

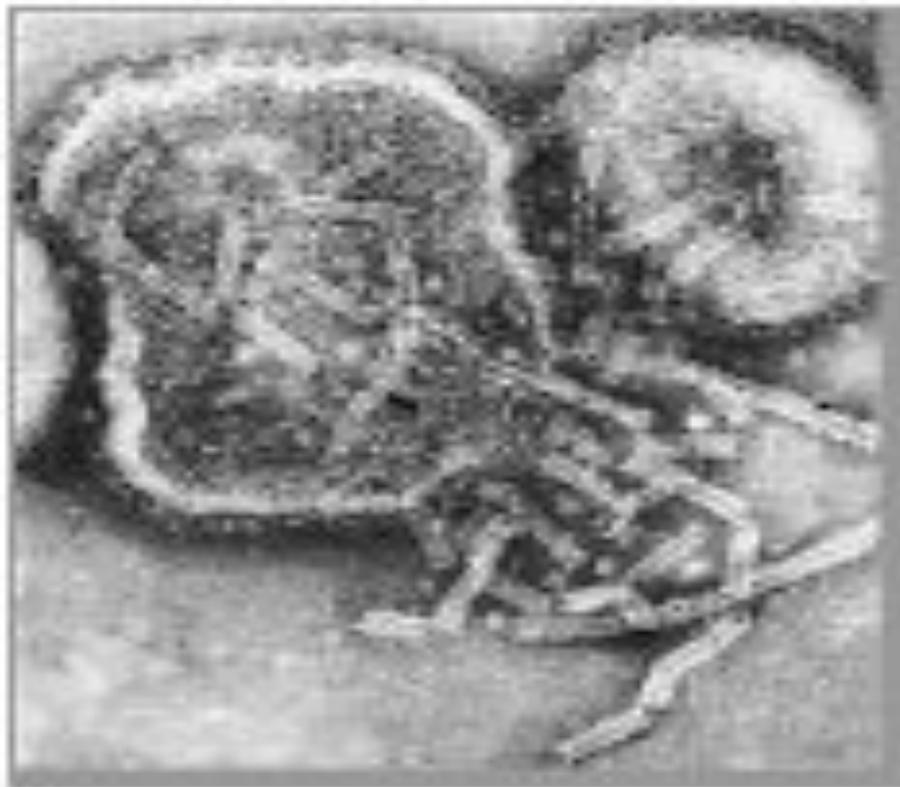
ОСТРЫЕ РЕСПИРАТОРНЫЕ ВИРУСНЫЕ ИНФЕКЦИИ

Корь Measles

Сем. Paramyxoviridae

Род Morbillivirus

Вид вирус кори



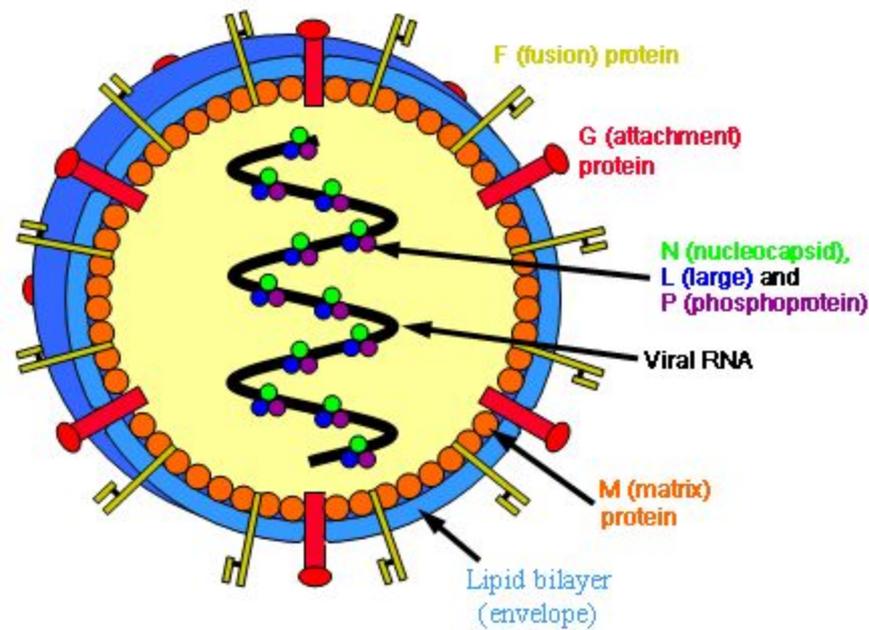
Корь – острая вирусная инфекция

Английское название болезни measles происходит от латинского слова misellus, что означает «несчастный». Иногда это заболевание называют rubeola (от латинского rubeolus - красноватый) или morbilli (от латинского morbus - болезнь).

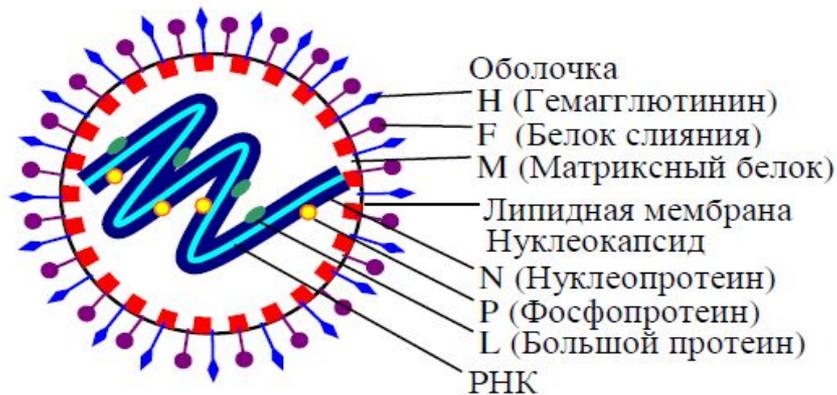
Отличительные черты:

- высокая контагиозность,
- восприимчивость разных возрастных групп,
- возможные тяжелые осложнения
- продолжительная иммуносупрессия у переболевших

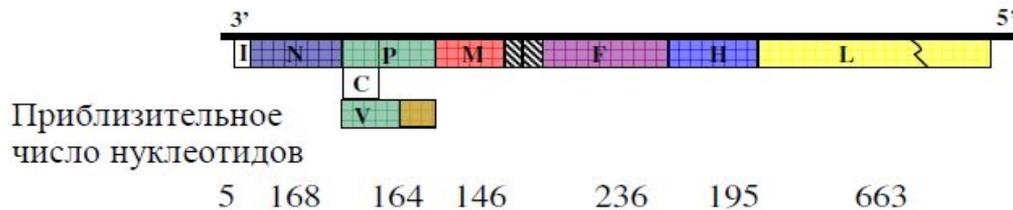
Морфология вируса кори



- Вирион имеет сферическую форму
- Диаметр 100-200 нм
- Наружная липидная оболочка имеет гликопротеидные шипики: гемагглютинин, F (fusion) белок слияния
- Под липидной оболочкой матриксный М1 белок – выполняет структурную функцию и организует сборку вируса в клетке хозяина



