

Лекция13:

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

План лекции

- 1. Введение в частную вирусологию
- 2. Вирусы, вызывающие острые респираторные заболевания
- 3. Семейство Orthomyxoviridae. Общая характеристика, классификация.
 - - Вирус гриппа. Строение вириона, структурные особенности, культивирование, устойчивость. Антигены вируса гриппа. Классификация вирусов гриппа А в соответствии с комбинацией нейраминидазы и гемагглютинаина, антигенная изменчивость, экология вирусов. Патогенез гриппа. Присоединение бактериальной флоры, вызывающее осложнение течения инфекции, иммунитет, микробиологическая диагностика. Принципы специфического лечения и профилактики (вакцины, иммуноглобулин, интерферон, химические препараты).
- 4. Семейство Paramyxoviridae. Общая характеристика, классификация. Строение и химический состав вириона, культивирование. Гемолизирующие, гемагглютинирующие и гемадсорбционные свойства. Устойчивость.
 - - Вирусы парагриппа, их роль в патологии человека, особенности иммунитета
 - - Вирус эпидемического паротита, культивирование. Патогенные свойства. Иммунитет. Специфическая профилактика.
 - - Респираторно-синцитиальный вирус, культивирование. Патогенные свойства. Иммунитет.
 - - Род Morbillivirus. Вирус кори. Патогенные свойства. Иммунитет. Подострый склерозирующий панэнцефалит. Микробиологическая диагностика, специфическая профилактика.
- 5. Семейство Adenoviridae, классификация. Структура вириона, культивирование, персистенция. Серотипы, патогенные свойства. Упорство. Микробиологическая диагностика
- 6. Семейство Coronaviridae, классификация. Структура вириона, серотипы, проблемы культивирования, Патогенные свойства.

Тяжелый острый респираторный синдром (ТОРС), инфекция COVID-19.

- 7. Род Rhinovirus. Патогенность для человека
- 8. Семейство Poxviridae, классификация. Структура вириона, культивирование, персистенция. Вирус обезьяньей оспы. Патогенные свойства. Микробиологический диагноз.

Ортомиксовирусы (вирусы гриппа)

Таксономия. Ортомиксовирусы (семейство Orthomyxoviridae, от греч, orthos — прямой, правильный, муха — слизь) — РНК-содержащие сложноорганизованные вирусы. Семейство включает в себя 5 родов: род Thogotovirus (передаваемые клещами арбовирусы), род isavirus (вирус инфекционной анемии лосося) и три рода вирусон гриппа — Influenzavirus A, Influenzavirus B и Influenzavirus C.

Наибольшее значение в патологии человека имеют вирусы гриппа, среди которых наибольшим антигенным разнообразием и мшдемической опасностью обладают вирусы гриппа А.

Грипп (от старофранц. Gripe — схватывать, царапать) — острое инфекционное вирусное заболевание человека, характеризующееся поражением респираторного тракта, лихорадкой, общей интоксикацией, нарушением деятельности сердечно-сосудистой и нервной систем. Впервые симптомы болезни описали Гиппократ и Тит Ливии в 412 г. до н.э.

Строение и репродукция вирусов. Вирион имеет сферическую форму, могут встречаться нитевидные формы значительной длимы. Диаметр вирусной частицы 80—120 нм. Вирион представляет собой нуклеокапсид (имеющий спиральный тип симметрии), покрытый липопротеиновой оболочкой. Нуклеокапсид вирусов гриппа содержит одонитевую сегменшрованную минус-нитевую РНК (вирусы А и В имеют 8 сегментов, вирус С — 7) в комплексе с белком нуклеопротеином (NP), причем каждый сегмент еще соединен с тремя белками полимеразного комплекса (PB1, PB2, PA). На основе каждого из сегментов создается комплементарная мРНК для синтеза вирусных белков.

