**Лекция 7**

**Введение в частную вирусологию. Возбудители острых респираторных вирусных инфекций (семейства *Orthomyxoviridae, Paramyxoviridae, Adenoviridae и Coronaviridae;* род *Rhinovirus)* и оспы (семейство *Poxviridae)***

**Возбудители острых респираторных вирусных инфекций**

ОРВИ – это группа клинически сходных, острых инфекционных вирусных заболева­ний человека, которые передаются преиму­щественно аэрогенно и характеризуются поражением органов дыхания и умеренной интоксикацией.

Актуальность. ОРВИ относятся к числу са­мых распространенных болезней человека. Несмотря на обычно доброкачественное те­чение и благоприятный исход, эти инфекции опасны своими осложнениями (например, вторичными инфекииями). ОРВИ, ежегод­но поражающие миллионы людей, наносят значительный ушерб экономике (теряется до 40 % рабочего времени). Только в нашей стра­не каждый год затрачивается около 15 млрд рублей на оплату медицинской страховки, лекарств и средств профилактики острых рес­пираторных инфекиий.

**Этиология**. Острые инфекционные заболе­вания, при которых поражается дыхательный тракт человека, могут быть вызваны и бакте­риями, и грибами, и простейшими, и виру­сами. Различные вирусы могут передаваться аэрогенно и вызывать симптоматику, харак­терную для поражения респираторного трак­та (например, вирусы кори, эпидемического паротита, вирусы герпеса, некоторые энтеро­вирусы и лр.). Однако возбудителями ОРВИ принято считать только те вирусы, у которых первичная репродукция происходит исклю­чительно в эпителии респираторного тракта. В качестве возбудителей ОРВИ зарегистри­ровано более 200 антигенных разновидностей вирусов. Они относятся к разным таксонам, каждый из которых имеет свои особенности.

**Таксономия**. Большинство возбудителей впервые выделены от человека и типированы в 50-60-е годы XX в.

Общая сравнительная характеристика возбу­дителей. Большинство возбудителей ОРВИ – PHK-содержащие вирусы, только аденови­русы содержат ДНК. Геном у вирусов пред­ставлен: лвухцепочечной линейной ДНК – у аденовирусов, одноцепочечной линейной плюс-РНК – у рино- и коронавирусов, од­ноцепочечной линейной минус-РНК – у па- рамиксовирусов, а у реовирусов РНК двух- иепочечная и сегментированная. Многие возбудители ОРВИ генетически стабильны. Хотя РНК, особенно сегментированная, предрасполагает к готовности генетических рекомбинаций у вирусов и, как следствие, к изменению антиг енной структуры. Геном ко­дирует синтез структурных и неструктурных вирусных белков.

Среди вирусов ОРВИ есть простые (аде- но-, рино- и реовирусы) и сложные оболо- чечные (парамиксовирусы и короиавирусы). Сложноорганизованные вирусы чувствитель­ны к эфиру. У сложных вирусов – спиральный тип симметрии нуклеокапсида и форма вирио­на сферическая. У простых вирусов – кубичес­кий тип симметрии нуклеокапсида и вирион имеет форму икосаэдра. У многих вирусов имеется дополнительная белковая оболочка, покрывающая нуклеокапсид (у адено-, орто- миксо-, корона- и реовирусов). Размеры ви- рионов у большинства вирусов средние (60- 160 нм). Самые мелкие - риновирусы (20 нм); самые крупные – парамиксовирусы (200 нм).

Антигенная структура вирусов ОРВИ слож­ная. У вирусов каждого рода, как правило, есть обшие антигены; кроме того, вирусы имеют и типоспепифические антигены, по которым можно проводить идентификацию возбудителей с определением серотипа. В со­став каждой группы вирусов ОРВИ входит различное количество серотипов и серовариантов. Большинство вирусов ОРВИ обладает гемагглютинируюшей способностью (кроме PC- и риновирусов), хотя не все они имеют собственно гемагглютинины. Этим опреде­ляется применение РТГА для диагностики многих ОРВИ. Реакция основана на блоки­ровании активности гемагглютининов вируса специфическими антителами.

Репродукция вирусов происходит: а) це­ликом в ядре клетки (у аденовирусов); б) целиком в цитоплазме клетки (у остальных). Эти особенности имеют значение для диа­гностики, так как определяют локализацию и характер внутри клеточных включений. Такие включения представляют собой «фабрики» Вирусы

Культивирование большинства вирусов ОРВИ проводитсяя достаточно легко (исключе­ние составляют коронавирусы). Оптимальная лабораторная модель для культивирования этих вирусов – культуры клеток. Для каждой группы вирусов подобраны наиболее чувс­твительные клетки (для аденовирусов – клет­ки HeLa, эмбриональные клетки почек; для коронавирусов – эмбриональные клетки и клетки трахеи, и т. д.). В зараженных клетках вирусы вызывают ЦПЭ, но эти изменения не патогномоничны для большинства возбуди­телей ОРВИ и обычно не позволяют иденти­фицировать вирусы. Культуры клеток исполь­зуют также при идентификации возбудителей с цитолитической активностью (например, аденовирусов). Для этого применяют так на­зываемую реакцию биологической нейтра­лизации вирусов в культуре клеток (РБН или PH вирусов). В ее основе – нейтрализация цитолитическото действия вирусов типоспе- цифичеекми антителами.

**Эпидемиология.** «Респираторные» вирусы встречаются повсеместно. Источник инфек­ции – больной человек. Основной меха­низм передачи инфекции – аэрогенный, пути – воздушно-капельный (при каш­ле, чихании), реже – воздушно-пылевой. Доказано также, что некоторые возбудители ОРВИ могут передаваться контактно (адено-, рино- и PC-вирусы). В окружающей среде устойчивость респираторных вирусов средняя, инфекционность особенно хоро­шо сохраняется при низких температурах. Прослеживается сезонность большинства ОРВИ, которые чаще возникают в холодное время года. Заболеваемость выше среди го­родского населения. Предрасполагающими и утяжеляющими течение факторами являются пассивное и активное курение, заболевания органов дыхания, физиологический стресс, снижение обшей сопротивляемости организ­ма, иммунодефицитные состояния и неин­фекционные заболевания, при которых они наблюдаются.

Болеют и дети, и взрослые, но чаще дети. В развитых странах большинство посеща­ющих детские сады и ясли дошкольников болеют ОРВИ 6–8 раз в год, причем обыч­но это инфекции, вызванные риновируса- ми. Естественный пассивный иммунитет и грудное вскармливание формируют зашиту против ОРВИ у новорожденных (до 6-11 ме­сяцев). Патогенез. Входные ворота инфекции – верхние дыхательные пути. Респираторные вирусы инфицируют клетки, прикрепляясь своими активными центрами к специфичес­ким рецепторам. Например, практически у всех риновирусои белки капсида соединяют­ся с молекулами рецептора адгезии 1САМ-

чтобы затем проникнуть в фибробласты и другие чувствительные клетки. У вирусов парагриппа белки суперкапсида присоединя­ются к гликозидам на поверхности клеток, у коронавирусов прикрепление осуществляется за счет связывания с гли коп роте и нов ым и ре­цепторами клетки, аденовирусы взаимодейс­твуют клеточными интегринами, и т. п.

Большинство респираторных вирусов реп­лицируется локально в клетках респиратор­ного тракта и, соответственно, вызывает лишь кратковременную виремию. Местные прояв­ления ОРВИ вызваны в большинстве своем действием медиаторов воспаления, в частос­ти, брадикининов. Риновирусы обычно вызы­вают незначительные повреждения эпителия слизистой носа, но PC-вирус значительно более разрушителен и может вызывать некроз эпителия дыхательного тракта. Некоторые аденовирусы имеют цитотоксическую актив­ность и быстро оказывают цитопатический эффект и отторжение инфицированных кле­ток, хотя обычно сам вирус не распространя­ется дальше регионарных лимфоузлов. Огек, клеточная инфильтрация и десквамация по­верхностного эпителия в месте локализации возбудителей характерны и для других ОРВИ. Все это создает условия для присоединения вторичных бактериальных инфекций.

**Клиника**. При ОРВИ различной этиоло­гии клиническая картина может быть сход­ной. Течение заболевания может существенно различаться у детей и взрослых. Для ОРВИ характерен короткий инкубационный пери­од. Заболевания, как правило, кратковремен­ные, интоксикация слабая или умеренная. Нередко ОРВИ даже протекают без сколь­ко-нибудь значимого полъема температуры. Характерными симптомами являются катар верхних дыхательных путей (ларингит, фа­рингит, трахеит), ринит и ринорея (при ри- новирусной инфекции часто бывает изоли­рованный ринит и сухой кашель). При аде­новирусной инфекции могут присоединиться фарингоконъюнктивит, лимфоаденопатия. У детей обычно тяжело протекает инфекция, вызванная PC-вирусами. При этом поража­ются нижние отделы дыхательною тракта, возникают бронхиолиты, острая пневмония и астматический синдром. При ОРВИ часто развивается сенсибилизация организма.

