

Респираторные вирусы

Классификация группы

- Orthomyxoviridae
 - Influenzavirus - возбудители гриппа
- Paramyxoviridae
 - Paramyxovirus – возбудители парагриппа
 - Rubulavirus - возбудитель эпидемического паротита
 - Pneumovirus – возбудитель респираторно-синцитиальной инфекции (РС-вирус)
 - Morbillivirus - возбудитель кори

- Adenoviridae

- Mastadenovirus – возбудители аденовирусной инфекции человека и животных

- Togaviridae

- Rubivirus – возбудитель краснухи

А также риновирусы, коронавирусы, рео- и калицивирусы

Этиология респираторных вирусных инфекций

Семейство	Род	Тип НК	Вызываемые заболевания
Orthomyxoviridae	Influenzavirus	РНК	Грипп А, В, С
Paramyxoviridae	Respiovirus	РНК	Парагрипп
	Rudulavirus		Эпидемический паротит
	Morbillivirus		Корь
	Pneumovirus		РС-инфекция
Reoviridae	Orthoreovirus	РНК	ринофарингит
Picornaviridae	Rhinovirus	РНК	Ринит, ринофарингит
Coronaviridae	Coronavirus	РНК	ринофарингит
Togaviridae	Rubivirus	РНК	краснуха
Adenoviridae	Mastadenovirus	ДНК	Аденовирусные инфекции - конъюнктивит, пневмония, ринофарингит

Возбудители гриппа

Вирусы гриппа (лат. Influenzavirus) — четыре монотипных рода **вирусов** из семейства ортомиксовирусов (Orthomyxoviridae), представители которых вызывают заболевания у рыб, птиц и млекопитающих, в том числе **грипп** у человека.



Возбудители гриппа

Род Inflenzavirus

описан в 1931 году американским
вирусологом Ричардом Шоупом

Тип А – 1933 г (группа английских ученых)

Тип В – 1940 г (Эдвард Фрэнсис)

Тип С – 1947 г (Тэйлер Макс)

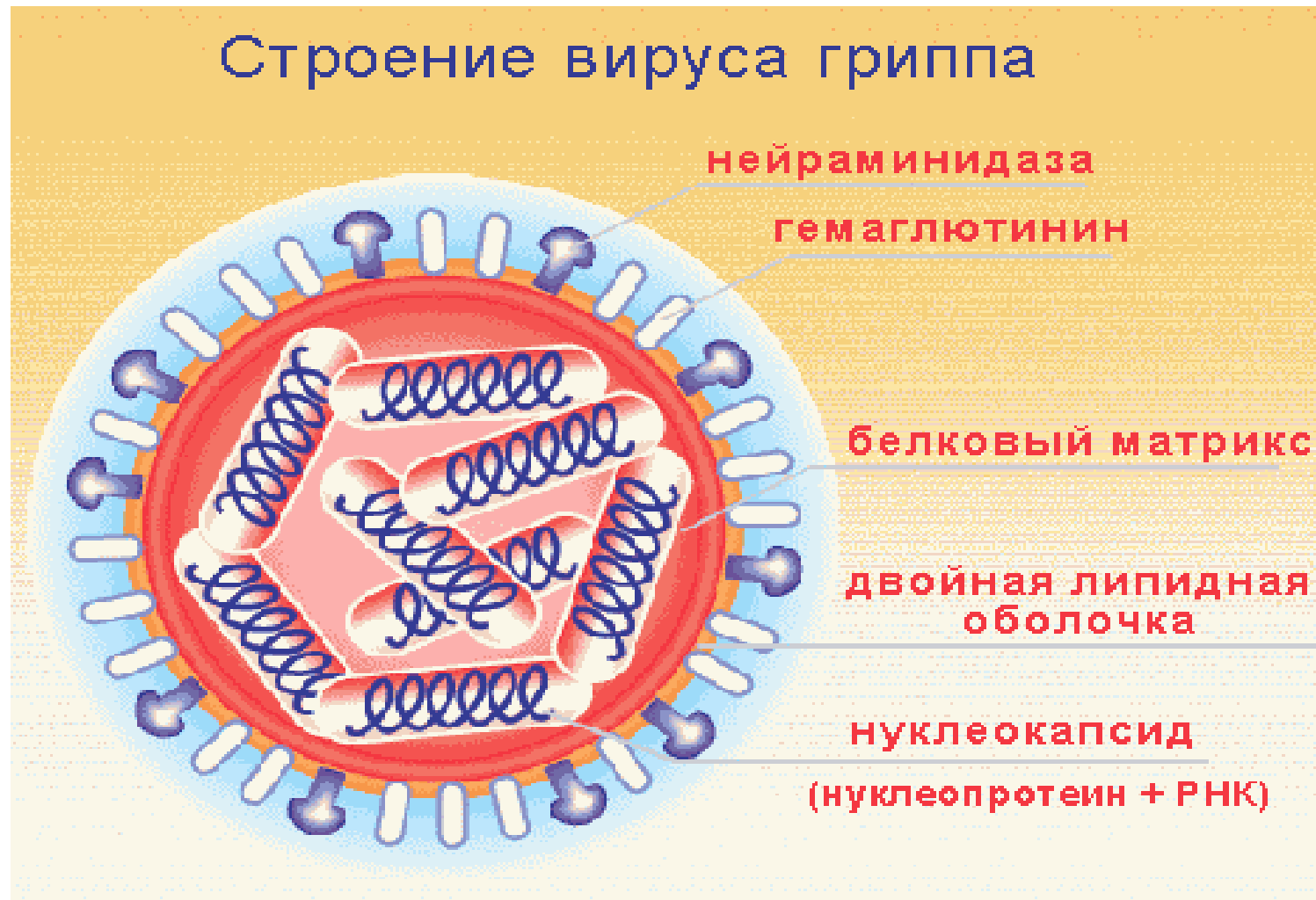
- Инфлюэнция – это сокращенное до одного слова итальянское выражение — *influenza di freddo*, что переводится как «влияние холода». Этим наименованием называли все простудные и инфекционные заболевания, возникновение которых связывали с переохлаждением организма. В медицину этот термин прочно вошел после пандемии гриппа конца XVIII века.