Белок М1 образует внутренний слой оболочки вириона, а белок М2 своей центральной трансмембранной частью формирует канал для транспорта ионов внутрь вирусной частицы. Формирование таких каналов является необходимым условием для отделения нуклеокапсида от белка М1 при

проникновении вирусного генома в клетку. Сегментированная РНК вирусов предрасположена к генетическим рекомбинациям. Нуклеокапсид у вирусов гриппа окружен слоем белков М1, которые составляют внутренний слой липопротеиновой оболочки. Липопротеиновая оболочка (суперкапсид,) имеет клеточное происхождение. Суперкапсид включает в себя вирусные трансмембранные белки (такие, как М2, NВ, ВМ2, СМ2) и несет на своей поверхности шипики, образованные двумя сложными белками гликопротеинами — гемагглютинином (НА) и нейраминидазой (NA). В каждом вирионе количество гемагглютинина во много раз больше, чем нейраминидазы. У вирусов типа С нейраминидазы нет. Шипики — это выросты длиной около 10 нм, шип гемагглютинина — тример, т.е. состоит из 3 молекул белка, соединенных имеете, шип нейраминидазы — тетрамер, т.е. состоит из 4 молекул белка. На поверхности обоих гликопротеинов есть специальные области для связывания с рецепторами на чувствительных клетках. Для вирусов гриппа специфическими рецепторами являются соединения, содержащие сиаловую кислоту. Взаимодействие вирусов гриппа с клеткой начинается с того, что юмагглютинины связываются с рецепторами, а затем нейраминидаза отщепляет от них сиаловую кислоту и затем вирус проникает в клетку путем эндоцитоза. Далее происходят слияние оболочки вируса с мембраной эндосомы, частичная депротеинизация вируса и нуклеокапсид выходит в цитоплазму, а затем транспортируется в ядро клетки. В ядре клетки происходит транскрипция генов, в которой участвуют белки полимеразного комплекса. Синтез и процессинг клеточных мРНК представляют собой сложный процесс, в результате которого минус-нить каждого сегмента вирусной РНК трансформируется в комплементарные плюс-нити. мРНК транспортируются в цитоплазму, где и кодируют синтез соответствующего белка на рибосомах. При репликации генома вируса, которая идет в ядре клеток, транскрибируется вся нить сегмента РНК. Сначала образуется плюс-нить, затем на матрице образуется минус-нить РНК для дочерних вирусов. Сборка нуклеокапсида происходит в ядре, куда к тому времени транспортируются синтезированные капсидные белки (NP и белки полимеразного комплекса). Кроме того, она снижает вязкость секретов, и вирусы легче проникают в нижние отделы респираторного тракта. **Антигенная структура.** Вирусы гриппа имеют внутренние и поверхностные антигены. Внутренние типоспецифические антигены представлены нуклеопротеином (NP-белком) и М-белками. Поверхностные антигены — это гемагглютинин и нейраминидаза. Антитела к поверхностным антигенам обладают защитным свойством при гриппе. Структура поверхностных антигенов вирусов гриппа А постоянно изменяется, причем

изменения НА- и NA-белков происходят независимо друг от друга. В настоящее время известны более 15 подтипов гемагглютинаина и 9 подтипов нейраминидазы, но от человека стабильно выделяются только H1, H2, H3 и N1, N2. Вирус гриппа В более стабилен, хотя все же имеет несколько разновидностей. Наиболее стабильной антигенной структурой обладает вирус гриппа С. Изменчивость вирусов гриппа А, приводящая к образованию все новых антигенных вариантов, объясняется двумя процессами, которые получили названия «антигенный дрейф» и «антигенный шифт». *Антигенный дрейф* — это незначительные изменения структуры гемагглютинаина и/или нейраминидазы, которые происходят часто и обусловлены точечными мутациями в тех участках генома вируса, которые отвечают за синтез и структуру детерминант поверхностных антигенов. В результате в популяции вирусов постоянно появляются новые антигенные варианты, которые и обуславливают периодические эпидемии гриппа, потому что через несколько лет циркуляции любого штамма вируса гриппа среди людей структура его поверхностных протективных антигенов так изменяется, что выработанный ранее иммунитет только частично защищает от заболевания. *Антигенный шифт (shift — скачок)* — это появление новой разновидности гемагглютинаина и/или нейраминидазы, которое обусловлено пересортировкой (реассортацией) и полной заменой гена, кодирующего или гемагглютинин, или нейраминидазу определенной разновидности. Шифт происходит редко и обычно является результатом рекомбинаций, возникающих при заражении одной клетки двумя разными вирусами одного и того же рода (например, от человека и от животных). В результате полностью изменяется структура антигена и образуется гибридный вирус-реассортант. Если возникший в результате шифта новый штамм вируса гриппа адаптируется к существованию в организме человека, то он становится причиной пандемии, так как человеческая популяция не имеет к нему иммунитета. **Эпидемиология.** Грипп — антропонозная инфекция. Основным механизмом передачи — аэрогенный, путь передачи воздушнокапельный (при кашле, чиханье и т.п.). Также возможна контактная передача (например, при прикосновении к слизистой оболочке носа пальцами, контаминированными вирусом). Грипп — высококонтагиозное заболевание и часто протекает в виде эпидемий и даже пандемий, восприимчивость людей очень высокая. Чаще и тяжелее болеют дети, как не имеющие стойкого противогриппозного иммунитета. Но смертность выше среди и (рослых, особенно из так называемой группы риска (пожилые люди, больные с хроническими заболеваниями органов дыхания и сердечно-сосудистой системы, лица с ослабленной резистентностью и т.д.). Вспышки

