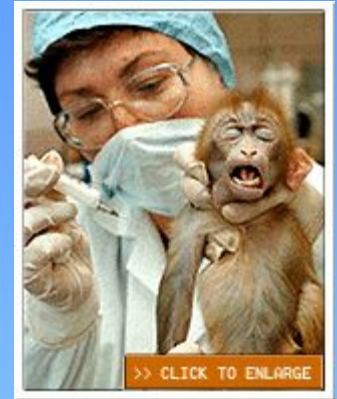


Кафедра медицинской биологии,
микробиологии, вирусологии и
иммунологии



ОРТОМИКСОВИРУСЫ. ПАРАМИКСОВИРУСЫ



Доцент Ткачук Н И.

Острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ) –самые распространенные инфекционные болезни человека. Широкому (нередко эпидемическому) распространению ОРВИ способствуют:

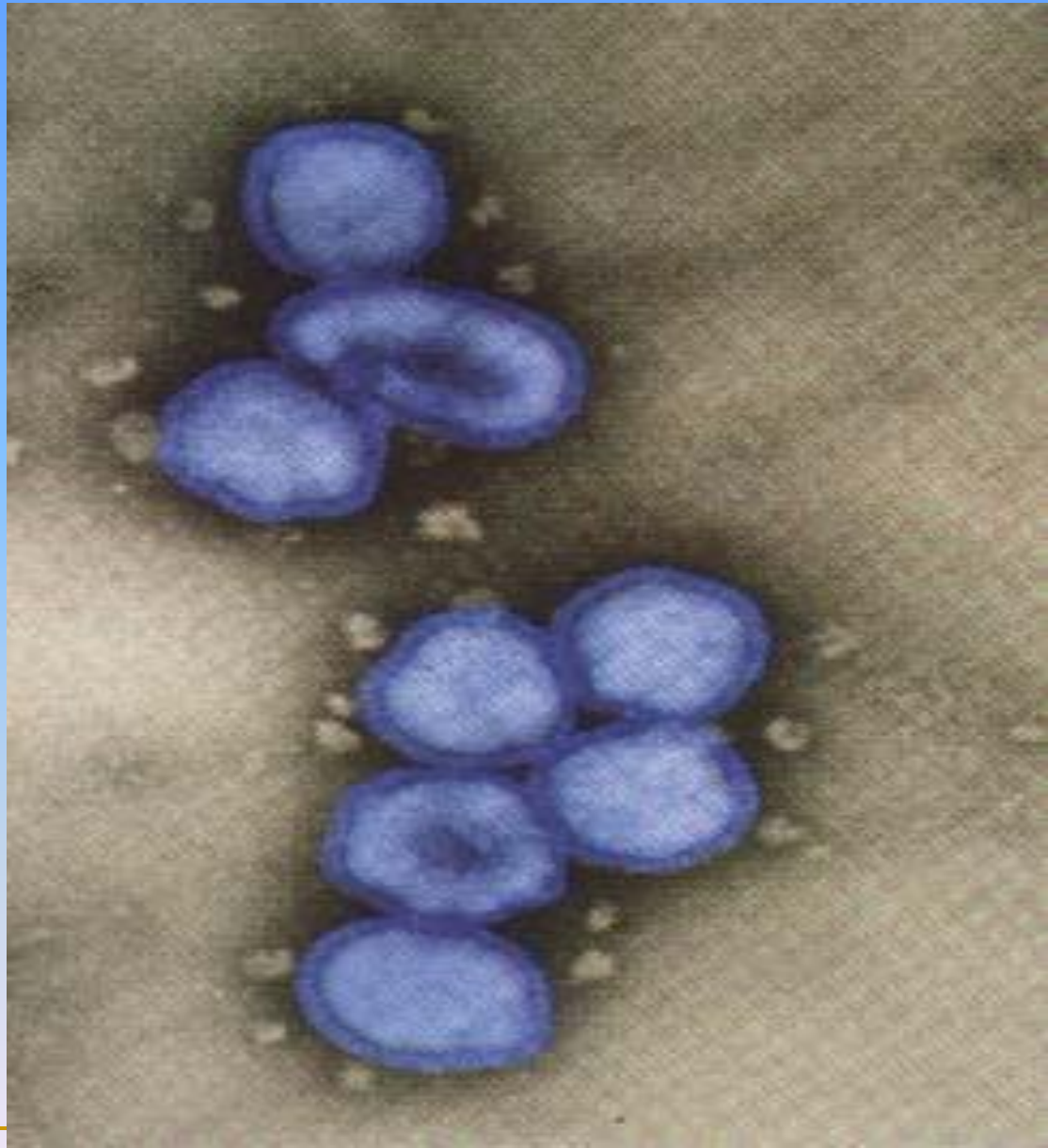
- воздушно-капельный путь заражения
 - большое разнообразие возбудителей ОРВИ
 - отсутствие стойкой невосприимчивости к повторным заражениям
-

Вирусы гриппа человека включены в состав родов Influenzavirus A, B и Influenzavirus C семейства Orthomyxoviridae. Вирусы типа А открыли В.Смитт, С. Эндрюс и П. Лейдлоу (1933), вирус типа В выделили Т.Френсис и Р. Меджилл (1940), вирус типа С – Р.Тейлор (1949). Наибольшую эпидемическую опасность представляют вирусы гриппа А, вирус гриппа В вызывает локальные вспышки и эпидемии, вирус гриппа С – спорадические случаи гриппа.

Морфология

Вирусы гриппа – овалыные «одетые» вирусы; вирионы часто имеют неправильную форму; их средний размер составляет 80-120 нм. Геном образован однонитевой молекулой – РНК, состоящей из 8 отдельных сегментов.

Нуклеокапсид организован по типу спиральной симметрии. Суперкапсид образован липидным бислоем, который пронизывают гликопротеиновые шипы (спикулы), определяющие гемагглютинирующую (H) и нейраминидазную (N) активность. Репликация ортомиксовирусов первично реализуется в цитоплазме инфицированной клетки; синтез вирусной РНК происходит в ядре



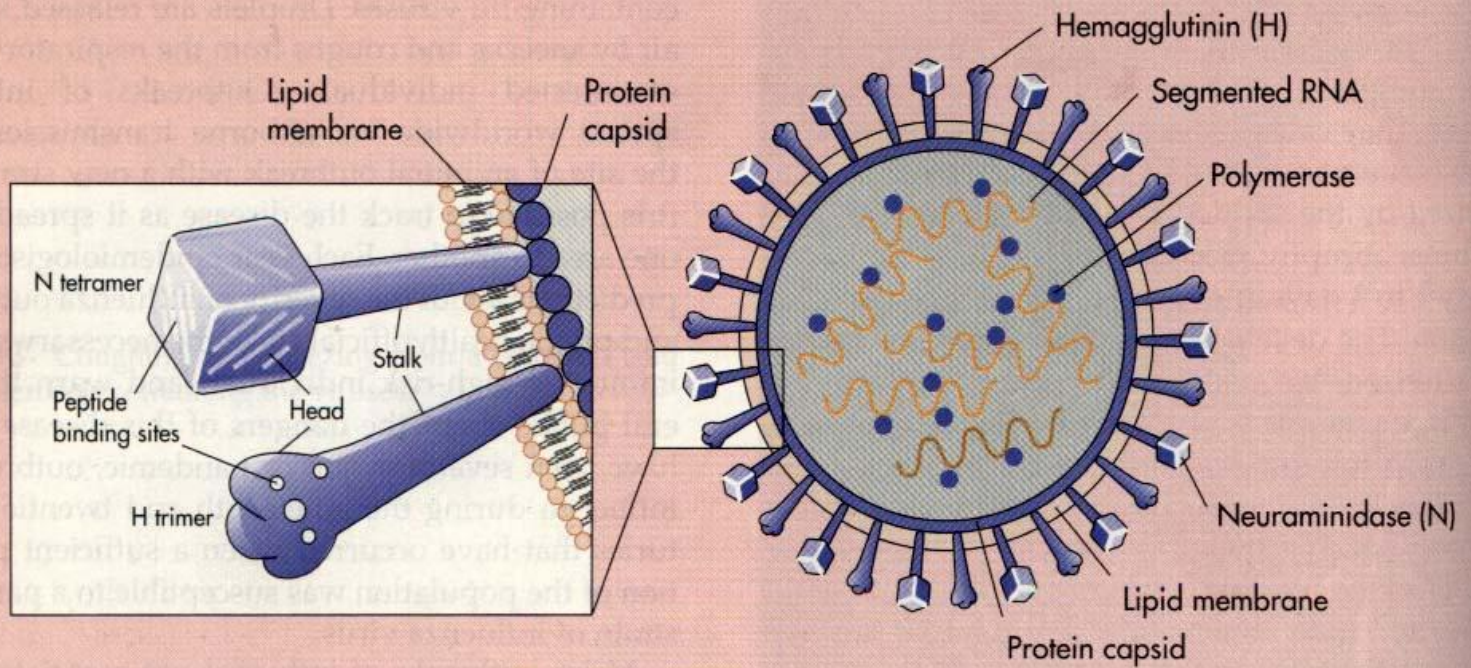
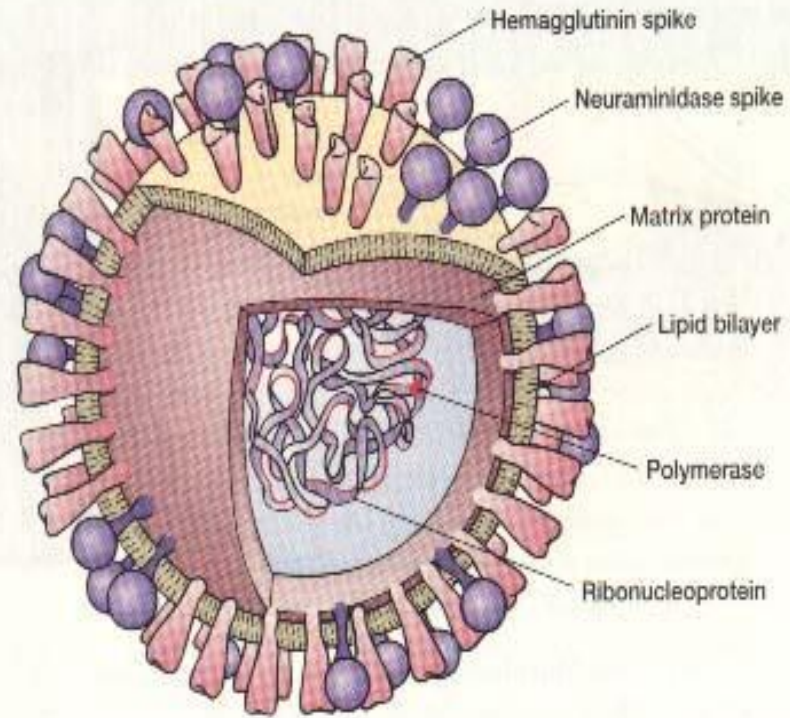
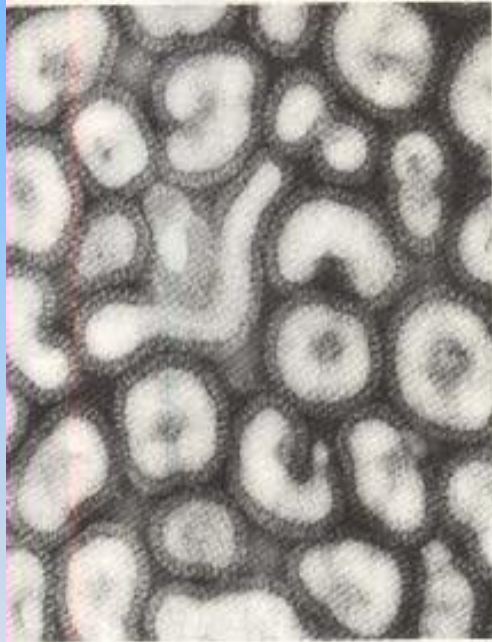


