

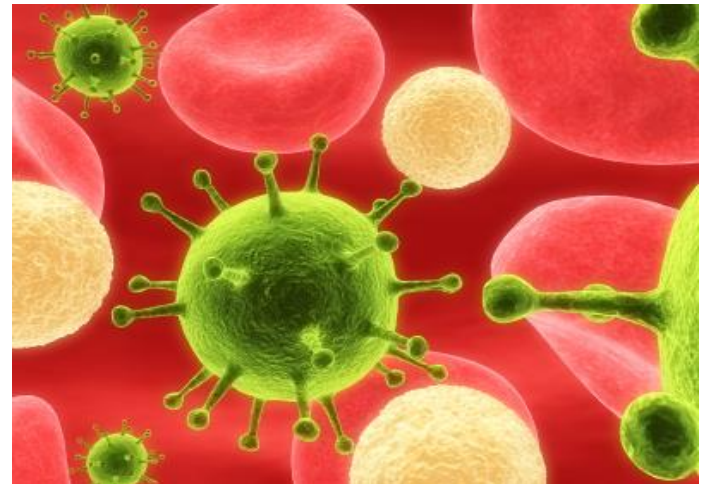
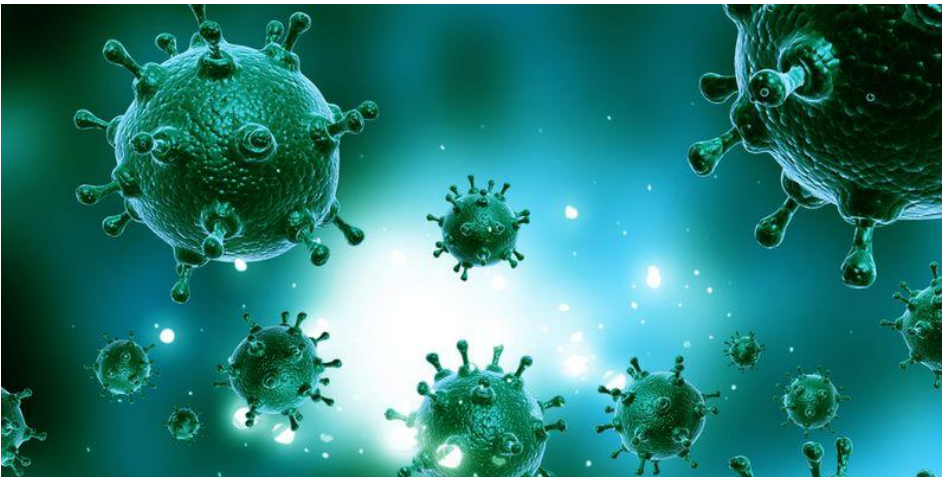
# ВИРУСОЛОГИЈА



# Биологија вируса

# Начин размножавања

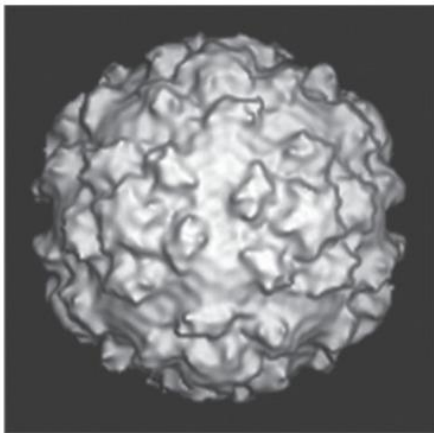
- Вируси се не умножавају простом деобом.
- Репликацију спроводи „машинерија“ ћелије домаћина, која синтетише копије вирусног генома и вирусних протеина.
- Вирусне компоненете се спонтано спајају и склапају у вирусне честице.
- Облигаторни интраћелијски паразити.





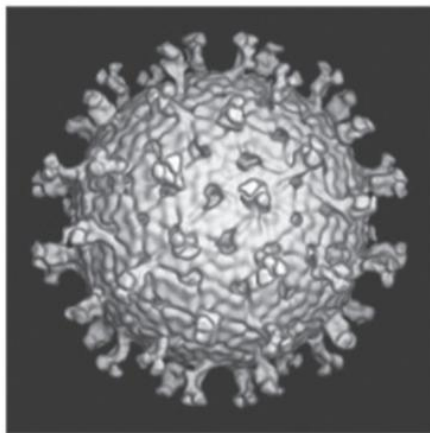
# Морфологија вируса

Poliovirus



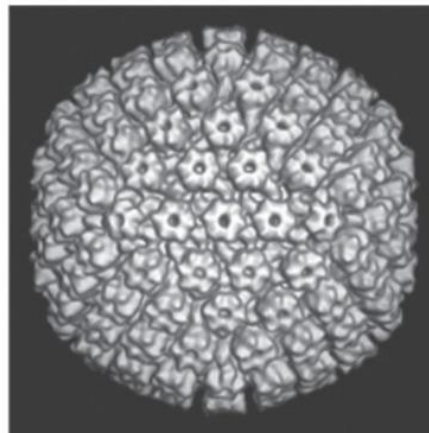
32 nm

Rotavirus



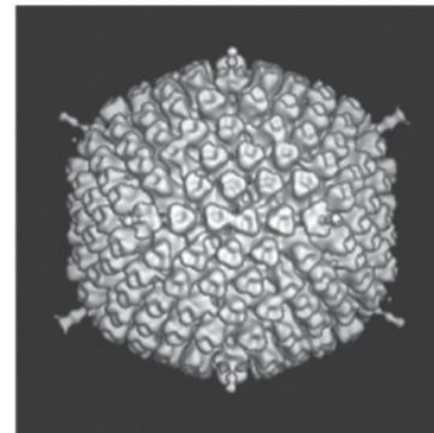
100 nm

Human papillomavirus



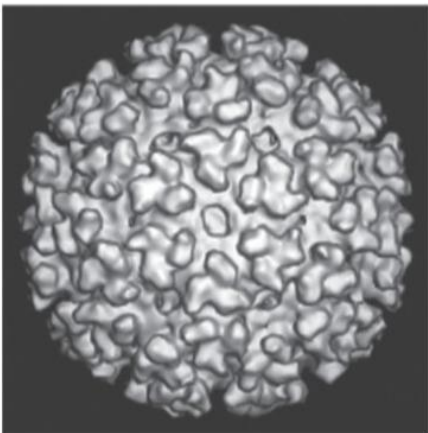
60 nm

Adenovirus



110 nm

Semliki Forest virus



70 nm

Influenza virus



80-120 nm

Paramyxovirus



150-350 nm

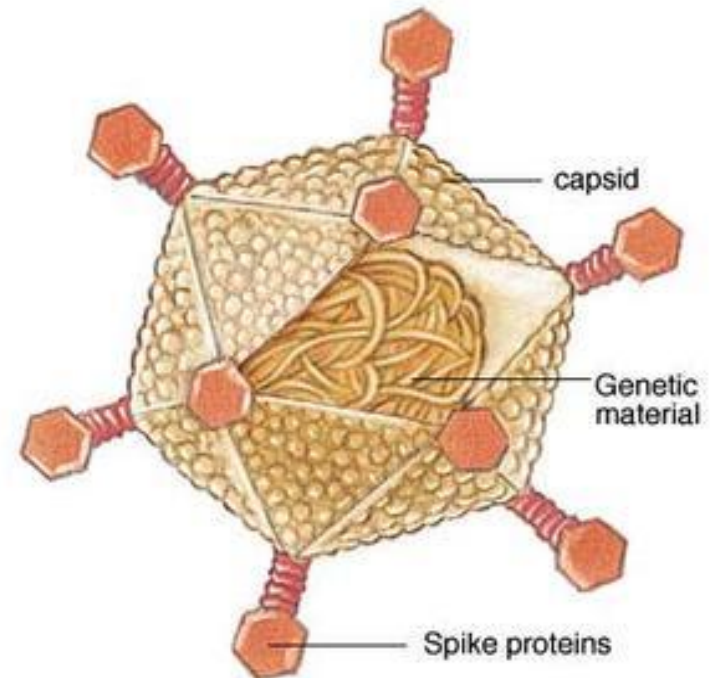
Smallpox virus



200 x 300 nm

# Структура вируса

- Вирусна честица- вирион.
- Капсид (систем за испоруку) окружује унутрашњи садржај вируса:
  - структурне компоненте које омогућавају вирусу да преживи у спољашњој средини и да се веже за циљну ћелију.
- Унутрашњи садржај вируса:
  - вирусни геном
  - ензими потребни за репликацију



# Вирусни геном

- RNA или DNA, једноланчана или дволанчана
- Најмањи вирусни геном кодира 3-4 протеина
- Највећи кодира више од 100 структурних протеина и ензима
- Исти низ нуклеинских киселина може садржати више различитих оквира за транскрипцију или више преклапајућих региона, за различите информационе RNA.