инфекции легко возникают в замкнутых коллективах. В последние годы в эпидемическом процессе одновременно участвуют вирусы гриппа А (H3N2 и H1N1), а также вирус гриппа В. Поэтому именно такие разновидности вирусов включены в состав современных вакцин для профилактики гриппа. Однако, несмотря на создание профилактических средств, грипп относят к числу неуправляемых инфекций, поэтому так важна созданная ВОЗ программа глобального эпидемиологического надзора за гриппом.

Микробиологическая диагностика. Если целью диагностики является обнаружение возбудителя или его генома, то материалом для исследования служит носоглоточное отделяемое, мазки-отпечатки со слизистой оболочки носа. Возможно постмортальное исследование аутопсийного материала (кусочки пораженной легочной ткани, соскобы со слизистой оболочки бронхов и трахеи). При отборе материала важно получить пораженные вирусом клетки, так как именно в них происходит репликация вирусов, а также правильно организовать транспортировку в лабораторию для сохранения жизнеспособности инфицированных вирусом клеток. Если цель диагностики заключается в поиске вирусспецифических антител, то материалом для исследования являются парные сыворотки больного.

Экспресс-диагностика. Обнаруживают вирусные антигены в исследуемом материале с помощью РИФ (прямой и непрямой варианты) и ИФА. Можно обнаружить в носовых смывах вирусную РНК с помощью ПЦР.

Вирусологический метод. Вирусы гриппа можно выделять в курином эмбрионе, культуре клеток (например, в культуре клеток почек обезьян, почек собак-Л/£>СКи т.п.), а также в организме лабораторных животных. Индикацию вирусов проводят в зависимости от лабораторной модели (по гибели, клиническим и патоморфологическим изменениям, цитопатическому действию, образованию бляшек, цветовой пробе, РГА и гемадсорбции). Идентифицируют вирусы по антигенной структуре. Применяют РСК, РТГА, ИФА, реакцию биологической нейтрализации вирусов и др. **Серологический метод.** Диагноз подтверждают при четырехкратном увеличении титра антител в парных сыворотках от больного, полученных с интервалом 10—14 дней. Применяют РТГА, РСК, ИФА, РБН вирусов. Метод часто используют для ретроспективной диагностики. **Лечение.** В

большинстве случаев течение гриппа доброкачественное и требует только симптоматического/патогенетического лечения (применяют жаропонижающие, сосудосуживающие, антигистаминные препараты, витамины, детоксикацию, иммуномодуляторы, ангиопротекторы, ингибиторы протеолиза и т.д.). Противовирусным действием обладает а-

интерферон, препараты которого применяют интраназально. Можно использовать препараты — индукторы эндогенного интерферона

Профилактика. Специфическая плановая профилактика состоит в применении вакцин. Вакцинацию проводят не менее чем за месяц до начала эпидемического сезона (сентябрь-октябрь), чтобы успел сформироваться активный иммунитет. Вакцинирование рекомендовано прежде всего детям, лицам из группы высокого риска, персоналу лечебных учреждений и т.п. Разработано несколько разновидностей вакцин для профилактики гриппа А и В, приготовленных на основе штаммов, прогностически актуальных в данный эпидемический сезон. Вакцинные штаммы обновляются раз в 2—3 года. Для поддержания напряженного иммунитета требуется ежегодная ревакцинация, однако следует помнить, что имеются противопоказания. Сплит-вакцины, т.е. так называемые расщепленные, содержат полный набор вирусных антигенов, но из них удалены липиды внешней оболочки, чтобы уменьшить пирогенный эффект. Субвирионные или химические вакцины содержат только протективные антигены — гемагглютинин и нейраминидазу.