Структурные особенности

- Ортомиксовирусы являются оболочечными (суперкапсидными, “одетыми” или сложными) вирусами, средний размер вирионов - от 80 до 120 нм. Вирионы имеют сферическую форму. Геном представлен однонитевой сегментированной (фрагментированной) *негативной РНК*.

- Вирион имеет суперкапсид, содержащий выступающие над мембраной в виде выступов (шипов) два гликопротеида - *гемагглютинин (H)* и *нейраминидазу (N)*
- Гемагглютинин - - распознает клеточный рецептор – мукопептид
- Нейраминидаза - отвечает за проникновение вириона в клетку

Строение вирионов гриппа



Жизненный цикл вируса:

- В клетку попадает путем рецепторного эндоцитоза.
- Репликация ортомиксовирусов первично реализуется в цитоплазме инфицированной клетки, синтез вирусной РНК осуществляется в ядре.
- Вирусные белки синтезируются на полирибосомах. Далее вирусные белки в ядре связываются с вРНК, образуя нуклеокапсид.

- Нуклеокапсид, проходя через мембрану клетки, покрывается вначале М - белком, затем клеточным липидным слоем и суперкапсидными гликопротеинами Н и N. Цикл репродукции составляет 6-8 часов и завершается отпочковыванием вновь синтезированных вирионов.

Антигенная изменчивость

Современное разделение ортомиксовирусов на типы А, В и С связано с антигенными свойствами главных белков нуклеокапсида (нуклеокапсидный белок - фосфопротеин NP) и матрикса вирусной оболочки (белок М). Кроме отличий по NP и М белкам, ортомиксовирусы отличаются высочайшей антигенной изменчивостью, обусловленной вариабельностью поверхностных белков Н и N.

- Н – гемагглютинин (17 подтипов)
- N – нейраминидаза (10 подтипов)

- Выделяют два основных типа изменений - **антигенный дрейф** и **антигенный шифт**.

Антигенный дрейф обусловлен точечными мутациями, изменяющими структуру этих белков. Основным регулятором эпидемического процесса при гриппе является популяционный (коллективный) иммунитет. В результате его формирования происходит отбор штаммов с измененной антигенной структурой (прежде всего гемагглютинаина), против которых антитела менее эффективны. *Антигенный дрейф поддерживает непрерывность эпидемического процесса.*

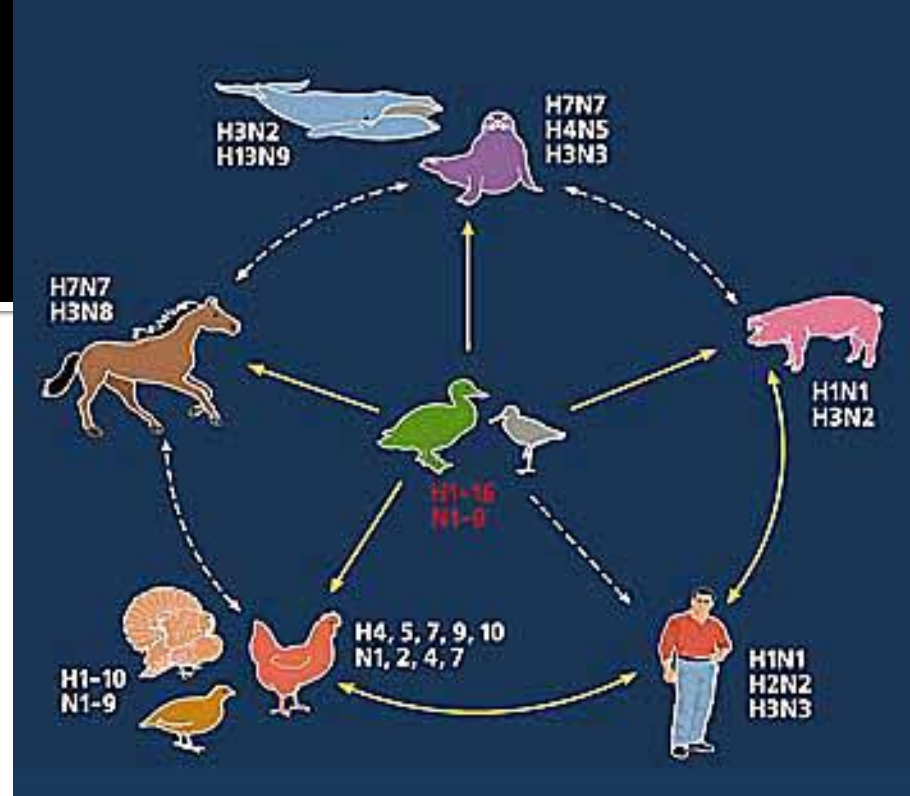
- Однако у вирусов гриппа А обнаружена и другая форма антигенной изменчивости - *антигенный шифт (сдвиг)*, связанный со сменой одного типа гемагглютини́на (или нейраминидазы) на другой, т.е. на появлении *нового антигенного варианта вируса*. Это наблюдается редко и связано с развитием пандемий.

