

Модуль «Респираторная система». Лекция 2.

Тема: Вирусные пневмонии. Этиологическая структура и свойства вирусов. Методы вирусологической диагностики.

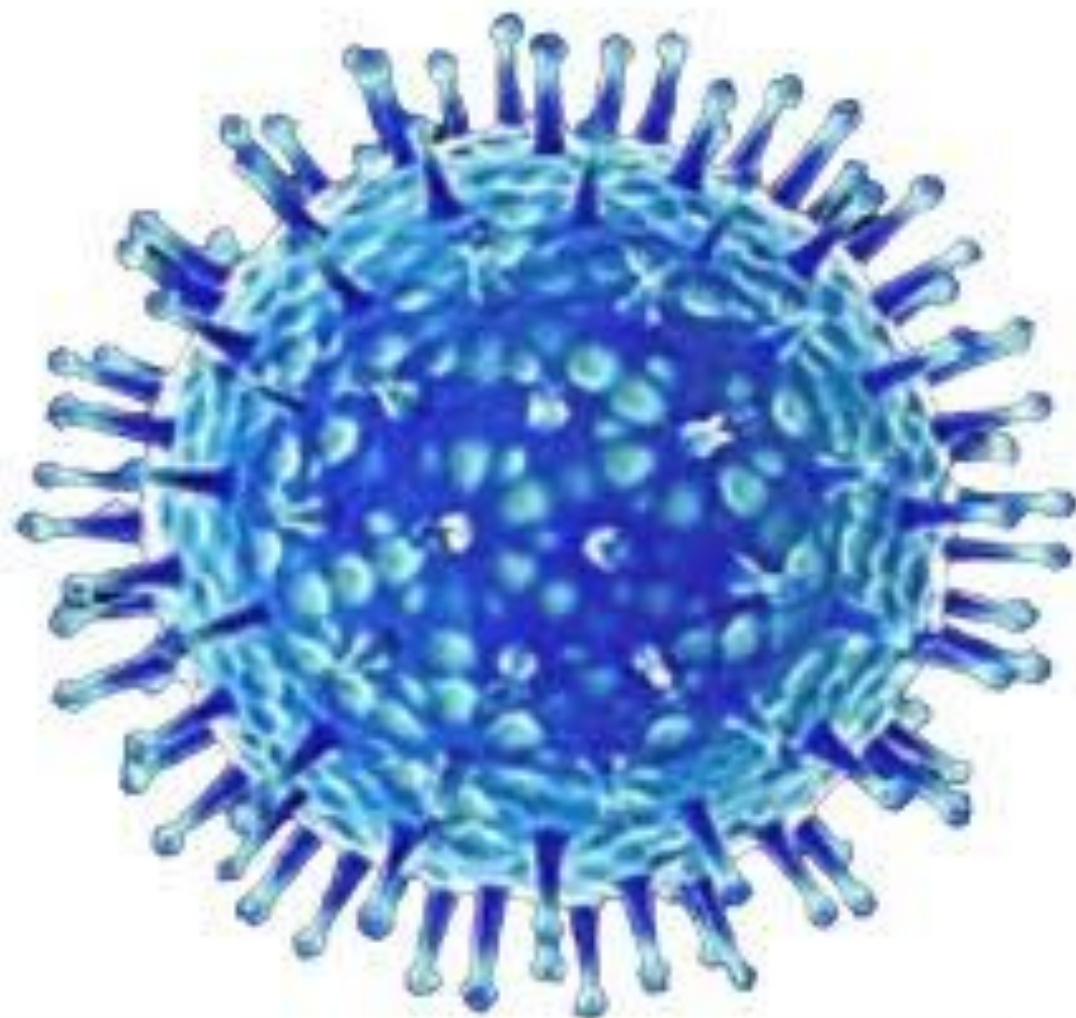
Лектор: к.м.н., и.о.доцента Умуралиева А.
М.

- **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.

- **Структура.** Вирионы плеоморфные: имеют сферическую форму, диаметр 80-120 нм; могут встречаться палочковидные и нитевидные формы. **Нуклеокапсид** спиральный; содержит однонитевую, фрагментированную, **минус-РНК**, связанную с капсидными белками. Вирион окружен оболочкой, на которой выступают **гликопротеиновые шипы** — гемагглютинин (H) и нейраминидаза (N).
- Вирусы гриппа типа А человека, вызывающие эпидемии, представлены тремя гемагглютинидами (H1, H2, H3) и двумя нейраминидазами (N1, N2)