еду

Тем не менее большинство неосложненных ОРВИ у практически здоровых лиц протекает не тяжело и заканчивается в течение недели полным выздоровлением больного даже без сколько-нибудь интенсивного лечения.

Течение ОРВИ нередко осложняется, так как на фоне пост инфекционного иммуноде­фицита возникают вторичные бактериальные инфекции (например, синуситы, бронхиты, отиты и т. п.), которые значительно утяже­ляют течение заболевания и увеличивают его продолжительность. Наиболее тяжелым «рес­пираторным» осложнением является острая пневмония (вирусно-бактериальные пневмо­нии протекают тяжело, нередко приводя к ги­бели больного из-за массивного разрушения эпителия дыхательных путей, геморрагий, формирования абсцессов в легких). Кроме того, течение ОРВИ может осложняться не­врологическими расстройствами, нарушени­ем функций сердца, печени и почек, а так­же симптомами поражения ЖКТ. Это может быть связано с действием как самих вирусов, так и с токсическим воздействием продуктов распада инфицированных клеток.

**Иммунитет**. Наиболее важную роль в защи­те от повторных заболеваний, несомненно, играет состояние местного иммунитета. При ОРВИ наибольшими защитными функция­ми в организме обладают вируснейтрализую- щие специфические IgA (обеспечивают мес­тный иммунитет) и клеточный иммунитет. Антитела обычно продуцируются слишком медленно, чтобы быть эффективными факто­рами зашиты во время заболевания. Другим важным фактором в зашите организма от вирусов ОРВИ является местная выработка а-интерферона, появление которого в но­совом отделяемом приводит к значительно­му снижению количества вирусов. Важной особенностью ОРВИ является формирование вторичного иммунодефицита.

Постинфекционный иммунитет при боль­шинстве ОРВИ нестойкий, непродолжитель­ный и типоспецифический. Исключение со­ставляет аденовирусная инфекция, которая сопровождается формированием достаточно прочного, но также типоспецифического им­мунитета. Большое число серотипов, боль­шое количество и разнообразие самих виру­сов объясняют высокую частоту повторных заболеваний ОРВИ.

**Микробиологическая диагностика.** Материалом для исследования служат носоглоточная слизь, мазки-отпечагки и смывы из зева и носа.

Экспресс-диагностика. Обнаруживают ви­русные антигены в инфицированных клетках. Применяют РИФ (прямой и непрямой мето­ды) с использованием меченных флюорохро- мами специфических антител, а также ИФА. Для труднокультивируемых вирусов исполь­зуют генетический метод (ПЦР).

Вирусологический метод. В течение долгого времени заражение культур клеток секрета­ми респираторного тракта для культивирова­ния вирусов было основным направлением в диагностике ОРВИ. Индикацию вирусов в зараженных лабораторных моделях проводят по ЦПЭ, а также РГА и гемадсорбции (для ви­русов с гемагтлютинирующей активностью), по образованию включений (внутриядерные включения при аденовирусной инфекции, цитоплазматические включения в околоядер- ной зоне при реовирусной инфекции и т. п.), атакже по образованию «бляшек», и «цветной пробе». Идентифицируют вирусы по анти­генной структуре в РСК. РПГА, ИФА. РТГА, РБН вирусов.

Серологический метод. Противовирусные антитела исследуют в парных сыворотках больного, полученных с интервалом в 10-14 дней. Диагноз ставят при увеличении тит­ра антител как минимум в 4 раза. При этом определяется уровень IgG в таких реакциях, как РБН вирусов, РСК, РПГА, РТГА и др. Так как продолжительность заболевания часто не превышает 5–7 дней, то серологическое ис­следование обычно служит для ретроспек­тивной диагностики и эпидемиологических исследований.

**Лечение**. Эффективного этиотропного ле­чения ОРВИ в настоящее время нет (по­пытки создать препараты, действующие на вирусы ОРВИ, ведутся в двух направле­ниях: препятствие «раздеванию» вирусной РНК и блокирование клеточных рецепто­ров). Неспенифическим противовирусным действием обладает а-интерферон, препа­раты которого применяют интраназально. Внеклеточные формы адено-, рино- и мик- совирусов инактивирует оксолин. который применяют в виде глазных капель или мази интраназально. Только при развитии вто­ричной бактериальной инфекции назнача­ют антибиотики. Основное лечение – па­тогенетическое/симптоматическое (вклю­чает детоксикацию, обильное теплое питье, жаропонижающие препараты, витамин С и т. п.). Для лечения можно использовать антигистаминные препараты. Большое зна­чение имеет повышение общей и местной сопротивляемости организма.

**Профилактика**. Неспецифическая профи­лактика заключается в противоэпидемических мероприятиях, ограничивающих распростра­нение и передачу вирусов аэрогенно и кон­тактно. В эпидсезои необходимо принимать меры, направленные на повышение общей и местной сопротивляемости организма.

**Специфическая профилактика** большинс­тва ОРВИ не эффективна. Для профилактики аденовирусной инфекции разработаны перо­ральные живые тривалентные вакцины (из штаммов типов 3, 4 и 7; вводятся перорально, в капсулах), которые применяются по эпид- показаниям.

**Ортомиксовирусы (вирусы гриппа)**

Таксономия. Ортом иксовирусы (семейс­тво *Orthomyxoviridae*) – это PHК-содержащие сложноорганизованные вирусы. Ортомиксовирусы получили свое название из-за сродства к мукопротеилам поражаемых клеток и способности присоединяться к гли­копротеинам – поверхностным рецепторам клеток (от греч. orthos – прямой, myxo – слизь).

Семейсгво включает в себя род *Influenzavirus*, в который входят вирусы гриппа 3 серотипов: А, В и С. По антигенной структуре вирус гриппа типа А подразделяется на подтипы, а они, в свою очередь, на множество вариан­тов. В современной классификации вирусов гриппа человека, предложенной ВОЗ в 1980 г, принято описывать серотип, происхож­дение, штамм, год выделения и подтипы его поверхностных антигенов – нейраминидаэы (N) и гемагглютинина (Н). Например: вирус гриппа А/Москва/10/99/H3N2. Наибольшее эпидемиологическое значение имеют вирусы гриппа типа А: они поражают и людей, и жи­вотных, и птиц; вызывают эпидемии и даже пандемии с высокой смертностью. Вирусы гриппа типа В обычно поражают людей и редко – животных; способны вызывать лишь эпидемии, никогда не вызывали пандемии. Вирусы типа С встречаются редко и вызыва­ют только спорадические заболевания, чаше у детей.

Вирусы рода Influenzavirus вызывают забо­левание, получившее название грипп. Грипп (франц. grippe, gripper – схватывать, ца­рапать) – острое инфекционное вирусное заболевание человека, характеризующееся поражением респираторного тракта, лихо­радкой, общей интоксикацией, нарушени­ем деятельности сердечно-сосудистой и не­рвной систем.

Во многих странах грипп называют «ин­флюэнца», т. е. «влияние холода». Описание симптомов болезни было впервые сделано Гиппократом и Титом Ливием в 412 г. До н. э.

**История выделения возбудителя.** Вирус грип­па от свиней впервые выделил Шоп (Shape) в 1930 т. Вирус гриппа человека впервые был выделен в 1933 г. английскими вирусологами У. Смитом, К. Эндрюсом и П. Дейдлоу путем заражения хорьков носоглоточными смыва­ми больного гриппом Уилсона Смита (отсю­да название первого штамма – WS.). Позже этот вирус был отнесен к типу А. В 1940 г. Т. Френсис и Т. Меджил открыли существование вирусов гриппа типа В. Позже, в 1947 т., Р. Тейлор вы­делил вирусы гриппа типа С.

**Морфология и состав внриона.** Диаметр ви­русной частицы 80–120 нм. Вирион имеет сферическую форму, но в све­жевыделенных препаратах от больного могут встречаться нитевидные формы значительной длины. В центре вириона расположен нукле- окапсид, имеющий спиральный тип симмет­рии. Геном вирусов триппа представляет со­бой спираль однонитчатой сегментированной минус-нитевой PH К (вирусы А и В имеют 8 сегментов, вирус С – до 7). Капсид состо­ит в основном из белка – нуклеопротеина (NP), а также белков полимеразного комп­лекса (Р). Сегментированная РНК вирусов предрасположена к генетическим рекомбина­циям и, как следствие, к изменению ан тиши­ной структуры. Нуклеокапсид окружен слоем матриксных и мембранных белков (М), ко­торые участвуют в сборке вирусном частицы. Поверх этих структур располагается супер- капсид – наружная липопротеиновая оболоч­ка, за счет которой вирусы гриппа чувстви­тельны к эфиру. Липопротеиновая оболочка имеет клеточное происхождение. Она несет на своей поверхности шипики – выросты длиной около 10 нм. Шипики образованы двумя сложными белками – гликопротеинами: гемагглютинином (Н) и нейраминидазой (N). Количество гемагглютинина в 5 раз боль­ше количества неираминидазы. У вирусов типа С нейраминидазы нет. Н- и N-белки кодируются вирусным геномом и в процессе репродукции вирусов встраиваются в мемб­рану клетки хозяина. Таким образом, выходя из клетки, вирусы покрываются оболочкой, уже содержащей Н- и N-белки. Шипики гемагглютинина – тример, т. е. состоит из 3 молекул белка, соединенных вместе. Шипики нейраминидазы – тетрамер, т. е. состоит измолекул белка. На поверхности обоих гли­копротеинов есть специальные области для связывания с рецепторами. Гемагглютинины вируса гриппа связываются с рецепторами на чувствительных клетках, а затем нейрами- нидаза их модифицирует, и вирус проникает в клетку путем эндоцитоза. Нейраминидаза участвует также в выходе из клетки новых ви­рионов (препятствует аггрегации вирионов). Кроме того, она снижает вязкость секретов, и вирусы легче проникают в нижние отделы респираторного тракта. Оба гликопротеина могут быть получены в очищенном виде, что важно для производства субъед и ни чных грип­позных вакцин, содержащих цельные молеку­лы Н и N. Для этого существуют 2 способа: 1) вирусную частицу обрабатывают ферментами (например, бромелином), и они «сбривают» белки с поверхности липидного слоя. При этом получают бел ки. лишенные гидрофобно­го С-конца, погруженного в липидный слой;

