



АЗЕРБАЙДЖАНСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
КАФЕДРА МЕДИЦИНСКОЙ МИКРОБИОЛОГИИ И ИММУНОЛОГИИ

ЛЕКЦИЯ 7

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

ФАКУЛЬТЕТ: *Лечебно-профилактический*

Предмет: *Медицинская микробиология - 2*

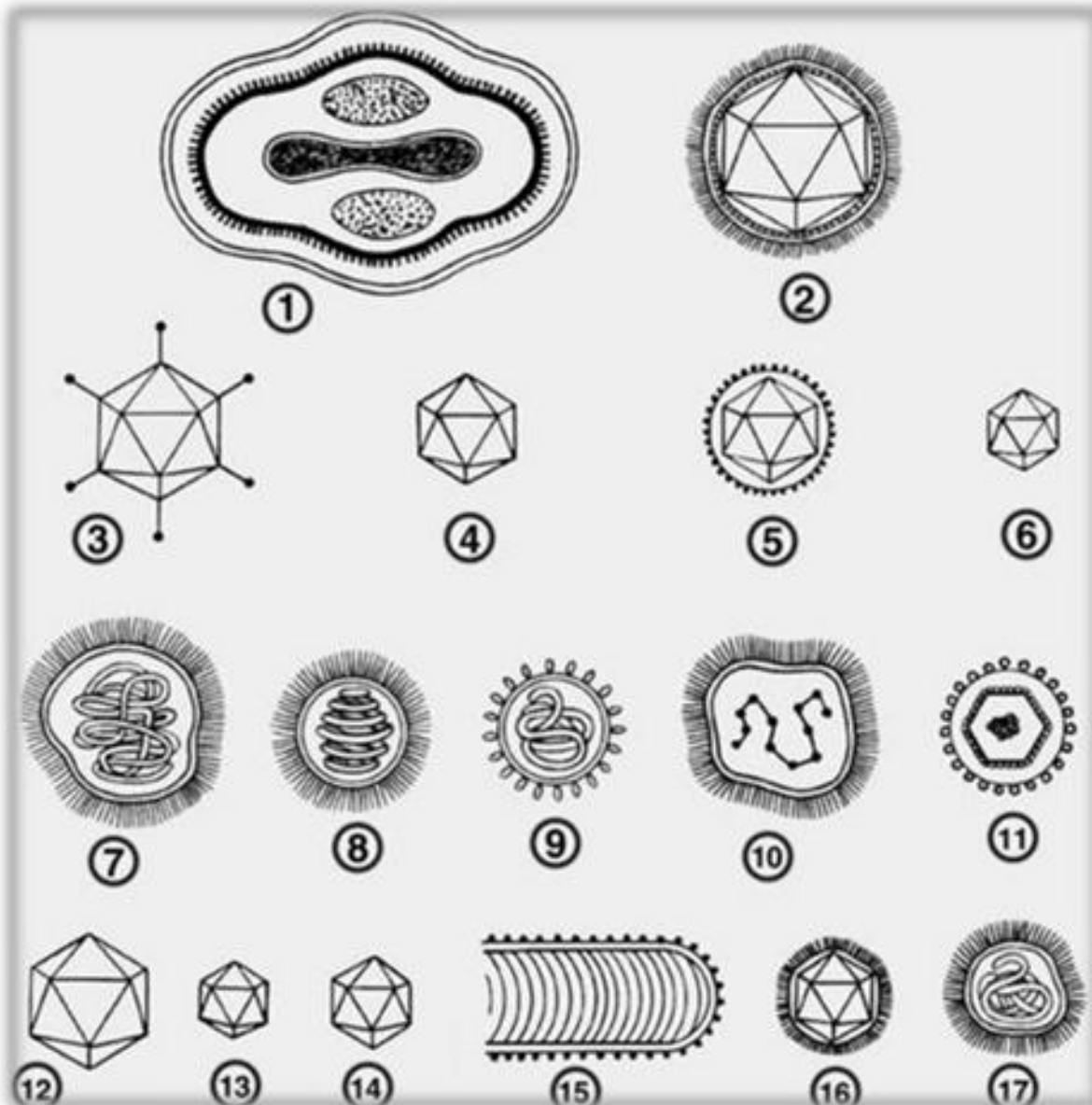
План лекции

- 1. Введение в частную вирусологию
- 2. Вирусы, вызывающие острые респираторные заболевания
- 3. Семейство *Orthomyxoviridae*. Общая характеристика, классификация.
 - - Вирус гриппа. Строение вириона, культивирование. Антигены, антигенная изменчивость, экология вируса гриппа. Патогенез, иммунитет, микробиологическая диагностика гриппа. Проблемы специфической профилактики.
- 4. Семейство *Paramyxoviridae*. Общая характеристика, классификация. Строение вириона, культивирование, принципы микробиологической диагностики.
 - - Вирусы парагриппа, их роль в патологии человека.
 - - 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, серотипы, проблемы культивирования, патогенные свойства. Персистенция. Микробиологическая диагностика
- 6. Семейство *Coronaviridae*, классификация. Структура вириона, серотипы, проблемы культивирования, патогенные свойства. Тяжелый острый респираторный синдром (ТОРС), инфекция COVID-19, микробиологическая диагностика, проблемы специфической профилактики.
- 7. Род *Rhinovirus*. Роль в патологии человека
- 8. Семейство *Poxviridae*, классификация. Структура вириона, культивирование, персистенция. Вирус обезьяньей оспы. Патогенные свойства. Микробиологический диагноз, специфическая профилактика.

Частная вирусология

- Частная вирусология исследует таксономическое положение, структуру, особенности строения, репродукцию и изменчивость вирусов – возбудителей отдельных инфекционных заболеваний человека, клинику, диагностику, лечение и профилактику вызываемых ими заболеваний.

Вирусы, патогенные для человека



ДНК-содержащие вирусы

- 1 — вирусы оспы;
- 2 — вирусы герпеса;
- 3 — аденовирусы;
- 4 — паповавирусы;
- 5 — гепаднавирусы;
- 6 — парвовирусы;

РНК-содержащие вирусы

- 7 — парамиксовирусы;
- 8 — вирусы гриппа;
- 9 — коронавирусы;
- 10 — аренавирусы;
- 11 — ретровирусы;
- 12 — реовирусы;
- 13 — пикорнавирусы;
- 14 — капицивирусы;
- 15 — рабдовирусы;
- 16 — тогавирусы, флавивирусы;
- 17 — буньявирусы.

Виды вирусных инфекций человека в зависимости от тропизма возбудителей

- 
- **Респираторные:** грипп, парагрипп, респираторно-гемолитическая инфекция, адено-, рино-, рео-, короновиральная инфекции, корь, паротит, краснуха, оспа, ветряная оспа и др.
 - **Кишечные:** полиомиелит, Коксаки, ЕСНО, ротавирусная инфекция, гепатиты А и Е и др.
 - **Кровяные (трансмиссивные):** ВИЧ-инфекция, гепатиты В, С и D, клещевой и японский энцефалиты, желтая лихорадка, лихорадка Денге, геморрагические лихорадки и др.
 - **Инфекции наружных покровов:** бешенство, герпес, цитомегалия, ящур и др.

ОСТРЫЕ РЕСПИРАТОРНЫЕ ВИРУСНЫЕ ИНФЕКЦИИ

ОРВИ — группа клинически и морфологически подобных острых воспалительных заболеваний органов дыхания, возбудителями которых являются пневмотропные вирусы.

ОРВИ — самая распространённая в мире группа заболеваний, объединяющая грипп, парагрипп, респираторно-синтициальную инфекцию, риновирусную и аденовирусную инфекции и другие катаральные воспаления верхних дыхательных путей.

В процессе развития вирусное заболевание может осложняться бактериальной инфекцией.

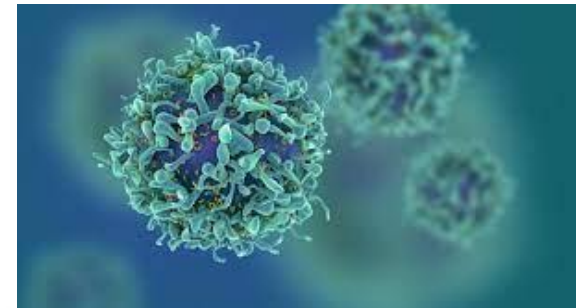
Возбудители ОРВИ (>200)

РНК-вирусы

- 1.сем. Orthomyxoviridae – вирус гриппа
2. сем. Paramyxoviridae – вирус парагриппа
3. сем. Picornaviridae – вирусы Коксаки, ЕСНО, риновирусы
4. сем. Coronaviridae – коронавирусы
5. сем. Reoviridae – реовирусы

ДНК-вирусы

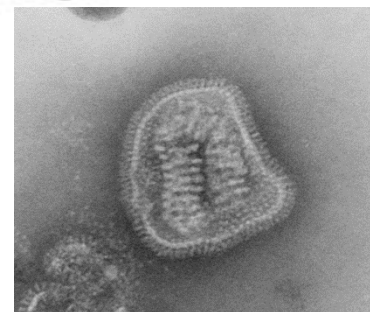
6. сем. Adenoviridae – аденовирусы



- **Ортомиксовирусы**

(*Orthomyxoviridae* от греч. *Orthos* — прямой, *myxa* — слизь) — семейство РНК-содержащих оболочечных вирусов, обладающих сродством к муцину.

- Содержит вирусы гриппа типа А, поражающие человека и некоторые виды животных, и вирусы гриппа типов В и С, патогенные только для человека. Вирус гриппа типа С может инфицировать также свиней.



Грипп и его возбудители

- **Грипп** (Influenza – от итал. «зависеть», grip – от англ. и gripper – от франц. «схватывать») - острое инфекционное вирусное заболевание человека, характеризующееся поражением респираторного тракта, лихорадкой, общей интоксикацией, нарушением деятельности сердечно-сосудистой и нервной систем.
Грипп распространен в глобальных масштабах. Ежегодные коэффициенты пораженности оцениваются на уровне 5%-10% среди взрослого населения и 20%-30% среди детей.
- **История открытия и изучения гриппа и его возбудителей**
 - 412г до н.э – Гиппократ впервые описал симптомы гриппа
 - 1510г, 1580г, 1675г, 1729г, 1742-43гг, 1780г, 1831г, 1857г, 1874-75гг, 1889-91гг, 1900-03гг, 1918-19гг, 1933-35гг, 1946-47гг, 1957-58гг, 1968-69гг, 1977-78гг, 1995-96гг, 2009-10гг – описаны эпидемии и пандемии гриппа
 - 1930г – Р. Шоуп впервые выделил вирус гриппа свиней.
 - 1933г – У.Смит, К.Эндрюс и П.Лейдлоу выделили вирус гриппа человека (типа А).
 - 1940г – Т.Френсис и Т.Меджил выделили вирус типа В.
 - 1947г – Р.Тейлор выделил вирус типа С.

Строение вируса гриппа

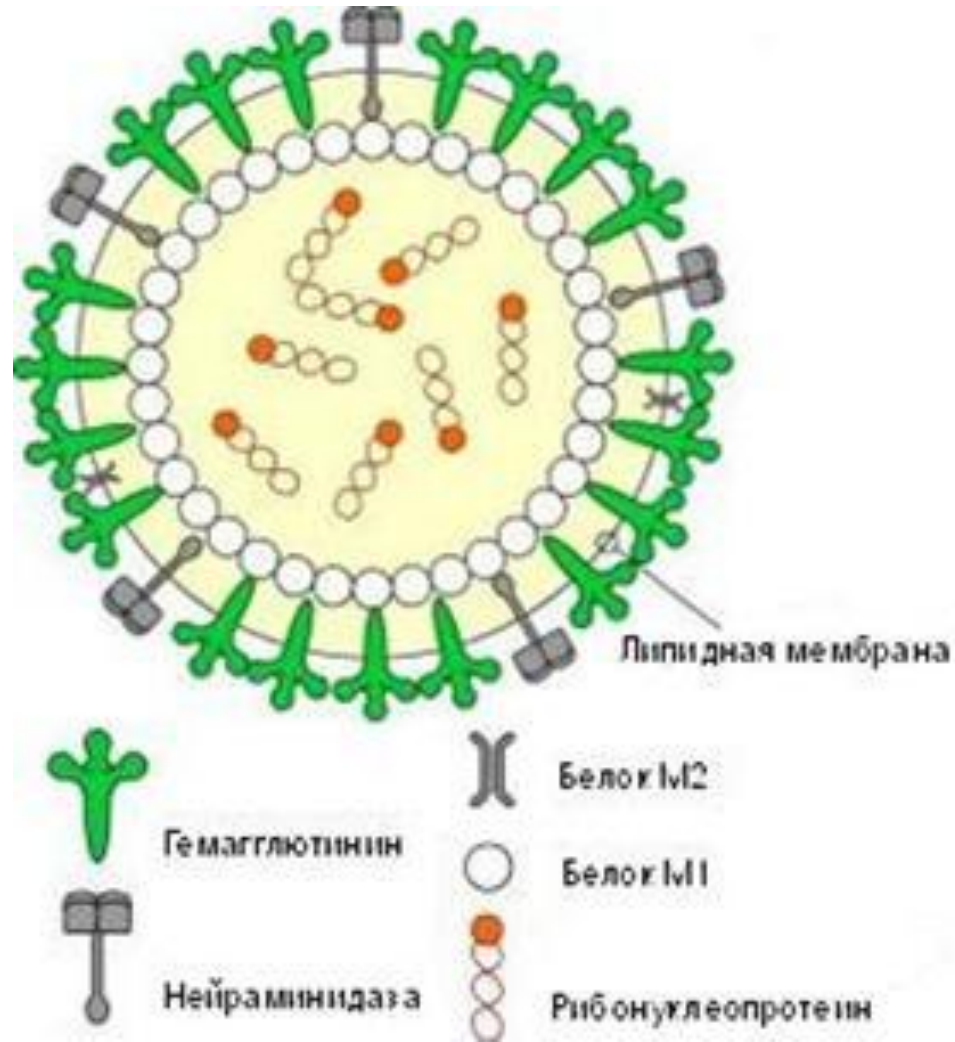
Вирус гриппа имеет округлую или овальную форму, его диаметр 100–120 нм.

Представляет собой оболочечный вирус: **внешний слой — липидная мембрана, в которую вставлены «шипы»: гликопротеины.**

Гликопротеины: **гемагглютинин и нейраминидаза** — ключевые белки для размножения вируса типов «А» и «В».

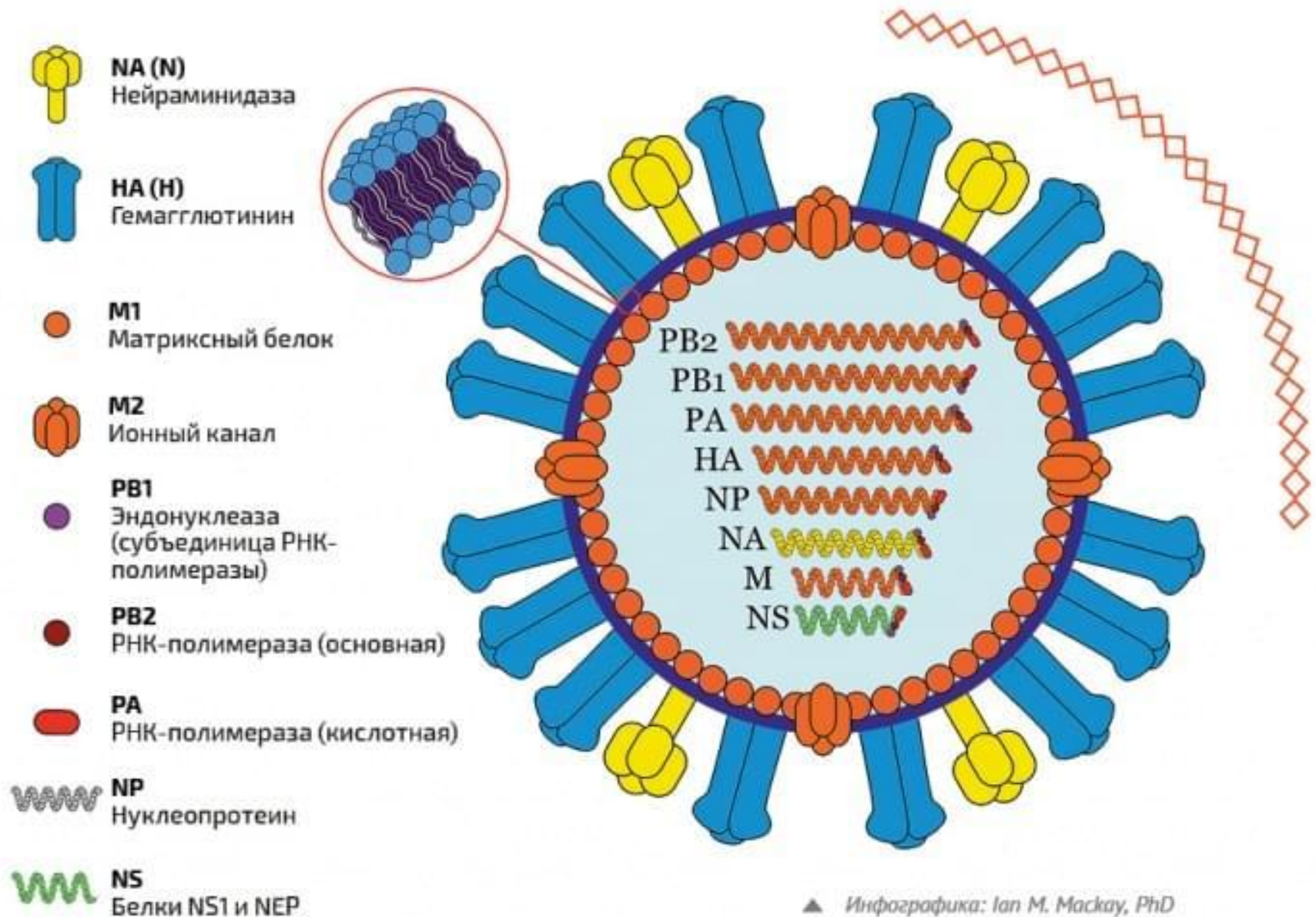
Под липидной мембраной расположен **матричный (матриксный) белок М1**, он формирует внутренний слой оболочки вируса.

Внутри вириона находится **геном вируса**, который представлен в виде **рибонуклеопротеинового комплекса vRNP**.



У вируса типа «А» **8 фрагментов РНК** кодируют 11 белков.

Белки вируса гриппа



Таксономия вирусов гриппа

- **Семейство
Ортомиксовирусы
(Orthomyxoviridae)**

- **Роды:**

- **Alphainfluenzavirus, вид Influenza A virus.** Ежегодно вызывает вспышки гриппа, часто — эпидемии, периодически — пандемии. Это обусловлено высокой степенью изменчивости вируса: вирус типа «А» подвержен и антигенному сдвигу (шифту), и антигенному дрейфу

Подтипы вида Influenza A в зависимости от гемагглютинаина и нейраминидазы:

Известно **18 подтипов гемагглютинаина**, из которых **H1, H2 и H3** выделены от человека;

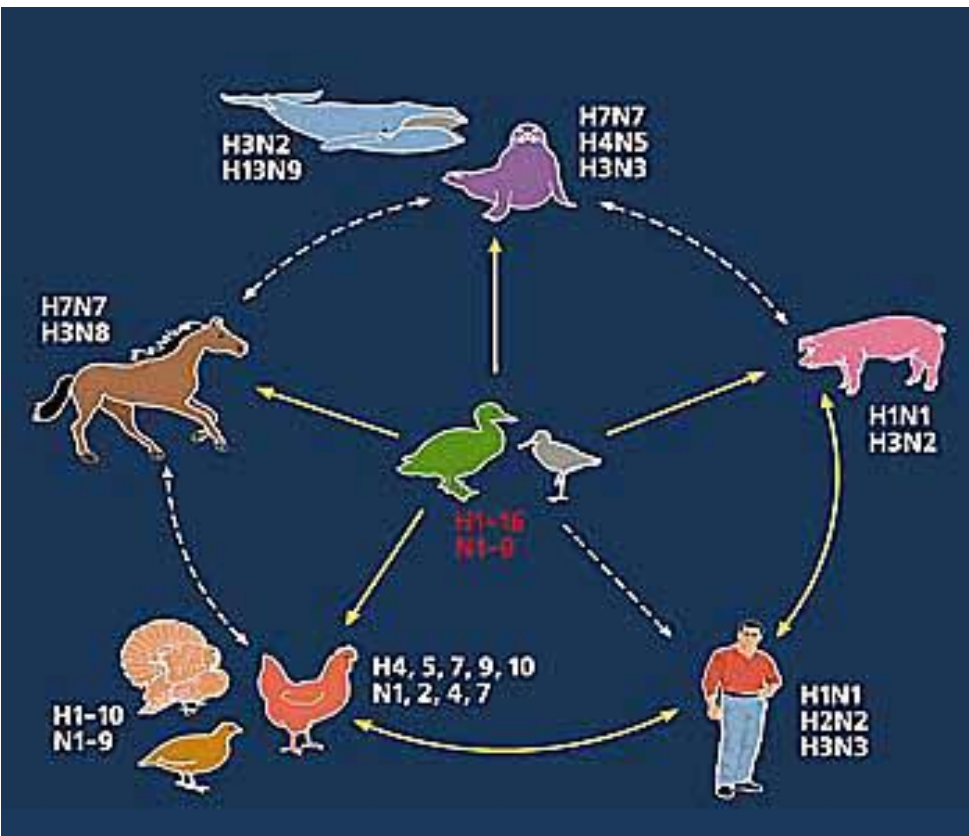
Известно **11 подтипов нейраминидазы**, из которых **N1 и N2** выделены от человека

- **Betainfluenzavirus, вид Influenza B virus.** Вызывает эпидемии, но достаточно редко, раз в 4—6 лет, они развиваются медленно по сравнению с вызванными вирусом «А» и, как правило, охватывают 8—10 % населения. Изменяется по типу дрейфа, но не сдвига. Этот вид изменчив только по гемагглютиниону, антигенный дрейф НА не такой активный, как у Influenzavirus A.
- **Gammainfluenzavirus, вид Influenza C virus.** Выявляется у больных реже, чем «В» и «А», обычно приводит к легким инфекциям и не представляет проблемы для общественного здравоохранения.
- **Deltainfluenzavirus, вид Influenza D virus.** Не инфицируют людей и не вызывают у них заболеваний.



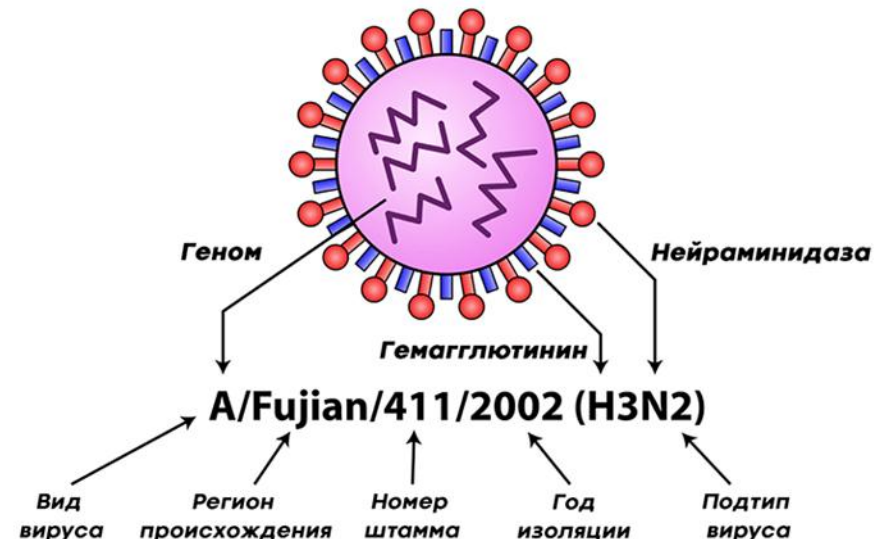
Вирус гриппа А

Схема циркуляции известных подтипов вирусов гриппа типа А.



С 1980 года по рекомендации ВОЗ в обозначение штаммов вирусов гриппа включают:

- тип;
- место выделения (географическое происхождение штамма);
- индекс, присвоенный в лаборатории (порядковый номер штамма);
- год выделения;
- (только для вирусов животных) название животного, являющегося естественным хозяином вируса;
- индекс поверхностных белков, ставится последним и заключается в скобки, имеет смысл только для вируса типа «А»;



Культивирование

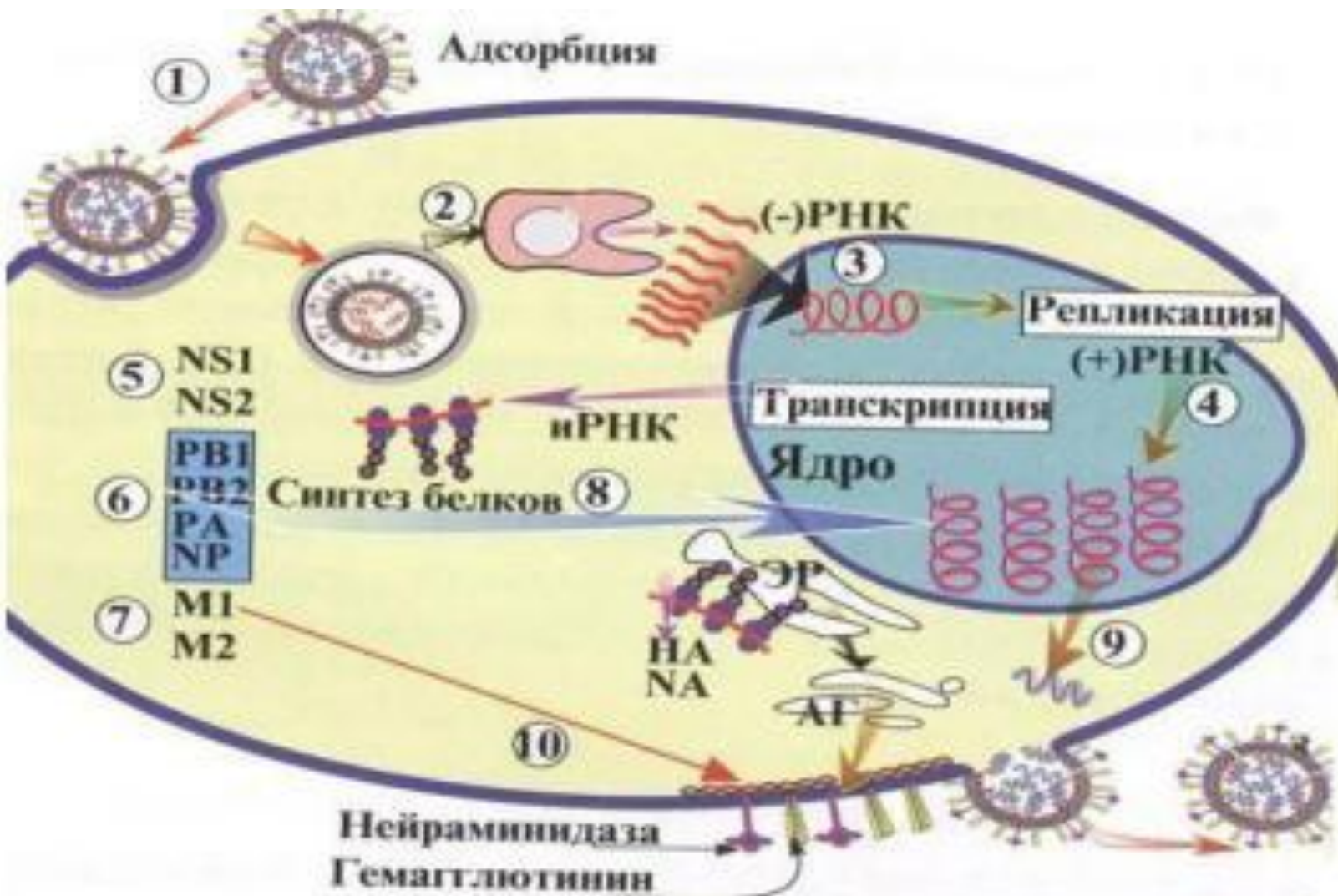
- В организме чувствительных животных (белые мыши, крысы, хорьки и др.);
- В куриных эмбрионах;
- В первичной культуре клеток почек эмбриона человека, некоторых животных и в перевиваемых клетках.



Репликация вируса гриппа

- При заражении клетки вирусы типа «А» прикрепляются внешней частью НА к [сиаловым кислотам](#) на поверхности клеток-мишеней и вирионы проникают в клетку посредством эндоцитоза (1).
- происходит изменение конформации НА и вирусная мембрана сливается с мембраной эндосомы (2), комплекс vRNP диссоциируется от матричного белка М1 и фрагменты вирусной РНК проникают в цитоплазму клетки и далее в клеточное ядро (3).
- Репликация вирусной РНК происходит в клеточном ядре (4) с помощью вирусных полимераз PA, PB1 и PB2, синтез вирусных белков производится в цитоплазме (5-8). Синтезированные белки М1, НА и NA направляются к мембране (10).
- Синтезированный белок NP направляется в ядро, где образует комплекс с фрагментами реплицированной вирусной РНК и синтезированными полимеразами (8), затем при помощи матричного белка М1 направляется в цитоплазму и далее к клеточной мембране.(9)
- На клеточной мембране из синтезированных белков, комплексов vRNP и собственно мембраны собираются новые вирусные частицы, которые отпочковываются от клетки с помощью гликопротеина NA. NA отщепляет [сиаловые кислоты](#), препятствующие отделению НА вирусной оболочки от клетки.

Схема репликации вируса гриппа



Вир​ус гриппа изменчив. Почему?

Состоит из по​верхностных и внут​ренних антигенов

ПОВЕРХНОСТНЫЕ АНТИГЕНЫ - ИЗМЕНЧИВЫ

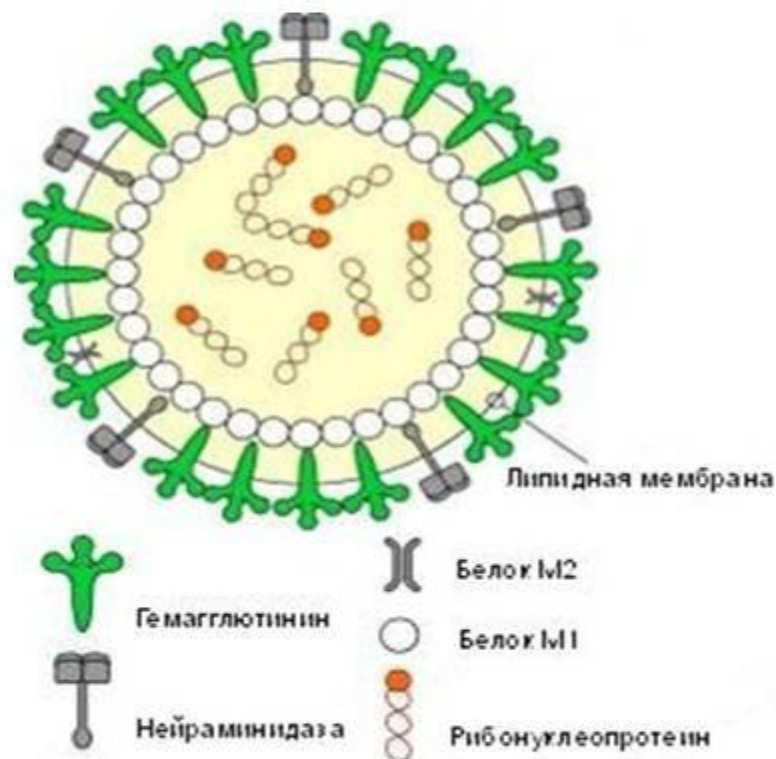
ВНУТРЕННИЕ АНТИГЕНЫ - ПОСТОЯННЫ

Поверхностные антигены:

- **Гемагглютинин** → обеспечивает способность вируса присоединяться к клетке.
- **Нейраминидаза** → отвечает за способность вирусной частицы проникать в клетку-хозяина и за способность вирусных частиц выходить из клетки после размножения.
- Поверхностные **антигены** определяют разные **штаммы** (А H1N5, H1N1 и т.д.) одного типа вируса.

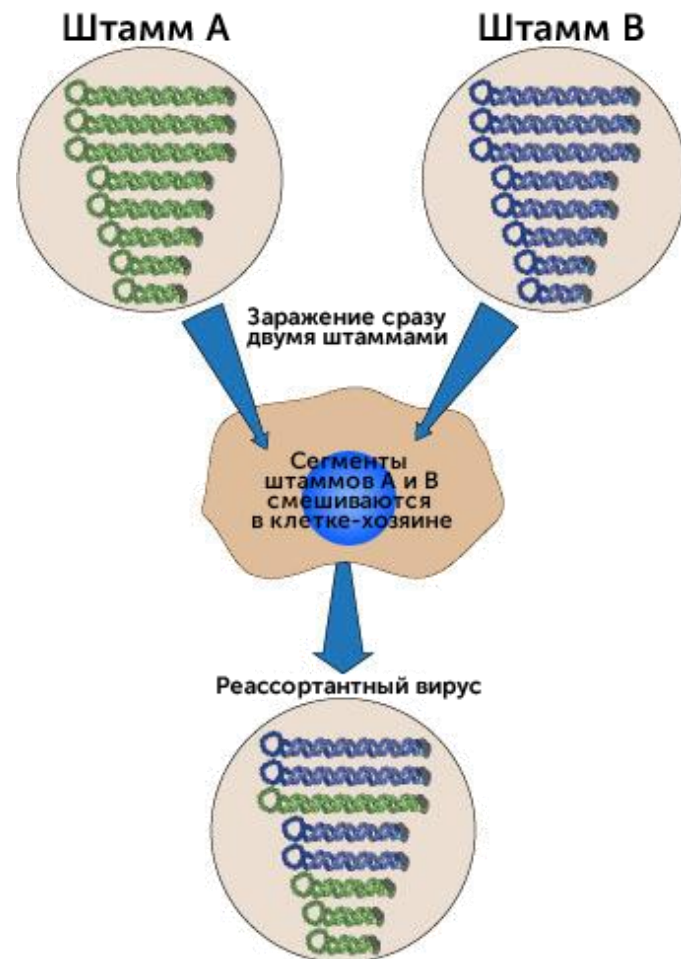
Внутренние антигены

- Составляют сердцевину вируса нуклеопротеид (рибонуклеопротеин) и определяют **тип вируса (А, В или С)**.



Изменчивость вируса гриппа

- Вирус гриппа типа «А» характеризуется **высокой изменчивостью**, что обусловлено двумя особенностями генома.
- Первое свойство - **фрагментарность генома вируса**, что обеспечивает возможность обмена генами между двумя вирусами одного типа, если ими обоими заражены одни и те же клетки. В этом случае в клетке появляются вирусы с разными комбинациями одноименных генов и с разным набором поверхностных антигенов. Такие вирусы называют **рекомбинантами или реассортантами**, а явление — **антигенный шифт или сдвиг**.
- Второе свойство вирусов гриппа — **изменчивость их гликопротеидов (NA и HA) в результате мутаций**, это называется **антигенный дрейф**.



Изменчивость вирусов гриппа

Изменчивость присуща антигенам суперкапсида.