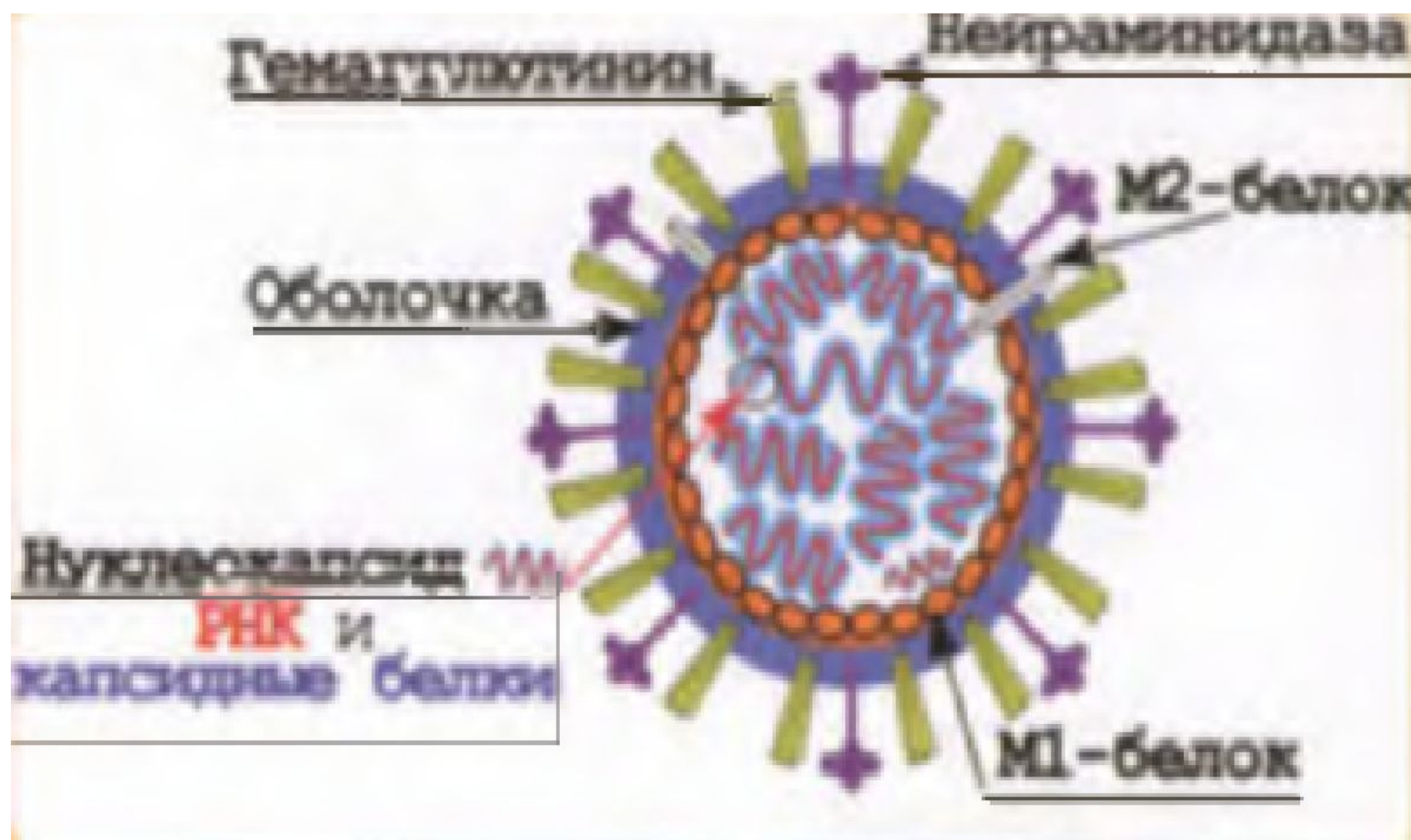


Рис. 4.61. Схема строения вируса гриппа

- **Микробиологическая диагностика.**
Вирус выделяют из носоглоточного смыва или слизи после 48-72 ч.
Подращивания в культуре тканей или в амниотической и аллантаической полости куриного эмбриона. Для идентификации вируса применяют **РИФ, РСК, РТГА**.
- *Серологический метод:* с помощью РТГА, РСК, ИФА определяют 4-кратное увеличение титра антител в сыворотке крови больного.

- **Лечение.** Применяют препараты адамантанового ряда — **ремантадин** (мизантан), подавляющий вирус гриппа типа А. Ремантадин блокирует мембранный белок М2, участвующий в функционировании ионных каналов, и нарушает отдельные моменты сборки вирионов.
- Эффективны ингибиторы нейраминидазы — занамивир (Relenza) и тамифлю (озельтамивир фосфат), препятствующие выходу вирионов из клетки.
- Используют также препараты **интерферона** и его индукторы.

- **Специфическая профилактика.**

Применяются: живые аттенуированные и убитые вакцины (цельновирионные, расщепленные — сплит и субъединичные, содержащие только гемагглютинин и нейраминидазу).

- **Парамиксовирусы** (*Paramyxoviridae* от лат. *para* — около, *муха* — слизь) — семейство оболочечных РНК-содержащих вирусов. Включает два подсемейства: подсемейство
- *Paramyxovirinae*, подсемейство *Pneumovirinae*.
- В семейства входят респираторно-синтициальный вирус, вирусы кори, паротита, парагриппа.
- Они передаются респираторным механизмом.

- **Структура.** Вирион парамиксовирусов имеет диаметр 150- 300 нм, окружен оболочкой с гликопротеиновыми шипами. Под оболочкой находится спиральный нуклеокапсид, состоящий из нефрагментированной линейной однонитевой минус-РНК, связанной с белками: нуклеопротеином (NP), полимеразой (Р) и большим (L) белком. Нуклеокапсид ассоциирован с матриксным (М) белком, расположенным под оболочкой вириона. Оболочка вириона содержит шипы — два гликопротеина: белок слияния (F — англ. fusion), прикрепительный белок (гемагглютинин-нейраминидаза {HN}, гемагглютинин {H}).

- Вирус кори относится к РНК-содержащим вирусам рода *Morbillivirus* (лат. название болезни *morbilli*), семейства
- *Paramyxoviridae*.
- **Вирус кори** вызывает *корь* — острую инфекционную болезнь, характеризующуюся лихорадкой, катаральным воспалением слизистых оболочек верхних дыхательных путей и глаз, а также пятнисто-папулезной сыпью, появляющейся на лице, теле, а затем на конечностях.
- Основной путь инфицирования воздушно-капельный, реже — контактный.

