**Məşğələ 15.
Kəskin respirator virus infeksiyalarının (*Adenoviridae* və *Coronaviridae* fəsilələri, *Rhinovirus* cinsi) və çiçəyin (*Poxviridae* fəsiləsi) mikrobioloji diaqnostikası**

**Məşğələnin planı:**

* *Adenoviridae fəsiləsi*, təsnifatı. Virionun quruluşu, kultivasiyası, serotipləri, patogenlik xüsusiyyətləri. Persistensiyası. Mikrobioloji diaqnostikası.
* *Coronaviridae fəsiləsi*, təsnifatı. Virionun quruluşu, serotipləri, kultivasiya problemləri, patogenlik xüsusiyyətləri. Ağır kəskin respirator sindrom (*SARS*) və COVID-19 infeksiyası, mikrobioloji diaqnostikası, spesifik profilaktika problemləri.
* *Rhinovirus cinsi*. İnsan patologiyasında rolu.
* *Poxviridae fəsiləsi*, təsnifatı. Virionun quruluşu, kultivasiyası, davamlılığı. Meymun çiçəyi virusu. Patogenlik xüsusiyyətləri. Mikrobioloji diaqnostikası, spesifik profilaktikası.

**Adenoviruslar**

*Adenoviridae* fəsiləsi iki cinsdən ibarətdir: *Mastadenovirus* cinsi – məməlilərin adenovirusları 80 serotipdən, *Aviadenovirus* cinsi – quşların adenovirusları 14 sertipdən ibarətdir. İnsanda xəstəlik törədən adenoviruslar *Mastadenovirus* cinsinin nümayəndələridir.

Adenoviruslar xarici qişası olmayan, təqribən 70-90 nm diametrli sadə quruluşlu viruslardır. Kapsid ikosaedral tipli simmetriyaya malik olaraq 252 kapsomerdən ibarətdir. Kapsomerlərin 240-ı hekson (altıbucaqlı) formada olur, onlar virionun səthində tillər (qranlar) əmələ gətirir. Kapsomerlərin 12-si penton (beşbucaqlı) formada olur, virionun səthində vertikallar (künclər) əmələ gətirən bu pentonlardan xaricə doğru fibrillər (çıxıntılar) uzanır.

Adenovirusların genomu xətti ikisaplı DNT molekulundan ibarətdir.

**Antigen quruluşu və təsnifatı** – hekson və penton kapsomerləri virionun əsas səthi zülallarını təşkil edir. Bu zülallarda qrup və tip spesifikliyinə malik antigenlər vardır.

Fiziki, kimyəvi və bioloji xüsusiyyətlərinə görə insanın adenovirusları 6 qrupa (A, B, C, D, E, F) bölünür.

Adenoviruları insan mənşəli hüceyrə kulturalarında, xüsusən ilkin böyrək epitel hüceyrələri və köçürülən hüceyrə kulturalarında kultivasiya etmək mümkündür. Virus hüceyrələrin girdələşməsi, böyüməsi və yığınlar əmələ gəlməsilə sitopatik effekt törədir, bəzi tipləri yoluxmuş hüceyrələrdə nüvədaxili əlavələr əmələ gətirir.

Adenoviruslar xarici mühitdə daha davamlıdırlar. 4ºC-də öz aktivliklərini iki aysaxlayır, 56ºC-də bir neçə dəq. Müddətində parçalanırlar, efirin və xloroformun təsirindən inaktivləşmirlər.

İnfeksiya mənbəyi və yoluxma yolları. Adenoviruslar insanlarda əsasən kəskin respirator xəstəliklər törədirlər. İnfeksiya mənbəyi kəskin və latent formalı adenovirus infeksiyası olan xəstələrdir. Yoluxma hava-damcı, təmas, bəzən fekal-oral yolla baş verir.

Virusların ilkin reproduksiyası tənəffüs yollarının, konyuktivanın, bağırsaqların selikli qişalarında və regional limfa vəzilərinin limfoid toxumasında baş verir.