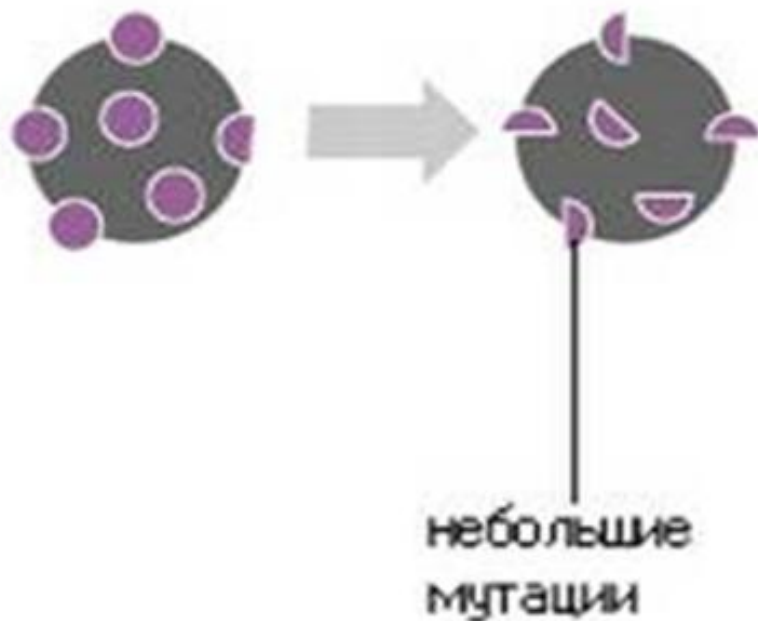
2 генетическим механизма:

1. **Антигенный дрейф** (от англ. *drift* – медленное течение) – незначительные изменения, обусловленные точечной мутацией (чаще в НА), что приводит к развитию штаммовых различий – в результате эпидемии (частота – каждые 1-3 года).
2. **Шифт** (от англ. *shift* – сдвиг, скачок) – полная замена гена, появление нового антигенного варианта в результате генетической рекомбинации между вирусами человека и животных, что приводит к смене подтипа НА или НА, вызывает пандемии (частота – каждые 10-20 лет).

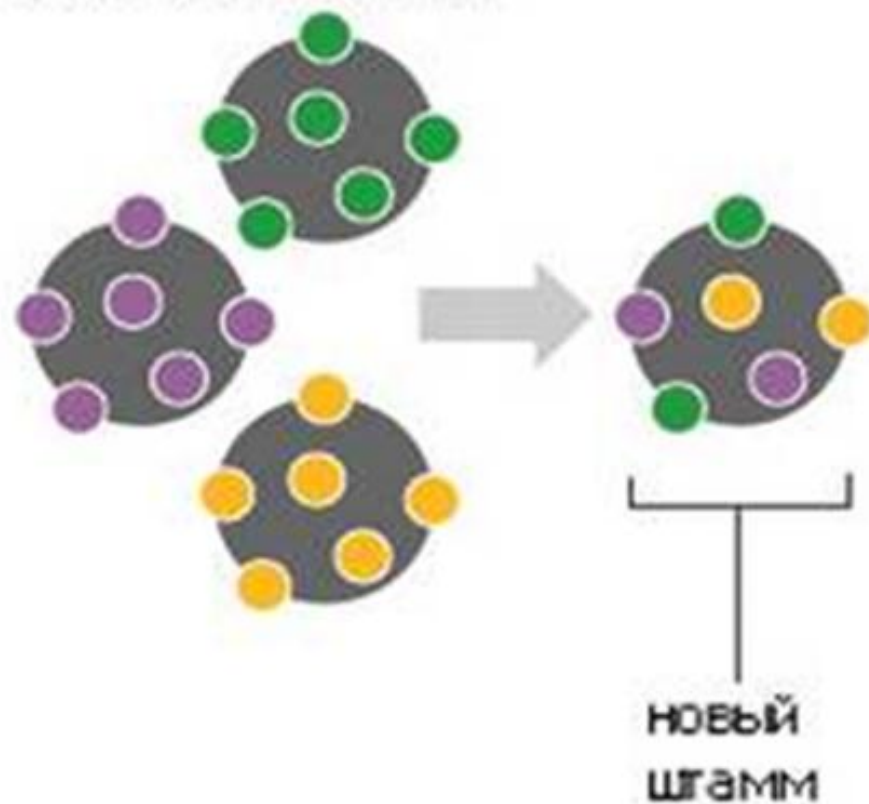
Антигенный дрейф и шифт

Мутация

антигенный сдвиг



антигенный переход



Появление новых вирусов гриппа

ПОЯВЛЕНИЕ НОВЫХ ВИРУСОВ ГРИППА

Испанский грипп A/
South Carolina/1/1918,
или H1N1

1918

Гонконгский грипп,
H3N2, мутация
вирусов гриппа птиц

1968

1957

Азиатский грипп,
H2N2, мутация
вируса гриппа
диких уток

1977

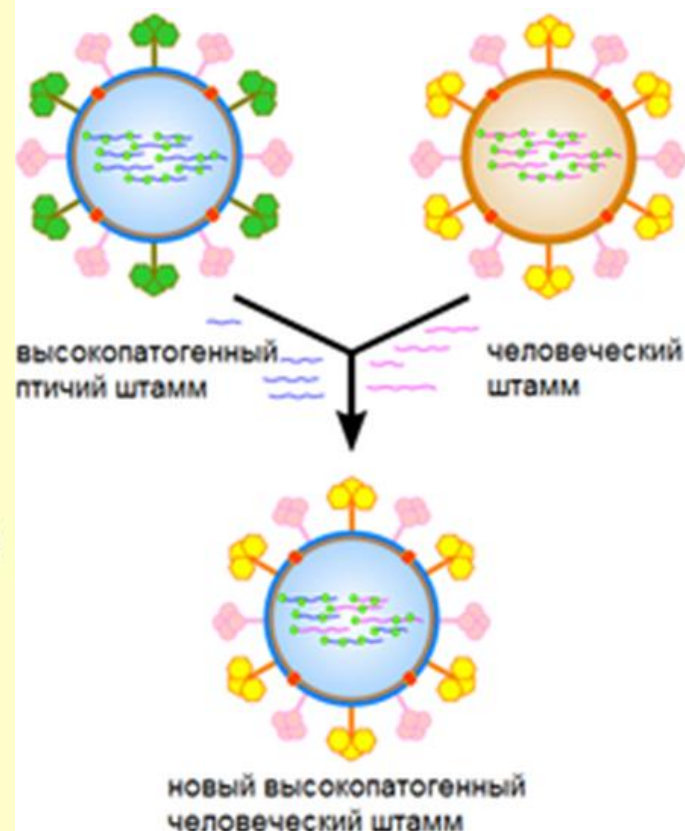
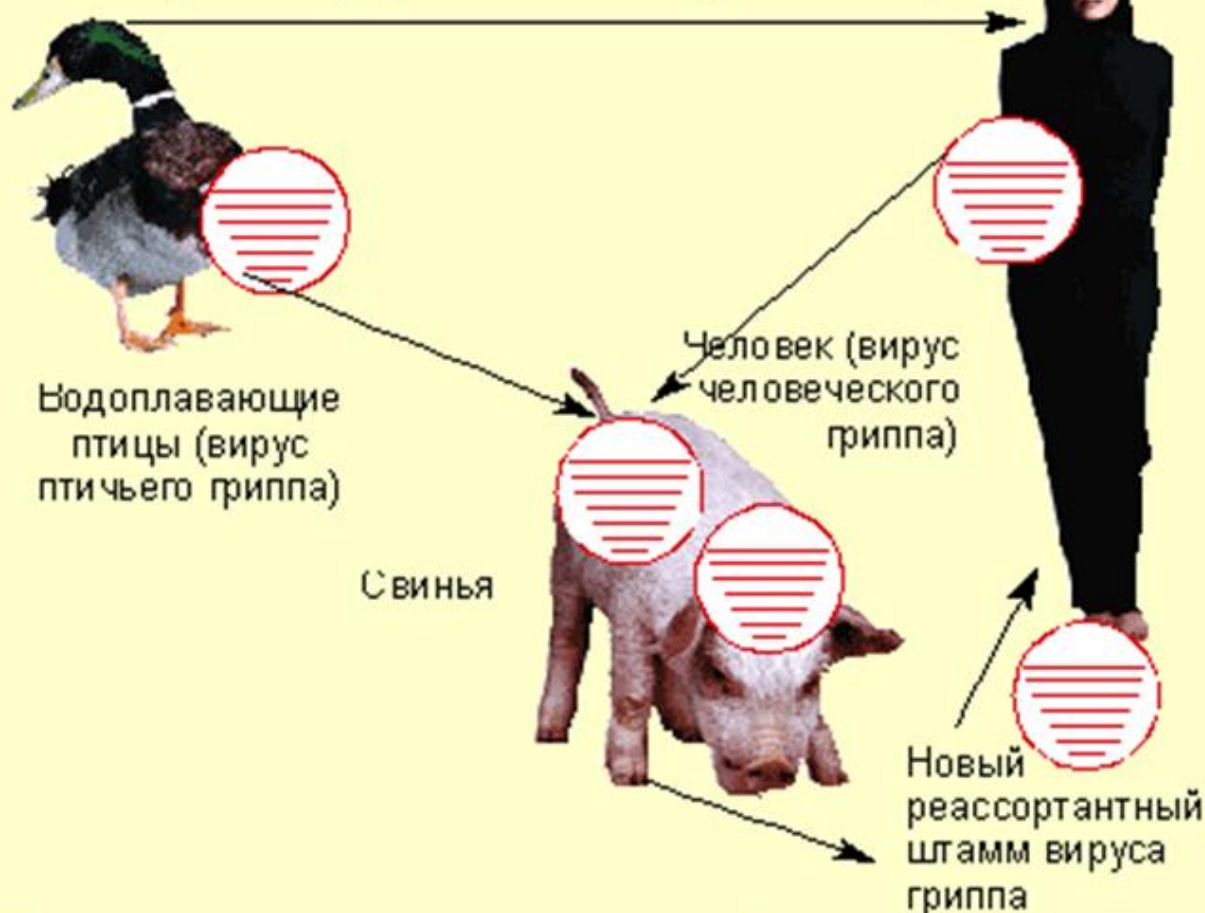
Русский грипп A/
USSR/90/77, или H1N1

Свиной грипп A/California/07/09,
или H1N1, смешение генетического
материала свиного, птичьего
и человеческих вирусов гриппа

2009



I Прямая передача птичьего вируса человеку



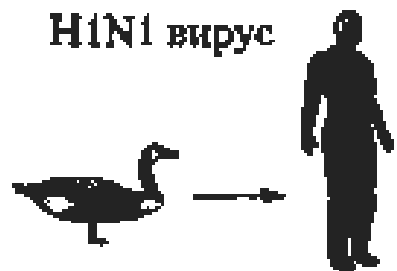
В настоящее время теория механизма образования новых штаммов вирусов гриппа основана на рекомбинации генов вируса гриппа животных (птиц, свиней) и человека, не имеющему к нему готовых факторов защиты — клеточного и гуморального иммунитета. Вирус гриппа содержит 8 молекул РНК. В случае, если в одном организме (например, свиньи) встречаются два разных вируса гриппа, то они могут обмениваться фрагментами нуклеиновой кислоты друг с другом. Так появляются новые реассортантные штаммы вируса.

1918 «Испанка»

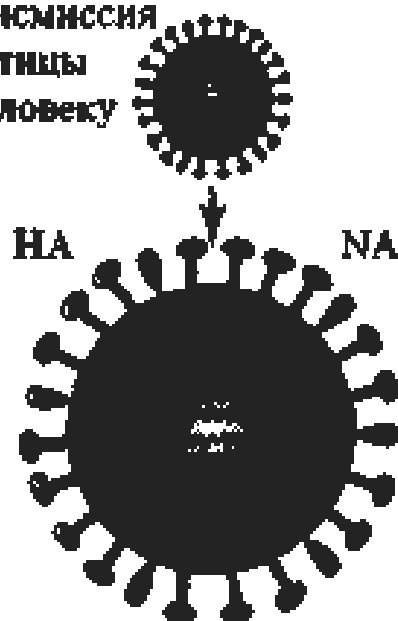
1957 Азиатский
грипп

Следующая
пандемия

H1N1 вирус

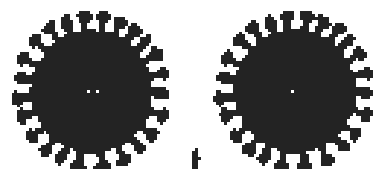


Трансмиссия
от птицы
человеку

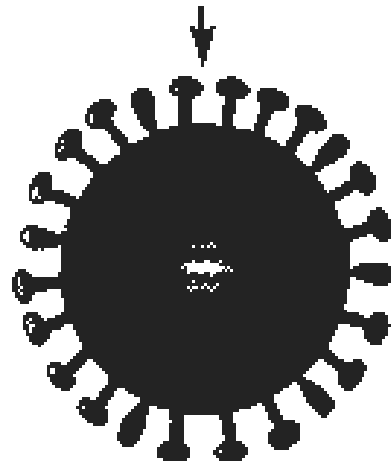


Все 8 генов птичьего
происхождения

H2N2 вирус
H2N2 H1N1
птичий человеческий
вирус вирус



реассортация

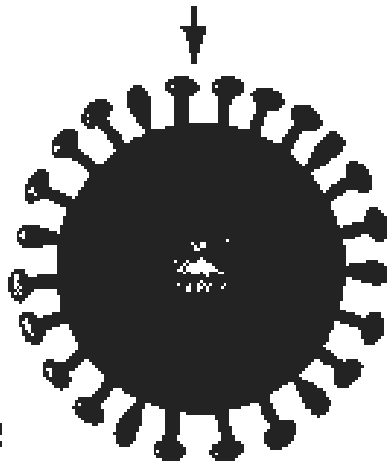


3 новых гена от птичьего
вируса (HA, NA, PB1)
5 генов от вируса
1918 г.

H2N2 вирус
H3 H2N2
птичий человеческий
вирус вирус

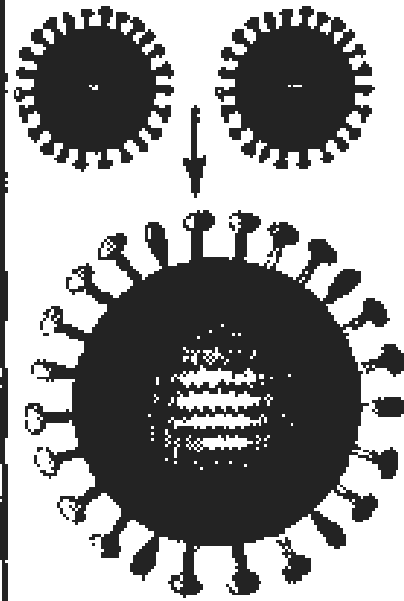


реассортация



2 новых гена от птичьего
вируса (HA, PB1)
5 генов от вируса
1918 г.

Птичий вирус
или
H3N2
Птичий человеческий вирус



Все 8 генов новые
или от вируса 1918 г.

ГОД	ПОДТИП	РАСПРОСТРАНЕНИЕ
-----	--------	-----------------

■ 1889-1890	H2N8	Тяжелая эпидемия
■ 1900-1903	H3N8	Умеренная эпидемия
■ 1918-1919	H1N1	Тяжелая пандемия (испанский грипп)
■ 1933-1935	H1N1	Средняя эпидемия
■ 1946-1947	H1N1	Средняя эпидемия
■ 1957-1958	H2N2	Тяжелая пандемия (азиатский грипп)
■ 1968-1969	H3N2	Умеренная пандемия (гонконский грипп)
■ 1977-1978	H1N1	Средняя пандемия
■ 1995-1996	H5N1	Тяжелая пандемия (птичий грипп)
■ 2009-2010	H1N1	Умеренная пандемия (свиной грипп)

Пандемии гриппа

Пандемии гриппа, вызванные мутированными вирусами, против которых у людей нет иммунитета, возникают 2—3 раза в 100 лет. Пандемия гриппа 1918—1919 («испанка», H1N1) поразила 550 млн человек унесла жизни 50 млн из них. В 1957—1958 пандемия «азиатского гриппа», вызванная штаммом H2N2, привела к заболеванию 1,5-2 млрд человек. В 1968—1969 была пандемия «гонконгского гриппа» (H3N2), которым заболело более 1 млрд человек.

Самые страшные эпидемии гриппа



Птичий грипп и другие виды зоонозного гриппа

ВОЗ, 31 января 2018 г.

- Люди могут заражаться вирусами птичьего и другого зоонозного гриппа, такими как подтипы **A(H5N1)**, **A(H7N9)** и **A(H9N2)** вируса птичьего гриппа и подтипы **A(H1N1)**, **A(H1N2)** и **(H3N2)** вируса свиного гриппа.
- Инфицирование людей происходит преимущественно при прямом контакте с инфицированными животными или загрязненной окружающей средой.
- Птичий грипп, свиной грипп и другие вирусные инфекции зоонозного гриппа у людей могут приводить к болезни, протекающей как легкая инфекция верхних дыхательных путей, которая может быстро прогрессировать до развития тяжелой пневмонии, сепсиса и септического шока, синдрома острой дыхательной недостаточности и даже приводить к смерти.
- Вирусы гриппа, обширный латентный резервуар которых образуют водоплавающие птицы, искоренить невозможно.
- Инфицирование людей зоонозным гриппом может происходить и в будущем. Чтобы свести к минимуму риск для здоровья населения, необходим качественный эпиднадзор за популяциями животных и людей, тщательное расследование каждого случая инфицирования людей и планирование действий в условиях пандемии с учетом рисков.

Птичий грипп

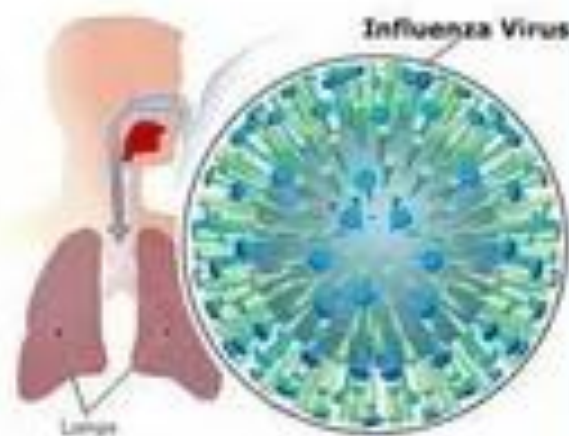
- Заражение человека впервые зарегистрировали в **Гонконге в 1997** во время вспышки гриппа у домашней птицы. Заболело 18 человек, 6 умерли. Был выявлен подтип вируса — **H5N1**, установлено, что вирус передавался от птиц человеку.
- К августу 2005 года зарегистрировано 112 случаев заболевания человека птичьим гриппом во Вьетнаме, Таиланде, Камбодже, Индонезии, из них 64 смертельных исхода; не установлена передача вируса от человека к человеку. В попытке остановить распространение вируса уничтожали или вакцинировали миллионы домашних птиц.
- По данным Всемирной организации здравоохранения, с февраля 2003 года по февраль 2008 года из 361 подтвержденного случая заражения людей вирусом птичьего гриппа 227 стали смертельными.
- Случаи заражения гриппом **H7N9** зафиксированы в Китае в апреле **2013 года**, зафиксировано 453 случая болезни человека данным вирусом. За исключением одного случая в Пекине, все остальные случаи зарегистрированы в восточных районах.[1] От гриппа скончались 175 человек.[2]
- Первый случай заражения новым штаммом птичьего гриппа **H5N8** в мире был зафиксирован в России 20 февраля 2021 года.
- 1 июня 2021 года в китайской провинции Цзянсу был зафиксирован первый случай заражения человека штаммом **H10N3**.
- 4 октября 2022 года власти Испании сообщили о выявлении случая заражения птичьим гриппом у человека. Это сообщение появилось на фоне зарегистрированной ранее в сентябре этого года вспышки вируса в Испании.

Свиной грипп

- Свиной грипп ([англ. Swine influenza](#)) — условное название заболевания людей и животных, вызываемого [штаммами вируса гриппа](#).
- Штаммы, ассоциированные со вспышками так называемого «свиного гриппа», обнаружены среди вирусов гриппа [серотипа С](#) и подтипов [серотипа А](#) ([А/Н1N1](#), [А/Н1N2](#), [А/Н3N1](#), [А/Н3N2](#) и [А/Н2N3](#)).
- Эти штаммы известны под общим названием «вирус свиного гриппа». Свиной грипп распространён среди домашних свиней в [США](#), [Мексике](#), [Канаде](#), [Южной Америке](#), [Европе](#), [Кении](#), материковом [Китае](#), [Тайване](#), [Японии](#) и других странах Азии.
- При этом вирус может циркулировать в среде людей, птиц и других видов; этот процесс сопровождается его мутациями.
- Вспышка нового штамма вируса гриппа в **2009 году**, получившая известность как «свиной грипп», была вызвана вирусом подтипа **Н1N1**, обладающим наибольшим генетическим сходством с вирусом свиного гриппа. Вирусы этого штамма передаются от человека к человеку и вызывают заболевания с симптомами, обычными для гриппа.
- Свиньи могут быть инфицированы вирусом гриппа человека, и именно это могло произойти как во время пандемии Испанского гриппа, так и вспышки 2009 года.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ ГРИППА

- Повсеместно
- Эпидемическое и пандемическое распространение
- Удельный вес от ОРИ 25-60%
- **Источник инфекции:** человек (заразен с первых часов и до 7 дня болезни; 15-20% реконвалесцентов – 22-30 дней)
- **Путь передачи:** воздушно-капельный
- Восприимчивость всеобщая
- Сезонность: зима, весна
- Грипп А – эпидемии, пандемии.
- Грипп В – локальные вспышки
- Грипп С – спорадические заболевания



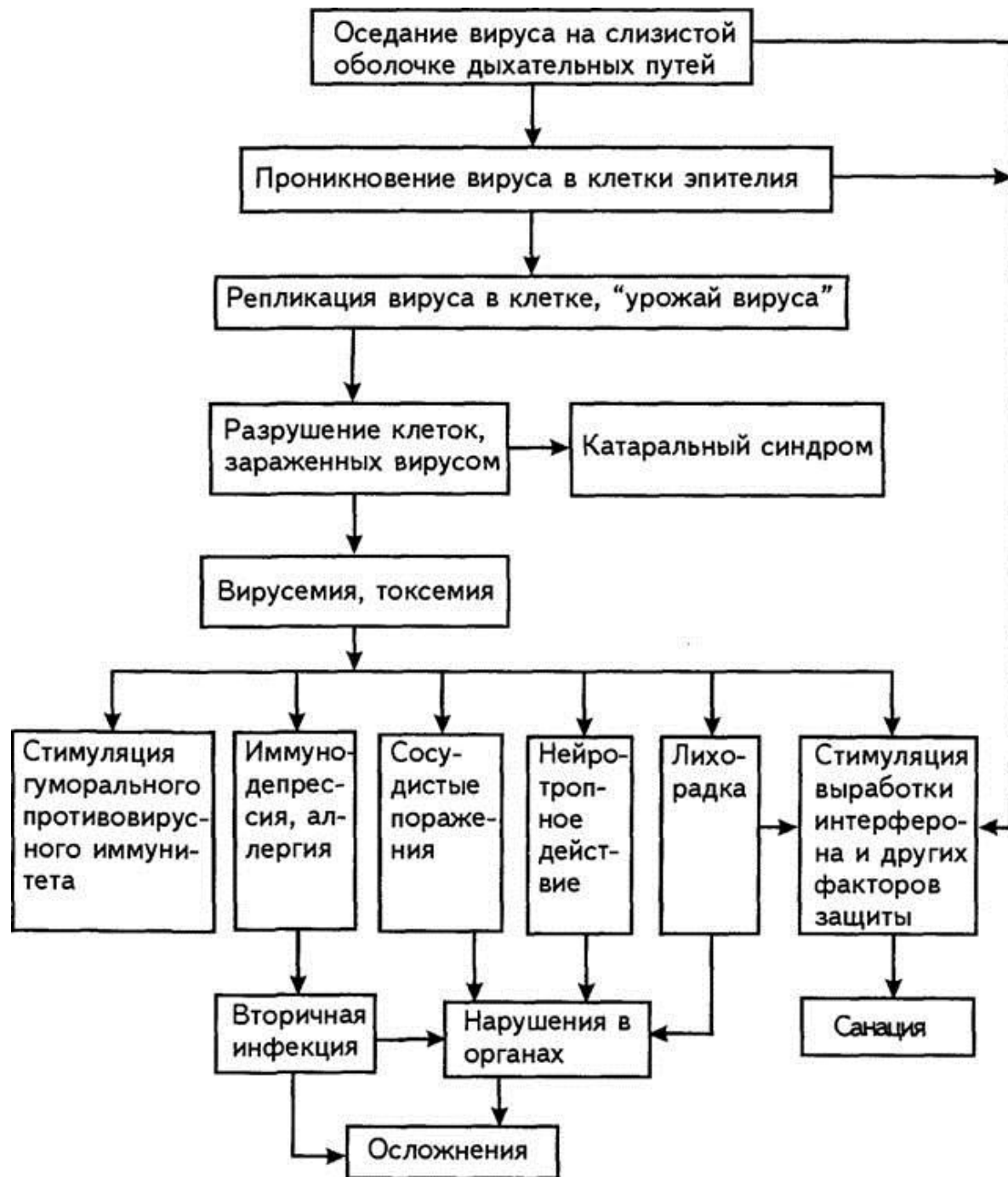
© 2007, Encyclopædia Britannica, Inc. All rights reserved.

Патогенез гриппа

В патогенезе гриппа можно выделить несколько условных фаз: внедрение и репродукция вируса в клетках органов дыхательной системы; вирусемия; развитие воспалительных процессов в органах дыхательной системы; возникновение бактериальных осложнений; обратное развитие патологического процесса.

Иммунитет.

Постинфекционный иммунитет – гуморальный и клеточный, напряженный, длительный, НО тип- и штаммоспецифичный



Симптомы заболевания

Основные симптомы у гриппа следующие:

- повышение температуры тела до 38 - 40⁰С;
- обильное потоотделение; слабость;
- светобоязнь; суставные и мышечные боли;
- головная боль и боль в горле;
- сухой (иногда – влажный) болезненный кашель;
- насморк.



- Грипп начинается остро. Инкубационный период обычно длится 1-2 дня, но может продолжаться до 5 дней. Если грипп протекает без осложнений, то острый период болезни продолжается 3-5 дней и окончательное выздоровление наступает в течение 5-10 дней. Однако после гриппа часто возникают повторное инфицирование бактериями или другими вирусами (так как организм ослаблен болезнью). После перенесенного гриппа в течение 2-3 недель может сохраняться такие явления, как утомляемость, слабость, головная боль, раздражительность, бессонница.

Осложнения гриппа



Пневмония



Серозный менингит

Осложнения гриппа делятся на 2 группы:

1. Связанные непосредственно с течением гриппа.

- Это геморрагический отек легких, менингит, менингоэнцефалит, инфекционно-токсический шок.

2. Возникшие в результате присоединения бактериальной инфекции.

- Наиболее опасное и частое осложнение — это **пневмония**. Пневмония может быть как первичная, которая развилась сразу, а также может быть вторичной — возникшей на фоне присоединения бактериальной инфекции. Бактериальные агенты, наиболее часто вызывающие вторичную пневмонию — пневмококк и стафилококк.

- Еще одним смертельно опасным осложнением гриппа считается **острый респираторный дистресс-синдром**, заключающийся в нарушении барьерной функции легочной ткани. На фоне данного осложнения возникает серьезнейшая дыхательная недостаточность, нередко несовместимая с жизнью.

- Не менее опасными осложнениями являются **отит, синусит, гломерулонефрит, гнойный менингит, сепсис**.

- **Токсическое поражение сердечной мышцы**, как осложнение гриппа особенно опасно для пожилых людей.

- **Поражение центральной нервной системы** проявляется менингеальным синдромом, спутанным сознанием, головной болью, рвотой.

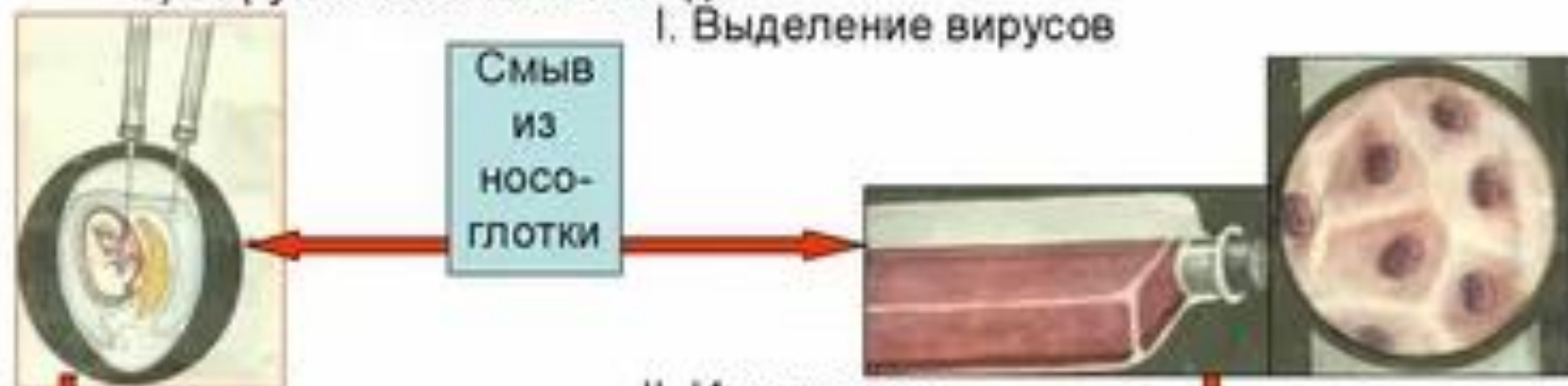
- **При развитии отека мозга**, геморрагического энцефалита у больного наблюдаются судороги, расстройство сознания. Такие осложнения нередко приводят к смерти вследствие остановки дыхания.

Лабораторная диагностика гриппа

МЕТОДЫ: 1) экспресс-диагностика – обнаружение вирусных а/г в РИФ, ИФА, ПЦР

2) Вирусологический метод:

I. Выделение вирусов



II. Индикация



Гемадсорбция



Бляшкообразование

III. Идентификация

3) Серологический – РТГА, РСК, ИФА, РБН вирусов

РГА



Специфическая профилактика

Вакцинация по эпидпоказаниям в межэпидемический период.

Ревакцинация – ежегодно.



Тип вакцины	Состав	Препарат	Метод введения
Живая	Аттенуированные штаммы вируса гриппа, выращенные в аллантоисной жидкости куриных эмбрионов	Живая гриппозная аллантоисная интраназальная вакцина (РФ)	Интраназально
Инактивированная цельновирионная	Высокоочищенные цельные вирионы, убитые формалином	Грипповак (РФ)	Интраназально
Инактивированная расщепленная (сплит-вакцина)	Частицы разрушенных вирионов	Бегривак (Германия) Флюарикс (Бельгия) Ваксигрипп (Франция)	Парентерально
Инактивированная субъединичная	Смесь гемагглютинаина и нейраминидазы	Гриппол (РФ) Инфлювак (Нидерланды) Агриппал (Германия)	Парентерально

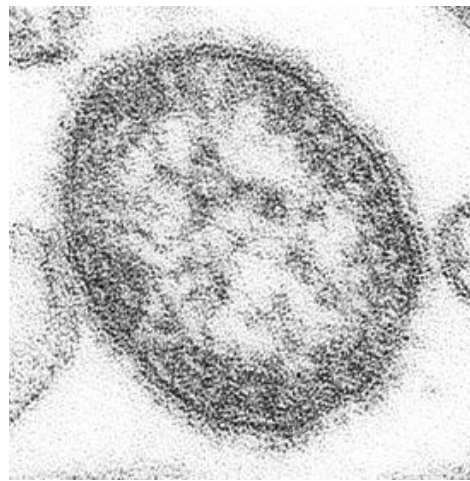
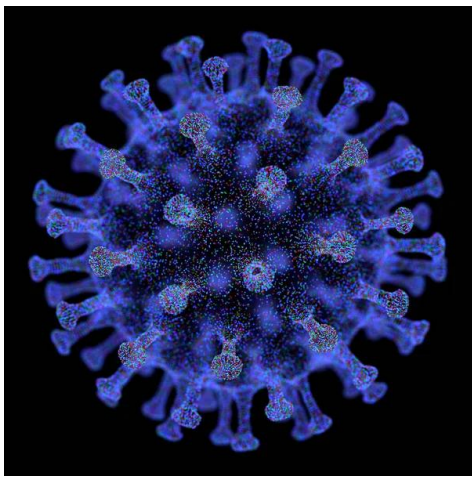


Основные препараты для лечения и профилактики гриппа и ОРВИ



Группы лекарственных средств	Механизм действия	Препараты
Этиотропные средства	Блокаторы ионного канала	Ремантадин Орвирем
	Специфический шаперон ГА	Арбидол
	Ингибиторы нейраминидазы	Тамифлю Реленза Перамивир
	Ингибиторы NP- белка (Нарушает синтез и созревание полифункционального RNP- белка, препятствуя образованию вируса и его проникновению в ядро клетки)	Ингавирир
Препараты интерферона	Блокада трансляции вирусных мРНК, презентация вирусных антигенов	Рекомбинантные альфа/гамма интерфероны
Индукторы интерферонов	Включение синтеза эндогенных интерферонов	Циклоферон, кагоцел, амиксин





Семейство Paramyxoviridae

- **Семейство Paramyxoviridae** (греч. para – около, муха - слизь) включает вирусы, обладающие сродством к клеточным мукополисахаридам и гликопротеинам, в частности, к клеточным рецепторам, содержащим сиаловую кислоту.
- Семейство Paramyxoviridae включает **7 родов**, из которых в **3 рода** включены патогенные для человека парамиксовирусы:
 - **род Morbillivirus** (вирус кори),
 - **род Respirovirus** (вирусы парагриппа человека 1 и 3 типов),
 - **род Rubulavirus** (вирусы парагриппа человека 2 и 4 типов, а также вирус эпидемического паротита).

