ФГБОУ ВО КемГМУ
Кафедра микробиологии и вирусологии

РЕСПИРАТОРНЫЕ ВИРУСЫ

Лектор: Захарова Ю.В. – д.м.н., профессор
кафедры микробиологии и вирусологии
ФГБОУ ВО КемГМУ

Кемерово

План лекции:

Классификация возбудителей ОРВИ, общая характеристика инфекций.

Таксономия, морфология, химический состав, антигены вируса гриппа. Репродукция вируса.

Эпидемиология, патогенез, клиника гриппозной инфекции

Лабораторная диагностика и специфическая профилактика гриппа.

Таксономия и морфология SARS-CoV2.

Патогенез, клиника, лабораторная диагностика COVID-19.

Специфическая профилактика COVID-19.

ВОЗБУДИТЕЛИ ОРВИ

- **Orthomyxoviridae (вирусы гриппа А, В, С)**
- **Paramyxoviridae** (***ВПГЧ,RS – вирус***);
- **Coronaviridae**
- **Reoviridae**
- **Picornaviridae (риновирусы, вирусы Коксаки, ЕСНО)**
- **Adenoviridae**

явления ОРВИ

- ОРВИ

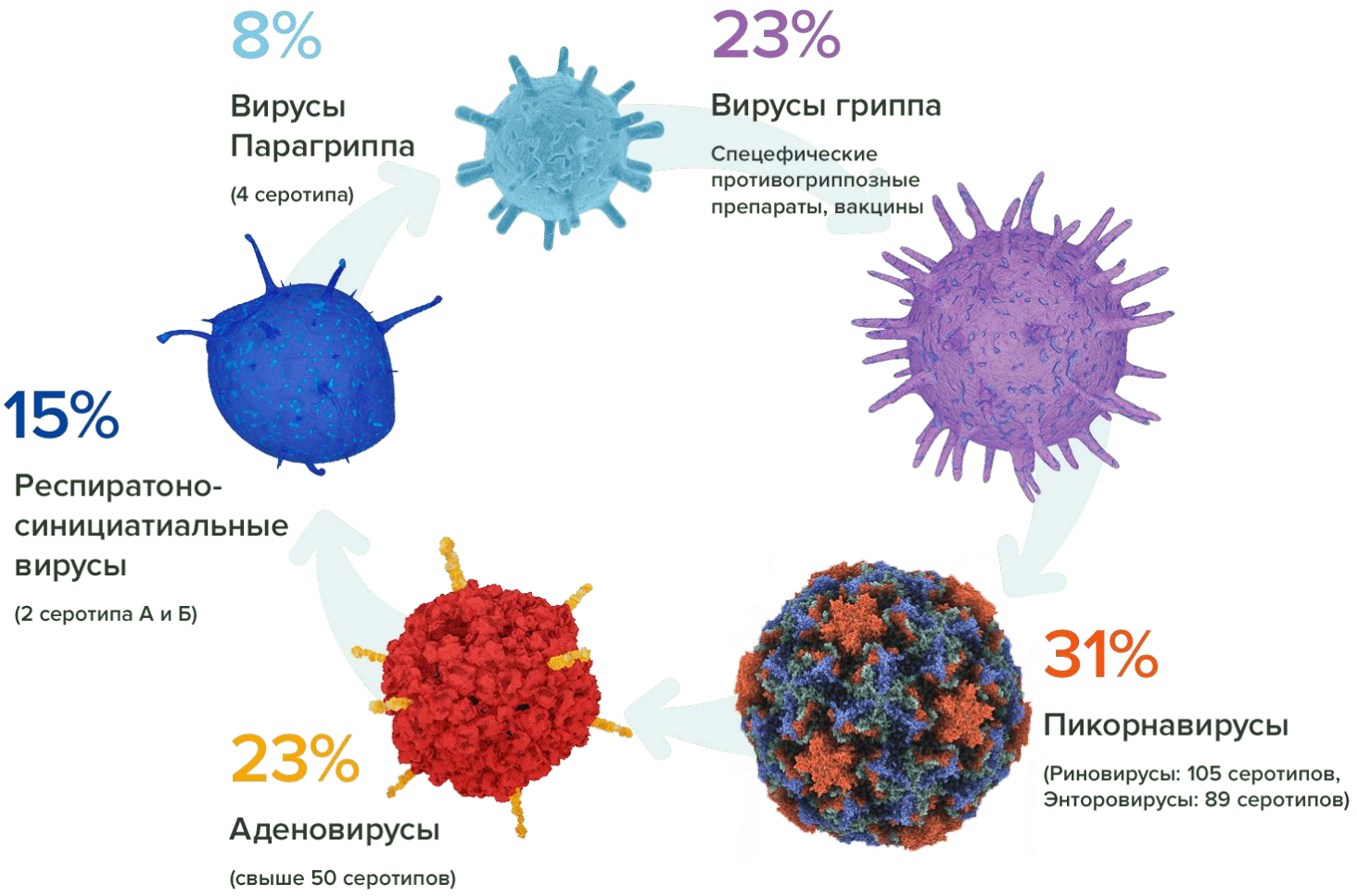
Верхнего отдела респираторного тракта

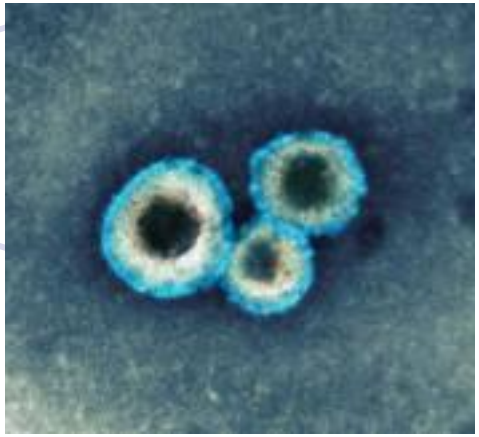
Ринит (рино и коронавирусы), фарингит (корона, парамиксо, аденовирусы)

Нижнего отдела респираторного тракта

Бронхит и бронхиолит (РС –вирусы) пневмонии (гриппа, парагриппа)

Структура возбудителей ОРВИ

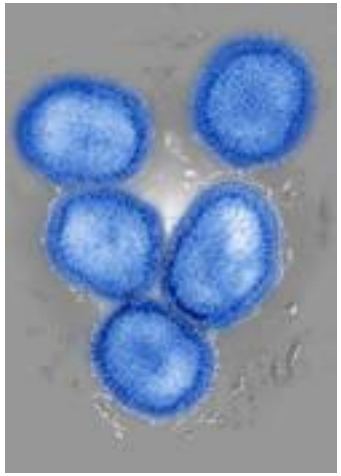




Вирусы гриппа

Этимология

- Грипп – франц. Grippe – хватать заразный насморк
- Инфлюэнца – итал. Influentia – влияние энергии звезд



Таксономия

- **Семейство Orthomyxoviridae**
  - *Род* ***Alphainfluenzavirus (тип А)***

    Род ***Betainfluenzavirus (тип В)***

    Род ***Gammainfluenzavirus (тип С)***

    Род ***Deltainfluenzavirus*** **(тип D)**

- Деление на типы осуществляют по АГ рибонуклеопротеина

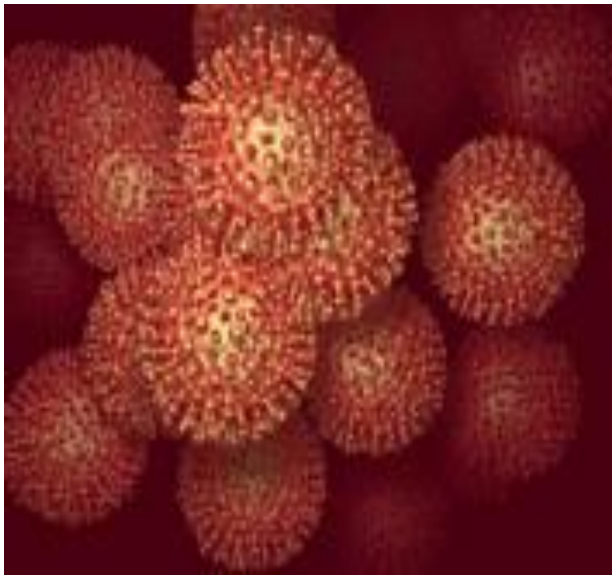
Ортомиксовирусы: структура вириона

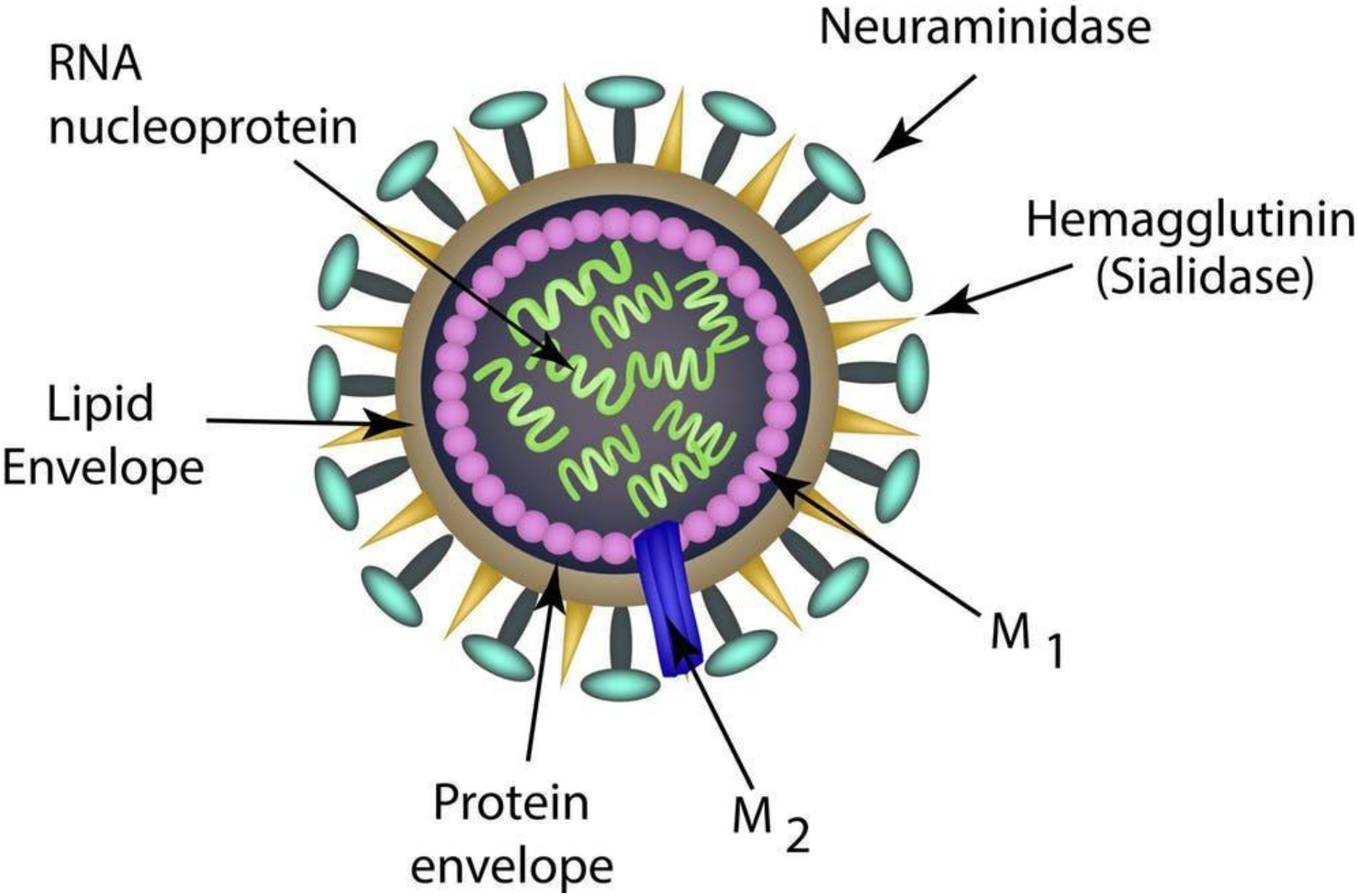
сердцевина (нуклеокапсид спиральной симметрии)