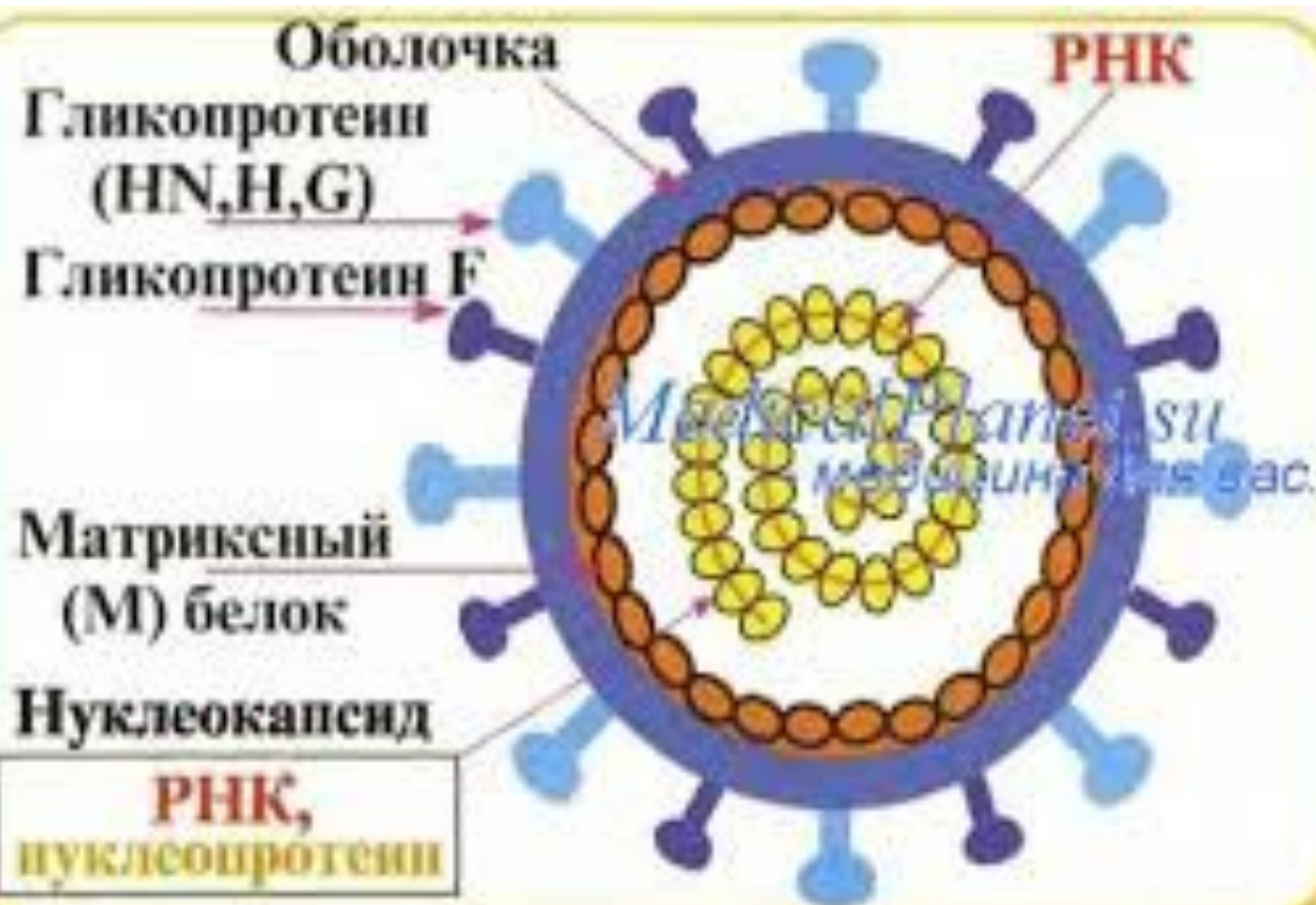


Рис. 4.51. Схема строения парамиксовируса

- **Микробиологическая диагностика.**
Исследуют смыв с носоглотки, соскобы с элементов сыпи, кровь, мочу. Вирус кори можно обнаружить в патологическом материале и в зараженных культурах клеток с помощью РИФ, РТГА и реакции нейтрализации. Характерно наличие многоядерных клеток и антигенов вируса в них.
- Для *серологической диагностики* применяют РСК, РТГА, ИФА и реакцию нейтрализации.
- *Молекулярно- генетический метод:* в ПЦР обнаруживают маркерные гены вируса.

- **Лечение.** Применяют иммуномодуляторы и рибавирин.
- **Специфическая профилактика.** Детям 1-го года жизни подкожно вводят живую коревую вакцину из аттенуированных штаммов или ассоциированную вакцину (против кори, паротита, краснухи). В очагах кори ослабленным детям вводят нормальный иммуноглобулин человека (эффективен при введении не позднее 7-го дня инкубационного периода).

- **Вирусы парагриппа человека (ВПГЧ)** относятся к РНК-содержащим вирусам семейства *Paramyxoviridae*. Вызывают катаральные проявления верхних дыхательных путей; ларинготрахеобронхит, бронхиолит, пневмонии.

- **Структура.** По антигенам вирусных белков HN, NP, F различают 4 основных серотипа вирусов парагриппа.
- 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.



Рис. 4.48 Схема строения тогавируса

- **Вирус эпидемического паротита** относится к РНК-содержащим вирусам рода *Rubulavirus* семейства *Paramyxoviridae*. Вызывает *эпидемический паротит* («**свинку**») — острую детскую инфекцию, характеризующуюся поражением околоушных слюнных желез, реже — других органов. Заболевание передается чаще аэрозольным путем, иногда — через загрязненные слюной предметы.