История открытия и изучения:

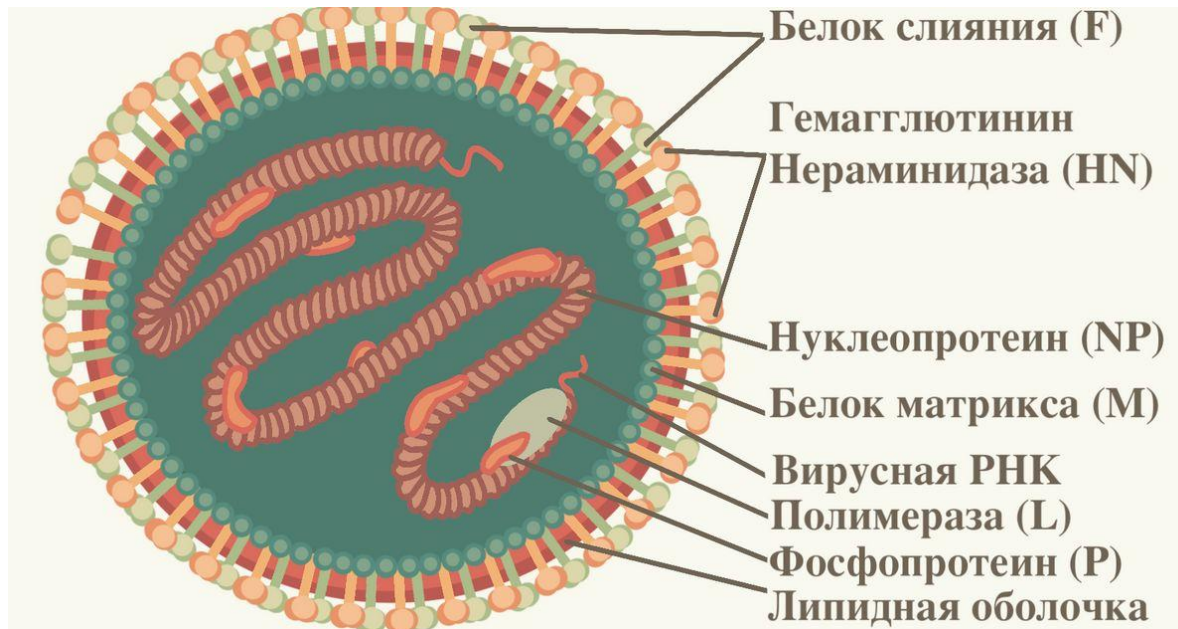
1934г – К.Джонсон и Э.Гудпасчур выделили вирус паротита .

1954г – Дж.Эндерс и Т.Пиблс выделили вирус кори .

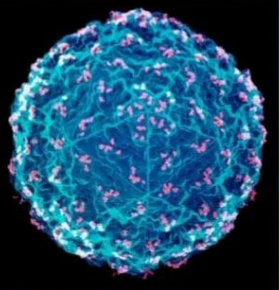
1956г – в США Р.Ченок выделил первый штамм вируса парагриппа человека и РС-вирус.

Строение парамиксовируса

- Вирион имеет сферическую форму диаметром 150 нм.
- Геном вирусов парагриппа человека представлен одноцепочечной нефрагментированной молекулой минус-РНК.
- Геном вируса парагриппа покрыт нуклеопротеином, образуя нуклеокапсид спирального типа симметрии.
- Нуклеопротеин связан с фосфопротеином Р и белком L. Фосфопротеин Р и белок L являются составными частями РНК-зависимой РНК- полимеразы.
- Снаружи вирусная частица имеет наружную оболочку (липидный бислой) со встроенными гликопротеиновыми шипами, образованными гемагглютинином-нейраминидазой HN и белком слияния F.
- Под наружной суперкапсидной оболочкой располагается матриксный белок М.



ВИРУСЫ ПАРАГРИППА

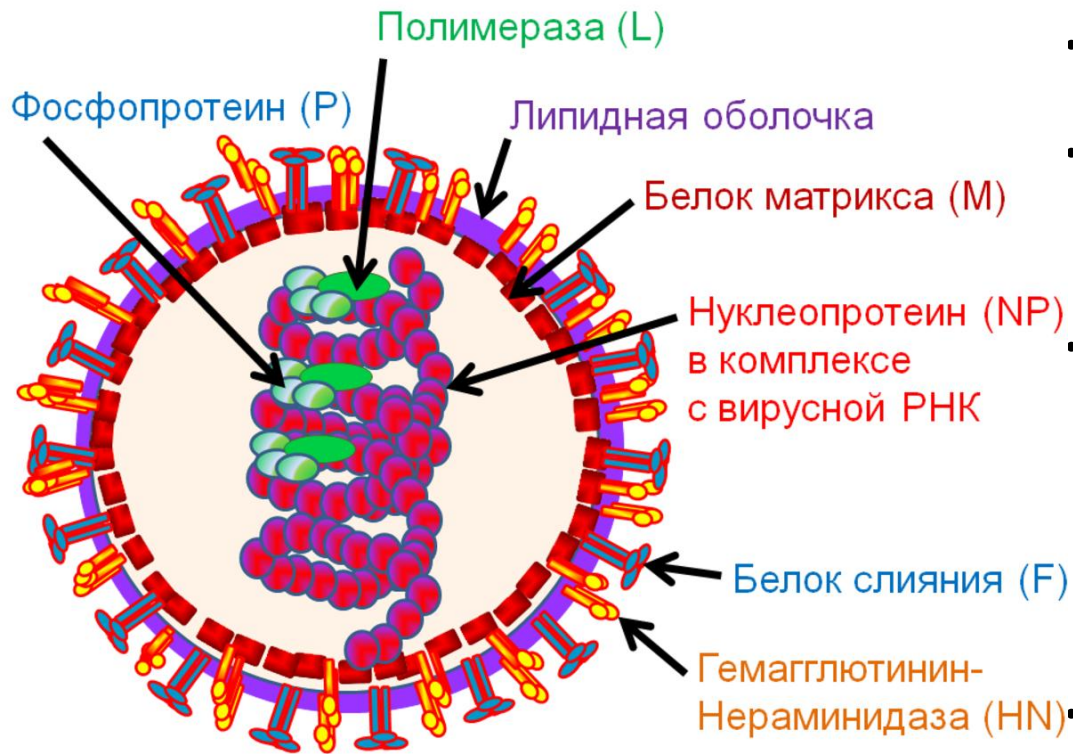


Вирусы парагриппа

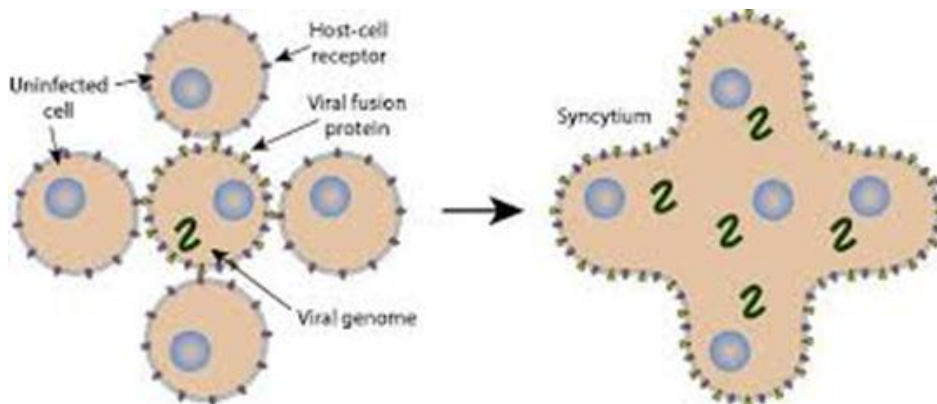
Парагрипп (англ. parainfluenza) — антропонозная острая респираторная вирусная инфекция. Характеризуется умеренно выраженной общей интоксикацией и поражением верхних дыхательных путей, преимущественно гортани.

- Существует 4 основных типа вирусов парагриппа:
- Вирус парагриппа человека **типа 1 HPIV-1** — наиболее распространенная причина крупа. Круп — затруднение дыхания в следствие сужения просвета гортани в следствие ее воспаления или воспаления других отделов верхних дыхательных путей, часто встречающееся у детей. Данный тип вируса ответственен за большинство случаев крупа в осенне-зимний период.
- Вирус парагриппа человека **типа 2 HPIV-2** — вызывает круп и другие заболевания верхних и нижних дыхательных путей.
- Вирус парагриппа человека **типа 3 HPIV-3** — вызывает развитие бронхоолита и пневмонии, является основным патогеном для человека.
- Вирус парагриппа человека **типа 4 HPIV-4** — включает в себя подтипы 4a и 4b - распознается реже, но может вызывать легкие или тяжелые респираторные заболевания.

Структура вируса парагриппа

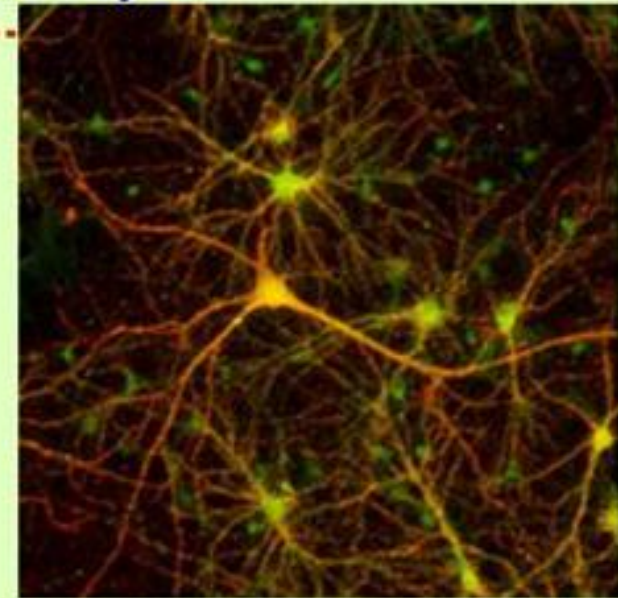


- **Вирион** имеет сферическую форму диаметром **150 нм**.
- **Геном** вирусов парагриппа человека представлен **одноцепочечной нефрагментированной молекулой минус-РНК**.
- Геном вируса парагриппа покрыт нуклеопротеином, образуя **нуклеокапсид спирального типа симметрии**. Нуклеопротеин связан с фосфопротеином Р и белком L. Фосфопротеин Р и белок L являются составными частями РНК-зависимой РНК-полимеразы.
- Снаружи вирусная частица имеет **наружную оболочку (липидный бислой)** со встроенными липопротеиновыми шипами, образованными **гемагглютинином-нейраминидазой HN и белком слияния F**. Под наружной суперкапсидной оболочкой располагается **матриксный белок М**.



Культивирование

- Плохо развиваются в куриных эмбрионах;
- Культивируют в первично-трипсинизированных клетках почек обезьян, эмбриона человека и перевиваемых клетках (КВ, Детройт-6).



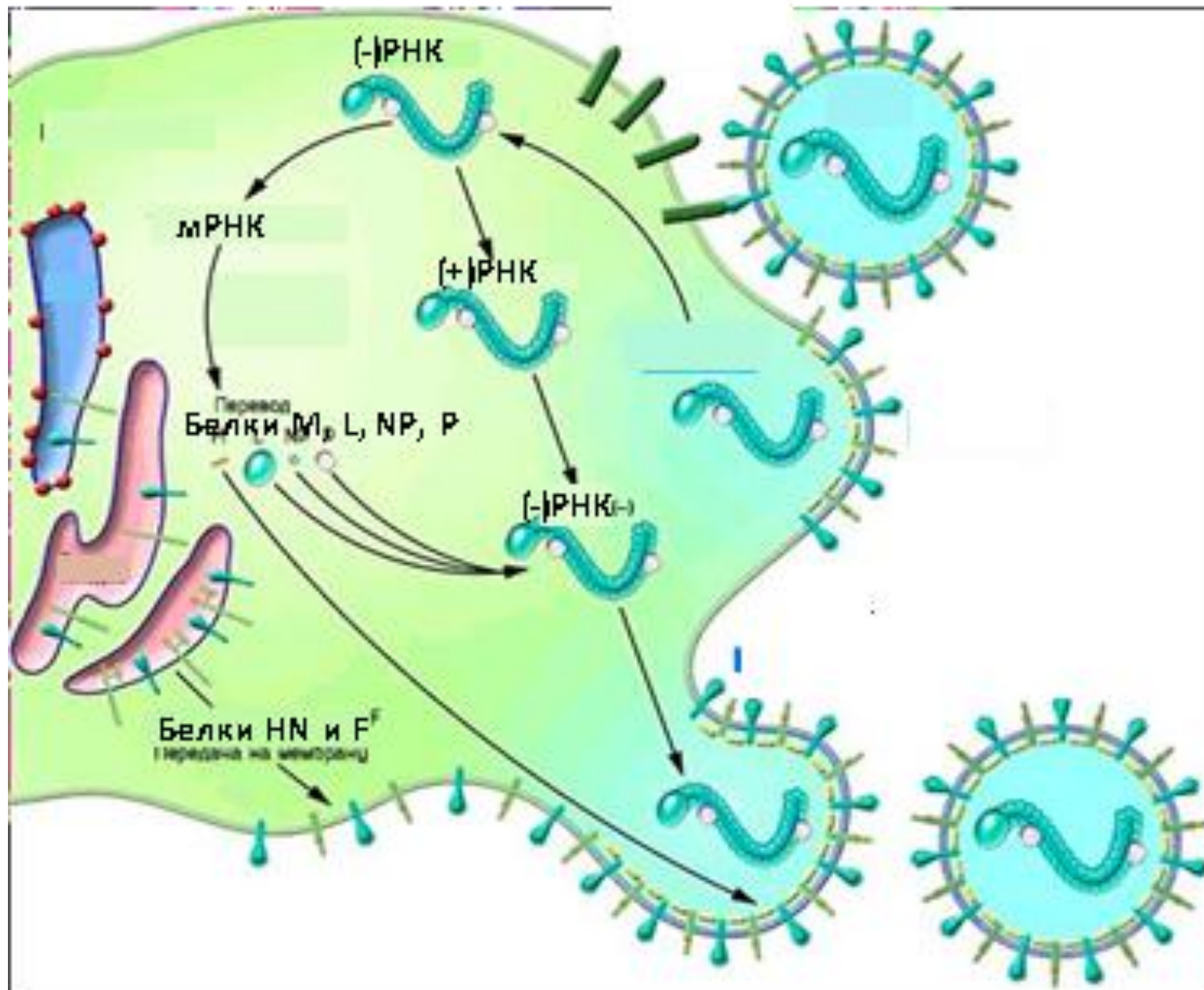
Резистентность

- Чувствительны к неблагоприятным факторам внешней среды;
- При комнатной температуре – 5-7 суток.

Жизненный цикл вируса парагриппа

- Проникший в организм вирус парагриппа связывается HN-шипами с сиаловой кислотой клеточной мембраны.
- Затем с помощью F-белка оболочка вируса сливается с мембраной клетки, и нуклеокапсид проникает в цитоплазму клетки без образования эндосом.
- Транскрипция, синтез белка и репликация генома происходят непосредственно в цитоплазме клетки.
- Геном транскрибируется в иРНК для синтеза вирусных белков и полноценную плюс-матрицу для образования геномной РНК.
- Дочерние геномы взаимодействуют с L-, P- и NP-белками, в результате чего формируются нуклеокапсиды.
- Одновременно белки HN и F встраиваются в клеточную мембрану, а М-белок располагается напротив них с внутренней стороны клеточной мембраны.
- Затем нуклеокапсиды окружаются суперкапсидной оболочкой из предварительно модифицированной клеточной мембраны.
- Выход вирионов из клетки осуществляется путем почкования.

Жизненный цикл вируса парагриппа.



Антигенное строение

- По антигенам вирусных белков HN, NP, P различают 4 основных серотипа вирусов парагриппа. Типы 1, 2, 3 перекрестно реагируют с антителами к вирусу паротита. Вирус 4 типа отличается и имеет 2 подтипа. Все вирусы парагриппа имеют HN-белок и поэтому проявляют гемагглютинирующую и нейраминидазную активность. ВПГЧ-1, 2 агглютинируют эритроциты кур, ВПГЧ-3 агглютинируют только эритроциты морских свинок.

Патогенез.

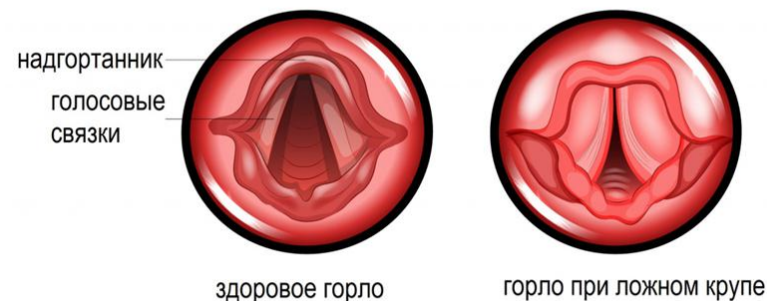
- **Входными воротами** инфекции являются слизистые оболочки верхних дыхательных путей (глотки и гортани).
- Вирус после адсорбции проникает в **эпителиальные клетки респираторного тракта**, размножается в них, вызывает гибель клеток и воспаление.
- В течение непродолжительного времени отмечается **вирусемия**.
- Продукты распада клеток обуславливают **интоксикацию** организма.
- Заболевание может сопровождаться **бактериальными осложнениями**.

Клинические проявления:

- Синдром интоксикации выражен нерезко;
 - t субфебрильная или нормальная;
 - На первый план выступают изменения со стороны ВДП: ларингит, ларинготрахеит, ложный круп.
- ✓ *сначала появляется ринит;*
 - ✓ *сухой, грубый, «лающий» кашель;*
 - ✓ *осиплость и изменение тембра голоса;*
 - ✓ *саднение и боли за грудиной;*
 - ✓ *боль в горле;*
 - ✓ *появляется одышка инспираторного характера*

- **Иммунитет.** После перенесенного заболевания развивается непрочный и непродолжительный типоспецифический иммунитет. Возможны повторные заболевания.

ЛОЖНЫЙ КРУП



Микробиологическая диагностика

Исследуемый материал – смывы и мазки из носоглотки, соскобы из участков сыпи на коже, кровь, моча.

1. Экспресс-метод – РИФ.

2. Вирусологический метод:

- **заражение** культур клеток почек новорожденных морских свинок, обезьян и перевиваемых клеток;
- **индикация** – ЦПД (образование гигантских многоядерных клеток с цитоплазматическими и внутриядерными включениями);
- **идентификация** – РТГА, РН и РИФ.

3. Серологический метод – серодиагностика в РПГА, РСК или РН.

4. Молекулярно-биологический метод – ПЦР.

ПРОФИЛАКТИКА И ЛЕЧЕНИЕ.

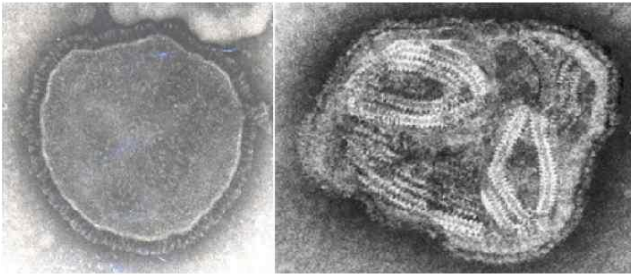
- Назначают постельный режим и симптоматические средства. Питание должно быть полноценным, легкоусвояемым, без существенного ограничения пищевых ингредиентов. Пищу дают в теплом виде.
- Парагрипп у детей имеет благоприятный прогноз. Летальные исходы возможны только при возникновении тяжелых бактериальных осложнений (пневмония, гнойно-некротический ларинготрахеобронхит и др.).

Как предотвратить парагрипп у детей?

- Специфическая профилактика парагриппа не разработана. Общепрофилактические мероприятия такие же, как при гриппе.

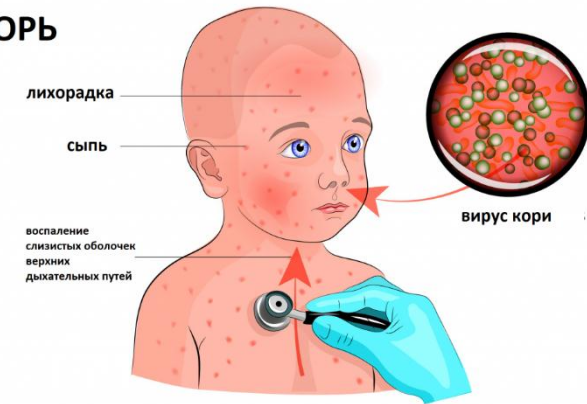


Вирус кори под электронным микроскопом.



Вирус кори

КОРЬ



- **Корь** – острое вирусное заболевание, характеризующееся катаральным воспалением слизистых оболочек верхних дыхательных путей, конъюнктивитом, лихорадкой и пятнисто-папулезной кожной сыпью.
- Английское название болезни **measles** происходит от латинского слова *misellus*, что означает “несчастный”. Заболевание также называют **rubeola** (от латинского слова *rubeolus* – красноватый) и **morbilli** (от латинского слова *morbus* – болезнь).
- **Таксономическое положение.**
- **Возбудитель кори** (Measles morbillivirus – MeV) относится к РНК-содержащим вирусам семейства *Paramyxoviridae* **рода Morbillivirus**.
- В состав этого рода включено **7 видов**, из которых **патогенным для человека** является **только возбудитель кори**.
- Вирус кори имеет **один серотип и более 20 генотипов**.
- При персистировании вируса кори в ЦНС человека он вызывает развитие **подострого склерозирующего панэнцефалита (ПСПЭ)**.

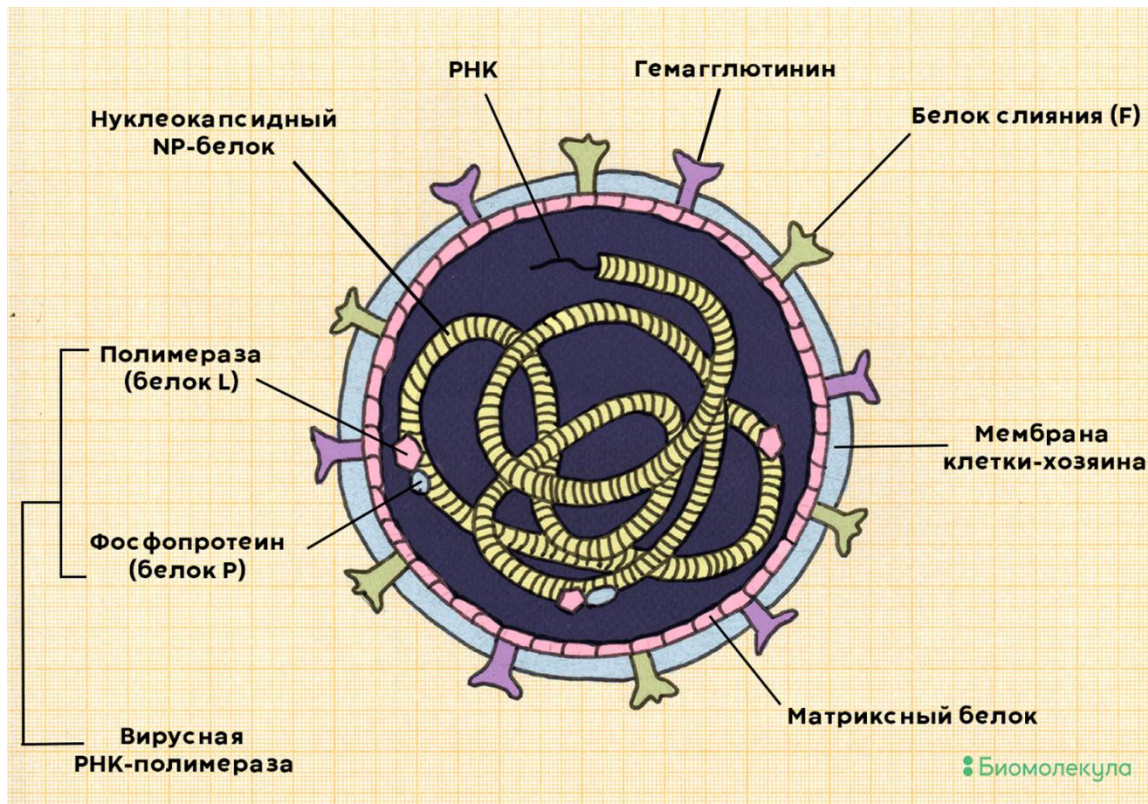
Структура вируса кори

Морфология вируса кори типична для парамиксовирусов: вирион сферической формы диаметром 150-250 нм.

Геном вируса кори представляет собой одноцепочечную нефрагментированную молекулу **минус-РНК**.

Снаружи вирусная частица имеет суперкапсид – липидный бислой. В состав суперкапсида включены **белки Н (гемагглютинин) и F (белок слияния)**. Изнутри к суперкапсиду прилегает **матриксный белок М**.

- В центре вирусной частицы располагается **нуклеокапсид** спирального типа симметрии.
- **Нейраминидаза отсутствует**



При кори в организме возможно образование гигантских многоядерных клеток (клеток Уортина-Финкельдея) в результате слияния инфицированной клетки с незараженными клетками. В результате этого образуется характерный для коревой инфекции **многоядерный синцитий**. Этот процесс способствует перемещению вируса из инфицированной клетки в здоровую клетку на фоне высоких титров антител без выхода во внеклеточное пространство.

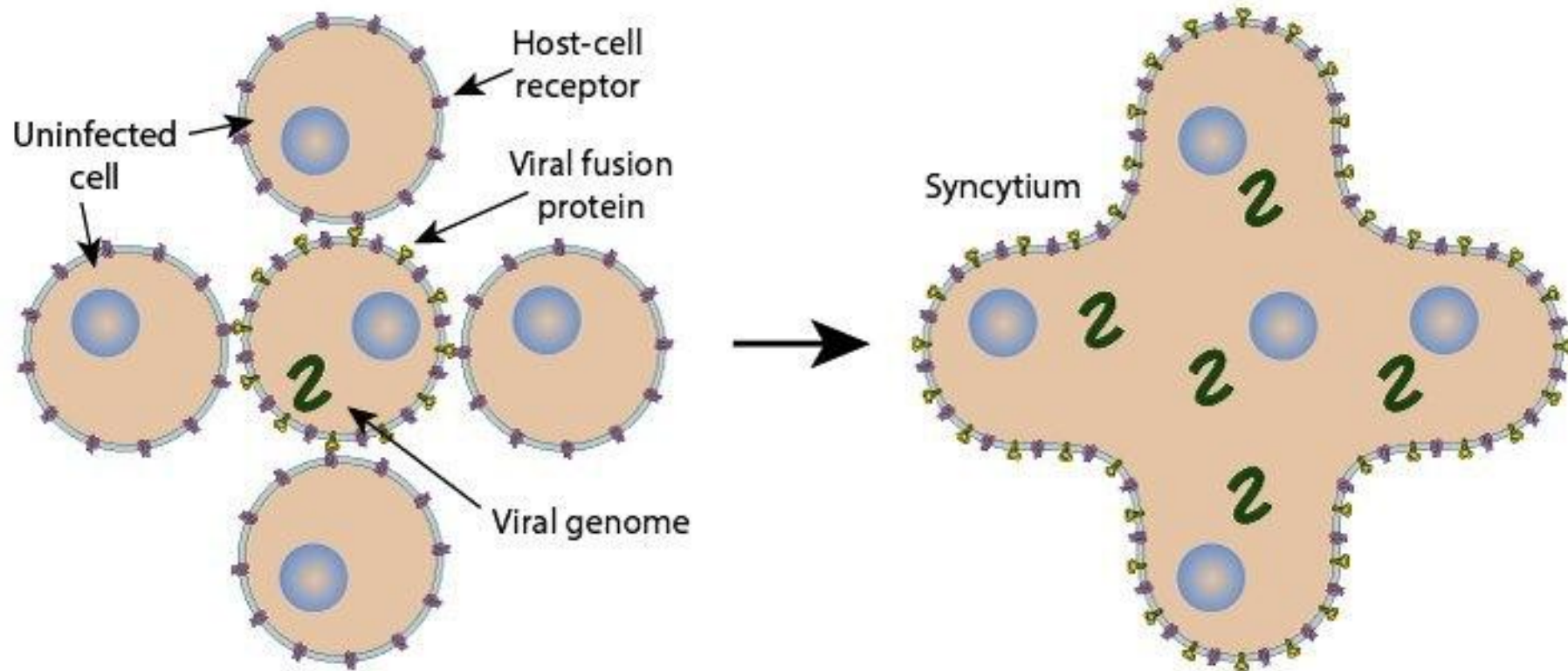


схема образования синцития

КУЛЬТИВИРОВАНИЕ

- Вирус кори культивируют на первично-трипсинизированных культурах клуток почек обезьян и эмбрионов человека, перевиваемых культурах клеток Hela, Vero. Вирус размножаясь, вызывает характерный цитопатический эффект - образование гигантских многоядерных клеток (симпластов) и зернистых включений в ядре и цитоплазме (синцитев).

Белок F вызывает слияние клеток, кроме того, вирус оказывает мутагенное действие на хромосомы клеток. Лабораторные животные к вирусу кори маловосприимчивы, только у обезьян вирус вызывает болезнь с характерными клиническими проявлениями

Жизненный цикл вируса кори

Жизненный цикл вируса кори также протекает в цитоплазме инфицированной клетки.

Вначале вирус с помощью Н-белка (гемагглютинина) взаимодействует с рецепторами на поверхности клетки.

После адгезии F-белок (белок слияния) обуславливает слияние суперкапсидной оболочки вируса с клеточной мембраной. В результате этого нуклеокапсид проникает внутрь клетки.

В цитоплазме клетки происходит раздевание вируса и высвобождение вирусной РНК.

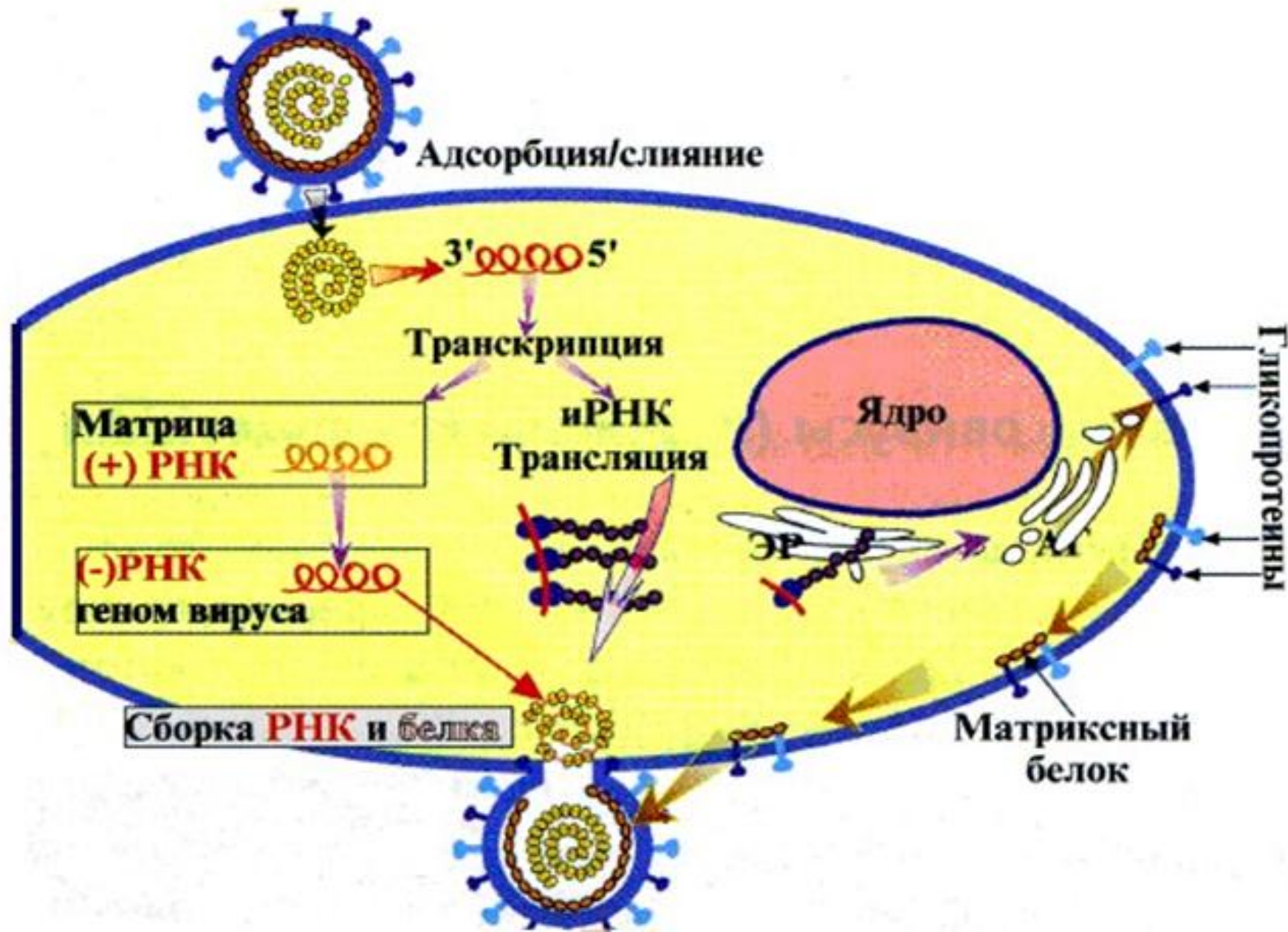
В цитоплазме клетки на основе вирусной минус-РНК с помощью вирусной РНК-зависимой РНК-полимеразы синтезируется мРНК, а затем – копии плюс-РНК.

Плюс-РНК выступает в качестве матрицы для синтеза минус-РНК дочерних вирионов. Одновременно на основе вирусной минус-РНК синтезируется иРНК, которая служит матрицей для синтеза вирусных белков.

Сборка дочерних вирионов происходит также в цитоплазме клетки. Вначале формируется нуклеокапсид с Р- и L-белками, который транспортируется к предварительно модифицированным участкам клеточной мембраны. В этих участках с наружной стороны встроены белки Н и F, а с внутренней стороны – белок М.

Выход дочерних вирионов из клетки осуществляется путем почкования

Жизненный цикл вируса кори



Эпидемиология

- Корь относится к **антропонозным** инфекциям. Заболевание распространено повсеместно. Восприимчивость человека к инфекции высокая. Чаще корью заболевают дети 4-5 лет.
- **Источником инфекции** при кори является больной человек, который заразен для окружающих с последних дней инкубационного периода и до 4 дня после появления сыпи. С 5 дня высыпаний больной считается незаразным.
- **Основным механизмом передачи** инфекции является **аэрогенный, путь инфицирования - воздушно-капельный**. Возбудитель выделяется во внешнюю среду больным человеком со слизью во время кашля, чихания.
- **Входными воротами** для вируса кори являются слизистые оболочки дыхательных путей и конъюнктивы.

Патогенез

- **Клетками-мишенями** для вируса кори являются **альвеолярные макрофаги и дендритные клетки дыхательных путей**.
- Инфицированные клетки мигрируют в **лимфоидные органы, где происходит первичная репликация и накопление вирусов**.
- Из лимфоидных органов возбудитель проникает в кровь (**первичная вирусемия на 2-3 день инкубационного периода**). Количество вируса в крови во время первичной вирусемии невелико, поэтому может быть нейтрализовано введением гамма-глобулина.
- С 3 дня инкубационного периода в **лимфатических узлах обнаруживаются гигантские многоядерные клетки Уортина-Финкельдея**.
- Репродукция вируса в лимфоузлах приводит к развитию **вторичной вирусемии на 5-7 день после инфицирования**.
- Продолжительность вторичной вирусемии составляет **4-7 дней**. В это время **поражается эндотелий капилляров, в результате чего возникает кожная сыпь**.
- Вирус кори способен также репродуцироваться в клетках **кожи, конъюнктивы, желудочно-кишечного тракта, половых органов**.

Клиника кори

- Инкубационный период при кори составляет 8-15 дней.
- Начало заболевания характеризуется кашлем, насморком, конъюнктивитом, повышением температуры тела до 38-39°C.
- За сутки до появления кожной сыпи на слизистой оболочке щек появляются мелкие пятна диаметром около 1 мм (**пятна Бельского-Филатова-Коплика**), окруженные красным ореолом.
- Осложнениями кори могут быть пневмония, отит, редко развиваются энцефалит и ПСПЭ (подострый склерозирующий панэнцефалит).