Вирусную частицу обрабатывают детер­гентами, разрушающими липидный бислой, при этом высвобождаются цельные молекулы гликопротеинов.

**Стратегия генома (взаимодействие вируса с клеткой).** Дли вирусов гриппа специфическими рецепторами являются соединения, содержащие сиаловую кислоту. На мембране клеток – раз­ный состав сиалоолигосахаридов и липидных компонентов. Кроме того, у молекул гемагглютинина разных вирусов может быть разное строение «рецепгорного кармана», который связывается с рецептором, образуя «эндоцитарную вакуоль», в результате чего вирус проходит внутрь клетки путем эндоцитоза. В клетке происходит частичная депроптеинизация, и сердцевина вириона транспорти­руется к ядру клетки. На ядерной оболочке происходит завершение депротеинизации, т. е. удаление матриксного белка (М-белок), и в ядро проникает функционально активный нуклеокапсил. Геном минус-нитевой РНК не инфекционен, поэтому для своего функцио­нирования нуждается в полимеразе, которая должна быть в самом вирионе. В ядре клетки происходит транскрипция генов, в которой участвуют полимеразный комплекс (РА, РВ1- РВ2) и белок NP. Вирус индуцирует синтез и процессинг клеточных мРНК, от которых белок РВ2 «откусывает» кэп-структуру и при­легающие 10–13 нуклеотидов. Они и являют­ся праймером для синтеза вирусной мРНК. транспортируется в цитоплазму, где и кодиру­ет синтез соответствующего белка на рибосо­мах. При репликации генома, которая идет в ядре клеток, транскрибируется вся нить сег­мента РНК. Сначала образуется плюс-нить, затем на матрице образуется минус-нить до­черних РНК. Сборка нуклеокапсида проис­ходит в ядре. Формирование вирусных частиц идет на клеточных мембранах, в которые к этому времени уже встроены гемагглютинин и нейраминидаза, а выход из клетки проис­ходит путем «почкования», что типично для оболочечных вирусов.

**Антигенная структура.** Вирусы гриппа име­ют внутренние и поверхностные антигены. Внутренние антигены представлены нукле- опротеином (NP-белком) и М-белками. NP- и М-белки – это типоспсиифические анти­гены. NP-белок способен связывать комп­лемент, поэтому тип вируса гриппа обычно определяют в РСК. Антитела к внутренним антигенам не оказывают защитного действия при триппе. Поверхностные антигены – это гемагглютинин и нейраминидаза. Их струк­туру, которая определяет подтип вируса гриппа, исследуют в РТГА, благодаря тор­можению специфическими антителами ге­магглютинации вирусов, т. е. блокированию способности вириона присоединять эритро­циты к активным участкам на своей повер­хности. Поверхностные антигены являются протективными, так как действие защитных вируснейтрализующих антител в организме направлено именно на них. Структура по­верхностных антигенов вирусов серотипа А постоянно изменяется, причем изменения Н- и N-антигенов происходят независимо друг от друга. В настоящее время известно 15 подтипов гемагглютинина и 9 подтипов нейраминидазы. но от человека стабильно выделяются только H1. Н2. НЗ и N1, N2. Тип В более стабилен, хотя все же имеет 5 подтипов. Наиболее стабильной антигенной структурой обладает вирус гриппа типа С.

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. которые незначительно отличаются от исходного штамма, но эти изменения не выходят за пределы подтипа. Новые вариан­ты обусловливают периодические эпидемии гриппа, потому что через 2-3 гола циркуля­ции любого штамма среди людей структура поверхностных протективных антигенов на­столько изменяется, что выработанный ра­нее иммунитет лишь частично защищает от заболевания. Так коллективный иммунитет становится фактором отбора новых антиген­ных вариантов;
* шифт (англ. shift– скачок) обусловлен пе­ресортировкой и полной заменой гена, коди­рующего гемгглютинин или нейраминидазу определенной разновидности. Шифт проис­ходит редко и обычно является результатом рекомбинаций, происходящих при попадании в одну клетку двух разных подтипов виру­сов. В результате шифта полностью заменяется структура антигена и образуется новый подтип вируса, который становится причиной панде­мии. Считается, что источником новых подти­пов могут быть вирусы гриппа животных.

**Резистентность**. В окружающей среде устой­чивость вирусов – средняя. Вирусы гриппа чувствительны к высоким температурам (бо­лее 60 °С), УФ-облучению, жирорастворитте­лям, но могут некоторое время сохраняться при низких температурах – в течение недели не погибают при температуре около +4 ºС. Вирусы чувствительны к табельным дезин­фектантам.

**Эпидемиология**. Грипп – антропоноз. Основной механизм передачи – аэрогенный, путь – воздушно-капельный (при кашле, чи­хании, разговоре). Также возможна контакт­ная передача. Грипп – высококонтагиозное заболевание и часто протекает в виде эпиде­мий и даже пандемий. Люди очень восприим­чивы к вирусам гриппа. Развитие эпидемии регулируется формированием среди людей «иммунной прослойки», т. е. постепенным увеличением числа переболевших и, следо­вательно, защищенных от данной разновид­ности вируса. Чаще и тяжелее болеют дети, как не имеющие стойкого противогриппоз­ного иммунитета. Но смертность выше среди взрослых, особенно из группы риска (пожи­лые люди, а также пациенты с ослабленной резистентностью). Вспышки инфекции легко возникают в «замкнутых» коллективах.

Периодически вирусы гриппа типа А вызы­вают пандемии. Юго-Восточная Азия (Китай) является эпицентром возникновения новых пандемических штаммов вируса типа А. так как там высокая плотность населения, тесный контакт с домашними животными и птицами, т.е. создаются условия для рекомбинации ви­русов человека и животных (однако не все ре­комбинанты способны «выжить» в популяции людей). В периоды между пандемиями каждые 2–3 года повторялись эпидемии, вызванные вирусом типа А. Эпидемии гриппа В происхо­дили раз в 4–6 лет. В XX в. наиболее известны три пандемии. В 1918-1920 гг. возбудителем пандемии стал вирус типа А (подтип H1NI). Грипп получил название «испанский». Во вре­мя этой тяжелейшей пандемии погибло более 20 млн человек. В 1957-1959 гт. возбудителем пандемии стал вирус типа А (подтип H2N2). Грипп получил название «азиатский» (вирус впервые был выделен в Сингапуре). Болело 2 млрд человек. В 1968-1970 гг. пандеми­ческим штаммом стал вирус типа А (подтип H3N2). Грипп получил название «гонконг­ский», в соответствии с местом первичного выделения вируса. Болело около 1 млрд чело­век.

**Патогенез**. Обычно входные ворота инфек­ции – это верхние дыхательные пути, но вирус может проникнуть сразу в альвеолы, что вызы­вает развитие первичной острой пневмонии. У пациентов из групп высокою риска именно она – частая причина смерти. Первичная реп­родукция вирусов происходит в клетках эпите­лия респираторною тракта. Инфицированные клетки начинают вырабатывать интерферон, обладающий неспецифическим противовирус­ным действием. Развивается воспаление, отек, набухание базальной мембраны и происходит десквамация клеток поверхностного эпите­лия. Через поврежденные эпителиальные ба­рьеры вирус гриппа А проникает в кровоток и вызывает виремию. Всасывание продуктов распада клеток также оказывает токсическое и сенсибилизирующее действие на организм. Вирус активирует систему протеолиза и вызы­вает повреждение эндогелия капилляров. Это повышает проницаемость сосудов и серозных оболочек, что вызывает геморрагии и нару­шение гемодинамики с расстройствами мик­роциркуляции. При гриппе также развивается транзиторный вторичный иммунодефицит, что предрасполагает к развитию вторичной бактериальной инфекции. Вторичная бакте­риальная пневмония - тоже частая причина смерти.