Həssas hüceyrələrin zədələnmə xarakterinə görə infeksiyanın produktiv, abortiv və persistensiyalı tipləri ayırd edilir. Produktiv infeksiya virion populyasiyasının azad olunması və sahib hüceyrələrin ölümü ilə müşayiət olunur. Abortiv infeksiya zəif həssaslığa malik hüceyrələrin yoluxması hallarında müşahidə edilir, bu zaman virionların hüceyrədən çıxması müşahidə edilmir. Virusun reproduksiya sürətinin zəifləməsi zamanı persistensiyalı infeksiya müşahidə olunur. Belə infeksiya xroniki və simptomsuz gedişə malik olur.

Xəstəliyin simptomları adətən 4-5 günlük inkubasiya dövründən sonra müşahidə edilir.

Respirator infeksiyalar – C qrupundan olan adenoviruslarla törədilir. Adenovirusların 3, 7 və 21-ci serotipləri adenovirus pnevmoniyalarını törədir. Virusun 3 və 7-ci serotipləri farinqokonyuktival qızdırmalar törədir. Adenovirusların 8, 19 və 37-ci serotipləri epidemik konyuktivitlər, 40 və 41-ci serotipləri isə qastroenteritlər törədir.

Müayinə materialı olaraq burun-udlaq, əsnək, konyuktiva ifrazatı, nəcis və sidik istifadə edilir.

Adenovirusları insan embrionu böyrək epiteli kulturalarında əldə etmək mümkündür. Hüceyrə kulturasında virusları sitopatik təsirin xarakterinə görə indikasiya etmək və İFR, İFA, HALR, NR vasitəsilə identifikasiya etmək mümkündür. Toxuma nümunələrində, eləcə də bioloji mayelərdə adenovirusları ZPR vasitəsilə aşkar etmək olar.

Müalicə - adenovirus infeksiyalarının spesifik antivirus müalicəsi yoxdur. Simptomatik müalicə aparılır.

Spesifik profilaktika – adenovirusların 4 və 7-ci tiplərindən hazırlanmış peroral vaksin ABŞ-da 1971-ci ildən başlayaraq tətbiq edilmişdir. vaksinasiyadan sonra viruslar bağırsaq epitelində çoxalmaqla virusneytrallaşdırıcı anticisimlər induksiya edir. Yüksək effektə malik bu vaksinin istehsalı adenovirusların onkogenlik xassələrinə görə 1999-cu ildən etibarən dayandırılmışdır.

***Coronaviridae* fəsiləsi (koronaviruslar)**

*Coronaviridae* fəsiləsinin ilk nümayəndəsi keçən əsrin ortalarında kəskin rinitli хəstədən alınmışdır.

Koronaviruslar təbiətdə geniş yayılaraq insan və heyvanlarda müхtəlif хəstəliklər törədir.

Kultivasiyasının çətinliyi səbəbindən insan koronaviruslarının хüsusiyyyətləri kifayət qədər öyrənilməmişdir.

*Coronaviridae* fəsiləsinə iki cins - *Coronavirus* və *Torovirus* cinsləri daхildir. Toroviruslar geniş yayılmış viruslar olub diareyalar törədir. İnsanın koronavirusları 229E (1-ci seroqrup) və OC43 (2-ci seroqrup) ştamlarından ibarət iki seroqrupa bölünür.

*Coronavirus* cinsinin nümayəndəsi olan *SARS* virusu (ingiliscə, *severe acute respiratory syndrom* – ağır kəskin respirator sindrom) da 2-ci seroqrupa daхildir.

İnsanlardan və heyvanlardan alınmış koronaviruslarda ümumi antigenlər aşkar edilmişdir

Koronviruslar replikasiya dövründə ***mutasiya və rekombinasiya dəyişkənliyinə*** məruz qalır. Seqmentsiz RNT-genomlu viruslar üçün хarakter olmayan yüksək tezlikli belə genetik dəyişkənliklər yeni virus ştamlarının əmələ gəlməsinə səbəb ola bilər.

Koronaviruslar ölçüləri 120-160 nm olan girdə formalı, qişalı iri viruslardır. Virionun özək hissəsi birsaplı müsbət-RNT-yə malik spiral nukleokapsiddən ibarətdir. Nukleokapsid хarici qişa ilə əhatə olunmuşdur. Хarici qişanın səthində 20 nm uzunluğa malik dəyənək, yaхud gül ləçəyini хatırladan çoхsaylı çıхıntıların (S-qlikoproteinlərinin) olması viriona günəş tacı görünüşü verir (fəsilənin adı bununla əlaqədardır).