Пятна Филатова-Коплика при кори



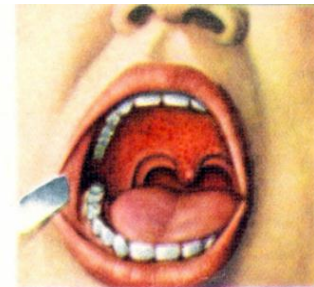
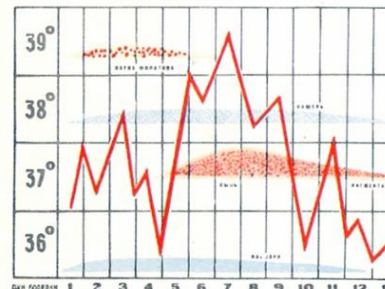
Симптомы кори

Характерный признак кори:

на гиперемизированной слизистой оболочке щек против малых коренных зубов видны крошечные белесоватые пятнышки, величиной с булавочную головку, окруженные красной каймой (**пятна Бельского-Филатова-Коплика**).



1

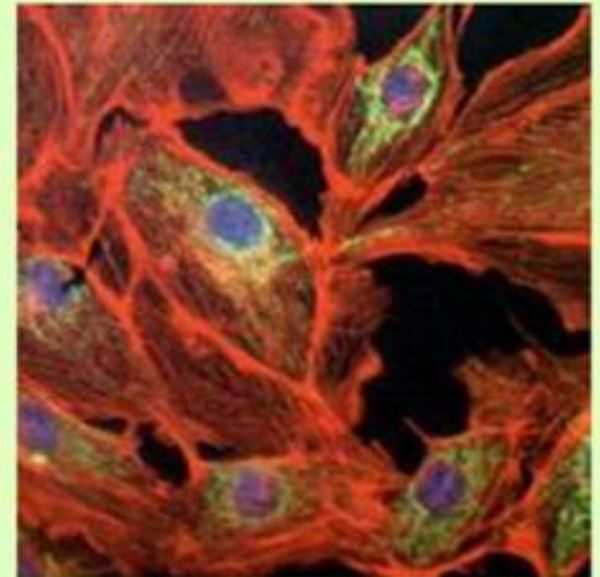


4



Постинфекционный иммунитет – гуморальный, стойкий, напряженный, пожизненный.

Вирус кори может остаться в организме → развитие рассеянного склероза, подострого склерозирующего панэнцефалита.



Подострый склерозирующий панэнцефалит

ПСПЭ (подострый склерозирующий панэнцефалит) - медленная вирусная инфекция со смертельным исходом в результате поражения нервной системы с гибелью нейронов и развитием двигательных и психических нарушений.

Заболевание обусловлено персистенцией вируса в клетках нейроглии без образования полноценных вирионов. В дефектных вирионах нарушается формирование оболочки, изменяется белок F, отсутствует белок M. В крови и ликворе больных обнаруживаются противокоревые антитела в титре до 1:16000, а в клетках мозга - вирусные нуклеокапсиды.



Микробиологическая диагностика

Исследуемый материал – смывы и мазки из носоглотки, соскобы из участков сыпи на коже, кровь, моча.

1. Экспресс-метод – РИФ.

2. Вирусологический метод:

- **заражение** культур клеток почек новорожденных морских свинок, обезьян и перевиваемых клеток;
- **индикация** – ЦПД (образование гигантских многоядерных клеток с цитоплазматическими и внутриядерными включениями);
- **идентификация** – РТГА, РН и РИФ.

3. Серологический метод – серодиагностика в РПГА, РСК или РН.

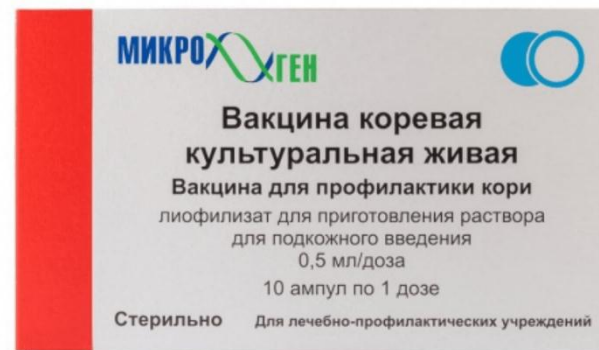
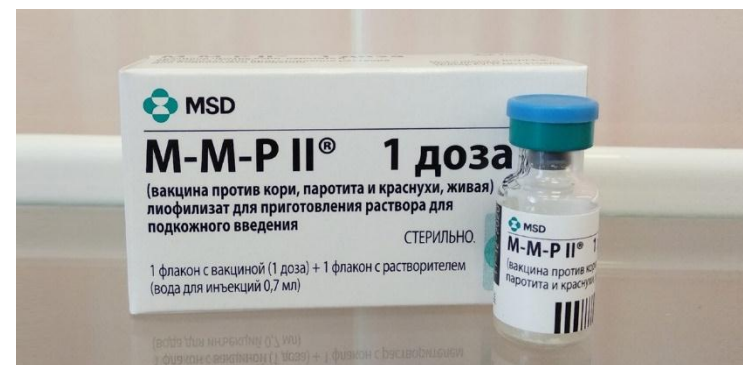
4. Молекулярно-биологический метод – ПЦР.

Специфическая профилактика

- Специфическую профилактику кори проводят с помощью **живых коревых вакцин** из аттенуированных штаммов или ассоциированных вакцин (против кори, паротита, краснухи) в соответствии с календарем профилактических прививок. Вакцинация детей проводится в возрасте 1 года, ревакцинация - в возрасте 15-18 месяцев.

- Применяются следующие вакцины против кори:

- вакцина живая коревая культуральная сухая (Россия);
- живая вакцина против кори Rouvax (Франция);
- живая вакцина против кори, паротита и краснухи M-M-R-II (Нидерланды);
- живая вакцина против кори, паротита и краснухи Priorix (Бельгия).



Вирус эпидемического паротита

Эпидемический паротит
или свинка —

острое детское инфекционное
заболевание, с негнойным
поражением железистых органов -
слюнных желез, поджелудочной
железы, семенников, а также
центральной нервной системы,
вызванное парамиксовирусом.

Увеличенная
слюнная железа



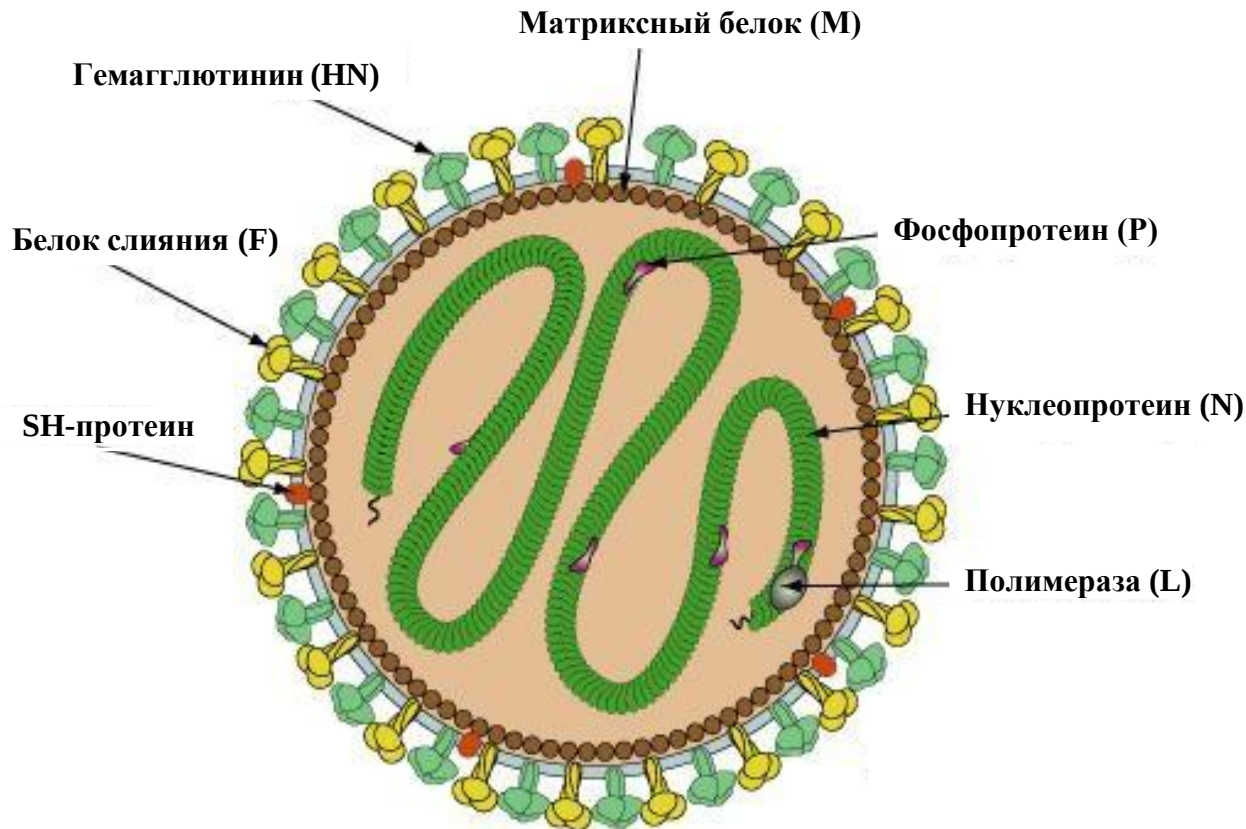
- **Эпидемический паротит** ("свинка", "заушница") - острая вирусная детская инфекция, характеризующаяся поражением околоушных слюнных желез, реже - других органов.
- Вирусная природа болезни была установлена в 1934 г. К. Джонсоном и Э. Гудпасчером.
- **Таксономическое положение.**
- Возбудитель эпидемического паротита (Mumps rubulavirus) относится к минус-РНК-содержащим вирусам семейства Paramyxoviridae **рода Rubulavirus**.



Вирус эпидемического паротита имеет сферическую форму, диаметр вирионов составляет **150 нм**.

Вирусная частица имеет строение, аналогичное другим парамиксовирусам. Внутри вириона расположен геном (молекула одноцепочечной нефрагментированной минус-РНК).

РНК с нуклеопротеином образует нуклеокапсид спирального типа симметрии. Нуклеопротейин связан с фосфопротеином Р и белком L, образующими РНК-зависимую РНК-полимеразу.

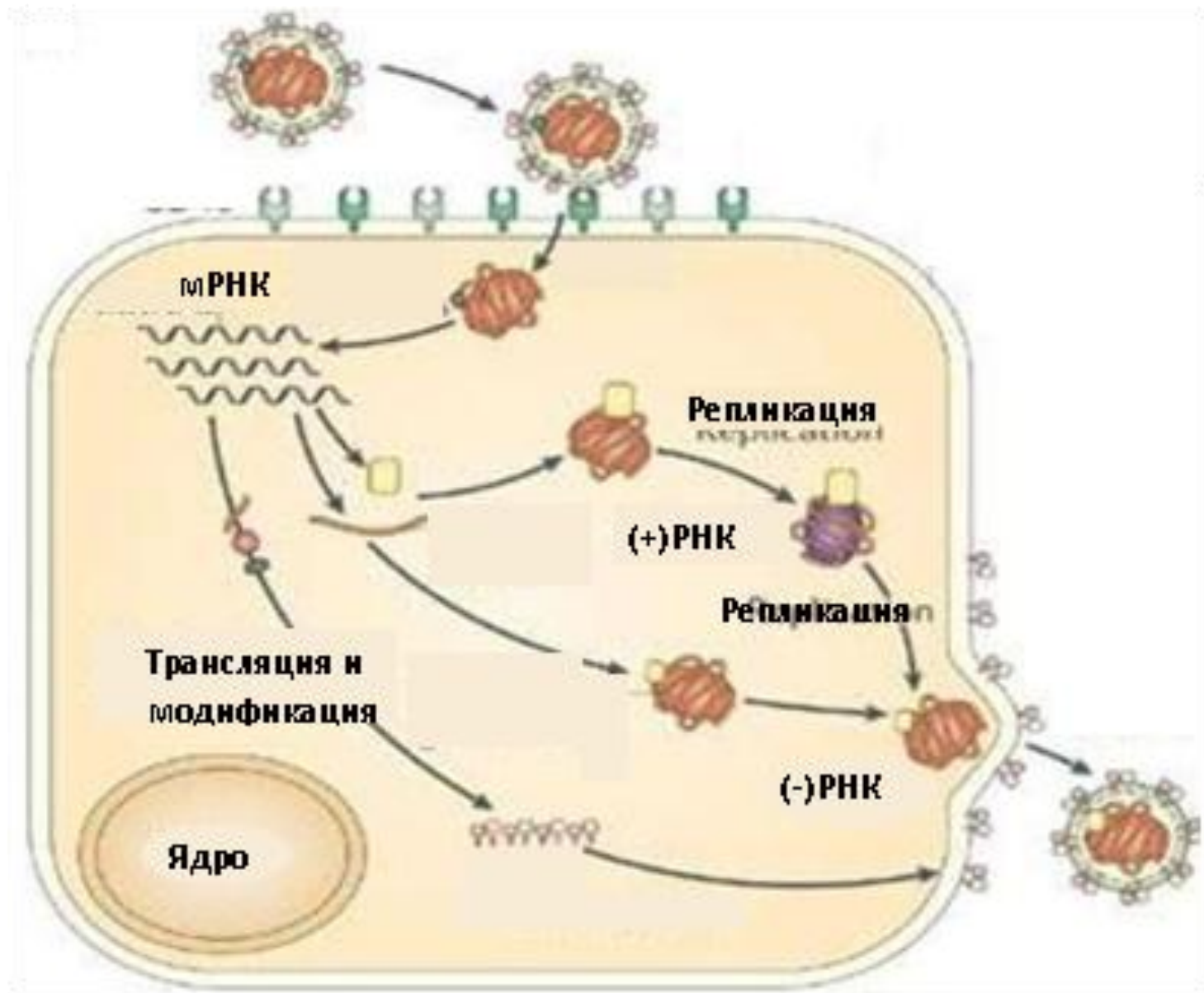


Снаружи вирусная частица имеет липидный бислой со встроенными шипами, образованными гемагглютинином Н и белком слияния F.

Между нуклеокапсидом и наружной мембраной располагается матриксный белок М.

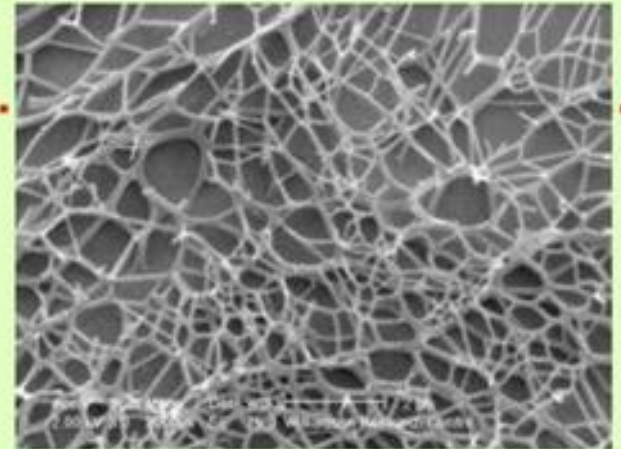
В составе наружной мембраны у вируса паротита содержится также небольшой трансмембранный **белок SH** (ингибитор индукции фактора некроза опухоли в инфицированных клетках).

Жизненный цикл вируса паротита протекает в цитоплазме инфицированной клетки и не отличается от других парамиксовирусов



Культивирование

- В 5-7-дневных куриных эмбрионах;
- В первично-трипсинизированных клетках фибробластов куриных эмбрионов, почек обезьян, японских перепелов и перевиваемых клетках (Hela, Нер-2, KB, Детройт-6).



Резистентность

- Малоустойчивы во внешней среде;
- 56⁰C – 1час;
- Чувствительны к УФЛ, дезинфектантам;
- В высушенном состоянии – около года.

Антигены.

Вирус паротита обладает типичными для парамиксовирусов свойствами, содержит V-и S-антигены. Известен только 1 серотип вируса.

Источник инфекции – больные люди.

Механизм передачи инфекции:

- **Аэрогенный** (пути – воздушно-капельный и воздушно-пылевой).

Сезонность – холодное время года.

Наиболее восприимчивы дети в возрасте 5-10 лет, чаще мальчики.

Инкубационный период – 14-21 день.

Иммунитет. После перенесенной болезни спустя 3-4 недели развивается стойкий пожизненный иммунитет.

Патогенез и клинические особенности

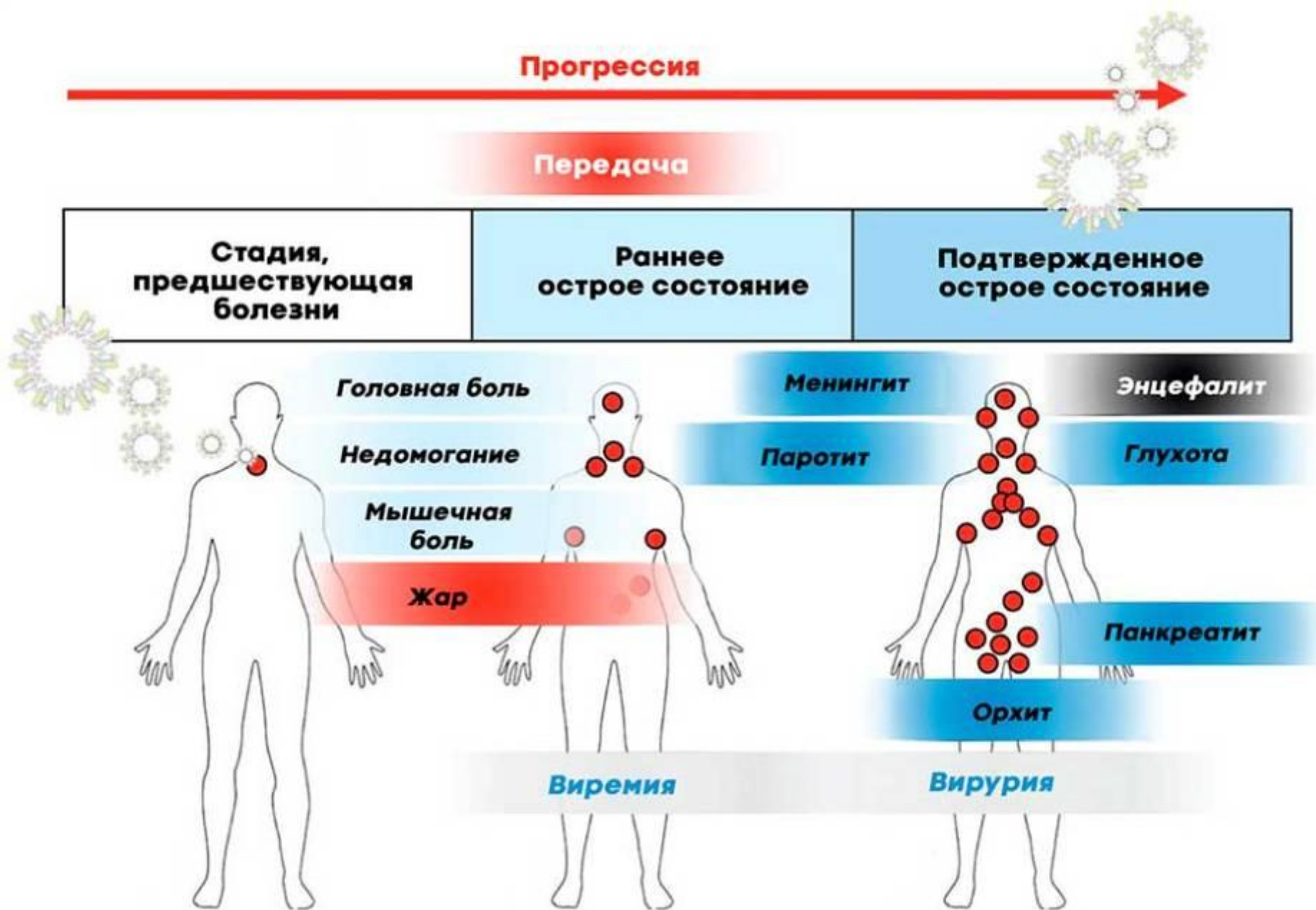
Ворота инфекции – клетки слизистой верхних дыхательных путей → первичная репродукция → в кровь → в слюнные железы (чаще околоушные), яички, яичники, поджелудочную, щитовидную железы, в головной мозг.

Клинически: повышение температуры, воспаление околоушных слюнных желез, развитие орхита у мальчиков (причина бесплодия).

Осложнения: менингит, менингоэнцефалит, полиартрит, панкреатит, нефрит.



Осложнения паротита



Микробиологическая диагностика

Исследуемый материал – слюна, пунктаты слюнных желез, СМЖ, моча, кровь.

1. Вирусологический метод:

- **заражение** 5-7-суточных куриных эмбрионов, культур клеток фибробластов куриного эмбриона, почек обезьян, японских перепелов и перевиваемых клеток;
- **индикация** в курином эмбрионе – РГАдсорбции с куриными эритроцитами, в культуре клеток – ЦПД (образование цитоплазматических включений, симпластов, полное разрушение клеток);
- **идентификация** – РСК, РТГА, РН и РИФ.

2. Серологический метод – серодиагностика в РТГА, РН и РСК.

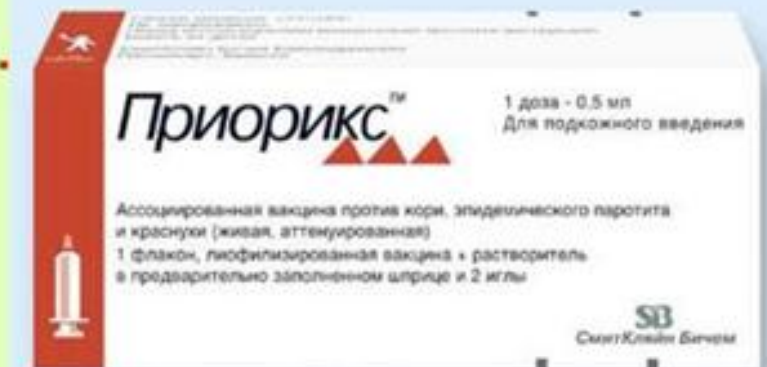
3. Молекулярно-биологический метод – ПЦР.

Специфическая профилактика

Плановая иммунизация **живой аттенуированной паротитной вакциной** Смородинцева из штамма Ленинград-3 (выращивают вирус в культуре клеток почек японских перепелов) или **ассоциированной вакциной** (паротит, корь и краснуха), например: **Приорикс** (Бельгия), **MMR** (США).

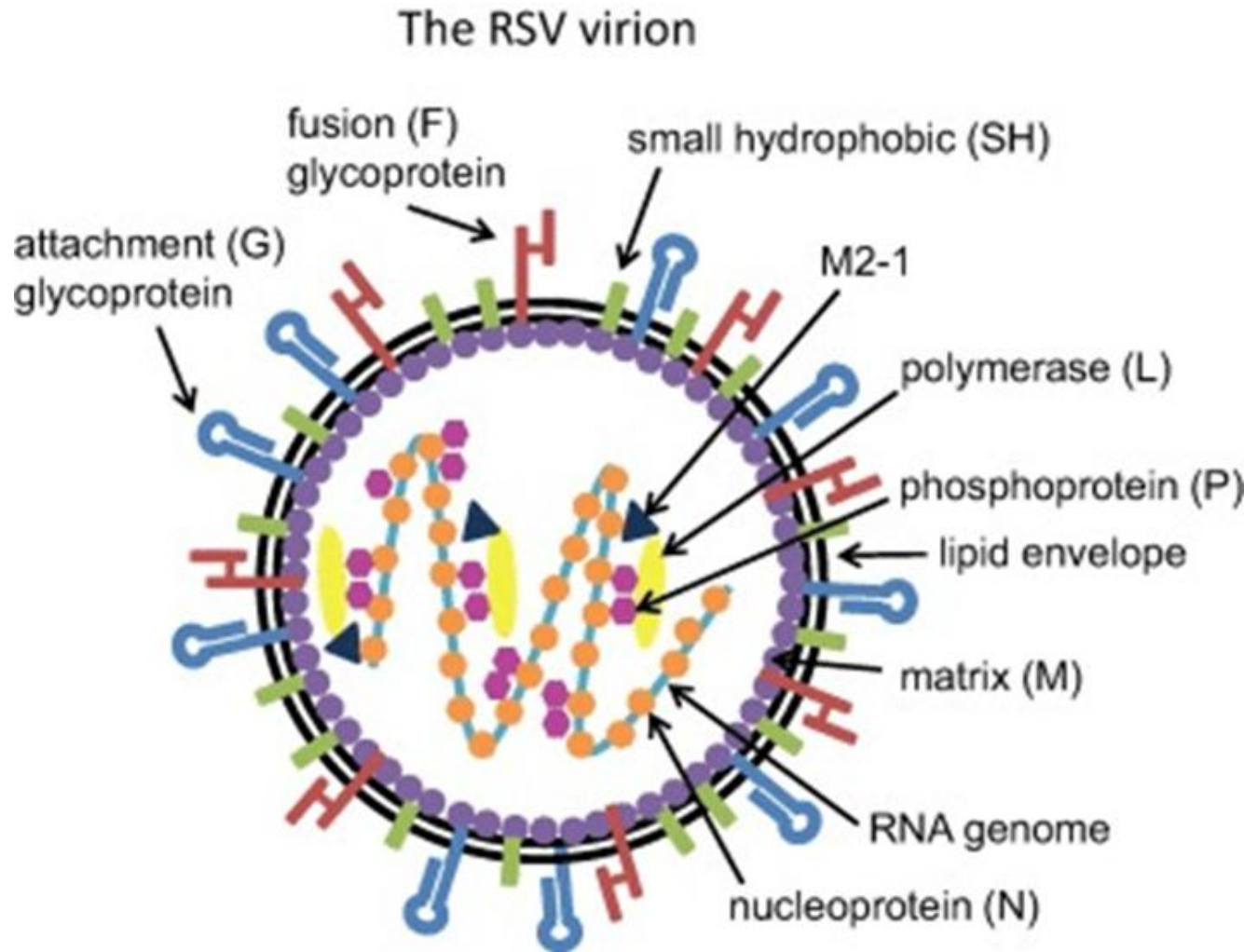
Вакцинация – в возрасте 12 месяцев однократно подкожно в подлопаточную область.

Ревакцинация – в 6 лет.



Респираторно-синцитиальный вирус (РСВ)

- Human orthopneumovirus, ранее Human respiratory syncytial virus, HRSV — вид вирусов, вызывающих инфекции дыхательных путей. Является основной причиной инфекций нижних дыхательных путей у новорожденных и детей.



Респираторно-синцитиальный вирус человека с мая 2016 года относится роду Orthopneumovirus **семейства Pneumoviridae**.

- **Геном** содержит **одноцепочечную (-) РНК**, белок F.
- Геном вируса содержит **10 генов**, которые кодируют **11 белков**.

Образование синцития

Белок F на поверхности вириона вызывает слияние плазматических мембран близлежащих клеток и образование синцития

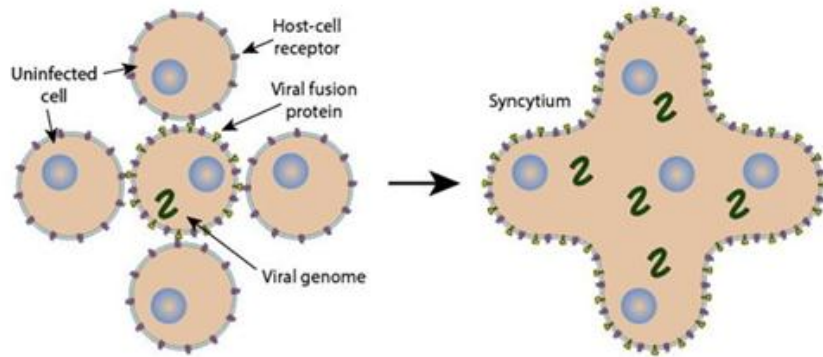


схема образования синцития



Культивирование

НЕ размножается на КЭ, хорошо репродуцируется в первичных культурах клеток почки, тестикул, легких и селезенки КРС. Вирус обычно выделяют в течение 3—4 пассажей, так как в первых генерациях выраженных ЦПД не развивается.

Хорошо растет в культуре перевиваемых клеток слизистой оболочки носа КРС (**линия М-57**) в однослойной статической культуре и на микроносителях в перевиваемой культуре **MDBK**, а также диплоидных клеточных культурах щитовидной железы ягненка.

Добавление в питательную среду 2 % сыворотки КРС без специфических АТ или 0,1 мг профлавина стимулирует развитие синцитиальных клеток, что способствует обнаружению ЦПД.

Респираторно-синцитиальный вирус **не агглютинирует эритроциты КРС, овец, морских свинок, мышей.**

Респираторно-синцитиальная инфекция – острое респираторное заболевание, которое протекает с преобладанием поражения нижних дыхательных путей и очень частым развитием бронхитов, бронхиолитов и интерстициальной пневмонии у детей возрастом до 1 года.

Тяжесть заболевания РСВ

- Ведущая причина серьезных респираторных заболеваний у маленьких детей
- Мировая оценка случаев РСВ инфекции
 - 64 млн случаев
 - 160,000 смертей
 - 85,000 – 144,000 госпитализаций младенцев ежегодно только в США, в результате чего
 - 20%-25% случаев пневмонии
 - до 70% случаев бронхоолитов
- РС-вирус идентифицируется в 15-40% пневмонийных и бронхитных госпитализаций в развивающихся странах

Эпидемиология заболевания

- Резервуар — больной человек, вирусоноситель;
- Путь передачи - воздушно-капельный, контактно-бытовой (через руки, белье, игрушки)
- Подъём заболеваемости приходится на осенне-зимний период.
- Наиболее восприимчивы к заболеванию **дети** и лица с иммунодефицитами.
- РС-вирус малоустойчив во внешней среде и склонен к самораспаду. Быстро инактивируется под действием высокой температуры и дезинфектантов.



Патогенез респираторно-синцитиальной инфекции.

- Входными воротами инфекции являются слизистые оболочки дыхательных путей. В месте внедрения РС-вирус вызывает воспаление, для которого характерно образование синцитий и гиперсекреция слизи. Экссудат и густая тягучая слизь приводят к сужению просвета мелких бронхов и бронхиол, а у детей в возрасте до 1 года – к полной закупорке просвета бронхиол. Нарушение дренажной функции бронхов, возникновение микроателектазов, эмфиземы, утолщение межальвеолярных перегородок вызывает развитие бронхообструктивного синдрома. Вследствие этих изменений возникает кислородное голодание, дыхательная недостаточность, а присоединение бактериальной инфекции способствует развитию пневмонии.

Формы проявления РС-вируса

Бронхиолит

- Инфекция малых дыхательных путей (бронхиол), распространен среди маленьких детей
- RSV является самой распространенной причиной

Гриппоподобные заболевания (ГПЗ)

- Грипп наиболее распространен, но не единственная причина
- У маленьких детей сложно отличить вирус гриппа от RS-вируса

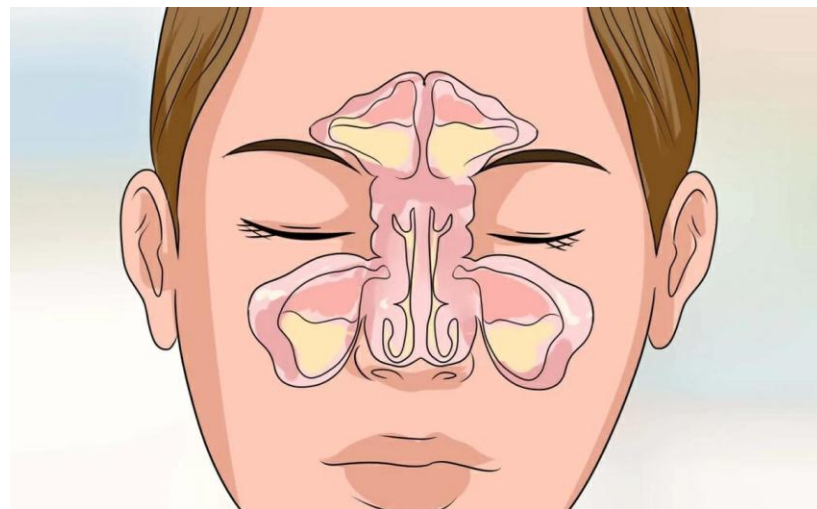
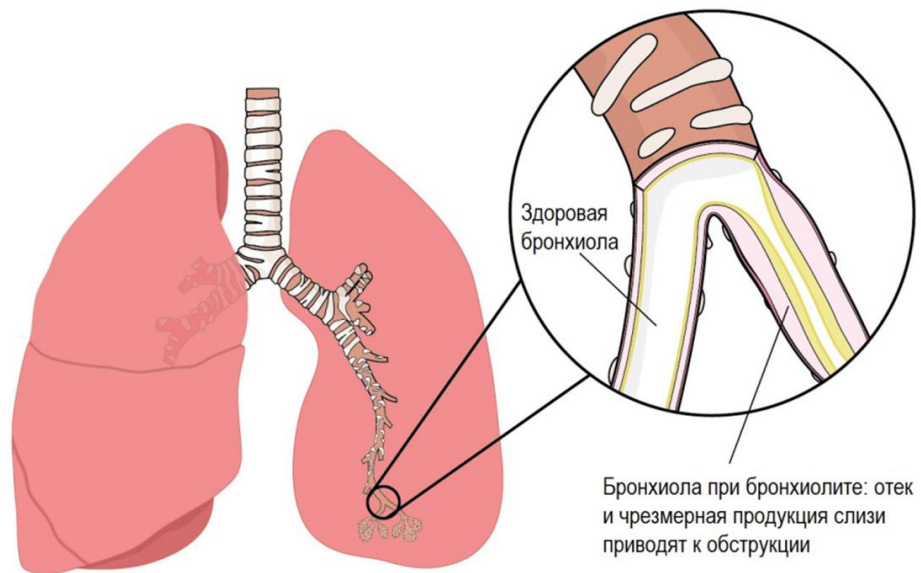
Пневмония

- Первичная вирусная пневмония чаще всего вызвана
 - Вирусом гриппа, RS-вирусом, Аденовирусом, парагриппом
- Бактериальная пневмония вызывается такими бактериями, как
 - *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *L. pneumophila*, *M. pneumoniae*
- Распространены двойные инфекции вызванные вирусными и бактериальными патогенами
 - Первичная вирусная инфекция может формировать восприимчивость к бактериальной инфекции
 - Пример: грипп может формировать восприимчивость к пневмококковой инфекции

Клиника

- Инкубационный период 4-5 дней.
- проявления: ринит, фарингита, ларингит, бронхит, бронхиолит или бронхо-бронхиолит
- выделения из носа не обильные серозно-слизистые.
- В ротоглотке может наблюдаться умеренная гиперемия слизистой.
- частый симптом - кашель, вначале непродуктивный, затем на 3-4 день болезни появляется мокрота.
- одышка с втяжением уступчивых мест грудной клетки, обычно экспираторного типа. Дыхание шумное, свистящее.
- важный признак - цианоз. У детей первых месяцев жизни с бронхиолитом отмечается общий цианоз, дети становятся чугунного цвета.
- лихорадка, которая в отдельных случаях может и отсутствовать.
- При рентгенологическом обследовании - повышение прозрачности легочных полей, расширение межреберных промежутков, усиление легочного рисунка за счет расширения крупных сосудистых стволов и обогащения его мелкими линейными тенями.
- Общая продолжительность РСВИ составляет от 5-7 дней до 3-х недель.