Парамиксовирусы (семейство Paramyxoviridae) Парамиксовирусы (Paramyxoviridae от лат. para — около, муха — слизь) — семейство оболочечных РНК-содержащих вирусов. Включает два подсемейства: Paramyxovirinae, которое содержит 5 родов — Morbillivirus, Respirovirus, Rubulavirus, Avulavirus и Henipavirus, подсемейство Pneumovirinae, которое содержит 2 рода — Pneumovirus, Metapneumovirus. В семейство входят респираторносинцитиальный вирус, вирусы кори, паротита, парагриппа, метапневмовирус человека и др. Парамиксовирусы передаются респираторным механизмом. **Структура.** Вирион парамиксовирусов имеет сферическую, реже полиморфную или нитевидную форму (диаметр 150—300 нм), окружен оболочкой с гликопротеиновыми шипами. Под оболочкой находится спиральный нуклеокапсид, состоящий из нефрагментированной линейной однонитевой минус-РНК, связанной с белками: нуклеопротеином (NP, или N), стабилизирующим геном; полимеразой-фосфопротеином (P) и большим L-белком-полимеразой. Под оболочкой вириона находится матриксный (M) белок. Оболочка вириона содержит шипы — два гликопротеина: белок слияния (F — от англ. fusion), который вызывает слияние мембран вируса и клетки; прикрепительный белок, обозначаемый по-разному для представителей семейства (гемагглютининнейраминидаза — HN, гемагглютинин — H или гликопротеин — G-белок). F-белок активируется расщеплением клеточной протеазой на 2 субъединицы (F1 и F2). Вирусы

рода Rubulavirus, кроме белков F и HN, содержат трансмембранный белок SH.

Репродукция парамиксовирусов инициируется связыванием HN-, H- или G-белков оболочки вириона с сиаловой кислотой поверхности клетки.

Клеточным рецептором для вируса кори является кофактор комплемента CD46. За счет T-белка (а у некоторых представителей и белка HN) происходит слияние оболочки вируса с плазмолеммой клетки. В клетку проникает нуклеокапсид без образования эндосом. Парамиксовирусы индуцируют слияние клеток, образуя поликарионы — синцитий. Вирус Сендай мышей (с расщепленным F-белком) часто используют для слияния клеток при получении клеточных гибридов. Репликация генома сходна с репликацией минус-РНК-геномных вирусов (например, вируса бешенства): РНК-полимеразный комплекс вируса вносится в клетку с его нуклеокапсидом. Репродукция вируса происходит в цитоплазме. Геном транскрибируется в отдельные иРНК и полноценную плюсматрицу для геномной РНК.

Нуклеокапсиды, сформированные из новых геномов и белков капсида (L-, N- и NP), связываются с M-белком и окружаются оболочкой из

модифицированной плазмолеммы клетки. Вирионы выходят из клетки

почкованием. *Вирусы парагриппа* Парагрипп — острая инфекционная болезнь, характеризующаяся катаральными проявлениями верхних

дыхательных путей; развиваются ларинготрахеобронхит, бронхиолит, пневмония. Вирусы парагриппа (ВПГЧ) человека были открыты в 1956 г. Р.

Ченоком. Они относятся к семейству Paramyxoviridae, причем вирусы серотипов 1 и 3 относятся к роду Respirivirus, а серотипов 2 и 4 а, б — к роду

Rubulavirus. **Структура и антигенные свойства.** ВПГЧ сходны с другими представителями семейства. Однонитевая, нефрагментированная минус-РНК вируса кодирует 7 белков. Нуклеокапсид является внутренним антигеном.

Оболочка вируса содержит гликопротеиновые шипы (HN и F). По антигенным свойствам HN-, NP- и F-белков различают 4 основных серотипа вирусов парагриппа (ВПГЧ-1, ВПГЧ-2, ВПГЧ-3, ВПГЧ-4). У ВПГЧ-1, ВПГЧ-2, ВПГЧ-3 имеются общие антигены с вирусом эпидемического паротита.