## Several types of viral genomes

single-stranded RNA



single-stranded DNA



double-stranded circular DNA



double-stranded RNA



single-stranded circular DNA

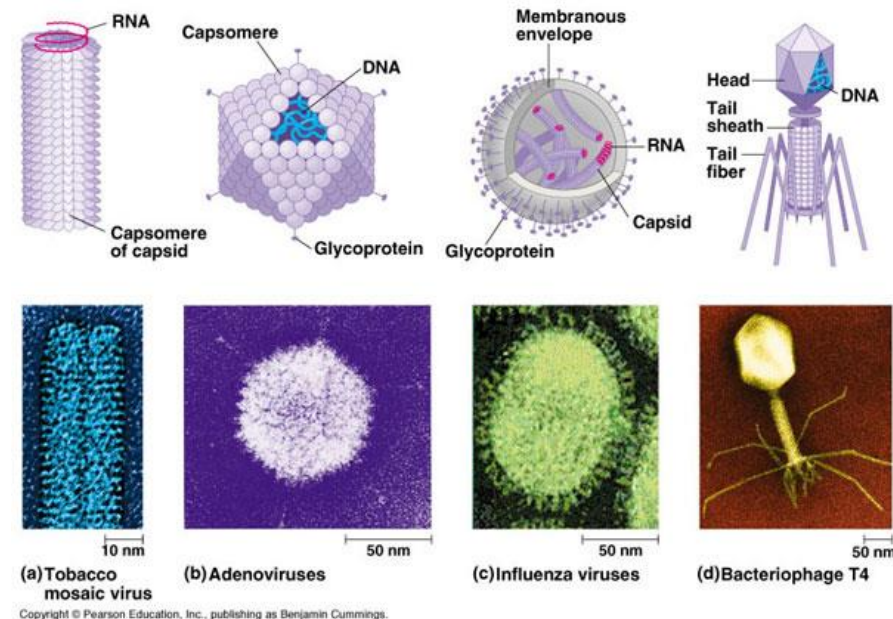
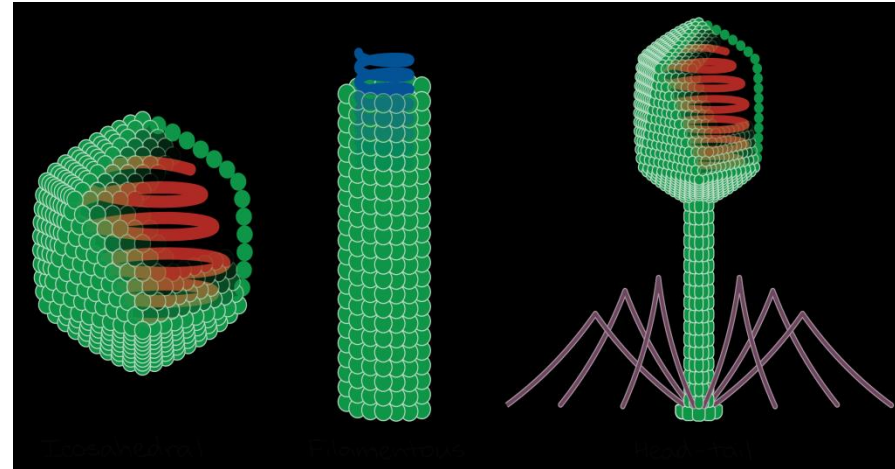


double-stranded DNA



# Структура вируса - капсид

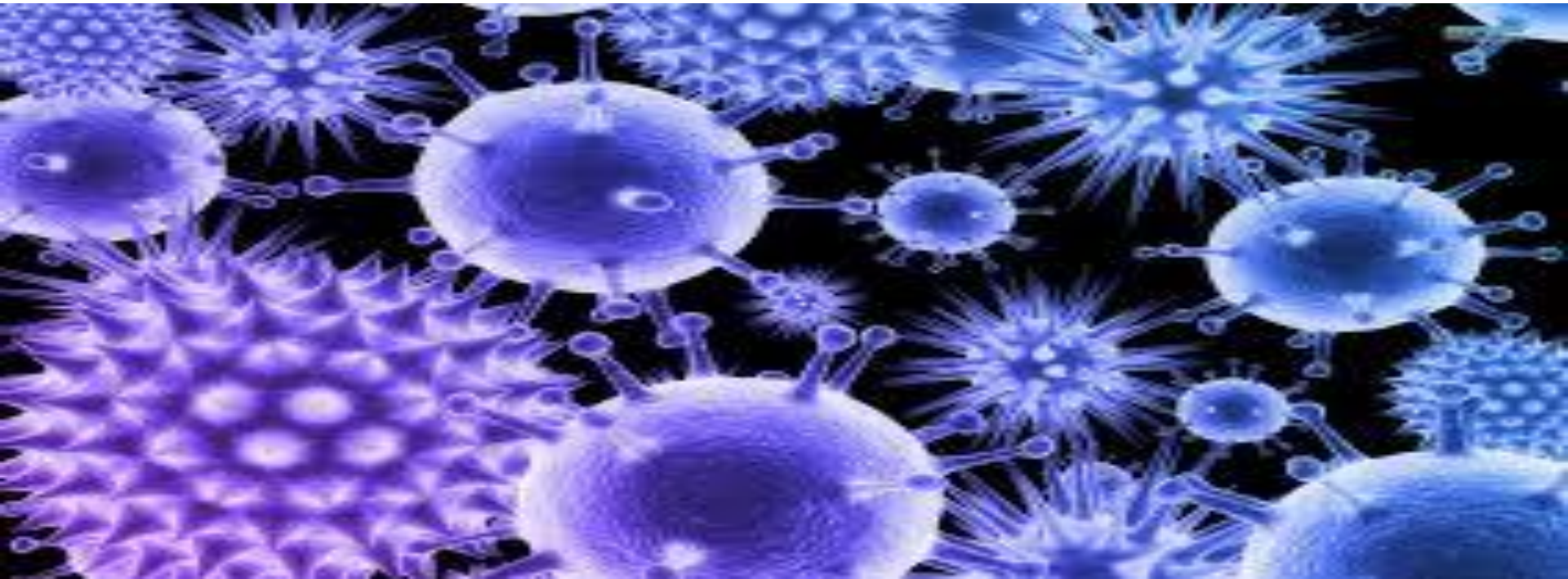
- Вирусну нуклеинску киселину окружује капсид, једнослојни или двослојни протеински омотач
- Вирусна нуклеинска киселина и капсид → **нуклеокапсид**
- Капсид је грађен од субјединица (капсомера)
- Свака капсомера спонтано веже друге → вирусни капсид



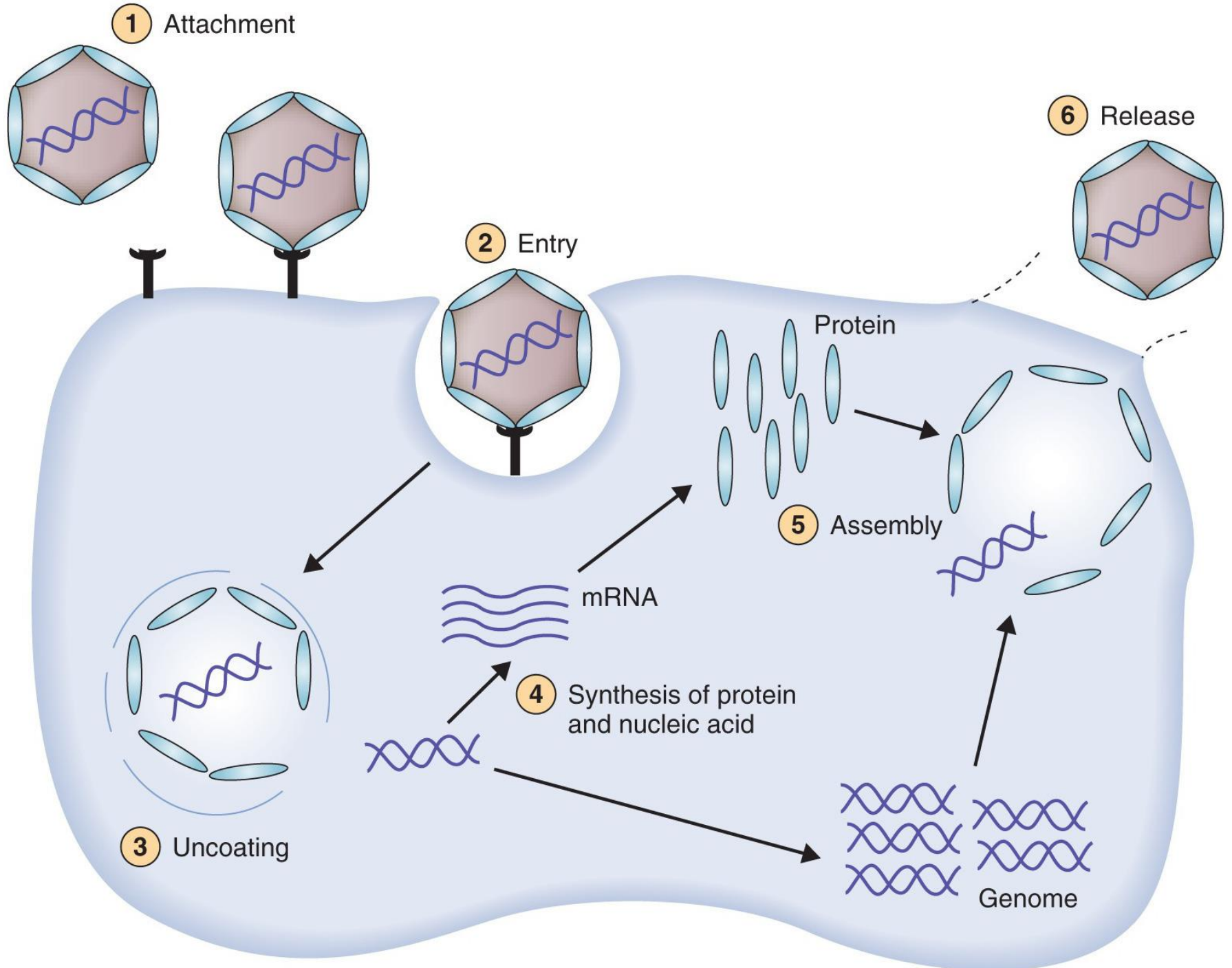


# Репликација вируса

- Инфекција осетљиве ћелије
- Умножавање вирусне нуклеинске киселине и протеина
- Склапање вируса и ослобађање
- Структурна и генетска разноликост вируса осликава се кроз различите начине умножавања.