FIG. 18-5 Influenza viruses have envelope proteins called H and N spikes that protrude from the surface.



(b)

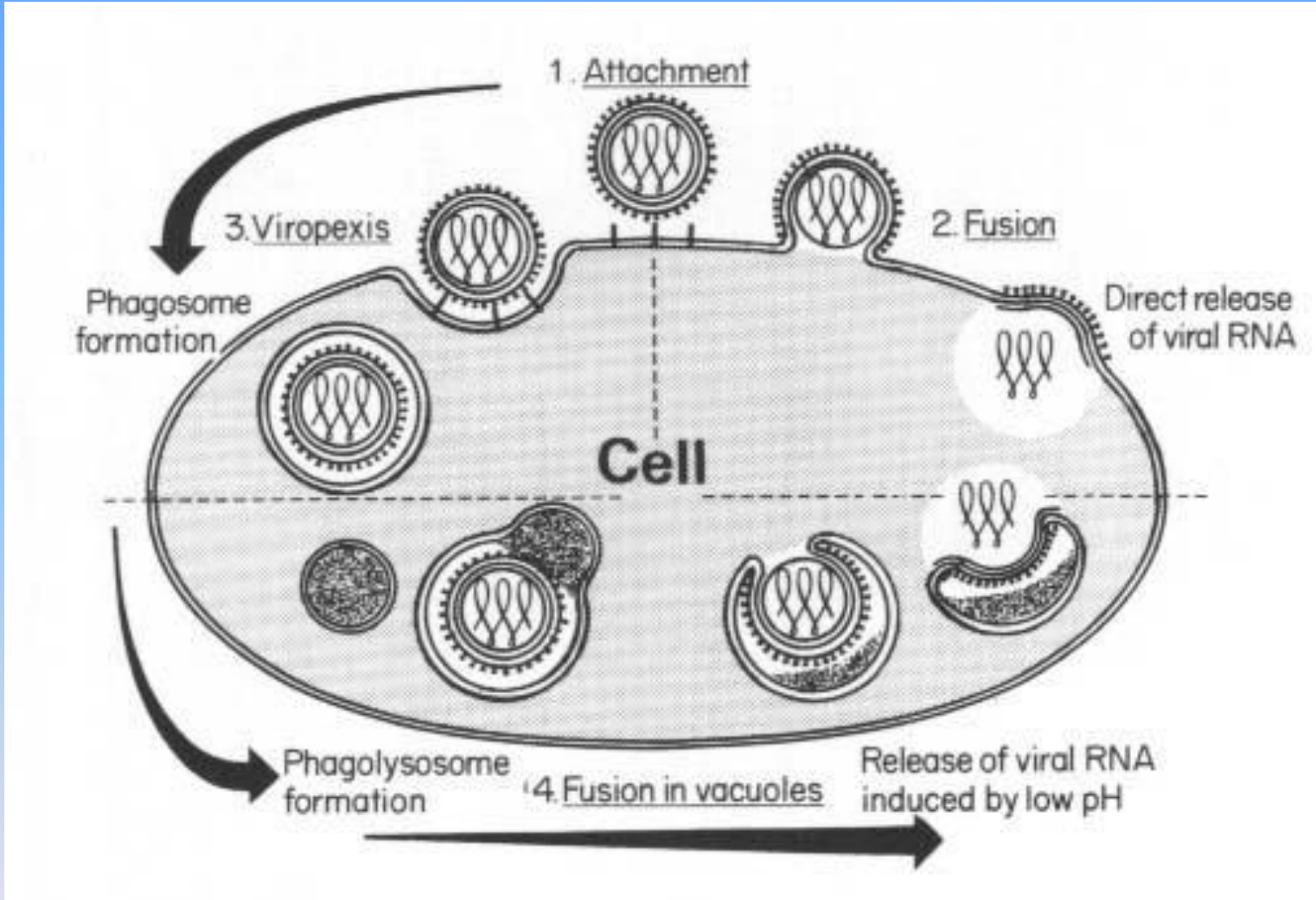
← 50 nm →

Гемагглютинин обуславливает проникновение вирусов в клетки в результате слияния с мембраной клетки и мембранами лизосом. АТ к нему обеспечивает защитный эффект

Нейраминидаза распознает и взаимодействует с рецепторами, содержащими N – ацетилнейраминовую кислоту, то есть приводит к проникновению вируса, а также, отщепляя нейраминовую кислоту от дочерних вирионов и клеточной мембраны, к выходу вирусов из клеток

Семь сегментов вирусного генома кодируют структурные белки, восьмой – неструктурные белки NS 1 и NS 2, существующие только в инфицированных клетках. Основные из них – матриксный (M) и нуклеопротеидный (NP) белки.

М-белок играет важную роль в морфогенезе вирусов и защищает геном, окружая нуклеокапсид. Белок NP выполняет регуляторные и структурные функции. Внутренние белки являются ферментами: Р 1 – транскриптаза, Р 2 – эндонуклеаза, Р 3 - репликаза



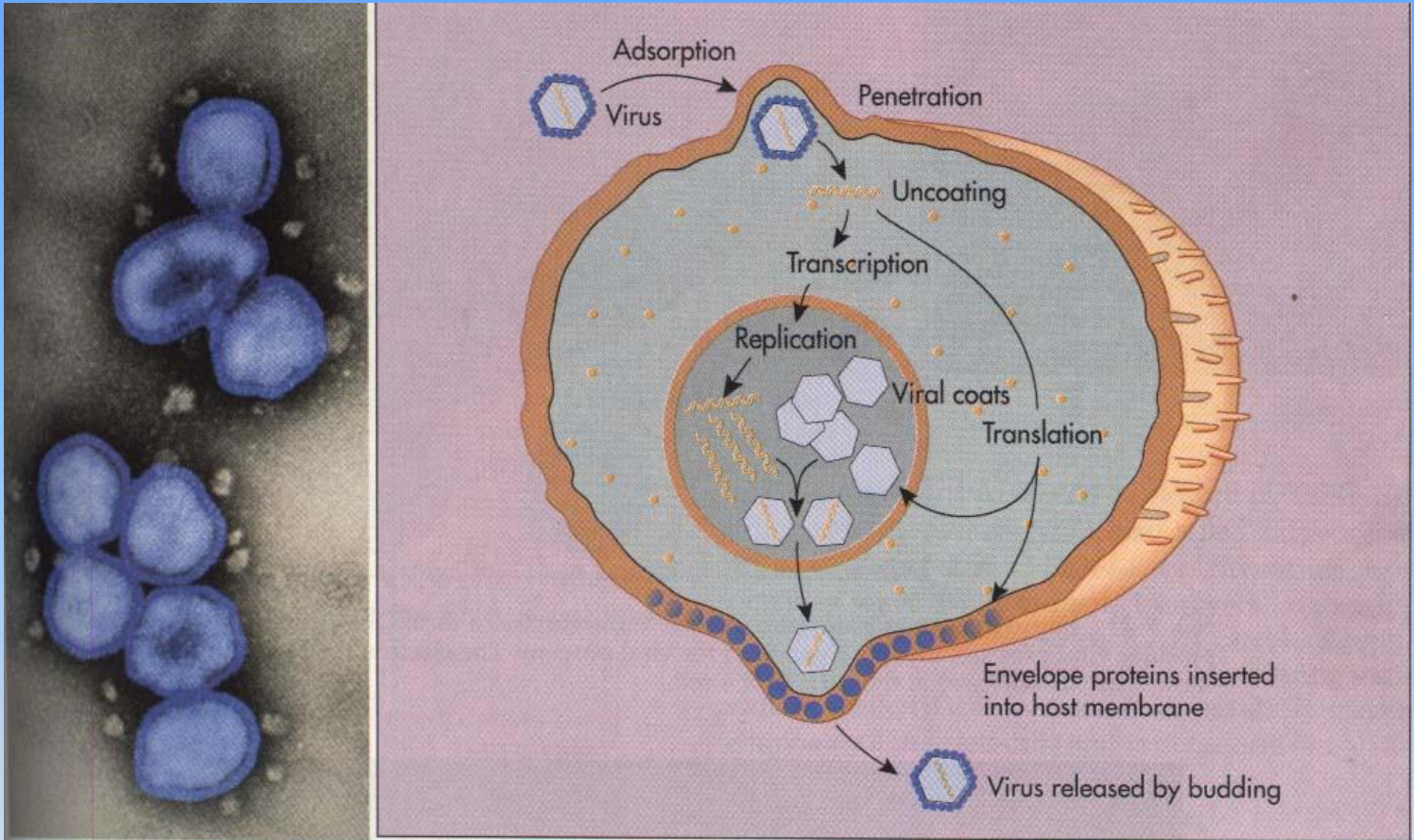
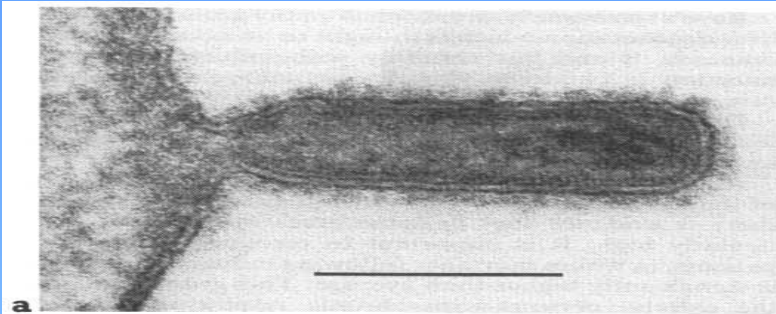


FIG. 9-20 A, Colorized electron micrograph of influenza viruses (72,000 ×). B, Sequence of events during influenza virus replication.



a



b

Fig. 15.18 (a) Budding influenza virus. Bar = 100 nm. (b) Spherical influenza virions budding from the surface of an infected cell. Bar = 100 nm.