Гемагглютинин вирусов 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 осуществляется на первичных культурах клеток.

Микробиологическая диагностика. От больного берут слизь или смыв из дыхательных путей и мокроту. С помощью РИФ в эпителиальных клетках

носоглотки выявляют антигены вируса. Вирус выделяют на культуре клеток Нер-2. Индикацию проводят по цитопатическому действию вирусов, РГА и по реакции гемадсорбции, наиболее выраженной у ВПГЧ-1,2,3 (их раньше называли гемадсорбирующими). Идентификацию осуществляют с помощью РТГА, РСК, РН. С помощью серологического метода, применяя РТГА, РСК или РН, можно выявлять как антигены вируса, так и антитела в парных сыворотках больного. **Лечение.** Проводят симптоматическую терапию. Возможно использование арбидола, интерферона, других иммуномодуляторов.

Вирус эпидемического паротита

Эпидемический паротит (свинка) — острая детская высококонтагиозная антропонозная инфекция, характеризующаяся поражением околоушных слюнных желез, реже других органов. Возбудитель — вирус паротита из семейства Paramyxoviridae. Вирусная природа болезни установлена в 1934 г. К. Джонсоном и Э. Гудпасчером.

Структура и антигенные свойства. Строение вируса паротита сходно с другими парамиксовирусами: он полиморфный, но чаще имеет сферическую форму, диаметр 150—200 нм. Вирион содержит NPбелок, соединенный с геном — однонитевой нефрагментированной линейной минус-РНК. Снаружи вирион покрыт оболочкой с гликопротеиновыми шипами (HN- и F-белки). Вирус агглютинирует эритроциты кур, морских свинок и других животных. Проявляет нейраминидазную и симпластообразующую активность.

Микробиологическая диагностика. Материалом для исследования служат слюна, цереброспинальная жидкость, моча, сыворотка крови. Вирусы культивируют на культуре клеток куриных фибробластов или куриного эмбриона и идентифицируют с помощью РТГА, РИФ, РН, РСК. При серологическом методе в парных сыворотках больного с помощью реакций иммунитета (ИФА, РСК, РТГА) определяют IgM- и IgG-антитела.

Вирус кори и подострого склерозирующего панэнцефалита Корь — острая антропонозная инфекционная болезнь, характеризующаяся лихорадкой, катаральным воспалением слизистых оболочек верхних дыхательных путей и глаз, а также пятнистопапулезной сыпью на коже. Вирус кори относится к семейству Paratnyxoviridae, роду Morbillivirus (лат. название болезни morbilli). Выделен в 1954 г. Дж. Эндерсом и Т. Пиблсом.

Структура и антигенные свойства. Морфология вируса кори типична для парамиксовирусов. Диаметр вириона 150—250 нм. Геном вируса — однонитевая, нефрагментированная минус-РНК. Кроме нуклеокапсидного белка, имеются матриксный (М) и поверхностные гликозилированные белки липопротеиновой оболочки — гемагглютинин (Н) и белок слияния (F), гемолизин. Вирус обладает гемагглютинирующей и гемолитической активностью; нейраминидазы нет. Он имеет общие антигены с вирусом чумы собак и крупного рогатого скота. Редко развиваются энцефалит и подострый склерозирующий панэнцефалит (ПСПЭ) — медленная вирусная инфекция с летальным исходом в результате поражения ЦНС, гибели нейронов. Развиваются двигательные и психические расстройства. Заболевание развивается в возрасте 2—30 лет. Оно связано с персистенцией вируса в клетках нейроглии без образования полноценных вирионов. В дефектных вирионах нарушается формирование оболочки, изменяется F-белок и отсутствует М-белок. В крови и цереброспинальной жидкости больных обнаруживаются противокоревые антитела в высоких титрах (до 1:16 000), а в клетках мозга — вирусные нуклеокапсиды. Вместе с тем показано, что возбудитель ПСПЭ по своим свойствам ближе к вирусу чумы собак.

