить из испражнений.

**Клинические проявления коронавирусных инфекций.** Инкубационный период при коронавирусных инфекциях составляет 2-5 дней, а длительность заболевания длится около 1 недели. Инфекция сопровождается симптомами простуды, насморком , протекает без температуры. *Тяжелый острый респираторный синдром (SARS)* - тяжелый острый респираторный синдром впервые был зарегистрирован в Китае в 2003 году. В течение года болезнь распространилась в 29 странах, и стала причиной смерти 800 человек из более чем 8000 инфицированных. Предположительно что заболевание, естественным резервуаром которого являются летучие мыши, вызвано новыми видами вирусов возникшими в результате генетической рекомбинации между вирусами людей, свиней и домашних птиц в южных провинциях Китая. Начинающийся с лихорадки, головной боли, кашля и болей в горле после инкубационного периода продолжительностью около 6-ти дней, SARS приводит к пневмонии, при которой развивается дыхательная недостаточность. В некоторых случаях больным требуется искусственная вентиляция легких. Хотя смертность вследствие дыхательной недостаточности достигает около 10%, у людей пожилого возраста она может быть выше.

**Клинические проявления коронавирусной инфекции.** Новый тип коронавирусной инфекции *Covid-19* - - впервые был зарегистрирован в 2019 году в китайском городе Ухане. Всего за несколько месяцев болезнь распространилась во многих странах мира вызвав *пандемию*, в результате которой заразилось 107 454 322 человек, и погибло 2 357 406 человек (\*статистика университета Джонса Хопкинса к 11.02.2021). Происхождение вируса, естественным резервуаром которого предположительно являются летучие мыши, пока не установлено. После инкубационного периода продолжительностью около недели наблюдаются лихорадка, головная боль, кашель, боли в горле, ослабление или потеря обоняния. Обычно Covid-19 не отличается от других респираторных вирусных инфекций, но у пожилых, особенно у людей с сопутствующими заболеваниями, размножение вирусов в альвеолах легких приводит к *пневмонии*, вызывающей дыхательную недостаточность. В тяжелых случаях больным требуется искусственная вентиляция легких. Хотя смертность вследствие дыхательной недостаточности достигает около 3-4%, у людей пожилого возраста она может быть выше.25% пациентов наблюдается *бессимптомное заболевание*

**Иммунитет.** Возможны повторные случаи заболевания(реинфекция) несмотря на формирование гуморального иммунитета, сохраняющегося в течение нескольких лет.

**Микробиологическая диагностика коронавирусных инфекций.** Определение вирусов в секретах респираторного тракта возможно при помощи ИФА, РИФ И ПЦР. РНК вируса *SARS* и *Covid-19* можно обнаружить в крови. Поскольку культивирование вируса в культуре клеток затруднено, серологический метод является основным в диагностике. Повышение титра антител при исследовании парных сывороток в ИФА, может подтвердить коронавирусную инфекцию**.**

**Род *Rhinovirus.*** Род Rhinovirus (риновирусы) входят в семейство Picornaviridae. Известно более 100 серотипов. На основании взаимодействия с клеточными рецепторами риновирусы делятся на две группы: Рецепторами для риновирусов мажорной рецепторной группы являются межклеточные адгезивные молекулы (intercellular adhesion molecule - ICAM-1), экспрессируемые на эпителиальных клетках, фибробластах и эндотелиальных клетках. Риновирусы минорной рецепторной группы взаимодействуют с липопротеиновыми рецепторами клеток (low-density lipoprotein reseptor – LDLR).

***Риновирусы.*** Размножаются и вызывают цитопатические изменения во многих человеческих культурах клеток.Трудно культивируемые риновирусы возможно культивировать в органных культурах эпителия трахеи. Репликация риновирусов протекает лучше при температуре, близкой к температуре верхних дыхательных путей (330C) .

**Патогенез и клинические проявления риновирусных инфекций.** Риновирусы патогенны только для человека и некоторых обезьян (шимпанзе). Источником инфекции являются больные люди. На 2-4 дни болезни вирусы накапливаются в высоких концентрациях в носовом отделяемом и передаются воздушно-капельным путем. Риновирусы проникают в организм через верхние дыхательные пути. Репликация вирусов происходит в эпителиальных клетках слизистой оболочки носовой полости (отсюда и название вируса). Инкубационный период длится 2-4 дня. Заболевание не отличается от других «простудных» вирусных инфекций и сопровождается заложенностью носа, ринитом и болью в горле. Нарушается или исчезает обоняние. Иногда наблюдаются головная боль, легкий кашель и общая слабость. Заболевание длится неделю. Присоединении вторичных бактериальных инфекций особенно у детей приводит к развитию таких осложнений, как отит, синусит, бронхит и пневмония.