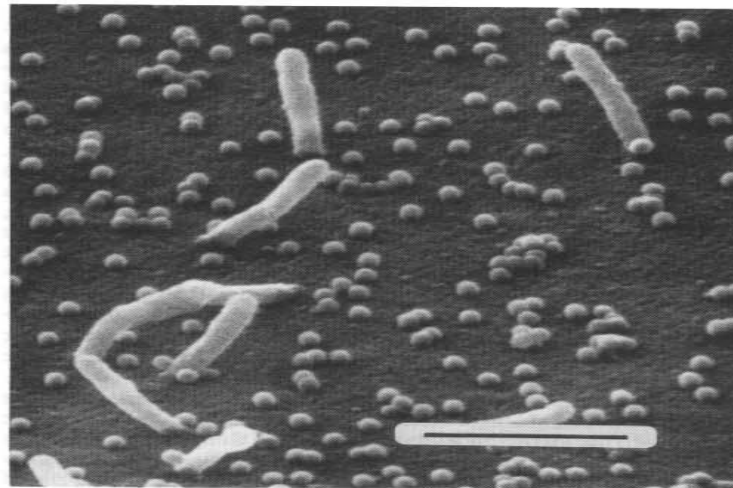


Fig. 15.19 Scanning electron micrograph of budding influenza viruses. The elongated structures are microvilli; the budding influenza viruses appear as spherical particles. Bar = 1 μm .

Антигенная изменчивость вирусов гриппа

- 1. Дрейф-вариации.** Происходит селективный отбор штаммов с измененной антигенной структурой (гемагглютинаина и нейраминидазы), которые продолжают вызывать вспышки, пока к ним не появляются антитела. Такой дрейф поддерживает непрерывность эпидемий.
- 2. Шифт изменчивость.** Полная замена гемагглютинаина или нейраминидазы на другой вариант.

Все пандемии были вызваны вирусами гриппа А, у которых произошли шифт-изменения.

1918 г. – N1H1 (погибло 20 млн. человек)

1957 – H2N2 (переболело ½ населения планеты).

1968 г. – H3N2

Установлено, что грипп у человека вызывают вирусы с фенотипом H1N1, H2N2, H3N2

Антигенные дрейфы та шифты – препятствие на пути создания вакцин.

Птичий грипп– H5N1.



1918 ("Swine")
A/Swine
(H₁/N₁)



1957 ("Asian")
A/Asian/57
(H₂/N₂)



1968 ("Hong Kong")
A/HK/68
(H₃/N₂)



1977 ("Russian")
A/USSR/77
(H₁/N₁)

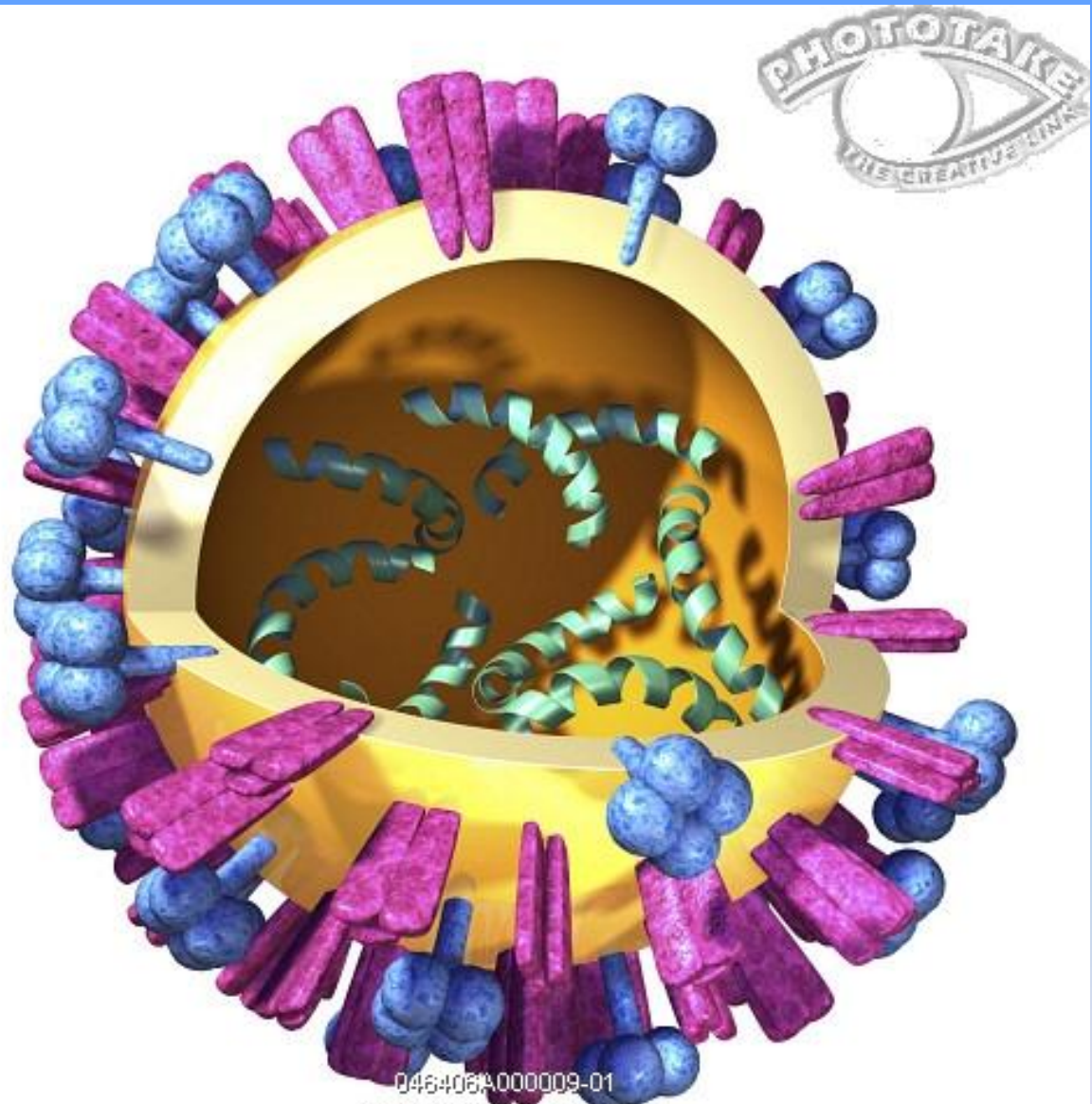
e 21.15

virus. Antigenic changes with different epidemics.

H5N1



H5N1



0464064000009-01

© ISM / PhototakeUSA.com

Viewed by Michel Tworko on 9/12/2006

Эпидемиология

- Грипп – (от фр. Grippe – хватать), или инфлюэнца (от итал. Influenza di freddo, влияние холода) – острая инфекция, проявляющаяся поражениями дыхательного тракта, непродолжительной лихорадкой, упадком сил головной болью, миалгиями и др.

Резервуар инфекции –

инфицированный человек (больные и бессимптомные носители). Больной становится заразным за 24 ч до появления основных симптомов и представляет эпидемическую опасность в течение 48 ч после их исчезновения. Грипп регистрируют повсеместно, рост заболеваемости наблюдается в холодные месяцы. Эпидемии гриппа развиваются с интервалом 2-3 года

Передача возбудителя происходит

воздушно-капельным путем

- Наиболее восприимчивы дети и лица преклонного возраста
- Вирусы гриппа чувствительны к действию высоких температур, высушиванию, инсоляции, и УФ-облучению.
- Также они лабильны к действию эфира, фенола, формальдегида и других веществ, денатурирующих белки.



Fig. 15.1 The classic ferret model of influenza infection. (a) Normal ferret. (b) Ferret infected 3 previously with influenza A virus and showing respiratory symptoms.



Патогенез поражений

Первоначально вирус размножается в верхних отделах дыхательных путей, вызывая гибель инфицированных клеток. Через поврежденные эпителиальные барьеры вирус проникает в кровоток. Вирусемия сопровождается множественными поражениями эндотелия капилляров с повышением их проницаемости