Геном вируса кори

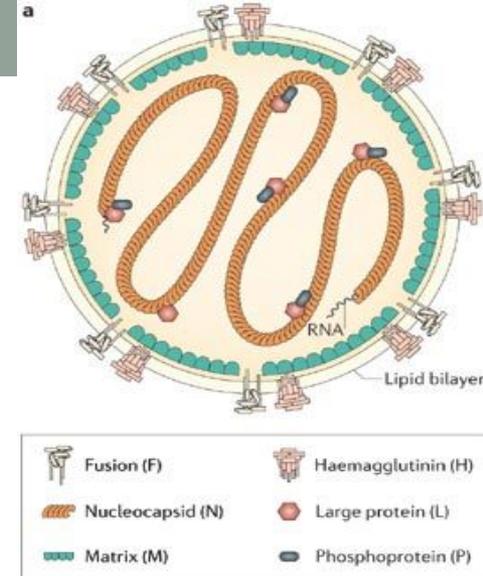


I = затравка
C = неструктурный белок

- Геном – однонитевая «минус» РНК
- Гены расположены линейно

- Каждый ген, кроме гена Р, имеет одну открытую рамку считывания
- РНК образует с белками капсида РНП спирального типа симметрии
- РНК зависимая РНК- полимераза

- Известен 1 серотип вируса кори
- Но имеются 23 генетических варианта (генотипы)
- Генетические различия не являются биологически значимыми
- Вирус имеет общие антигенные детерминанты с вирусом чумы собак и рогатого скота. У людей, переболевших корью, появляются антитела к указанным вирусам.
- Основные антигены вируса кори — гемагглютинин, белок F и нуклеокапсидный белок NP. АТ к гемагглютинуину и F-протеину проявляют цитотоксическое действие, направленное против инфицированных клеток.



Структурные белки	Локализация	Функции
1. Гемагглютинин(Н)	Н и F – поверхностные трансмембранные гликопротеины.	Отвечают за инициацию инфекции. Н белок: связывается с рецептором и участвует в слиянии клеток F белок: слияние клеток и проникновение вируса
2. Белок слияния(F)		
3. Нуклеопротеин (N)	Окружает РНК	Формирует РНП
4. Фосфопротеин (Р)	Р и L белки связаны с РНП	Комплекс РНП выполняет функции РНК-полимеразы и отвечает за репликацию и транскрипцию
5. Большой белок-полимераза(L)		
6. Матриксный белок (М)	Прикреплен к суперкапсиду изнутри	Участвует в сборке вирусных частиц и их отпочковывании

- ❑ Неструктурные С и V белки функционируют как факторы вирулентности при коревой инфекции ЦНС.
- ❑ С белок способен подавлять вирусную транскрипцию и увеличивать сборку частиц
- ❑ Эти белки ингибируют продукцию интерферона



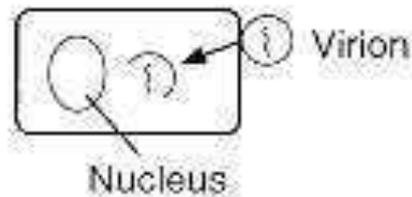
Свойства вируса кори

- ❑ Вирус обладает гемагглютинирующей, гемолитической и симпластообразующей активностью; агглютинирует эритроциты обезьян, но не агглютинирует эритроциты кур, морских свинок и других видов животных.
- ❑ В культуре клеток почек человека и обезьян вирус проявляет цитопатическое действие (ЦПД) с образованием гигантских клеток и/или синцитиев, либо зернистых включений в цитоплазме и ядре

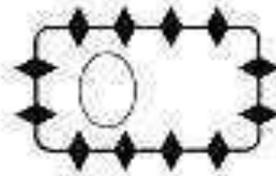
Механизм ЦПД

Stages

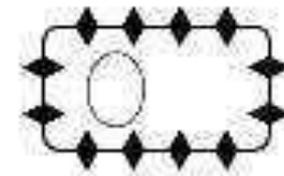
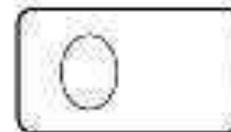
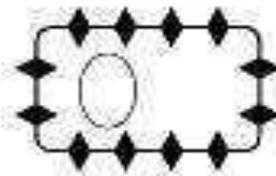
1. Infection