- **Структура.** Вирус паротита имеет сферическую форму, диаметром 150-200 нм. Внутри вируса расположен NP-белок, соединенный с геном — однонитевой нефрагментированной линейной минус-РНК. А снаружи — оболочка с шипами (HN- и F-гликопротеины).
- Вирус агглютинирует эритроциты кур, морских свинок и др. Проявляет нейраминидазную и симпластообразующую активность. Существует один серотип вируса.



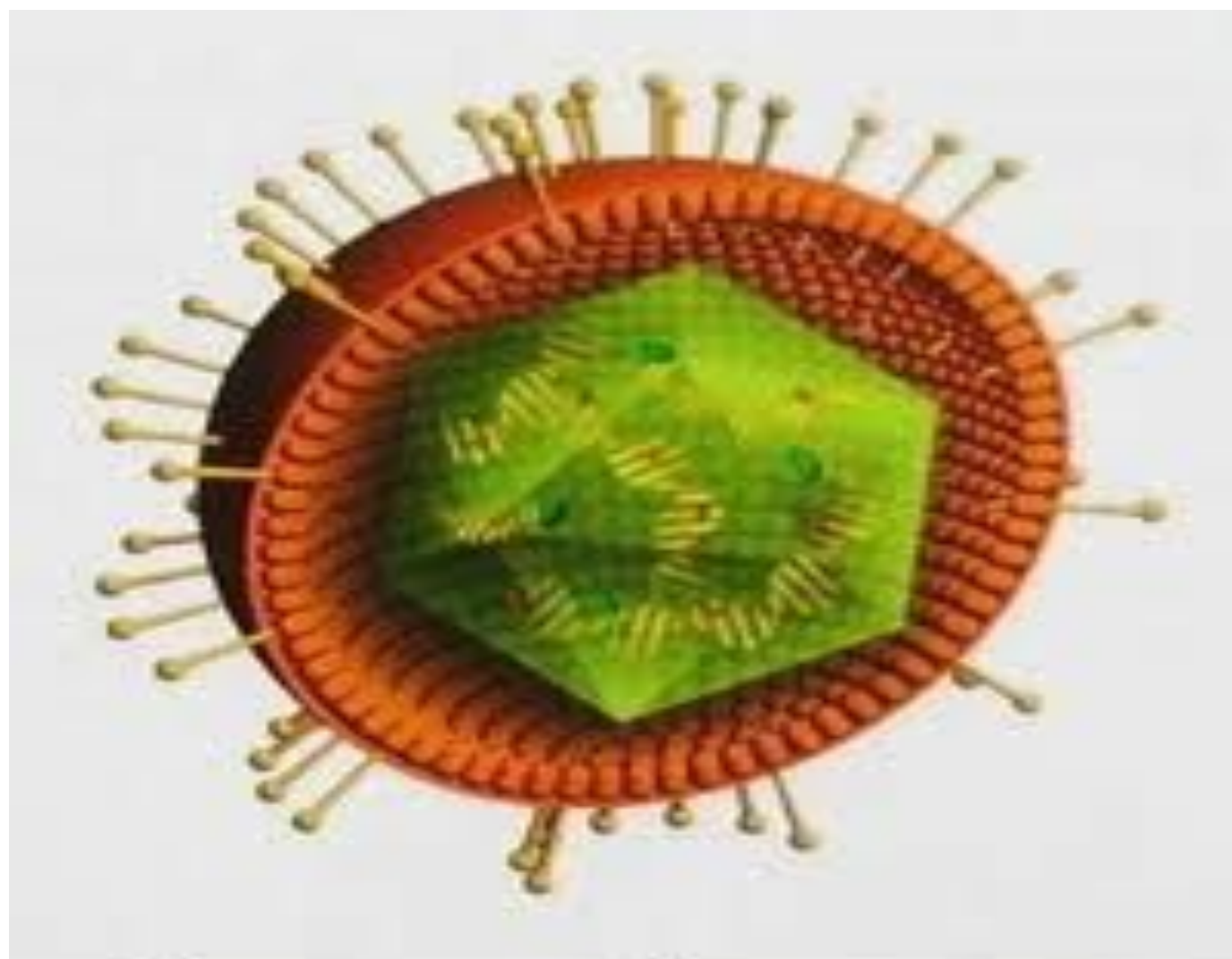
MYXOVIRUS PAROTIDIS

- **Микробиологическая диагностика.**
- *Вирусологический метод:* вирус выделяют из слюны, цереброспинальной жидкости, мочи, заражая культуру клеток или куриный эмбрион. Для идентификации вируса применяют РИФ, РТГА, РСК, ПЦР.
- *Серологический метод:* с помощью РСК, РТГА, ИФА определяют 4-кратное увеличение титра антител в сыворотке крови больного; выявляют IgM-, IgG-антитела.

- **Лечение:** можно использовать специфический иммуноглобулин.
- **Специфическая профилактика.**
Имеются живая паротитная аттенуированная вакцина, ассоциированные вакцины (против кори, паротита, краснухи).

- **Вирус краснухи** — РНК-содержащий вирус, относится к семейству *Togaviridae*, роду *Rubivirus* (от лат. *rubrum* — красный).
- Вызывает *краснуху (rubella)* — острую респираторную инфекционную болезнь, преимущественно детей. Болезнь характеризуется кореподобной розовой сыпью на коже («трехдневная корь»), увеличением шейных лимфатических узлов, поражением плода у беременных.
- При передаче вируса в 1-м семестре беременности 3/4 детей рождается с синдромом врожденной краснухи (врожденные пороки сердца, катаракта, глухота, микроцефалия и другие нарушения).