В современной истории выделяют следующие, наиболее печально известные пандемии:

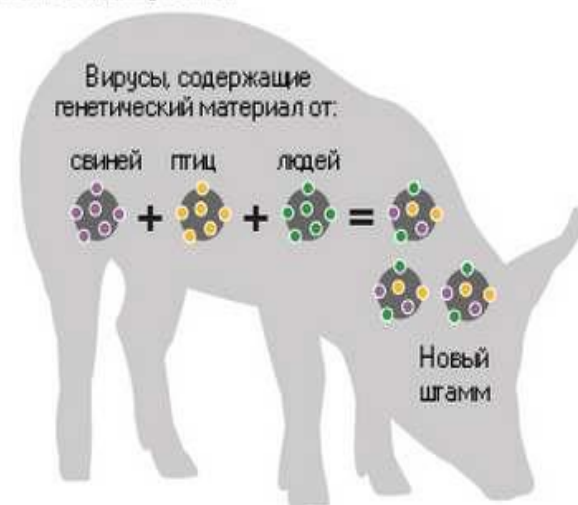
- «испанка» в 1918–1920 годах, вызванная вирусом H1N1, унесла по приблизительным подсчетам около 20 млн человеческих жизней;
- пандемия 1957—1958 годов, так называемый Азиатский грипп, вызываемый вирусом H2N2, унес жизни около 1 млн людей;
- вызванный штаммом H3N2 гонконгский грипп 1968-1969 годов унес жизни около 34 000 человек;
- Русский грипп 1977-1978 годов

Некоторые исследователи склонны причислить к ним и вспышки в 1997 году «птичьего» и в 2009 «свиного» гриппа, однако большинство ученых считают, что это были эпидемии

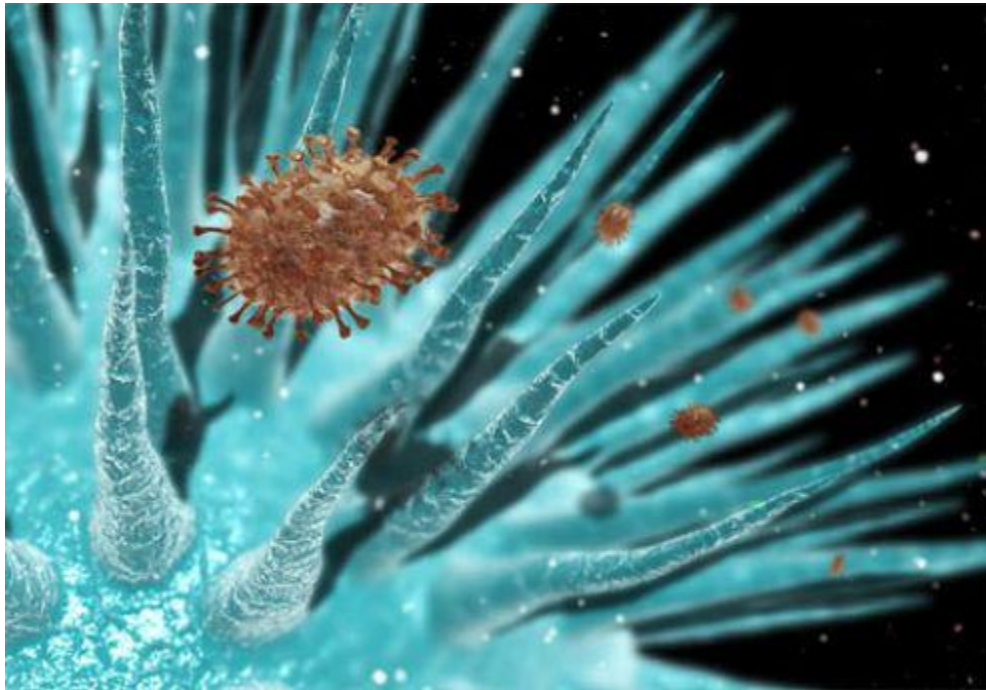
- Основные хозяева вирусов – водоплавающие птицы, от них вирусы попадают к другим группам птиц и животных. При птичьем гриппе человек не является источником инфекции для людей (орнитоз)
- Особую опасность представляют свиньи, как «смешивающий сосуд», в организме которых образуются новые антигенные варианты вирусов