- Минус РНК линейная, однонитевая (А и В – 8, С – 7)
- 4 структурных белка
- 3 неструктурных белка (ферменты)

суперкапсид

- М-белок (М1; М2 –трансмембранный)
- билипидный слой
- шипы (гликопротеины – gp)
  - гемагглютинин (Н) – тример
  - нейраминидаза (N) – тетрамер




Neuraminidase
RNA
nucleoprotein
Hemagglutinin
(Sialidase)
Lipid
Envelope
M 1
Protein
envelope
M 2

Внутренние белки

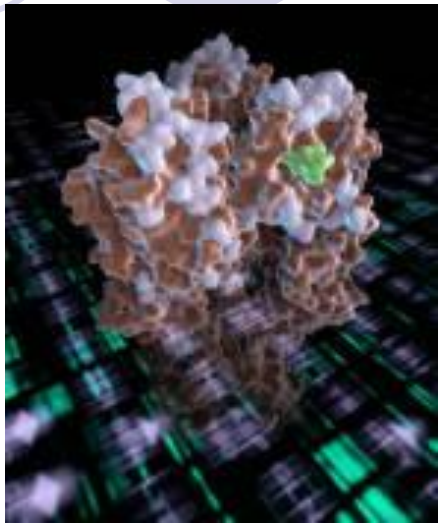
- Неструктурные

- Белок Р1 – фермент РНК-полимераза для репликации
- Белок Р2 – помогает Р1 копировать с геномной РНК транскрипты;
- Белок Р3 – фермент эндонуклеаза для «откусывания» от клеточных и-РНК «шапочек»;

- Структурные

- Белок NP – внутренний белок, связанный с геномом, типоспецифический АГ (определяется в РСК);
- Белок М – стабилизирует вирусную частицу; при недостатке или его отсутствии вирусная частица распадается

Поверхностные белки (гликопротеины)



- Гемагглютинин –
- Состоит из глобулы и стебля
- Является специфическим АГ
- Определяет подтип вируса
- Вызывает образование протективных АТ;
- Агглютинирует эритроциты кур, морских свинок, человека
- Высокоизменчивый АГ (дрейф и шифт)
- Определяют в РТГА

Поверхностные белки (гликопротеины)

- Нейраминидаза (фермент)

- Участвует в проникновении вириона в клетку и его выходе из клетки
- АТ против нейраминидазы только частично нейтрализуют вирус

Отличия вирусов гриппа типа А, В, С

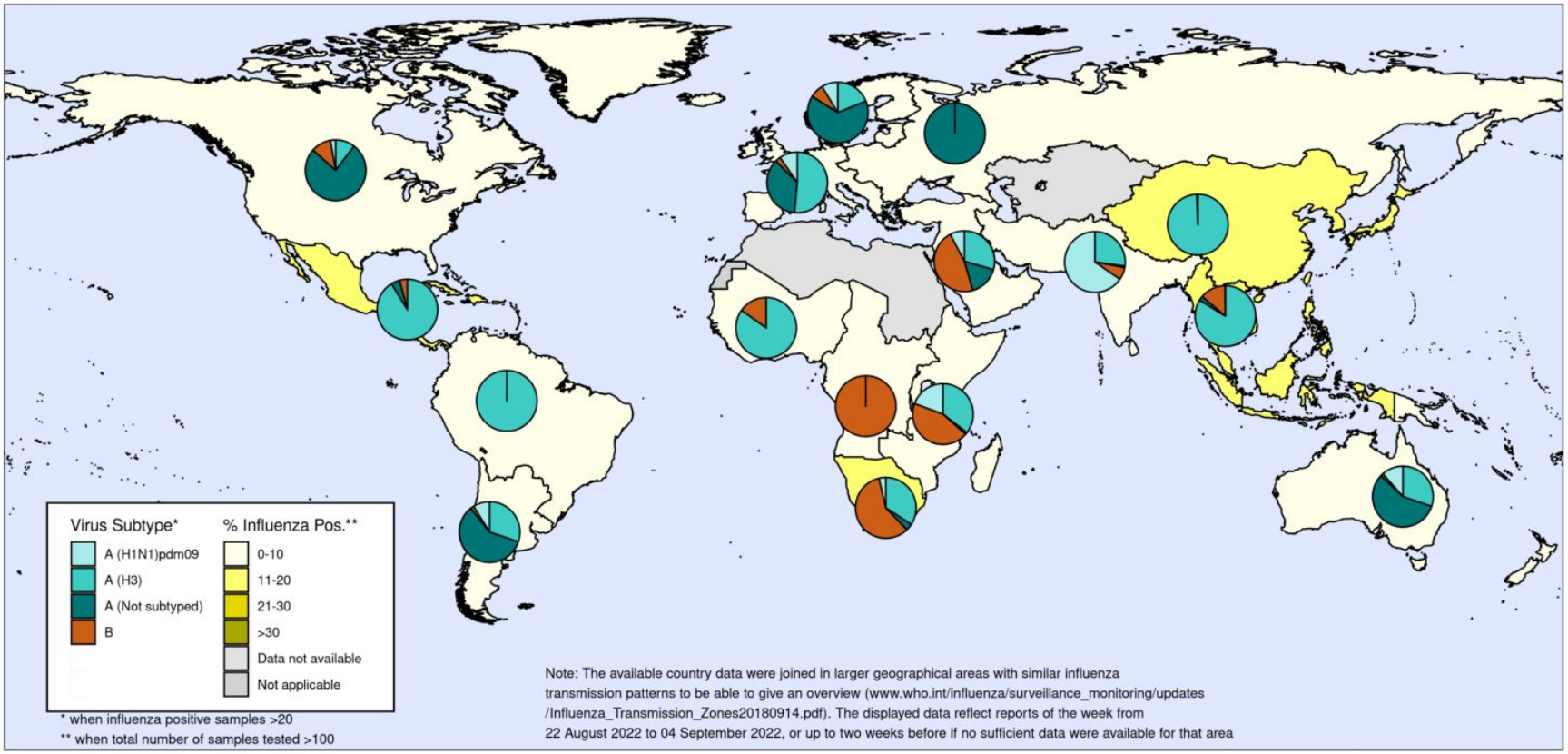
Признак	Тип А	Тип В	Тип С
Резервуар среди животных	Да	Нет	Нет
Пандемии	+++	-	-
Эпидемии	++	++	-
Тяжесть заболевания	+++	++	+

Признак	Тип А	Тип В	Тип С
Подтипы по Н и N	Да	Нет линии В/Yamagata или В/Victoria.	Нет
Шифт	+	-	-
Дрейф	+++	+	+/-
Наличие N	Да	Да	Нет

Циркуляция вирусов гриппа и заболеваемость на 16.09.22 (ВОЗ)

Percentage of respiratory specimens that tested positive for influenza
By influenza transmission zone

Map generated on 16 September 2022



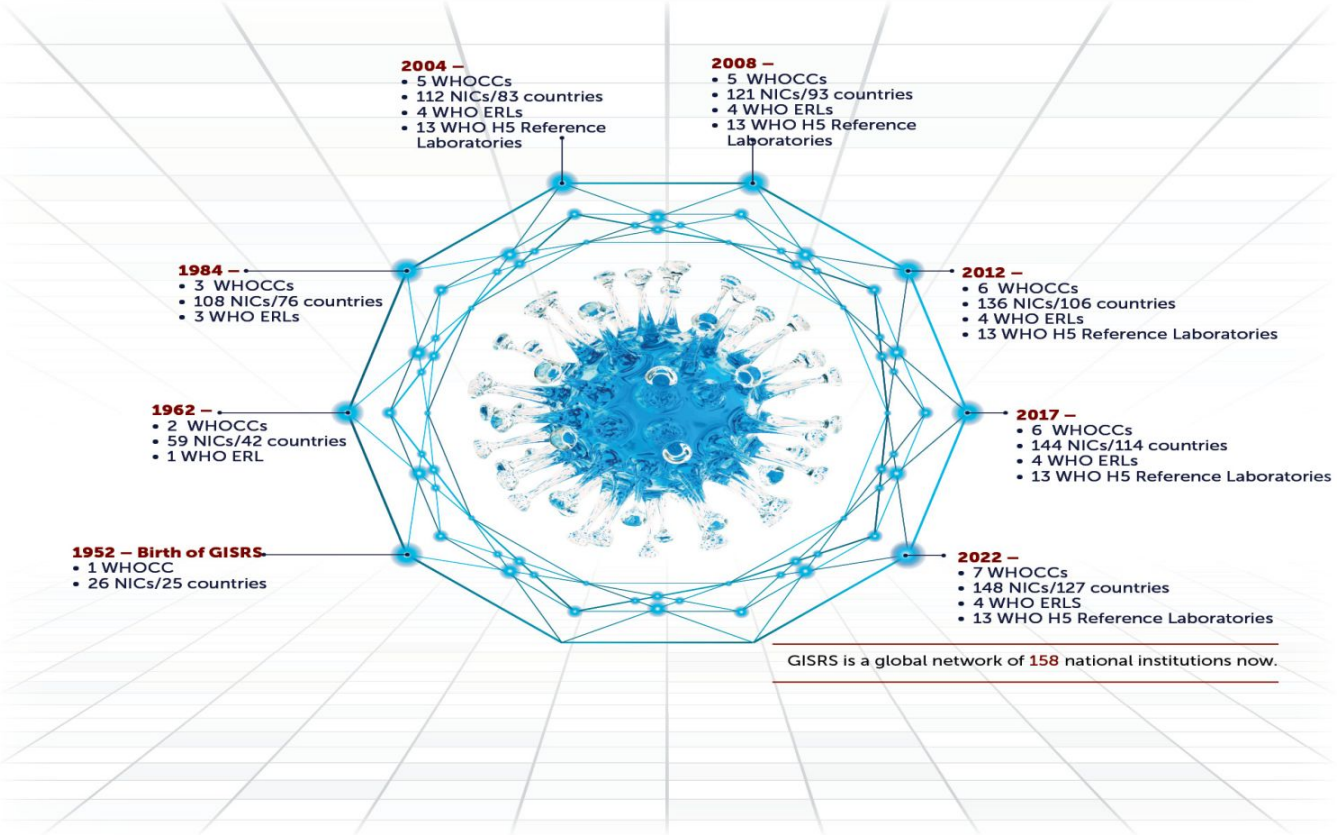
The boundaries and names shown and the designations used on this map do not imply the expression of any opinion whatsoever on the part of the World Health Organization concerning the legal status of any country, territory, city or area or of its authorities, or concerning the delimitation of its frontiers or boundaries. Dotted and dashed lines on maps represent approximate border lines for which there may not yet be full agreement.

Data source: Global Influenza Surveillance and Response System (GISRS), FluNet (www.who.int/flunet)

Copyright WHO 2022. All rights reserved.