Лабораторная диагностика. Вирус кори можно обнаружить в патологическом материале (смыв с носоглотки, соскобы с элементов сыпи, кровь, моча) и в зараженных культурах клеток с помощью РИФ, РТГА, РН и ОТ-ПЦР. Характерно наличие многоядерных клеток и антигенов вируса в них. Для серологической диагностики применяют РСК, РТГА и РН. **Специфическая профилактика.** Детям первого года жизни подкожно вводят живую вакцину из аттенуированных штаммов вируса (Л-16) или ассоциированную вакцину (против кори, паротита, краснухи). В очагах кори ослабленным детям вводят нормальный иммуноглобулин человека, который эффективен при введении не позднее 7-го дня инкубационного периода.

Респираторно-синцитиальный вирус человека (РСВ) вызывает заболевания нижних дыхательных путей у новорожденных и детей раннего возраста. РСВ относится к семейству Paramyxoviridae. Он был выделен от больных детей Р. Ченоком в 1956 г. **Структура и антигенные свойства.** Вирионы РСВ полиморфны: кроме обычной сферической формы, встречаются и нитевидные формы. РСВ, как все парамиксовирусы, имеет однонитевую спиральную минус-РНК. На липопротеиновой оболочке расположены гликопротеиновые шипы, отвечающие за связь с рецепторами клетки (гликопротеин G) и слияние с мембранами клетки (гликопротеин F). В результате вызванного вирусом слияния клеток образуется синцитий.

Поэтому из-за формирования характерного цитопатического действия в виде симпластов — синцития РСВ и получил свое название. Гемагглютинин отсутствует. По поверхностному антигену можно различить три серотипа РСВ.

Микробиологическая диагностика. Исследуют отделяемое носоглотки, ткань легких (исследуемый материал нельзя замораживать). Вирусы выделяют из культуры клеток (образуется синцитий). Идентификация вирусов проводится с помощью РН, РСК, ОТ-ПЦР и др. Возможно применение серологического метода, направленного на обнаружение специфического антигена с помощью РИФ, ИФА (экспресс-диагностика); реже, используя РСК, РН, выявляют антитела в сыворотке крови больного. Антитела матери, присутствующие у грудного ребенка, могут затруднять выявление у него нарастания титра антител.

Аденовирусы (семейство Adenoviridae)

Семейство Adenoviridae включает в себя 4 рода: Mastadenovirus (вирусы млекопитающих), Aviadenovirus (вирусы птиц), Atadenovirus (геном представителей этого рода обогащен А-Т-парами) и Siadenovirus (содержит ген сиалидазы). Медицинское значение имеет только род Mastadenovirus. Впервые аденовирусы выделил в 1953 г. У. Роу и соавт. из тканей миндалин и аденоидов детей. В настоящее время известно более 100 серотипов аденовирусов млекопитающих, 49 из которых патогенны для человека. Аденовирусы вызывают около 8% всех клинически выраженных вирусных инфекций человека. Наиболее типично субклиническое и инapparантное течение аденовирусной инфекции, связанное с поражением респираторной, гастроинтестинальной и зрительной систем. Некоторые типы аденовирусов вызывают онкогенную трансформацию (опухоли грызунов).

Структура и репродукция. Вирион аденовирусов массой 150—180 МДа не имеет липидной оболочки. Капсид состоит из 252 капсомеров и построен по икосаэдрическому типу симметрии. Геном состоит из линейной двунитевой ДНК (26—45 т.п.н.), которая, связываясь с белками, образует плотную сердцевину вируса и кодирует структурные и неструктурные вирусные белки. Репродуктивный цикл аденовирусов приводит либо к лизису пораженных клеток либо к латентной инфекции (в лимфоидных клетках).

Во внешней среде аденовирусы более устойчивы, чем большинство других вирусов человека. Они выдерживают прогревание до 50 °С, 2 мес сохраняют активность при 4 °С, сохраняются при замораживании и лиофилизации. Устойчивы при pH 5,0—9,0.

Микробиологическая диагностика. Возможно выделение аденовирусов из культуры эпителиальных клеток человека. Исследуют отделяемое носоглотки, зева, конъюнктивы, фекалии в зависимости от клинической формы заболевания. Для идентификации вируса используют ИФА, РИА, РТГА. Разработан метод ПЦР для идентификации и типирования вирусной ДНК. Лечение и профилактика. **Лечение симптоматическое.** Применяются препараты интерферона и его индукторов. Разрабатывались вакцины для специфической профилактики, однако практического применения они не получили из-за онкогенных свойств и других возможных осложнений.