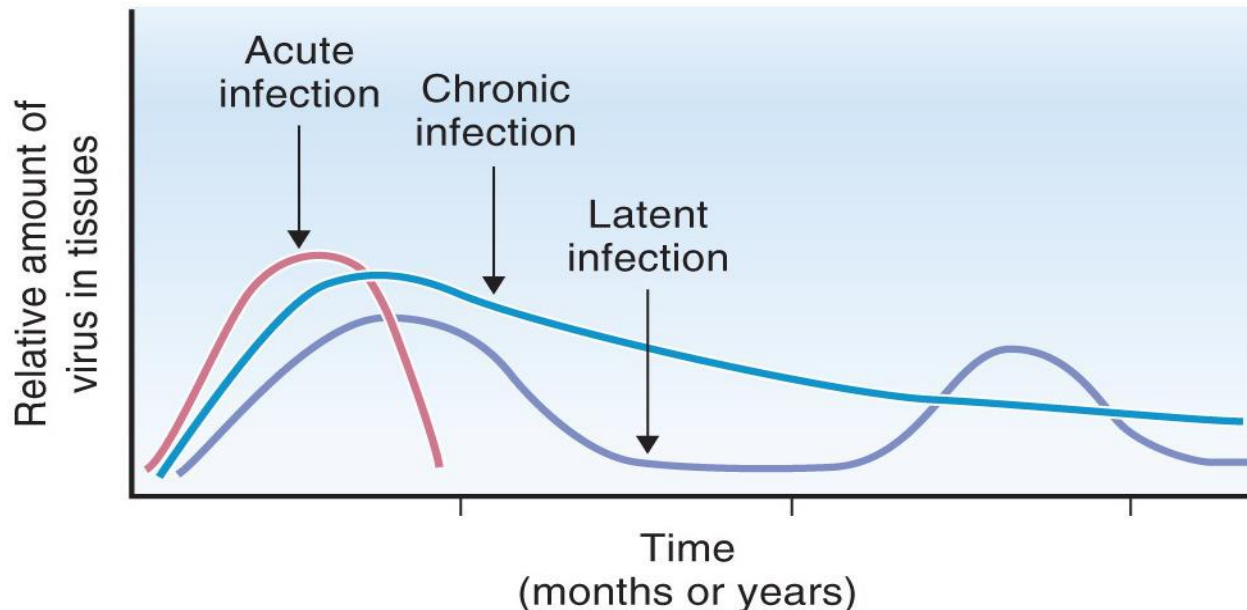






# Однос вируса и ћелије, типови вирусних инфекција

- **Акутна инфекција:** интензивна репликација → смрт ћелије домаћина (polio или influenza)
- **Латентна инфекција:** DNA вируси или ретровируси, вирусна DNA као екстрахромозомска (херпесвируси) или интегрисана у геном домаћина (ретровируси). Малигна трансформација ћелије.
- **Хронична инфекција:** ослобађање вируса, некад без умирања или оштећења ћелије домаћина. RNA вируси. Мала количина синтетисаних вируса, дефектан имунски одговор (хепатитис C)



# Путеви уласка вируса у организам домаћина и ширење кроз организам

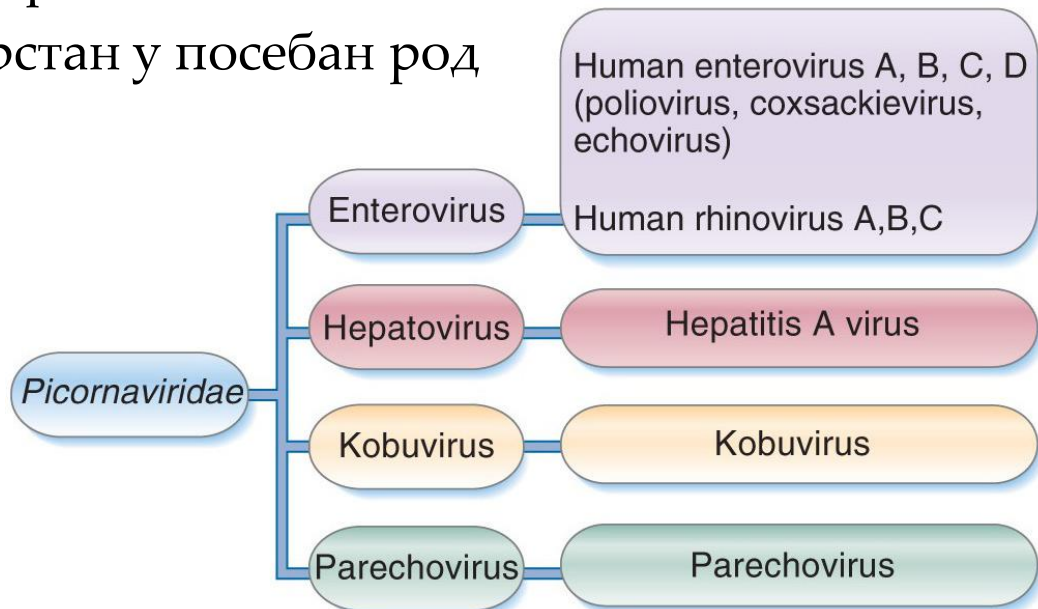
- Извор инфекције: акутно оболели или клицоноше
- Трансмисија:
  - Директним контактом, сексуални контакт (HIV инфекција)
  - Индиректно:
    - феко-орално (проливи узроковани ротавирусима)
    - аеросолом (богиње)
    - Инокулацијом из инфективних игала или крвних продуката (хепатитис В и С).
  - Пренос болести са животиња на људе обично настаје уједом заражене животиње (беснило) или уједом инфицираног вектора (многи вирусни енцефалитиси).



# Пикорна и коронавируси

# Ентеровируси

- Репликују се у ГИТ-у
- **Полиовирус**, узрочник полиомијелитиса
- Три антигенска типа/серотипа, полиовируса
- Највише епидемија је изазвано типом 1
- **Коксакивируси**
- **Еховируси** (изоловани из фецеса особа које нису имале симптоме)
- **Риновируси**, респираторни патогени
- Хепатитис А вирус, сврстан у посебан род



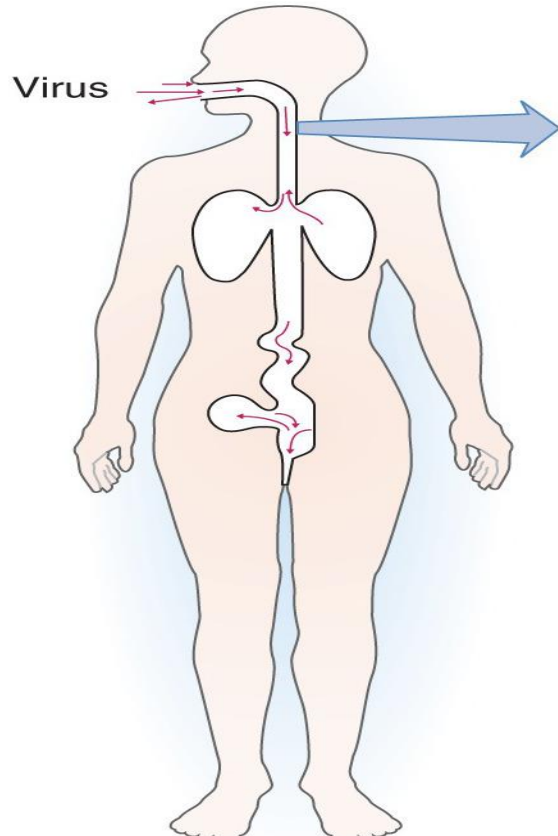
# Начин преношења

- Као и већина ентероворуса, полиовируси се екскретују фецесом
- Феко-оралим путем
- Извор може бити појединац који екскретује велике количине вируса из ГИТ-а
- У умереним климатским регионима, током лета и ране јесени
- У тропским крајевима, током целе године



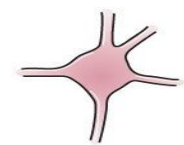
# Ширење и умножавање

- Ингестија → репликација у орофарингеалној и интестиналној мукози → пролазак кроз базалну мембрану → улазак у крвоток- виремија → дисеминација у све делове тела
- У већини случајева, вирусна репликације не напредује даље од мукоза или почетне виремије → асимптоматски или блага болест
- Код око 1% инфекција, инвадира мозак и кичмену мождину, директно из крвотока или ретроградно преко аксона, парализе обично наступају 11 до 13 дана након инфекције
- Полио вирус рецептор **CD155** неопходан је за улазак вируса у ћелије и умножавање
- Неке ћелије су заштићене, продукцијом интерферона

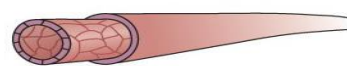


**Enteroviruses  
A,B,C and D**  
Viral replication  
in oropharynx  
and intestine

**Rhinoviruses  
A,B, and C**  
Viral replication  
in upper  
respiratory tract



Viral replication  
in lymphoid tissues



Viremia

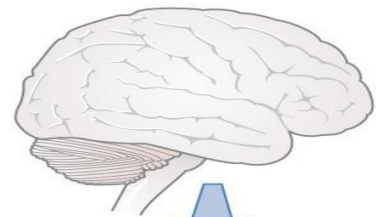
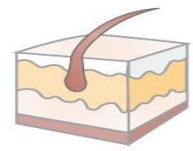


Skin

Muscle

Brain/spinal cord

Meninges



**Coxsackievirus A**  
Hand-foot-and-mouth  
disease  
Rash, herpangina

**Echovirus  
Coxsackievirus  
A and B**  
Myocarditis  
Pericarditis  
Pleurodynia

**Poliovirus  
Coxsackievirus  
A and B**  
Paralytic disease  
Encephalitis

**Poliovirus  
Coxsackievirus  
A and B  
Echovirus**  
Meningitis

# Оштећење ткива

- Литички вирус
- Умножава се у неуронима сиве масе мозга и кичмене мождине
- **Флацидна парализа мишића екстремитета** → инфекција уништи ћелије предњих рогова кичмене мождине
- **Булбарни полиомијелитис**, парализа респираторне мускулатуре → захватањем продужене мождине инфекцијом
- Морталитет око 50%
- Развој „гвоздених плућа“



# Оштећење ткива

- Величина инокулума
  - Концентрација вируса у крви
  - Вируленца вируса
  - Количина специфичних циркулишућих антитела
- 
- Физички напор
  - Интрамускуларна инјекција
  - Повреда скелетних мишића