World Health Organization

ГСЭГО — глобальная система эпиднадзора за гриппом и ответных мер - это проверенная глобальная сеть, которая уже 70 лет обеспечивает первую линию защиты от гриппа (организована в 1952 году)



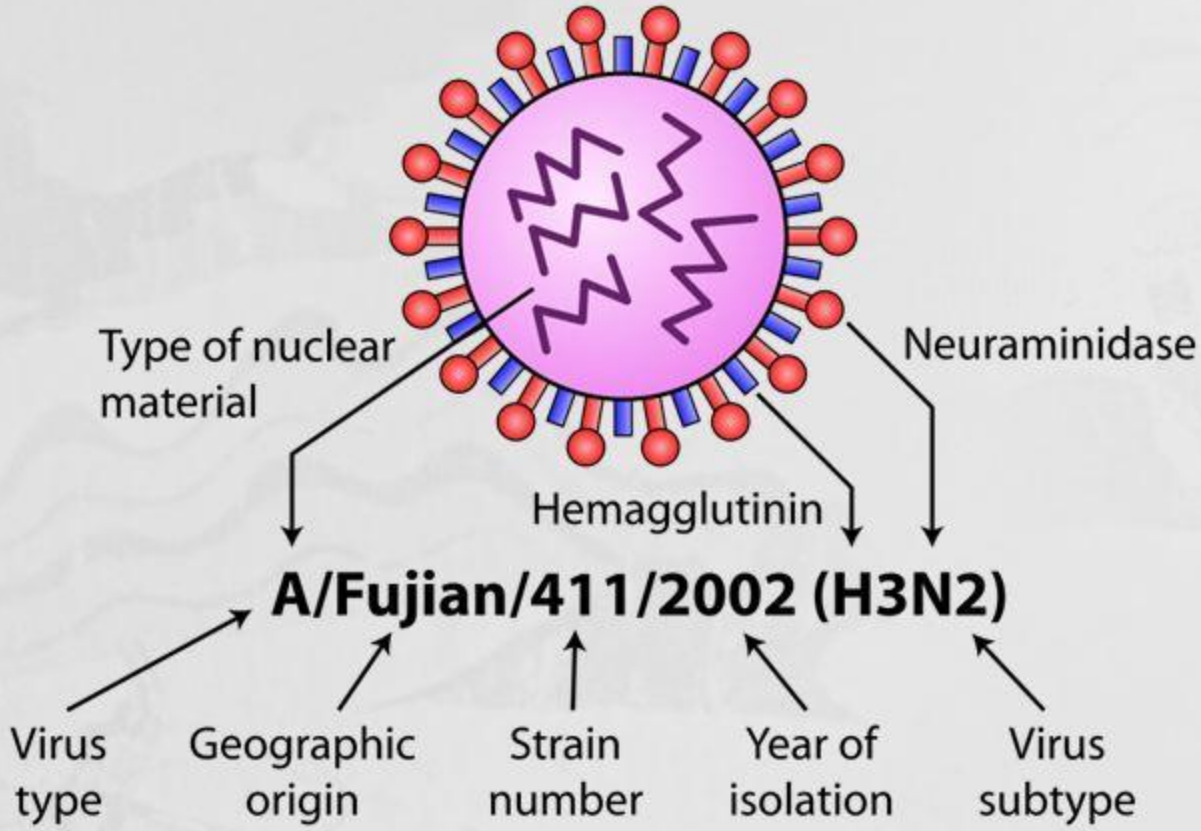
ГСЭГО:

- Когда в 1952 г. была создана ГСЭГО, только 25 стран имели какой-либо эпиднадзор за гриппом и могли представлять данные в ВОЗ.
- По состоянию на январь 2022 г. ГСЭГО расширилась и теперь включает 148 национальных центров по гриппу (НЦГ), семь сотрудничающих центров ВОЗ (СЦ), четыре основных контрольных лаборатории и 13 референс-лабораторий по H5.

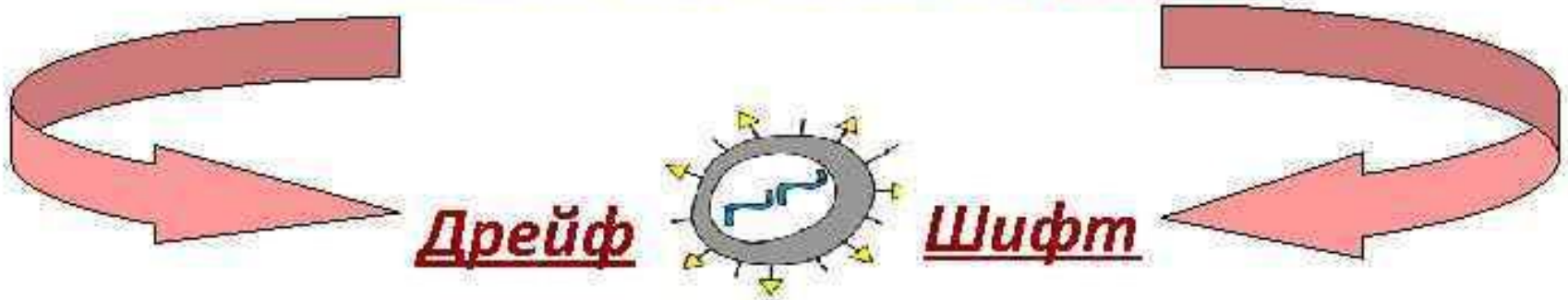
Спецификация наименования штамма вируса гриппа (ВОЗ)

1. тип;
2. место выделения (географическое происхождение штамма);
3. индекс, присвоенный в лаборатории (порядковый номер штамма);
4. год выделения;
5. (только для вирусов животных) название животного, являющегося естественным хозяином вируса (от которого выделен вирус).
6. индекс поверхностных белков, ставится последним и заключается в скобки, имеет смысл только для вируса типа «А»;

Influenza virus Nomenclature



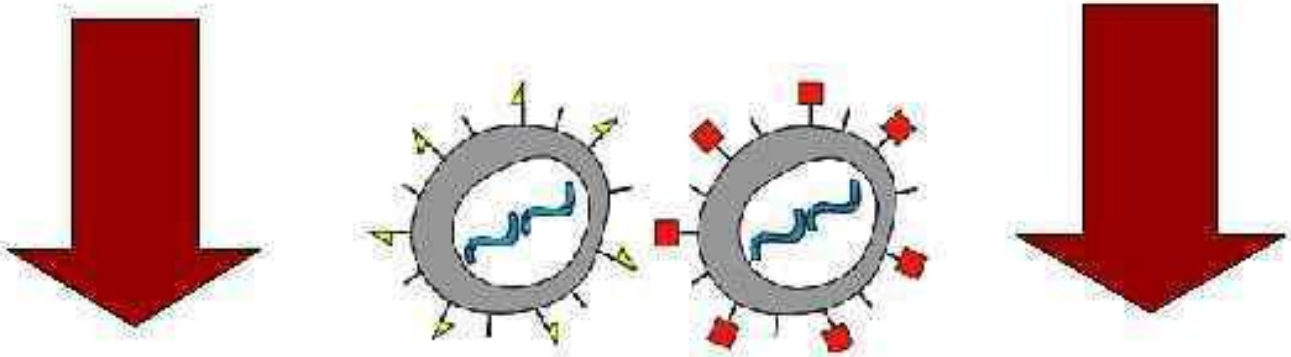
Типы изменчивости вируса гриппа А



Дрейф ***Шифт***

(частичное изменение поверхностных АГ)

(значительные изменения - *полная смена генотипа!!!*)



Обычные эпидемии

В основном болеют дети и некоторые взрослые.

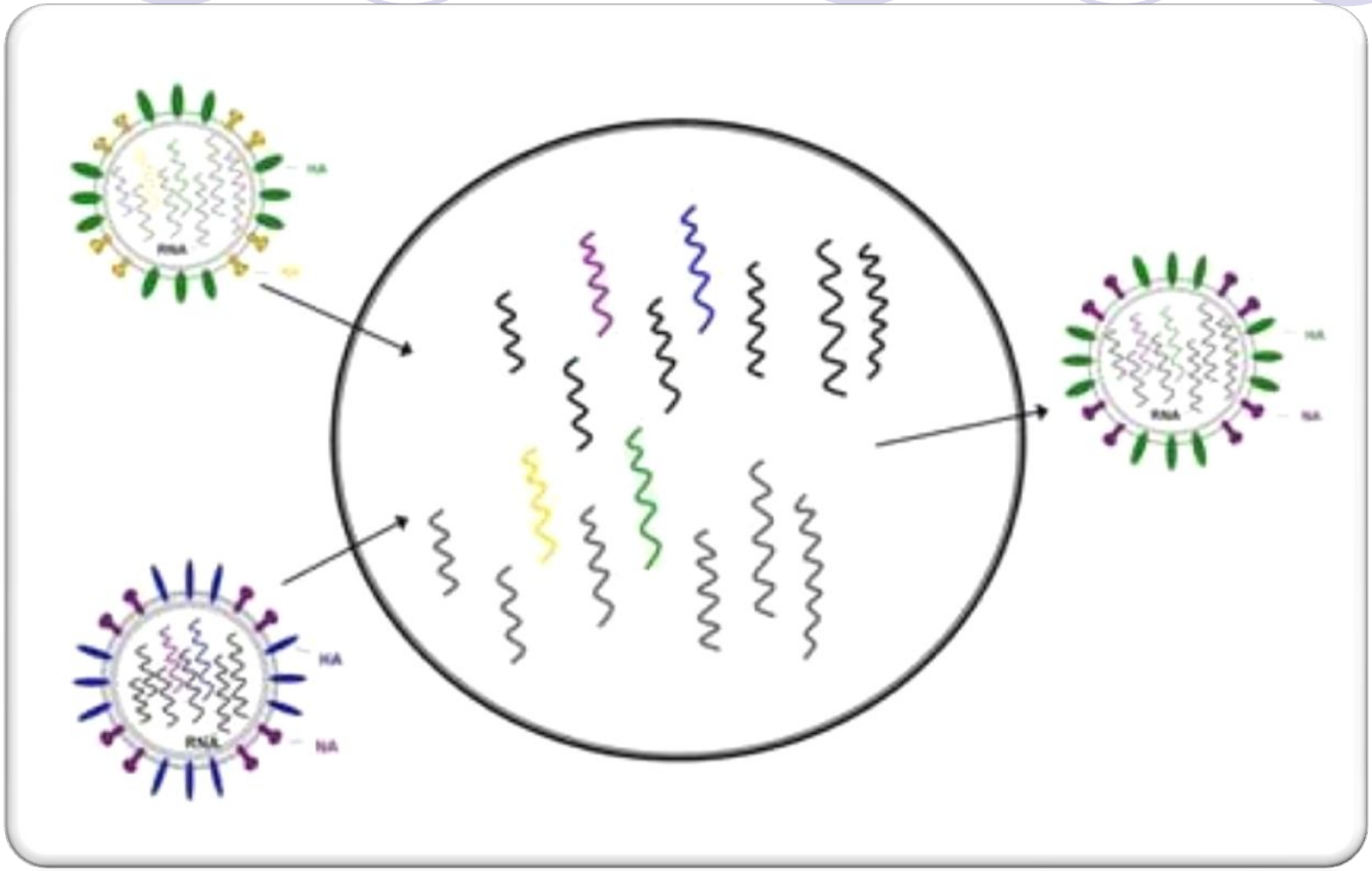
Тяжелые формы с летальными исходами редки

Пандемии

Заболеваемость всеобщая.