Антигенный сдвиг у свиней



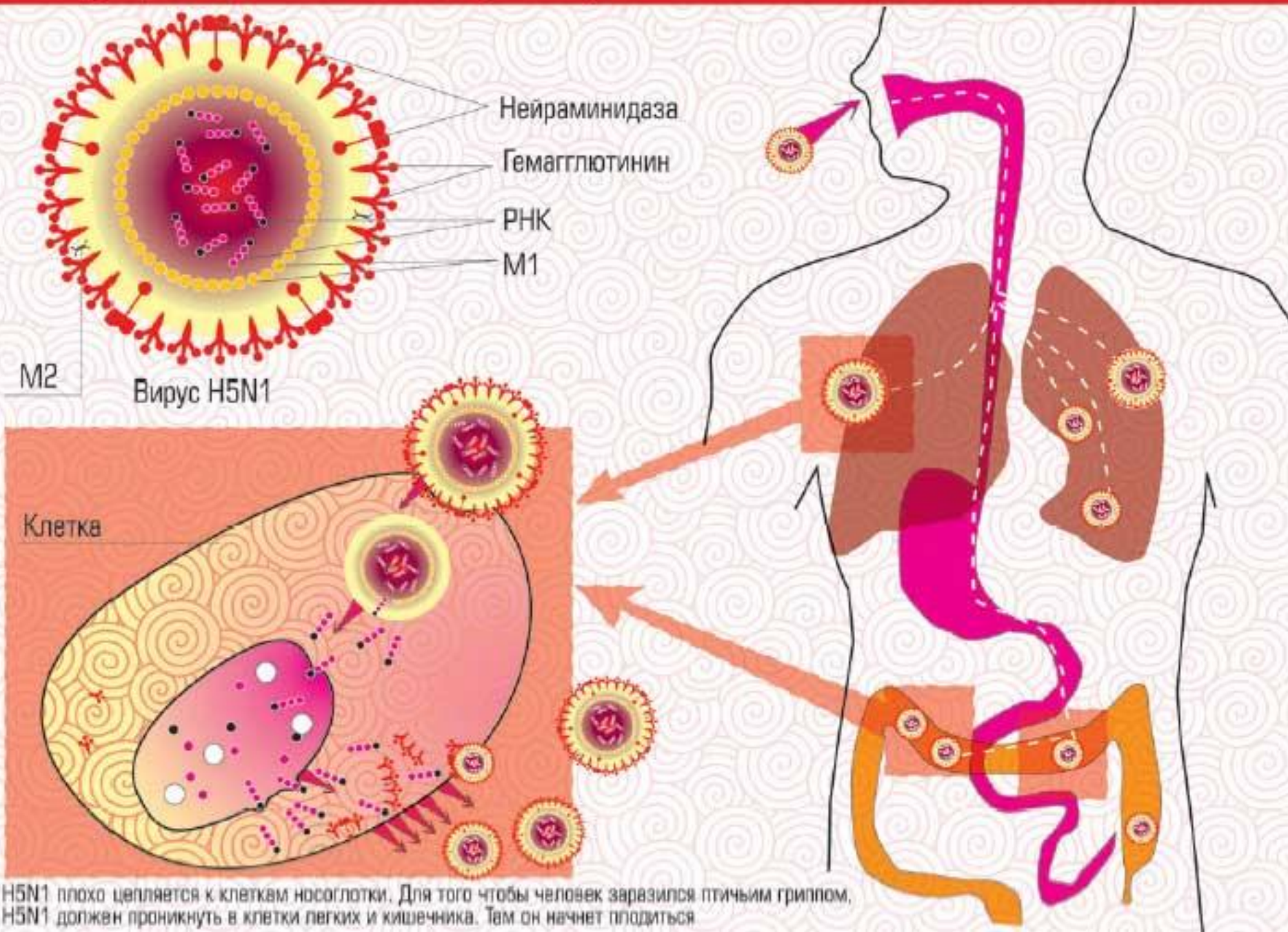
Патогенез гриппа



- Возбудитель реплицируется в эпителии верхних дыхательных путей, вызывает гибель клеток. Вирусы и продукты распада клеток попадают в кровь, вызывают интоксикацию и повышение температуры тела.
- Инкубационный период составляет от 12 до 24-48 часов

- Вирусемия сопровождается множественными поражениями эндотелия капилляров и кровоизлияниями (от точечных до обширных геморрагий) в бронхах, трахее, легких, миокарде, различных паренхиматозных органах.

Как вирус гриппа проникает в человеческую клетку



- Вирус обладает выраженным действием на иммунную систему - вызывает транзиторный иммунодефицит с элементами аутоиммунопатологии. Частое следствие этого - присоединение вторичных вирусных и бактериальных осложнений.

Микробиологическая диагностика

- Материал для выявления возбудителя - отделяемое носоглотки.
- *Вирусологические методы* - заражение культур клеток или куриных эмбрионов. Типовую принадлежность определяют с помощью РСК, тип гемагглютинина - в РПГА, тип нейраминидазы - в реакции ингибирования активности этого фермента.

- *Экспресс - индикация* - выявление антигена вируса в цитоплазме эпителиальных клеток носа и носоглотки при исследовании мазков - отпечатков методом флюоресцирующих антител (РИФ), а также в ИФА и **идентификация генома в ПЦР.**
- *Серологическая диагностика* - выявление антител и нарастания титров антител в динамике (исследование парных сывороток) - в РТГА, РСК, **ИФА, в т.ч. ИФА** - выявление специфических IgA- антител в слюне.

Лечение и специфическая профилактика

- Противовирусные препараты, различные индукторы интерферона, интерферон, противогриппозный иммуноглобулин. Существует целый ряд вакцин против гриппа. Их основные типы :
 - - живая вакцина,
 - - убитая (инактивированная) цельновирионная;
 - - субъединичные вакцины (содержат Н и N);

Вакцинация

1. Субъединичная вакцина ГРИППОЛ
содержит антигены:

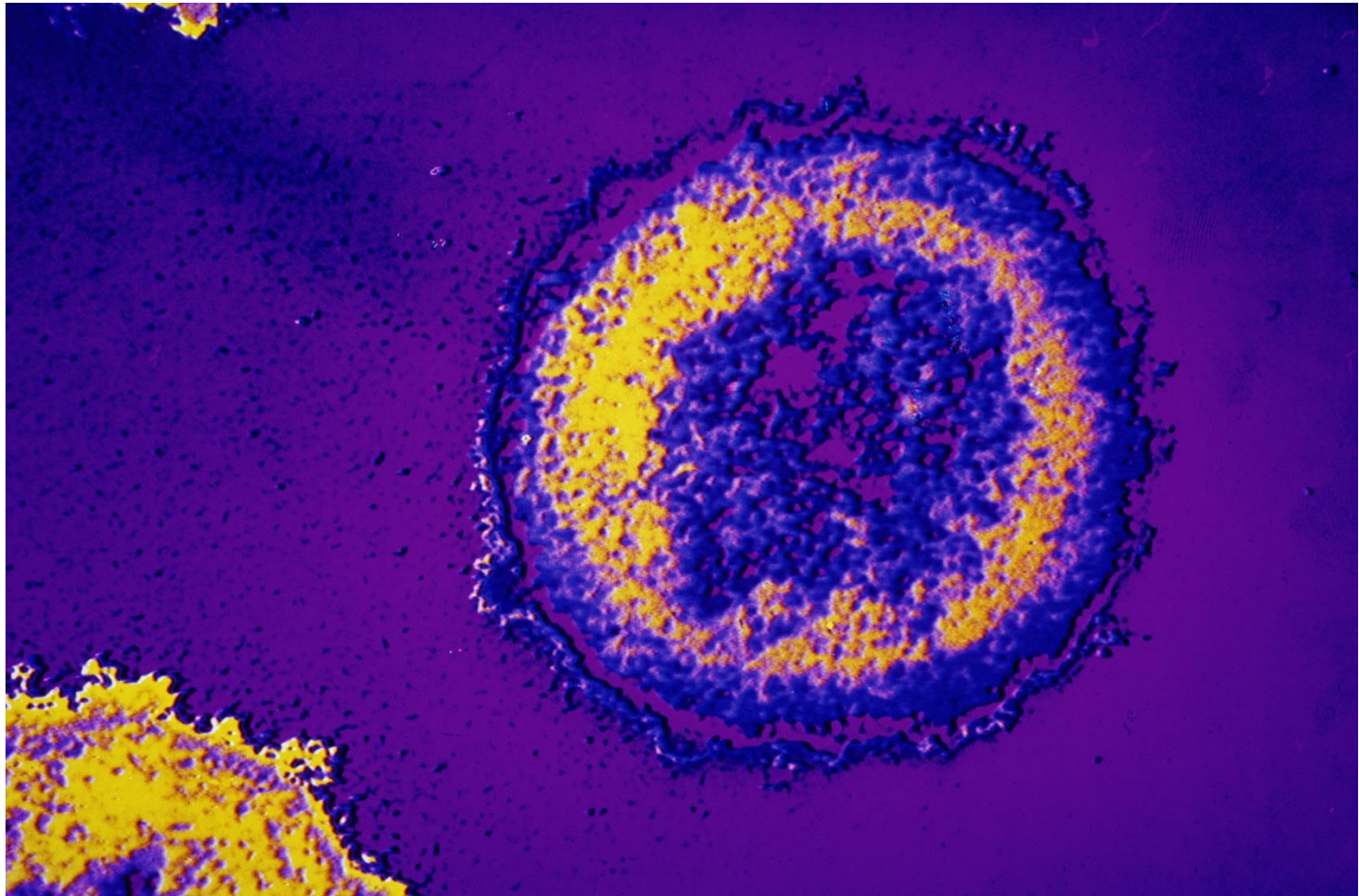
- A(H₃N₂) ; A(H₁N₁) и вируса гриппа В
- иммуномодулятор полиоксидоний

2. Субъединичная вакцина СОВИГРИПП
содержит антигены:

- A(H₃N₂) ; A(H₁N₁) и вируса гриппа В

Парамиксовирусы

- В это семейство также включены суперкапсидные “одетые” вирусы. Форма вириона сферическая, геном представлен однонитевой нефрагментированной негативной РНК, связанной с главным нуклеокапсидным белком.
- Оболочка содержит два гликопротеида – Н и N (обладает гемагглютинирующей и нейраминидазной активностью) и F (ответственен за слияние клеток - образование *синцития* и слияние мембран вируса и клеток, обладает гемолитической и цитотоксической активностью), а также М - белок, формирующий внутренний слой вирусной оболочки.



- Особенностью репродукции парамиксовирусов в отличие от вирусов гриппа является отсутствие необходимости в “затравочной” мРНК и соответственно - в проникновении в ядро клеток. Репликация полностью реализуется в цитоплазме клеток хозяина.

Вирусы парагриппа человека

- Вирусы ПГЧ - одни из наиболее распространенных возбудителей ОРЗ. У взрослых парагрипп протекает клинически более легко, чем грипп. У детей отмечается более тяжелое течение заболевания. Часто вызывает ларингиты, ложный круп.

- Антигенная структура.

На основе различий антигенной структуры Н, N, F и NP-белков вирусов парагриппа человека выделяют четыре основных серотипа. Типы 1, 2 и 3 антигенно родственны и перекрестно реагируют с антителами к вирусу паротита. Серотип 4 не имеет выраженного антигенного родства с остальными и имеет два подтипа.

- Серотип 3 чаще вызывает заболевания у детей до 1,5 лет (бронхиолиты, пневмонии), серотипы 1 и 2 часто вызывают ложный круп (отек и спазм гортани)
- Лабораторная диагностика в целом аналогична гриппу.
- Специфическая профилактика не разработана.

Вирус эпидемического паротита (свинки)

■ Антигенная структура.

Известен один серовар. Антигенная структура аналогична другим парамиксовирусам.

Патогенез.

- Первоначально вирус попадает в эпителий носоглотки, инкубационный период 14-21 д.
- В период вирусемии он проникает в околоушные железы, яички, яичники, поджелудочную и щитовидную железы, головной мозг. Наиболее специфическое поражение - эпидидимит и орхит у мальчиков, возможно развитие серозных менингитов, панкреатитов и других осложнений.