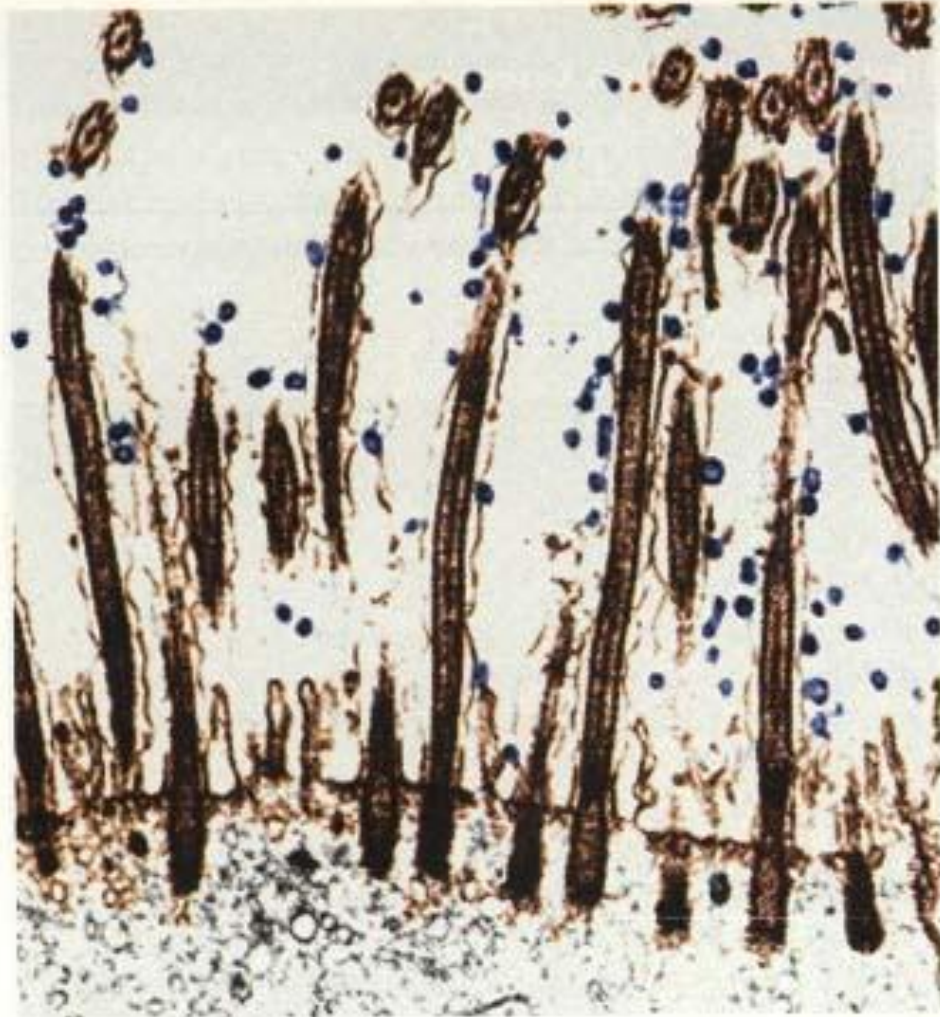


FIG. 18-1 Colorized micrograph of influenza viruses (*blue*) penetrating the mucociliary escalatory system (*brown*) of the respiratory tract.

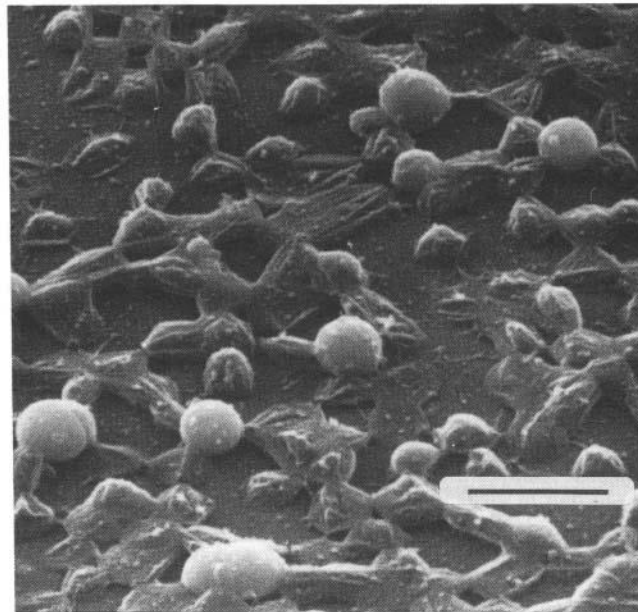
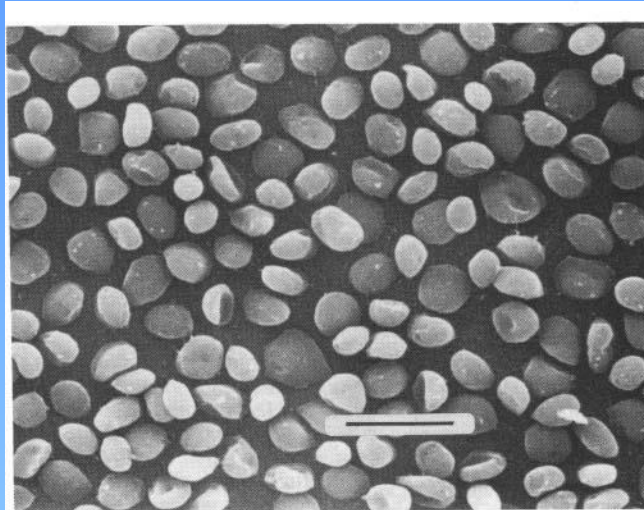


Fig. 15.10 Scanning electron micrographs showing fusion activity of influenza virus on red blood cells. (a) Virus is attached to red blood cells at neutral pH, and then (b) the pH is lowered to 5.0; virus fusion events cause haemolysis. Bars = 10 μm .

В тяжелых случаях наблюдают обширные кровоизлияния в легких, миокарде и паренхиматозных органах. Взаимодействие возбудителя с иммунокомпетентными клетками приводит к существенному нарушению их функциональных свойств с развитием явлений транзиторного иммунодефицита и аутоиммунопатологии.

КЛИНИКА

Продолжительность инкубационного периода составляет 1-3 дня, после чего наступает продромальный период, проявляющийся общим недомоганием, чувством разбитости и т. д. Основные симптомы – быстрое повышение температуры до $37,5-38^{\circ}\text{C}$ с сопутствующими миалгиями, кашлем, головными болями; продолжительность лихорадочного периода 3-5 суток.

Наиболее тяжелые случаи вызывают так называемые токсигенные штаммы (возбудителей гриппа типа «испанки»), особенно при наличии легочно-сердечной патологии. Они проникают очень быстро с быстрым развитием крупозной пневмонии. Частое осложнение гриппа — бактериальные пневмонии, вызванные в большинстве случаев активацией аутомикрофлоры зева и носоглотки (обычно стрептококков группы В)

ВИРУСОЛОГИЧЕСКАЯ ДИАГНОСТИКА

Материал для исследования – смывы и мазки из носоглотки, мазки –отпечатки из носовой полости и кровь. Основные методы диагностики – вирусоскопические, вирусологические и серологические. К методам экспресс-диагностики относят определение Аг вируса в мазках-отпечатках из носа и смывов носоглотки в РИФ и ИФА.

Выделение возбудителя проводят заражением 10-12 суточных куриных эмбрионов или, реже, различных клеточных культур. Вирусы гриппа проявляют слабый цитопатический эффект и чаще определяют феномен гемадсорбции. Типовую принадлежность вирусов идентифицируют в РСК; подтип гемагглютинина – в РТГА (вирусы гриппа агглютинируют эритроциты человека и различных животных); подтип нейраминидазы – в реакции ингибирования активности фермента.

Циркулирующие АТ выявляют с помощью РТГА, РСК, РН, ИФА в парных сыворотках с интервалом 8-14 сут. Заболевание подтверждает четырехкратный рост титра АТ при сравнении образцов сыворотки, полученной в острой фазе инфекции и через 2-3 недели в период реконвалесценции

ЛЕЧЕНИЕ

Препараты выбора – амантадин или ремантадин, ИФН и его индукторы, противогриппозный гамма-глобулин. Терапевтические мероприятия следует начинать как можно раньше.

Специфическая профилактика

- 1. Живая вакцина из аттенуированных вирусов.**
- 2. Убитая цельновирионная вакцина.**
- 3. Субвирионная вакцина (из расщепленных вирионов).**
- 4. Субъединичная вакцина (содержит только гемагглютинин и нейраминидазу)**

Вирусы гриппа В

Геном состоит из 8 фрагментов, которые кодируют 3 неструктурных и 7 структурных белков.

Содержат гемагглютинин и нейраминидазу.

Вирусы гриппа С

Геном состоит из 7 фрагментов, которые кодируют 2 неструктурных и 6 структурных белков.

Отсутствует нейраминидаза. Поэтому на поверхности один тип шипов, которые состоят из пептид gp88.

Он обладает мае двумя функциями: гемагглютинина и нейраминат-О-ацетилэстеразы. Распознается другими рецепторами (мукопептидом с N-ацетил-9-О-ацетилнейраминовой кислотой)