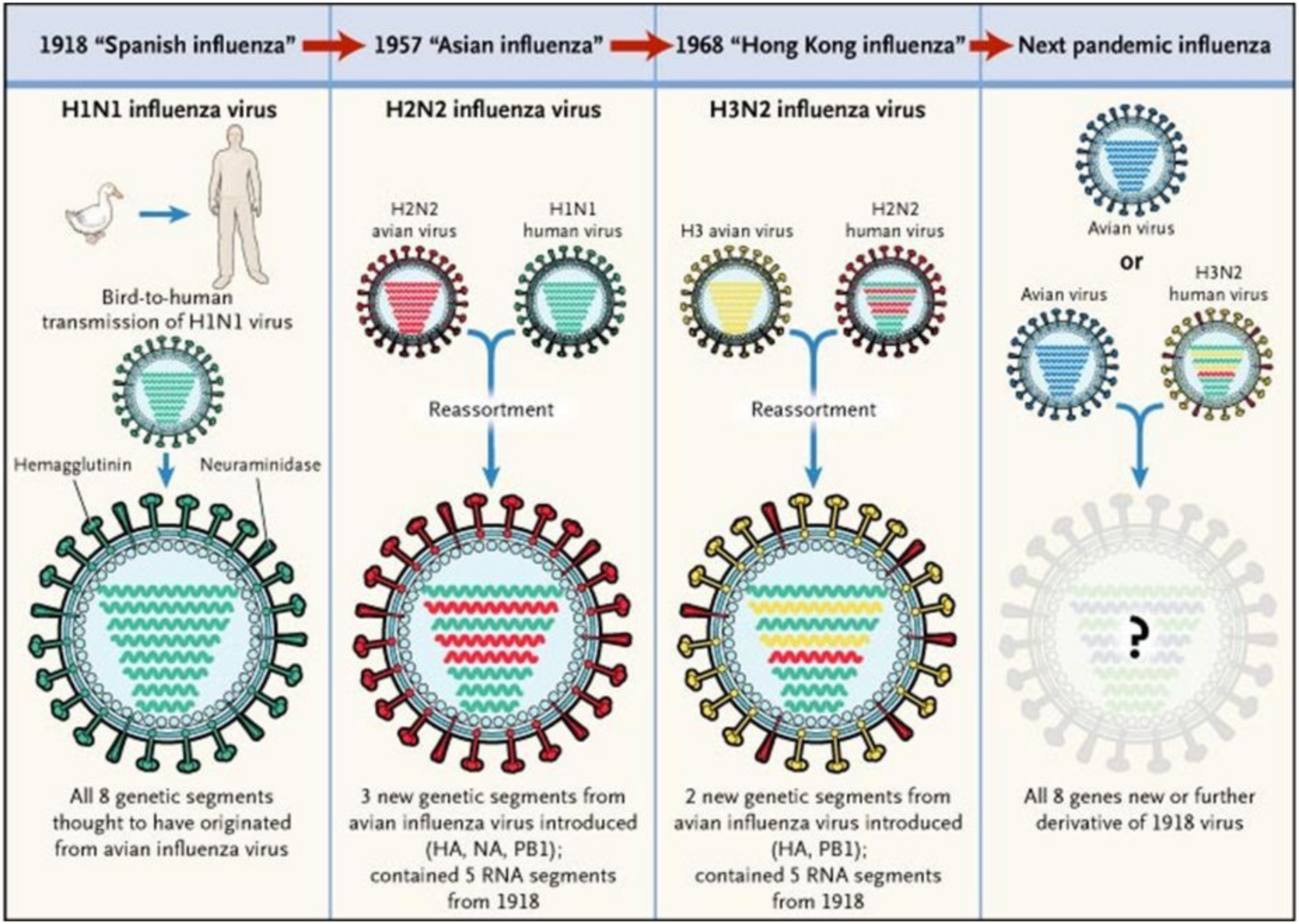
Большое число тяжелых форм с летальными исходами

Схема реассортации вирусов гриппа А человека и птиц

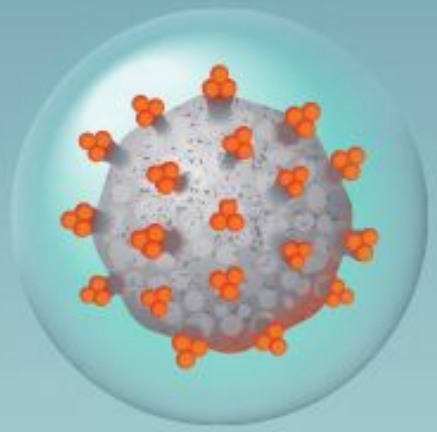


Серотипы вируса гриппа А (по классификации ВОЗ 1980 г.)

Формула	Период циркуляции	Примечание
H1N1	1918 – 1957	Испанка
H2N2	1957 – 1968	Азиатский
H3N2	с 1968 по наст. время	Гонконг
H1N1	с 1977 по наст. время	Русский


1918 "Spanish influenza"
1957 "Asian influenza"
1968 "Hong Kong influenza"
Next pandemic influenza
H1N1 influenza virus
Bird-to-human transmission of H1N1 virus
Hemagglutinin
Neuraminidase
All 8 genetic segments thought to have originated from avian influenza virus
H2N2 influenza virus
H2N2 avian virus
H1N1 human virus
Reassortment
3 new genetic segments from avian influenza virus introduced (HA, NA, PB1); contained 5 RNA segments from 1918
H3N2 influenza virus
H3 avian virus
H2N2 human virus
Reassortment
2 new genetic segments from avian influenza virus introduced (HA, PB1); contained 5 RNA segments from 1918
Avian virus
or
Avian virus
H3N2 human virus
?
All 8 genes new or further derivative of 1918 virus

Устойчивость вирусов гриппа



КОРОНАВИРУС 2019-NCOV

На поверхностях в среде с влажностью 40% и температурой +22 °С — от нескольких часов до 5 дней

Неустойчив к дезинфектантам. Погибает в течение 15 минут при нагревании до 56 °С

ВИРУС ГРИППА

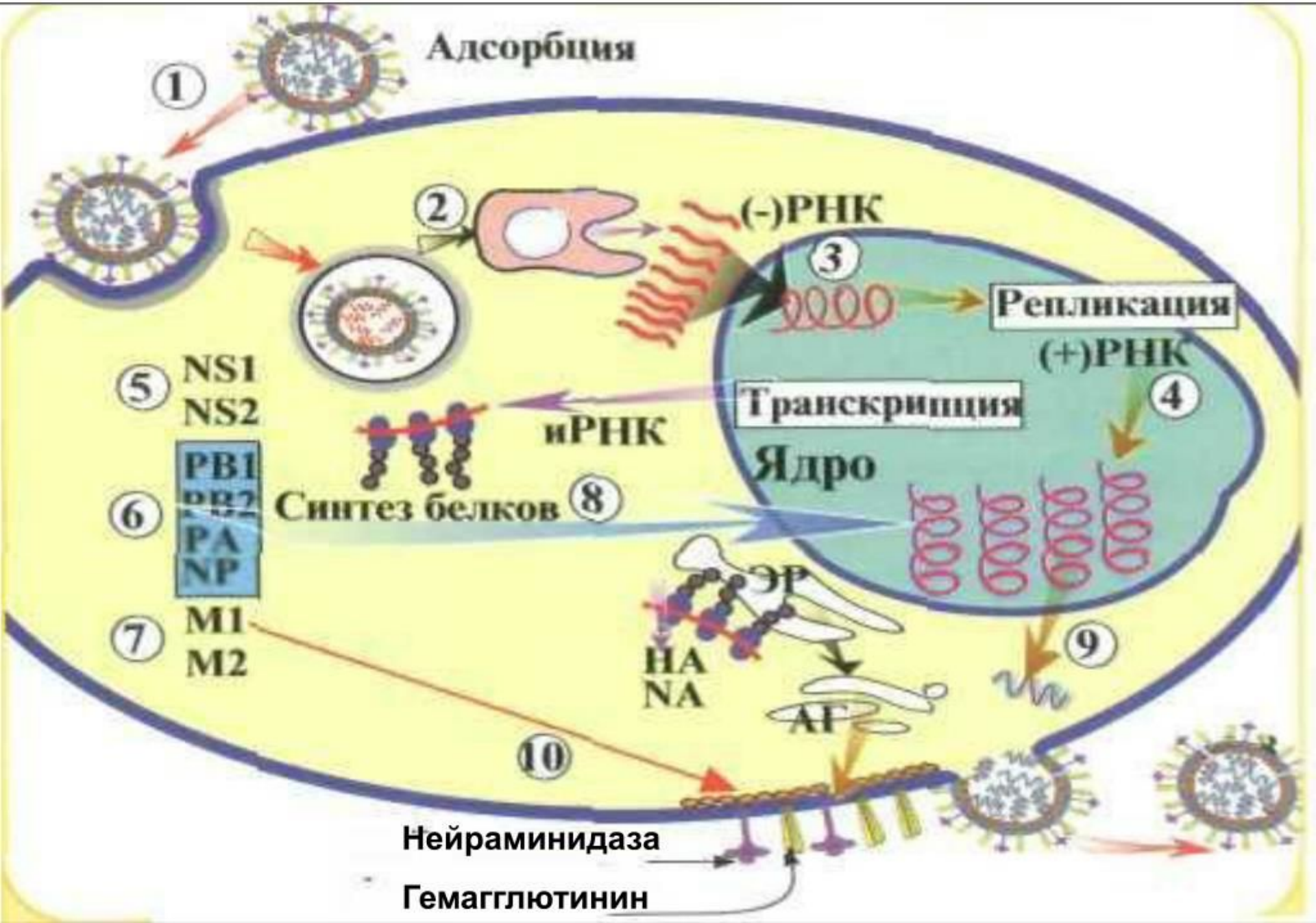
В воздухе помещений при температуре +22 °С – от 2 до 9 часов
На руках человека – 5 минут
На металле и пластмассе – 24–48 часов
В холодильнике (+3 °С – +4 °С) – до 7 суток
На изделиях из тканей (полотенца, носовые платки) – до 11 суток

Полностью погибают при температуре от +60 °С.
Чувствительны ко всем основным группам дезинфицирующих средств

Репродукция вируса

- Связывание гемагглютинина с рецепторами клетки
- Проникновение в клетку эндоцитозом (белки клатрины);
- Слияние фагосомы с лизосомой;
- Раздевание, выход нуклеокапсида в цитоплазму;
- Вместе с М белком транспортируется в ядро;
- С геномной РНК под действием Р1 и Р2 копируются транскриптанты 2-х видов: полные и неполные плюс РНК;
- Неполные (укороченные) нити «дорабатываются» Р3, т.е. к 5´ концу присоединяется «шапочка», а к 3´ концу – полиА последовательность;
- Синтез белков с неполных плюс РНК (структурных и неструктурных)
- Полные копии становятся матрицей для синтеза репликативной РНК;
- Сборка вируса и выход из клетки (почкование);