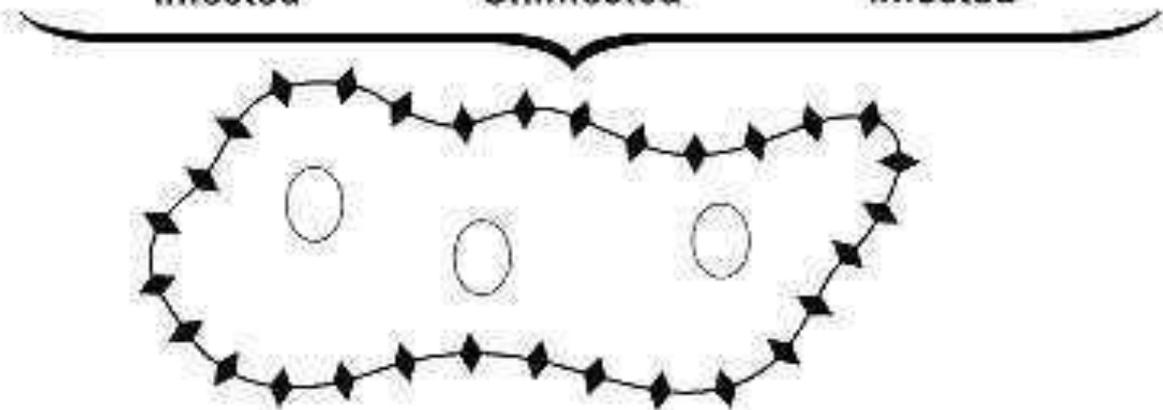
2. Production of viral fusion proteins

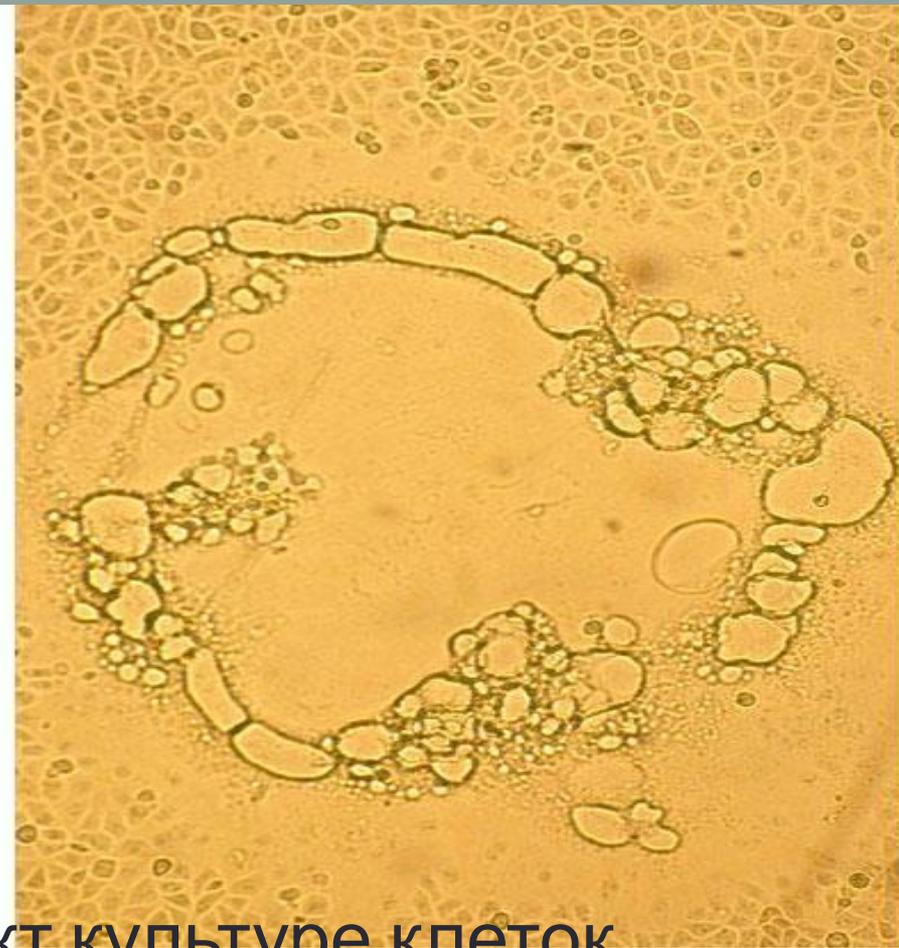
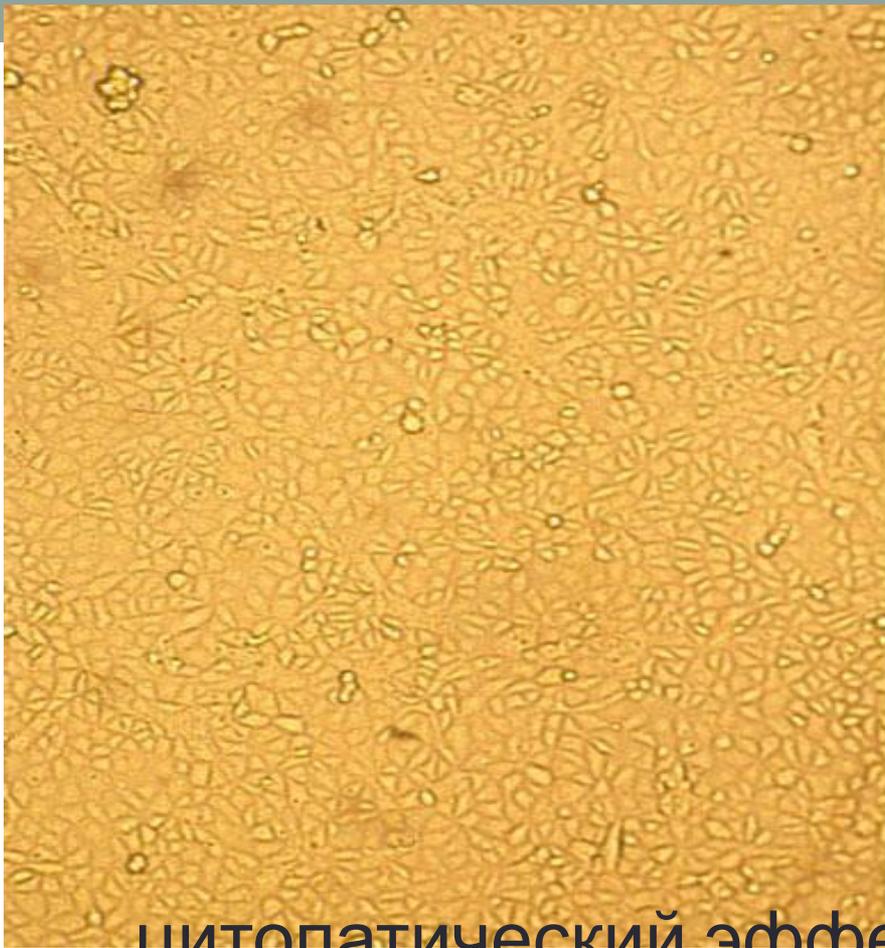


3. Fusion of cells



4. Multinucleated syncytial cell





цитопатический эффект культуре клеток
Vero-SLAM- образование гигантских
многоядерных клеток - симпластов, включающих
до 100 ядер, с последующей деструкцией и
формированием крупных полостей типа
"мыльных пузырей"

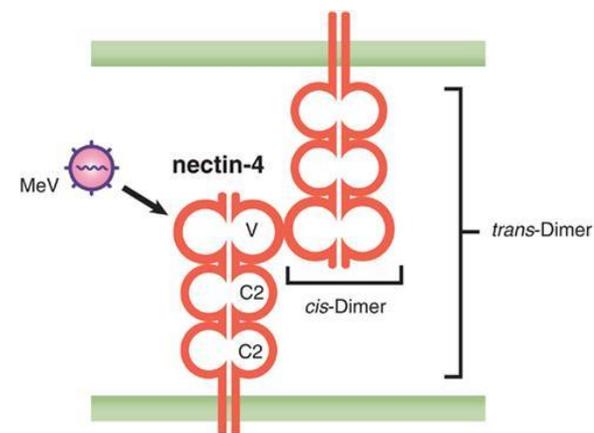
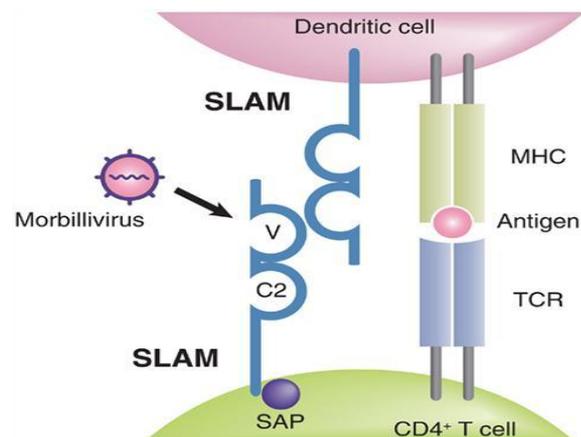
Свойства вируса кори

- ❑ Вирус чувствителен к эфиру и детергентам, дезинфектантам
- ❑ быстро инактивируется при рН 2,0—4,0, УФ
- ❑ при температуре 56° С инактивируется в течение 30 мин.

- ❑ В высохших каплях слизи при температуре 12—15° С он может сохраняться несколько дней.
- ❑ Устойчив к лиофилизации