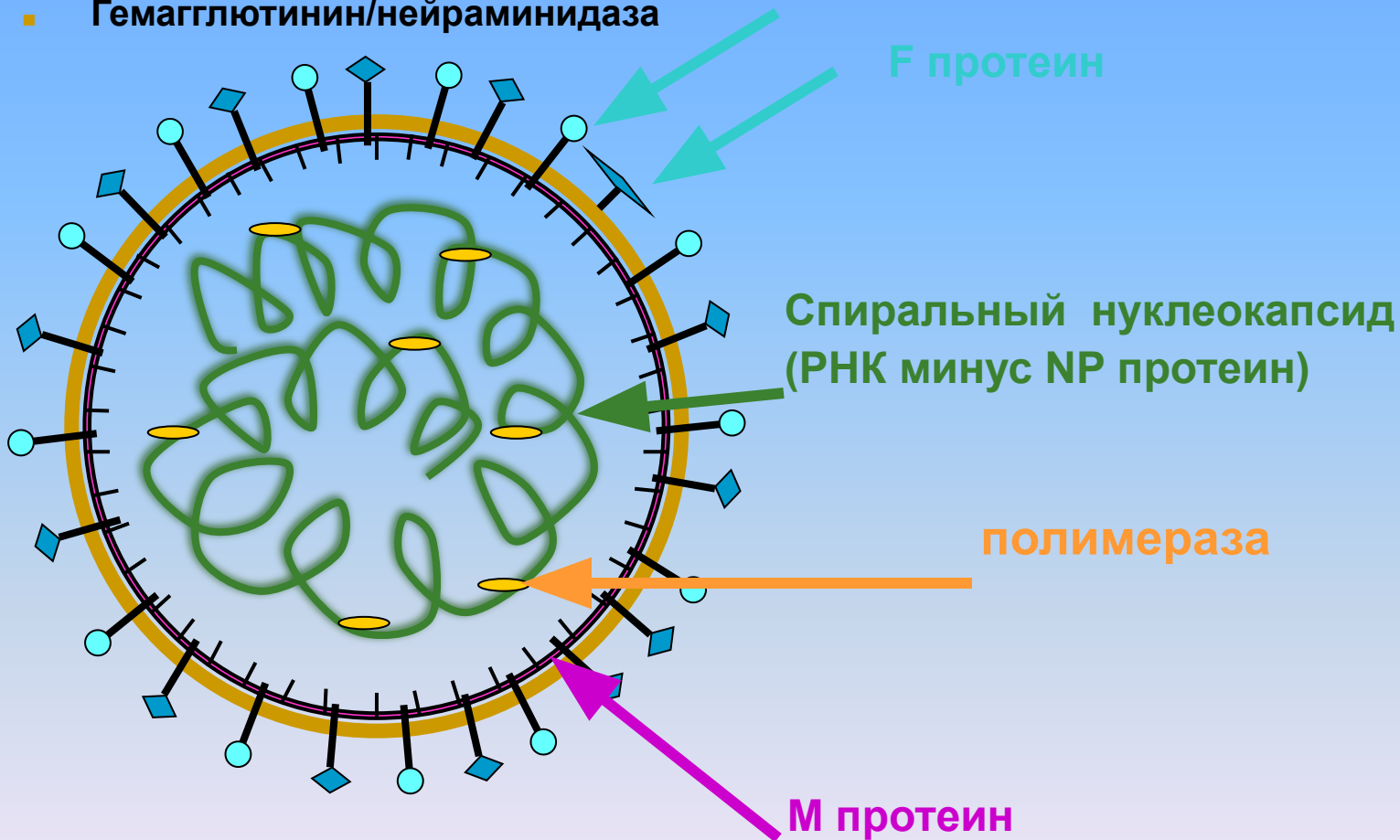
■ **Парамиксовирусы**

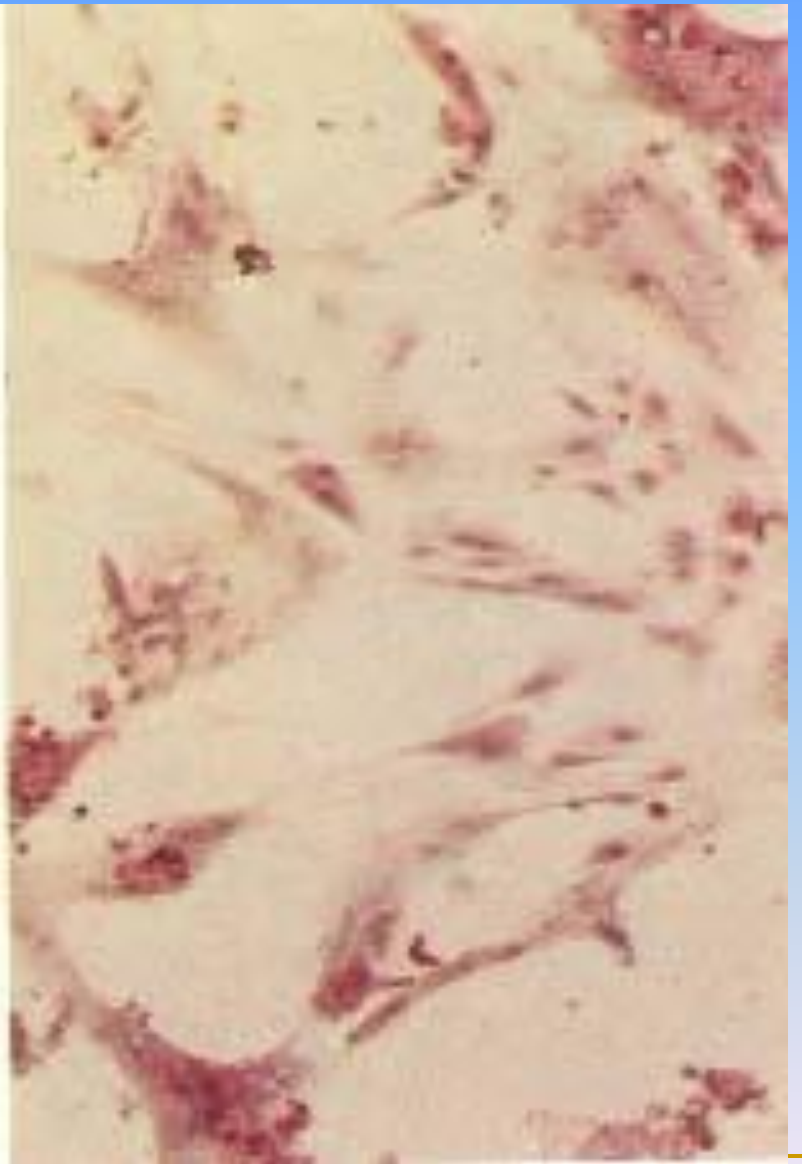
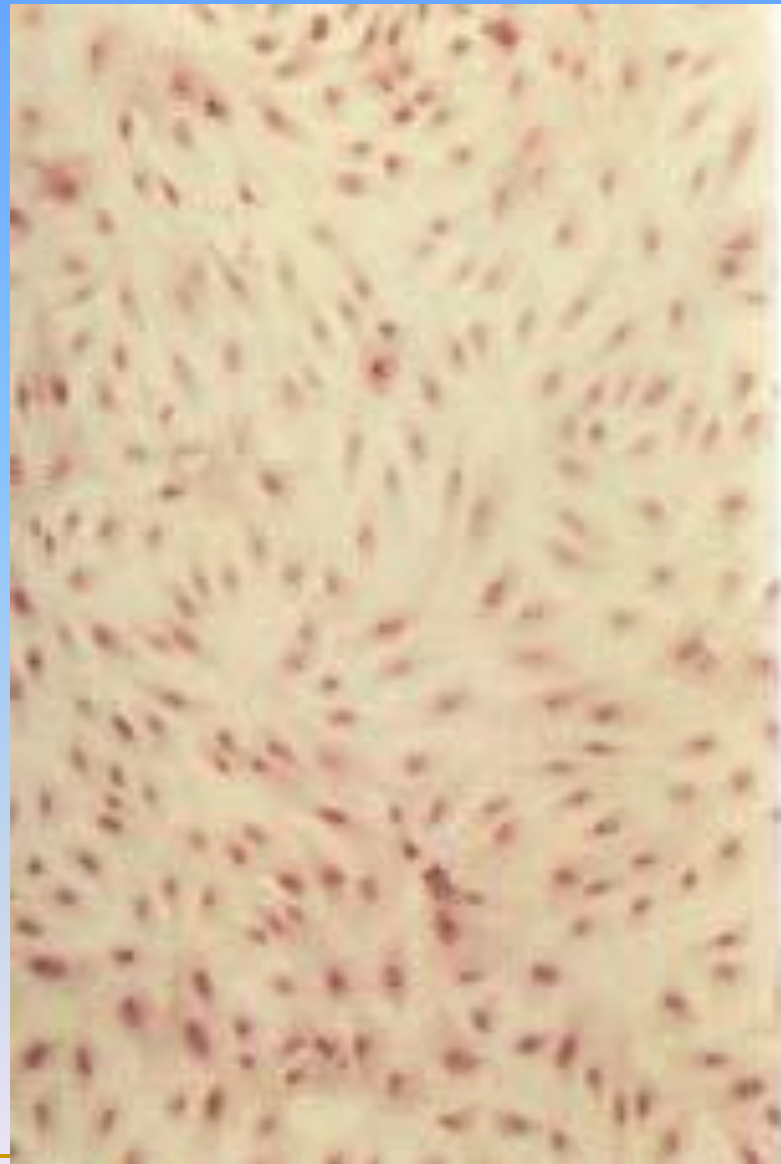
- Все четыре рода семейства Paramyxoviridae включают возбудителей инфекций у человека : род Paramyxovirus – вирусы парагриппа 1-го и 3-го типов; Rubulavirus – вирусы эпидемического паротита и парагриппа 2-го и 4-го типов; род Morbillivirus – вирусы кори и подострого склерозирующего энцефалита. Род Pneumovirus – РС-вирус человека

- Парамиксовирусы – сферические «одетые» вирусы, средний размер вириона – 100-800 нм. Геном образует линейная, несегментированная молекула –РНК, с ней связаны белок NP и полимеразные белки Р иL, образующие нуклеокапсид со спиральной симметрией. Нуклеокапсид окружен матричным М-белком. Суперкапсид образован двухслойной липидной мембраной, пронизываемой гликопротеиновыми «Шипами» HN (обладают гемагглютинирующей и нейраминидазной активностью) и F (ответственные за слияние с клеточной мембраной, образование симпластов и проявляющие гемолитическую и цитотоксическую активность). Репликация вирусов полностью реализуется в цитоплазме клеток хозяина.
-