**Иммунитет при риновирусных инфекциях.** К концу первой недели заболевания одновременно в сыворотке крови и носовом отделяемом определяются вируснейтрализующие антитела. Хотя титр антител постепенно снижается, они определяются в крови в течение долгого времени

**Семейство Poxviridae.** Поксвирусы — самые крупные вирусы размером 230x400 нм. Вирион имеет яйцевидную форму, состоит из мембраны, наружной мембраны и ядра (ДНК и белков), расположенного между боковыми тельцами. Геном вириона состоит из двухцепочечной линейной ДНК. Размножение происходит только в цитоплазме, внутри инфицированных клеток наблюдаются тельца Гварниери. Вирионы отпочковываются от плазматической мембраны и высвобождаются при лизисе клетки.

**Оспа обезьян**. Оспа обезьян — редкое заболевание, вызванное заражением вирусом оспы обезьян. Вирус оспы является частью того же семейства вирусов, что и вирус натуральной оспы, вызывающий оспу. Симптомы оспы обезьян сходны с симптомами оспы, но мягче, и оспа обезьян редко приводит к летальному исходу. Это заболевание не связано с ветряной оспой. Оспа обезьян была открыта в 1958 году, когда в колониях обезьян, содержавшихся для исследований, вспыхнули две болезни, напоминающие оспу. Несмотря на название «обезьянья оспа», источник болезни неизвестен. Однако африканские грызуны и приматы (такие как обезьяны) могут быть переносчиками вируса и заражать людей. Первый случай оспы обезьян у человека был зарегистрирован в 1970 г. В преддверии вспышки 2022 года оспа обезьян была зарегистрирована в нескольких странах Центральной и Западной Африки. 13 мая 2022 г. ВОЗ была уведомлена об оспе обезьян у двух человек из одной семьи в Соединенном Королевстве.

**Оспа обезьян распространяется несколькими путями:**

* при тесном контакте, в том числе при прямом контакте с сыпью, зудом или биологическими жидкостями больного, при прикосновении к предметам, тканям (одежда, постельное белье или полотенца) и поверхностям, которыми кто-то пользуется.
* слюной.
* Также беременная женщина может передать вирус своему плоду через плаценту.

**Клинические проявления оспы обезьян:** Симптомы обычно появляются в течение 3 недель после заражения вирусом. Сыпь обычно появляется через 1-4 дня после гриппоподобных симптомов. Человек с обезьяньей оспой может передавать ее другим с момента появления симптомов до полного заживления сыпи и образования нового слоя кожи. Заболевание обычно длится 2-4 недели. К основным клиническим признакам относятся:

* Температура
* Головная боль
* Мышечные боли и боль в спине
* Увеличение лимфатических узлов
* Озноб
* Усталость
* Респираторные симптомы (боль в горле, заложенность носа, кашель)
* Сыпь, которая может быть на гениталиях или рядом с ними, анусе, но также может появляться на других участках, таких как руки, ноги, грудь, лицо или рот. Прежде чем зажить, высыпания проходят несколько стадий, включая зуд.

**Mикробиологическая диагностика.** В качестве исследуемого материала используются:

* Содержимое везикул
* носоглоточная слизь
* Кровь
* поврежденные органы и ткани
* *Электронная микроскопия*
* *Молекулярно-генетический метод – полимеразная цепная реакция (ПЦР)*
* *Серологический метод:*

***-***определение вирусного антигена по реакциям гемагглютинации и торможения гемагглютинации

- Определение антител к ортопоксвирусам методом ИФА, реакции нейтрализации вируса, вестерн-блоттинга и реакции торможения гемагглютинации

**Лечение.** Специфического лечения вирусной инфекции обезьяньей оспы не существует. Однако вирусы оспы обезьян и оспы генетически схожи, а это означает, что противовирусные препараты и вакцины, предназначенные для защиты от оспы, могут использоваться для профилактики и лечения инфекций, вызванных вирусом оспы обезьян. Противовирусные препараты, такие как Тековиримат (TPOXX), могут быть рекомендованы людям, которые могут серьезно заболеть из-за ослабленной иммунной системы.