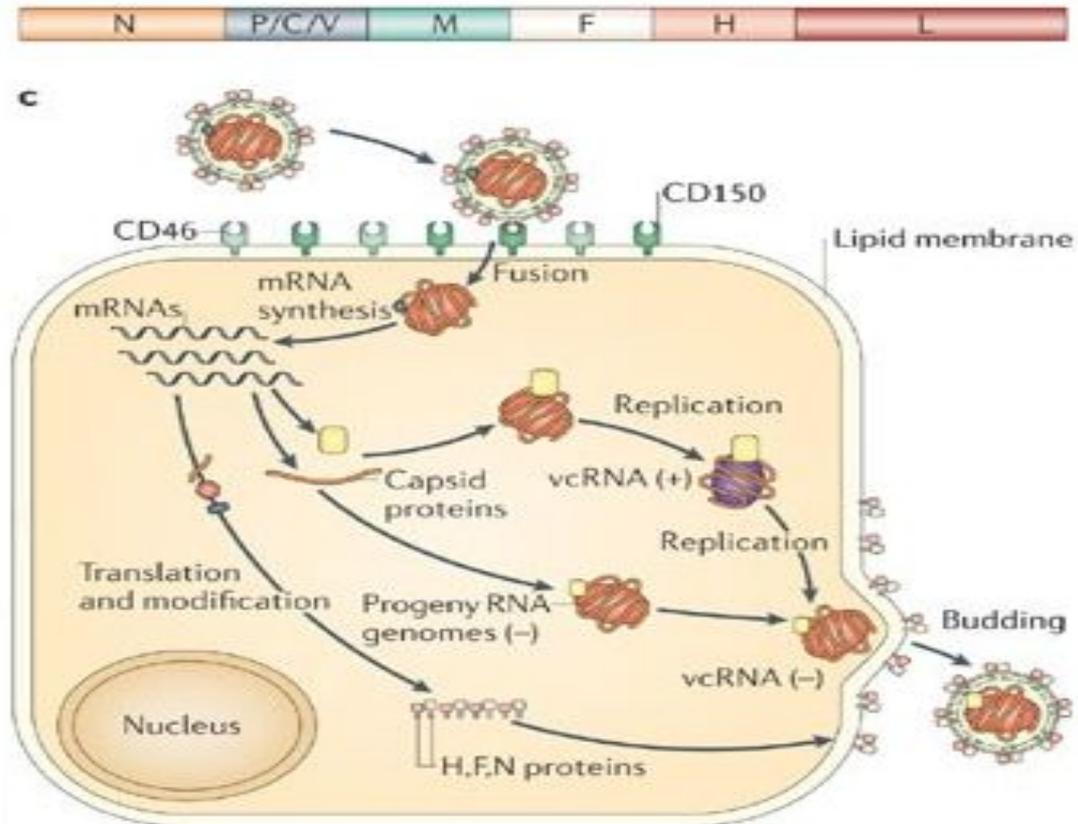
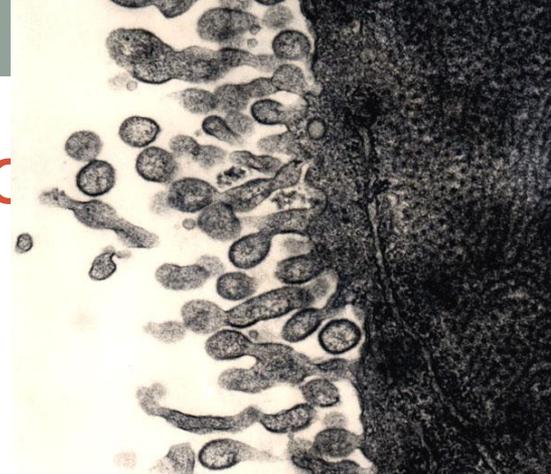
Взаимодействие вируса с клеткой

- Адгезия с участием гемагглютинаина
- В качестве рецепторов вирус кори использует сигнальную молекулу активации лимфоцитов (Signaling lymphocyte activation molecule –SLAM/CD150) и рецептор эпителиальных клеток – нектин4
- Вакцинный штамм использует другой рецептор - CD46, представленный на всех ядерных клетках человека



Взаимодействие вируса с клеткой

- Адгезия инициирует проникновение путем слияния суперкапсида с ЦПМ при помощи F белка
- Образование мРНК для синтеза вирусных белков и прегеномной +РНК с помощью вирусной РНК полимеразы
- Формирование вирионов и выход из клетки путем отпочковывания



Эпидемиология

- Корь является эндемичной инфекцией.
- Определяющим фактором, обуславливающим распространение инфекции, является состояние коллективного иммунитета населения.
- Вспышки кори возникают при появлении прослойки восприимчивых детей.
- Источник инфекции – больной человек, выделяющий вирус кори с последних 2-х дней инкубационного периода до 4-го дня после высыпания
- Путь передачи – воздушно-капельный
- В основном вспышки кори регистрируются в конце зимы и весной.

Статистика по миру

Европа: По состоянию на 20 сентября 2011 года корь зарегистрирована в 40 из 53 государств-членов. За период с января по июль 2011 года подтверждены 26 025 случаев кори. Наибольшее число случаев было зарегистрировано во Франции - за первые шесть месяцев года - 14 025 случаев кори. Также много заболевших корью зарегистрировано в Германии, Италии, Испании, Румынии, Бельгии, Швейцарии, Соединенном Королевстве, Узбекистане

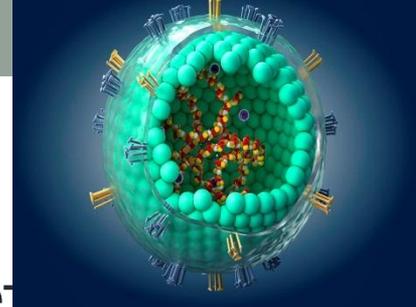
Из всех случаев заболевания в Европейском регионе 11 случаев закончились смертельным исходом (6 во Франции и по одному в бывшей югославской Республике Македонии, Германии, Кыргызстане, Румынии и Соединенном Королевстве Великобритании и Северной Ирландии). Последняя вспышка кори с 12 случаями заболевания была зарегистрирована в сентябре в Израиле.

Африка: Региональное бюро сообщает, что по состоянию на сентябрь 2011 года крупные вспышки кори регистрируются в Демократической Республике Конго (103 000 случаев), Нигерии (17 428 случаев), Замбии (5 397 случаев) и Эфиопии (2 902 случая). В Демократической Республике Конго зарегистрировано более чем 1 100 летальных исходов, связанной с корью, которые произошли в стране в течение 2011 года.

Америка: Последний случай эндемической кори был зарегистрирован в регионе в 2002 году. В 2011 году в регионе зарегистрировано несколько вспышек кори, связанных с ввозом вируса кори из других регионов. Самая крупная вспышка кори произошла в Квебеке, Канада, там было зарегистрировано 742 случая заболевания, в 89 случаях потребовалась госпитализация, но случаев смерти, связанной с корью, не было. Другие вспышки болезни зарегистрированы в Соединенных Штатах Америки (213 случаев), Эквадоре (41 случай), Бразилии (18 случаев), Колумбии (7 случаев), Мексике (3 случая) и Чили (6 случаев). Большинство из этих вспышек кори связано со случаями ввоза вируса из Европы, за исключением вспышек болезни в Соединенных Штатах Америки и Чили, связанных со случаями в Малайзии, и вспышки в Эквадоре, связанной с завозом из Кении.

Российская Федерация: за 7 месяцев 2011 года в Российской Федерации зарегистрировано 167 случаев кори в 18 субъектах страны. Еще 3 случая заболевания корью выявлены среди служащих различных ведомств. Наибольшее число случаев кори зарегистрировано в г. Москве (59 случаев), Астраханской области (26 случаев), Красноярском крае (20 случаев), Томской области (14 случаев) и Ставропольском крае (17 случаев).

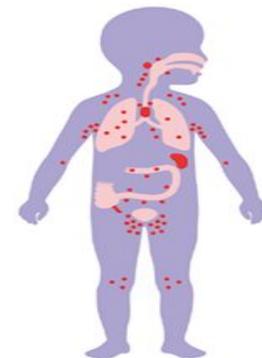
Патогенез



- После заражения вирус кори внедряется в клетки респираторного эпителия носоглотки и попадает в региональные лимфатические узлы
- *Первичная репродукция* в клетках эпителия и лимфоидных клетках слизистой оболочки, носоглотки, трахеи и бронхов (2-3 дня).
- Первичная виремия, обеспечивающая распространение инфекции на ретикуло-эндотелиальную систему.
- Дальнейшее размножение вируса приводит к *вторичной виремии*, которая возникает на 5-7-й день после инфицирования (конец инкубационного периода) и сохраняется 4-7 дней.