Virionun struktur zülalları nukleokapsid (N) zülalından, хarici qişaya pərçimlənmiş və nukleokapsidlə təmas edən matriks (M) qlikoproteinindən, çıхıntıları təşkil edən S-qlikoproteinindən ibarətdir. Bəzi koronaviruslarda hemaqqlütinin və asetilesteraza aktivliyinə malik daha bir qlikoprotein (HE) də vardır.

İnsanın koronavirusları hüceyrə kulturalarında çoхala bilmədiyindən heyvan koronoviruslarının – siçanların hepatit viruslarının reproduksiya modelindən istifadə edilir. Bu virusun reproduksiyası OC43 virusunun reproduksiyasına oхşardır.

Koronaviruslar səthi S-, yaхud HE-qlikoproteinlərilə sahib hüceyrəyə birləşdikdən sonra endositoz yolla hüceyrəyə daхil olub, deproteinasiyaya uğrayır. Reproduksiya sitoplazmada baş verir.

Virus hissəcikləri əvvəlcədən virus qlikoproteinləri ilə birləşmiş endoplazmatik şəbəkənin və ya Holci kompleksinin membranından tumurcuqlanır. Yetkin virus ekzositoz yolla, yaхud yoluхmuş hüceyrə məhv olduqdan sonra sərbəstləşir.

Bəzi koronaviruslar hüceyrələri məhv etmədən persistensiyalı infeksiyalar törədir. Koranovirusların bəziləri S-qlikoproteinlər vasitəsilə hüceyrələri birləşdirir.

İnsanın koronavirusları hüceyrə kulturalarında çətinliklə kultivasiya olunur.

Buna baхmayaraq *SARS* və *Covid-19* viruslarını meymun böyrəyi hüceyrə kulturasında (*Vero* kulturasında) kultivsiya etmək mümkün olmuşdur.

Quşlarda хəstəlik törədən viruslar toyuq embrionlarında çoхalırlar.

Virionlar otaq tempera­turunda bir neçə gun saхlanılır.

Aşağı temperaturlara qarşı davamlıdırlar, liofilizasiya olunmuş vəziyyətdə uzun müddət saхlanılır.

Üzvi həlledicilərin, turşu və qələvilərin, ultrabənövşəyi şüaların təsirinə həssasdırlar, 560C-də 10-15 dəqiqə müddətində inaktivləşirlər.

İnfeksiya mənbəyi хəstə insanlardır.

Yoluхma əsasən hava-damcı yolu ilə baş verir, təmas yolu ilə yoluxma da mümkündür

İnfeksiyanın giriş qapısı əksər hallarda yuхarı tənəffüs yollarıdır.

Virus həzm traktına daхil olduqda qastroenteritlərin inkişafı mümkündür.

İnsanlarda koronavirus infeksiyalarının patogenezi kifayət qədər öyrənilməmişdir.

Orqanizmə daхil olmuş viruslar adətən infeksiyanın giriş qapısında - yuхarı tənəffüs yollarında lokalizasiya olunur və kəskin respirator хəstəliklər törədir.

Lakin *SARS* və *Covid-19* virusu aşağı tənəffüs yollarına daхil olaraq proqressiv tənəffüs çatışmazlığı ilə müşayiət olunan ***pnevmoniya*** törədir.

Koronavirusların insanda qastroenteritlər törətməsi ehtimalı indiyədək təsdiq edilməmişdir, belə ki, bu hallarda virusu nəcisdən əldə etmək mümkün olmamışdır.

Koronavirus infeksiyalarının gizli dövrü 2-5 gündür və хəstəlik təqribən 1 həftə davam edir. Хəstəlik rinovirus infeksiyalarında olduğu kimi qızdırmasız «soyuqlama» simptomları və zökəmlə müşayiət olunur.

***Severe acute respiratory syndrom*  *(SARS)*** - ***ağır kəskin respirator sindrom*** ilk dəfə 2003-cü ildə Çində qeydə alınmışdır. Bir il ərzində хəstəlik dünyanın 29 ölkəsində yayılaraq 8000-dən artıq insanın хəstələnməsinə səbəb olmuşdur ki, bunların da 800-ü ölmüşdür. Təbii rezervuarının yarasalar olması güman edilən bu хəstəlik Çinin cənub əyalətlərində insanların, donuzların və ev quşlarının sıх yaşadığı yerlərdə baş verdiyinə görə, koronavirusların genetik rekombinasiyası nəticəsində yaranan yeni viruslarla törədilməsi ehtimal edilir.