**Клиннка**. Инкубационный период 1–2 дня. Клинические проявления сохраняют­ся 3-7 дней. Реконвалесценция 7-10 дней. При гриппе типа А начало болезни острое, у больного обычно наблюдается интоксикация (высокая одноволновая лихорадка с озно­бом, суставные и мышечные боли, сильная головная боль). Вирус гриппа А – нейротропен, поэтому возможно развитие нейроток­сикоза, в результате чего может наступить смерть (чаще у детей). Развивается катар верхних дыхательных путей («саднящий» су­хой кашель, боли за грудиной, нарушение фонации, ринит и ринорея). Характерен ге­моррагический синдром – кровоизлияния в кожу, серозные и слизистые оболочки и внутренние органы, повышенная кровото­чивость. Опасное осложнение – геморраги­ческая пневмония и отек легких, в результате чего быстро наступает смерть. Редко и ча­ще у детей бываег абдоминальный синдром (боли в животе, тошнота, рвота, диарея). Осложнения при гриппе проявляются в ви­де бактериальной суперинфекции, обычно вызванной пневмококками или золотистым стафилококком. Грипп А также может ос­ложняться нарушениями функций нервной, сердечно-сосудистои систем, нарушениями функции печени и почек и др. Грипп В обыч­но протекает легче, чем грипп А и может сопровождаться такими симптомами как ко­нъюнктивит, глазная боль, или фотофобия. Кроме того, вирус типа В не обладает ней-ротропностью. Грипп, вызванный вирусами типа С протекает легко.

**Иммунитет**. Во время заболевания в проти­вовирусном ответе участвуют факторы неспе­цифической зашиты: выделительная функция организма, сывороючные ингибиторы, альфа-интерферон. специфические IgA в секре­тах респираторного тракта, которые обеспечи­вают местный иммунитет. Протективиые вируснсйтрализуюшие штаммоспецифические сывороточные антитела появляются на 7–8- й день болезни и достигают максимальною уровня через 2 -3 недели. Количество их со­храняется высоким в течение месяца, а затем постепенно снижается. В ходе реконвалесценции важна роль клеточного иммунитета (NK- клетки и специфические цитотоксические Т-лимфоииты. действующие на клетки, ин­фицированные вирусом). Постинфекиионный иммунитет достаточно длителен и прочен, но высокоспеиифичен (он типо-, подтипо- и да­же вариантоспецифичен). Вывод о прочности приобретенного иммунитета позволили сде­лать наблюдения 1977–1978 гг:, когда пос­ле 20-летнего отсутствия в популяцию людей «вернулся» вирус гриппа типа А (Н1N1). Тогда возникшая эпидемия охватила почти исклю­чительно лиц моложе 20 лет, которые ранее не контактировали с этим подтипом вируса и не имели иммунитета.

**Микробиологическая диагностика.** Диагноз «грипп» базируется на (1) выделении и иден­тификации вируса, (2) определении вирусных АГ в клегках больного, (3) поиске вирусос­пецифических антител в сыворогке больно­го. При отборе материала для исследования важно получить пораженные вирусом клетки, так как именно в них происходит репликация вирусов. Материал для исследования – но­соглоточное отделяемое, которое берут там­понами или отсасывают с задней стенки глот­ки и носа в первые три дня болезни. Иногда исследуют мазки-отпечатки со слизистой но­са.

**Лечение**. В большинстве случаев течение гриппа доброкачественное и требует только симптом атического/патогенетического лечения (применяют жаропонижающие, сосудо­суживающие, антитисгаминные препараты, витамины, детоксикашпо, иммуномодуля­торы, ангиопротекторы, ингибиторы проте- олиза и т. д.). Неспецифически угнетает раз­множение вирусов а-интерферон, препараты которого применяют интраназально. Можно применять препараты – индукторы эндо­генного интерферона. Этиогропное лечение включает различные препараты. Ремантадин препятствует репродукции вирусов, блокируя М-белки. Ремантадин эффективен только в отношении вируса гриппа А, так как блоки­рует ионные каналы белка М2 и изменение pH лизосом клетки (у вирусов типа В нет белка М2, вместо него – белок NB, в котором нет адамантан-связывающего сайта, поэтому ремантадин на него не действует). Такое ле­чение эффективно лишь в первые 48 ч после заражения. Из-за побочного действия препа­рат не назначают беременным, детям до 7 лет, лицам с нарушениями функции печени и по­чек, тиреотоксикозом. Арбидол – препарат, который действует на вирусы гриппа типов А и В, нетоксичен, является иммуномодулято­ром и индуктором эндогенного интерферона

Другая группа препаратов – ингибито­ры нейраминидазы (озельтамииир и др.). Препараты связываются со стабильными (консервативными) участками нсйраминида- зы, одинаковыми у всех типов вирусов грип­па. В результате блокируется выход вирусных частиц из инфицированных клеток. Лечение эффективно голько в первые 36 ч после за­ражения. При тяжелых формах гриппа, кото­рые чаще развиваются у пациентов «группы риска», можно применять также противо­гриппозный донорский иммуноглобулин и нормальный человеческий иммуноглобулин для внутривенного введения. Если присоеди­няется бактериальная инфекция – назначают антибиотики.

**Профилактика**. Для неспецифической про­филактики гриппа применяют противоэпи­демические мероприятия, ограничивающие распространение вирусов гриппа аэрогенно и контактно (изоляция больных, карантин в де­тских коллективах и лечебных учреждениях, дезинфекция белья и посуды, ношение мар­левой повязки, тщательное мытье рук, т.п.). Большое значение имеет повышение общей сопротивляемости организма. Для неспеци­фической противовирусной профилактики применяют интраназально препараты альфа- интерферона и оксолина (интраназально 2 раза в день 0,25% мазь в течение 25 дней во время эпидемии гриппа). Для экстренной хи­миопрофилактики во время эпидемии гриппа можно применять ингибиторы нейраминида­зы, а также арбидол и ремантадин (в течение не менее 2–3 недель). Следует помнить, что действие ремантадина ограничено типом ви­руса, а также то, что он может вызвать побоч­ные эффекты (возбуждение ЦНС, желудочно- кишечные расстройства).

Специфическая плановая профилактика состоит в применении вакцин. Их применяют перед началом эпидемического сезона (ок­тябрь – середина ноября). Вакцинирование рекомендовано прежде всего лицам из труппы высокого риска, персоналу лечебных учреж­дений и г. п. В результате заболеваемость сни­жается в 2,5 раза у привитых лиц по сравнению с непривитыми.

**Парамиксовирусы (семейство Paramyxoviridae)**

Парамиксовирусы (семейст во Paramyxoviridae, от лат. para – около, myxo – слизь) – семейс­тво РНК-содержаших вирусов. Включает два подсемейства: Paramyxovirinae, которое содер­жит 3 рода – *Morbillivirus, Respirovirus* (ранее – *Paramyxovirus*), Rubulavirus; и Pneumovirinae, которое содержит 2 рода – *Pneumovirus*, *Metapneumovirus*. В семейство входят респираторно-синтициальный вирус, вирусы кори, паротита, парагриппа. Они передаются аэрогенным механизмом.

**Структура**. Вирион парамиксовирусов имеет диаметр 150–300 нм, окружен оболочкой с гликопротеиновыми шипами. Под оболочкой находится спиральный нуклеокапсид, состоящий из нефрагментированной ли­нейной однонитевой минус-РНК, связанной с белками: иуклеопро теином (NP). поддержи­вающим геномную структуру; полимеразой- фосфопротеином (Р) и большим (L) белком. Нуклеокапсид ассоциирован с матриксным (М) белком, расположенным под оболочкой вириона. Оболочка вириона содержит ши­пы – два гликопротеина: белок слияния (F – от англ. fusion), который вызывает слияние мембран вируса и клетки; прикрепительный белок (гематглютинин-нейраминидаза (HN), гемагглютинин (Н) или (G белок). F-белок активизируется протеолитическим расщепле­нием с образованием F1-, F2-тликопротеинов.

Вирион содержит негативный РНК-геном в спиральном нуклеокапсиде и окружен оболочкой с гликопротеиновыми шипами - F и другими (HN вирусов парагриппа и паротита; Н – вируса кори; G – РС-вирус). Вирионы проникают в клетку слиянием оболочки с плазмалеммой клетки.

**Репродукция** парамиксовирусов инициируется связыванием HN, Н или G-белка на оболочке вириона с сиаповой кислотой на поверхности клетки (1). F-белок обеспе­чивает слияние оболочки вируса с плазма­тической мембраной клетки. Вирионы про­никают в клетку без образования эндосом.

Парамиксовируеы индуцируют слияние кле­ток, образуя поликарионы – синцитий. Вирус Сендай мышей (с расщепленным Г-белком) часто используют для слияния клеток при получении клеточных гибридов. Репликация генома сходна с репликацией минус-PH К-ге­номных вирусов (например, вируса бешенс­тва): РНК-полимераза вносится в клетку с нуклеокалсидом вируса. Транскрипция, синтез белка и репликация генома происходят в ци­топлазме клетки хозяина. Геном транскриби­руется в отдельные иРНК (2) и полноценную плюс-матрицу (3) для геномной РНК. Новые геномы взаимодействуют с L-, N- и NP-бел­ками, образуя нуклеокапсиды, которые связы­ваются с М -белком и окружаются оболочкой из модифицированной плазмолеммы клетки Вирионы выходят из клетки почкованием (4).