- **Структура.** Вирион имеет сферическую форму размером около 60 нм, оболочку с гликопротеиновыми шипами — E1 (агглютинирует птичьи эритроциты) и E2 (с помощью которого вирус прикрепляется к рецепторам клетки).
- **Геном вируса** — однонитевая линейная плюс-РНК, которая связана с нуклеокапсидным белком С. Вирус обладает гемагглютинирующей и нейраминидазной активностью.



Строение вируса возбудителя краснухи

- **Микробиологическая диагностика.**
Вирус выделяют на культуре клеток и идентифицируют в РТГА, при исследовании смыва из носоглотки, крови, мочи, кала больного или тканей погибшего плода.
- *Серологический метод:* выявляют антитела (IgM, IgG) против возбудителей в РН, РСК, РТГА, ИФА, РИА, реакции радиального гемолиза. В парных сыворотках выявляют четырехкратное и более нарастание титра антител.
- Лабораторно подтвержденная краснуха в первые 12 нед. беременности — показание к проведению аборта

- **Специфическая профилактика.**
Применяют живые и убитые вакцины. Имеются ассоциированные вакцины (против кори, паротита, краснухи) и моновакцины.
- Целесообразно иммунизировать девочек 12-14 лет и женщин детородного возраста при отсутствии у них антител против вируса краснухи. В связи с персистенцией вакцинного вируса в организме нельзя вводить вакцину беременным женщинам. Нежелательна беременность в течение 3 мес. после

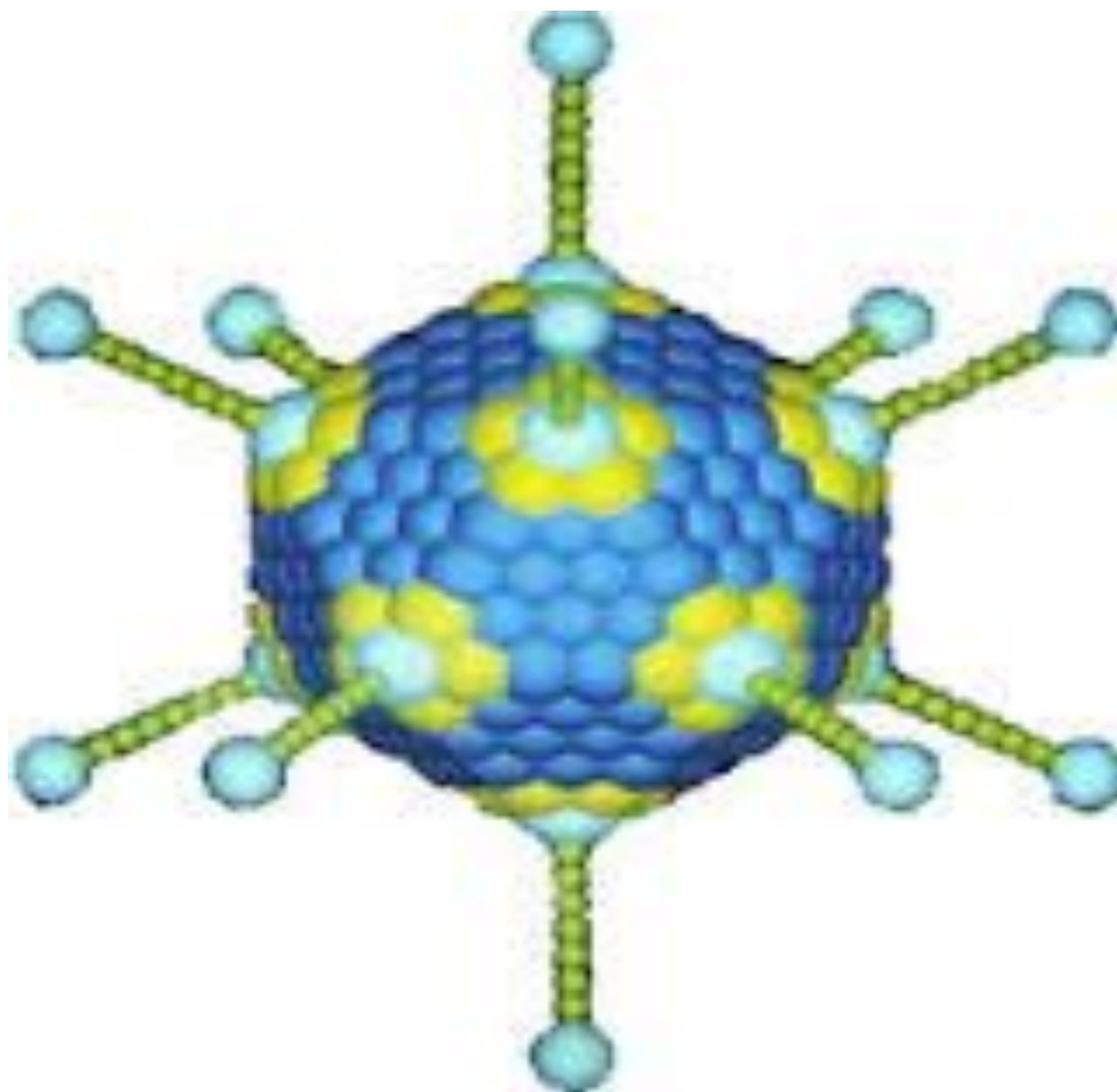
- **Аденовирусы** (*Adenoviridae*) — семейство безоболочечных ДНК-содержащих вирусов, выделенных из ткани аденоидов. Аденовирусы вызывают *инфекции дыхательных путей, эпидемические вспышки респираторных инфекций, эпидемический конъюнктивит, геморрагический цистит, гастроэнтерит и диарею.*

- Механизм передачи — респираторный и, возможно, фекально-оральный.
Аденовирусы взаимодействуют с другими вирусами, особенно с дефектными парвовирусами (адено-ассоциированным вирусом).