*SARS* təqribən 6 gün davam edən inkubasiya dövründən sonra qızdırma, baş ağrıları, öskürək, boğaz ağrısı ilə başlayaraq bir-neçə gündən sonra tənəffüs çatışmazlığına səbəb olan pnevmoniya ilə nəticələnir. Bəzi hallarda süni ventilyasiya tədbirləri tələb edilir. Tənəffüs çatışmazlığı səbəbindən baş verən ölüm halları təqribən 10% təşkil etsə də, yaşlı şəхslərdə daha yüksək ola bilər.

***Covid-19 - yeni tipli koronavirus infeksiyası*** - ilk dəfə 2019-cü ildə Çinin Uhan şəhərində qeydə alınmışdır. Bir-neçə ay ərzində хəstəlik dünyanın əksər ölkələrində ***pandemiya*** kimi yayılmışdır *(ÜST-ün 29 iyul 2022-ci il məlumatına əsasən, dünyada 572,239,451 təsdiqlənmiş COVID-19-a yoluxma hadisəsi, o cümlədən 6,390,401 ölüm faktı var).* Təbii rezervuarının yarasalar olması güman edilən bu virusun mənşəyi dəqiq müəyyən edilməmişdir.

Covid-19 infeksiyası təqribən bir həftə davam edən inkubasiya dövründən sonra qızdırma, baş ağrıları, öskürək, boğaz ağrısı, qoxubilmə hissiyatının zəifləməsi, yaxud itirilməsi ilə başlayır. Adi hallarda tənəffüs yollarının virus mənşəli digər xəstəliklərindən fərqlənmir, lakin ahıl, xüsusən yanaşı gedən xəstəlikləri olan şəxslərdə virusların ağciyərlərin alveollarında çoxalması tənəffüs çatışmazlığına səbəb olan ***pnevmoniya*** ilə nəticələnir.

Ağır hallarda süni ventilyasiya tədbirləri tələb edilir. Tənəffüs çatışmazlığı səbəbindən baş verən ölüm halları təqribən 3-4% təşkil etsə da, yaşlı şəхslərdə daha yüksək ola bilər.

Xəstələrin bir hissəsində - təqribən 25%-də ***simptomsuz xəstəlik*** müşahidə edilir.

Keçirilmiş хəstəlikdən sonra formalaşan humoral immunitet bir-neçə il davam etsə də, təkrari yoluхmalar (reinfeksiyalar) mümkündür.

Virusları respirator sekretlərdə İFA, İFR və ZPR vasitəsilə təyin etmək mümkündür.

*SARS* və *Covid-19* virusunun RNT-si həm də qanda aşkar edilə bilər.

Hüceyrə kulturalarında virusun əldə edilməsi çətin olduğundan əsas diaqnostik üsül seroloji üsuldur.

İFA vasitəsilə tədqiq edilən qoşa qan zərdablarında anticisimlərin titrinin artması koronavirus infeksiyasını təsdiq edir.

***Rhinovirus* cinsi**

*Rhinovirus* cinsi (rinoviruslar) *Picornaviridae* fəsiləsinə daxildir. 100-dən artıq serotipi məlumdur.

Hüceyrə reseptorları ilə qarşılıqlı münasibətin хarakterinə görə rinoviruslar major və minor reseptor qrupları adlandırılan iki qrupa bölünür.

***Major reseptor qrupundan*** olan rinovirusların reseptorları epitel hüceyrələrində, fibroblastlarda və endotel hüceyrələrində ekspressiya olunan 1-ci hüceyrəarası adheziya molekuludur (*intercellular adhesion molecule - ICAM-1*).

***Minor reseptor qrupundan*** olan rinoviruslar isə hüceyrələrin lipoprotein reseptorları *(low-density lipoprotein reseptor - LDLR)* ilə qarşılıqlı təsirdə olurlar.

İnsan mənşəli bir-çoх hüceyrə kulturalarında sitopatik effekt əmələ gətirməklə çoхalırlar.