Коронавирусы (семейство Coronaviridae)

Семейство Coronaviridae включает род Coronavirus и род Torovirus и содержит 24 вируса, вызывающих широко распространенные заболевания у человека и животных. На поверхности вирусной частицы расположено кольцо из специфических выступов, придающее вирусу характерный вид (от лат. corona — венец). Вирус впервые был выделен в 1965 г. D. Tyrrell от больного острым ринитом. Коронавирусы вызывают поражения органов дыхания (в том числе Л'ЛЛУ-синдром), желудочно-кишечного тракта, нервной системы. Четыре из пяти известных в настоящее время штаммов — 229E, NL63, OC43, HKU1 — вызывают заболевания у человека. **Морфология и антигенные свойства.** Вирионы крупного размера — частицы диаметром 60—130 нм, сферической формы. Нуклеокапсид спиральной симметрии, содержит однонитевую РНК-плюс, покрыт липидной оболочкой — суперкапсидом. На суперкапсиде наблюдаются характерные булавовидные выступы в виде солнечной короны — пепломеры, на которых располагаются антигенные детерминанты. В месте прикрепления к вирусной оболочке пепломеры образуют узкий перешеек. С геномом вируса связан основной фосфопротеин N, формирующий нуклеокапсидную структуру. В мембране обнаруживаются мультимембранный протеин М и гликопротеин S, в оболочке — протеин Е. У некоторых коронавирусов отмечается наличие гемагглютининой эстеразы. Гликопротеин S — сигнальный протективный антиген при SARS, является индуктором вируснейтрализующих антител. При попадании коронавирусов в организм вырабатываются агглютинирующие, преципитирующие антитела.

Репродукция. Коронавирусы проникают в клетку путем эндоцитоза и репродуцируются в цитоплазме. В инфицированных клетках вирусы находятся в вакуолях вблизи мембран эндоплазматической сети, где осуществляется сборка вириона. Выход вируса из инфицированных клеток происходит путем экзоцитоза.

Микробиологическая диагностика. Материалом для исследования служит смыв из носоглотки. В качестве экспресс-диагностики для обнаружения антигена в клетках слизистой оболочки используют РИФ. Выделение вируса затруднено, поэтому основным методом диагностики является серологический (ретроспективный). С помощью непрямого РИФ — с 10-го дня от начала заболевания можно определить нарастание титра IgG в парных сыворотках. В ИФА начиная с 3-й нед определяют IgM и IgG. **Лечение** симптоматическое. **Специфическая профилактика** не разработана.

Риновирусы Риновирусы — РНК-содержащие вирусы семейства Picornaviridae рода Rhinovirus. Последний представлен двумя видами, состоящими из 100 серотипов, наиболее часто вызывающих ОРВИ. Рецептором риновирусов является межклеточная адгезивная молекула I (/С/Ш-1), которая экспрессируется на эпителиальных клетках, фибробластах и эндотелиальных клетках. Риновирусы могут передаваться двумя механизмами: аэрозольным и контактно-бытовым. Проникают в организм через нос, полость рта, конъюнктиву. Процесс начинается в верхних дыхательных путях.

Микробиологическая диагностика проводится вирусологическим методом. Выделяют вирус из культур клеток с последующей идентификацией в РИФ, а также определяют нарастание титра антител в парных сыворотках с помощью РН.

Поксвирусы (семейство Poxviridae)

Поксвирусы (Poxviridae от англ. pox — пустула + вирусы) — семейство крупных ДНК-содержащих вирусов, состоящее из двух подсемейств: Chordopoxvirinae, содержащее вирусы оспы позвоночных (вирусы натуральной оспы, вакцины, оспы обезьян и др.) (табл. 17.3), Entomopoxvirinae, включающее вирусы оспы насекомых. *Вирус натуральной оспы* Натуральная оспа — высококонтагиозная особо опасная инфекция, характеризующаяся тяжелым течением, лихорадкой и обильной пустулезно-папулезной сыпью на коже и слизистых оболочках. Относилась к конвенционным (карантинным) инфекциям. Была ликвидирована на земном шаре в 1977 г. Вирус натуральной оспы относится к семейству Poxviridae, роду Orthopoxvirus.