СХЕМА РЕПРОДУКЦИИ ВИРУСА ГРИППА



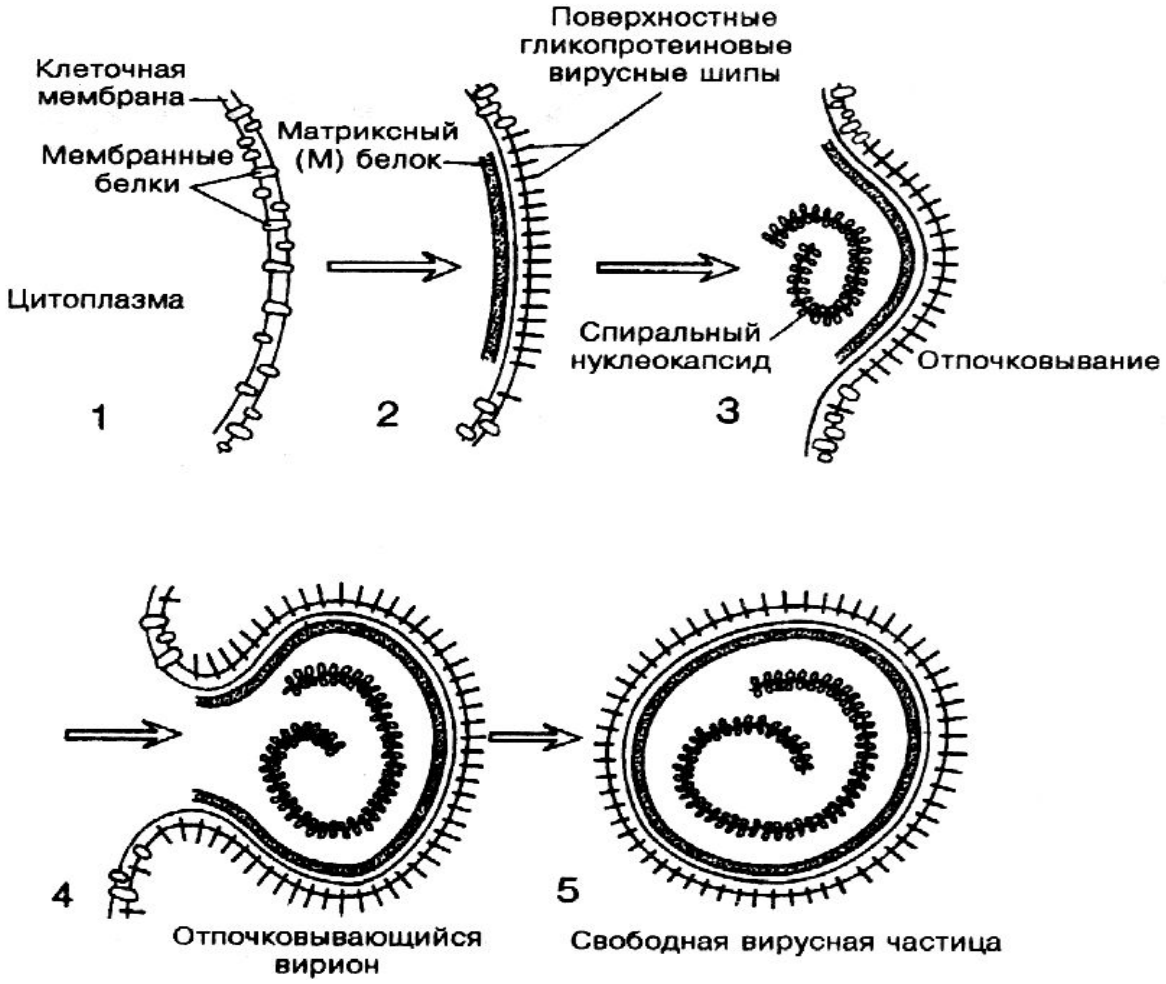
Репликация и транскрипция

- -РНК
- (Вирусная РНК-полимераза)

- Неполные +РНК
- Белок

- Полные +РНК
- -РНК нити

Выход из клетки вирусов гриппа



Эпидемиология гриппа

Аэрогенный механизм заражения

Пути передачи:

- воздушно-капельный
- контактный

Ворота инфекции – респираторный тракт, слизистая глаз

© LSF / Oxford Scientific Films Dr. J. Deacon, University of Edinburgh School of Biology

Грипп: патогенез

эпителий дыхательных путей

кровь

nodulus

аллергия

интоксикация

эндотелий капилляров

лимфоциты

кровоизлияния во внутренние органы

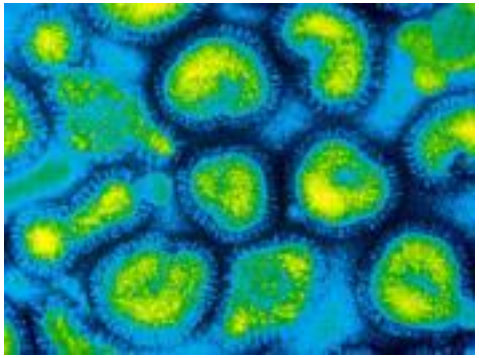
иммунодефицит

бактериальные осложнения

Экспресс – диагностика гриппа (на 3-5 день)

- Материал: слизь из носа и носоглотки, мазки-отпечатки с нижних носовых ходов

- Обнаружение АГ с помощью РИФ, ИФА, РТГА
- Обнаружение РНК вируса с помощью ОТ-ПЦР



Ретроспективная диагностика гриппа

1. Вирусологический метод (первые дни)

носоглоточный смыв

⇓

куриный эмбрион, клеточные культуры

⇓

РГА, РГадс– индикация

⇓

РСК – тип

РТГА - подтип

2. Серологический метод

- антитела в «парных сыворотках» (ч/з 8-14 дней) – РСК, РТГА

Специфическая профилактика гриппа

1 поколение (цельновирионные вакцины) - живые и инактивированные

2 поколение (сплит вакцины)- расщепленные, содержат внутренние и наружные АГ без липидов суперкапсида: Ваксигрипп, Бегривак.

3 поколение – (субъединичные) содержат только наружные H N антигены: Инфлювак, Агриппал S1

4 поколение – (субъединичные адъювантные) содержат высокоочищенные поверхностные белки и иммуноадъювант: Гриппол

По данным ВОЗ

В сезоне 2021-2022 будет циркулировать четыре типа вируса:

тип A/Victoria/2570/2019 (H1N1)pdm09;
тип A/Cambodia/e0826360/2020 (H3N2);
тип B/Washington/02/2019;
тип B/Phuket/3073/2013 (этот штамм рекомендован для четырехвалентной вакцины).

Состав трех и четырехвалентных вакцин в 2022 г.

Совигрипп

Н А (Н1N1) – 5 мкг

Н А (Н3N2) – 5 мкг

Н В - 1 мкг

СОВИДОН - 500 мкг

Тиомерсал – 50 мкг

Фосфатно-солевой буфер

Ультрикс Квадри

Н А (Н1N1) – 15 мкг

Н А (Н3N2) – 15 мкг

Н В линия Yamagata -15 мкг

Н В линия Victoria - 15 мкг

Полисорбат 80 - 250 мкг

Октосинол 10 - 150 мкг

Фосфатно-солевой буфер

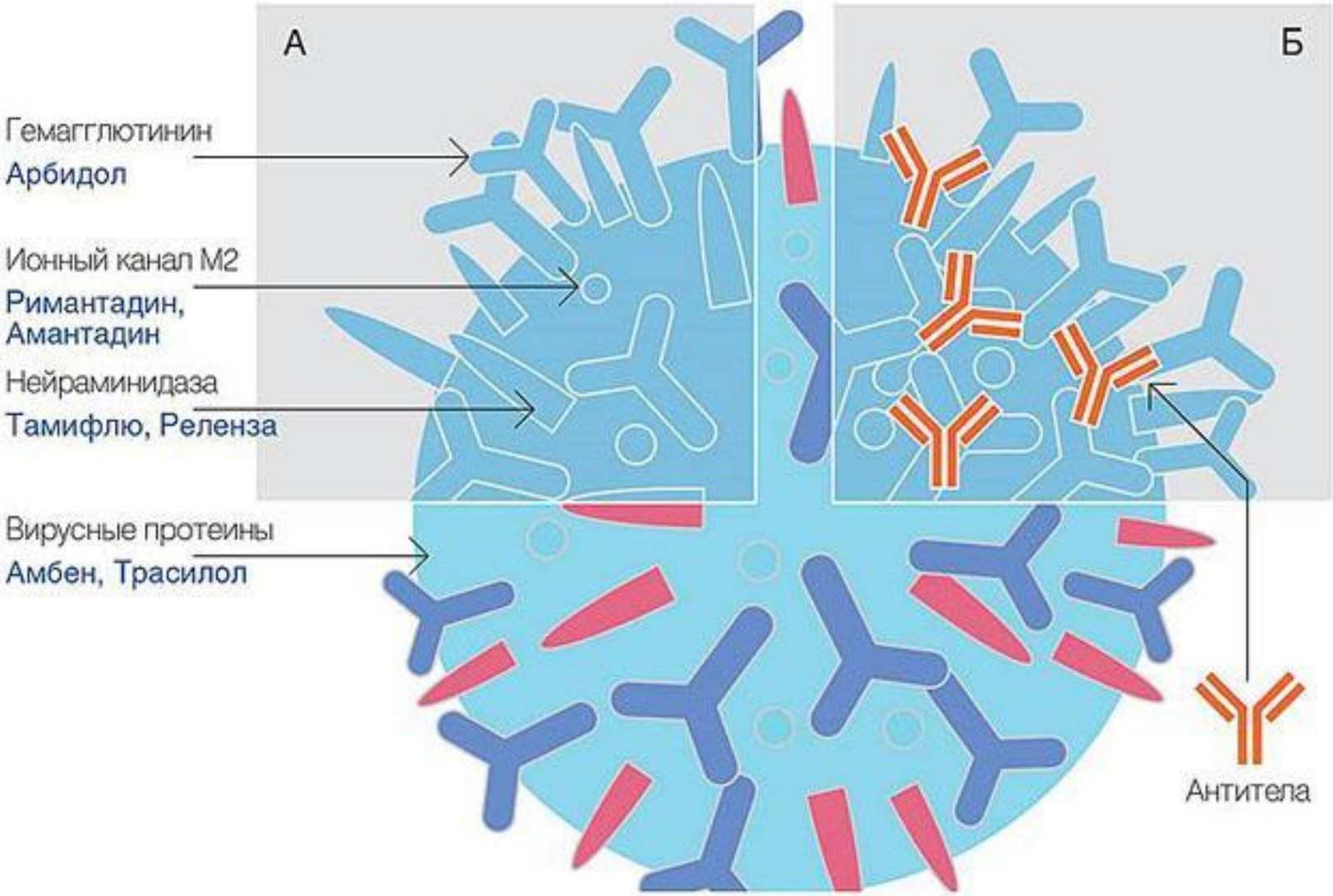
Группы риска, подлежащие вакцинации (рекомендации ВОЗ)

- беременные женщины на любом сроке беременности
- дети в возрасте от 6 месяцев до 5 лет
- пожилые люди (старше 65 лет)
- люди с хроническими нарушениями здоровья
- работники здравоохранения.

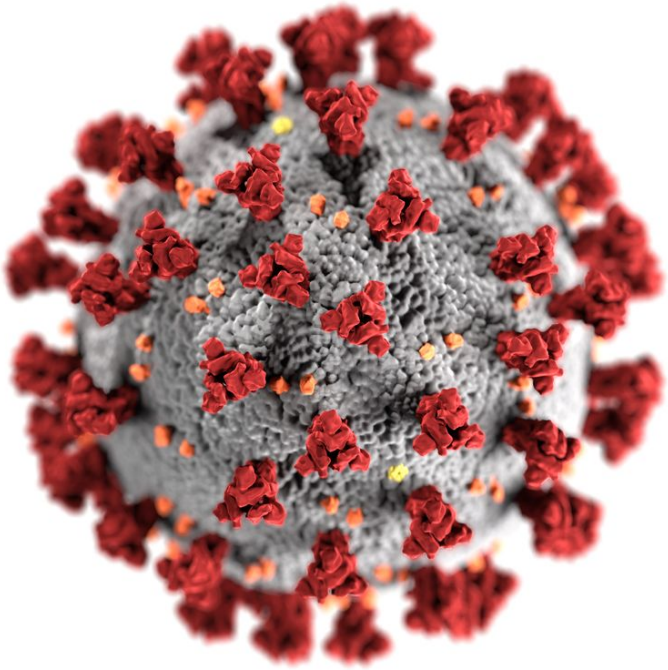
Принципы лечения гриппа

- **Препараты интерферона** (Виферон, интерферон лейкоцитарный, Гриппферон)
- **Противовирусные препараты**
- **Индукторы интерферферона** (Арбидол, Амиксин, Циклоферон)
- **Противогриппозный иммуноглобулин**

Противовирусные препараты



Семейство Coronaviridae



Таксономия коронавирусов:

Царство: *Vira*

Семейство: **Coronaviridae (46 вирусов)**

Подсемейства: Letovirinae (3 рода)