MONTH

DAY

YEAR

PM

HOUR

MIN

OCT

26

1985

09

00

DESTINATION TIME

MONTH

DAY

YEAR

PM

HOUR

MIN

OCT

28

2009

00

00

PRESENT TIME

MONTH

DAY

YEAR

PM

HOUR

MIN

NOV

28

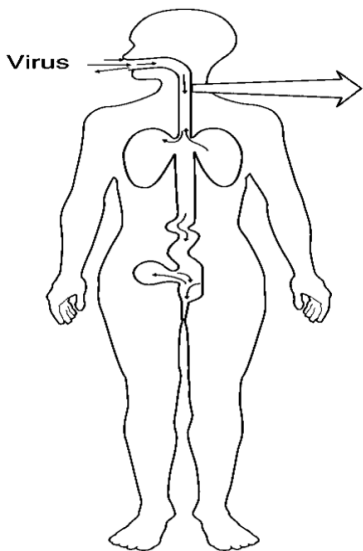
2009

00

00

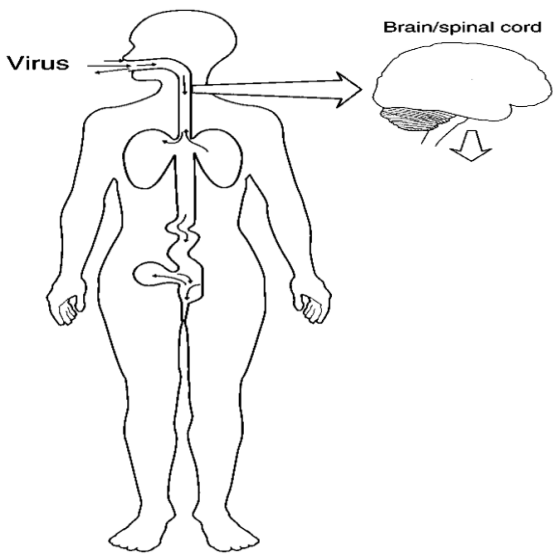
# Полио вирус

година:  
1955



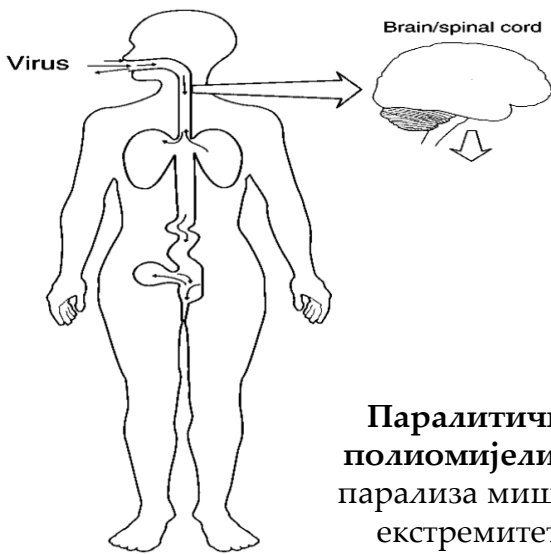


# Полио вирус



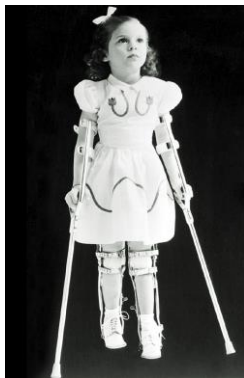
година:  
1955

# Полио вирус

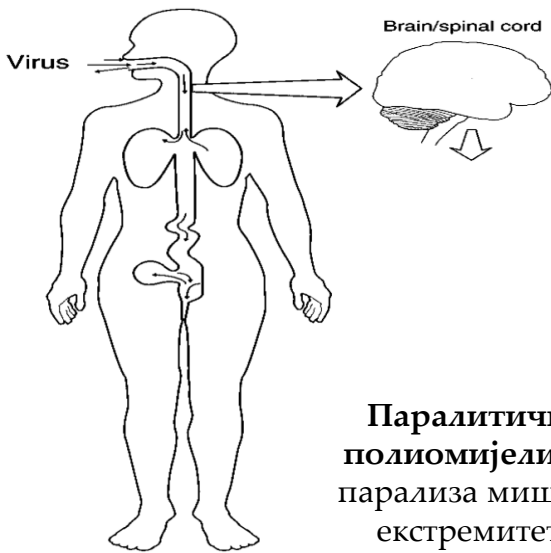


година:  
1955

Паралитички  
полиомијелитис  
парализа мишића  
екстремитета



# Полио вирус



ГОДИНА:  
1955

Булбарни  
полиомијелити  
с  
парализа  
респираторне  
мускуларуре

Паралитички  
полиомијелитис  
парализа мишића  
екстремитета





# Полио вакцине

Салкова  
вакцина  
1955



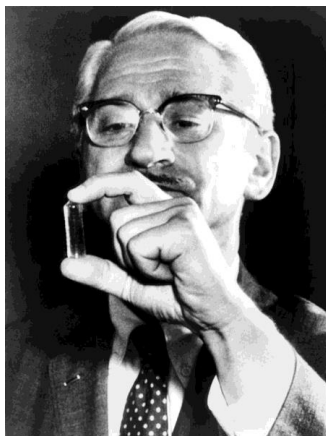


# Полио вакцине

Салкова  
вакцина  
1955



Сејбинов  
а вакцина  
1960



# Полио вакцине

- ▶ Слаб одзив на вакцинацију
- ▶ Разлози?

# Полио вакцине

- ▶ Страх од непознатог
- ▶ Неповерење становништва

# Полио вакцине

- ▶ Страх од непознатог
- ▶ Неповерење становништва



Backstage at CBS Studio 50, before airing of The Ed Sullivan Show, 1956

# Полио вакцине

- ▶ Страх од непознатог
- ▶ Неповеће становништва



Backstage at CBS Studio 50, before airing of The Ed Sullivan Show, 1956



The Herald journal



Parents and children lined up for Sabin oral polio vaccine at Stratford Manor Clinic in Madisonville. 1960.



# Полио вакцине

Проценат  
изунизованих у САД  
расте са **0.6%** на **80%**  
за само 6 месеци



Backstage at CBS Studio 50, before airing of The Ed Sullivan Show, 1956



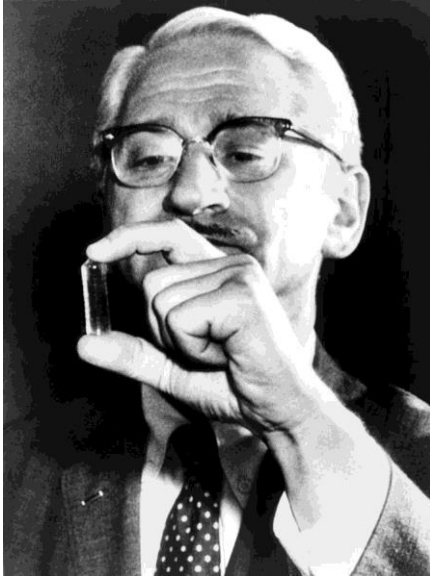
The Herald journal



Parents and children lined up for Sabin oral polio vaccine at Stratford Manor Clinic in Madisonville. 1960.

# Превенција

- Жива, атенуисана и инфективна Сејбинова вакцина, која се апликује орално, уведена је у клиничку праксу 1960



- И Салкова и Сејбинова вакцина индукују хуморални имунски одговор
- Сејбинова вакцина „прекида ланац“ преношења вирусне инфекције
- Ризик да се добије полиомијелитис након вакцинације је 1 случај паралитичког полиомијелитиса на 1,4 милиона првих доза вакцине
- Постоји само три серотипа полиовируса и људи су једини познати резервоари вируса, полио вирус је кандидат за ерадикацију.

# Дијагноза и терапија

- Током ендемских месеци, често се могу изоловати из ждрела или фецеса особа са или без симптома болести
  - Идентификација инокулацијом клиничког узорка у ћелијску културу
  - Ентеровируси се најчешће изолују из столице, бриса ректума, грла и из ликвора
  - RT PCR методом могу се детектовати вирусне геномске RNA
- 
- Не постоји конвенционална терапија
  - Апликација интравенских имуноглобулина ефикасна је у превенцији оштећења ЦНС-а код имунокомпромитованих пацијената са тешким коксаки или еховирусним инфекцијама

# Риновируси

Најчешће изоловани вируси из људи са благим инфекцијама горњих партија респираторног тракта (назеб)

Чланови фамилије Picornaviridae

Антигенска разноликост, преко 100 серотипова: хумани риновируси А (75 серотипова), хумани риновируси В (60 серотипова) и хумани риновируси С (48 типова вируса до данас)

## Рино vs. Ентеро

Ентеровируси су резистентни на желудачни сок и жуч, инфекције ГИТ-а

Риновируси су осетљиви

Најбрже се умножавају на 33°C, температури горњих партија респираторног тракта

# *Rhinovirus*

## **-начин преношења-**

- Једна особа има у просеку једну инфекцију у току године, а деца и чешће
- Инфекције су чешће у јесен и пролеће
- **Многи серотипови циркулишу у популацији**
- Доминантни серотипови мењају се кроз године
- Инфицирани су једини познати резервоари вируса
- Када људи дирају нос или очи рукама претходно контаминираним
- Аеросолом- кијање





# Оштећење ткива

Нос особа са прехладом постаје отечен и црвен (хиперемичан) као последица дилатације крвних судова

Серозан (бистар, редак) назални секрет садржи пуно серумских протеина

Како болест напредује, назални секрет постаје мукопурулентан и садржи пуно ћелија, посебно неутрофила

Тежина болести - количина риновируса у респираторном тракту

Клинички симптоми → последица имунског одговора на вирус

Већина назеба су благи

Секундарне компликације: синуситис или otitis media, изазване бактеријама

Риновируси могу узроковати болести доњих партија респираторног тракта и погоршање астме