Морфология и антигенная структура. Поксвирусы — самые крупные вирусы; имеют овоидную форму (230х400 нм).

Вирионы видны при специальных методах окраски в виде так называемых элементарных телец Пашена (окраска серебрением по Морозову). Впервые

вирусы обнаружены в световом микроскопе Е. Пашеном в 1906 г. Оболочка и наружная мембрана вириона заключают сердцевину (ДНК и белки) и мембрану сердцевины. Серцевина имеет гантелевидную форму; она находится между двух боковых гел. Геном вириона представлен двунитевой линейной ДНК с ковалентно замкнутыми концами (шпильки или теломеры). Вирусы имеют более 30 структурных белков, а также невирионный гемагглютинин. Наружная мембрана собирается вокруг сердцевины в цитоплазме, а оболочка приобретает при выходе из клетки.

Вирусы имеют нуклеопротеиновый и растворимые антигены, а также гемагглютинин; имеются общие антигены с вирусом вакцины.

Репродукция вируса. Вирион проникает в клетку в результате слияния наружной оболочки с клеточной мембраной. После удаления наружной мембраны происходит транскрипция ранних генов с помощью ферментов вируса. Образуются иРНК, кодирующие ранние ферменты: «раздевающий белок», удаляющий мембрану сердцевины и освобождающий вирусную ДНК в цитоплазму; появляется вирусная ДНК-полимераза, реплицирующая геном. При поздней транскрипции ДНК и белки вируса собираются в сердцевину с сердцевинной мембраной. Формирующиеся вирионы покрываются модифицированными мембранами аппарата Гольджи. Наружная мембрана окутывает сердцевину, латеральные тела и ферменты; вирионы почкуются через плазматическую мембрану и выходят при лизисе клетки.

. **Патогенез.** Вирус натуральной оспы проникает через слизистые оболочки верхних дыхательных путей, реже через кожу. После размножения в регионарных лимфатических узлах он попадает в кровь, из которой заносится в кожу и лимфоидные ткани, где происходит дальнейшее размножение вирусов, формируются очаги поражения в коже (дерматотропные свойства), слизистых оболочках и паренхиматозных органах. Образуются характерные папулезные, а затем везикуло-пустулезные высыпания. Для большинства животных вирус натуральной оспы малопатогенен. Клиническую картину можно воспроизвести у обезьян.

Клиническая картина. После 7—17 дней инкубационного периода температура тела повышается, появляются рвота, головная и поясничная боли и сыпь, возникают розовые пятна, которые затем переходят в папулы размером с горошину, а затем в пузырьки (везикулы) и пустулы (гнойнички), подсыхающие и превращающиеся в корки. После отпадения корок на коже (на 30—40-й день болезни) остаются рубцы (рябины), особенно выраженные на лице.

Различают тяжелую форму оспы (пустулезно-геморрагическая, или черная оспа, сливная оспа) со 100% летальностью, среднетяжелую форму (рассеянная оспа), легкую (вариолоид, оспа без сыпи, оспа без повышения температуры тела). **Иммунитет.** У переболевших формируется стойкий пожизненный иммунитет, обусловленный появлением вируснейтрализующих антител, интерферонов и активацией факторов клеточного иммунитета.

Лабораторная диагностика. При диагностике соблюдают правила предосторожности, разработанные 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. Вирус культивируют на куриных эмбрионах и культурах клеток с последующей идентификацией в РН, РТГА, РСК. Серологическую диагностику проводят в РТГА, РСК, РПГА, РН.

Лечение симптоматическое. Целесообразно назначение индукторов интерферона и противовирусных препаратов.

Специфическая профилактика. Применяют живую оспенную вакцину, которую готовят из соскобов сыпи телят или при культивировании вируса вакцины (осповакпины) на куриных эмбрионах. Вакцину вводят скарификационным способом или накожно с помощью безыгольного инъектора. Она создает прочный иммунитет. 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.

Первая вакцина была получена английским врачом Э. Дженнером, который привил против оспы мальчика (ввел вирус коровьей оспы, поражающий кожу пальцев рук после доения инфицированных коров), а затем показал его невосприимчивость к вирусу натуральной оспы.