УЛЬТРАСТРУКТУРА ПАРАМИКСОВИРУСОВ

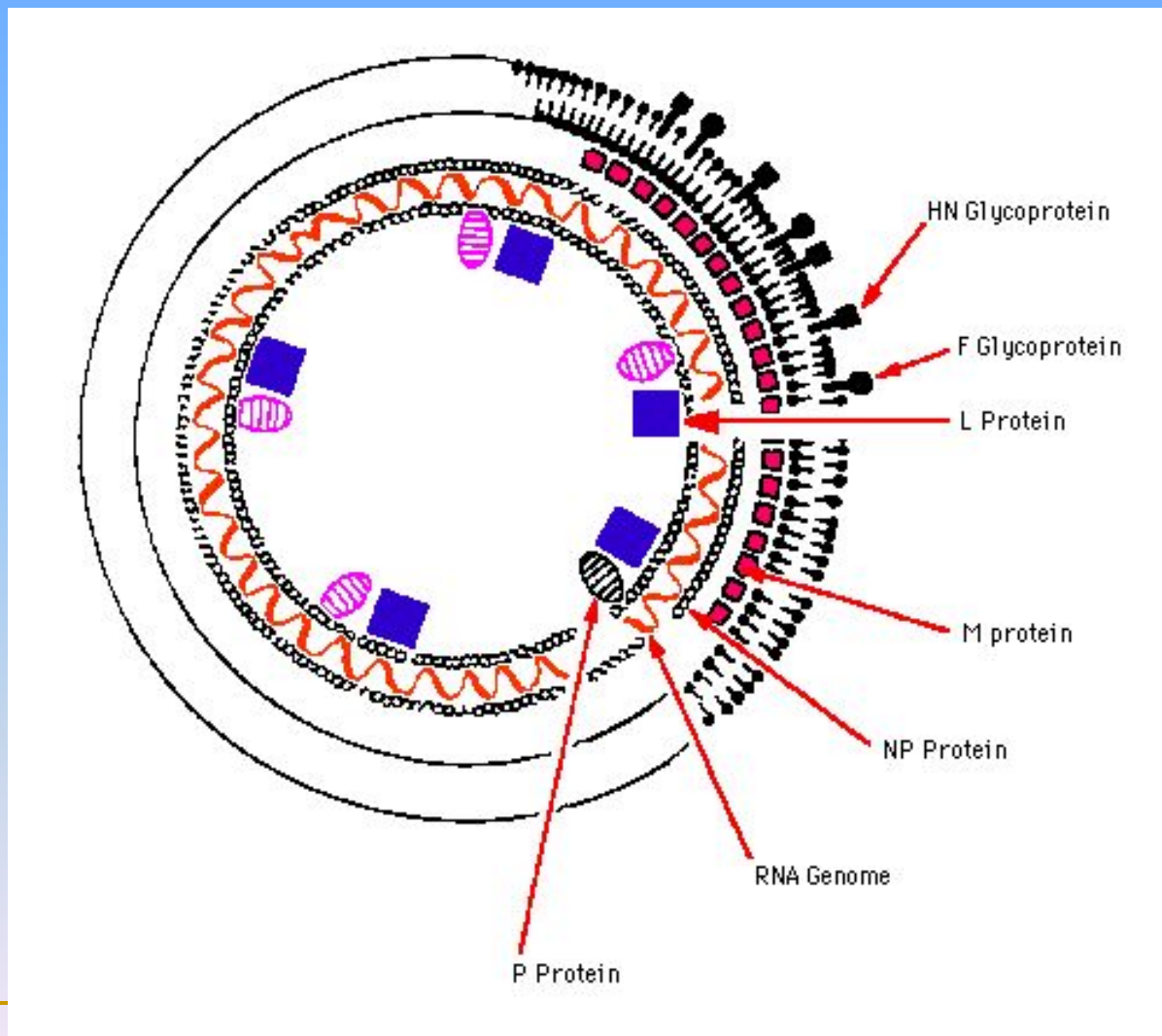
- Гемагглютинин/нейраминидаза



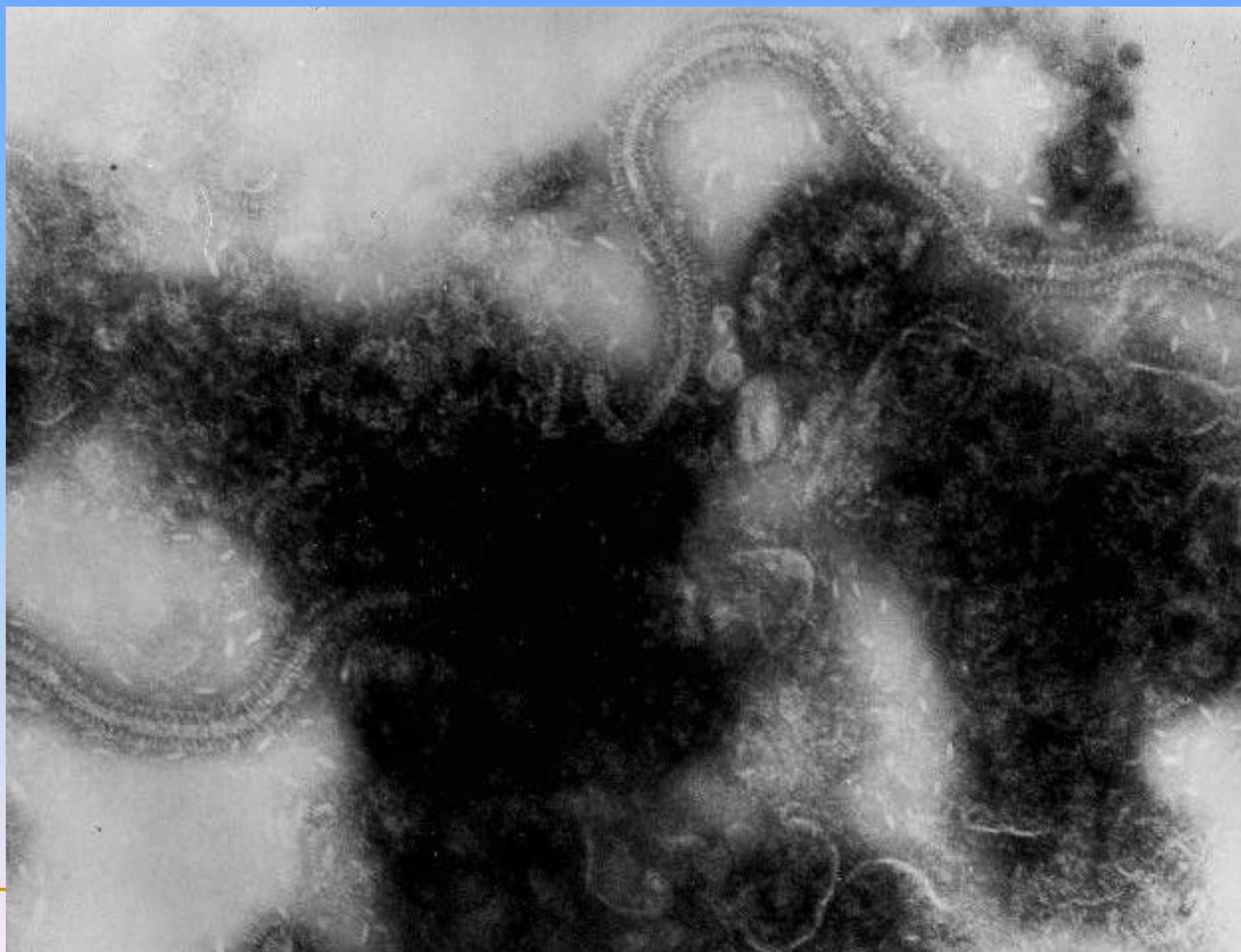


Парагрипп – острая вирусная инфекция с преимущественными поражениями верхних отделов дыхательного тракта. Первые изоляты вирусов выделил У. Чэнок (1956-1958) от детей с гриппоподобными заболеваниями, в связи с чем они получили название вирусов парагриппа человека.

ВИРУС ПАРАГРИППА



ВИРУС ПАРАГРИППА



Эпидемиология

Резервуар вирусов парагриппа – инфицированный человек (с явными и бессимптомными проявлениями). Возбудитель передается воздушно-капельным путем. Доминирующий патоген – вирус парагриппа 3-го типа. Больной представляет эпидемиологическую опасность через 24 ч после заражения; продолжительность выделения вируса 3-10 суток.

Патогенез поражений

Вирусы первично размножаются в эпителии верхних отделов дыхательных путей, откуда они проникают в кровоток, вызывая вирусемию



Клинические проявления

Продолжительность инкубационного периода заболевания составляет 3-6 суток. У взрослых поражения чаще протекают в форме катаров верхних отделов дыхательных путей. У детей заболевание протекает тяжелее, часто с симптомами интоксикации. Наиболее часто наблюдают ларинготрахеобронхит с развитием ложного крупа (основные возбудители – вирусы парагриппа 1-го и 2-го типов); у детей до года – бронхиолиты с пневмониями (возбудитель - вирус парагриппа 3-го типа)

Принципы микробиологической диагностики

Материалы для исследования – смывы и мазки из носоглотки, мазки-отпечатки из носовой полости и кровь. Основные методы диагностики – вирусоскопические, вирусологические и серологические. Для экспресс-диагностики определяют вирусные Ag в эпителии носовых ходов и носоглотки в РИФ.

Вирусы парагриппа плохо растут на куриных эмбрионах; их выделяют заражением культур клеток почек эмбриона человека или обезьян; идентификацию возбудителя проводят по цитопатическому эффекту и тесту гемадсорбции. Идентификацию возбудителя осуществляют в РТГА или РН, смешивая исследуемый вирус со специфическими АТ и инкубация 2 ч при температуре 18-21°C

Представители всех сероваров проявляют нейраминидазную и гемагглютинирующую активность. Вирусы парагриппа 1-го и 2-го типов агглютинируют эритроциты морских свинок, мышей, овец и кур; вирус 3-го типа не агглютинирует эритроциты кур, а 4-го типа агглютинирует только эритроциты морских свинок. Вирусы 1-го и 4-го типов проявляют наибольший цитопатический эффект.

Вирус эпидемического паротита

Эпидемический паротит, или «свинка», - острая инфекция с преимущественным поражением околоушных слюнных желез, часто сопровождается эпидемическими вспышками. Возбудитель (вирус эпидемического паротита) выделили К. Джонсон и Р Гудпасчер (1934) Морфологически вирус сходен с прочими парамиксовирусами; содержит внутренний белок NP и поверхностные гликопротеины NH и F. Вирусы проявляют гемадсорбирующую, гемолитическую, нейраминидазную и симпластообразующую активность.

Эпидемиология

Основной резервуар вируса эпидемического паротита – больной человек, также известны случаи заболевания собак, заразившихся от хозяев. Возможно экспериментальное воспроизведение инфекции у приматов. Возбудитель передается воздушно-капельным путем. Заболевание регистрируют в течение всего года с увеличением заболеваемости в осенне-зимние месяцы. Наиболее подвержены заболеванию дети в возрасте 5-10 лет; мальчики болеют чаще, чем девочки.

Патогенез поражений

Первоначально возбудитель размножается в эпителии носоглотки, затем проникает в кровоток и в период вирусемии проникает в различные органы – околоушные железы, яички, яичники, поджелудочную, щитовидную железы, головной мозг и другие органы

Клинические проявления

Инкубационный период эпидемического паротита – 14-21 сут; типичная форма заболевания проявляется как одно- или двухсторонний паротит, сопровождающийся лихорадкой. Инфицирование слюнных желез происходит путем гематогенного распространения вируса (вирусемии), возникающего через 3-5 сут после появления первых симптомов. Вирусемия приводит к диссеминированию вируса по всему организму; возможны серозные менингиты, эпидидимоорхиты (регистрируют у 20-35% мальчиков в постпубертатном периоде) Выздоровливание сопровождается развитием стойкой невосприимчивости к повторным заражениям



3. 18-12 Mumps is a generalized infection with a wide range of clinical manifestations. The illness begins with fever and malaise, quickly followed by trismus (spasm of the masseter muscles) and pain behind the angle of the jaw. Within 48 hours the parotid gland begins to swell. Both parotid glands are involved in 70% of patients with parotitis.

Принципы микробиологической диагностики

Применяют вирусологические и серологические методы. Материалы для исследований – слюна, СМЖ, пунктаты околоушных желез и моча. Возбудитель выделяют заражением 6-7 суточных куриных эмбрионов и культур клеток фибробластов кур. Идентификацию вируса эпидемического паротита проводят РТГА, РН, РСК и РИФ. Сывороточные АТ определяют в парных сыворотках в РСК или РТГА.