# Терапија и превенција

- Током инфекције, настају неутралишућа антитела у серуму и назалним секретима
  - Реинфекција другим серотипом је уобичајена
  - Употреба рекомбинантног интерферона  $\alpha$  апликованог назалним спрејом
  - Када се апликује 5 дана пре вирусне инфекције, интерферон је био ефикасан у 80% случајева у спречавању болести
  - Када се даје дуже од 5 дана индукује назалне симптоме сличне назебу
  - Интерферон  $\alpha$  се више не користи јер не може ефикасно да уклони вирус.
- 
- Дизајнирање вакцине против риновируса није изводљиво јер би требало да обухвати преко 100 серотипова

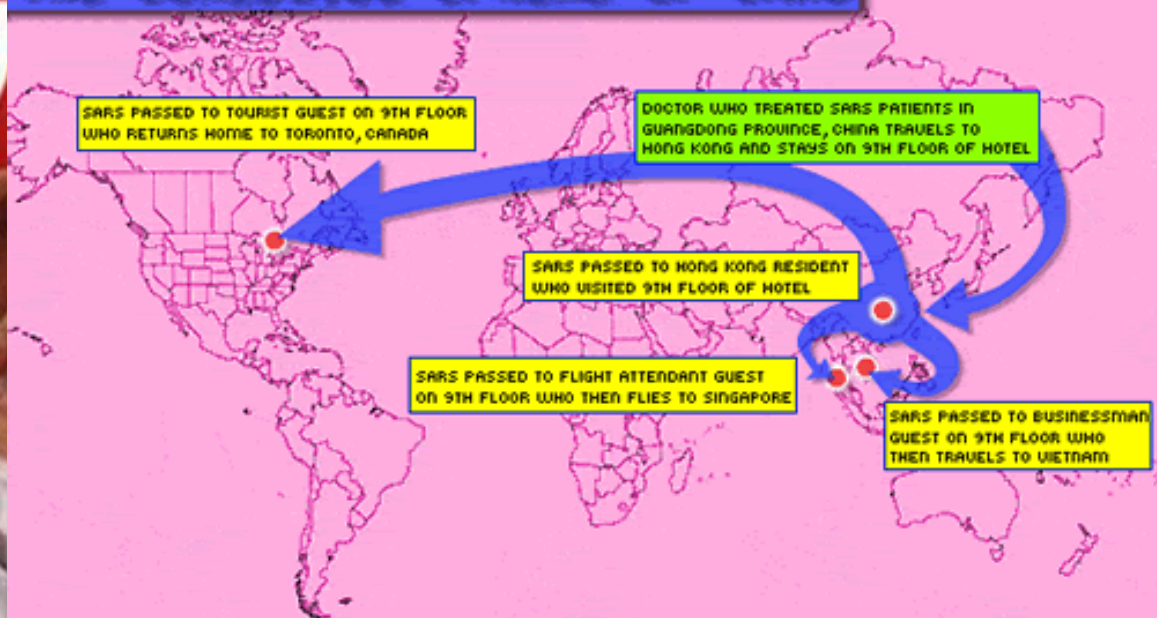
# Коронавируси, SARS.

- Са омотачем и позитивном RNA
- Могу „проћи“ кроз брзе генетске промене са променама у клиничкој слици
- Пролеће/лето 2003., коронавирус узрок тешког акутног респираторног синдрома- SARS (енгл. Severe Acute Respiratory Syndrome)
- Југоисточна Кина, широм света, потенцијал за висок морталитет
- Сматра се да је SARS животињски вирус из слепих мишева
- RNA-зависна- RNA полимераза има висок степен грешке током рада са великим потенцијалом да прави бројне промене у редоследу нуклеотида, током репликације

# Newsweek

May 5, 2003

## THE WORLDWIDE SPREAD OF SARS



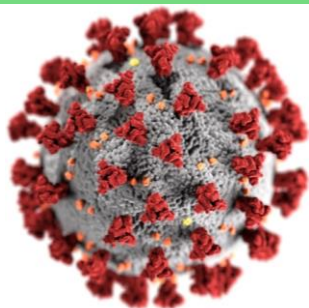
# SARS

## What You Need to Know The New Age of Epidemics





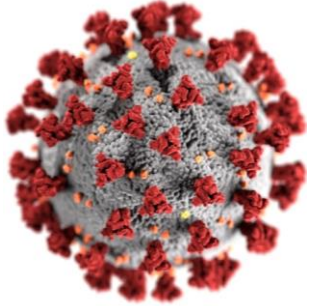
# Коронавируси, SARS COV-19



- Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2 (SARS-CoV-2)- нов корона вирус откривен 2019.
- COVID-19 је назив болести узроковане вирусом.
- Слепи мишеви су природни домаћини корона вируса. Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus (MERS-CoV) је на људе пренет са камила.
- У првих једанаест месеци пандемије COVID-19 (од 31. децембра 2019. до 14. децембра 2020.), било је преко 71 милион случајева широм света и више од 600 000 смртних случајева.
- SARS-CoV-2 се углавном преноси путем респираторних капљица и аеросола. Вирус је такође изолован из фецеса, што указује да је пренос фецесом могући пут инфекције.



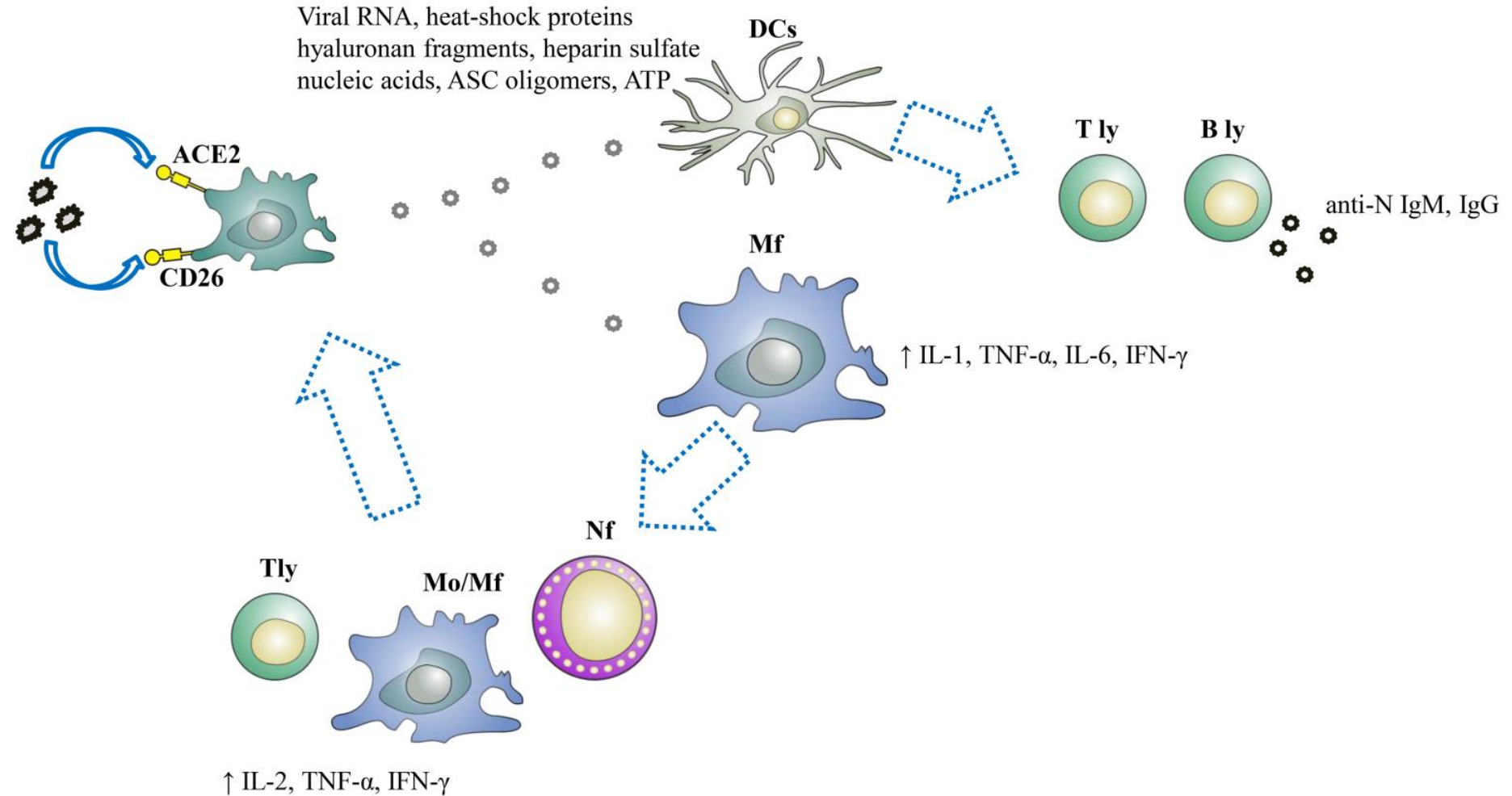
# SARS COV-19



- Инкубациони период за COVID-19 се процењује на један до 14 дана.
- Инфективни период почиње око два дана пре него што се симптоми појаве, али људи су најзаразнији током симптоматског периода, чак и ако су симптоми благи и неспецифични.
- Око 10% дијагностикованих случајева COVID-19 је хоспитализовано, зависно од старости, а до 20% хоспитализованих треба вентилациону подршку