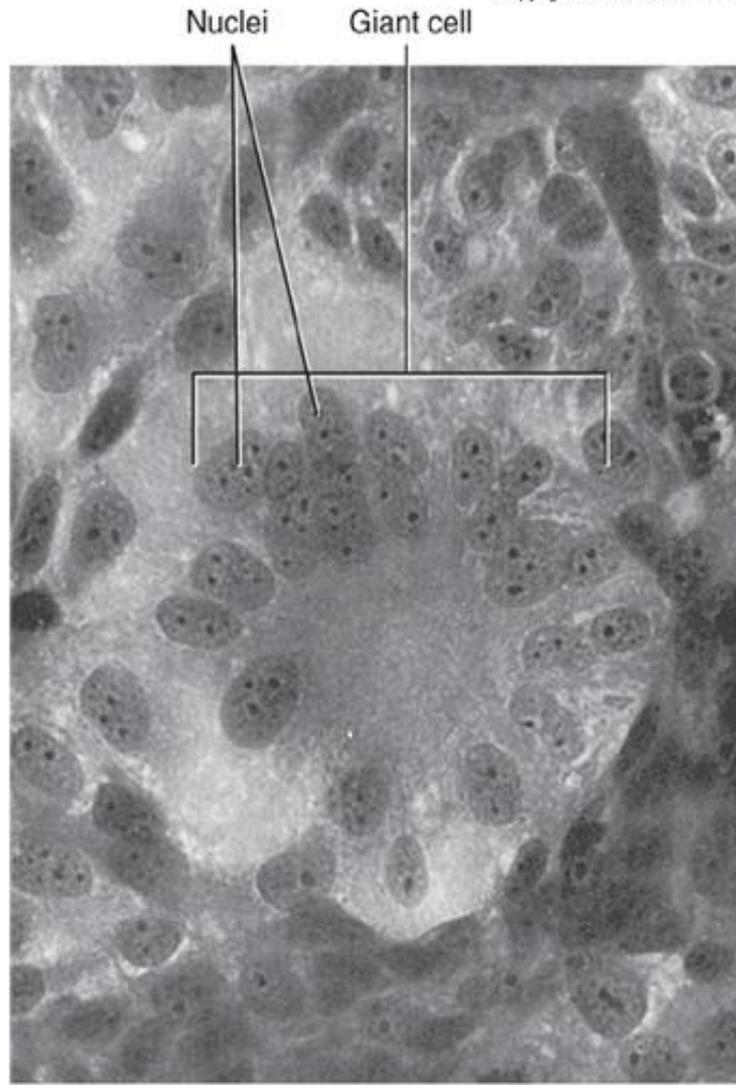
Патогенез

- В этот период возможно внедрение и последующее размножение вируса в коже, конъюнктиве, дыхательных путях и других органах, включая селезенку, тимус, легкие, печень и почки.
- Виремия достигает пика на 11-14 день после инфицирования, а затем быстро снижается в течение нескольких дней.
- Инфицирование респираторного тракта характеризуется нарастанием кашля и насморка, а также такими более редкими осложнениями как круп, бронхит, пневмония.

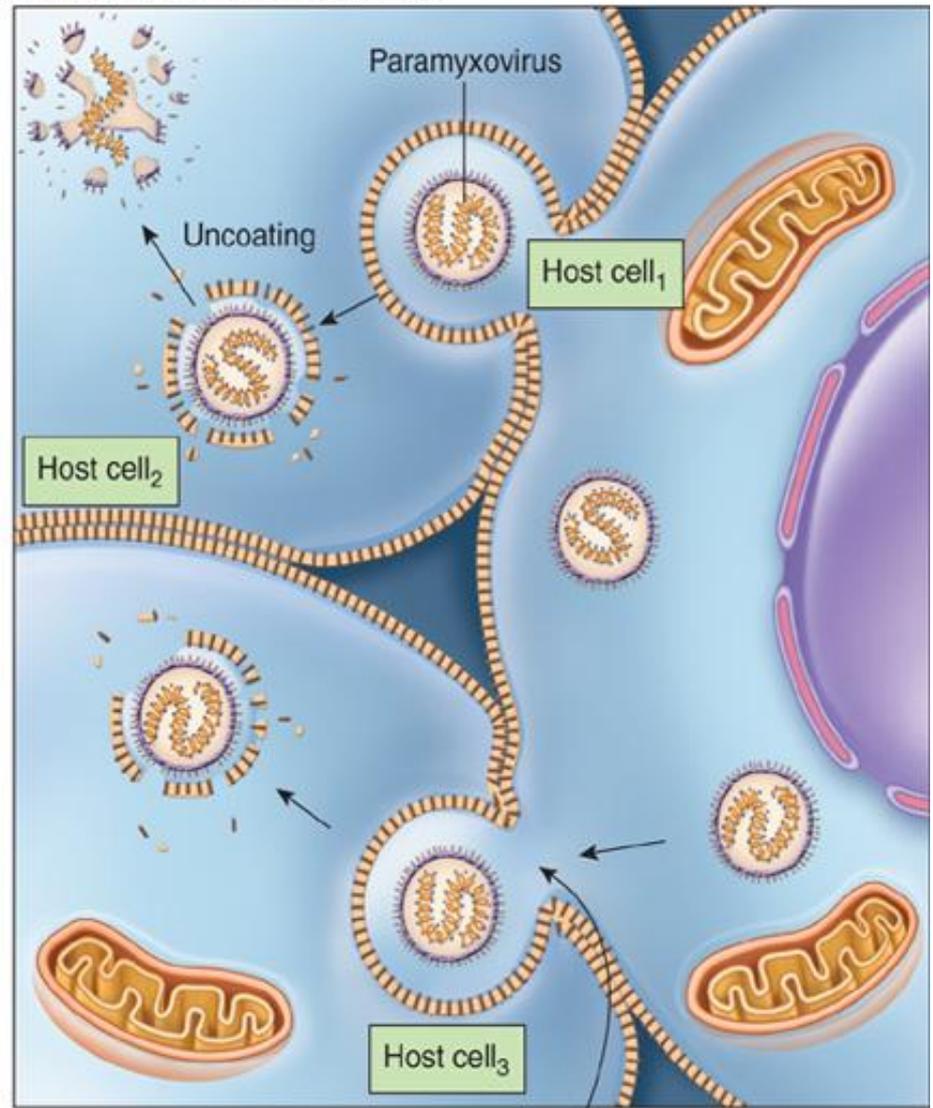


Патогенез

- Возбудитель обладает выраженной эпителиотропностью и поражает кожные покровы, конъюнктивы, слизистые оболочки респираторного тракта и ротовой полости (пятна Бельского-Филатова-Коплика).
- Вирус можно обнаружить также в слизистой оболочке трахеи, бронхов, иногда в моче.
- Иммуноопосредованное повреждение эндотелия кожных капилляров - причина коревой сыпи
- Генерализованное поражение дыхательных путей приводит к потере ресничек эпителия, что создает условия для развития вторичных бактериальных инфекций, таких как средний отит и пневмония.
- Происходит генерализованная гиперплазия лимфоидной ткани, в лимфатических узлах, миндалинах, аденоидах, селезенке обнаруживаются