Orthocoronavirinae

Род: Alphacoronavirus,

Betacoronavirus,

Gammacoronavirus,

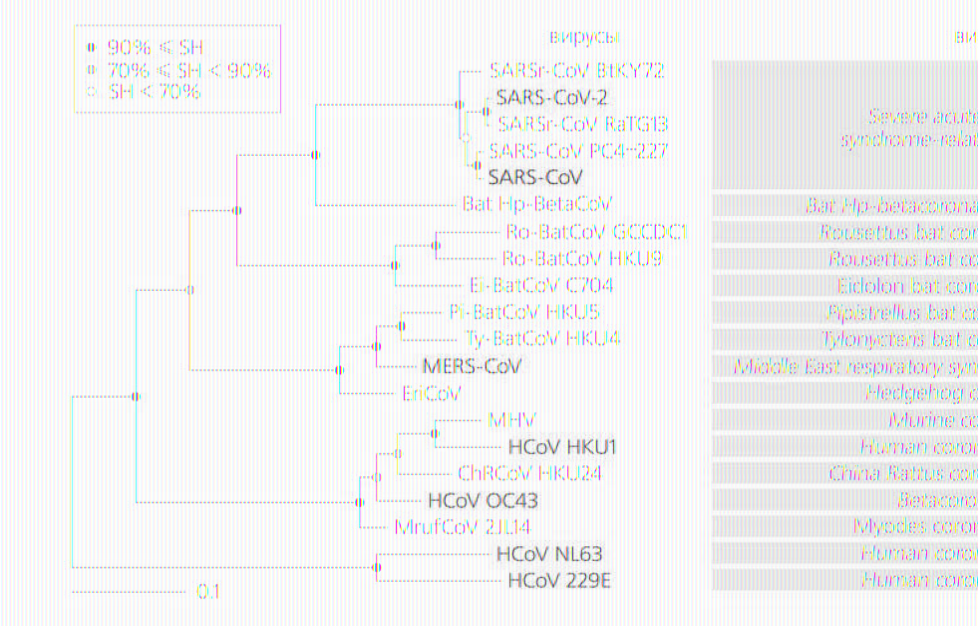
Deltacoronavirus)

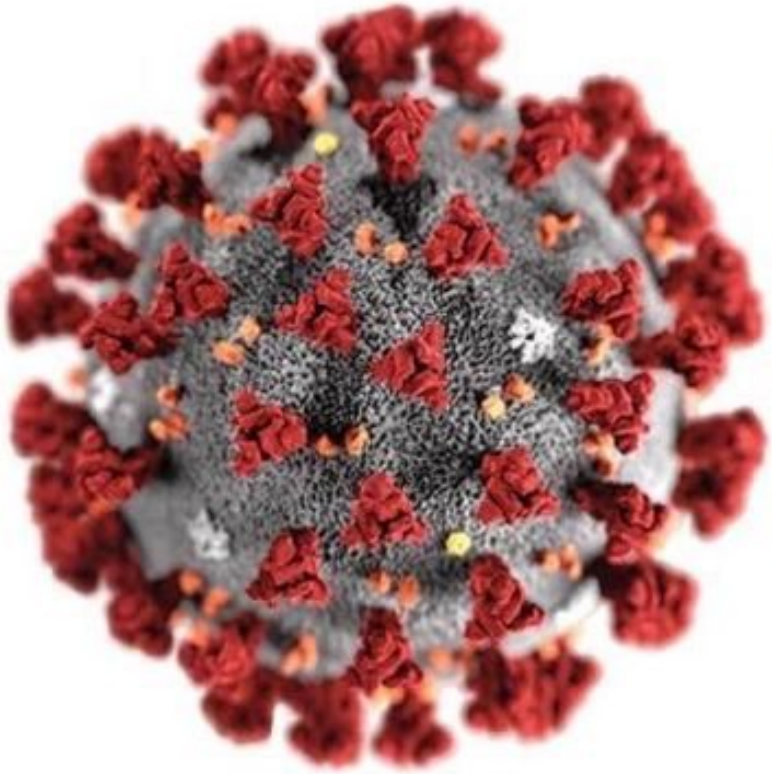
7 коронавирусов, поражающих человека

Род	Вирус	Впервые выявлен
Alphacoronavirus	HCoV-229E	впервые выявлен в середине 1960-х годов
Alphacoronavirus	HCoV-NL63	возбудитель был выявлен в Нидерландах в 2004 году
Betacoronavirus A	HCoV-OC43	возбудитель выявлен в 1967 году
Betacoronavirus A	HCoV-NKU	возбудитель обнаружен в Гонконге в 2005 году
Betacoronavirus B	SARS-CoV	возбудитель тяжёлого острого респираторного синдрома, первый случай заболевания которым был зарегистрирован в 2002 году
Betacoronavirus C	MERS-CoV	возбудитель ближневосточного респираторного синдрома в
Betacoronavirus B	SARS-CoV-2	Вызвал пандемию пневмонии в 2019 нового типа

Филогения коронавирусов

Филогенетический анализ подтвердил принадлежность SARS-CoV-2 к той же кладе коронавирусов, что и MERS-CoV, SARS-CoV, **SARS-CoV-подобных** вирусов летучих мышей, при **наибольшем** сходстве с последними и наименьшем — с MERS-CoV.





SARS-CoV-2

According to WHO

The disease caused by
Novel Coronavirus, SARS-CoV-2

is now officially called

COVID-19

CO - Corona
VI - Virus
D - Disease

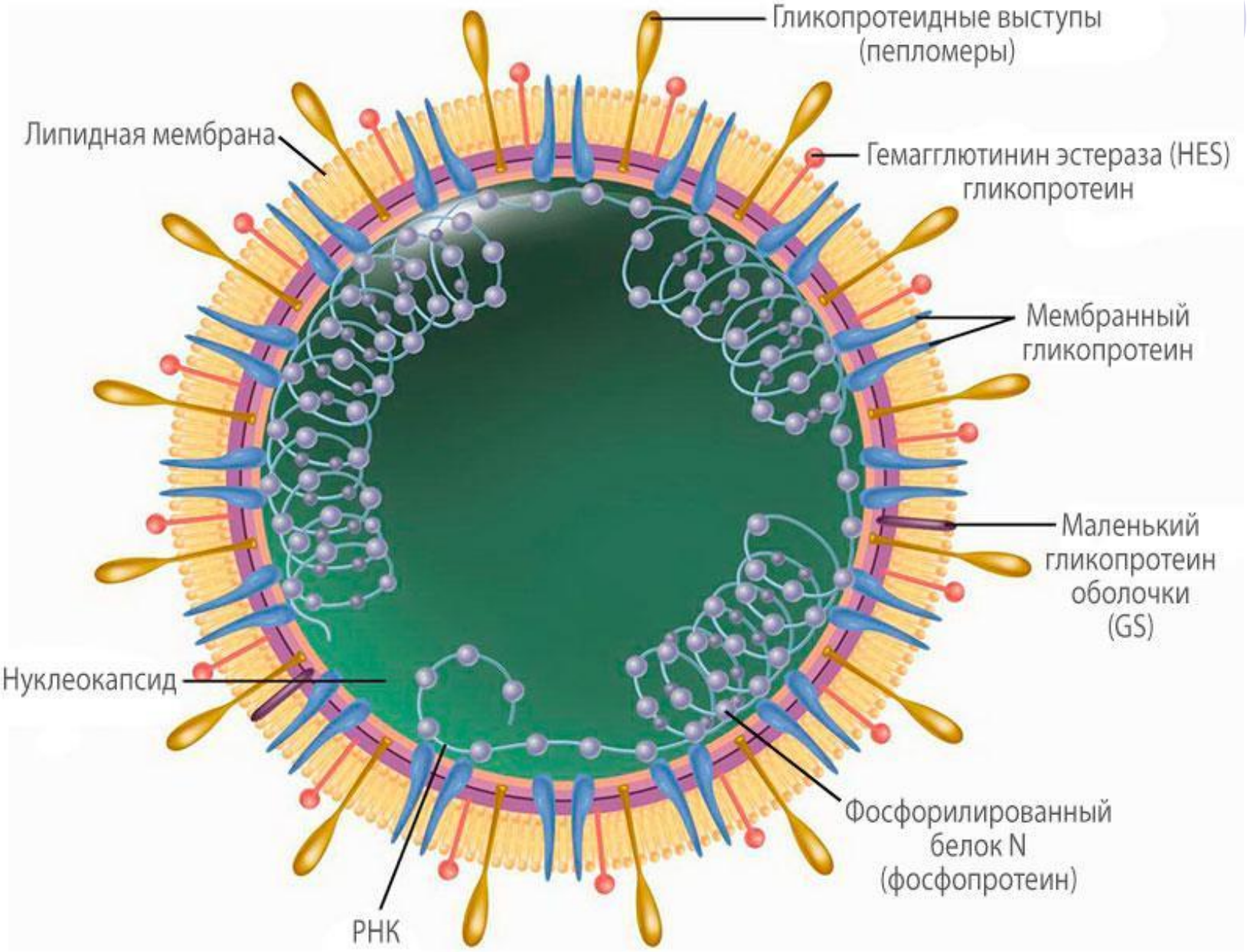
www.microbenotes.com

World Health Organization

Коронавирусы: строение

- Сложноорганизованные размером 80-220 нм
- Спиральный тип симметрии
- Геном - однонитевая несегментированная плюс РНК
- М-белок – мембранный протеин
- Гликопротеины (пепломеры):
- S («Spike» трансмембранный тример),
- E (малый оболочечный протеин),
- HE (гемагглютинин-эстераза-димер)
-

Структура коронавируса



Особенности репродукции SARS-CoV-2

SARS-CoV-2 использует S-белок на короне для прикрепления к своему рецептору – **ангиотензинпревращающему ферменту 2** (ACE 2), также к **сериновой протеазе** TMPRSS2

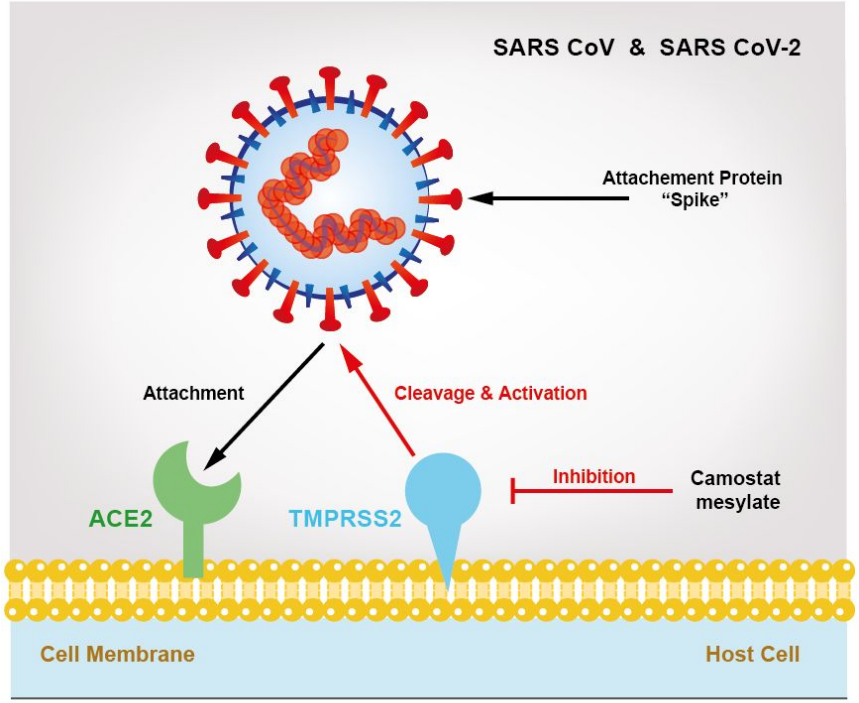
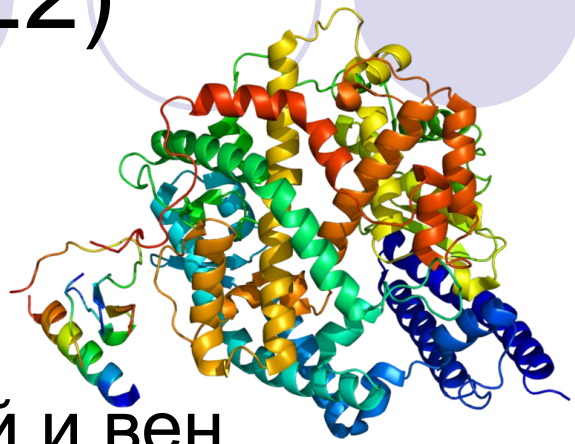


FIGURE 3: SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and the protease TMPRSS2.