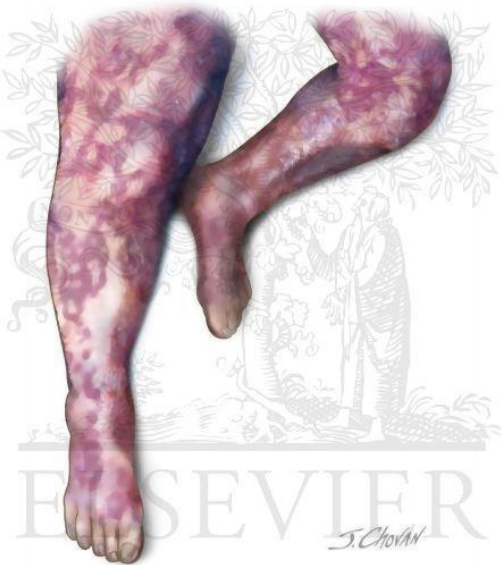
# SARS COV-19

## ИМУНОПАТОГЕНЕЗА



# SARS COV-19

## Клиничка слика



© ELSEVIER, INC. – NETTERIMAGES.COM



- Температура, малаксалост, кашаљ, главобоља, губитак укуса и мириса, свраб и печење коже, кијање, осећај сувог грла
- Хипоксија, хемоптиза, лимфопенија, дијареја
- Венска тромбоемболија
- Системски инфламацијски одговор (Systemic inflammatory response syndrome, SIRS) (цитокинска олуја)
- Акутни респираторни дистрес синдром- ARDS

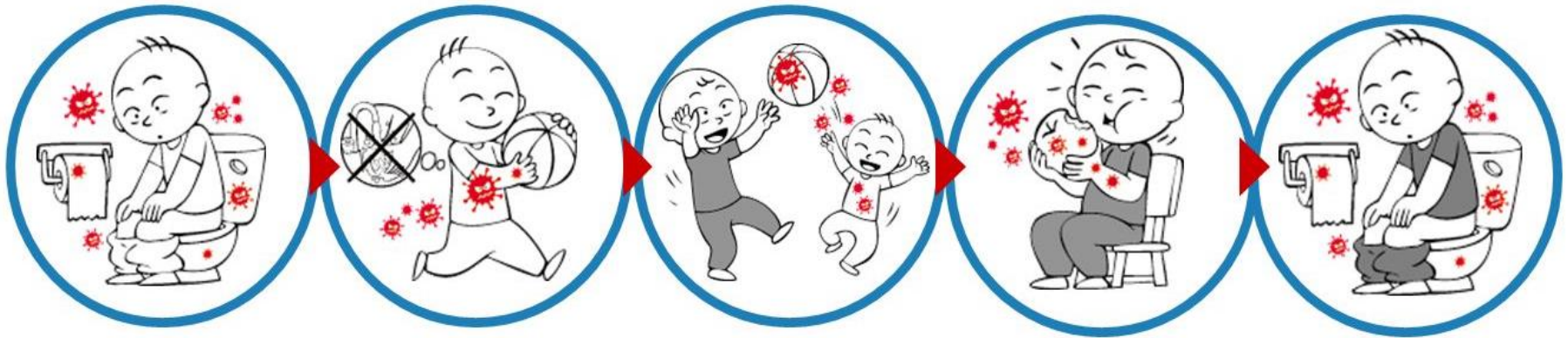
# Вируси који изазивају гастроентеритисе: *Rotavirus, Norovirus*

- Примарна инфекција ротавирусом између 6 месеци и 2 године
- Већина људи је било у контакту са вирусом и имуно је на теже инфекције, до своје четврте године
- Компликација- дехидратација која „прати“ вирусни гастроентеритис, неухрањена деца и одрасли, у земљама у развоју и старији
- Сезонски карактер, у зимским месецима.
- У тропским крајевима, ендемске инфекције током целе године
- Болест може настати након контакта са асимптоматским клицоношама
- Екскреција ротавируса могућа је недељама пре појаве дијареје и данима након повлачења симптома

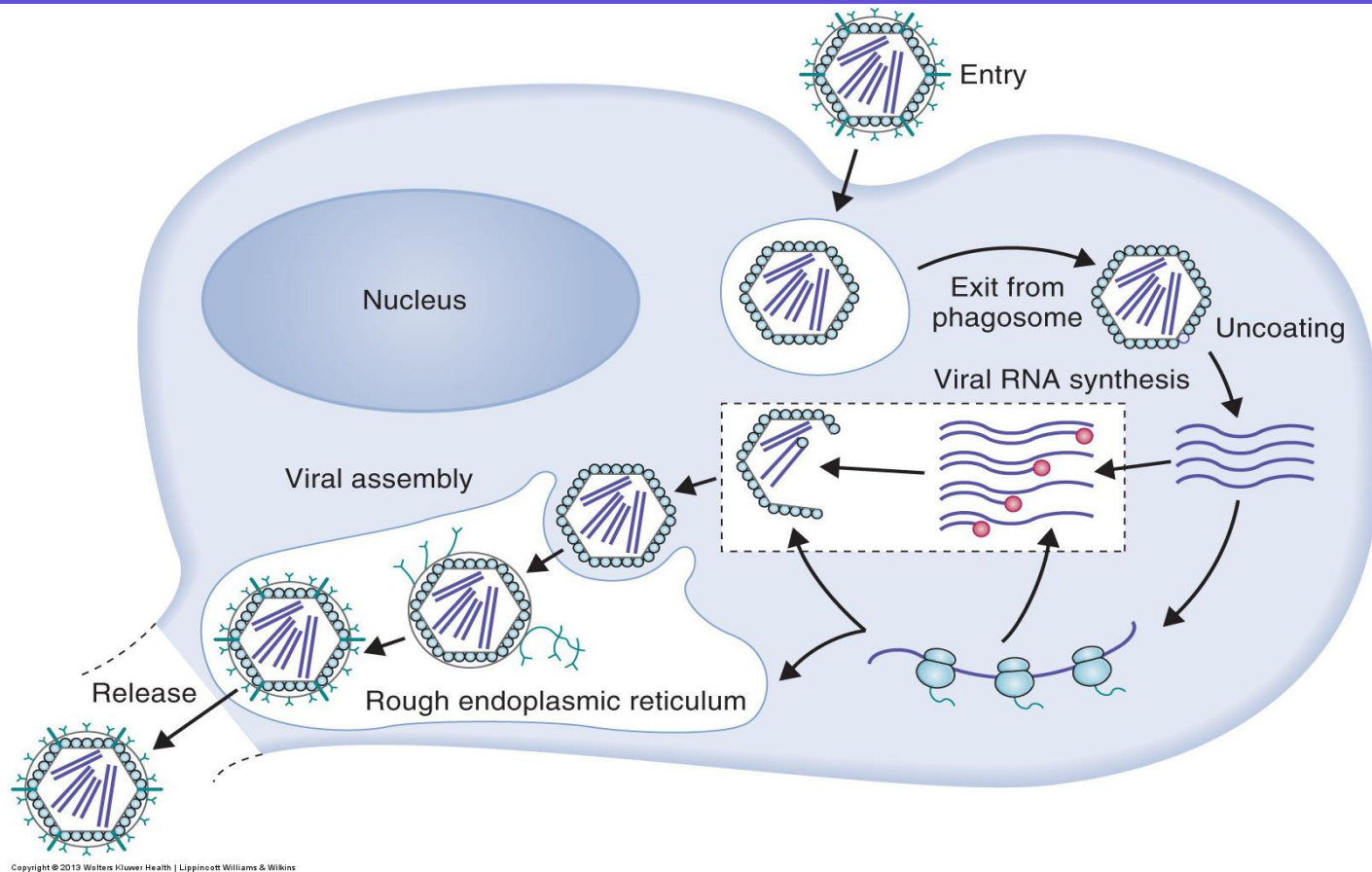
# *Rotavirus*

## -колонизација и ширење инфекције-

- У ендемским крајевима, инфекције се превасходно преносе контактом, **феко-оралним путем**
- Ротавируси се екскретују фецесом
- Ретко се инфекција преноси контаминираном храном и водом
- Респираторним путем, аеросолом?



# Rotavirus -репликација-



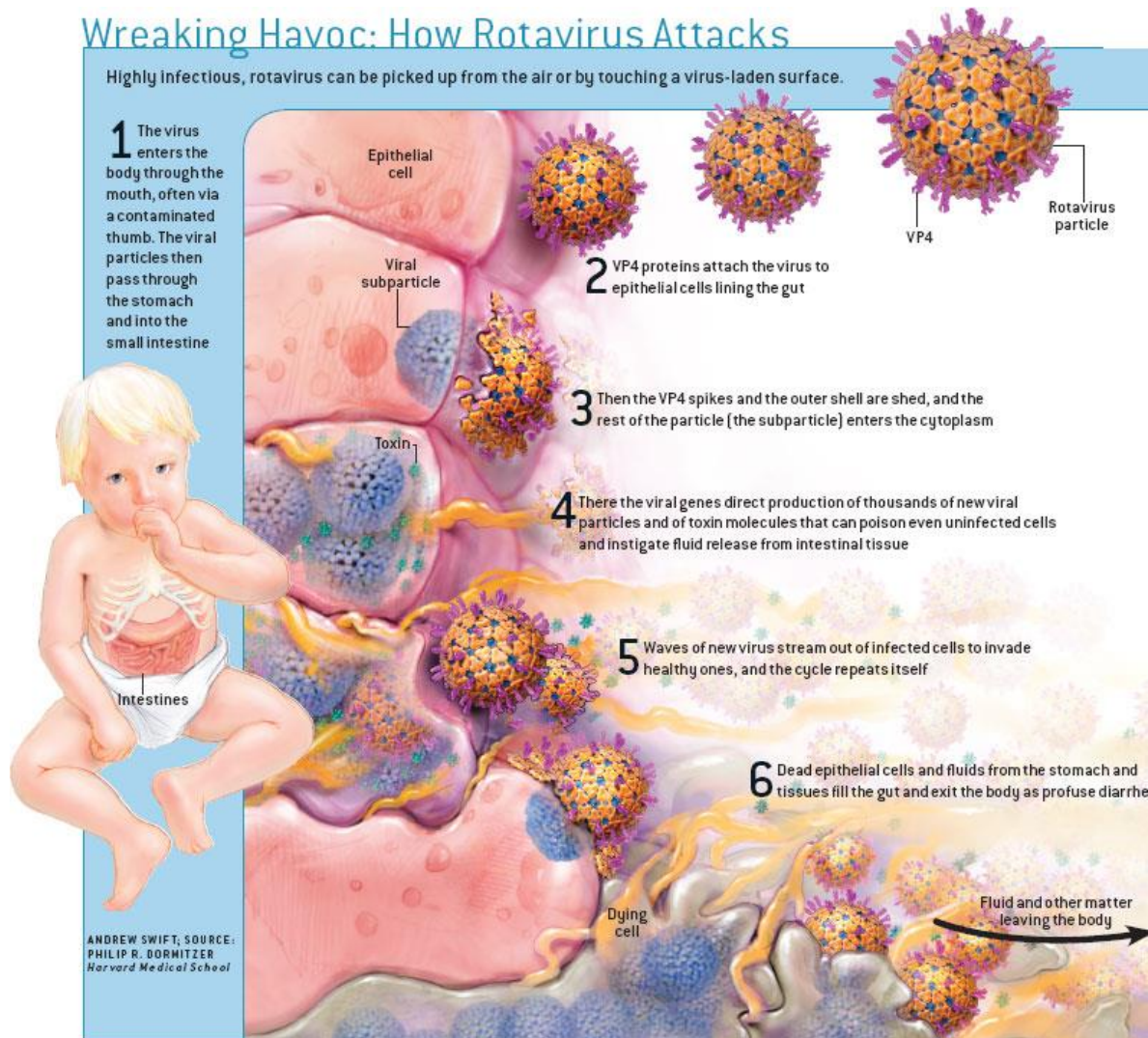
Copyright © 2013 Walters Kluwer Health | Lippincott Williams & Wilkins