Лабораторная диагностика.

В типичных случаях лабораторная диагностика может не проводиться. В случае необходимости используют вирусологические методы (выделение вируса на культурах фибробластов или куриных эмбрионах) - из спинномозговой жидкости, слюны, пунктатов желез), серологические методы (чаще РТГА или РСК, ИФА). ПЦР.

- Специфическая профилактика.

Применяются живые аттенуированные вакцины (сроки введения – 1 год и 6 лет)

- Для лечения и экстренной профилактики - специфический донорский иммуноглобулин

Респираторно - синцитиальный вирус.

- Вирион сферической формы. В отличие от других парамиксовирусов RS - вирус не обладает Н и N.
- В состав суперкапсида входят гликопротеиды - белки G и F, образующие поверхностные шипы. Белок G обеспечивает фиксацию вируса на чувствительных клетках, белок F - слияние двух типов: а) мембран вируса с мембранами клеток и их лизосом, б) слияние инфицированных и неинфицированных клеток с образованием *синцития* - симпласта клеток, связанных цитоплазматическими отростками ("сетчатая ткань"). Вирус вызывает характерный цитопатический эффект и образование бляшек в культуре клеток.

Является одним из наиболее частых возбудителей острых респираторных заболеваний у детей первых лет жизни.

Основные методы лабораторной диагностики.

- 1. Вирусологический - на культуре клеток определяют цитопатический эффект, идентификацию вируса проводят в МФА, РСК реакции нейтрализации.
- 2. Экспресс - диагностика в РИФ, чаще исследуют клеточный материал из носоглотки.
- 3. Серологические методы - РСК, РН, ИФА.

Специфическая профилактика не разработана.

Вирус кори.

- По морфологии существенно не отличается от других представителей семейства. Вирус имеет гемагглютинин, гемолизин (F), нуклеопротеид (NP) и матричный белок, отличающиеся антигенной специфичностью и иммуногенностью. Отсутствует нейраминидаза.

Патогенез поражений.

- Вирус первоначально размножается в эпителии верхних отделов дыхательных путей и регионарных лимфоузлах, затем проникает в кровь, гематогенно разносится по организму, фиксируется в ретикуло - эндотелиальной системе. Он вызывает поражения клеток эндотелия сосудов, сыпь, отек и некротические изменения тканей. Частые осложнения - пневмония, возможен отек гортани, круп, редко - энцефалит.

■ Лабораторная диагностика.

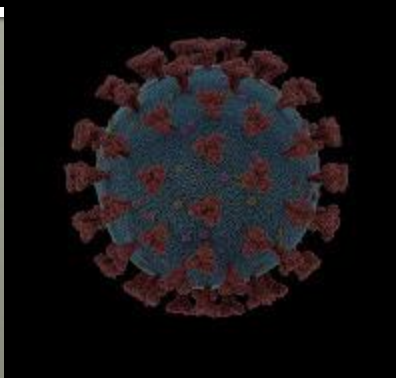
1. Метод экспресс - диагностики - РИФ
2. Вирусологическая диагностика - исследуют кровь до появления сыпи, слизь из носоглотки заражением культур клеток. Определяют цитопатический эффект, идентифицируют вирус в РТГА, РН и РИФ.
3. Серологические методы - РСК, РТГА, ИФА.

Специфическая профилактика.

- Применяют живые аттенуированные вакцины.
- У контактных можно проводить серопрофилактику противокоревым иммуноглобулином или иммуноглобулином донорским нормальным.

- С проблемой морбилливирусов связан *подострый склерозирующий панэнцефалит* - очень тяжелое прогрессирующее заболевание нервной системы, протекающее по типу медленной инфекции. В основе поражений - персистенция вируса (близкого, но не идентичного вирусу кори) в клетках нейроглии с накоплением дефектных вирионов (без суперкапсида и белка М), с нарушением иммунного реагирования (высокие титры антител к вирусу кори и снижение клеточного иммунитета).

Коронавирусы



Семейство вирусов, включающее на май 2020 года 43 вида РНК-содержащих вирусов, объединённых в два подсемейства, которые поражают млекопитающих, включая человека, птиц и земноводных. Название связано со строением вируса, шиповидные отростки которого напоминают солнечную корону.

Таксономия

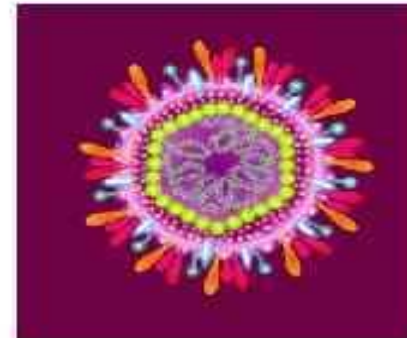
- По данным Международного комитета по таксономии вирусов, коронавирусы относят к порядку Nidovirales, семейству Coronaviridae, подсемейству Coronavirinae. Представители Coronavirinae делятся на четыре рода: α -, β -, γ - и δ -коронавирусы
- Четыре типа вируса (А, В, С и D) относятся к роду β -коронавирусов. Из шести известных человеческих коронавирусов (HCoV) HCoV-229E и HCoV-NL63 относятся к роду α -коронавирусов, тогда как HCoV-OC43 и HCoV-NKU1 относятся к типу А, **SARS-CoV** — к типу В и **MERS-CoV** — к типу С рода β -коронавирусов.

