**Занятие 14**

**Введение в частную вирусологию. Микробиологическая диагностика респираторных вирусных инфекций (семейства Orthomyxoviridae, Paramyxoviridae)**

**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