Экспрессия АПФ 2 (ACE2)



Пневмоциты,

Энтероциты,

Эндотелиальные клетки артерий и вен,

Гладкие мышцы,

Кора головного мозга, полосатое тело, ствол мозга, глия (потеря обоняния и вкуса)

При подавлении АПФ 2 накапливаются ангиотензин и брадикинин, что ведет к респираторному дистресс-синдрому, отеку легких и миокардиту

Репродукция коронавирусов

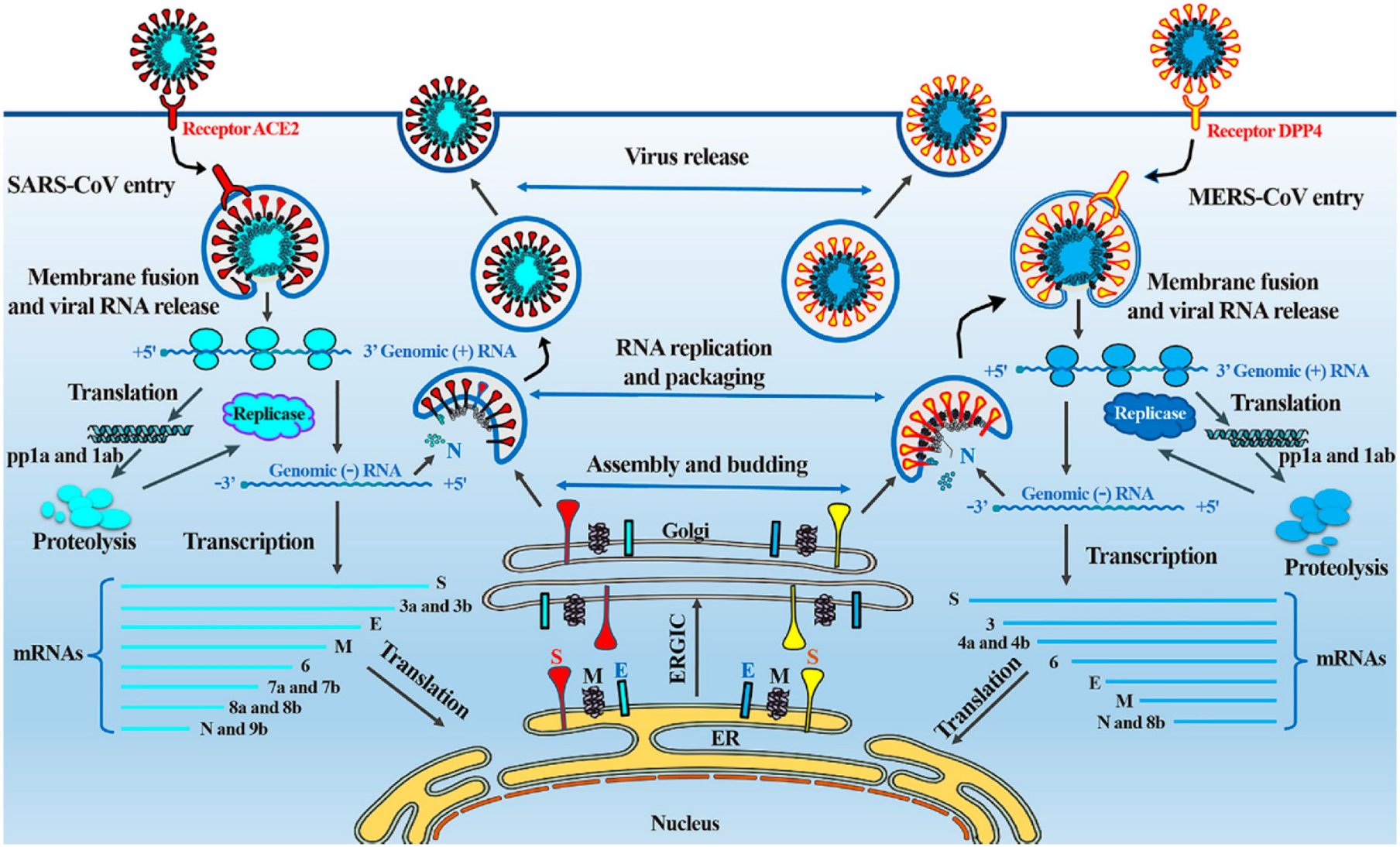
Проникновение путем эндоцитоза, высвобождение вирусной РНК

Трансляция полипротеина на +РНК и ее протеолиз- образование РНК-полимеразы.

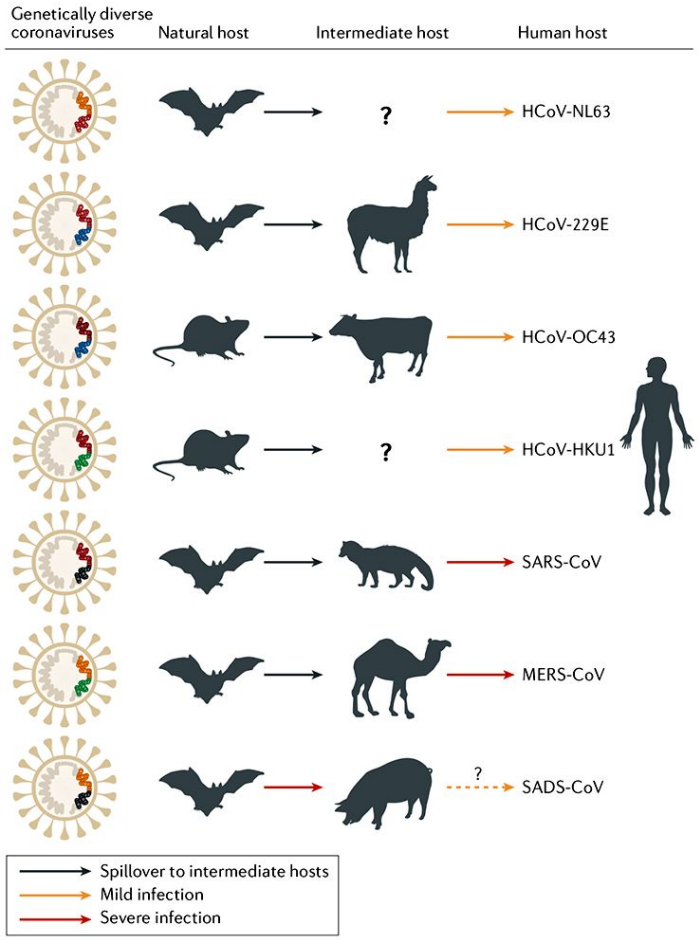
Синтез на +РНК двух нитей –РНК (1-матрица для синтеза нового генома, 2- и-РНК) Синтез новых вирусных +РНК и структурных белков, сборка вируса.

Выход путем экзоцитоза.

Схема репродукции коронавирусов



Эпидемиология коронавирусной инфекции



Зооантропонозная инфекция

Источники- больные люди и животные (млекопитающие и птицы).

SARS-CoV - циветы

MERS-CoV – одногорбые верблюды

SARS-CoV-2 – подковоносные летучие мыши? Панголины?

Пути заражения:

Воздушно-капельный, контактно-бытовой, воздушно-пылевой, алиментарный

Хронология вспышки новой коронавирусной инфекции 2019-nCoV

Конец декабря 2019 года
Первые сведения в СМИ о вспышке пневмонии в Китае

7 января 2020 года
Открыт новый коронавирус 2019-nCoV

31 декабря 2019 года
Комитет по делам здравоохранения г.Ухань, провинция Хубэй сообщил о **27 зарегистрированных случаях** заболевания пневмонией неизвестной этиологии

9 января 2020 года
Первый летальный случай в Китае

14 января 2020 года
Выявлены случаи заболевания в Тайланде и Японии

19 января 2020 года
Первые случаи заболевания в Китае вне провинции Хубэй

21 января 2020 года
Выявлены случаи заболевания в Ю. Корее и США

21 января 2020 года
~440 случаев в мире

25 января 2020 года
Более **2000 случаев заболевания** в мире
Первые случаи в Австралии, Малайзии и Европе

29 января 2020 года
Более **6000 случаев** в мире
132 летальных случая за все время вспышки

01 марта 2020 года
впервые зарегистрированы случаи в Катаре (1, эвакуирован **из Ирана**), Эквадоре (1, **завоз из Испании**), Люксембурге, Ирландии (по 1, **из Италии**), Армении (1, **из Ирана**).

03 февраля 2020 года
зарегистрировано **17238 подтверждённых случаев** заболевания
361 летальный случай за все время, из них 350 в провинции Хубэй

27 февраля 2020 года
В **44 странах мира** вне КНР зарегистрировано 3519 случаев

10 марта 2020 года
зарегистрировано**114085 подтверждённых случаев** заболевания
3136 летальный случай за все время, из них 2959 в провинции Хубэй. **Общее число стран с коронавирусом достигло 101 по всему миру.**

Дзен | всемирная организация здраво | Еженедельный эпидемиологич | WHO Coronavirus (COVID-19) Da

covid19.who.int

World Health Organization

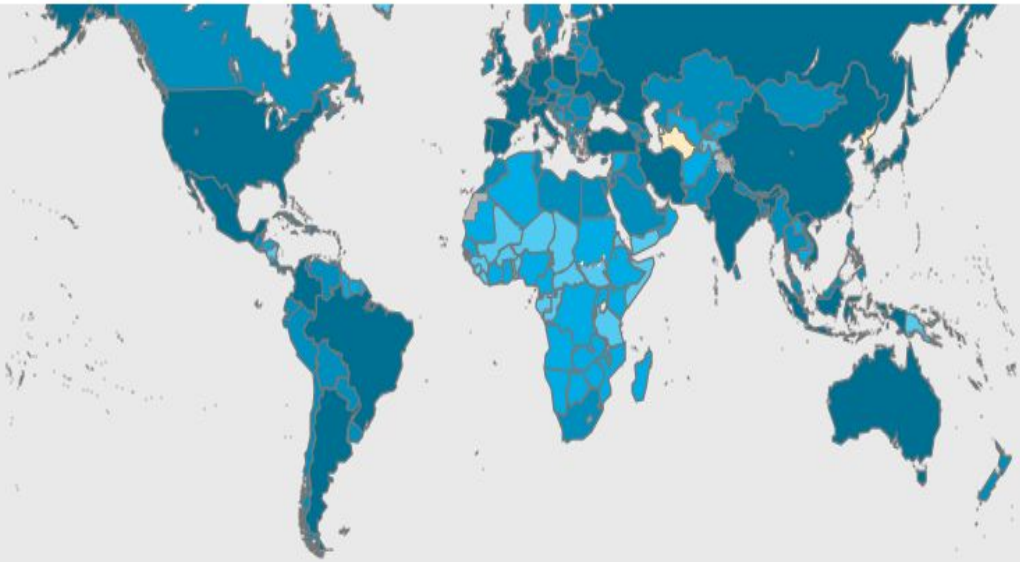
Поиск по стране, территории или области

Фонд реагирования на Covid-19

Пожертвовать

Информационная панель ВОЗ о коронавирусе (COVID-19)

Обзор | Меры | Табличный вид | Данные | Дополнительные ресурсы



Случаи

Общий

265 670
новые дела за последние 24 часа

619 161 228
совокупные случаи

6 537 636
совокупное количество смертей

Скачать данные карты

Во всем мире по состоянию на **17:59 CEST 11 октября 2022** г. было зарегистрировано **619 161 228 подтвержденных случаев** заболевания COVID-19, включая **6 537 636 случаев смерти** , согласно данным ВОЗ. По состоянию на **3 октября 2022** года было введено **12 723 216 322 дозы вакцины** .