Клинические проявления РС-инфекции



ЛАБОРАТОРНАЯ ДИАГНОСТИКА

Исследуемый материал — смыв из носоглотки, сыворотка крови.

I. Экспресс-диагностика: РИФ, ИФА

II. Вирусологический метод:

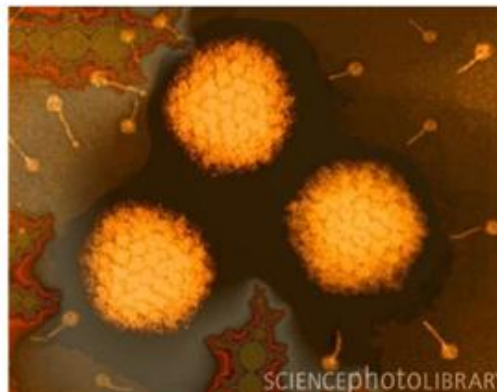
- 1) Выделение вируса осуществляют в культурах клеток почек обезьян «МК-2», HeLa, Нер-2 или почки эмбриона человека.
- 2) Индикация: ЦПД– образование синцития
- 3) Идентификация: РИФ, ОТ-ПЦР, РН и РСК.

III. Серодиагностика (основной метод): исследуют парные сыворотки, взятые с интервалом 10-14 дней, при помощи РН и РСК. Диагностическим является нарастание титра антител в 4 раза и более.

АДЕНОВИРУС



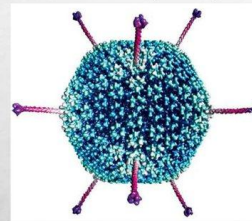
Аденовирусы



Аденовирусы

Дата открытия аденовирусов – 1953 г

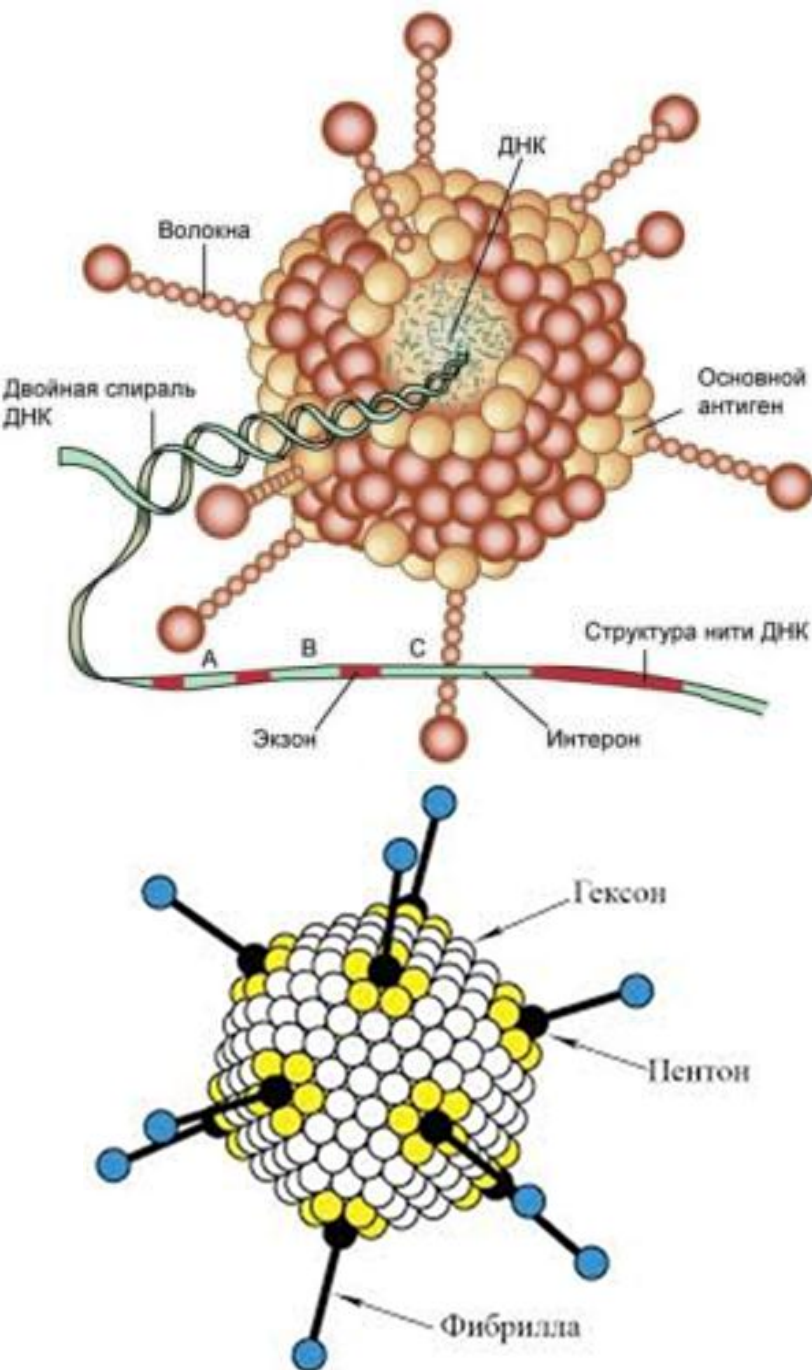
культивирование тканей миндалин и аденоидов (W. Rowe и соавторы)



цитопатогенный агент

вирусы аденоидной дегенерации

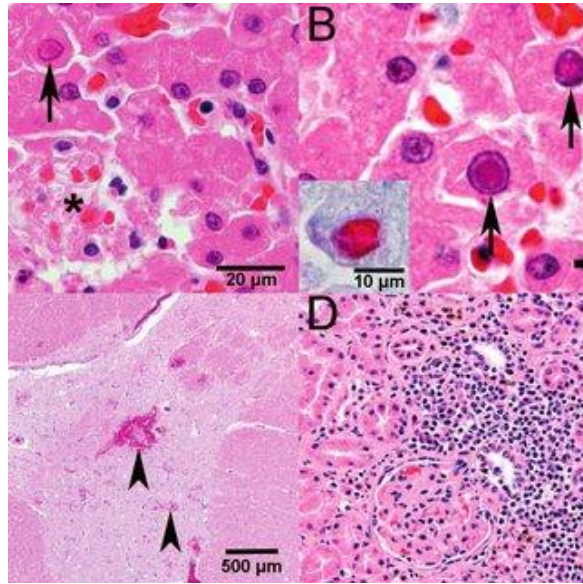
- **Аденовирусные инфекции** – группа острых респираторных вирусных инфекций (ОРВИ), которая характеризуется поражением эпителия миндалин и слизистых оболочек дыхательных путей, глаз, кишечника и симптомами интоксикации.
- Аденовирусы выделены У.Роу и соавторами в 1953 г. из аденоидов и миндалин у детей.
- Возбудители аденовирусных инфекций относятся к **семейству Adenoviridae** - семейство ДНК-содержащих вирусов позвоночных, лишённых липопротеиновой оболочки.
- Семейство Adenoviridae включает в себя 5 родов: Atadenovirus (7 видов); Aviadenovirus (12 видов); Ichtadenovirus (1 вид); Mastadenovirus (36 видов); Siadenovirus (6 видов), из которых медицинское значение имеет только **род Mastadenovirus**.
- Аденовирусы вызывают **около 8%** всех клинически выраженных вирусных инфекций человека.
- Некоторые типы аденовирусов вызывают онкогенную трансформацию (опухоли грызунов).



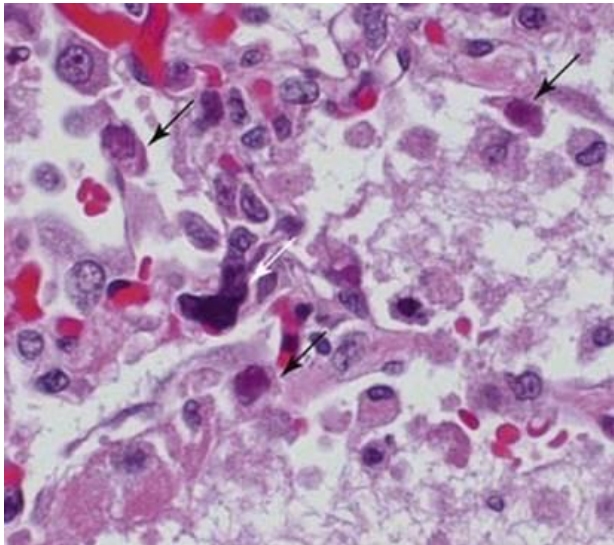
Строение аденовируса

- Вирион аденовирусов **не имеет липидной оболочки.**
- Капсид построен по икосаэдрическому типу симметрии, диаметр – **70-90 нм.**
- В состав капсида входят **252 капсомера.**
- Каждый из **180 боковых капсомеров (гексоны)** контактирует с шестью соседними.
- Капсомеры, контактирующие с пятью капсомерами, образуют грани и вершины капсида (**12 пентонов**).
- К пентонам прикреплены **фибры** – гликопротеиновые нити, заканчивающиеся головкой.
- **Геном** состоит из **линейной двунитевой ДНК**, которая, связываясь с белками, образует плотную сердцевину вируса..
- Репродуктивный цикл аденовирусов приводит либо к лизису пораженных клеток, либо к латентной инфекции (в лимфоидных клетках).

Культивирование аденовирусов



- Аденовирусы культивируют в **культурах клеток человека** (эпителиальные клетки, клетки амниона, почек), а также в культурах клеток Hela, Her-2.
- Они реплицируются в **ядрах клеток, где образуют внутриядерные включения**.
- ЦПД проявляется через 24-96 часов: клетки округляются, гнездно отслаиваются от поверхности.
- Индикацию вирусов можно также проводить по гемадсорбции, т.к. большинство аденовирусов имеют гемагглютинины к эритроцитам разных животных.



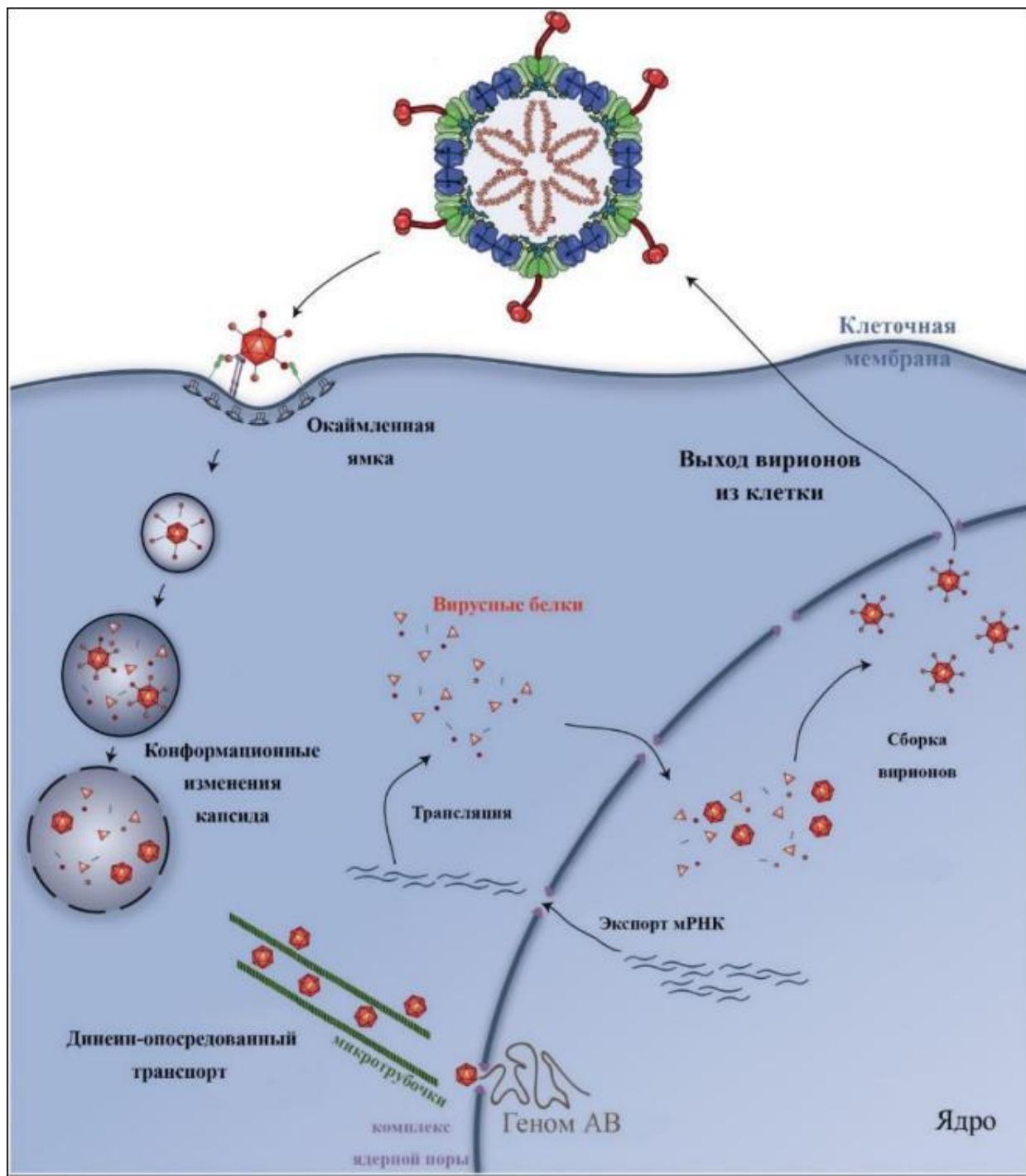
По типу поражений чувствительных клеток различают три типа инфекционного процесса.

- 1) **продуктивную** (литическую) - сопровождается гибелью клетки после выхода дочерней популяции;
- 2) **персистирующую** - наблюдается при замедлении скорости репродукции, что дает возможность тканям восполнять потерю инфицированных клеток за счет нормального деления неинфицированных клеток;
- 3) **трансформирующую** - в культуре ткани происходит превращение клеток в опухолевые.

Цикл репродукции аденовирусов

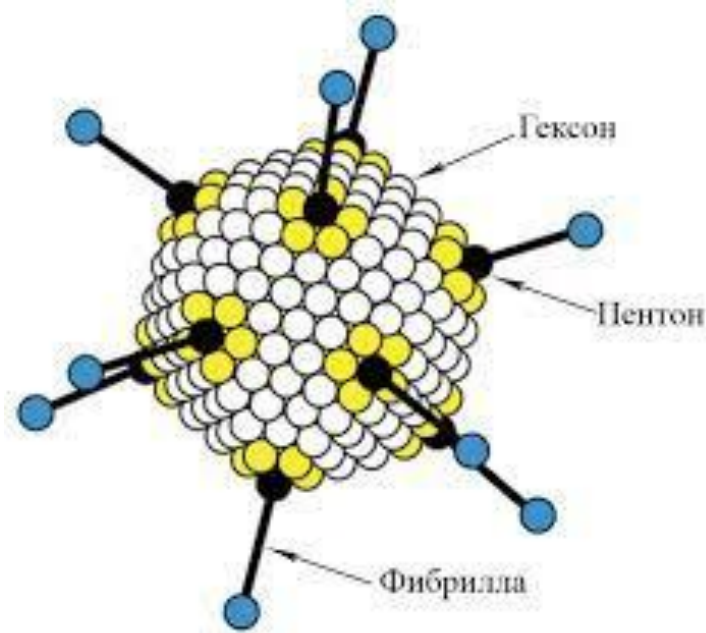
- Адсорбция аденовирусов начинается с взаимодействия фибриллы с клеточным рецептором.
- Затем пентон аденовируса взаимодействует с трансмембранными гликопротеинами интегринами, что приводит к проникновению вириона в клетку путем эндоцитоза.
- При закислении среды в эндосоме капсид подвергается конформационным изменениям и освобождается в цитоплазму. Вблизи комплекса ядерной поры капсид приоткрывается и освобождает комплекс ДНК с ДНК-связывающими белками, который проникает в ядро за счет белков – импортинов.
- Транскрипция ранних генов осуществляется клеточной РНК-полимеразой II и приводит к экспрессии ранних белков, которые ответственны за нарушение клеточного цикла инфицированной клетки и модуляции иммунного ответа организма.
- В результате накопления ранних белков начинают экспрессироваться поздние гены, а затем происходит репликация генома вирусной полимеразой
- Накопление вирусной ДНК в ядре зараженной клетки приводит к активации поздних генов что приводит к образованию 5 семейств мРНК, с которых транслируются предшественники капсидных белков.
- Эти белки транспортируются в ядро, где образуются незрелые капсиды. После упаковки в них ДНК предшественники белков капсида процессируются вирусной протеазой.
- Выход зрелых вирионов в межклеточное пространство происходит при лизисе клетки.
- Цикл репродукции аденовирусов в клетке продолжается 14-24 ч.

Репродукция аденовирусов



Антигенная структура аденовирусов

- Гексоны содержат родоспецифический **антиген А, общий для аденовирусов**.
- У основания пентонов имеется **антиген В, по которому аденовирусы делят на три группы**.
- В фибрах присутствуют **антиген С**, определяющий типоспецифические свойства, по нему различают **серовары аденовирусов**.
- Антигенные свойства положены в основу классификации аденовирусов. В настоящее время известно более 100 серотипов аденовирусов млекопитающих, около 50 из которых патогенны для человека.
- В разных возрастных группах обнаруживаются различные типы аденовирусов. Наиболее часто встречаются серовары 3,4,7,8,14,21.
- Пентоны и фибры обуславливают гемагглютинирующие свойства вирусов.
- Некоторые типы аденовирусов вызывают онкогенную трансформацию (опухоли грызунов).



Эпидемиология

- Источник – больной человек до 25-го дня болезни. Может быть вирусоносительство.

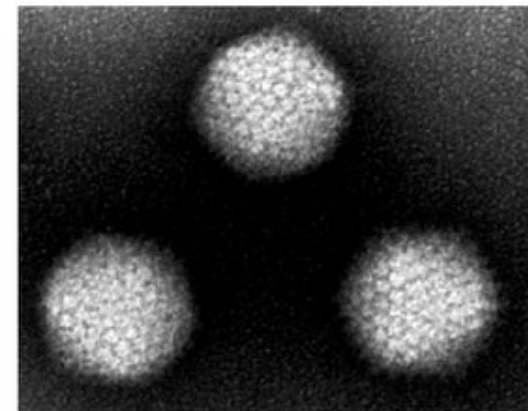


- Механизм передачи аэрогенный и фекально-оральный.
Восприимчивость высокая, особенно у детей. Перенесённое заболевание оставляет типоспецифический иммунитет, возможны повторные заболевания.

Во внешней среде аденовирусы более устойчивы, чем большинство других вирусов человека. Они выдерживают прогревание до 50 С, сохраняются при замораживании и лиофилизации. Устойчивы при pH 5,0-9,0.

Аденовирусные инфекции: патогенез

- первичная репродукция
 - эпителиоциты слизистой
 - дыхательных путей
 - кишечника
 - конъюнктива
 - лимфоидная ткань
 - миндалин
 - мезентеральных лимфоузлов



▼
кровь

▼
эндотелий сосудов

▼
экссудативное воспаление слизистых оболочек

▼
фибринозные плёнки, некроз

ФОРМЫ ИНФЕКЦИИ.

- Различают следующие основные клинические формы аденовирусной инфекции:
- 1) острое респираторное заболевание;
- 2) фарингоконъюнктивальную лихорадку;
- 3) пленчатый конъюнктивит;
- 4) аденовирусную пневмонию. Тяжелые формы аденовирусной инфекции и осложнения (вторичная ангина, пневмония, плеврит, отит) обусловлены наложением бактериальной инфекции (смешанная бактериально-вирусная инфекция) или являются обострением хронических сопутствующих заболеваний.



- **Лихорадка.** Температура тела достигает 39-40°C и сохраняется до 5-10 дней. У многих больных как правило умеренно увеличены периферические лимфатические узлы, особенно передне- и заднешейные, иногда - подмышечные и паховые. В периферической крови при неосложненных формах болезни - нормоцитоз, реже - лейкопения, СОЭ не увеличена. В целом для аденовирусных заболеваний характерна сравнительно небольшая интоксикация при сравнительно длительной невысокой лихорадке и резко выраженном катаральном синдроме.



- **Ринофарингит.** Значительно чаще развивается ринофарингит или ринофаринготонзиллит. Редко возникают признаки ларингита, трахеита и бронхита. Бронхит, острый ларинготрахеобронхит наблюдается у детей младшего возраста. Характеризуется осиплостью голоса, появлением грубого "лающего" кашля, развитием стенотического дыхания. Нередко возникает синдром ложного крупа, при котором (в отличие от дифтерийного) афонии не бывает.



- **Конъюнктивит.** Катаральные двусторонние конъюнктивиты возникают у 1/3 больных, однако начинаются нередко как односторонние. Пленчатые конъюнктивиты встречаются преимущественно у детей дошкольного возраста.

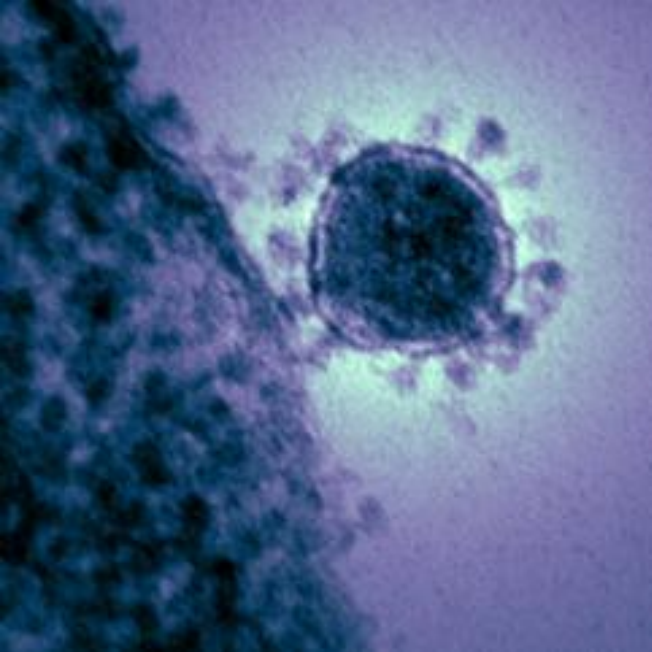


Гиперемия и
зернистость задней
стенки глотки



Лабораторная диагностика

- *Исследуемые материалы:* отделяемое, смывы и мазки из носа, зева, задней стенки глотки и конъюнктивы, испражнения, кровь, секционный материал. Клинический материал подвергают предварительной очистке и концентрации, при необходимости добавляют антибиотики.
- *Методы:*
 - *Экспресс-методы* – для быстрого прямого обнаружения аденовирусов и их антигенов в испытуемых образцах, начиная с 1-ых дней болезни. Используют МИФ, ИФА, ЭМ, ИЭМ, ПЦР.
 - *Вирусологический метод* – выявление, изоляция и последующая идентификация выделенного аденовируса. Используют для эпидемиологических и научных целей.
 - *Серологический метод* – применяется в поздние сроки заболевания или ретроспективно.



Коронавирусы

Коронавирусы ([лат.](#) *Coronaviridae*) — семейство [вирусов](#), включающее [РНК](#)-содержащие вирусы, объединённые в два подсемейства – *Letovirinae* и *Orthocoronavirinae*.

- Семейство содержит оболочечные вирусы с инфекционной односегментной **линейной одноцепочечной РНК позитивной полярности**.
- Название связано со строением вируса, [шиповидные отростки](#) которого напоминают [солнечную корону](#).
- У людей коронавирусы могут вызвать целый ряд заболеваний – от легких форм острой респираторной инфекции до тяжелого острого респираторного синдрома (ТОРС).

Таксономия коронавирусов

Порядок: Nidovirales

Семейство: *Coronaviridae*

Семейство *Coronaviridae* включает в себя **2** подсемейства (*Letovirinae* и *Orthocoronavirinae*) и **46** видов.

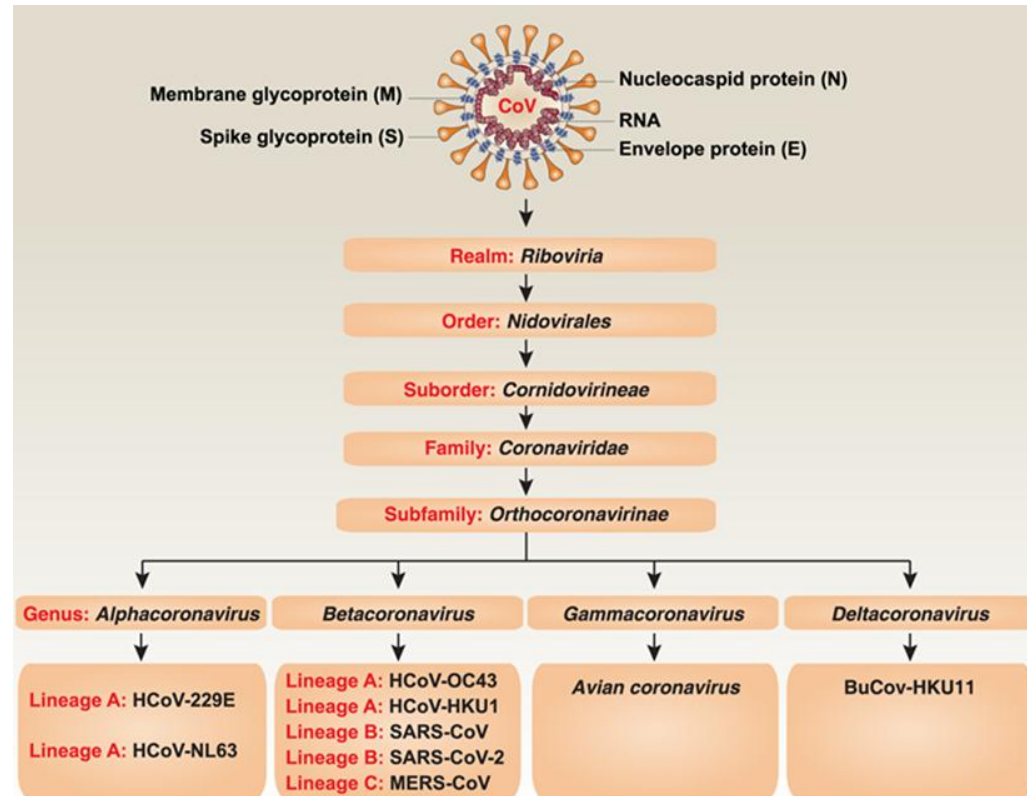
Подсемейство: *Orthocoronavirinae*
подразделяется на **4** рода:

Род Alphacoronavirus (14 подродов и 19 видов)

Род Betacoronavirus (5 подродов и 14 видов)

Род Gammacoronavirus (3 подрода и 6 видов)

Род Deltacoronavirus (3 подрода и 7 видов)

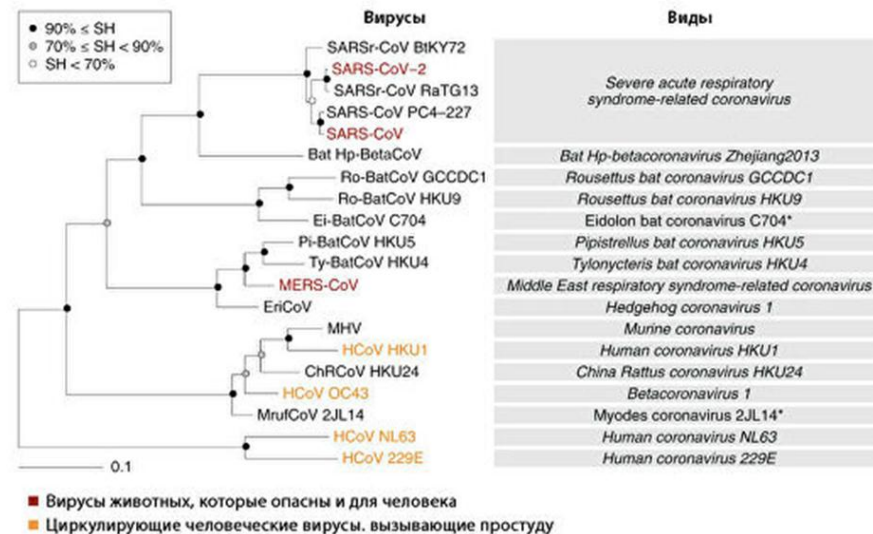


История изучения коронавирусов человека



- Коронавирус человека впервые был выделен D. Tyrrell и M. Bynoe в 1965 году от больных ОРВИ.
- В последующее время коронавирусы почти не привлекали внимание исследователей, пока в Китае в 2002—2003 годах не была зафиксирована вспышка атипичной пневмонии или тяжёлого острого респираторного синдрома (ТОРС), англ. **severe acute respiratory syndrome, SARS**). Заболевание было вызвано вирусом SARS-CoV. В результате болезнь распространилась на другие страны, всего заболело 8273 человека, 775 умерло (летальность 9,4 %).
- в 2012 году были зарегистрированы первые случаи ближневосточного респираторного синдрома (англ. **Middle East respiratory syndrome, MERS**), возбудителем которого является вирус MERS-CoV. В 2015 году в Южной Корее произошла вспышка MERS, в ходе которой заболело 183 человека, умерло 33 (летальность 18 %).
- В декабре 2019 года в Китае началась вспышка пневмонии, вызванная новым вирусом 2019-nCoV. Вскоре она распространилась на другие страны.

Коронавирусы человека



В настоящее время (май 2020г) известно 7 коронавирусов, поражающих человека:

1. [HCoV-229E](#) — [Alphacoronavirus](#), впервые выявлен в середине 1960-х годов;
2. [HCoV-NL63](#) — [Alphacoronavirus](#), возбудитель был выявлен в Нидерландах в 2004 году;
3. [HCoV-OC43](#) — [Betacoronavirus A](#), возбудитель выявлен в 1967 году;
4. [HCoV-HKU1](#) — [Betacoronavirus A](#), возбудитель обнаружен в Гонконге в 2005 году;
5. [SARS-CoV](#) — [Betacoronavirus B](#), возбудитель [тяжёлого острого респираторного синдрома](#), первый случай заболевания которым был зарегистрирован в 2002 году;
6. [MERS-CoV](#) — [Betacoronavirus C](#), возбудитель [ближневосточного респираторного синдрома](#), [вспышка которого](#) произошла в 2015 году;
7. [SARS-CoV-2](#) — [Betacoronavirus B](#), выявленный во второй половине 2019 г., вызвавший [пандемию пневмонии](#) нового типа [COVID-19](#) и к весне 2020 г. ставший всемирной проблемой.

Строение коронавирусов

Вирион подсемейства *Coronavirinae* имеет сферическую форму диаметром **120–160 нм**.

Вирионы всех коронавирусов снабжены **липидной оболочкой с булавовидными пепломерами длиной 5–10 нм, формируемыми тримерами белка S (spike)**.

У представителей *Beta-coronavirus* подрода **A** имеется дополнительный поверхностный гликопротеин — **гемагглютинин-эстераза (HE)** — обладающий одновременно гемагглютинирующей и эстеразной активностью.

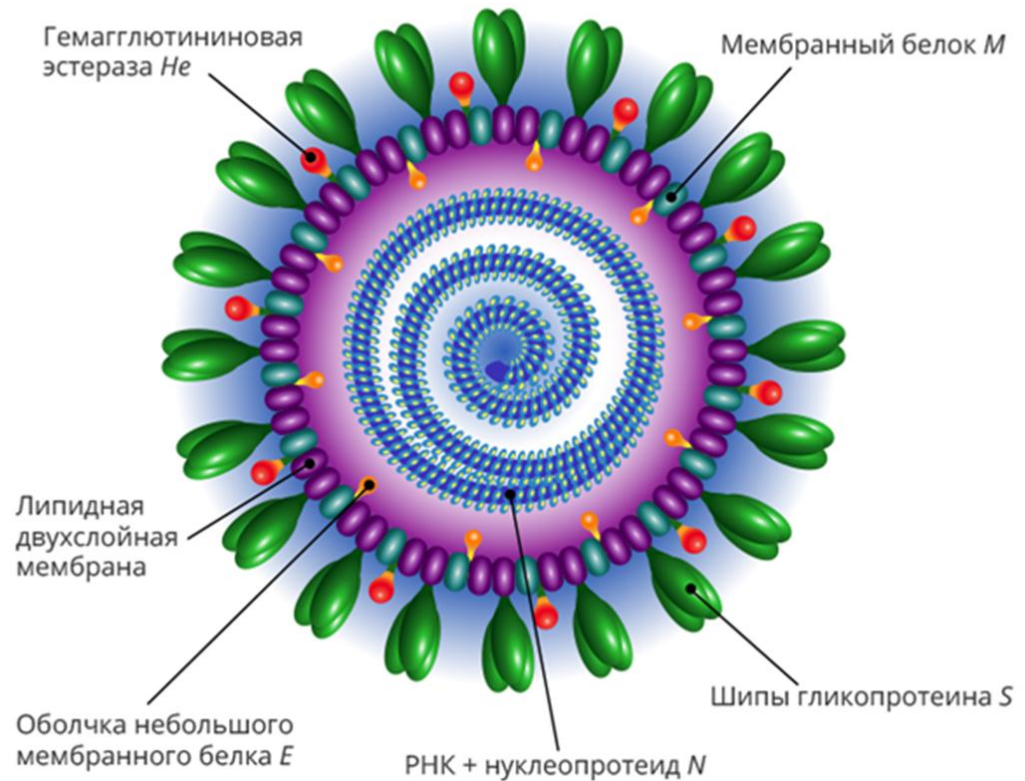
У вируса SARS-CoV-2 отсутствует белок HE.

Белок M является трансмембранным.

Пентамеры белка E, выявленные в количестве всего нескольких копий на вирион (только у *Coronavirinae*), способны формировать **ионные каналы** и представляют собой важный фактор вирулентности.

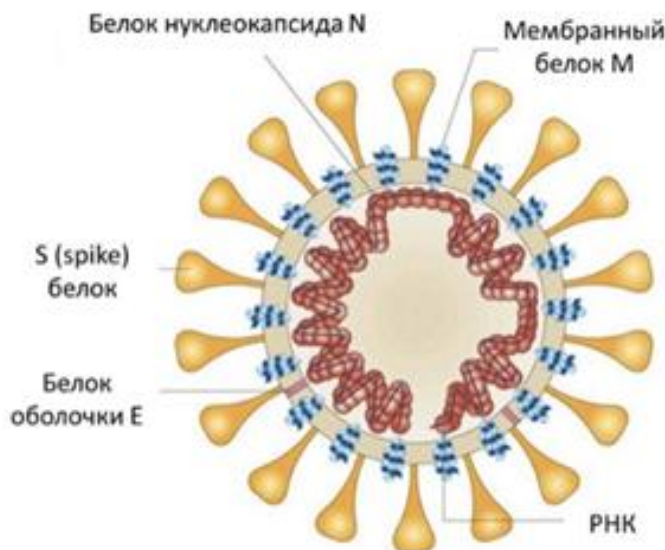
Нуклеокапсид (60–70 нм) имеет спиральную симметрию и формируется фосфорилированным белком N в комплексе с вирионной РНК.