Вирус се умножава у цитоплазми, формирањем и позитивне и негативне RNA. Позитивна RNA служи као матрица за транслацију (као информациона RNA) и за репликацију негативне RNA. Вирусне честице се склапају у цитоплазми и сазревају у ендоплазматском ретикулуму. Зреле вирусне честице излазе из ћелије лизом инфициране ћелије.



# Оштећење ткива

- Од асимптоматских инфекција до **тешких дијареја** са потенцијално фаталном **дехидратацијом** (код деце од 6 до 24 месеци)
- Дводневни инкубациони период
- **Повраћање** претходи дијареји, 2-3 дана
- **Воденасте столице** могу трајати 3-8 дана код деце
- Повећана телесна температура и грчеви у стомаку су чести симптоми



# Оштећење ткива

- Горње партије танког црева: скраћење и атрофија вила, мононуклеарни инфилтрат у Lamina propria-и
- Инвазија вируса → деструкција ћелија које замењују нове, незреле ћелије без вируса → дијареја
  - смањен капацитет апсорпције воде и минерала
  - смањен капацитет продукције дисахарида → малабсорпција карбохидрата
  - продукција протеина који функционишу као ендотоксини и стимулишу секрецију минерала и воде у лумен ГИТ-а
  - активација ентеричног нервног система
- Хронична дијареја и продужено клицоноштво карактеристично је за децу са Т- ћелијским имунодефицијенцијама или особе на имуносупресивној терапији.

# Дијагноза, терапија и превенција

- У дијагностици се најчешће користе есеји који детектују вирусне антигене у столици.
- Не постоји специфична терапија за лечење вирусних гастроентеритиса
- Нега пацијената усмерена је на симптоматску терапију, интравенску и оралну рехидрацију.
- Орална имунизација живом атенуисаном ротавирусном вакцином је ефикасна у спречавању тешких облика болести.
- Две живе атенуисане вакцине (хумана и кравља) су регистроване за употребу и препоручује се вакцинација од 6 до 14 недеље живота
- Ова вакцина се не треба давати имунокомпромитованој деци
- Употреба вакцина данас чини гастроентеритисе индуковане ротавирусима болестима које лако превенирамо.

# *Adenoviridae*

## -начин преношења-

- Широко распрострањене инфекције
- Већина у детињству: 75% пре 14 године живота, а готово половина свих инфекција пре 5 године
- Респираторни или гастроинтестинални тракт, готово подједнако
- Забележени су и смртни случајеви код претходно здравих људи са неким манифестацијама болести (пнеумонија) или код имунокомпромитованих
- Антитела настала током инфекције аденовирусом не пружају заштиту од инфекције другим серптипом вируса
- Мноштво серотипова аденовируса омогућава понављане инфекције током живота

# *Adenoviridae*

## -колонизација и ширење-

- Аеросоли или инфицираним телесним течностима као што је салива (за респираторне инфекције)
- Храна и вода или површинаме контаминираним фецесом (за ентеричне инфекције)
- Директна инокулација вируса у око
- Место иницијалне репликације вируса најчешће је орофаринкс
- Локална инфекција → виремија → ширење крвотоком
- Деструкција инфицираних ћелија и имунски одговор на инфекцију су главни механизми оштећења ткива
- Вирус се ослобађа из плућа, орофаринкса и столице и тако преноси на нове јединке.

# *Adenoviridae*

## -оштећење ткива-

- **Респираторна инфекција** налик прехлади
- Системски симптоми: дрхтавица, главобоља, малаксалост и повишена температура су уобичајени
- Конјуктивитис
- Пнеумонија
- **Акутне болести ГИТ-а** код деце
- Аденовирус тип 12 повезује се са патогенезом целијакије (глутиен ентеропатије), због хомологије Ad12 раног протеина и глијадина- $\alpha$
- Благ „**базенски конјуктивитис**“ највероватније је узрокован инфекцијом аденовирусом





# Терапија и превенција

- Углавном због ризика од тешких инфекција код пацијената након трансплантације, велики напор је уложен у проналажењу анти-аденовирусних лекова
  - Неколико развијених лекова показало се ефикасним против аденовируса у ћелијским културама, али још нису показали жељене резултате на животињама да би се оправдали употребу на људима.
- 
- Аденовируси не представљају велики друштвени здравствени проблем који би оправдао дизајнирање вакцине.
  - Међутим **акутна респираторна болест** представља тешку манифестацију болести, честу код регрута током основне обуке. 25-50% случајева захтева хоспитализацију.
  - Жива орална аденовирусна вакцина развијена је шездесетих година прошлог века.

# Фамилија *Paramyxoviridae*

## *Morbilli* вирус, *Mumps* вирус, Респираторни синцицијални вирус (RSV)



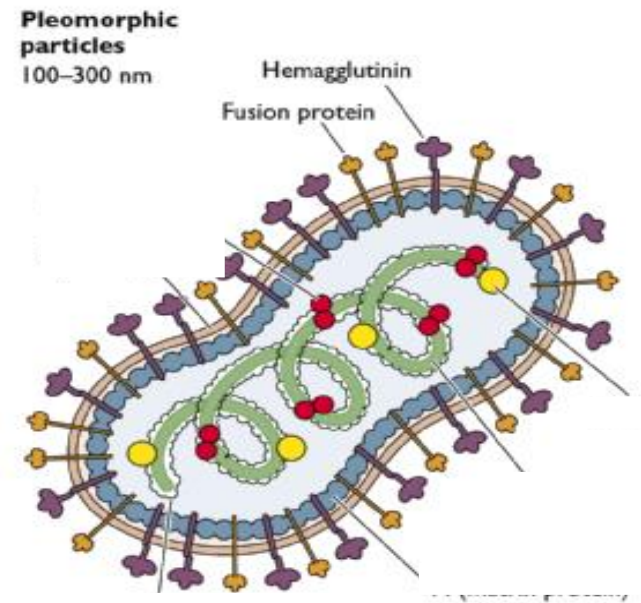
- Једнострука негативна RNA
- Вирусна RNA - зависна RNA полимераза
- Вирион напушта ћелију пупљењем
- Липидни омотач, пореклом из ћелијске мембране
- Мембрански гликопротеини (вируленца и тропизам), антигени за заштитна неутралишућа антитела
- Пренос респираторним путем → **респираторне инфекције** (ЦНС)

Парамиксовируси ретко „подлежу“ рекомбинацији

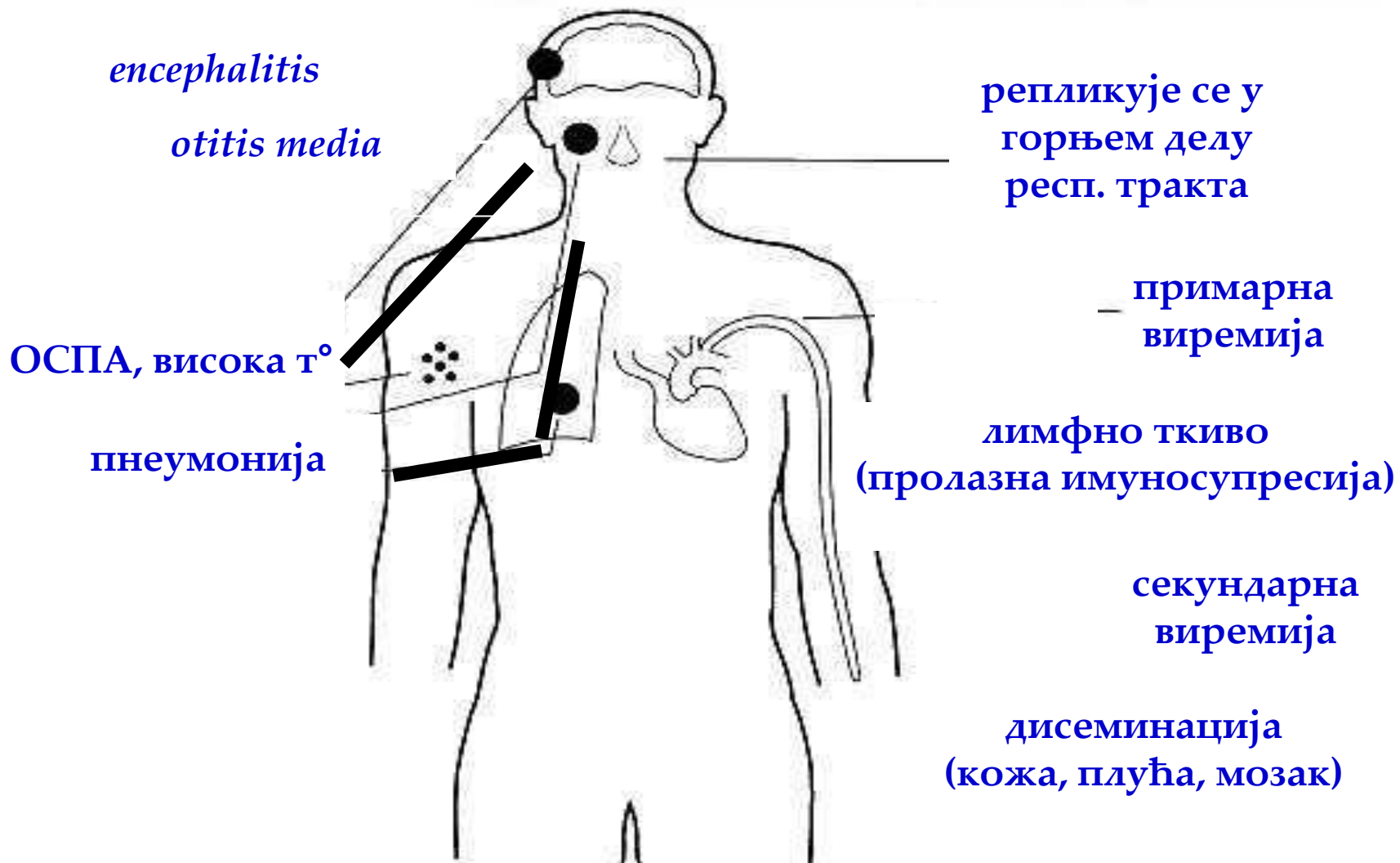
Генетска разноликост могућа је искључиво тачкастим мутацијама, током репликације