Культивирование парамиксовирусов осу­ществляют в первичных и перевиваемых куль­турах клеток.

**Резистентность**. Парамиксовируеы относят­ся к наименее устойчивым вирусам. Они чувс­твительны к высокой температуре (50 ºС), де­тергентам. дезинфицирующим вешествам и лругим факторам. Отмечается большая устой­чивость к низким температурам.

**Вирусы парагриппа**

Парагрипп острая инфекционная бо­лезнь. характеризующаяся преимущест­венным поражением верхних дыхательных путей, в основном гортани, и умеренной интоксикацией.

**Paramyxoviridae**. Вирусы парагриппа человека серотипы 1 и 3 относятся к роду Respirovirus, а серотипы 2 и 4а, 4b - к роду *Rubulavirus*. Вирусы парагриппа человека были открыты в 1956 г. Р. Ченоком.

**Структура и антигенные свойства**. По своей структуре вирусы парагриппа человека не от- личактгся от других представителей семейства. Они также содержат однонитевую, нефрагмен- тироваиную минус-РНК, кодирующую 7 бел­ков. Оболочка имеет гликопротеиновые шипы (HN, F). Нуклеокапсид является внутренним антигеном. Гликопротеиновые шипы являются поверхностными антигенами. По антигенам вирусных белков HN, NP, F различают 4 основ­ных серотипа вирусов парагриппа: (ВПГЧ-1, ВПГЧ-2, ВПГЧ-3, ВПГЧ-4). Серотипы 1, 2, 3 перекрестно реагируют с антителами к вирусу паротита. У ВПГЧ-1. ВПГЧ-2. ВПГЧ-3 имеют­ся обшие антигены с вирусом эпидемического паротита. Гемагглютинин имеется у всех серо­типов, но он отличается по спектру действия: ВПГЧ-1 и ВПГЧ-2 склеивают разные эритро­циты (человека, кур, морской свинки и др.); ВПГЧ-3 не агглютинирует эритроциты кур; ВПГЧ-4 склеивает только эритроциты морской свинки.

Культивирование вирусов производят в ос­новном на первичных культурах клеток.

Резистентность вирусов парагриппа человека такая же. как у других представителей семейства.

**Эпидемиология**. Источник парагриппа – больные люди. Заражение происходит через дыхательный тракт. Основной путь передачи – воздушно-капельный, но возможен также и контакгно-бытовой путь. Заболевание широко распространено (чаще от больных выделяют ВПГЧ-1, ВПГЧ-2 и ВПГЧ-3) и очень конта­гиозно. Почти у всех взрослых обнаруживают антитела к вирусам парагриппа. Сезонность в возникновении парагриппа не отмечается.

**Патогенез**. Входные ворота инфекции – верхние дыхательные пути. ВПГЧ адсорби­руются на ктетках слизистой оболочки вер­хних дыхательных путей, внедряются в них и размножаются, вызывая гибель клеток. Патологический процесс быстро спускается в нижние отделы респираторного тракта, вы­зывая здесь воспаление. ВПГЧ-1 и ВПГЧ-2 являются самой частой причиной крупа (ост­рого ларинготрахеобронхита у детей). ВПГЧ-вызывает очаговую пневмонию. Имеет место непродолжительная вирусемия. Продукты распада погибших клеток и вирусов вызывают интоксикацию организма. Вирусы вызываю] вторичный иммунодефицит, способствующий развитию бактериальных осложнений.

**Клиника**. Инкубационный период 3–6 дней. Повышается температура, появляется слабость, насморк, боль в горле, кашель, т. е. специфические симптомы отсутствуют. При тяжелых формах у детей возможно развитие крупа и пневмонии. У взрослых заболевание обычно протекает как ларингит.

**Иммунитет**. Иммунитет после перенесен­ного заболевания непрочный и непродолжи­тельный. И хотя он типоспецифичен, воз­можны реинфекции теми же типами

**Микробиологическая диагностика.** От боль­ного берут слизь или смыв из дыхательных путей, мокроту. Применяют вирусологический метод на культуре клеток. Индикацию про­водят по цитопатическому действию вирусов, РГА, но самым важным критерием является феномен гемадсорбции, наиболее выражен­ный у ВПГЧ-1, -2, -3 (раньше эти вирусы назы­вали гемадсорбируюшими). Идентификацию осуществляют с помощью РТГА, РСК, PH. Возможно использование серологическою ме­тода как для выявления антигенов вируса, так и для обнаружения антител в парных сыво­ротках крови больного в РТГА, РСК, PH и др (ретроспективная диагностика).

**Лечение**. Помимо симптоматической тера­пии возможно использование арбидола, ин­терферона, других иммуномодуляторов.

**Профилактика**. Только неспецифическая.

**Вирус эпидемического паротита**

Эпидемический паротит («свинка») – ост­рая детская инфекция, характеризующаяся поражением околоушных слюнных желез, реже – других органов.

**Таксономия**. Вирус паротита относит­ся к РНК-содержащим вирусам семейства *Paramyxoviridae* рода *Rubulavirus*. Вирусная природа болезни установлена в 1934 г. К. Джонсоном и Э. Гудпасчером.

**Структура и антигенные свойства.** Вирус паро­тита имеет сферическую форму, диаметр 150-200 нм. Строение сходно с другими парамиксовирусами. Внутри вируса расположен NP- белок, а снаружи – оболочка с шипами (HN- и F-гликопротеины). Вирус агглютинирует эрит­роциты кур, морских свинок и др. Проявляет нейраминидазную и симпластообразуюшую ак­тивность. Существует один серотип вируса

Культивирование вирусов производят на культуре клеток и курином змбрионе.

**Резистентность**. Как и другие парамиксовирусы, возбудитель паротита облазает невысокой ре­зистентностью к факторам окружающей среды.

**Эпидемиология**. Эпидемический паро­тит–строго высококонтагиозная антропонозная инфекция; источник – больные люди. Возбудитель передается воздушно-капельным путем, иногда – через загрязненные слю­ной предметы. Наиболее восприимчивы дети от 5 до 15 лет, но могут болеть и взрослые. Заболевание встречается повсеместно.

**Патогенез**. Входные ворота инфекции - вер­хние дыхательные пути. Вирусы размножаются в эпителии слизистых верхних дыхательных путей и, возможно, в околоушных железах. Затем они поступают в кровь и разносятся по организму, попадая в яички, поджелудочную и щитовидную железы, мозговые оболочки и другие органы, вызывая их воспаление.

**Клиника**. Инкубационный период 14–21 лень. Болезнь начинается с повышения температуры, головной боли, неломогания. Воспаляются одна или обе околоушные железы (glandula parotis); могут вовлекаться в патологический процесс другие слюнные железы. Болезнь продолжается около недели. Наиболее частые осложнения – орхит (и как следствие – бесплодие), менин­гит, менингоэнцефалит, панкреатит. Нередко наблюдается бессимг ггомное течение.

**Иммунитет.** После перенесенной болезни вырабатывается пожизненный.

**Микробиологическая диагностика.** Произво­дится редко, гак как очень характерна клини­ческая картина. Материал для исследования – слюна, цереброспинальная жидкость, моча, сыворотка крови. Применяют вирусологичес­кий метод, заражая культуру клеток куриных фибробластов или куриный эмбрион Вирус идентифицируют с помощью РТГА, РИФ, PH, РСК.

**Вирус кори и ПСПЭ**

Корь - острая инфекционная болезнь, ха­рактеризующаяся лихорадкой, катаральным воспалением слизистых оболочек верхних дыхатечьных пулей и глаз, а также пятнисто- папулезной сыпью на коже.

**Таксономия**. Возбудитель относит­ся к РНК-содержащим вирусам семейства *Paramyxoviridae* рода *Morbiltivirus* (лат. назва­ние болезни – morbilli). Выделен в 1954 г. Дж. Эндерсом и Т. Пиблсом.

**Структура и антигенные свойства.** Морфо­логия вируса типична для парамиксовирусов. Диаметр вириона 150-250 нм Геном вируса – однонитевая, нефрагменти- рованная минус РНК. Имеются следующие основные белки: NP – нуклеокапсидный; М- матриксный, а также поверхностные гликозилированные белки липопротеиновой обо­лочки – гемагтлютинин (Н) и белок слияния (F), гемолизин. Вирус кори обладает гемагглютинирующей и гемолитической активнос­тью. Нейраминидаза отсутствует. Имеетобшие антигены с вирусом чумы собак и крупного рогатого скота.