Коронавирус Класс IV по классификации Балтимора



Модель поперечного сечения вируса SARS-CoV-2, у которого отсутствует белок Hemagglutinin esterase (HE)

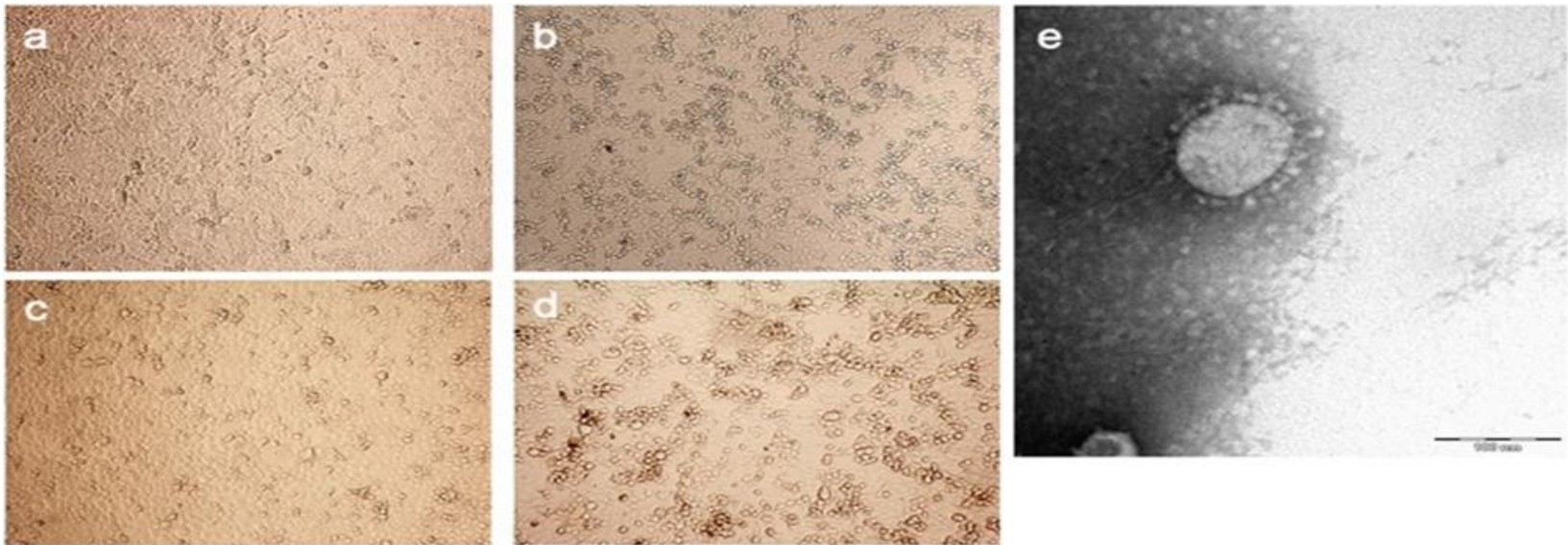
Коронавирусы – схема строения вириона



- Сферические частицы диаметром 120 нм;
- Оболочка вириона содержит булавовидные отростки (S, spike);
- Белки оболочки E;
- Мембранный белок M;
- Нуклеокапсидный белок N;
- Геном +РНК длиной примерно 30000 нт;
- +РНК содержит кэп структуру и полиА последовательность.

Культивирование вируса SARS-CoV-2

- Культивация вирусов может проводится только в специальных лабораториях 2-го и 3-его уровня биологической безопасности (BSL-3).
- Вирус размножается в **клеточных культурах Vero и LLC-MK2.**
- Полученный от больных биологический материал (мокрота, фекалии и др.) заражаются клеточные культуры, **через 96 часов наблюдается цитопатическое действие.**

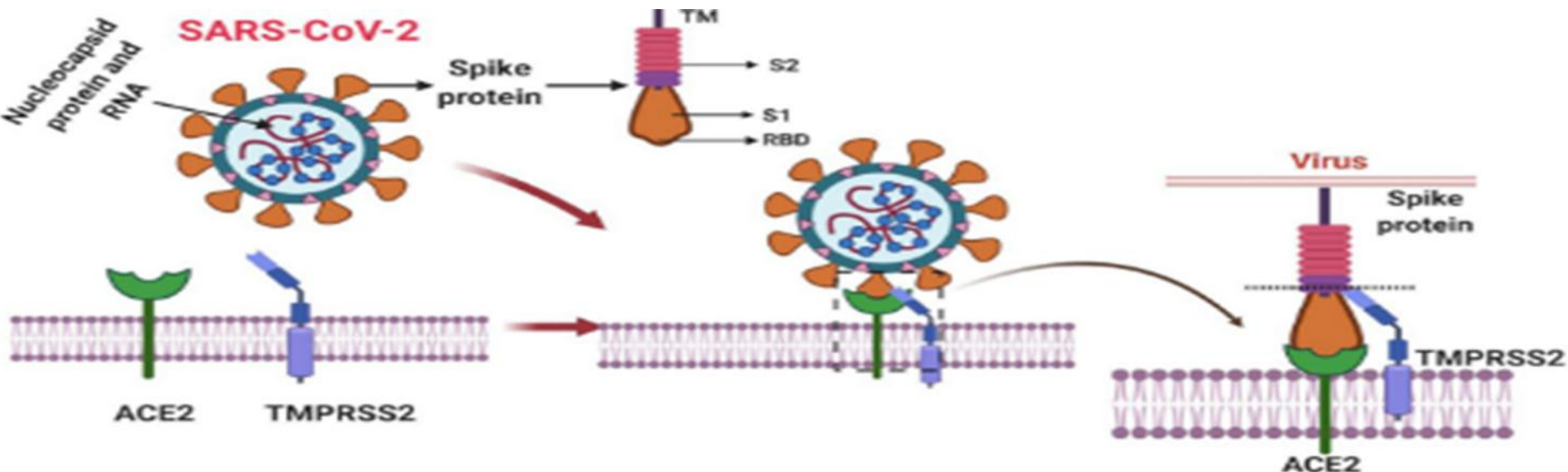


a: VERO; c: LLC-MK2 – незараженные клетки

e - электронная микроскопия вируса

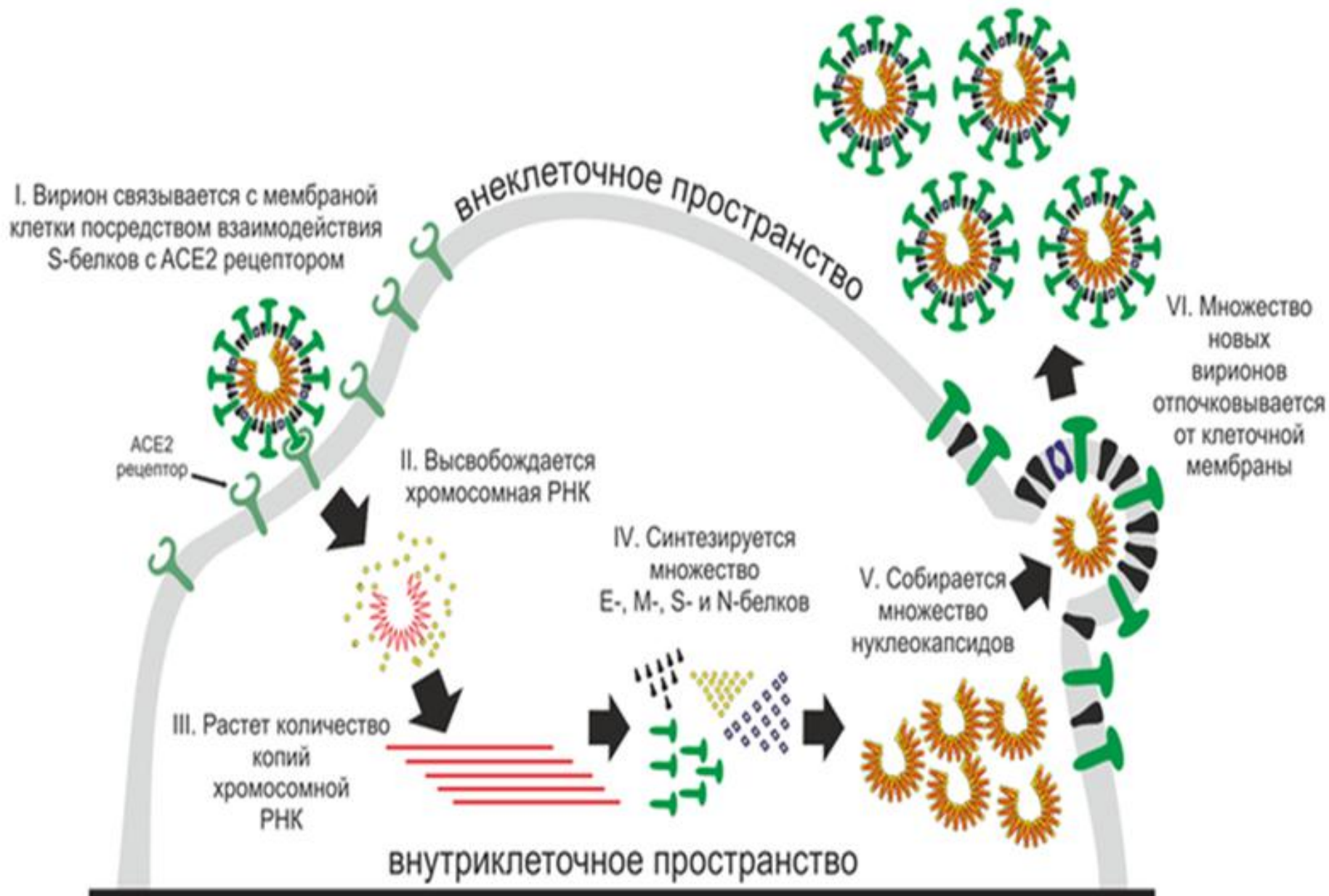
b: VERO; d: LLC-MK2 – через 10 дней после заражения

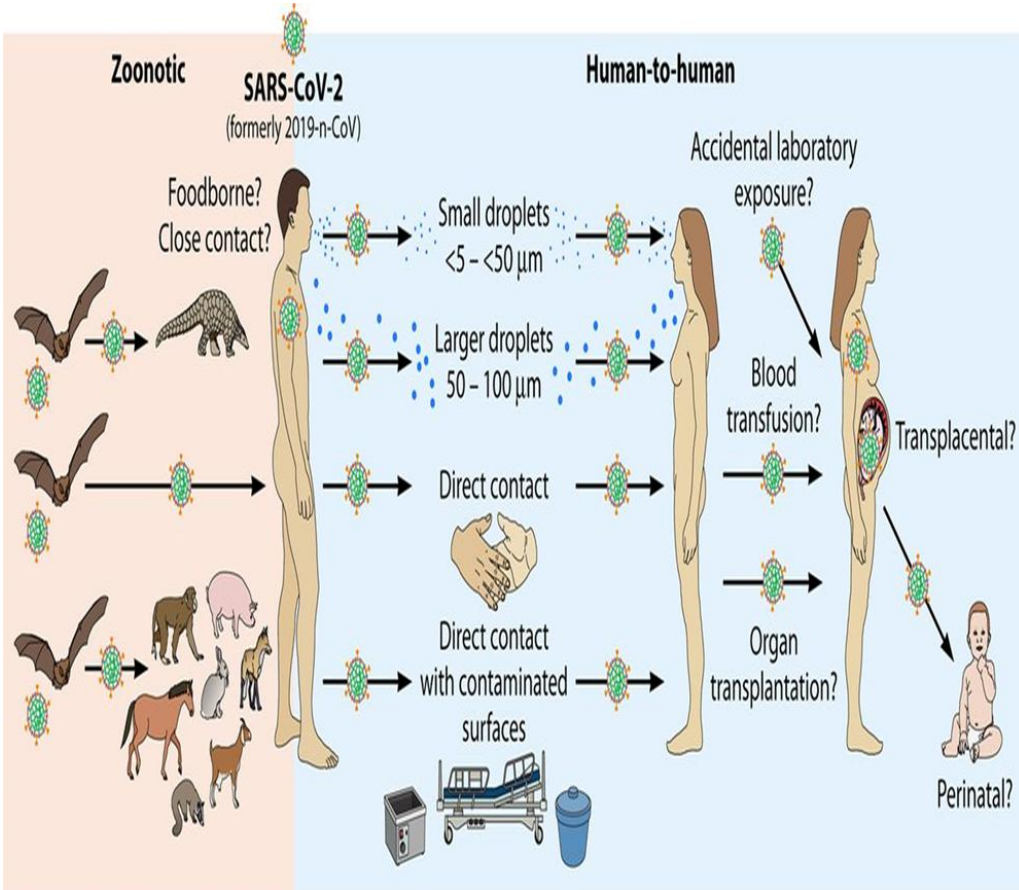
Проникновение коронавируса в клетку



- Проникновение SARS-CoV-2 в клетку-мишень начинается со специфического взаимодействия субъединицы S1 спайкового гликопротеина вируса с клеточным рецептором — ангиотензинпревращающим ферментом 2-го типа (ACE2 — angiotensin-converting enzyme 2).
- До прикрепления к поверхности клетки мишени субъединицы S1 и S2 спайкового белка вируса связаны ковалентно, а после прикрепления — протеолитически расщепляются клеточной трансмембранной сериновой протеазой 2-го типа (TMPRSS2 — transmembrane protease serine 2).
- После высвобождается ранее находившийся внутри второй субъединицы S-белка гидрофобный пептид слияния (S2-FP — fusion peptide in S2 subunit), который индуцирует слияние вирусной и клеточной мембран, и нуклеокапсид проникает в цитоплазму клетки.
- У вирусов SARS-CoV имеется дополнительный клеточный рецептор — CD147. Механизм проникновения в клетку с использованием рецептора CD147 такой же, как и при проникновении через АПФ2. Рецептор CD147 относится к семейству иммуноглобулинов

Жизненный цикл вируса SARS-CoV-2

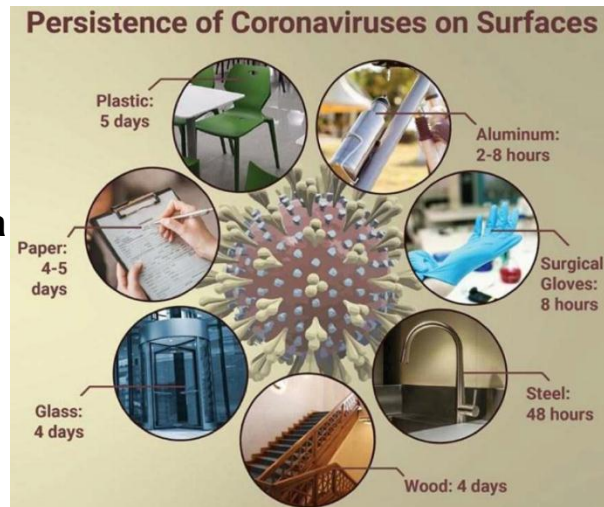




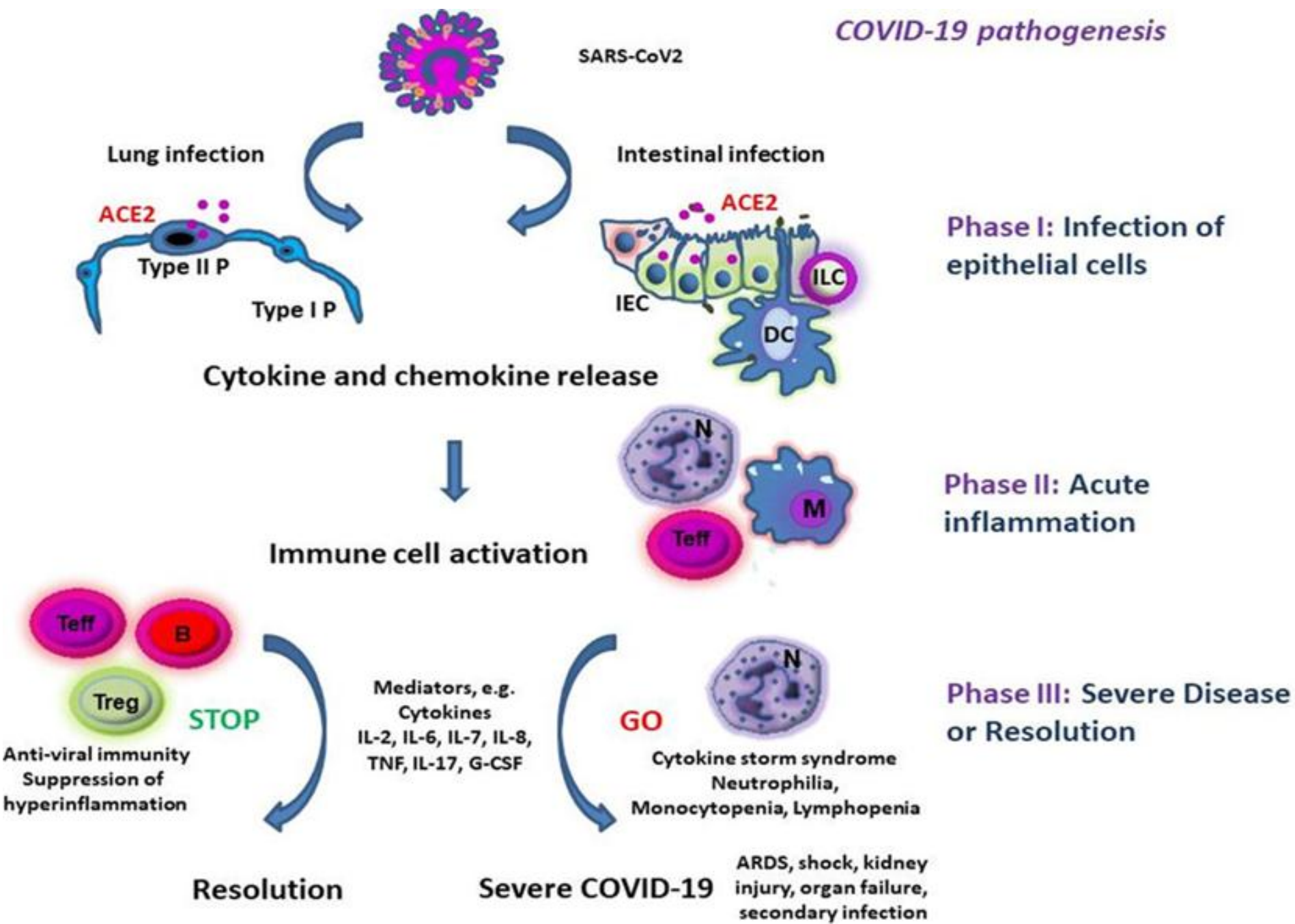
Эпидемиология коронавирусных инфекций и COVID-19 инфекции

- **Источниками** коронавирусных инфекций могут быть больной **человек и животные**.
- Возможные **механизмы передачи**: **воздушно-капельный, воздушно-пылевой, фекально-оральный, контактный**.
- Заболеваемость растёт зимой и ранней весной. В структуре **ОРВИ** госпитализированных больных коронавирусная инфекция составляет в среднем **12 %**.
- **Иммунитет** после перенесённой болезни **непродолжительный**, как правило, не защищает от реинфекции.
- О широкой распространённости коронавирусов свидетельствуют специфичные антитела, выявленные у 80 % людей.
- Некоторые коронавирусы заразны до проявления симптомов.

Выживаемость коронавирусов на различных поверхностях



Основные этапы патогенеза COVID-19 инфекции



Патогенез и основные закономерности поражения органов и систем (1)

- Воздушно-капельным, воздушно-пылевым или контактным путем вирус попадает в организм человека. Вирус при дыхании адсорбируется в дыхательных путях на уровне **7–8-й генерации бронхов**.
- Выбор клеток для пролиферации в организме биологического хозяина связан для вируса SARS-CoV-2 с наличием тропных рецепторов вируса и клетки. Это белки к ферменту **АПФ2** или **трансмембранный гликопротеин CD147**, которые имеются на эндотелиальной и эпителиальной альвеолярной поверхности, а также присутствуют на энтероцитах слизистой оболочки тонкой кишки, что и объясняет частые диспепсические нарушения у больных после инфицирования SARS-CoV-2.
- В легких **наиболее уязвимы альвеолоциты 2-го типа**, которые несмотря на то, что составляют 1/20 поверхности альвеол, определяют баланс воздушности и гидратации легочной ткани. Они наиболее метаболически активные клетки и наиболее уязвимы в процессе воспаления с развитием респираторного дистресс-синдрома (РДС).
- Важным аспектом универсальности легочных повреждений, является **активация альвеолярных макрофагов с выбросом провоспалительных цитокинов**, в том числе IL-6, IL-8, фактора некроза опухоли-а (TNF-а), а также группы хемоаттрактантов, стимулирующих перемещение моноцитов и нейтрофилов из крови через эндотелий и альвеолярный эпителий (**«цитокиновый шторм»**) .

Патогенез и основные закономерности поражения органов и систем (2)

- Процессы протекают на фоне **интенсивной вирусной активности**, которая происходит как в эндотелии, так и эпителиальных клетках. В первую очередь страдают альвеолоциты-2, что нарушает гармонизацию процессов вентиляции и перфузии с накоплением жидкости в альвеолах.
- Лейкоциты являются источником **лейкотриенов, фактора агрегации тромбоцитов, протеаз, оксидантов**. Эта реакция освобождения биологически активных и агрессивных компонентов клеток вызывает **выпадение фибрина в альвеолах, образование гиалиновых мембран, микротромбообразование** в сосудистом русле легких.
- Развивается острый **респираторный дистресс-синдром – РДС**, который завершается первичной гипоксемией, нарушением вентиляционной функции и дренажа бронхиального дерева, где начинается отек и нарушение функции мерцательного эпителия. Дальнейшему прогрессированию процессов и развитию пневмонии благоприятствует присоединение вторичной бактериальной микрофлоры.
- Пневмония может развиваться и без РДС и носить обратимый характер, что позволяет избежать смерти в острый период, но оставить серьезное **осложнение в виде организованного фиброза легких**.

Влияние SARS-Cov-2 на различные органы

Офтальмологические:

Слезотечение
Конъюнктивит
Хемоз конъюнктивы

Гематологические:

COVID-коагулопатия

Пульмонологические:

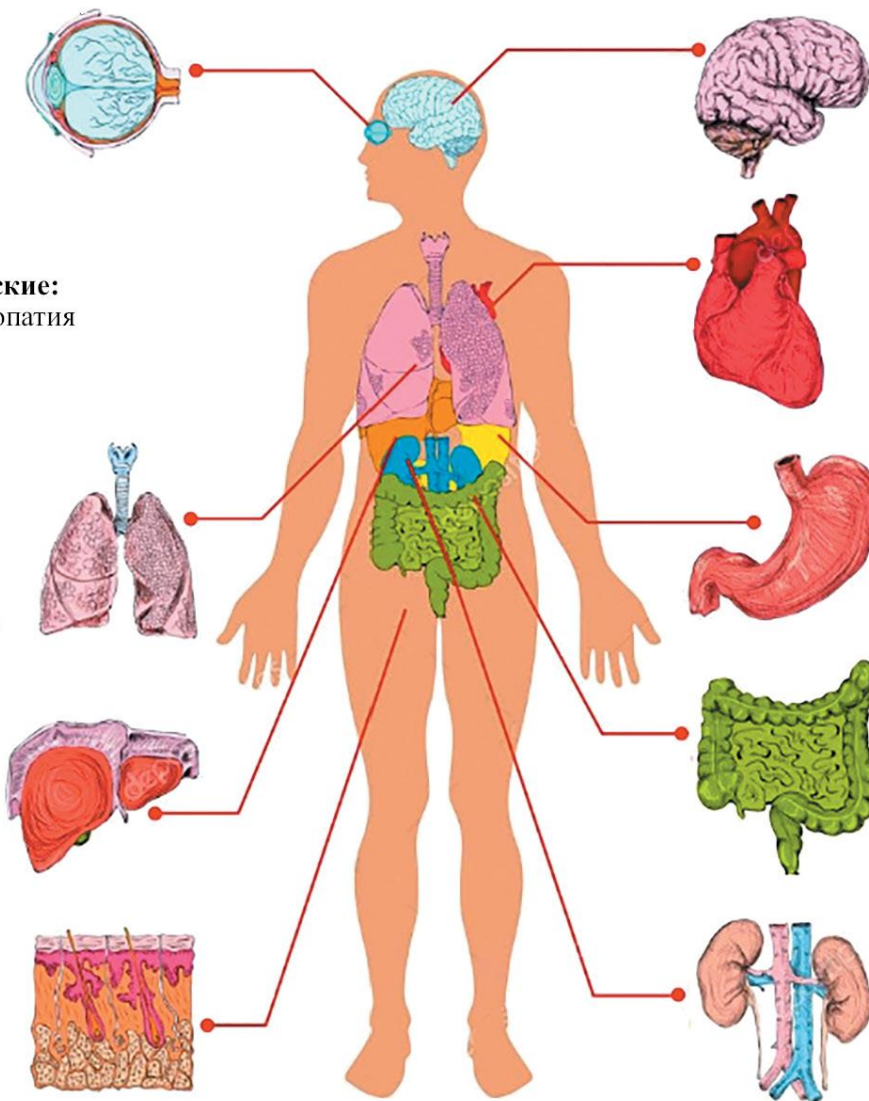
Пневмония
Острый РДС
Дыхательная недостаточность

Печеночные:

Синдром цитолиза
Гипербилирубинемия
Гипоальбуминемия

Дерматологические:

Разнообразные экзантемы
Вторичные изменения
на фоне «коагулопатических
событий»



Неврологические:

Головная боль
Невропатия
Энцефалопатия
Цереброваскулярные «события»
Вертиго
Гипо-/аносмия
Гипо-/агевзия

Сердечно-сосудистые:

Аритмии
Миокардит
Перикардит
Острый коронарный синдром
Сердечная недостаточность

Гастроинтестинальные:

Диспептический синдром
Абдоминальная боль

Нефрологические:

Острое почечное повреждение
Острый тубулярный некроз

Клинические проявления COVID 19-инфекции

- Для инфекции, вызываемой вирусом SARS-CoV-2, инкубационный период составляет 1—14 дней.
- Инфекция может протекать бессимптомно, в лёгкой форме и в тяжёлой форме, с риском смерти.
- Симптомы развиваются в среднем на 5—6 день с момента заражения. Пациенты с лёгкими симптомами обычно выздоравливают в течение недели. В среднем длительность симптомов не превышает 20 дней.
- Проявляется в трёх основных клинических формах:
 - ✓ ***острая респираторная вирусная инфекция лёгкого течения с наличием симптомов инфекции верхних дыхательных путей (в большинстве случаев);***
 - ✓ ***пневмония без угрозы для жизни;***
 - ✓ ***тяжёлая пневмония с острым респираторным дистресс-синдромом.***
- Особенностью болезни являются двусторонние изменения по типу «матового стекла», затрагивающие в основном нижние отделы лёгких и реже средний отдел правого лёгкого.
- У трети пациентов развивается **острый респираторный дистресс-синдром**. При остром респираторном дистресс-синдроме могут обнаруживаться также тахикардия, тахипноэ или цианоз, сопровождающий гипоксию.
- Также на фоне инфекции возможны дыхательная недостаточность, сепсис и септический (инфекционно-токсический) шок.

Симптомы COVID 19-инфекции

Частые симптомы:

Лихорадка
Потеря аппетита
Повышенная утомляемость
Потеря обоняния

Одышка

Кашель

Влажный кашель

Боль в мышцах

В тяжёлых случаях:

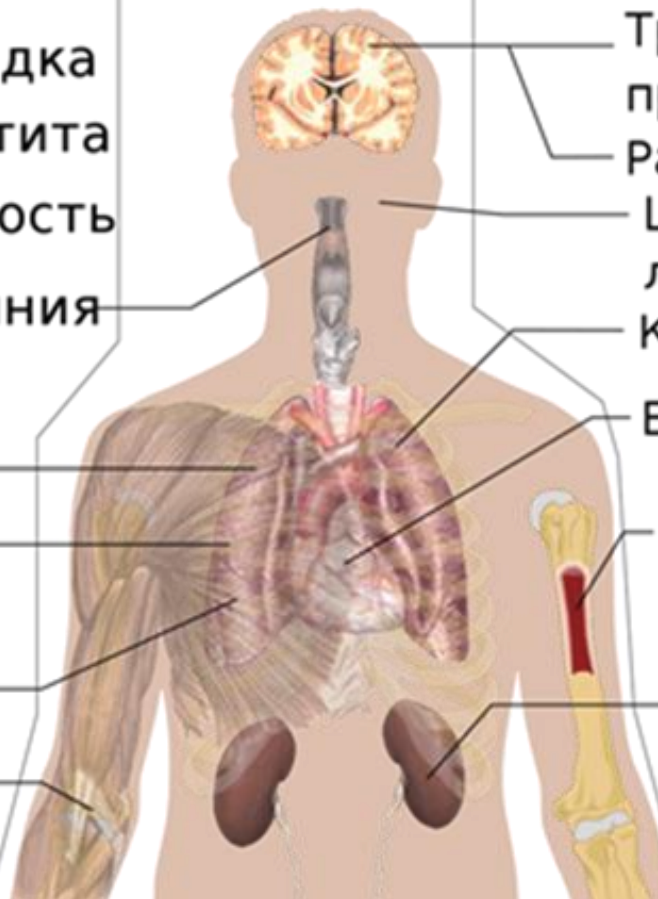
Трудности с пробуждением
Растерянность
Цианоз («синюха» лица и губ)
Кашель с кровью

Боль в грудной клетке

Снижение кол-ва лейкоцитов в крови

Почечная недостаточность

Высокая температура



Диагностика COVID-19 инфекции



Screening criteria

- History of travel (2 weeks prior)
- Contact with patients

COVID-19 diagnosis criteria

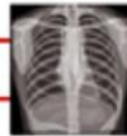
Clinical Features

- Fever
- Fatigue
- Dry cough
- Dyspnea
- Myalgia
- Breathlessness

Screening laboratory tests

- ↓ Lymphocyte
- ↓ White cell count
- ↑ CRP and ESR
- ↑ CPK and LDH
- ↑ ALT/AST
- ↑ prothrombin time
- ↑ creatinine, D-dimer

Imaging



- Chest X-ray:**
 - Bilateral infiltrates
- CT imaging:**
 - Infiltrates
 - Ground glass opacities
 - Sub segmental consolidation

Molecular examination

- Real time-PCR
- Next-generation sequencing
- Quantitative RT-PCR
- rtRT-PCR
- RT-iiPCR

Immunoassay

- Immunofluorescence assay
- Direct fluorescent antibody
- Semiconductor Quantum dots
- Nucleocapsid protein detection assay
- Protein chip

Лабораторная диагностика Covid-19 инфекции

Лабораторная диагностика Covid-19 инфекции проводится в двух основных направлениях:

1. Выявление вируса – обнаружение его нуклеиновой кислоты (методом ПЦР), обнаружение его антигена (методом ИФА) и культивирование вируса (заражение чувствительной клеточной культуры с последующей индикацией и идентификацией).

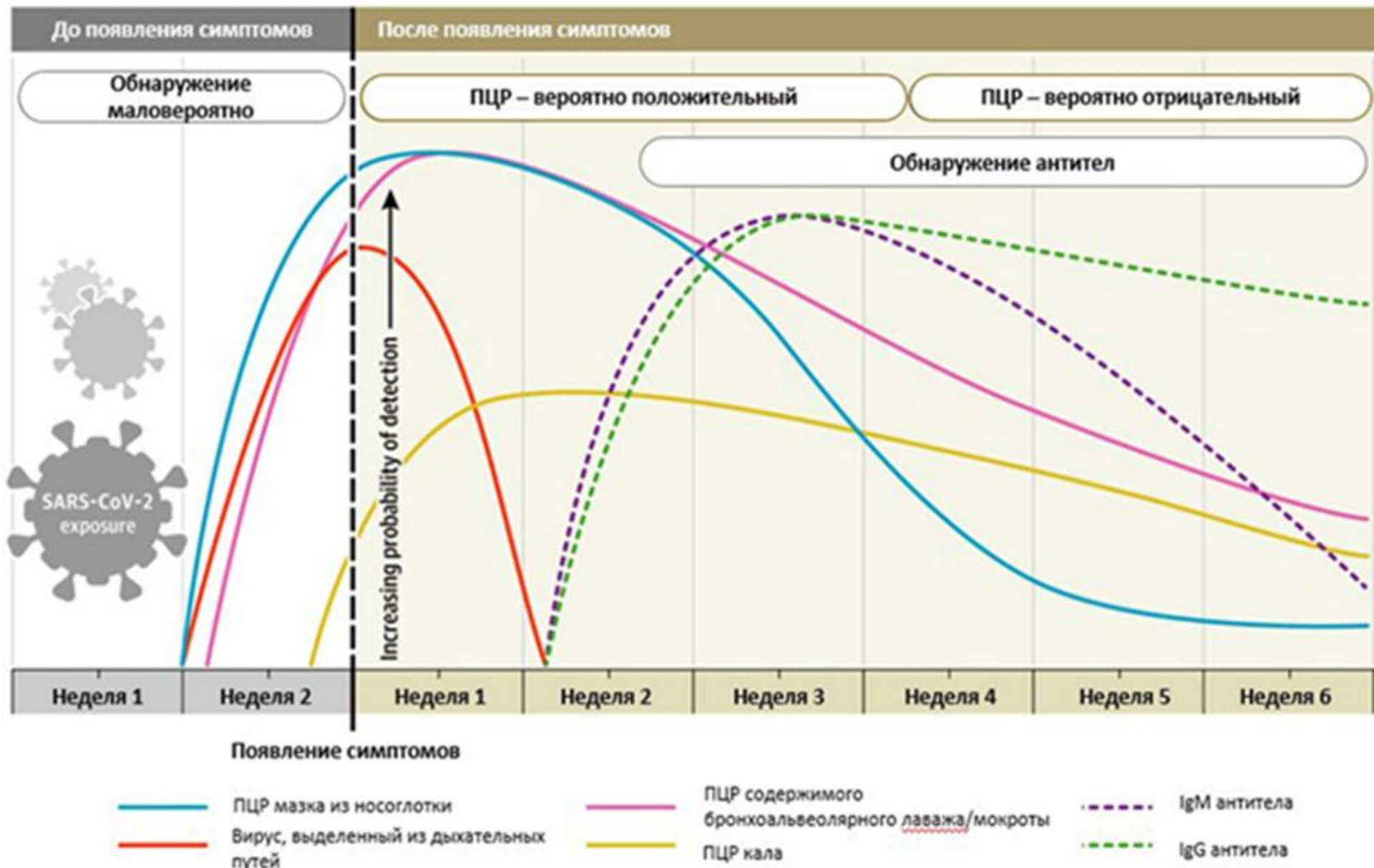
***ПЦР** – метод амплификации нуклеиновых кислот является основным методом диагностики COVID 19-инфекции*

***Тест на антиген** – используется при необходимости срочного диагноза с применением иммунохроматографических методов.*

***Культивирование вируса** – не используется в рутинных исследованиях, так как требует специальных условий.*

2. Определение антител в сыворотке больного – через неделю после появления первых симптомов заболевания против антигенов SARS-CoV-2 появляются антитела (IgA, IgM и IgG), которые определяются иммуноферментным и др. методами. Имеет вспомогательное значение для текущей инфекции, однако обнаружение иммуноглобулинов класса G имеет принципиально важное значение для установления факта перенесенной ранее инфекции.