Лечение и профилактика

Средства специфической химиотерапии отсутствуют. Симптоматическое лечение оказывает благоприятный эффект. Для специфической профилактики применяют живые вакцины; иммунизацию проводят однократным подкожным введением. Для лечения и поздней профилактики используют специфический гамма-глобулин, но он малоэффективен при лечении орхитов.

Вирус кори

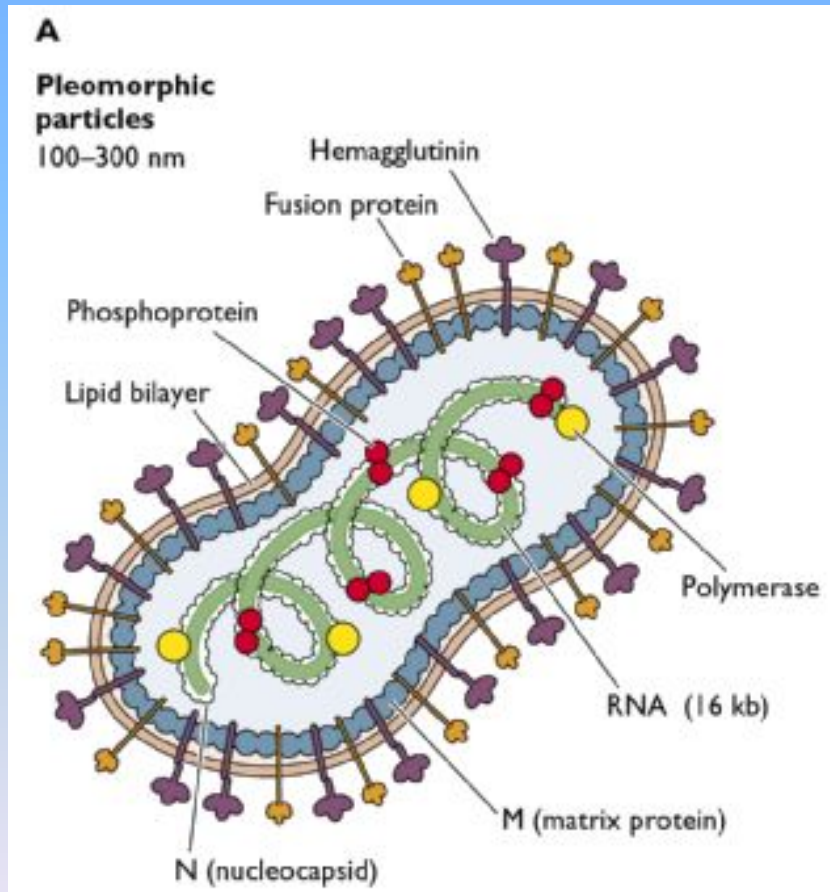
Корь – острая инфекция, проявляющаяся интоксикацией, катаральными явлениями своеобразной энантемой и папулезно-пятнистой сыпью.

Вирус кори – типовой вид рода Morbillivirus. Впервые вирус выделен Д.Эндерс и Т. Пиблз (1954)

Морфология

Вирус кори имеет сферическую форму, диаметр 150-250 нм. Геном образован несегментированной однонитевой молекулой – РНК. С ней ассоциированы нуклеокапсидный белок NP и полимеразные белки P и L, образующие нуклеокапсид со спиральным типом симметрии. Снаружи он окружен матриксным M-белком. Оболочка вируса образована двойным слоем липидов, включающим гликопротеины H (гемагглютинин) и F (белок слияния). В культуре клеток вирус кори дает характерный цитопатический эффект с образованием гигантских клеток и /или синцитиев, либо образует зернистые тельца включений в цитоплазме и ядре.

УЛЬТРАСТРУКТУРА ВИРУСА КОРИ



Эпидемиология

Корь распространена повсеместно, а в некоторых странах она эпидемична. Резервуар инфекции – больной человек. Возбудитель передается воздушно-капельным путем. Наибольшую эпидемическую опасность больной представляет в продромальный период и период кожных высыпаний. Вирус кори нестойк во внешней среде, чувствителен к инсоляции, высоким температурам и быстро разрушается при действии дезинфектантов и детергентов.

Патогенез поражений

Первично вирус размножается в эпителии верхних отделов дыхательных путей и регионарных лимфатических узлах, а затем проникает в кровоток. Вирусемия носит кратковременный характер и развивается на 3-5 сутки инкубационного периода. Возбудитель гематогенно диссеминирует по организму, фиксируясь в ретикулоэндотелиальной системе. Гибель инфицированных клеток приводит к развитию второй волны вирусемии с вторичным инфицированием конъюнктивы, слизистых оболочек дыхательных путей и полости рта. Циркуляция в кровотоке и формирующиеся защитные реакции обуславливают повреждение стенок сосудов, отек тканей, некротические изменения в них.

Клинические проявления

Продолжительность инкубационного периода составляет 8-13 сут. Продромальные проявления включают рениты, фарингиты, конъюнктивиты (часто с фотофобиями), головные боли и т.д. Дифференциально-диагностический признак - экзантема на слизистой оболочке щек (**пятна Бельского-Филатова-Коплика**) обычно они появляются за 24-36 ч до появления высыпаний на коже. Папулезная сыпь сначала появляется на голове, затем распространяется на тело и конечности. Через неделю происходит нормализация температуры тела.





FIG. 19-17 A, Measles rash on first day in a caucasian child. A transient erythematous rash during the prodromal period may be confused with scarlet fever, but careful inspection of the mouth will usually disclose Koplik spots. The true rash appears behind the ears and along the hairline, quickly affects the face, and spreads progressively from above downward. On the first day of the rash the face is heavily covered but elsewhere the spots are scanty. B, Measles in an African-American child. Measles may be difficult to diagnose in a dark-skinned patient. Koplik spots may be found during the prodromal period.



Выздоровление сопровождается развитием стойкой невосприимчивости к повторным заражениям. Частые осложнения кори – бронхопневмонии и средние отиты, обычно с наслоением бактериальной инфекции. У пациентов с иммунодефицитами возможна гигантоклеточная пневмония. Наиболее тяжелое осложнение – энцефалиты, обусловленные формированием аутоиммунных реакций. Нередко отмечают необычные формы коревой инфекции.

Принципы микробиологической

ДИАГНОСТИКИ

Для экспресс-диагностики проводят поиск вирусных Аг в эпителии носоглотки с помощью РИФ. Микроскопия образцов эпителия позволяет обнаружить гигантские многоядерные клетки. Выделение вируса проводят заражением первично-трипсинизированных культур клеток почек или эмбриона человека с последующей идентификацией с помощью РИФ, РТГА и РН. Нарастание сывороточных АТ определяют в парных сыворотках в период реконвалесценции с помощью РСК, РН и РТГА.

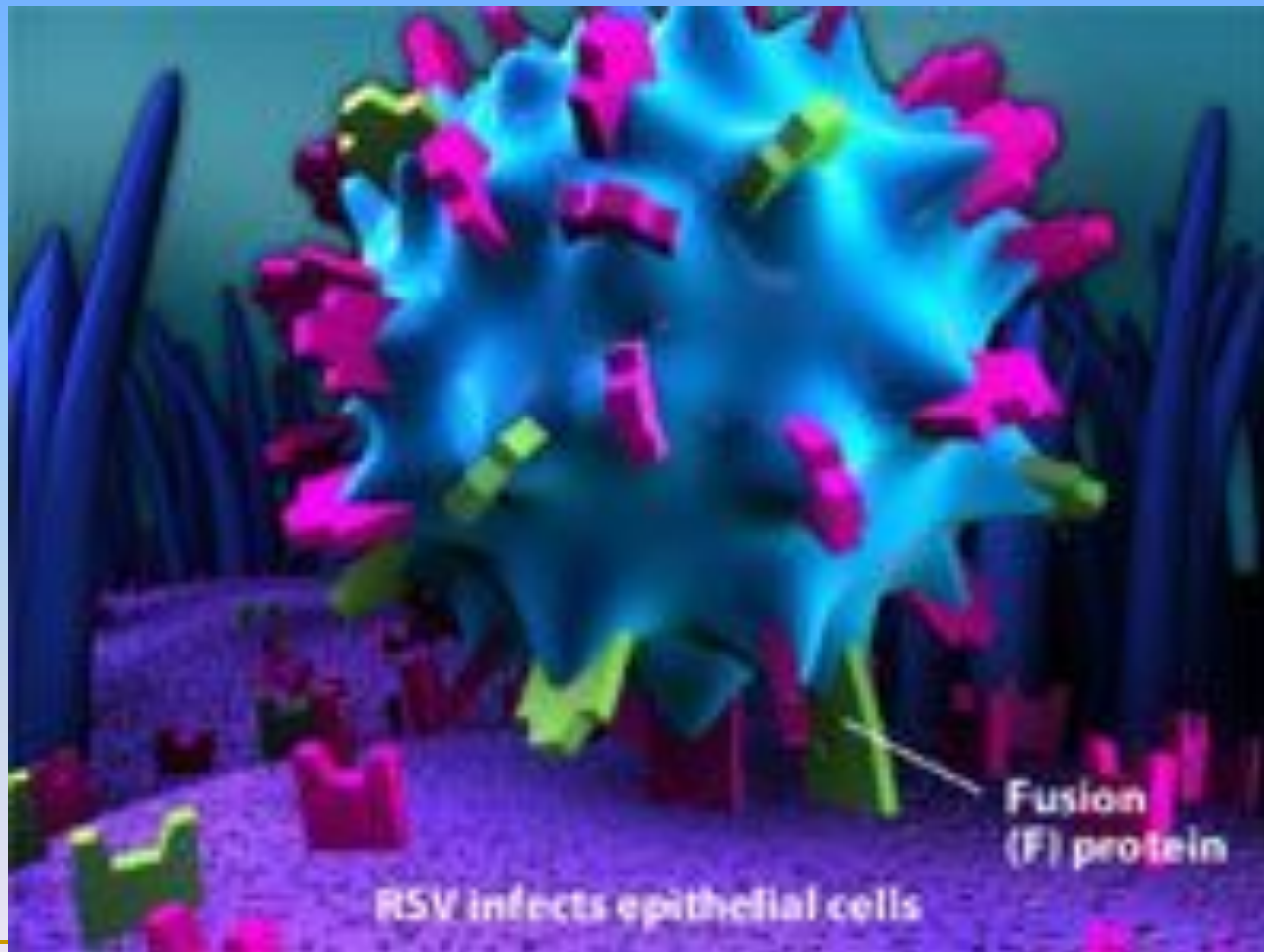
Лечение и профилактика

Средства специфической терапии отсутствуют, симптоматическое лечение оказывает благоприятный эффект. В настоящее время для специфической профилактики применяется живая аттенуированная вакцина (в РФ из штамма Л16) . Вакцинацию проводят однократно, подкожно. Ее применение вызывает формирование невосприимчивости у 95-98% лиц продолжительностью около 10 лет.