Морфология и геномная структура

- Коронавирусы имеют сферическую форму, их диаметр 80–120 нм. Через электронный микроскоп видно, что поверхность вириона усеяна булавовидными выступами, образованными тримерными шипами (S) из гликопротеина
- Вирусная оболочка образована мембранным гликопротеином (M)
- Белок нуклеокапсида (N) связывается с геномом РНК в виде «бусинок на нитке», образуя спирально-симметричную структуру
- Геном представлен +РНК

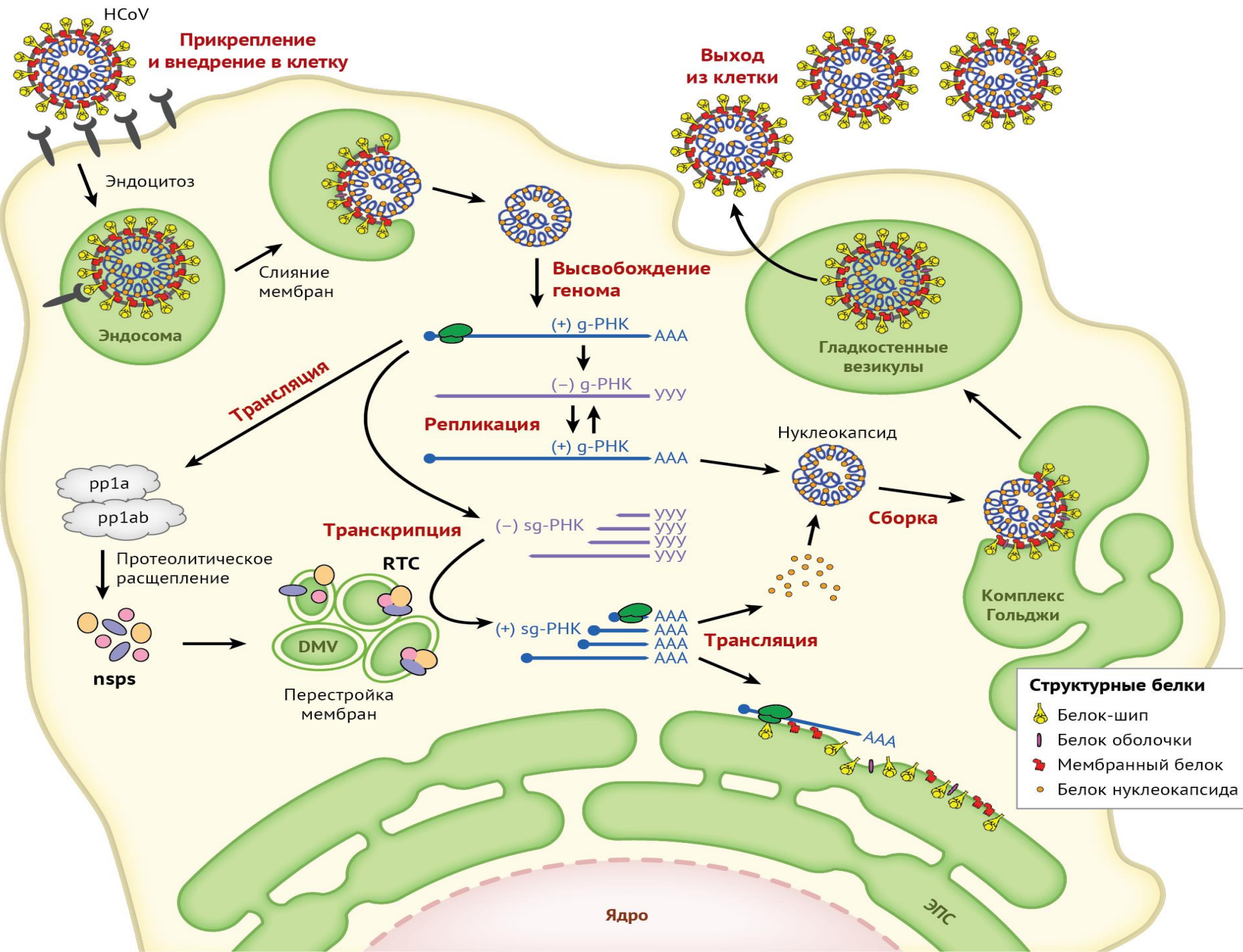
Семейство Coronaviridae

- открыты в 1968 г.
- форма - сферическая
- размеры – 50-120 нм
- **геном** - нефрагментированная однонитчатая +РНК
- **капсид** - NP-белок
- **суперкапсид** (билипидный слой, снаружи гликолипопротеидная оболочка 7-8 нм с выростами грушевидной формы, напоминающими корону)



Цикл репликации коронавируса разделен на несколько этапов:

- прикрепление и внедрение в клетку;
- трансляция вирусной репликазы;
- транскрипция и репликация генома;
- трансляция структурных белков;
- сборка и высвобождение вириона



Эпидемиология

- В ноябре 2002 года на юге Китая было впервые выявлено респираторное вирусное заболевание, быстро распространившееся в другие страны и приведшее более чем к 8000 подтвержденных случаев заражения; в конце эпидемии (в июне 2003 года) уровень летальности составлял примерно 9,6 %. Этиологическим агентом был признан SARS-CoV, зоонозный β -коронавирус, который был впервые обнаружен у подковоносовых летучих мышей, позже адаптировался для заражения промежуточного хозяина — пальмовой циветы, а затем и человека. После инкубационного периода в 4–6 дней у пациентов развиваются симптомы ОРВИ и пневмонии, которая в тяжелых случаях приводит к летальной дыхательной недостаточности и острому респираторному дистресс-синдрому (ОРДС)