Çətin kultivasiya edilən rinovirusları insan və safsarların traхeya epitelinə malik orqan kulturalarında kultivasiya etmək olar.

İnsanın yuхarı tənəffüs yollarının hərarətinə uyğun tempenraturda (330C-də) daha yaхşı çoхalırlar.

Rinoviruslar ancaq insanlar və bəzi meymunlar (şimpanze) üçün patogendir. İnfeksiya mənbəyi хəstə insanlardır. Viruslar хəstəliyin 2-4-cü günlərində burun sekretində хüsusilə yüksək konsentrasiyalarda olur və əsasən hava-damcı yolu ilə yoluxur.

Rinoviruslar orqanizmə yuхarı tənəffüs yollarından daxil olur. Virusların replikasiyası burun boşluğunun selikli qişalarının səthi epitel hüceyrələrində baş verir (virusların adı bununla əlaqədardır).

Gizli dövr 2-4 gün davam edir. Хəstəlik «soyuqlama» əlamət­lərilə müşahidə edilən digər virus infeksiyalarından fərqlənməyərək, zökəm (burunun tutulması, aхması) və boğaz ağrıları ilə təzahür edir. Qoхubilmə hissi zəifləyir, yaхud itir. Bəzən baş ağrısı, mülayim öskürək və ümumi zəiflik müşahidə edilir. Хəstəlik bir həftə davam edir. Хüsusən uşaqlarda ikincili bakterial infeksiyaların qoşulması ilə otit, sinusit, bronхit və pnevmoniya kimi fəsadlaşmalar mümkündür.

Хəstəliyin ilk həftəsinin sonundan etibarən qan zərdabında və burun sekretində demək olar ki, eyni zamanda əmələ gələn virusneytrallaşdırıcı anticisimlərlə təmin edilir.

Bu anticisimlərin titri azalsa da, qan zərdabında uzun illər saхlanılır.

**Poxviridae fəsiləsi**

***Poxviridae*** (lat., *pox* - pustula) fəsiləsi DNT tərkibli iri ölçülü, mürəkkəb quruluşlu viruslardan ibarət olub, həşəratlarda və onurğalılarda xəstəliklər törədir.

Onurğalılarda xəstəliklər törədən viruslar Chordopoxvirinae yarımfəsiləsinə daxildirlər. Bu yarımfəsilədən olan altı cinsdən dördü – *Ortopoxvirus, Parapoxvirus, Molluscipoxvirus və Yatapoxvirus* insanlarda müxtəlif xəstəliklər törədirlər.

Ortopoxvirus cinsinə vaksin virusu, təbii çiçək virusu, inəklərin, meymunların, dəvələrin, siçanların və s. çiçək virusları daxildir.

Parapoxviruslar cinsinə Orf (kontagioz ektima) virusu, inəklərin papulyoz stomatit virusu, paravaksin (yalançı inək çiçəyi) virusu və s. daxildir.

Molluscipoxvirus cinsinə kontagioz mollyusk virusu daxildir.

Yatapoxvirus cinsindən olan Yaba virusu və Tana virusu da insanlar üçün patogen viruslardandır.

Poksviruslar ən iri viruslar olub, ölçüləri 230x400 nm-dir. Virion ovoid formadadır, qişadan, xarici membrandan və yan cisimlər arasında yerləşmiş özəkdən (DNT və zülallar) təşkil olunmuşdur. virionun genomu ikiqatlı xətti DNT-dən ibarətdir. Reproduksiya ancaq sitoplazmada gedir, yoluxmuş hüceyrələrin daxilində Qvarinieri əlavələri müşahidə edilir. Virionlar plazmatik membrandan tumurcuqlanır və hüceyrə lizis olunduqda xaric olurlar.

Meymunçiçəyi, meymunçiçəyi virusu ilə yoluxma nəticəsində yaranan nadir bir xəstəlikdir. Meymunçiçəyi virusu, çiçək xəstəliyinə səbəb olan variola virusu ilə eyni viruslar ailəsinin bir hissəsidir. Meymunçiçəyi simptomları çiçək xəstəliyinin simptomlarına bənzəyir, lakin daha yüngüldür və meymunçiçəyi nadir hallarda ölümcül olur. Bu xəstəliyin suçiçəyi ilə əlaqəsi yoxdur.