Респираторно-синцитиальный вирус

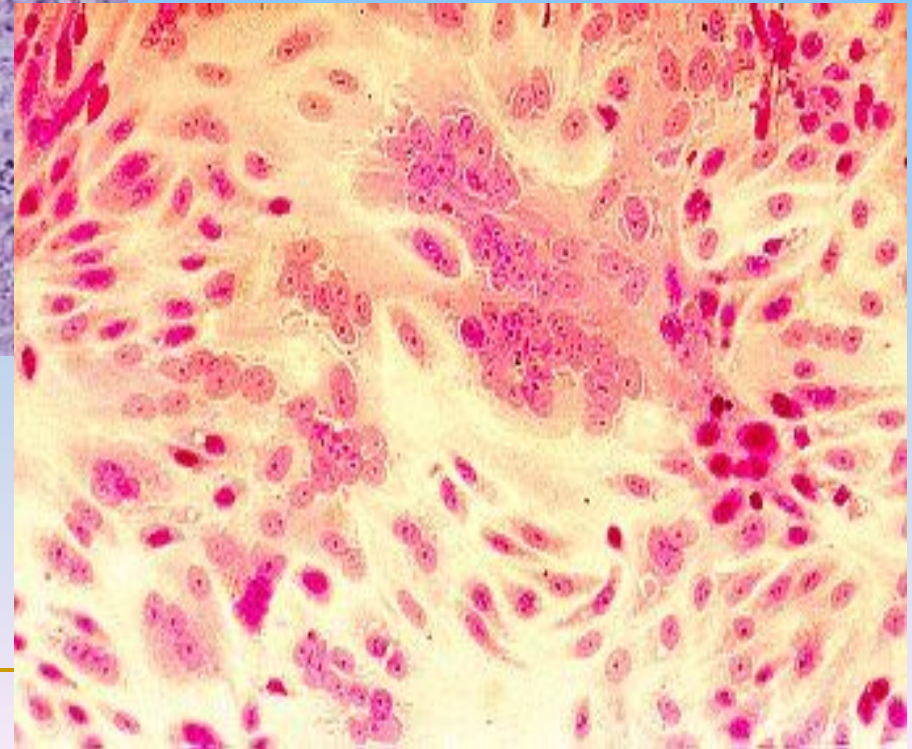
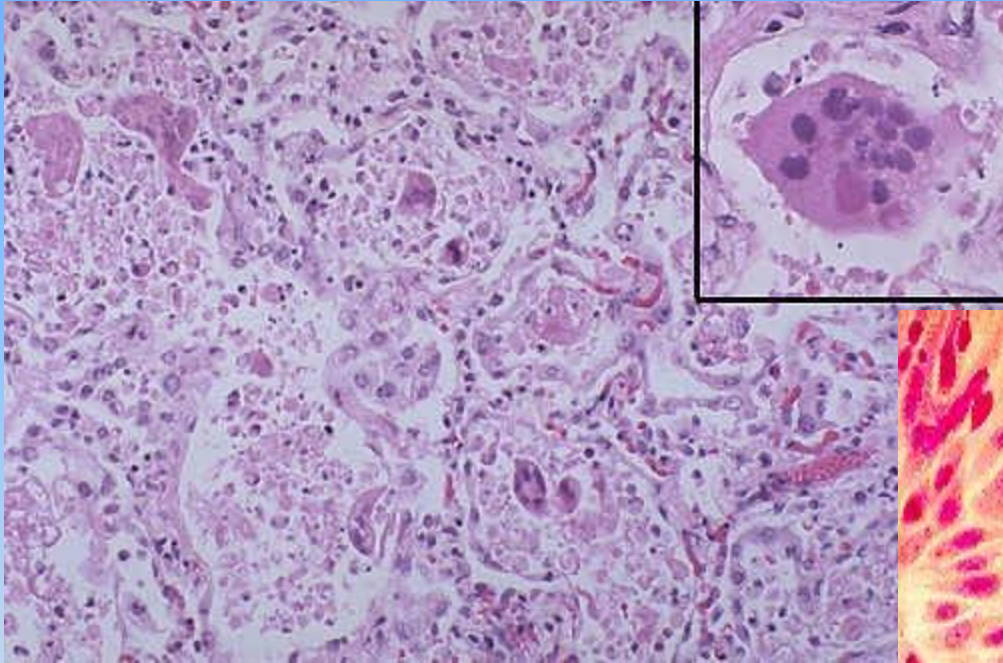
Респираторно-синцитиальный вирус (РС-вирус) основной возбудитель заболеваний нижних дыхательных путей у новорожденных и детей раннего возраста. Впервые вирус выделил Р.Ченок и соавт. у детей с ОРВИ (1957)

РС - ВИРУС



Вирионы вируса сферической формы, диаметром 120-200 нм. Геном образован несегментированной молекулой –РНК. С ним связаны нуклеокапсидный белок N и белки P и L полимеразного комплекса (содержащего транскриптазу). Белки M и N прилегают к внутренней поверхности суперкапсида. Суперкапсид пронизывают шипы, образованные гликопротеинами G и F. Белок G обеспечивает взаимодействие с клеточными рецепторами. Белок F обеспечивает слияние оболочки вируса с клеточной мембраной и мембраной лизосом, а также слияние инфицированной клетки с прилегающими незараженными клетками. В результате слияния клеток образуется синцитий – структура из клеток, соединенных выростами цитоплазмы. У РС-вируса отсутствует гемагглютинин; его отличает меньшая гемадсорбционная и гемолитическая активность.

ОБРАЗОВАНИЕ СИНЦИТИЯ РС-ВИРУСОМ



Эпидемиология

Резервуар возбудителя – больной человек; возбудитель передается воздушно-капельным путем. РС-вирус вызывает ежегодные эпидемические инфекции дыхательных путей у новорожденных и детей раннего возраста. Подъем заболеваемости приходится на осенне-зимний период. РС-вирус малоустойчив во внешней среде и склонен к самораспаду. Быстро инактивируется под действием высокой температуры и дезинфектантов.

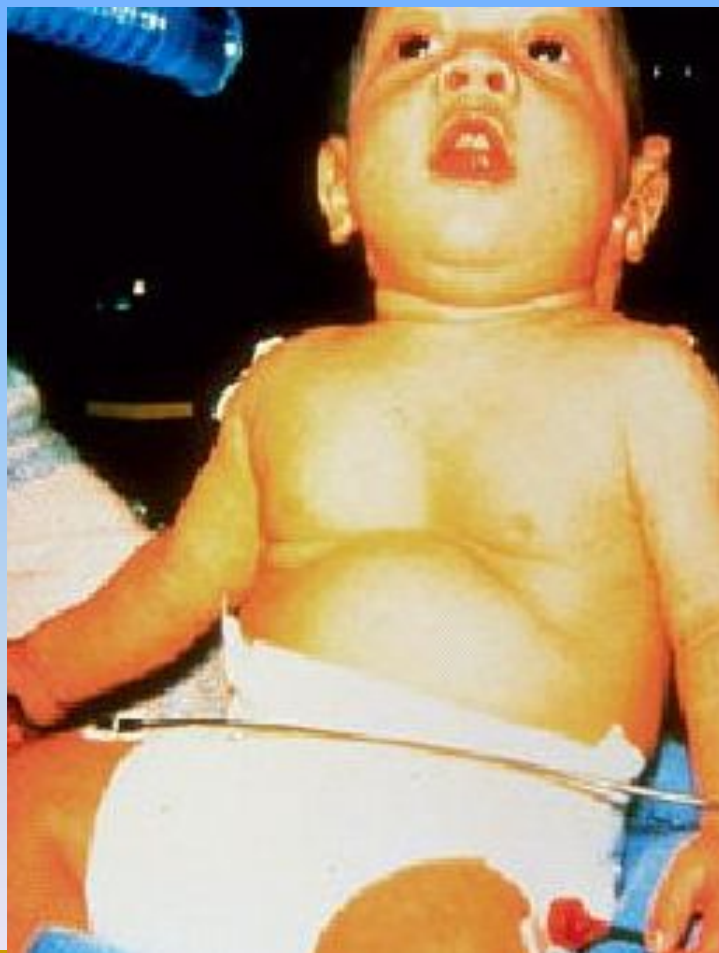
Патогенез поражений

Размножение возбудителя происходит в эпителии воздухоносных путей, вызывая гибель зараженных клеток. РС-вирус проявляет выраженные иммуносупрессивные свойства, что объясняет высокую частоту вторичных бактериальных инфекций, а также вызывает развитие аутоиммунопатологии за счет длительной циркуляции иммунных комплексов.

Клинические проявления

У детей старшего возраста и взрослых развитие клинической картины ОРВИ. У детей младше 8 мес. (очевидно из-за отсутствия Ig A в дыхательных путях) вирус проникает в нижние отделы дыхательных путей и легочную паренхиму с развитием бронхиолита. При выздоровлении развивается нестойкая невосприимчивость к повторным заражениям

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ РС-ВИРУСНОГО БРОНХИОЛИТА



Принципы микробиологической диагностики

Проводят вирусоскопическое, вирусологическое и серологическое исследование. Материалом для исследований служат слизь из зева, носовое отделение и кровь. Для экспресс-диагностики используют РИФ и ИФА, позволяющие выявить вирусные Аг в носовом отделяемом и клетках слизистой оболочки. Выделение возбудителя проводят заражением культур клеток (например, Нер-2, HeLa). Вирус идентифицируют в РИФ, РСК и РН, а также по способности образовывать синцитий. Специфические АТ в парных сыворотках определяют в РСК и РН.

РС-ВИРУС В КЛЕТКАХ HELA (ИММУНОФЛУОРЕСЦЕНЦИЯ)