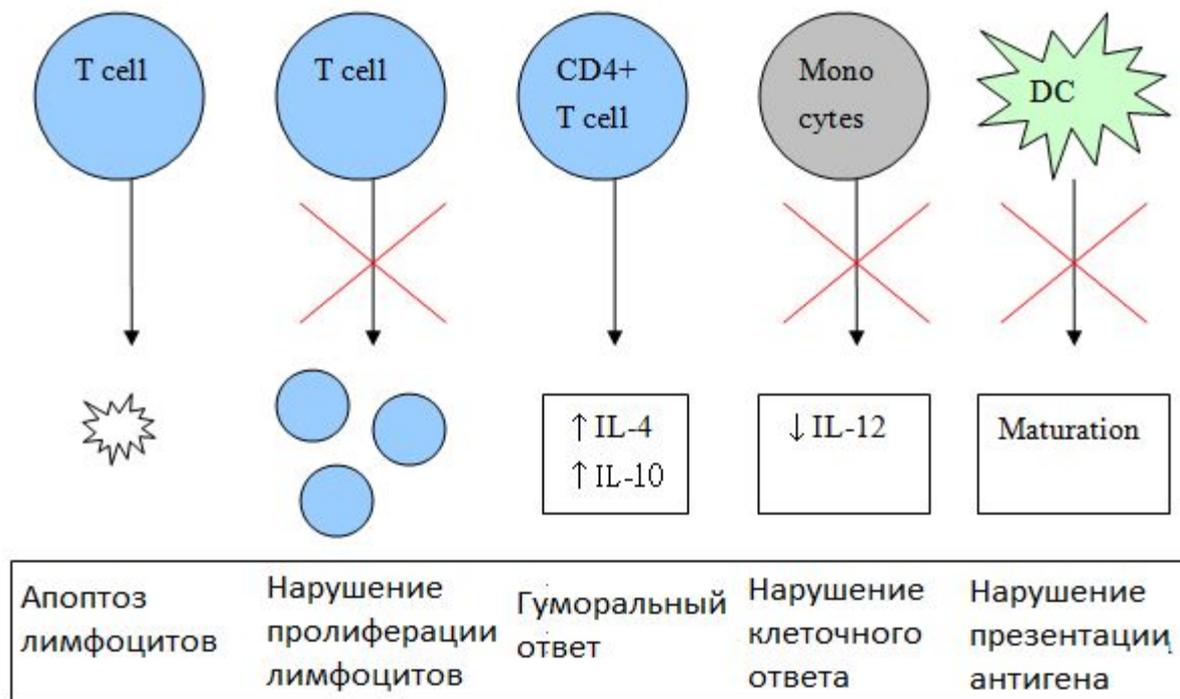


(a)



(b)

Механизм иммуносупрессии в ходе коревой инфекции



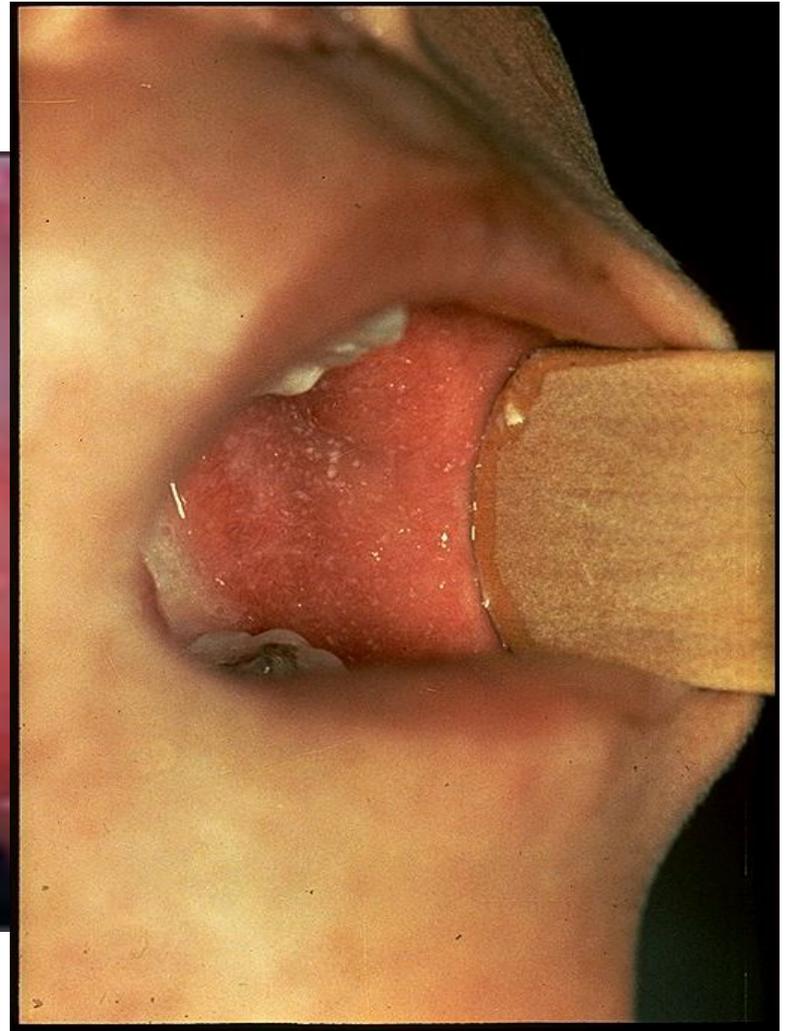
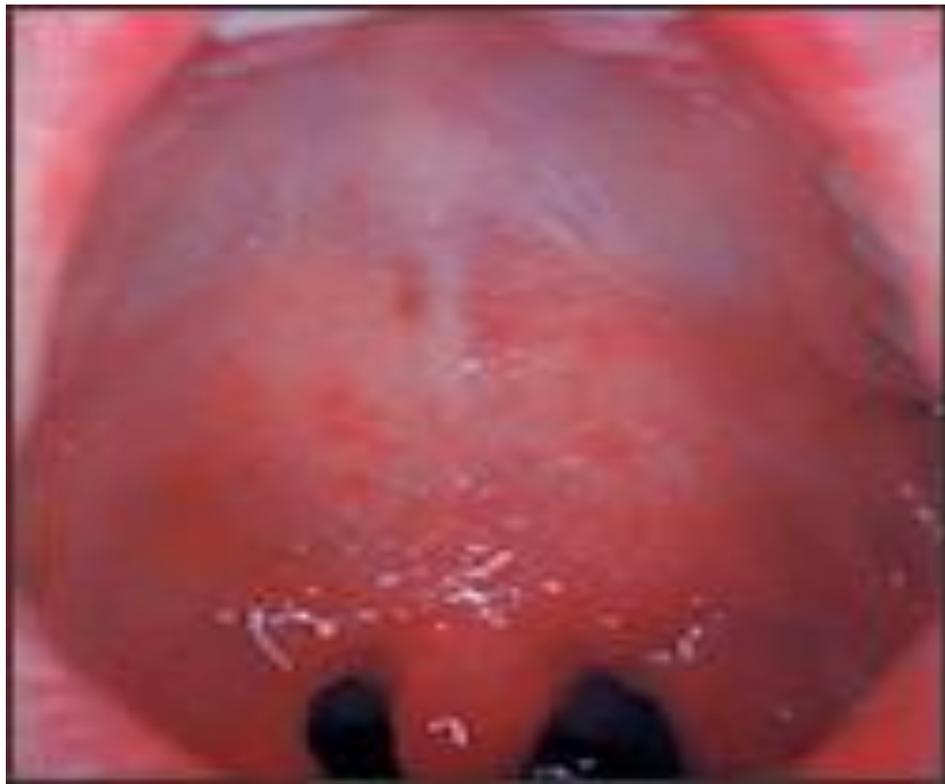
Вирус кори может связаться с Toll-like рецептором (TLR) 2 на моноцитах, а связывание со SLAM может индуцировать апоптоз неинфицированных CD4+ и CD8+ Т лимфоцитов