- **Структура.** Вирион аденовирусов имеет форму икосаэдра (диаметр 80-100 нм). Оболочки нет. Капсид включает двунитевую линейную ДНК, связанную с белками; состоит из двух видов капсомеров: гексонов и пентонов на вершине икосаэдра.
- Пентоны состоят из пентонного основания и гликопротеиновых нитей (фибр), которые дают вирионам видимость спутника. Нити являются прикрепительными белками и гемагглютинидами. Пентонное основание и нити токсичны для клетки.



Рис. 4.32. Схема строения аденовируса



- **Микробиологическая диагностика.** Для обнаружения в кале аденовирусов применяют иммунную электронную микроскопию. (ИЭМ)
- *Вирусологический метод:* вирус (из носоглотки, конъюнктивы, кала, крови) выделяют при заражении культуры эпителиальных клеток человека (ЦПД, внутриядерные включения) и идентифицируют с помощью РИФ, ИФА, РСК, РН.
- *Серологический метод:* с помощью РСК, РН, РИГА определяют нарастание титра антител в сыворотке крови.
- *Молекулярно-генетический метод:* ДНК вируса определяют с помощью ПЦР.

- **Лечение.** Симптоматическое, возможно применение индукторов интерферона
- **Профилактика.** Разработаны живые вакцины против некоторых аденовирусов; разрабатывается субъединичная вакцина.

- **Энтеровирусы** — РНК-содержащие вирусы рода *Enterovirus* (от греч. *enteron* — кишка) семейства *Picornaviridae*.
- Род *Enterovirus* включает вирусы полимиелита, Коксаки А, В и С, ЕСНО, энтеровирусы 68-71. Энтеровирусы различаются по антигенным свойствам (серотипы).

- **Структура.** Пикорнавирусы относятся к простым вирусам (без оболочки). Диаметр вируса около 30 нм. Однонитевая плюс РНК с протеином VPg окружена икосаэдрическим капсидом. Капсид состоит из 12 пятиугольников (пентамеров).
- Геном представлен однонитевой плюс-РНК, которая в вирусинфицированной клетке играет роль иРНК.



Рис. 4.41. Структура пикорнавирусов

- **Энтеровирусы** обитают преимущественно в кишечнике человека и вызывают разнообразные по клиническим проявлениям болезни человека.
- Источником инфекции являются больные и носители. Из организма больного вирусы выделяются с носоглоточной слизью и калом, из организма вирусоносителя — с калом.
- Энтеровирусы передаются через воду, почву, пищевые продукты, предметы обихода, загрязненные руки, через мух.
- Вызывают полиомиелит, менингиты, энцефалиты, миокардит, острые респираторные заболевания, гастроэнтерит, конъюнктивит и др.

- **Вирусы Коксаки А и В** — РНК-содержащие вирусы рода *Enterovirus* семейства *Picornaviridae*. Вирусы Коксаки названы по населенному пункту в США, где они были впервые выделены.
- По патогенности для новорожденных мышей вирусы разделены на группы А и В: вирусы Коксаки А и вирусы Коксаки.

- У людей вирусы Коксаки А вызывают герпангину (герпетиформные высыпания на задней стенке глотки, дисфагия, лихорадка), пузырьчатку полости рта и конечностей, полиомиелитоподобные заболевания, диарею у детей; возможна сыпь.
- **Вирусы Коксаки В** вызывают полиомиелитоподобные заболевания, энцефалит, миокардит, панкреатит, иногда плеврит.

- **Микробиологическая диагностика.**
- *Вирусологический метод:* вирус выделяют из кала, отделяемого носоглотки, заражают культуры клеток HeLa или почек обезьян. Учитывают характер патологических изменений.
- Вирусы идентифицируют в РТГА, РСК, РН, ИФА.
- *Серологический метод:* в сыворотке крови выявляют нарастание титра антител, используя РТГА, РСК, РН, ИФА.

- **Вирусы ЕСНО** — РНК-содержащие вирусы рода Enterovirus семейства Picornaviridae; насчитывают более 30 серотипов.
- Вирусы ЕСНО не патогенны для лабораторных животных. Название ЕСНО от англ. *enteric cytopathogenic human orphans viruses* (кишечные цитопатогенные человеческие вирусы-сироты).
- Вирусы вызывают ОРВИ, асептический менингит, диарею или полиомиелитоподобное заболевания; возможна сыпь.

- **Микробиологическая диагностика.**

Вирусологический метод: вирус выделяют из цереброспинальной жидкости, кала, отделяемого носоглотки; заражают культуры клеток почек обезьян. Вирусы идентифицируют в РТГА, РСК, РН, ИФА. *Серологический метод:* в сыворотке крови выявляют нарастание титра антител, используя РТГА, РСК, РН, ИФА.

- **Герпесвирусы** (*Herpesviridae* от греч *herpes* — ползучий) — семейство крупных оболочечных ДНК-содержащих вирусов, вызывающих разнообразные инфекции.
- Выделены следующие популяции вирусов герпеса:
- 1. Вирус простого герпеса — **ВПГ тип 1** (*Herpes simplex virus* тип 1 — HSV-1), или герпесвирус человека ГВЧ-1.
- 2. Вирус простого герпеса — **ВПГ тип 2** (*Herpes simplex virus* тип 2 — HSV-2), или герпесвирус человека ГВЧ-2.
- 3. **Вирус ветряной оспы** — опоясывающего герпеса (*Varicella-zoster virus* — VZV), или герпесвирус человека ГВЧ-3.
- 4. Вирус Эпштейна—Барр — **ВЭБ** (*Epstein—Barr virus, EBV*), или герпесвирус человека ГВЧ-4 и др.