Глобальная ситуация

Повседневная | Еженедельно

Введите здесь текст для поиска

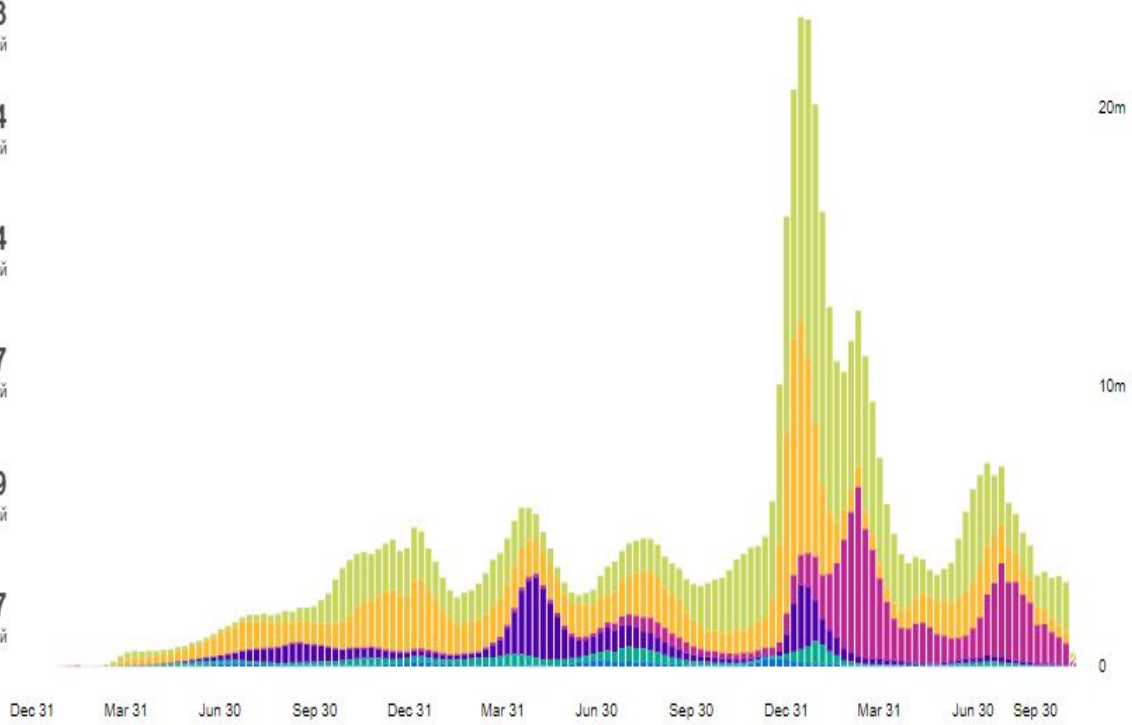
РУС 19:20 12.10.2022

Дзен | всемирная организация здрав | Еженедельный эпидемиологич | WHO Coronavirus (COVID-19) Da
covid19.who.int

Информационная панель ВОЗ о коронавирусе (COVID-19)

Вернуться к вершине

Европа	256 481 613 подтвержденный
Америка	178 863 974 подтвержденный
Западная часть Тихого океана	91 016 594 подтвержденный
Юго-Восточная Азия	60 348 317 подтвержденный
Восточное Средиземноморье	23 112 279 подтвержденный
Африка	9 337 687 подтвержденный



Источник: Всемирная организация здравоохранения

Данные могут быть неполными за текущий день или неделю.

Введите здесь текст для поиска
РУС 19:22 12.10.2022

Дзен | всемирная организация здрав | Еженедельный эпидемиологич | WHO Coronavirus (COVID-19) Da

covid19.who.int

Поиск по стране, территории ил

Обзор | Меры | Табличный вид | Данные | Дополнительные ресурсы

Информационная панель ВОЗ о коронавирусе (COVID-19)

Вернуться к вершине

подтвержденные случаи [заболевания

подтвержденные случаи [заболевания

Япония

13 038

подтвержденные случаи [заболевания

Российская Федерация

Посмотреть детали

1 236 910

подтвержденные случаи [заболевания

14 февраля 2022 г.

Турция

16 919 638

подтвержденные случаи [заболевания

Испания

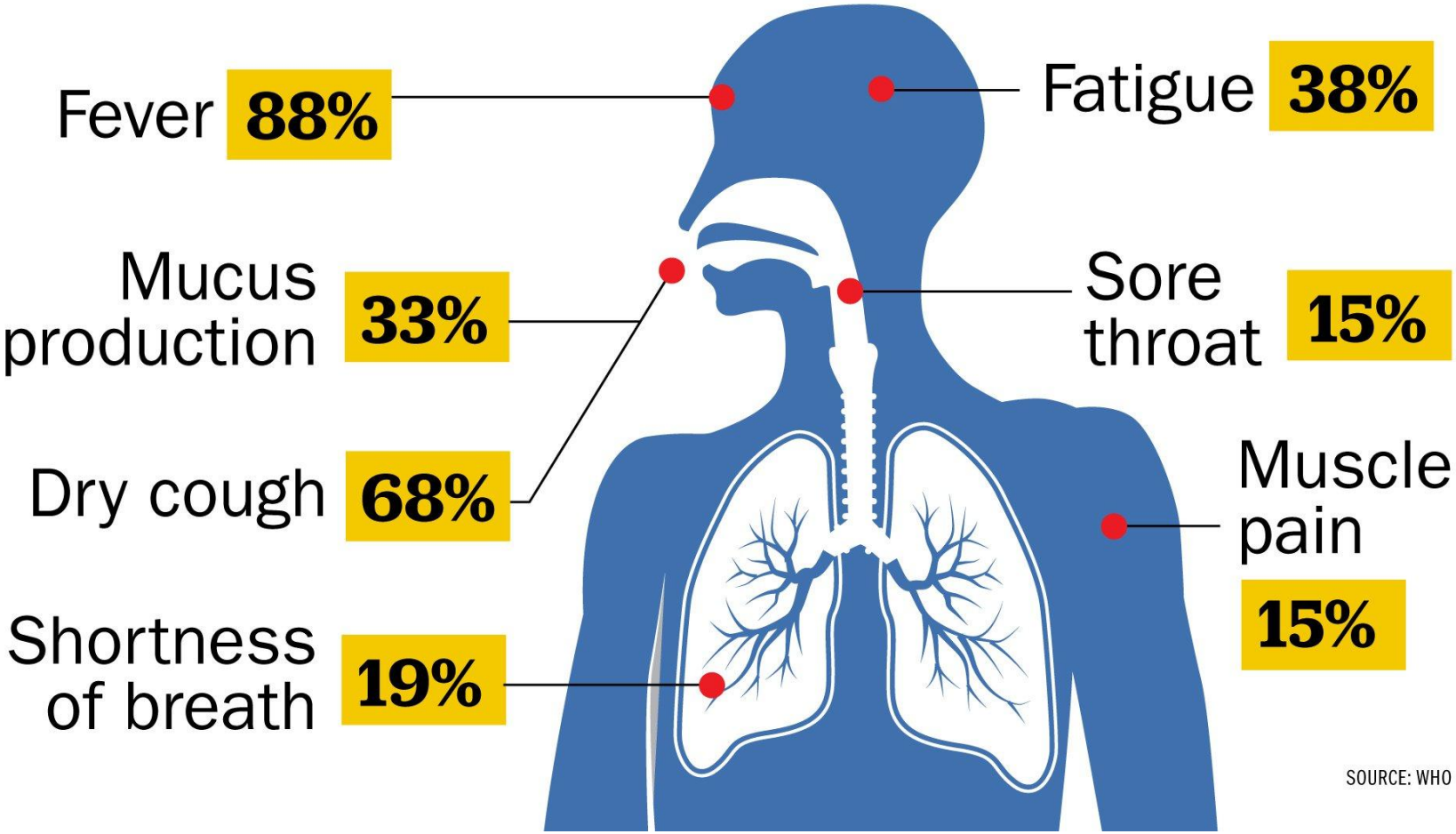
1

подтвержденные случаи [заболевания

Введите здесь текст для поиска

РУС 19:26 12.10.2022

Основные симптомы COVID-19 (инкубационный период 2-14 суток)



Осложнения COVID-19

Острая дыхательная недостаточность,

Острый респираторный дистресс-синдром,

Тромбоэмболия легочной артерии,

Сепсис,

Шок

У беременных: дистресс плода, выкидыш,

преждевременные роды

Диагностика COVID-19

Временные методические рекомендации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции» (COVID-19)

Версия 16 (18.08.2022)

Этиологическая диагностика: материал

мазок из носоглотки и ротоглотки,

мокрота,

эндотрахеальный аспират

бронхоальвеолярный лаваж (если пациент на ИВЛ)

другие материалы: кровь (сыворотка, цельная кровь), моча

До момента транспортировки, взятые образцы необходимо хранить в холодильнике, при температурном режиме от 2 до 4 градусов

Методы исследования

Выявление вирусных РНК SARS-CoV-2 методом амплификации (ОТ-ПЦР-РВ)

Выявление вирусных антигенов иммунохроматографическими методами.

Выявление иммуноглобулинов A, M и G к SARS-CoV-2 (ИФА) – непрямой метод.

Определение антител – иммунохимическим методом

Ig A – со 2 дня и сохраняются 2 недели

Ig M – через 7 дней от момента заражения, сохраняются 2 месяца.

Ig G – с 3 недели.

К иммунохимическим относятся методы иммуноферментного анализа (ИФА), иммунохемилюминесценции (ИХЛ) и иммунохроматографии.

Специфическая профилактика COVID-19

1. Комбинированная векторная вакцина **(«Гам-КОВИД-Вак»,** раствор для внутримышечного введения), дата регистрации 11.08.2020 г.;
2. комбинированная векторная вакцина **(«Гам-КОВИД-Вак-Лио»),** дата регистрации 25.08.2020 г.;
3. вакцина на основе пептидных антигенов **(«ЭпиВакКорона»)**, дата регистрации 13.10.2020 г.;
4. вакцина коронавирусная инактивированная цельновирионная концентрированная очищенная **(«КовиВак»),** дата регистрации 19.02.2021 г.;
5. вакцина для профилактики COVID-19 **(«Спутник Лайт»),** дата регистрации 06.05.2021 г.;
6. вакцина на основе пептидных антигенов **(«АВРОРА-КоВ»),** дата регистрации 26.08.2021 г., дата переоформления 12.04.2022 г.;
7. комбинированная векторная вакцина **(«Гам-КОВИД-Вак-М»),** дата регистрации 24.11.2021.
8. Вакцина субъединичная рекомбинантная **(«Конвасэл»),** дата регистрации 18.03.2022 г.;
9. Комбинированная векторная вакцина («**Гам-КОВИД-Вак», капли назальные**), дата регистрации 31.03.2022 г.
10. Комбинированная векторная вакцина **(«Салнавак»),** дата регистрации 04.07.2022 г

Контрольные вопросы:

Вирусы каких семейств вызывают ОРВИ?

По каким признакам вирус гриппа типа А отличаются от других вирусов гриппа?

Какова антигенная структура вирусов гриппа, в каких реакциях определяют антигенную структуру вирусов гриппа?

Механизмы антигенной изменчивости вирусов гриппа?

Как проводят экспресс и ретроспективную диагностику гриппозной инфекции?

Группы вакцин, применяемых при гриппе, их достоинства и недостатки.

Морфология и медицинская роль коронавирусов.

Какие рецепторы использует коронавирус для адсорбции на клетках эпителия?

Какие методы диагностики используются при COVID-19?

Спасибо за внимание