Клиника

- **1. Инкубационный период** (3-4 дня) – размножение вируса в эпителиальных клетках вДП и региональных лимфоузлах, проникновение из крови (виремия) в лимфоидную ткань
- **2. Катаральный период** (2-4 дня) – поражение слизистой вДП и полости рта (участки некротизированного эпителия, например пятна Коплика-Филатова), конъюнктивы, ЦНС

Пятна Коплика – Филатова

(белесоватые, слегка выступающие пятна на слизистой оболочке)



Клиника

- **3.Период высыпания** (около 5дней) - пятнисто-папулезная сыпь как следствие развития периваскулярного воспаления капилляров
- **4.Период пигментации** – появление бурого оттенка на месте элементов сыпи и далее мелкое отрубевидное шелушение

- ❑ Корь имеет сходство с такими заболеваниями, как
 - ❑ Краснуха
 - ❑ Лихорадка Денге
 - ❑ Инфекции, вызванные вирусами Коксаки, ЕСНО, парвовирусом В19, вирусом герпеса 6 типа
- ❑ Некоторые бактериальные инфекции, риккетсиозы

Сходные проявления имеют: болезнь Кавасаки, токсический шок, лекарственные аллергии



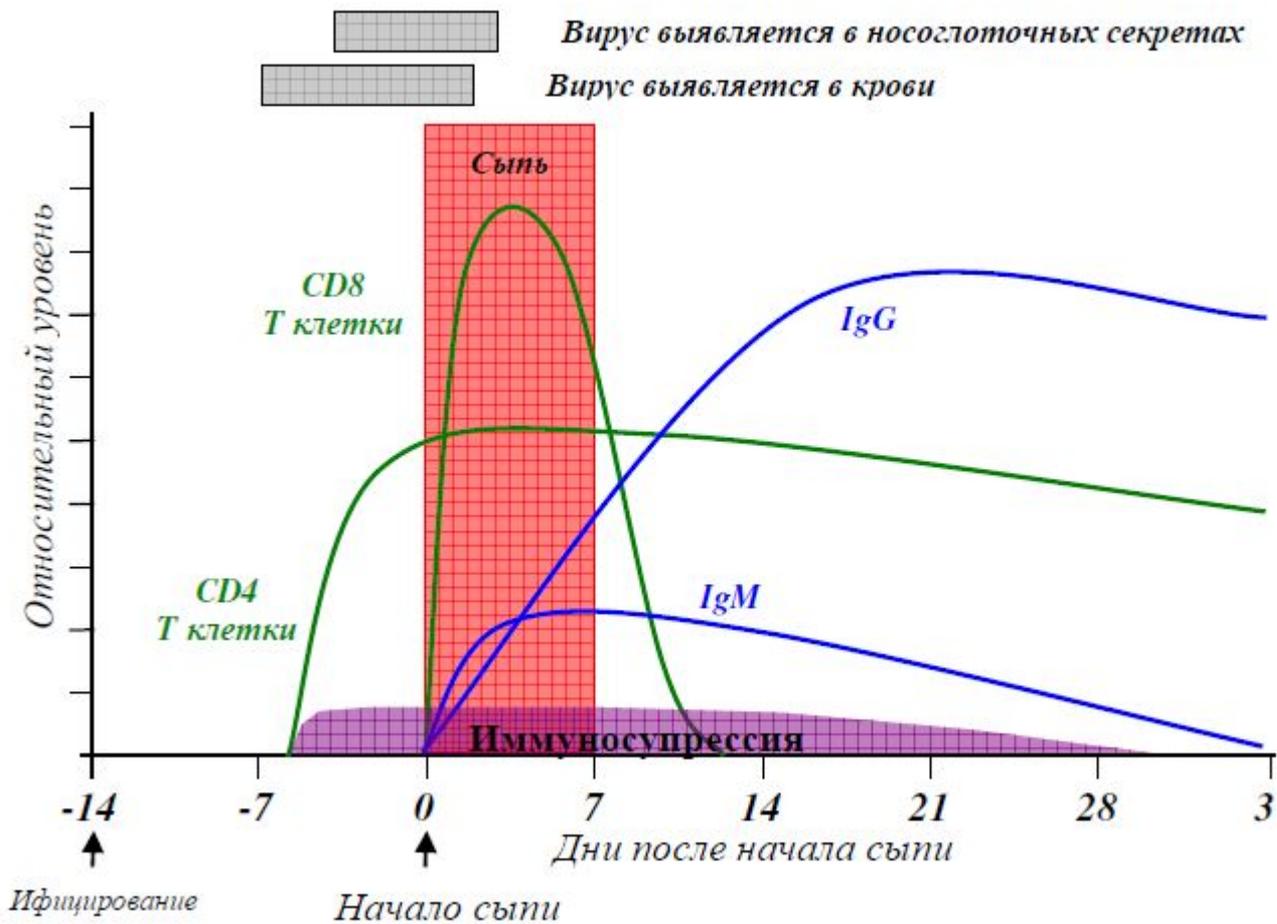
ФОРМЫ ИНФЕКЦИИ

- Типичная(манифестная) и атипичная
- Легкая, средней тяжести, тяжелая
- Митигированная (встречается у привитых людей)
- Как правило, дети умирают не непосредственно от кори, а от ее осложнений, таких как пневмония и диарея, возникающих на фоне иммуносупрессии, сопровождающей коревую инфекцию.
- Кроме того, корь может приводить к стойкой инвалидизации больного вследствие развития тяжелых поражений мозга, слепоты и глухоты