Расчетное изменение во времени в диагностических тестах для выявления инфекции SARS-CoV-2 относительно появления симптомов



Этиотропное

В настоящее время выделяют следующие препараты этиологической направленности:

- фавипиравир;
- ремдесивир;
- умифеновир;
- интерферона-альфа.



Целесообразно назначение в ранние сроки, не позднее 7-8 дня от начала болезни.

В условиях ограниченности доказательной базы по лечению COVID-19 использование препаратов в режиме «off-label» базируется на международных рекомендациях, согласованных экспертных мнениях, основанных на оценке степени пользы и риска.

Лекарственные препараты, которые запрещено или нежелательно принимать с этиотропной терапией COVID-19 можно посмотреть на сайте <https://www.covid19-druginteractions.org> (QR-код – ссылка на сайт)

Патогенетическое

- глюкокортикоиды не рекомендуется использовать при легкой и умеренной тяжести COVID-19;
- назначение препаратов низкомолекулярного гепарина (НМГ) всем госпитализированным пациентам*;
- амбулаторно при среднетяжелой форме назначаются прямые пероральные антикоагулянты или НМГ*;
- ингибиторы ИЛ-6 и ИЛ-1 β , ингибиторы янус-киназ и ИЛ-17 назначаются при наличии специфических патологических изменений в легких по данным рентгенологических исследований;
- достаточное количество жидкости; при выраженной интоксикации показаны энтеросорбенты;
- инфузионная терапия на фоне форсированного диуреза у пациентов в тяжелом состоянии (с осторожностью);
- при необходимости зондовое питание с использованием стандартных и полуэлементарных смесей;
- мукоактивные препараты с целью улучшения отхождения мокроты;
- бронхолитическая ингаляционная терапия бронхообструктивного синдрома.

Симптоматическое

- купирование лихорадки;
- комплексная терапия ринита / ринофарингита;
- комплексная терапия бронхита.

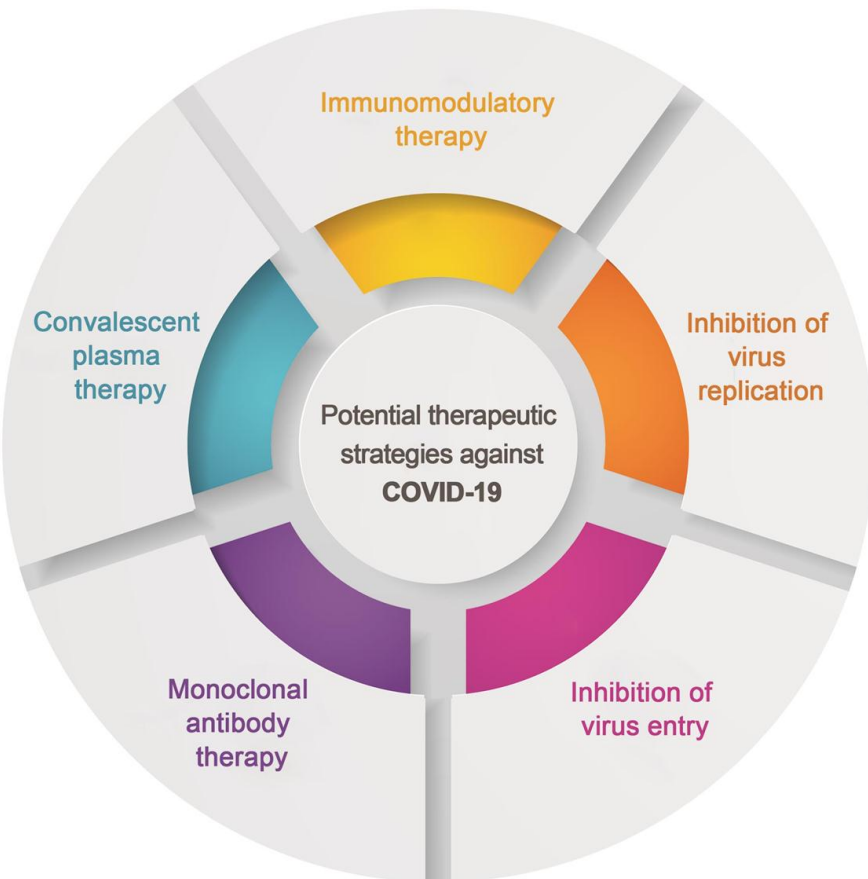
Жаропонижающие назначают при температуре выше 38,0-38,5 °C.

При плохой переносимости лихорадочного синдрома, головных болях, повышении артериального давления и выраженной тахикардии (особенно при наличии ишемических изменений или нарушениях ритма) жаропонижающие используют и при более низких цифрах.

Наиболее безопасным препаратом является парацетамол.

*При отсутствии абсолютных противопоказаний, дозы препаратов представлены в Приложении 7-1, Приложении 7-2, Приложении 7-3.

Этиотропное лечение Covid-19 инфекции



<i>Drug class</i>	<i>Molecules</i>
Antiviral drugs	Remdesivir Lopinavir-ritonavir Favipiravir Others (umifenovir, ribavarin, oseltamivir)
Repurposed as antiviral drugs	Chloroquine/hydroxychloroquine ± azithromycin Nitazoxanide Ivermectin Doxycycline Nafamostat, camostat
Immunomodulatory drugs	Steroids Tocilizumab, sarilumab Interferon-1 Bevacizumab Fingolimod Eculizumab Ulinastatin Itolizumab
Adjunctive therapies	Anticoagulant (LMWH/UFH)

Разработка вакцин от COVID-19

Различные типы вакцин

Различают три основных подхода к разработке вакцин в зависимости от того, что используют для иммунизации: **цельный** вирус или бактерию; **фрагменты** микроорганизма, вызывающие иммунный ответ; только **генетический материал**, содержащий код для синтеза конкретных белков, а не цельный вирус.

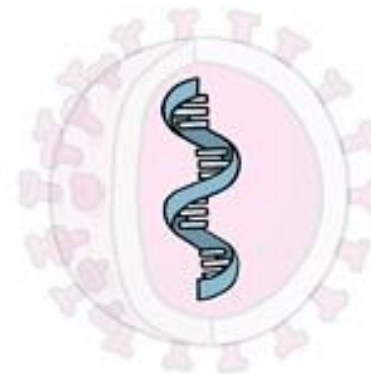
Различают три основных подхода к созданию вакцин в зависимости от того, что используют для иммунизации:



цельный вирус или бактерию;



фрагменты микроорганизма, вызывающие иммунный ответ;

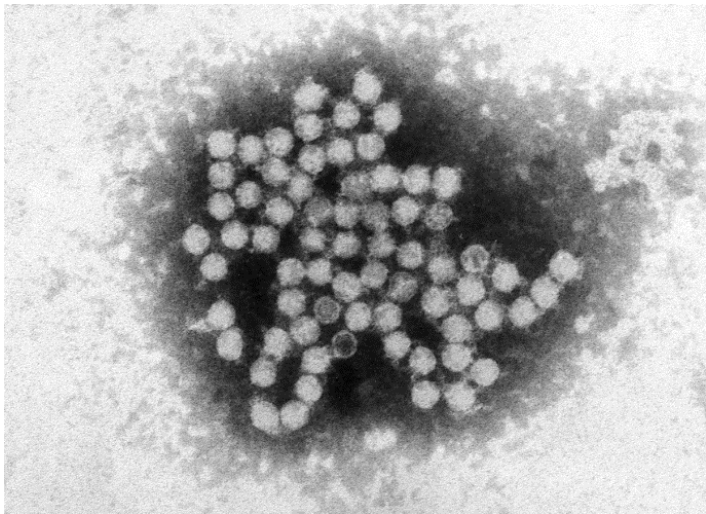


только генетический материал.

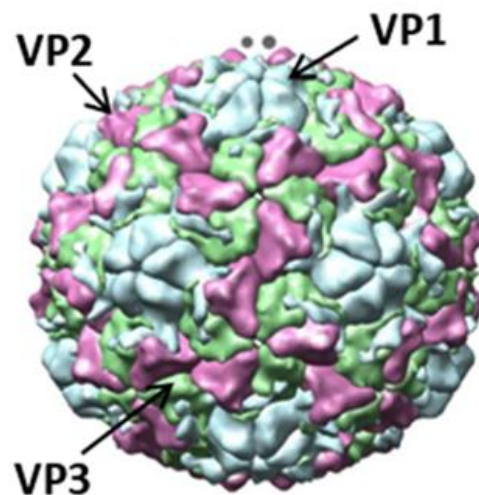
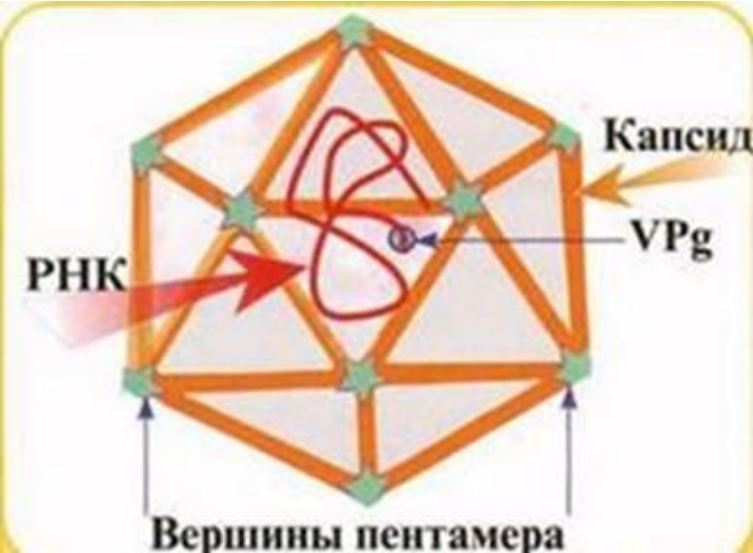
Вакцины против COVID-19

- Начатая до начала пандемии COVID-19 разработка вакцин против коронавирусных заболеваний, таких как тяжёлый острый респираторный синдром (SARS) и ближневосточный респираторный синдром (MERS), позволила сформировать знания о структуре и функции коронавирусов; эти знания позволили ускорить разработку различных вакцинных технологий в начале 2020 года.
- ВОЗ признает, что темпы разработки вакцины от COVID-19 беспрецедентны. Как правило, это дорогостоящий, сложный и длительный процесс, требующий сотен миллионов долларов инвестиций и многих лет испытаний для подтверждения того, что вакцина безопасна и эффективна. Обычно для выпуска новых вакцин на рынок требуется 10-15 лет, сейчас же компании планируют сократить этот срок до года-полутора
- По состоянию на 19 августа 2021 в число вакцин, **одобренных Всемирной организацией здравоохранения для экстренного применения**, вошли препараты **Pfizer/BioNTech, Moderna, AstraZeneca, Johnson&Johnson, Sinopharm и Sinovac.**
- По состоянию на 23.03.2021, в список вакцин, **зарегистрированных или одобренных как минимум одним национальным регулятором, включено 17 вакцин.**
- Многие страны внедриli планы поэтапной вакцинации населения. По этим планам приоритет отдаётся тем, кто подвержен наибольшему риску осложнений, например, пожилым людям и тем, кто подвержен высокому риску заражения и передачи, например, медицинским работникам.

Риновирусы



- Риновирусы (от греческого $\rho\acute{\iota}\varsigma$ rhis «носа»,) является наиболее распространенным вирусным инфекционным агентом в организме человека и является преобладающей причиной простуды.
- Риновирусная инфекция распространяется при температурах 33–35 ° C (91–95 ° F), таких как температура в носу.
- Риновирусы принадлежат к **роду Enterovirus семейства Picornaviridae**.
- Существует **3 вида** риновирусов:
 - ✓ Rhinovirus A [syn. Human rhinovirus A]
 - ✓ Rhinovirus B [syn. Human rhinovirus B]
 - ✓ Rhinovirus C [syn. Human rhinovirus C]
- Эти три вида включают около **160 серотипов** риновирусов человека, которые различаются в зависимости от их поверхностных белков.
- Они литические по своей природе и являются одними из самых маленьких вирусов с диаметром около 30 нанометров.



Строение риновирусов

- Вирионы имеют сферическую форму и кубический тип симметрии. **Размер 20–30 нм.**
- **Геном** энтеровирусов представлен **несеgmentированной однонитевой молекулой плюс-РНК**, связанной с белком VPg.
- Вирусная плюс-РНК в инфицированной клетке выступает в качестве иРНК и кодирует синтез полипротеина, который в последующем расщепляется на отдельные белки.
- Снаружи геном окружен **капсидом в виде двадцатигранника**, по типу кубической симметрии.
- Капсид состоит из **32 капсомеров и 12 пятиугольников (пентамеров)**. В состав капсида входят **белки VP1, VP2, VP3, VP4**.
- Белки VP1, VP2 и VP3 формируют наружную поверхность капсида, а белок VP4 находится с внутренней стороны капсида.
- **Суперкапсидной оболочки нет.**

Репродукция и антигенные свойства риновирусов

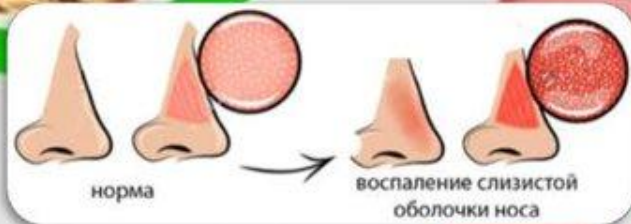
- Риновирусы классифицируют на две большие группы по способности к репродукции в клетках приматов.
- Риновирусы **группы Н** размножаются и вызывают цитопатические изменения в ограниченной группе диплоидных клеток человеческого эмбриона и специальной линии (R) клеток HeLa.
- Риновирусы **группы М** размножаются и вызывают цитопатические изменения в клетках почек обезьян, почек эмбриона человека и различных перевиваемых клеточных линиях человеческих клеток.
- По структуре единственного **типоспецифического Аг** выделяют **113 серогрупп**. Группоспецифический Аг отсутствует.

Эпидемиология

- В условиях умеренного климата риновирусная инфекция встречается в течении всего года.
- Риновирусы обуславливают 25% всех ОРВИ.
- Источником инфекции является больные и вирусоносители
- Пути распространения – воздушно-капельный. Возможно через инфицированные предметы.

ПАТОГЕНЕЗ И ПАТОМОРФОЛОГИЯ

- Клетки-мишени для риновирусов — эпителиоциты слизистой носа.
- При ослаблении иммунитета активизируется бактериальная микрофлора → появлению тяжелых осложнений болезни — воспаления среднего уха, бронхов, легких.
- После перенесенной инфекции развивается непродолжительный типоспецифический иммунитет.



КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Симптом	Риновирус
Инкубационный период	1-6 дней
Начало заболевания	Острое, с заложенностью носа, сухостью и саднением в носоглотке, небольшим общим недомоганием. Развивается катаральный ринит с обильным серозным, а затем слизистым отделяемым.
Лихорадка	температура ниже 38,0С
Симптомы общей интоксикации (головная боль, потливость, ломота во всем теле, слабость и т.д.)	Слабые или отсутствуют
Кашель	Кашель со скудным отделением мокроты, усиливающийся в горизонтально положении



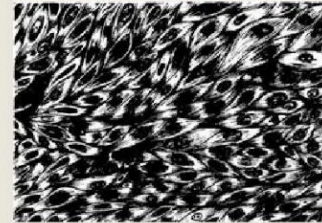
Диагностика риновирусной инфекции

Лабораторная диагностика:

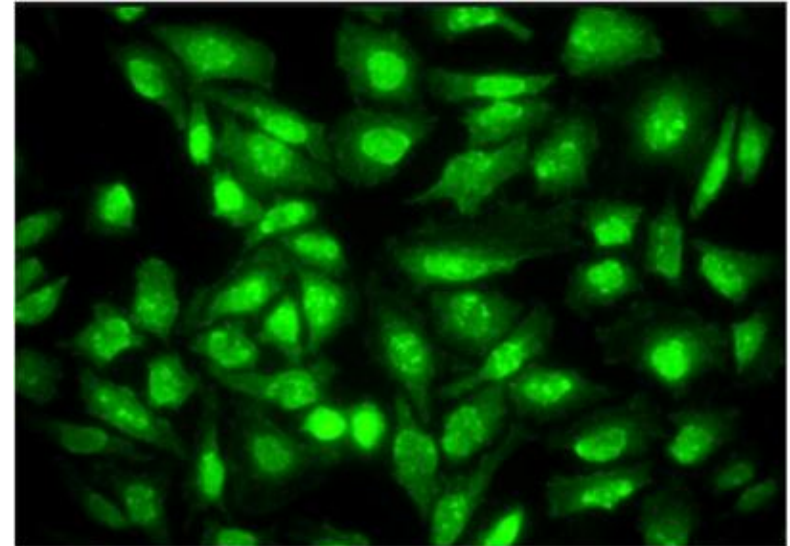
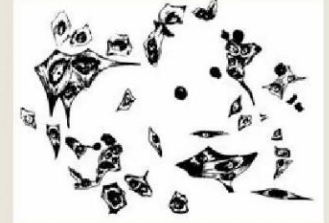
- 1) выделение вирусов на культурах клеток, зараженных отделяемым носовых ходов;
- 2) экспресс-диагностика — иммунофлюоресцентный метод; позволяет обнаружить вирусный антиген в цитоплазме эпителиальных клеток слизистой оболочки.

Индикация репродукции вируса в культуре ткани по цитопатическому действию (ЦПД)

Интakтная монослойная культура клеток



Зараженная культура (ЦПД, дегенерация)

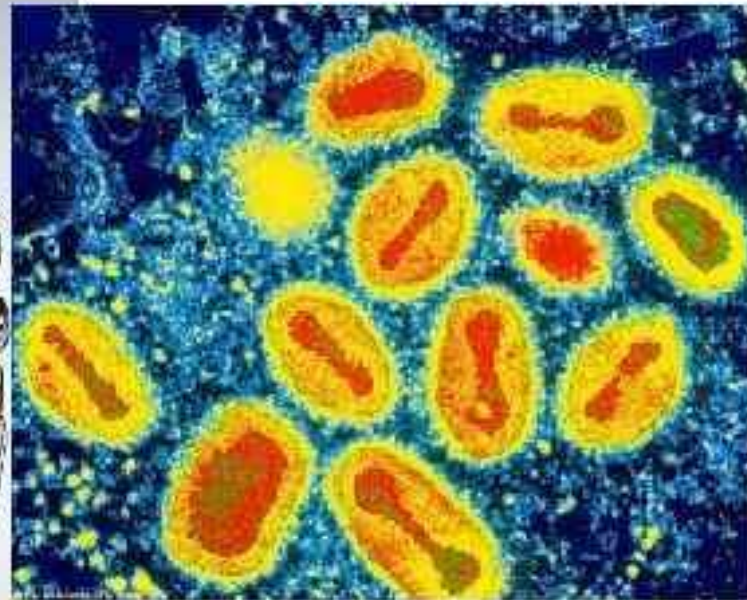


РИФ

Таблица 2. Дифференциальная диагностика острых респираторных заболеваний [17]

Признак	Грипп	Парагрипп	Аденовирусная инфекция	Респираторно-синцитиальная инфекция	Риновирусная инфекция	Микоплазменная инфекция
Начало	Острое	Постепенное, реже острое	Острое, постепенное	Острое, постепенное	Острое	Чаще постепенное, реже острое
Внешний вид	Гиперемия лица, склерит	Обычный	Обычный, конъюнктивит	Обычный	Гиперемия крыльев носа	Обычный
Интоксикация	Выраженная	Слабовыраженная или отсутствует	Умеренная	Слабовыраженная или умеренная	Отсутствует	Умеренная
Головная боль	Сильная	Слабая или отсутствует	Умеренная	Слабая или отсутствует	Отсутствует	Умеренная
Лихорадка	Высокая	Субфебрильная	Высокая, длительная	Фебрильная, субфебрильная	Отсутствует	Высокая, длительная
Слабость	Выраженная	Слабовыраженная	Умеренная	Слабовыраженная	Отсутствует	Умеренная
Боли в мышцах	Умеренные	Отсутствуют	Отсутствуют	Отсутствуют	Отсутствуют	Слабые, реже умеренные
Боли в глазных яблоках	Умеренные	Отсутствуют	Отсутствуют	Отсутствуют	Отсутствуют	Отсутствуют
Головокружение, обмороки	Бывают	Нет	Нет	Нет	Нет	Редко головокружение
Рвота, тошнота	Не часто	Нет	Нет	Нет	Нет	Бывает
Катаральный синдром	Умеренный, на 1–2-е сут	Ярко выраженный	Выраженный	Выраженный	Выраженный	Умеренный или слабый
Кашель	Сухой	Сухой, глухой, «лающий»	Влажный	Сухой, реже влажный с астматическим оттенком	Чиханье	Сухой, реже влажный
Насморк	Заложенность носа	Заложенность носа	Ринорея	Умеренный ринит	Выраженный	Слабовыраженный
Поражение зева	Гиперемия со сплошным оттенком	Слабая гиперемия	Разлитая гиперемия, фолликулы на задней стенке глотки	Слабая гиперемия	Редко слабая гиперемия	Гиперемия задней стенки глотки

ПОКСВИРУСЫ .ВИРУС ОСПЫ ЧЕЛОВЕКА.



Натуральная оспа-особо опасная высококонтагиозная острая инфекционная болезнь, которая вызывается вирусом *Variola major* (летальность 20—40 %, по некоторым данным — до 90 %) и *Variola minor* (летальность 1—3 %), характеризуется воздушно-капельным (пылевым) путем передачи, двухволновой лихорадкой, резкой интоксикацией, этапным возникновением на коже и слизистых оболочках густого везикуло-пустулезного сыпи, после чего остаются рубцы.



История оспы

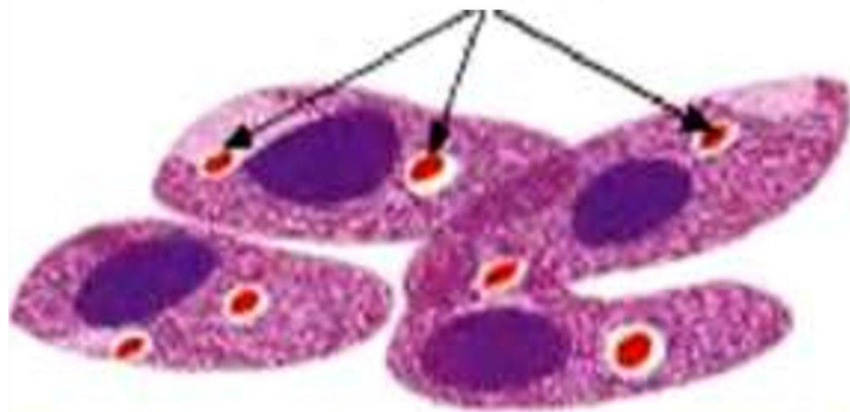


Мумия Рамзеса V, умершего в 1157 году до н.э., хранится в каирском археологическом музее в стеклянном коробе. Администрация и египетские власти всячески препятствуют попыткам ученых сделать генетический анализ оспин, опасаясь за сохранность экспоната.

- В книге «Smallpox and Its Eradication» ВОЗ относит начало оспенных вспышек к глубокой древности: «Как только земледелие позволило значительно увеличить человеческую популяцию, могли появиться первые случаи. Вполне возможно, это произошло около 6000 лет назад. Скорее всего, они возникли в Древнем Египте или Индии».
- Родиной оспы могла стать Месопотамия в V тысячелетии до нашей эры. Оттуда вирус легко мог распространиться на другие древние государства, в том числе на Египет.
- Археологические находки позволяют сделать вывод, что оспой болели уже в III веке до н.э.: папирусы с описанием похожей болезни датируются 3730–3710 годами до н.э. Кроме того, были найдены древнеегипетские мумии со следами, очень похожими на оспины. Эти находки позволяют предположить, что оспой люди болели по крайней мере в течение 2000 лет.

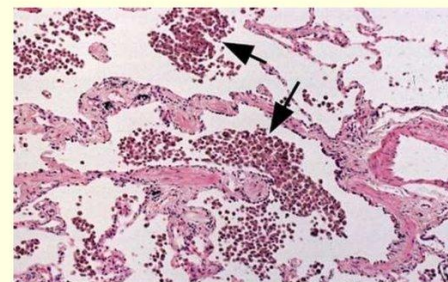
- В 1892 году Г. Гварниери обнаружил в гистологических срезах роговицы кролика, зараженного оспенным материалом, внутриклеточные включения величиной от 1--4 до 10 мкм, имеющие шаровидную или серповидную форму. В 1906 году Э. Пашен, применив специальный метод окраски, выявил в содержимом пузырьков вирусные корпускулы.

Тельца Гварниери

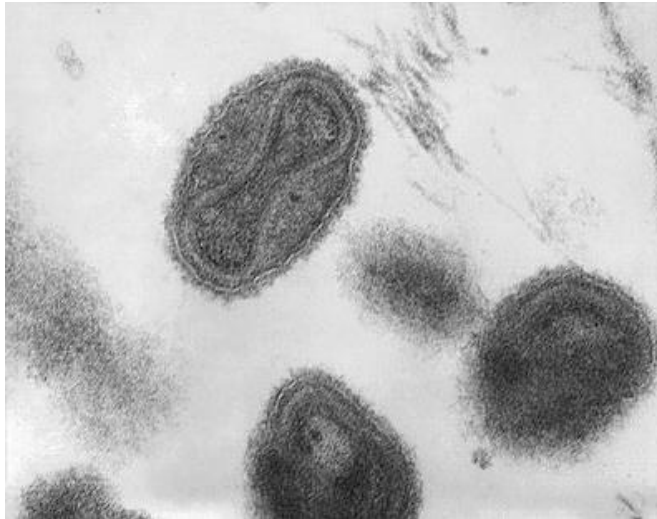


Цитоплазматические (околоядерные) включения описал Г.Гварниери (1892 г.), выявив их на срезах из роговицы заражённого кролика.

Тельца Пашена - вирионы
вируса оспы



Вирус натуральной оспы - таксономия



- Ви́рус натурáльной о́спы (лат. Variola virus) — вид вирусов из семейства поксвирусов (Poxviridae).
- Различают два типа вируса: Variola major, являющийся основным возбудителем натуральной оспы, и Variola minor. Поражает исключительно человека.

Царство:

[*Bamfordvirae*](#)

Тип:

[*Nucleocytoviricota*](#)

Класс:

[*Pokkesviricetes*](#)

Порядок:

Chitovirales

Семейство:

[*Поксвирусы*](#)

Род:

[*Ортопоксвирусы*](#)

Вид:

Вирус натуральной оспы

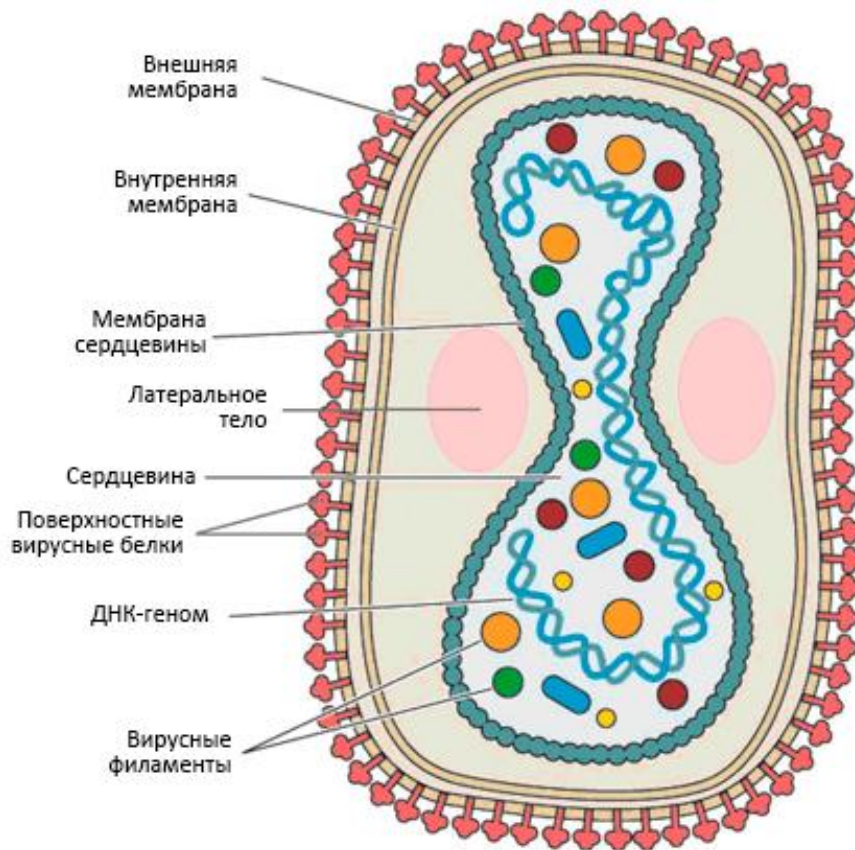
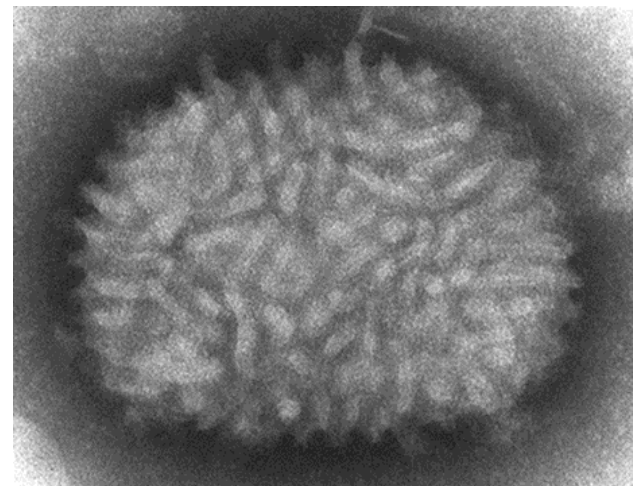
Международное научное
название

Variola virus

Строение вируса оспы

- Вирусы оспы — наиболее крупные из всех вирусов животных. Под электронным микроскопом они выглядят как большие овальные (кирпичеобразные) частицы размером около 250-350х200-270 нм.
- В структуре вирусов оспы различают три основных компонента: двояковогнутую сердцевину, овальные боковые тела и оболочку вириона.
- Сердцевину вириона составляют ДНК и связанные с ней белки. Сердцевина окружена гладкой мембраной (толщиной около 5 нм), снаружи покрытой слоем вертикально уложенных и плотно прилегающих друг к другу цилиндрических субъединиц (5х10 нм).
- Вогнутость сердцевины с обеих сторон занята овальными образованиями (неизвестной природы), называемыми боковыми телами. Они как бы сдавливают сердцевину, придавая ей форму двояковогнутого диска, имеющего на разрезе вид гантели.
- Вирионы заключены в липопротеиновую супероболочку, которая имеет толщину 20—30 нм и содержит липиды клетки и вирусспецифические белки.
- Вирионы большинства вирусов оспы окружены слоем беспорядочно расположенных трубчатых структур, придающих им характерный вид.
- Эти структуры состоят из сферических субъединиц диаметром около 5 нм. Субъединицы построены из молекул протеина или гликопротеина.

Схема строения и электронная микроскопия вируса натуральной оспы



Культивирование

Вirus культивируется в куриных эмбрионах, на хорионлантоисной оболочке – образуются вирусные бляшки – оспины. Культивируют также в первичных и перевиваемых культурах клеток человека и животных с характерным ЦПД в виде очаговой дегенерации.

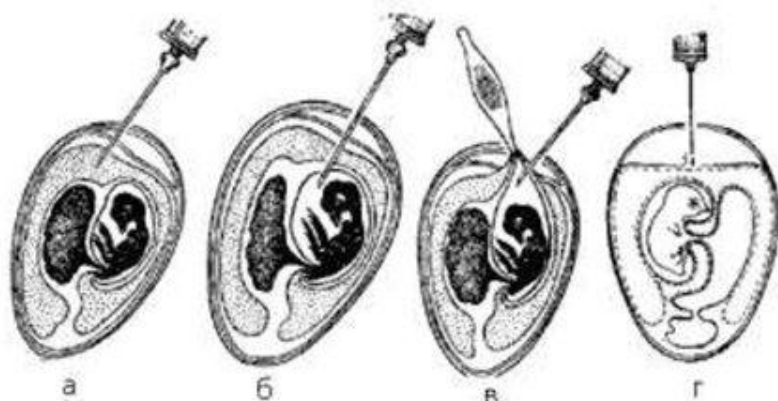


Рис. 4.23. Оспины на хорионлантоисной оболочке куриного эмбриона, зараженного вирусом натуральной оспы (по С. С. Маренниковой)

Антигены

Вирус натуральной оспы имеет 4 антигена:

- нуклеопротеиновый (NP) антиген вызывает образование вируснейтрализующих антител;
- растворимые L (термолабильные) и S (термостабильные) антигены обладающие преципитирующими и комплементсвязывающими свойствами.
- Гемагглютинин - гликопротеин, выявляют в реакции гемагглютинации.
- Вирус натуральной оспы имеет общий антиген с вакциной против оспы (коровьей оспы) и эритроцитами человека групп А и АВ.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

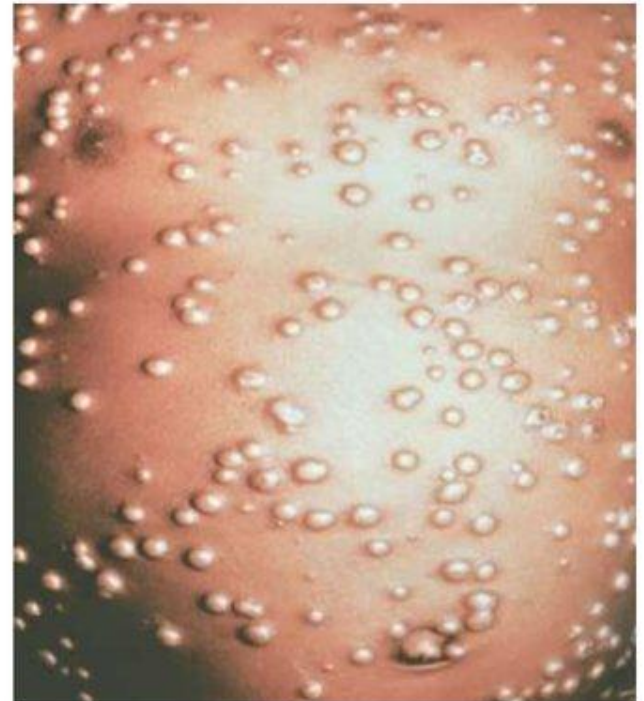
Источник инфекции: больной человек.

Пути заражения: **воздушно-капельный; воздушно-пылевой; контактно-бытовой** при соприкосновении с вещами больного, загрязненными слюной, гноем, корочками с пораженных наружных покровов, калом и мочой, содержащих вирус.

В связи с высокой контагиозностью, тяжестью течения и большой летальностью болезнь относится к особо опасным карантинным инфекциям. До глобальной ликвидации была широко распространена в странах Азии, Африки и Южной Америки и Европы.