- В июне 2012 года в Саудовской Аравии появился MERS-CoV — возбудитель респираторного заболевания, подобного SARS. Несмотря на то, что передача вируса между людьми считалась не столь интенсивной, MERS-CoV вызвал две крупные вспышки: в Саудовской Аравии (в 2012 г.) и Южной Корее (в 2015 г.), где общее количество подтвержденных случаев превысило 2000 при уровне летальности 35 %. У пожилых людей, особенно с сопутствующими патологиями, инфекция, вызванная MERS-CoV, имела более тяжелое течение и нередко приводила к летальному исходу. Подобно SARS-CoV, MERS-CoV был обнаружен у летучих мышей, но позже адаптировался к одnogорбым верблюдам, которые стали для него промежуточными хозяевами.

- SARS-CoV тропен к тканям многих органов; при его идентификации иммунной системой запускается системный воспалительный ответ, который лежит в основе патогенеза SARS.
- Несмотря на то, что с 2004 года не было зарегистрировано ни одного случая SARS, богатый генофонд вызывающих его коронавирусов летучих мышей был обнаружен в пещере провинции Юньнань (Китай), что говорит о возможности повторения подобных эпидемий в будущем

Механизмы и пути передачи

- **Воздушно-капельный (аэрогенный)** – переносится с потоками воздуха, особенно вблизи чихающего или кашляющего больного или носителя
- **Фекально-оральный (алиментарный)** – инфекция выделяется во внешнюю среду из ЖКТ, после чего вновь попадает в органы пищеварения через загрязненную воду или продукты питания.
- **Контактно-бытовой** – инфекция попадает на кожу или слизистые, и в случае наличие микротравм, особенно при ослабленном иммунитете проникает в организм, где начинает успешно реплицироваться. Так, инфицирование может произойти и при использовании с больным одной посуды, предметов личной гигиены, или же просто, через рукопожатие

Группы риска

- Медперсонал;
- Дети;
- Лица, часто находящиеся в местах большого скопления людей в зимне-весенний период;
- Лица, проживающие в плохих санитарных условиях;
- Люди с иммуносупрессией — при наличии хронических инфекций
- Лица, употребляющие в пищу экзотические виды животных — мышей (в т.ч. летучих), крыс, змей, собак, хорьковых барсуков и прочие.

Резистентность

- Коронавирусы достаточно неустойчивы во внешней среде – вне «носителя» они погибают за 16 часов при температуре +33 °С. При повышении температуры, например до +56 °С, срок жизни сокращается до 10 минут.
- Инаktivация вирусов также происходит за 15 минут при УФ-излучении, и за несколько минут при контакте с жирорастворителями и детергентами.
- Coronaviridae сохраняют свою активность в воде – до 9 часов, аэрозоле – до 10 часов, в замороженном виде или же небольшой плюсовой температуре (около 4 °С) в течение нескольких лет.

Патогенез

- Главными мишенями коронавирусов в организме становятся – дыхательная и нервная система, желудочно-кишечный тракт (ЖКТ), а также эпителиальные клетки с макрофагами.
- Однако, как и в случае с 2019-nCoV, большинство видов коронавирусов поражает в первую очередь дыхательную систему, что в критических моментах приводит к развитию атипичной пневмонии, которая при отсутствии адекватной и своевременной терапии может привести к летальному исходу больного.

Микробиологическая диагностика

- Основным видом биоматериала для **лабораторного исследования на РНК SARS-CoV-2 методом ПЦР** является материал, полученный при заборе мазка из носоглотки (из двух носовых ходов) и ротоглотки. Мазки со слизистой оболочки носоглотки и ротоглотки собираются в одну пробирку для большей концентрации вируса.

При признаках заболевания нижних дыхательных путей в случае получения отрицательного результата в мазках со слизистой носо- и ротоглотки дополнительно исследуются

- мокрота (при наличии) или промывные воды бронхов, полученные при фибробронхоскопии (бронхоальвеолярный лаваж), (эндо)трахеальный, назофарингеальный аспират.
- У интубированных пациентов (у пациентов, находящихся на ИВЛ) с целью выявления SARS-CoV-2 рекомендуется получение и исследование аспирата содержимого трахеи.
- В качестве дополнительного материала для исследования могут использоваться биопсийный или аутопсийный материал легких, цельная кровь, сыворотка, фекалии.

Иммуноферментный анализ (ИФА) – для выявления специфических противовирусных антител

Интерпретация результатов исследования на COVID-19

			Клиническое значение
ОТ-ПЦР	IgM	IgG	
-	-	-	Отсутствие контакта с инфекцией или инкубационный период
+	-	-	«Серологическое окно»
+	+	-	Ранняя стадия инфекции
+	+	+	Активная фаза инфекции, иммунный ответ
-	+	-	Ранняя стадия. Необходимо повторное тестирование на РНК (возможен ложноотрицательный результат ОТ-ПЦР)
-	-	+	Перенесенная инфекция
-	+	+	Недавно перенесенная инфекция. Необходимо повторное тестирование на РНК (возможен ложноотрицательный результат ОТ-ПЦР)

Серологические тесты являются дополнением к молекулярно-биологическим (ОТ-ПЦР)

Лечение и профилактика

- Лечение проводится противовирусными препаратами и интерферонами
- Специфическая профилактика:
Разработана векторная вакцина. В основе вакцины человеческий аденовирус, который используется в качестве «транспортного средства» (вектора) для доставки в организм антигенов коронавируса