- **Структура.** Вирион герпесвируса имеет овальную форму диаметром 150-200 нм. В центральной части вириона находится двунитевая линейная ДНК, окруженная икосаэдрическим капсидом. Снаружи вирус окружает оболочка с гликопротеиновыми шипами.
- Пространство между капсидом и оболочкой называется тегумент (содержит вирусные белки и ферменты, необходимые для инициации репликации).
- Геном — двунитевая линейная ДНК.-

- **Вирус простого герпеса (ВПГ)** относится к семейству *Herpesviridae*, роду *Simplexvirus*. Вызывает *простой герпес (herpes simplex)*, характеризующийся везикулезными высыпаниями на коже, слизистых оболочках, поражением ЦНС и внутренних органов, а также пожизненным носительством (персистенцией) и рецидивами болезни.
- Вирус простого герпеса включает два типа ВПГ-1 и ВПГ-2, распространен повсеместно, поражает большую часть населения земли и находится в организме в латентной форме до момента реактивации.
- ВПГ-1 поражает преимущественно область рта, глаз, ЦНС
- ВПГ-2 — гениталии, за что и получил название генитального штамма.

- **Микробиологическая диагностика.**
- *Вирусологический метод:* заражают содержимым герпетических везикул культуру клеток HeLa, Her-2, человеческих эмбриональных фибробластов.
Идентификация вируса: РИФ и ИФА с использованием моноклональных антител; ПЦР.
- *Серологический метод:* с помощью РСК, РИФ, ИФА и РН определяют IgM-, IgG-антитела (по нарастанию титра антител в сыворотке крови).

- **Лечение:** ацикловир, видарабин, теброфеновая и флореналевая мазь; препараты интерферона и индукторы интерферона.
- **Специфическая профилактика** рецидивирующего герпеса осуществляется в период ремиссии многократным введением инаktivированной культуральной герпетической вакцины.