Патогенез и клиника

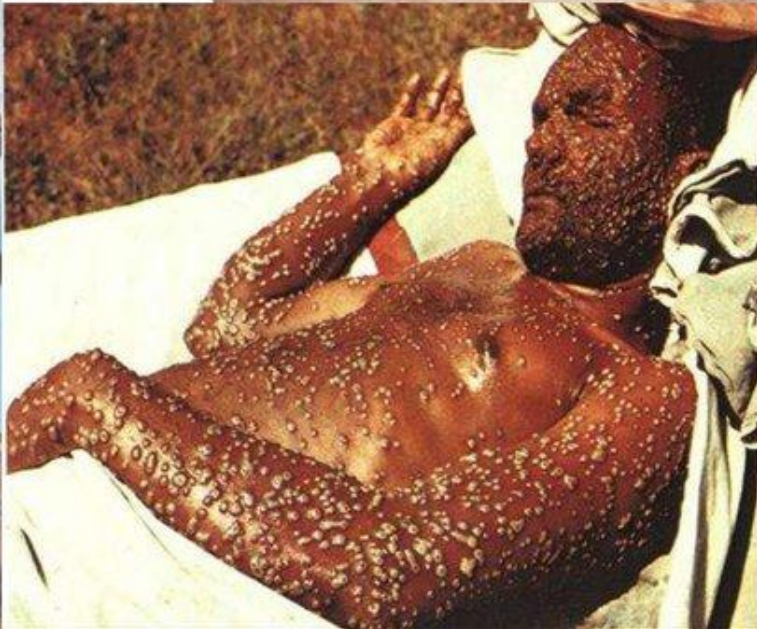
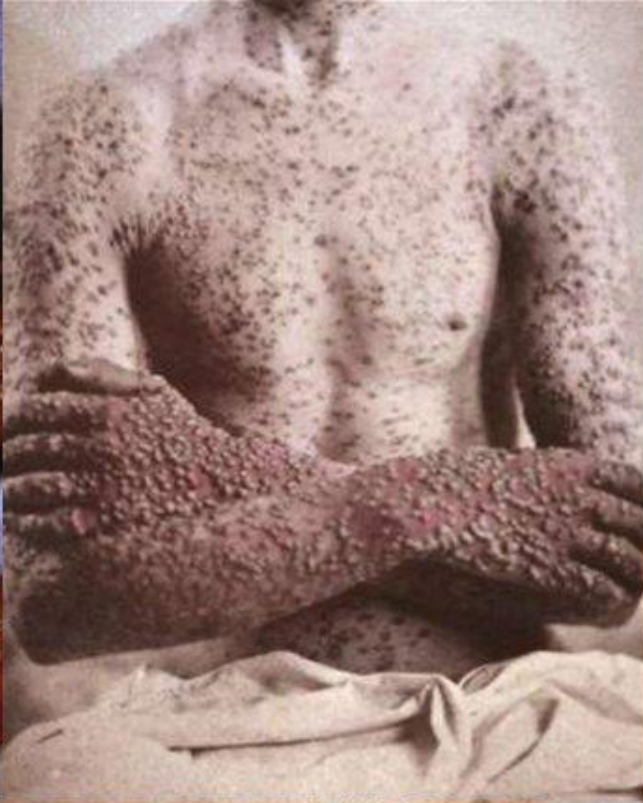
Входные ворота – слизистая оболочка верхних дыхательных путей. Первичное размножение вируса происходит в лимфоидной ткани глоточного кольца, затем проникает в кровь, в эпидермис. Инкубационный период 8-18 дней. Заболевание начинается остро: головная боль, лихорадка, боли в мышцах. Через 2-4 дня на слизистой оболочке полости рта и коже появляется характерная сыпь. В своем развитии сыпь проходит стадии **макулы** (пятна) – **папулы** (узелока)– **пузырька** (везикулы многокамерные) – **пустулы** (гнойничка), затем образуется корочка (струп), после отпадения корочки остается рубец (рябина). Иммунитет пожизненный.



Формы болезни

Различают три формы болезни :

- Первая, так называемая **типичная оспа**, характерна тем, что вначале сыпь имеет вид красных пятнышек размером с булавочную головку. Затем они очень быстро увеличиваются в размере. На месте покраснения образуются пузырьки, наполненные жидкостью. Через 6–8 дней туда проникают микробы, и пузырьки наполняются гнойным содержимым. Позднее гнойники подсыхают, и образуются корки, которые впоследствии отваливаются.
- Более тяжелой является **сливная оспа**, при которой сыпь сливается в единое целое.
- Наиболее опасна третья форма оспы — **геморрагическая (знаменитая «черная оспа» — variola nigra** — возникала примерно у 2% заболевших, преимущественно взрослых). В этом случае возникают большие зоны подкожных кровоизлияний, покрывающие лицо, руки и ноги».
- Смертность от оспы оценивается в среднем в 30%. Наиболее смертоносной была геморрагическая форма, которая уносила жизни 75–100% заболевших (особенно тяжело она протекала у беременных). Высокая смертность была среди маленьких детей до 5 лет.



ИММУНИТЕТ

У переболевших формируется стойкий пожизненный иммунитет, обусловленный появлением вируснейтрализующих АТ, интерферонов и активацией факторов клеточного иммунитета.

Борьба с оспой

- Давно было замечено, что переболевшие оспой повторно ею не заболевали, поэтому появилась идея прививать болезнь с помощью инокуляций или, как их стали называть позже, **вариоляций (variolation)**. Считается, что первые вариоляции появились в VIII веке н.э. в Индии и в X веке в Китае.
- Прививали оспу по-разному: самым распространенным способом было занесение с помощью ножа или иглы с ниткой содержимого оспенных пузырьков больного под кожу здорового человека; иногда вскрывали оспенный пузырек и, смочив его содержимым кусочек материи, касались им ноздрей прививаемого.
- Наиболее популярны вариоляции были в Азии (в Африке их тоже практиковали вплоть до 1970-х годов). Прививать оспу начали в том числе и потому, что в этих регионах высоко ценилась красота, а вариола оставляла безобразные шрамы на теле выживших. Однако вариоляции были сопряжены с риском: привитые иногда тяжело заболевали, бывало и умирали.
- В Европе об оспенных прививках не знали вплоть до XVIII века. В Старый Свет вариоляции «привезла» жена английского посла леди Мэри Монтегю, которая узнала о них во время поездки в Турцию в 1716–1718 годах (скорее всего, вариоляции появились в Турции благодаря кавказским женщинам, которые очень ценились в султанских гаремах), и первой из европейцев привила своих детей. Постепенно они стали практиковаться по всей Европе, позже — в Америке.

Вольтер «Философские письма»

«У черкесских женщин с незапамятных времен существует обычай прививать оспу своим детям, даже с шестимесячного возраста: им делается надрез на руке и в этот надрез вводится пустула, аккуратно снятая с тела другого ребенка. Пустула эта производит в руке, в которую она введена, такое же действие, как дрожжевая закваска в куске теста: она вызывает брожение и распространяет по всей крови свои характерные свойства; нарывчики ребенка, которому привили эту искусственную оспу, служат для прививки той же болезни другим детям; таков почти постоянный круговорот этой прививки в Черкессии».

Борьба с оспой

- Так как летальность при вариоляциях составляла около 2%, люди их побаивались. Разумеется, были и отказывавшиеся, поэтому уже тогда существовало два лагеря, пытавшихся вразумить друг друга.
- Одним из ярых сторонников вариоляций был Бенджамин Франклин, непривитый сын которого умер от оспы в 1736 году: «До сих пор я горько сожалею, что не привил его (мальчик страдал от “флюса” — затяжного поноса, что стало отводом от прививки). Я упоминаю об этом для родителей, которые не хотят прививать детей, полагая, что никогда не простят себе, если ребенок умрет из-за прививки. Мой пример показывает, что сожаление может быть одинаковым в любом случае, и выбрать следует то, что безопаснее».

Новая эра

- 14 мая 1796 года английский врач **Эдвард Женнер** привил коровью оспу 8-летнему Джеймсу Фиппсу, а через полтора месяца безрезультатно пытался заразить его натуральной. Мальчик был невосприимчив к возбудителю, однако тогда это открытие прошло практически незамеченным.
- Революция совершалась долго: Женнеру постоянно приходилось бороться с возражениями. Невзирая на то, что прививки коровьей оспой не были его ноу-хау*, именно Женнер сделал вакцинацию достоянием человечества.
- * - Одним из первых известных случаев вариоляции коровьей оспой для предотвращения натуральной, был «опыт» британского фермера Бенджамина Джести. В 1774 году он привил своих детей и жену. Соседи были возмущены: у миссис Джести поднялась температура, у детей появились воспаленные участки, зато никто из них (в отличие от соседей) не заболел.

Вакцинация против оспы

- Первые прививки коровьей оспой проводили примерно так же, как и натуральной: вскрывали один из пузырьков у заболевшего человека или животного и с помощью ножа заносили его содержимое под кожу прививаемого. Первым «донором» стала доярка Сара Нелмс, которая заразилась от коровы по имени Блоссом. Шкура этой коровы висит на стене медицинской школы Святого Георгия.
- Так как коровья оспа очень редко вызывает тяжелое заболевание у людей, **вакцинация была значительно безопаснее вариоляций**. Но все равно у некоторых привитых возникали осложнения вплоть до смертельных. Поэтому вакцинация не вызвала особого энтузиазма у многих жителей Англии. К тому же люди боялись, что после прививок их дети обзаведутся рогами, копытами и коровьим хвостом. Церковь тоже усматривала в вакцинации противодействие божьему помыслу, но Дженнер был уверен, что «жалкие попытки нескольких человек обесценить новую методику быстро уйдут в небытие».



Карикатура на вакцинацию 1802 год

Распространение вакцинации

- Общественное признание «методика» получила спустя 12 лет, в 1808 году, а массовые прививки начались только после эпидемии 1840 года.
- После того, как испанцы завезли вирус в Америку, на новом континенте начали вспыхивать ужасающие эпидемии. И хотя вариолляции были «перевезены» в Новый Свет в 1728 году, население относилось к ним с опаской.
- В 1800 году в США появилась вакцина Дженнера: английский врач Д. Летсом послал партию вакцинного материала профессору медицины Гарвардского университета Бенджамину Уотерхаузу.
- Первым делом Уотерхауз поставил эксперимент на семерых из своих тринадцати детей. У шестерых возникли характерные оспины. После этого он заразил одного из них натуральной оспой — мальчик не заболел. Это очень впечатлило профессора, но на всякий случай он решил перестраховаться и поместил его в одну комнату с заболевшим. Вакцинация выдержала и это испытание. Тогда Уотерхауз начал проводить широкую прививочную кампанию и неплохо на этом заработал.

Путь к победе

- В начале XX века многим европейским государствам было не до оспы — войны и эпидемия холеры, а позже гриппа, затмили все остальные проблемы. Больных оспой часто даже не регистрировали! И только после 1926 года было принято решение хотя бы фиксировать вспышки этой инфекции.
- Серьезных успехов в борьбе с болезнью удалось добиться только **в СССР, где вакцинация (оспопрививание) была обязательной с 1919 года**. Советской России понадобилось всего 17 лет, чтобы покончить с оспой на своей территории. Огромным препятствием на пути глобальной ликвидации инфекции стали вариолляции, которые широко применялись в азиатских и африканских странах.
- К середине 1950-х годов оспу наконец-то искоренили в развитых странах Европы и Северной Америки, а в начале 1960-х встал вопрос о полной ликвидации болезни — **Intensified Smallpox Eradication Programme** под эгидой ВОЗ. Для этого было необходимо привить население трех десятков стран в Африке, Южной Америке и Юго-Восточной Азии, отслеживать вспышки и препятствовать вариолляциям. Программа стартовала **в январе 1967 года**.

Путь к победе



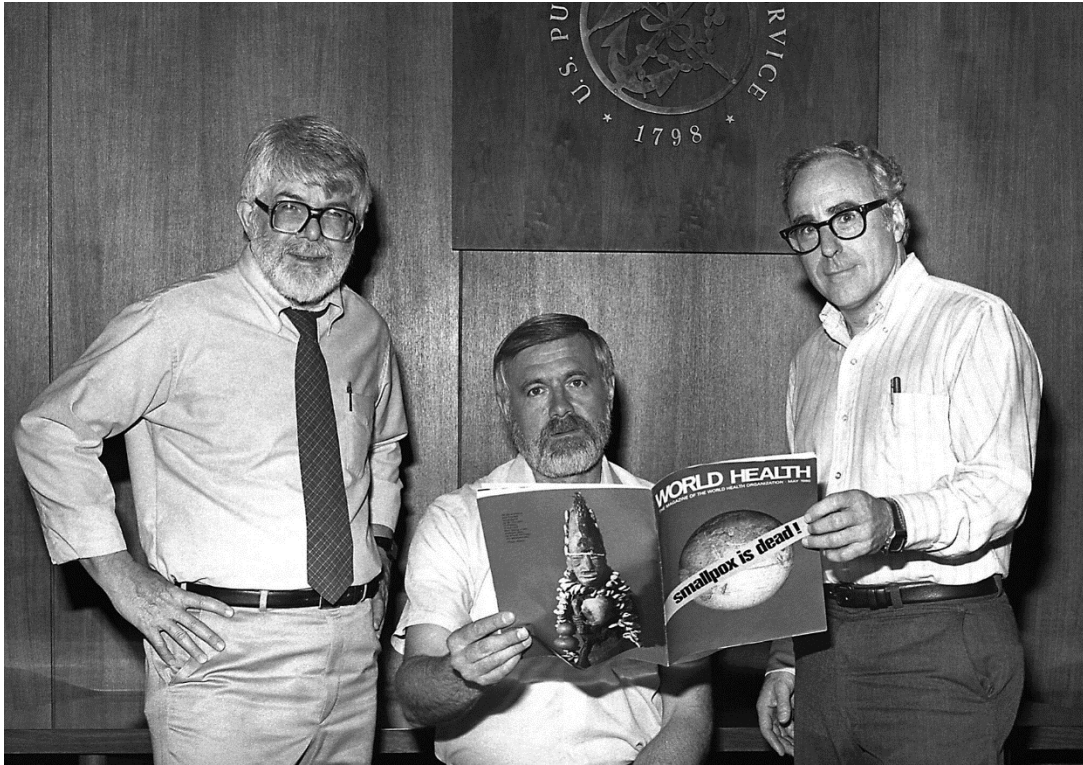
Вакцинация против оспы безыгольным инжектором (Бразилия, 1970 год)

- Стоило это огромных денег (180 млн долларов): в кампании было занято около 150 000 разных специалистов — медиков, лаборантов, пилотов и водителей, которые привили в общей сложности более полумиллиарда человек.

Так же нужно было оплачивать транспортировку, лабораторные анализы и работу местных информаторов (как только ВОЗ объявила о вознаграждении за каждый подтвержденный случай оспы, местное население активно включилось в работу).

Были разработаны специальные безыгольные инжекторы (jet injector), позволявшие прививать 500 и даже 1000 человек в час. С помощью сжатого воздуха они впрыскивали вакцину под кожу. Инжектор не требовал длительной стерилизации — его было достаточно промыть спиртом и водой.

Победа



- В августе 1973 года Западное полушарие получило сертификат об искоренении оспы (последний заболевший был зарегистрирован весной 1971 года в Рио-де-Жанейро).
- В Азии с болезнью было покончено в 1975 году.
- В июле 1978 года ВОЗ объявила премию в 1000 долларов тому, кто сообщит об обнаружении заболевшего оспой.
- Она так и осталась невыплаченной, а **9 декабря 1979 года** Глобальная комиссия пришла к выводу, что оспа исчезла с лица Земли.

Главные «эффективные менеджеры» Global Smallpox Eradication Program: Майкл Лейн (справа), Дж. Дональд Миллар (слева) и Уильям Фозг (в центре) позируют после исторического заявления ВОЗ о ликвидации оспы (1980 год).

Современный статус

В настоящее время вирус хранится только в двух местах на планете: в лаборатории Центра по контролю и профилактике заболеваний США (ЦКЗ) неподалеку от Атланты и в российском научном центре "Вектор", расположенном в наукограде Кольцово Новосибирской области. Вирус оспы хранится в соответствии с требованиями четвертого уровня биологической безопасности – максимального из возможных. Вирус хранится в емкостях с жидким азотом. Исследователи работают в спецкомбинезонах с повышенным давлением и подачей воздуха. На выходе из лаборатории персонал на семь минут отправляется в химический душ. Воздух из помещений не выпускается, а раз в год лаборатория закрывается на месяц на профилактическое обслуживание

Оспа обезьян

- В мае 2022 года по миру начал распространяться вирус оспы обезьян.
- Оспа обезьян — инфекционное вирусное заболевание, впервые выделенное в 1958 году. Очагами распространения вируса являются страны Западной и Центральной Африки, впервые вирус выявлен у человека — в 1970 году в Демократической Республике Конго (ДРК). Первый случай заражения в 2022 за пределами эндемичного региона был зарегистрирован 7 мая в Великобритании.
- Всего на июль 2022 г заболевание выявлено у более чем 10,6 тыс. человек в 65 странах мира.
- Вирус оспы обезьян передается через тесный контакт с заболевшим, а также через контакт с одеждой или постельным бельем инфицированного человека, поэтому риск для популяции не считается высоким.



Оспа обезьян

Оспа обезьян – вирусное зоонозное заболевание, симптомы которого схожи с клиническими проявлениями натуральной оспы, однако течение болезни в случае оспы обезьян обычно менее тяжелое.

После ликвидации натуральной оспы в 1980 г. и последующего прекращения использования вакцин против натуральной оспы на первое место по степени патогенности для человека среди ортопоксвирусов вышла оспа обезьян.

Оспа обезьян обычно встречается в странах Центральной и Западной Африки, в основном в непосредственной близости от влажных тропических лесов, однако вирус все чаще обнаруживается в городских районах.

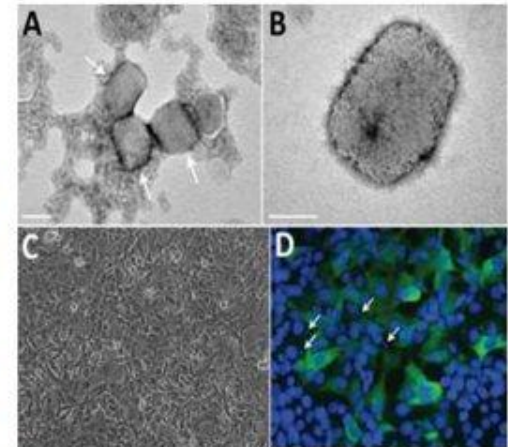
Хозяевами вируса выступают некоторые грызуны и нечеловекообразные приматы.

Вирус оспы обезьян

- Вирус оспы обезьян — двуспиральный ДНК-вирус, относящийся к роду Orthoroxvirus в семействе Poxviridae.
- Выделяют две генетические клады вируса оспы обезьян: центральноафриканскую (бассейн реки Конго) и западноафриканскую.
- Исторически считается, что вирус центральноафриканской клады характеризуется более тяжелым протеканием болезни и большей заразностью. В настоящее время за границу между двумя кладами принимается территория Камеруна — единственной страны, где наблюдаются случаи заражения вирусом оспы обезьян обеих клад.
- Естественные носители вируса оспы обезьян - ряд различных видов животных, среди которых полосатые белки, древесные белки, гамбийские крысы, сони и нечеловекообразные приматы.

История

- Вирус оспы обезьян, ортопоксвирус, был впервые выделен в 1958 году у лабораторных яванских макак-крабоедов. До 1970 года инфекцию находили только у обезьян, содержащихся в зоопарках и приматологических исследовательских институтах.
- Оспа обезьян среди людей была впервые выявлена в 1970 году в Демократической Республике Конго у 9-летнего мальчика в районе, где натуральная оспа была ликвидирована в 1968 году. С тех пор большинство случаев заболевания регистрируется в сельской местности в районах влажных тропических лесов бассейна реки Конго и Западной Африки, особенно в Демократической Республике Конго, где эта болезнь считается эндемичной.



Электронная микроскопия клеток, инфицированных вирусом оспы обезьян.



Вспышка в США в 2003 году

- Вспышка оспы обезьян в США в 2003 году стала первым зарегистрированным случаем появления этой болезни за пределами Африканского континента. Она произошла, когда партия из 800 грызунов из Ганы в Западной Африке заразила луговых собачек, которых продавали в качестве домашних животных.
- Было зарегистрировано 37 подтвержденных и 72 вероятных случаев заболевания из шести штатов — Иллинойса, Индианы, Канзаса, Миссури, Огайо и Висконсина.

Гамбийская крыса, кистехвостый дикобраз, африканская соня, полосатая мышь, древесная белка



Center for Food Security and Public Health
Iowa State University - 2004



Луговая собачка



Карта распространения оспы обезьян на 24.05.22

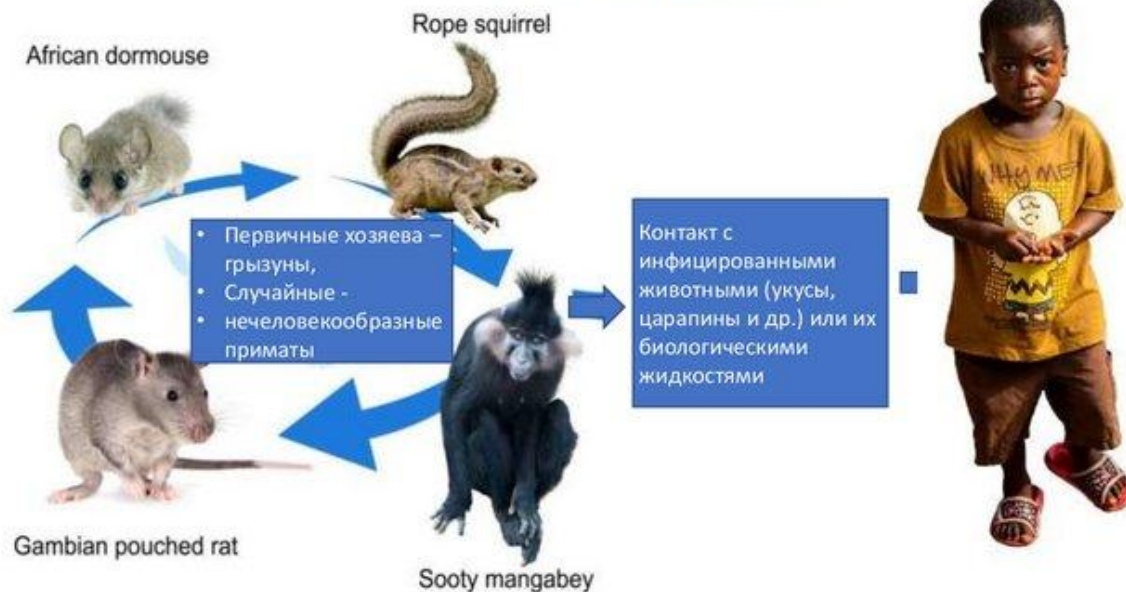
Большинство случаев выявлено у мужчин - гомосексуалистов или бисексуалов, в том числе после массовых мероприятий. На 24 мая 172 случая заражения оспой обезьян и 87 подозрительных выявлено в 19-ти странах. Большинство связано с фестивалем Гран-Канария в Маспаломасе (Испания) 5-15 мая 2022 и с Darklands в Антверпене (Бельгия). Заражение связано с линией вируса оспы обезьян Западной Африки



Пути передачи инфекции

животные – человек

(первичная трансмиссия)



человек – человек

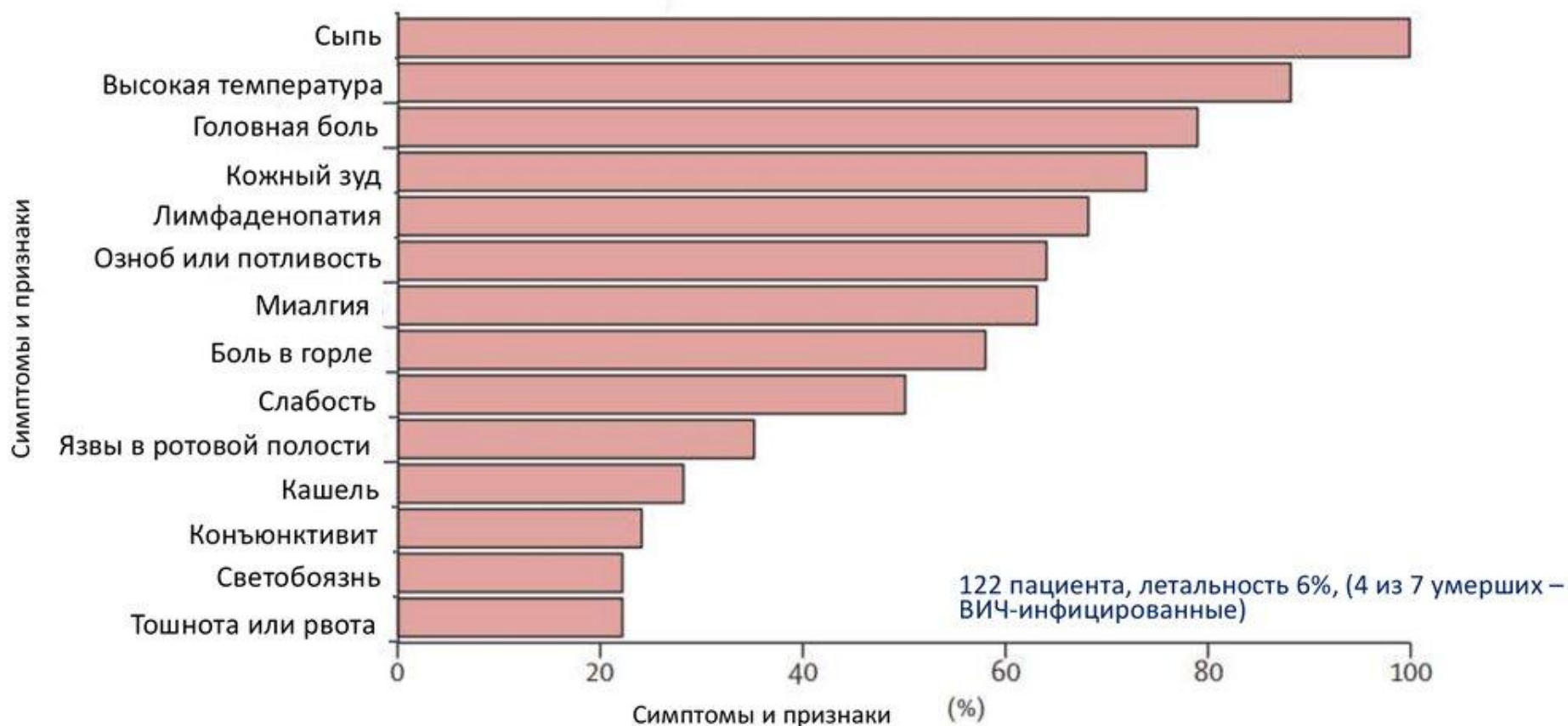
(вторичная трансмиссия – редко)



Стадии течения заболевания



Клинические проявления в подтвержденных случаях оспы обезьян – западноафриканская линия MPXV (вспышка в Нигерии 2017-2018)



Локализация сыпи

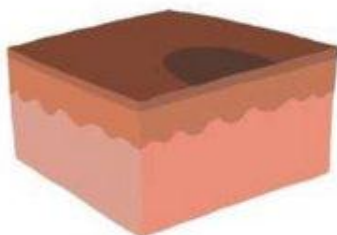
- Элементы сыпи проходят одновременно одну стадию развития, сыпь отличается мономорфностью
- Локализация сыпи:
 - лицо и туловище в 95% случаев,
 - ладони и подошвы стоп (75%),
 - слизистые оболочки полости рта (70%),
 - гениталии (30%),
 - конъюнктивы и роговицы (20%).
- Корочки могут исчезнуть через три недели.



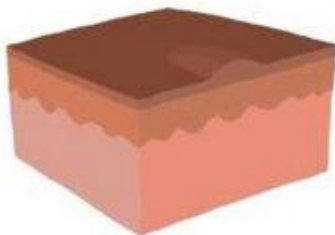
Credit: CDC/ B. W. J. Mahy

III стадия течения болезни – разновидность сыпи(кожные проявления)

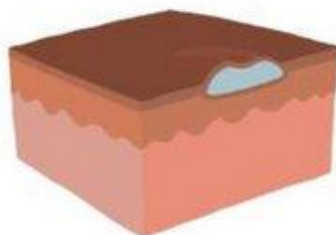
Макула



Папула



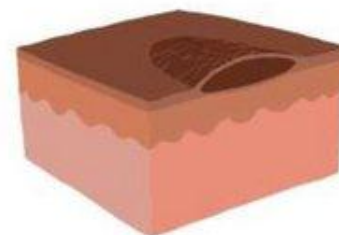
Везикула



Пустула



Корочка



Credit: Emerg Infect Dis / N. Erez et al., 2018. Retrived from: <https://wwwnc.cdc.gov/eid/article/24/19/4076-f1>



Credit: NEJM/ D.Kurz et al. 2004 Retrived from: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa032299>



Credit: Andrea McCollum / CDC



Credit: Toutou Likafi/ Kinshasa School of Public Health



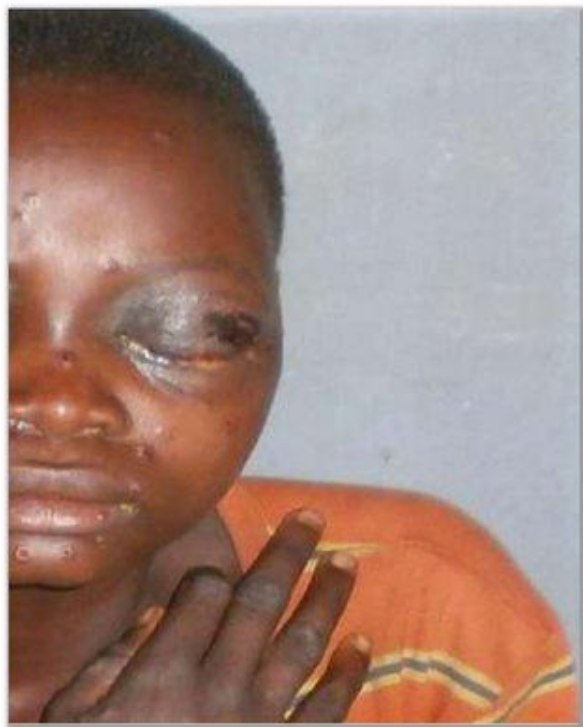
Credit: P. Mbala /Institut Nationale de recherche biomédicale. DRC

Макуло-папулезно-везикулярно-пустулезные поражения кожи при обезьяньей оспе различных размеров



Petersen E, Kantele A, Koopmans M, et al. Human Monkeypox: Epidemiologic and Clinical Characteristics, Diagnosis, and Prevention. *Infect Dis Clin North Am.* 2019;33(4):1027-1043. doi:10.1016/j.idc.2019.03.001

Осложнения оспы обезьян



Течение заболевания зависит от общего состояния организма

К числу осложнений можно отнести:

- Кератит (4%) и потерю зрения
- Бактериальную инфекцию кожи (20%)
- Диарею и рвоту, ведущие к обезвоживанию (7%)
- Абсцедирующий процесс в ротоглотке с обструкцией дыхательных путей
- Бронхопневмонию
- Энцефалит (<1%)
- Сепсис (<1%)

Опасные симптомы

- Потеря зрения
- Бред, потеря сознания, судороги
- Дыхательная недостаточность
- Кровотечение,
- Анурия
- Клинические и лабораторные проявления синдрома системной воспалительной реакции

Диагностические тесты– общий обзор



Возможности лабораторной диагностики (общий обзор)

ПЦР является методом, наиболее часто используемым для подтверждения оспы обезьян.

- Достаточно небольшого количества ДНК из элементов сыпи
- Обнаруживает вирус обезьяньей оспы+ идентифицирует вирусную линию

Определение антигенов к ортопоксвирусам

- (реакция не является специфичной для вируса оспы обезьян)
- **Определение антител (ИФА) IgM и IgG к ортопоксвирусам** (диагностика ранней или перенесенной инфекции/ вакцинации) не является специфичной для вируса оспы обезьян
- Для научных целей – выделение вируса в культуре клеток,
- NGS-секвенирование



Credit: WHO / WHO Eduardo Soteras Jalil

Потенциальные противовирусные препараты – клин исследования не проводились

Информация для сведения!!!

Противовирусные препараты	Механизм действия	Клинические соображения	Стадия разработки или использования	
Цидофовир	Ингибирует ДНК-полимеразу	5 мг/кг в/венно 1 раз в неделю 2 недели Внутривенное введение с регидратацией (не менее 1 л до и сразу после введения цидофовира) и пробенецидом (2 г перорально за 2-3 ч до введения цидофовира и 1 г через 2 и 8 часов после введения; наблюдалась нефротоксичность Ориентировочные дозы	Нет данных об эффективности при лечении людей, заболевших оспой обезьян. Доказал свою активность против поксвирусов в <i>исследованиях in vitro</i> и на животных.	Используется для лечения ЦМВ-инфекции. Используется для лечения других поксвирусных инфекций (контагиозного моллюска и ОРФ-вируса).
Бринцидофовир SMX-001	Модифицированное соединение цидофовира; ингибирует ДНК-полимеразу	Не имеет нефротоксичности, наблюдаемой у цидофовира; пероральное введение	В разработке. Нет данных об эффективности при лечении людей, заболевших оспой обезьян. Доказал свою активность против поксвирусов в <i>исследованиях in vitro</i> и на животных.	в июне 2021 года бринцидофовир был одобрен для использования в США для лечения натуральной оспы
Тековиримат ST-246	Ингибирует высвобождение внутриклеточного вируса	Пероральное введение 600 мг (3 капсулы) 2 рвза день 14 дней (эффективен на лабораторных животных (обезьяны)	Хранится в США в Стратегическом национальном запасе. Доступно для других ортопоксвирусных инфекций в соответствии с исследовательским протоколом. Данных об эффективности при лечении людей, страдающих обезьяньей оспой, нет.	в июле 2018 года тековиримат был одобрен для использования в США для лечения натуральной оспы
Иммуноглобулин человека противооспенный		Нет доказательств эффективности, допускается возможность использования для постконтактной профилактики у лиц с тяжелым Т-клеточным иммунодефицитом		

<https://www.sanfordguide.com> – Sanford Guide to Antimicrobial Therapy, 2022; CDC, 2022; Baker RO, Bray M, Huggins JW. Potential antiviral therapeutics for smallpox, monkeypox and other orthopoxvirus infections. Antiviral Res. 2003;57(1-2):13-23. doi:10.1016/s0166-3542(02)00196-1

Специфическая профилактика

(рекомендации CDC)

Информация для сведения!!!

- Вакцинация от натуральной оспы демонстрирует 85% от оспы обезьян
- CDC рекомендует в течение 4-х дней после контакта для предотвращения развития заболевания, вакцинация в течение 4-14 дней не предотвратит развитие заболевания но будет способствовать его более мягкому течению
- Ревакцинация согласно CDC от натуральной оспы рекомендована лицам, контактировавшим с больным или биоматериалом от больного оспой обезьян, если с момента вакцинации прошло более 3-х лет
- Профилактическая вакцинация согласно CDC рекомендуется медработникам, имеющим риск профессионального контакта с вирусом оспы обезьян



Спасибо
за внимание!