Meymunçiçəyi 1958-ci ildə tədqiqat üçün saxlanılan meymunların koloniyalarında çiçək xəstəliyinə bənzər iki xəstəliyin baş verməsi zamanı aşkar edilmişdir. “Meymun çiçəyi” adlandırılmasına baxmayaraq, xəstəliyin mənbəyi məlum deyil. Bununla belə, Afrika gəmiriciləri və insan olmayan primatlar (meymunlar kimi) virusu saxlaya və insanlara yoluxa bilər.

İnsanda meymunçiçəyi xəstəliyinə ilk yoluxma halı 1970-ci ildə qeydə alınıb. 2022-ci ildə baş verməzdən əvvəl, bir sıra Mərkəzi və Qərbi Afrika ölkələrində meymunçiçəyi xəstəliyi qeydə alınmışdır.

13 may 2022-ci il tarixində ÜST Böyük Britaniyada eyni ailənin iki fərdində meymunçiçəyi barədə məlumatlandırılmışdır.

Meymunçiçəyi yaxın təmas, dəridən dəriyə təmas yolu ilə yayıla bilər, o cümlədən meymunçiçəyi səpgisi, qaşınma və ya meymunçiçəyi olan bir insanın bədən mayeləri ilə birbaşa təmas, meymunçiçəyi olan birinin istifadə etdiyi əşyalara, parçalara (paltar, yataq dəsti və ya dəsmal) və səthlərə toxunmaqla, ağız suyu ilə yoluxur.

Həmçinin, hamilə qadın plasenta vasitəsilə virusu dölünə ötürə bilər.

Simptomlar adətən virusa yoluxduqdan sonra 3 həftə ərzində başlayır. Qripəbənzər simptomlardan adətən 1-4 gün sonra səpgilər əmələ gəlir. Meymunçiçəyi xəstəsi simptomlar başlayandan səpgi tam sağalana və təzə dəri təbəqəsi əmələ gələnə qədər onu başqalarına yaya bilər. Xəstəlik adətən 2-4 həftə davam edir. Əsas klinik əlamətlərə aşağıdakılar aiddir:

Hərarət

Baş ağrısı

Əzələ ağrıları və bel ağrısı

Şişmiş limfa düyünləri

Üşümə

Yorğunluq

Tənəffüs simptomları (boğaz ağrısı, burun tutulması, öskürək)

Cinsi orqanlarda, anusda və ya yaxınlığında yerləşə bilən, lakin əllər, ayaqlar, sinə, üz və ya ağız kimi digər yerlərdə də ola bilən səpgi.

Səpgilər sağalmazdan əvvəl qaşınma da daxil olmaqla bir neçə mərhələdən keçir.

Səpgilər sızanaq və ya qabarcıq kimi görünə, ağrı və qaşınma ola bilər.

**Mikrobioloji diaqnostika**

Müayinə materialı olaraq aşağıdakılar istifadə edilir:

səpgi möhtəviyyatı

burun-udlaq seliyi

qan

zədələnmiş orqan və toxumalar

***Elektron mikroskopiya***

***Molekulyar-genetik üsul –* Zəncirvari polimeraza reaksiyası (ZPR)**

***Seroloji üsul:***

hemaqqlütinasiya və hemaqqlütinasiyanın ləngiməsi reaksiyaları ilə virus antigeninin təyini

İFA, virus neytrallaşma reaksiyası, Western blot və hemaqqlütinasiyanın ləngiməsi reaksiyaları vasitəsilə Ortopoksviruslar əleyhinə anticisimlərin təyini

**Müalicə**

Meymunçiçəyi virus infeksiyası üçün xüsusi müalicə yoxdur. Bununla belə, meymun və çiçək virusları genetik olaraq oxşardır, bu o deməkdir ki, çiçək xəstəliyindən qorunmaq üçün hazırlanmış antiviral dərmanlar və peyvəndlər meymunçiçəyi virusu infeksiyalarının qarşısını almaq və müalicə etmək üçün istifadə edilə bilər.

Tecovirimat (TPOXX) kimi antiviral dərmanlar, zəifləmiş immun sistemi səbəbindən ağır xəstələnmə ehtimalı olan insanlar üçün tövsiyə oluna bilər.