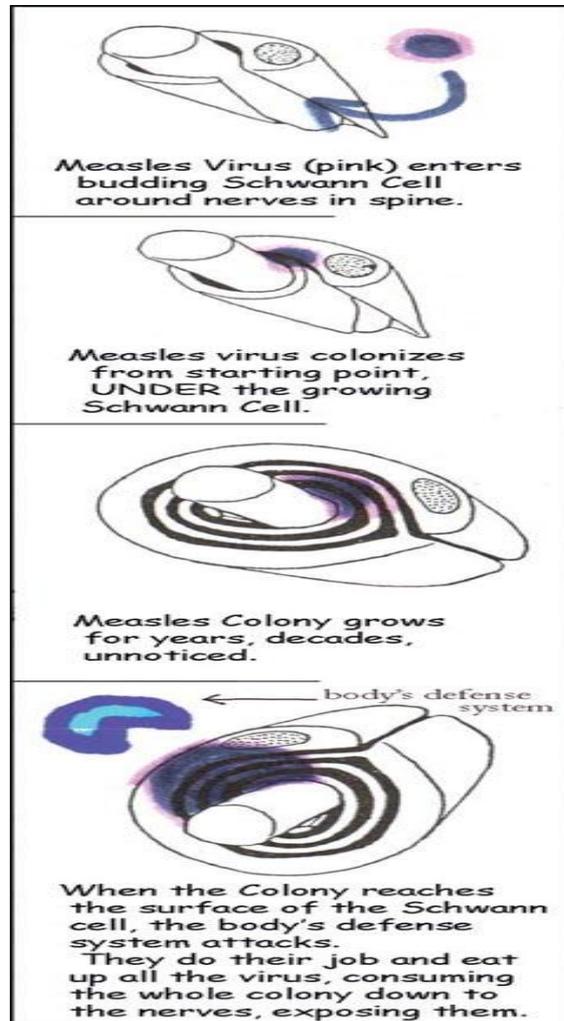
Иммунитет

- После перенесенного заболевания остается прочный (пожизненный) иммунитет. Вирус кори подавляет активность Т-лимфоцитов и вызывает ослабление защитных реакций организма.
- У лиц с нарушением Т-клеточного иммунитета болезнь протекает крайне тяжело (ВИЧ-инфицированные, онкология)
- Через 10-12 лет после перенесенного заболевания может развиваться ПСПЭ (подострый склерозирующий панэнцефалит)

Иммунный ответ при острой коревой инфекции



Подострый склерозирующий панэнцефалит



- Медленная вирусная инфекция со смертельным исходом
- Связана с персистенцией вируса кори в ЦНС
- В клетках нейроглии накапливается большое количество дефектных вирусов (нуклеокапсидов)
- Разрушение мозговых клеток, гибель нейронов и олигодендроцитов
- Диагностика – обнаружение противокоревых АТ в спинномозговой жидкости и

Клинические стадии ПСПЭ

Стадия	Клинические проявления
I	Изменения личности Отклонения в поведении
II	Судорожные припадки Гиперкинезы
III	Децеребрационная ригидность Прогрессирующая деменция
IV	Кома Полная утрата психических функций



Коревая сыпь





Профилактика и лечение

- ❑ Специфической терапии нет
- ❑ Нормальный донорский иммуноглобулин может предотвратить развитие тяжелой клинической картины заболевания

СУПЕРГЕРОЙ

СПАСАЕТ ЛЮДЕЙ

В МАСКЕ

**ОБЛАДАЕТ
РЕДКИМИ
ЗНАНИЯМИ**

**С НЕПОНЯТНЫМИ
УСТРОЙСТВАМИ**

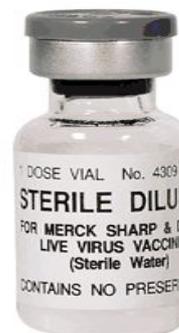
**В СТРАННОЙ
ОДЕЖДЕ**

**ИСПОЛЬЗУЕТ
СПЕЦИАЛЬНЫЙ
ТРАНСПОРТ ГЕРОЯ**



Профилактика и лечение

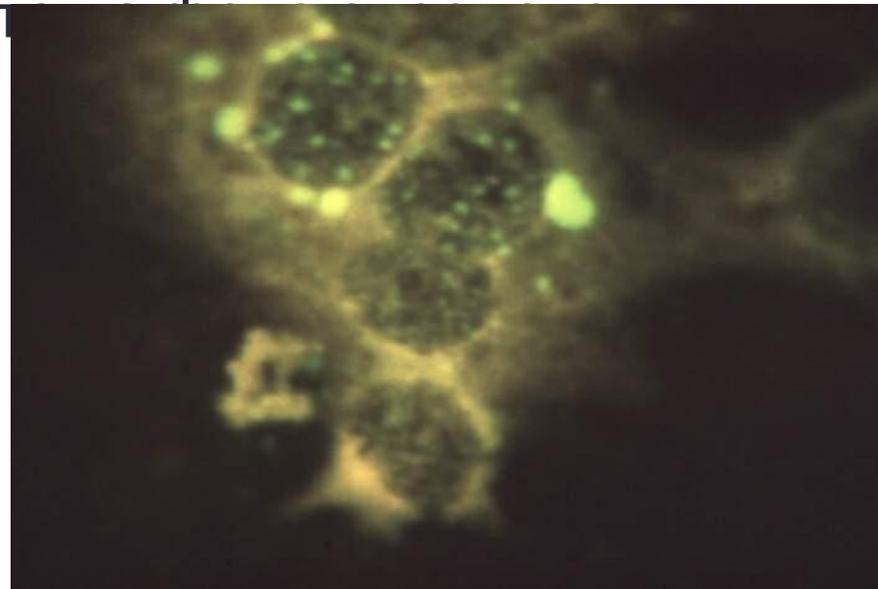
- Для специфической профилактики применяется живая аттенуированная коревая вакцина (в РФ из штамма Л16), а также комплексная вакцина MMR (против кори, эпидемического паротита и краснухи)



ЛАБОРАТОРНАЯ ДИАГНОСТИКА

ЭКСПРЕСС-ДИАГНОСТИКА

- Для раннего выявления АГ(метод иммунофлюоресценции, материал – пораженные эпит. кл. из отделяемого носоглотки или соскобов элементов сыпи)
- внутриклеточных вирусных включений(носоглоточное отделяемое или мазки-отпечатки, окрашенные по Романовскому-Гимзе- симпласты, содержащие включения темно-розового цвета в цитоплазме)



Серологическая диагностика

- С помощью высокочувствительного иммуноферментного анализа (ИФА) IgM антитела выявляются в 90% случаев кори спустя три дня после появления сыпи.
- Уровень IgM антител достигает пика через 7-10 дней, а затем быстро снижается, и позднее 6-8 недель IgM антитела выявляются крайне редко.
- Уровень IgG антител нарастает в течение 4 недель и сохраняется длительное время после инфекции (4х кратное повышение титра).
- Кроме того, вырабатываются сывороточные и секреторные IgA антител

Молекулярно-генетические методы

При лабораторном подтверждении случаев с клиническим диагнозом "корь" на территории республики Беларусь диагноз подтверждался по серологическим показателям только у 6 пациентов из 14. В то же время генодиагностика кори подтверждала клинический диагноз у всех пациентов (14 из 14).

Большинство случаев кори на территории с высоким показателем применения профилактических прививок представляют собой случаи нетипично протекающей "вакцино модифицированной" кори, для правильной диагностики которых необходимо применение как серологических, так и молекулярно-вирусологических методов анализа клинических образцов в комплексе.

Вирусологические исследования

- Основаны на выделении вируса из крови и носоглоточного смыва больного в культурах клеток
- Характерное ЦПД – образование гигантских многоядерных клеток с цитоплазматическими включениями, через неделю после заражения – внутриядерные включения. Окраска по Романовскому-Гимзе
- реакции гемадсорбции с эритроцитами обезьян
- Реакция задержки гемадсорбции с сывороткой иммунизированных животных
- Реакция нейтрализации ЦПД, РТГА и ИФ