**Культивирование**. Вирус кори культивируют на первично-трипсинизированных культурах клеток почек обезьян и человека, перевивае­мых культурах клеток HeLa, Vero. Возбудитель размножается с образованием гигантских мно­гоядерных клеток – симпластов; появляются цитоплазматические и внутриядерные вклю­чения. Белок F вызывает слияние клеток.

**Резистентность**. В окружающей среде вирус кори нестоек, при комнатной температуре инактивируется через 3-4 ч. Быстро гибнет от солнечного света. УФ-лучей Чувствителен к детергентам, дезинфектантам. **Восприимчивость животных.** Корь воспро­изводится только на обезьянах, остальные животные маловосприимчивы.

**Эпидемиология**. Корь – антропонозная инфекция, распространена повсеместно. Восприимчивость человека к вирусу кори чрезвычайно высока. Болеют люди разного возраста, но чаше дети 4–5 лет. Источник ин­фекции – больной человек. Основной путь инфицирования – воздушно-капельный, ре­же – контактный. Наибольшая заражаемость происходит в продромальном периоде и в 1-й день появления сыпи. Через 5 дней после по­явления сыпи больной не заразен.

**Патогенез**. Возбудитель проникает через сли­зистые оболочки верхних дыхательных путей и глаз, откуда попадает в подслизистую оболоч­ку, лимфатические узлы. После репродукции он поступает в кровь (вирусемия) и поражает эндотелий кровеносных капилляров, обуслав­ливая тем самым появление сыпи. Развиваются отек и некротические изменения тканей.

**Клиника**. Инкубационный период 8–15 дней. Вначале отмечаются острые респираторные проявления (ринит, фарингит, конъюнктивит, фотофобия, температура тела 38,8–39,0 ºС). Затем, на 3-4-й день, на слизистых оболочках и коже появляется пятнисго-папулезная сыпь, распространяющаяся сверху вниз: сначала на лице, затем на туловище и конечностях. За сут­ки до появления сыпи на слизистой оболочке щек появляются мелкие пятна (диаметр около 1 мм) Филатова–Коплика, окруженные крас­ным ореолом. Заболевание длится 7–9 дней, сыпь исчезает, не оставляя следов.

Возбудитель вызывает аллергию, подавляет активность Т-лимфоцитов и иммунные реак­ции, что способствует появлению осложнений в виде пневмоний, воспаления среднего уха и др. Редко развиваются энцефалит и ПСПЭ.

ПСПЭ – медленная вирусная инфекция со смертельным исходом в результате пораже­ния нервной системы с гибелью нейронов и развитием двигательных и психических на­рушений. Заболевание развивается в возрасте 30 лет и обусловлено персистенцией вируса в клетках нейроглии без образования пол­ноценных вирионов. В дефектных вирионах нарушается формирование оболочки, изме­няется белок F, отсутствует белок М. В крови и ликворе больных обнаруживаются антитела в разведениях до 1:16000, а в клетках моз­га – вирусные нуклеокапсиды. Вместе с этим показано, что возбудитель ПСПЭ по своим свойствам ближе к вирусу чумы собак.

**Иммунитет**. После перенесенной кори раз­вивается гуморальный стойкий пожизненный иммунитет. Повторные заболевания редки. Пассивный иммунитет, передаваемый плоду через плаценту в виде IgG, защищает новорож­денного в течение 6 месяцев после рождения.

**Микробиологическая диагностика.** Исследуют смыв с носоглотки, соскобы с элементов сыпи, кровь, мочу. Вирус кори можно обнаружить в патологическом материале и в зараженных культурах клеток с помощью РИФ, РТГА и реакции нейтрализации. Характерно наличие многоидериых клеток и антигенов возбудителя в них. Для серологической диагностики приме­няют РСК, РТГА и реакцию нейтрализации.

**Лечение**. Симптоматическое.

**Специфическая профилактика.** Активную специфическую профилактику кори прово­дят подкожным введением детям первого года жизни или живой коревой вакцины из атте­нуированных штаммов (Л-16), или ассоции­рованной вакцины (против кори, паротита, краснухи). В очагах кори ослабленным детям вводят нормальный иммуноглобулин чело­века. Препарат эффективен при введении не позднее 7-го дня инкубационного периода.

**Респираторно-синцитиальный вирус**

Респираторно-синцитиальный вирус (РС- внрус) вызывает заболевания нижних ды­хательных путей у новорожденных и детей раннего возраста. Основной путь передачи – воздушно-капельный.

**Таксономия**. PC-вирус относится к РНК-содержашим вирусам семейства *Paramyxoviridae* рода *Pneumovirus*. Он был выделен от детей Р. Ченоком в 1956 г.

**Структура и антигенные свойства.** РС-вирус, как все парамиксовирусы, имеет однонитевую спиральную минус-PHК. Вирионы полиморфны: кроме обычной сферической формы встречаются и нитевидные формы. На липопротеиновой оболочке расположены гли-копротеиновые шипы, отвечающие за связь с рецепторами клетки (гликопротеии G) и сли­яние с мембранами клетки (гликопротеин F). Гликопротеин F вызывает слияние клеток, в ре­зультате чего образуется синцитий. Свое назва­ние PC-вирус получил по характерному ЦПД в культуре клеток – по образованию симпластов и синцития. Гемалглютинин отсутствует. По спеиифическому поверхностному антигену возможно отличие трех серотипов PC-вируса.

**Культивирование**. PC-вирус культивируют на перевиваемых культурах клеток и на первичных культурах почек обезьян. В качестве биологической модели можно использовать обезьян.

**Резистентность**. PC-вирус, как и многие па­рамиксовирусы, очень чувствителен к факто­рам окружающей среды.

**Эпидемиология**. Источником заболевания является больной. Инфицирование челове­ка происходит через респираторный тракт. Пути передачи - контактно-бытовой «через руки, белье, другие предметы) и воздушно-ка­пельный (при кашле, чихании). Заболевание широко распространено (составляет 3–16% в структуре всех ОРЗ) и высококонтагиозно (у 7 детей к трем годам обнаруживаются вируснейтрализующие антитела, главным об­разом секреторные IgA). Наиболее опасен PC-вирус для детей первых 6 месяцев – у них развиваются тяжелые бронхиты и пневмонии. Старшие дети и взрослые болеют нетяжело.

**Патогенез**. Входные ворога инфекции – вер­хние дыхательные пути: вирусы проникают в зпителиальные клетки и размножаются, вызы­вая их шбель. Патологический процесс быст­ро распространяется на нижние дыхательные пути. Рашивается вторичный иммунодефицит, что приводит к развитию вторичных бакте­риальных инфекций. Кроме того, образуются иммунные комплексы, в результате чего разви­ваются иммунопатологические реакции.

**Клиника**. Инкубационный период 3-5 дней. Сначала появляются признаки ОРЗ, а затем трахеобронхита, пневмонии.

**Иммунитет**. После перенесенного заболе­вания развивается непродолжительный им­мунитет. Возможны рецидивы, нос более лег­ким течением.

**Микробиологическая диагностика.** Материа­лом для исследования служат отделяемое но­соглотки, ткань легких (исследуемыи материал нельзя замораживать). В вирусологическом ме­тоде используют культуры клеток. Индикацию вирусов производят по характеру ЦПД – об­разованию синцития, а идентификацию ви­русов – с помощью PH. РСК и др.

**Лечение**. При PC-инфекции применяют иммуномолуляторы и рибавирин.

**Специфическая профилактика.** Отсутствует.

**Аденовирусы (семейство Adenoviridae)**

Семейство Adenoviridae включает 2 рода: Mastadenivirus – вирусы млекопитающих (80 видов) и Aviadenovirus – вирусы птиц (14 видов). Медицинское значение имеет только 1 -й род.

Впервые ДНК-геномные аденовирусы вы­делил в 1953 г. У. Роу и соавторами из тканей мин- лалин и аденоидов детей. Дальнейшие иссле­дование показали, что из тканей л и мфо гло­точного кольца Пирогова–Вальдейера и из фекалий здорового человека любого возраста можно выделить аденовирусы.

**Структура**. Нуклеокапсид представляет собой сферические частицы диаметром 70 нм. Капсид состоит из 252 капсомеров, построен по икосаэлрическому типу симмет­рии. Внешняя оболочка отсутствует. Геном состоит из линейной двунитевой ДНК. кото­рая. связываясь с белками, образует плотную сердцевину вируса.

Аденовирусы разделяют на 7 подгрупп на основе гомологичности их ДНК-геномов. Аденовирусный геном – это линей­ная двунитевая ДНК, кодирующая струк­турные и неструктурные полипептиды. Репродуктивный цикл аденовирусов может привести либо к лизису клетки, либо к фор­мированию латентной инфекции (в лимфо­идных клетках). Некоторые типы аденовиру­сов вызывают онкогенную трансформацию (опухоли у грызунов, но не у людей).

Известно около 100 серотипов у аденовиру­сов млекопитающих, из которых 49 серотипов являются патогенными для человека.