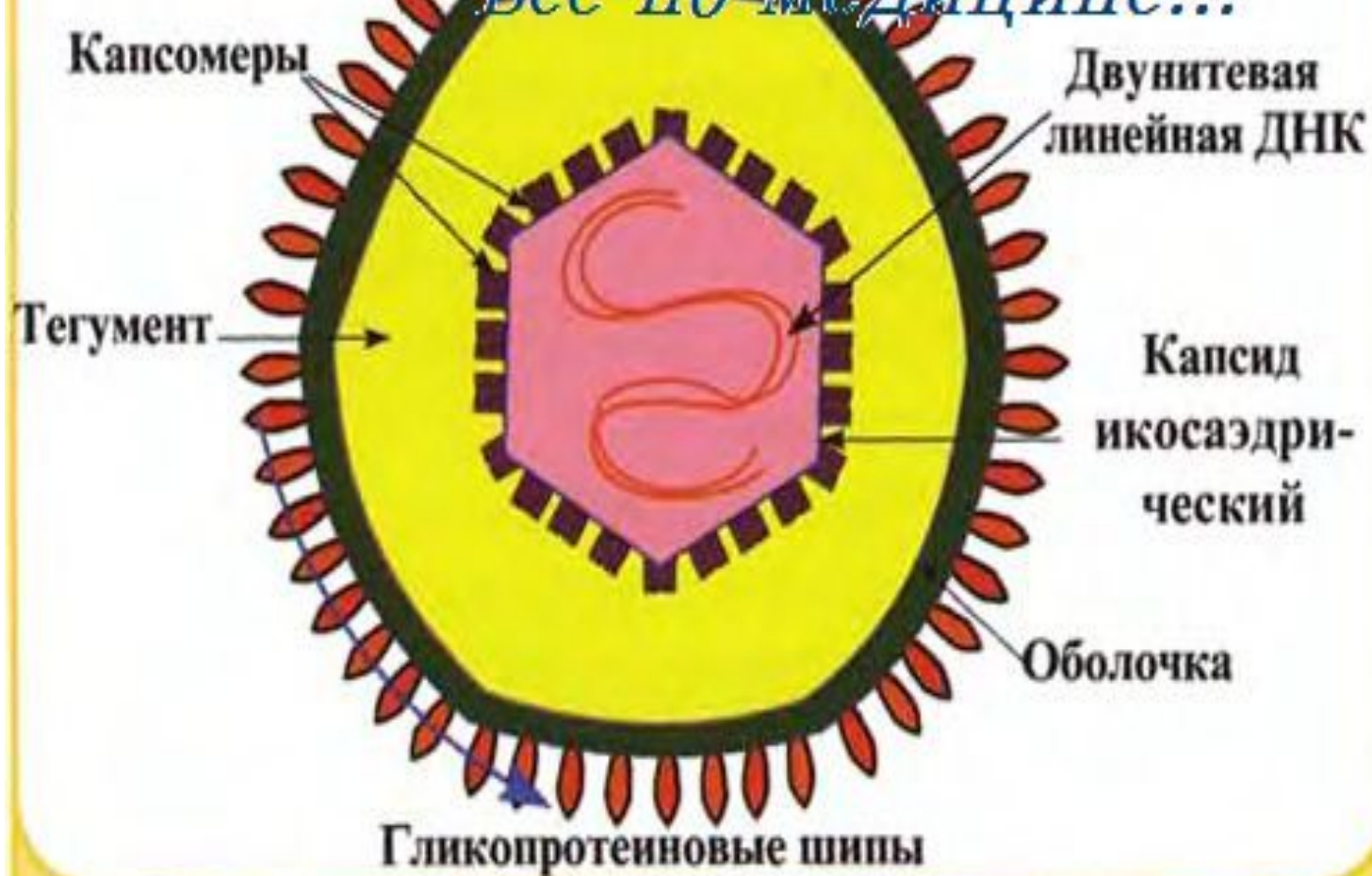


Рис. 4.26. Схема строения герпесвируса

- **Вирус ветряной оспы и опоясывающего герпеса** (*Varicellazoster virus*; VZV) относится к семейству *Herpesviridae*, роду *Varicellavirus*; имеет самый малый геном среди герпесвирусов.
- Вирус вызывает две болезни: — *Ветряная оспа* (*varicella*) встречается, главным образом, у детей, протекает с лихорадкой, интоксикацией, сыпью в виде везикул с прозрачным содержимым.
- — *Опоясывающий герпес* (*herpes zoster*), или опоясывающий лишай, — эндогенная инфекция взрослых, перенесших в детстве ветряную оспу. Болезнь проявляется в виде везикулезной сыпи по ходу нервов.

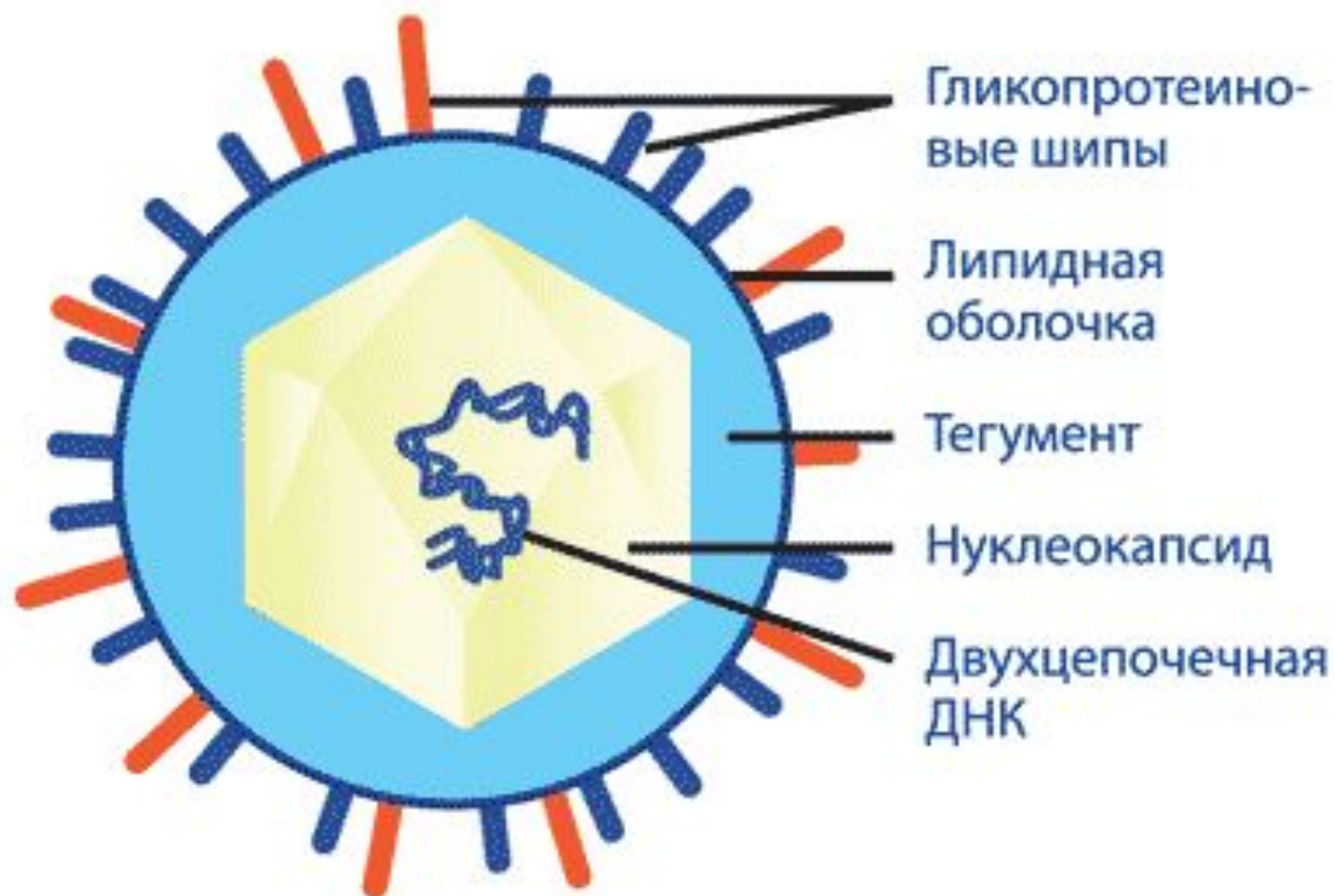


Рис. 2. Структура вирусной частицы VZV
(Expert Reviews in Molecular Medicine
© 2005 Cambridge University Press)

- **Микробиологическая диагностика.**
Идентифицируется вирус в РИФ, ПЦР, РСК, ИФА и реакции нейтрализации.
- При серодиагностике применяют ИФА, РСК и реакцию нейтрализации.

- **Лечение:** ацикловир, валацикловир, видарабин, а также интерфероны, индукторы интерферона и другие иммуномодуляторы. Элементы сыпи смазывают 1-2 % водным раствором перманганата калия или 1-2 % водным или спиртовым раствором бриллиантового зеленого.
- **Специфическая профилактика.**
Разработана живая вакцина для VZV. В очагах ветряной оспы ослабленным детям можно вводить препараты иммуноглобулина.