**Эпидемиология**. Аденовирусные инфек­ции достаточно распространены среди лю­дей, 3/4 которых составляют дети до 14 лет. Источником инфекции являются больные люди с острой или латентной аденовирусной инфекцией. Механизмы распространении – респираторный и контактный. «Кишечные» аденовирусы имеют фекально-оральный ме­ханизм передачи

Во внешней среде аденовирусы более устой­чивы, чем большинство других вирусов чело­века. Они выдерживают прогревание до 50 °С; два месяца сохраняют активность при 4°С, сохраняются в замороженном состоянии и при лиофилизации; устойчивы при pH 5,0-9,0.

Заболеваемость имеет осенне-зимнюю се­зонность. Отмечаются вспышки и споради­ческая заболеваемость.

**Патогенез**. После инкубации (4–5 суток), в гечение которой вирус размножается в чувс­твительных тканях, начинает появляться сим­птоматика.

Первичная репродукция аденовирусов про­исходит в эпителиальных клетках слизистой оболочки дыхательных путей и кишечника, в конъюнктиве глаза и в лимфоидной ткани (миндалины и мезентериальные узлы).

После появления первых симптомов отме­чается короткая вирусемия. По типу пораже­ний чувствительных клеток различают 3 типа инфекпий:

Продуктинная инфекция – сопровож­дается гибелью клетки после выхода из нее следующей популяции вирионов (до 1 млн вирионов). Однако инфекционностью обла­дают лишь 1–5 % вирионов. Для некоторых хозяев бывает более низкий выход вирионов (низкопродуктивная инфекция), особенно при заражении малочувствительных клеток, либо полное отсутствие выхода вирионов из клетки (абортивная инфекция).

Персисгирующая инфекция – бывает при замедленной скорости репродукции виру­са, что позволяет клетки исправлять повреж­дения. наносимые вирусом, а тканям вос­полнять убыль инфицированных (погибших) клеток за счет деления неинфипированных клеток. Такая форма инфекции протекает хронически, бессимптомно.

Трансформирующая инфекция возни­кает при заражении новорожденных мышей, крыс, хомяков аденовирусами человека. У них возникают опухоли. По способности к трансформированию аденовирусы человека можно разделить на 6 групп (В–С); виру­сы труппы А вызывают опухоли у хомяков. Вирусы подгруппы В (серотины 3. 7. 11. 14. 21) и полгруппы Е (серотип 4) вызывают острые циклические инфекции; вирусы под­группы С (серотипы 1, 2, 5, 6) вызывают бо­лее легкие поражения, но имеют тенденцию к длительной персистенции в миндалинах, в брыжеечных лимфоузлах.

**Клиника** аденовирусных инфекций весьма разнообразна. Чаще всего регистрируются ОРВИ, проте­кающие как фиппоподобные заболевания с осенне-зимней сезонностью. Фарингоконъ­юнктивиты чаше наблюдают у детей раннего возраста. Максимум таболеваний приходится на теплое время года, так как заболеваемость связана с купанием в естественных и искусст ­венных водоемах.

Эпидемические кератоконъюнктивиты связаны с инфицированием роговицы при травмах или медицинских вмешательствах. Возможны тяжелые воспаления роговицы с потерей зрения.

Нижние отделы дыхательных путей аденови­русной этиологии у маленьких детей нередко напоминает инфекции, вызываемые вирусом парагриппа серотипа 3 и PC-вирусом. Наиболее тяжелые поражения вызывают аденовирусы серотипов 1, 2, 5. Возможны также тяжелые инфекции (пневмонии) среди организованных коллективов, например детских, в среде воен­нослужащих, особенно новобранцев. Наиболее тяжело протекает аденовирусная инфекция у больных с иммунодефицитами (энцефатиты). У детей младшего возраста наблюдаются гастроэнтериты, вызванные аденовирусами серотипа 38. Иногда аденовирусы вторично инфицируют лимфатический аппарат ки­шечника, что вызывает инвагинацию ки­шечника с последующей непроходимостью последнего.

К редким аденовирусным инфекциям отно­сятся менингоэниефалиты и геморрагические циститы (у детей старшего возраста).

**Иммунитет**. Перенесенное заболевание ос­тавляет непродолжительный типоспецифи­ческий иммунитет, который носит клеточно­гуморальный характер.

**Микробиологическаядиагностика.** Возможно выделение аденовирусов на культуре клеток человека (эпителиальных). Исследуемый ма­териал: отделяемое носоглотки, зева, конъ­юнктивы, фекалии и др. в зависимости от клинической формы болезни. Для идентифи­кации вирусов используют РИФ, ИФА, РИА, РСК, РТГА. PH.

**Лечение и профилактика.** Лечение симптома­тическое. Применяются интерферон, дезокси­рибонуклеаза, глазные мази стеброфеиом, ок- солином и другие противовирусные препараты.

Разработаны живые и убитые вакцины, не получившие, однако, практического примене­ния из-за онкогенных свойств аденовирусов.

**Коронавирусы (семейство *Coronaviridae*)**

**Таксономия**. Семейство *Coronaviridae* включа­ет в себя один род Coronavirus, объединяющий более 10 видов, вызывающих заболевания у че­ловека и животных. На поверхности вирусной частицы обнаруживаются выступы – шипики в виде короны. Коронавирусы широко рас­пространены в природе, вызывают поражения респираторных органов (в том числе SARS), ЖКТ, нервной системы человека, а также животных. Вирус впервые был выделен в 1965 г. D. Tyrrellatas от больного острым ринитом.

**Морфология**. Вирионы среднего разме­ра (80–220 нм), округлой формы. Сердцевина вириона представлена спиральным нуклеокапсидом, содержащим однонитевую плюс-РНК. Нуклеокапсид, имеющий вид спи­рали, окружен липидной оболочкой, покрытой снаружи булавовидными выступами – пепло- мерами, которые при прикреплении к вириону образуют узкий «перешеек». Пешюмеры прида­ют вирусной частице вид солнечной короны. В оболочку вириона встроены гликопротеины E1 и Е2, которые отвечают за адсорбцию вируса на клетке и проникновение в клетку хозяина.

**Антигены**. Коронавирусы имеют сложный ан­тигенный состав, выделяют 3 ангигенно отлич­ных субъединицы. Антигенные детерминанты располагаются на пепломерах. При попадании в организм коронавирусы вызывают образование вируснейтрализукяцих, агглютинирующих, пре- ципитируюших и других антител. У некоторых штаммов обнаружен гемагглютинин. Выявлены общие антигены у коронавирусов, выделенных от человека, и изолированных от животных. По антигенной структуре коронавирусы, выделяе­мые от человека, разделены на 4 группы.

**Резистентность**. Вирусы чувствительны к воздействию жирорастворителей, кислот и щелочей, УФ-лучам; при нагревании до 56 ºС погибают через 10–15 мин. При комнатной температуре сохраняются в течение нескольких дней. Устойчивы при низких температу­рах, хорошо переносят лиофилизацию.

**Культивирование**. Коронавирусы репроду­цируются в клетках их естественных хозяев. Гак, возможно использование в качестве био­логических моделей клеток эмбриона чело­века, а также первичных клеток эпителия че­ловека. Оптимальная температура культиви­рования 33–35 °С. Возбудители заболеваний птиц размножаются в куриных эмбрионах. Внутриклеточные включения не образуются.

**Репродукция**. Коронавирусы проникают в клетку путем эндоцитоза, репродукция проис­ходит в цитоплазме. Сборка вириона осущест­вляется на мембране эндоплазматической сети. Вирусные частицы отпочковываются внутри эндоплазматического ретикулума или аппара­та Гольджи. Выход вируса из инфицированных ктеток осуществияется путем экзоцитоза.

**Эпидемиология и патогенез.** Коронавирусы вызывают у человека острые респираторные заболевания, в том числе бронхиты и пневмо­нию, SARS преимущественно в осенне-зим­ний период. Источник инфекции – больной человек, основной путь заражения – воздуш­но-капельный. Так как входными воротами инфекции в большинстве случаев являются верхние дыхательные пути, то болезнь проте­кает по типу ОРЗ. При попадании вируса че­рез рот возможно развитие гастроэнтеритов.

**Клиника**. Инкубационный период 3-4 дня. В клетках слизистой оболочки верхних дыха­тельных путей происходит первичная репро­дукция вируса, при этом развивается профузный насморк, как правило, без повышения температуры. Продолжительность болезни 7 дней. Возможно развитие симптомов ост­рого гастроэнтерита. Коронавирусная инфек­ция может сочетаться с другими заболевания­ми вирусной или бактериальной этиологии.

**Иммунитет**. После перенесенного заболева­ния формируется гуморальный иммунитет.

**Микробиологическая диагностика.** Материал для исследования – отделяемое носоглотки. В качестве экспресс-диагностики используют РИФ – обнаружение антигена в клетках эпи­телия верхних дыхательных путей. Выделение вируса затруднено, поэтому основной метод диагностики – серологический. Исследуют парные сыворотки, применяя РТГА, РСК, PH.

**Лечение**. Симптоматическое.

**Специфическая профилактика.** Не разработана.

Вирус натуральной оспы и другие вирусы

Натуральная оспа – особо опасная высококонтагиозная инфекция, характеризу­ющаяся тяжелым течением, лихорадкой и обильной пустулезно-папулезной сыпью на коже и слизистых оболочках. Болезнь до ликвидации на земном шаре (в 1977 г.) относилась к карантинным инфекциям.

**Свойства вирусов**

Поксвирусы - самые крупные Вирусы: имеют овоидную форму (230 х400 нм); состоят из оболочки, наружной мембраны и сердцевины (ДН К и белки), расположенной между боковыми телами. Геном вириона–лвунитевая линейная ДНК. Репродукция происходит в цитоплазме (включения Гварниери). Вирионы почкуются черед плазма­тическую мембрану и выходят при яизисе клетки

**Таксономия**. Вирус натуральной ос­пы - ДНК-содержащий, относится к се­мейству Poxviridae (от англ. рох – нзва) роду Orthopoxvirus.

**Морфология и антигенная структура**. Вирионы поксвирусов имеют кирпичеобраз­ную или овоидную форму (230 х 400 нм). Вирус натуральной оспы – один из самых крупных вирусов, впервые обнаружен в световом мик­роскопе Е. Пашеном (1906). Вирионы видны при специальных методах окраски в виде так называемых элементарных телец Пашена (ок­раска серебрением по Морозову). Поверхность вириона состоит из нитевидных, овоидных эле­ментов. Оболочка и наружная мембрана вири­она заключают сердцевину (ДНК и белки) и мембрану сердцевины. Сердцевина имеет гантелевидную форму; она находится между двумя боковыми телами. Геном вириона – двунитевая линейная ДНК с ковалентно замкнутыми кон­цами (шпильки или теломеры). Вирусы имеют более 30 структурных белков. Наружная мем­брана собирается вокруг сердцевины в цитоп­лазме, а оболочка приобретается при выходе из клетки. Ортопоксвирусы синтезируют невири- онный гемагглюшнин.

Антигены – нуклеопротеииовый, раство­римые и гемагглютинин; имеются общие ан­тигены с вирусом вакцины.

**Репродукция вируса**. Вирион проникает с помошыо фагоцитарной вакуоли. В вакуоле наруж­ная мембрана вириона удаляется. Затем, с помошью ферментов вируса, происходит транскрипция ранних генов (1). Образуются и-РНК, кодирующие ранние ферменты: «раздевающий белок» (2), удаляющий мем­брану сердцевины и освобождающий вирусную ДНК в цитоплазму; вирусная ДНК-полимераза, регшши руюшая геном.

В результате поздней транскрипции (3) ДНК и белки вируса собираются в сердцевину с сердцевинной мемб­раной. Образующиеся вирионы покрываются модифи­цированными мембранами аппарата Гольджи. Наружная мембрана окутывает сердцевину, латеральные тела и ферменты; вирионы почкуются через плазматическую мембрану и выхолят при лизисе клетки. Репродукция поксвирусов уникальна для ДНК-содержаших вирусов, поскольку весь цикл происходит в цитоплазме, где обра­зуются включения Гварниери. В результате поксвирусы должны копировать ферменты для синтеза информации онной РНК (иРНК) и ДНК, тогаа как другие ДНКовыс вирусы получают их от клетки хозяина.

**Культивирование**. Вирус натуральной ос­пы размножается: в куриных эмбрионах с образованием белых «бляшек» на хорион- аллантоисной оболочке; в культуре клеток, в цитоплазме которых формируются ха­рактерные околоядерные включения (тель­ца Гварниери); последние впервые описал в 1892 г. Г. Гварниери, выявив их на срезах из роговицы зараженного вирусом кролика.

Рсзистентность. Вирусы устойчивы к вы­сушиванию и низким температурам, нечувс­твительны к эфиру; длительно сохраняются в корочках оспенных пустул. Моментально погибают при 100 °С, а при 60 °С – через 15 мин; при обработке хлорамином погибают через несколько часов.

Восприимчивость животных. Для большинс­тва животных вирус натуральной оспы ма- лопатогеиен. Клиническую картину можно воспроизвести у обезьян.

**Эпидемиология**. Натуральная оспа известна с древних времен. До глобальной ликвидации она была широко распространена в странах Азии, Африки, Южной Америки (XVI в. и поз­же) и Европы (VI в. и дачее). В отдельные годы смертность от оспы достигала 2 млн человек. В связи с высокой контагиозностъю, тяжестью течения и большой летальностью болезнь от­носится к особо опасным конвенционным (ка­рантинным) инфекциям. Источником инфек­ции является больной человек, который заразен с последних дней инкубационного периода и до отпадения корок высыпаний (около 3 недель). Инфицирование происходит воздушно-капель­ным, воздушно-пылевым, а также контактно­бытовым путями при соприкосновении с ве­щами больного, загрязненными слизью, гноем, корочками с пораженных наружных покровов, калом и мочой, содержащими вирус.

**Патогенез**. Вирус натуральной оспы прони­кает через слизистые оболочки верхних ды­хательных путей, реже – через кожу и после размножения в решонарных лимфатических узлах попадает в кровь. Из крови возбудитель заносится в кожу и лимфоидные ткани, в которых происходит дальнейшее размноже­ние вирусов, формируются очаги поражения в коже (дерматотропные свойства), слизис­тых оболочках и паренхиматозных органах. Характерно образование папулезных, а затем везикуло-пустулезных высыпаний.

**Клиника**. Инкубационный период 7–17 дней. Заболевание проявляется высокой температурой тела, рвотой, головной и поясничной болями, появлением сыпи. Первоначально сыпь имеет вид розовых пятен, которые затем переходят сначала в узелки - папулы размером с гороши­ну, а затем – в пузырьки (везикулы) и пустулы (гнойнички), подсыхающие и превращающиеся в корки. После отпаления корок на коже остают­ся рубцы (рябины), особенно заметные на лице.

Различают несколько форм оспы: тяжелую (пустулезно-геморрагическая, или черная оспа, сливная оспа) со 100% летальностью; среднетяжелую (рассеянная оспа); легкую (вариолоид, оспа без сыпи, оспа без повыше­ния температуры тела).

**Иммунитет**. После перенесенной болезни формируется стойкий пожизненный иммуни­тет, обусловленный появлением вирусиейтра- лизуюицих антител, интерферонов и актива­цией факторов клеточного иммунитета.

**Микробиологическая диагностика.** Работу проводят по правилам для особо опасных инфекций. Исследуют содержимое элементов сыпи, отделяемое носоглотки, кровь, пора­женные органы и ткани. Вирус выявляют при электронной микроскопии, в РИФ, РП, по образованию телец Гварниери. Выделяют вирус путем заражения куриных эмбрионов и культур клеток с последующей идентифика­цией в реакции нейтрализации (на куриных эмбрионах), РСК, РТГА. Серологическую диагностику проводят в РТГА, РСК. РГ1ГА, реакции нейтрализации.

**Лечение**. Симптоматическое, а также ин­дукторами интерферона и противовирусными препаратами.

**Специфическая профилактика.** Прочный им­мунитет создает живая оспенная вакцина. Ее готовят изсоскобовсыпи телят или при культи­вировании вируса вакцины (осмовакцины) на куриных эмбрионах. Вакцину вводят скарифи- кационным способом или накожно с помощью безыгольного инъектора. Разработана оральная таблетированная вакцина, не уступающая по эффективности накожной, но менее реактогенная (А. А. Воробьев и соавт.). В связи с лик­видацией оспы обязательная ранее вакцинация отменена с 1980 г

Другие поксвирусы, поражающие человека

Вирус вакцины использовался в качестве живой вакцины при осуществлении программы ликвидации оспы на Земле. Происхождение вируса вакцины не­известно; является самостоятельным вирусом, отли­чающимся от возбудителя оспы коров, хотя полагают, что он произошел от последнего. Считают, что вирус вакцины существует только в виде лабораторных штаммов. Вирус вакцины вызывает оспоподобные локальные поражения, иногда – генерализованную папулезную сыпь.

Вирус оспы обезьян – инфекционная болезнь, вы­зываемая вирусом оспы обезьян, характеризуется ин­токсикацией, лихорадкой и пустулезно-папулезной сыпью. Вирус выделен в 1958 г. от больных обезьян, а в 1970 г. – от больного ребенка.

**Таксономия и антигенные свойства**. Возбудитель по таксономическим, биологическим и антигенным свойствам близок к вирусу Натуральной оспы.

**Эпидемиология и патогенез.** Вирус оспы обезьян патогенен для человека, хотя восприимчивость людей относительно невысокая. Источником инфекции для людей являются обезьяны. Контагиозность больного человека невысокая. Механизм передачи возбудителя воздушно-капельный.

**Клиника**. Инкубационный период точно ие уста­новлен. Клинические проявления болезни похожи на легкую форму оспы человека, однако имеются случаи летальных исходов.

**Микробиологическая диагностика.** Такая же, как при натуральной оспе.

**Лечение**. Применяют противовирусные препараты (интерферон, интерфероногены и др.).

**Профилактика**. Для профилактики можно приме­нять противооспенную живую вакцину.