# Вирус малих богиња (Measles)- Morbilli virus

- RNA геном који кодира 8 протеина
- Хемаглутинин (H, од енгл. Hemagglutinin) служи као везујући протеин и везује се за рецепторе на ћелијама домаћина
- F протеин који посредује у спајању вирусног омотача са ћелијском мембраном и олакшава улазак генома у ћелију
- F протеин- формирање гигантских ћелија или синциција
- Један серотип циркулише популацијом



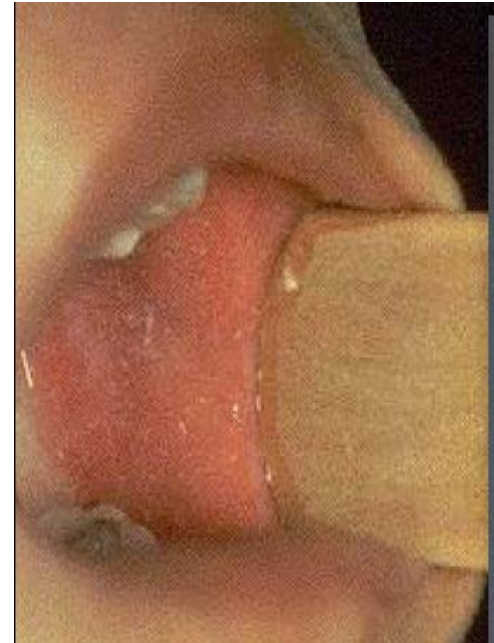
# *Morbilli* вирус -патогенеза-



вирус индукује појаву циновских мултиједарних ћелија

# *Morbilli* вирус -оштећење ткива-

- **Оштећење епитела и ендотела** цитотоксичношћу вируса
- Инфекција епителних ћелија → гигантске ћелије
- Инфекција ендотелних ћелија → дилатација и повећана пропустљивост крвних судова
- **Имунски одговор домаћина** доприноси оштећењу ткива
- **Копликове мрље**
- Орган-специфичне компликације као пнеумонија, дијареја и енцефалитис такође могу настати





# *Morbilli* вирус -компликације-

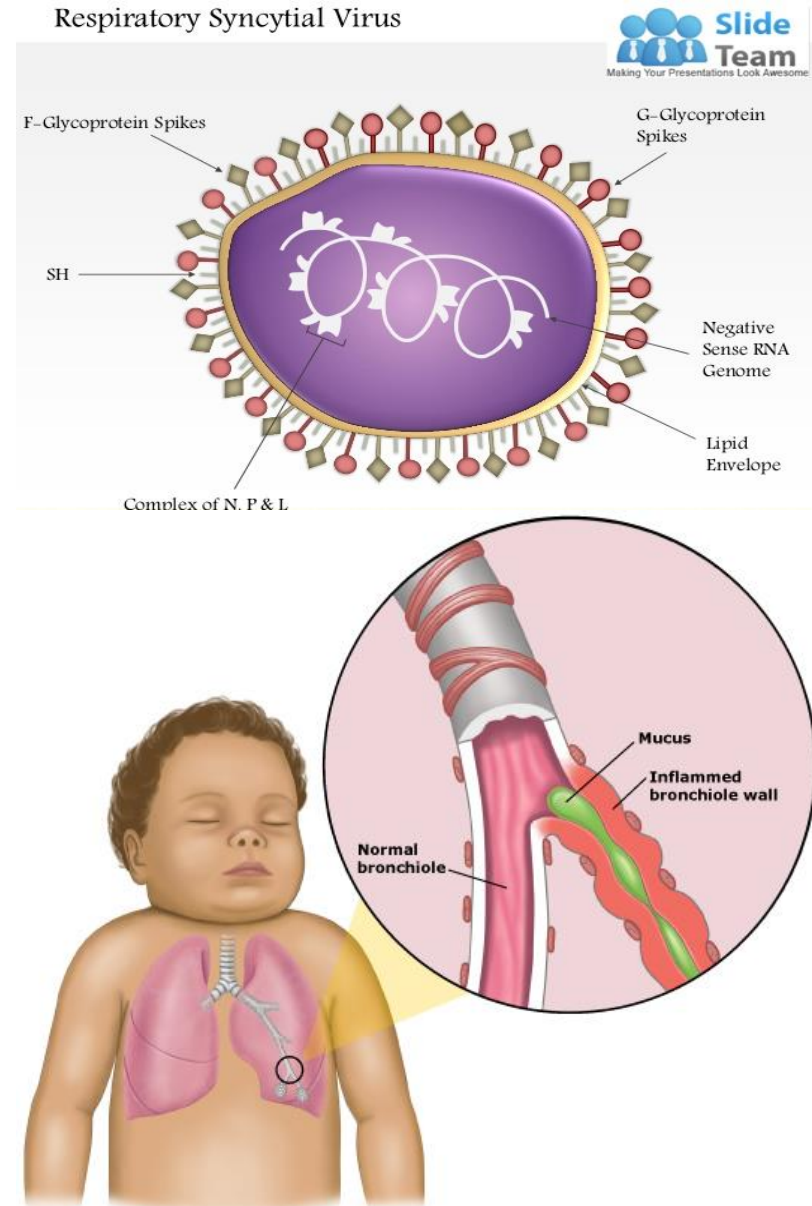
- **Респираторне суперинфекције:** пнеумонија, запаљење средњег уха (*otitis media*) и *laryngotracheobronchitis* које обично узрокују *S. pneumoniae*, *S. aureus* и *Haemophilus influenzae*
- **Обољења ока** могу настати, нарочито код деце са дефицијенцијом витамина А и важан су узрок слепила у ендемским подручјима Африке и Индије
- **Акутни дисеминовани енцефаломијелитис**, неуролошке последице глувоћа или интелектуално пропадање
- **Субакутни склерозирајући паненцефалитис (SSPE)**, са менталним поремећајима и поремећајем личности

# Дијагноза, терапија и превенција

- Продромални период од 2-3 дана са грозницом, кашљом и коњуктивитисом, праћен појавом осипа указује на мале богиње. Копликове мрље су патогномоничне за мале богиње. Осип који следи шири се од главе ка телу и почиње као дискретне макуле и папуле које се временом сливају (спајају).
- Morbilli вирус- специфична IgG антитела. Методе које детектују вирусни геном (PCR) су веома сензитивне али нису свуда доступне.
- Давање витамина А деци са малим богињама у високо-ризичним регионима.
- Комбинација Morbilli-Mumps-Rubella (MMR) вакцина која садржи атенуисане све три врсте вируса. Прва доза вакцине се прима са 12-15 месеци старости. Друга доза се прима у 4-6 година. Присуство мајчиних антитела у циркулацији спречава одговор на вакцину, што представља проблем у ендемским подручјима.

# Респираторни синцицијални вирус (RSV)

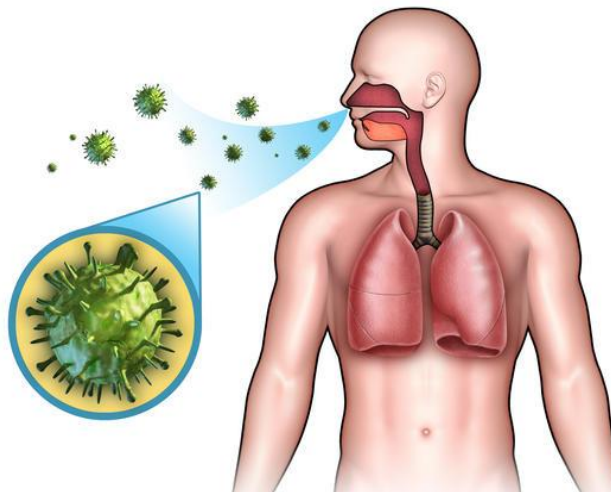
- Убиквитарни изазивач инфекција респираторног тракта код деце
- Главни површински гликопротеини су високо гликолизирани (G) протеин и фузиони (F) протеин
- **Бронхиолитис** са кашљем, диспнеом и пропратним дисајним звучним феноменима
- Ларинго-трахео-брањхитис или **круп** и фокална алвеоларна болест
- RSV се повезује са **астмом**



# RSV

## -начин преношења и колонизација-

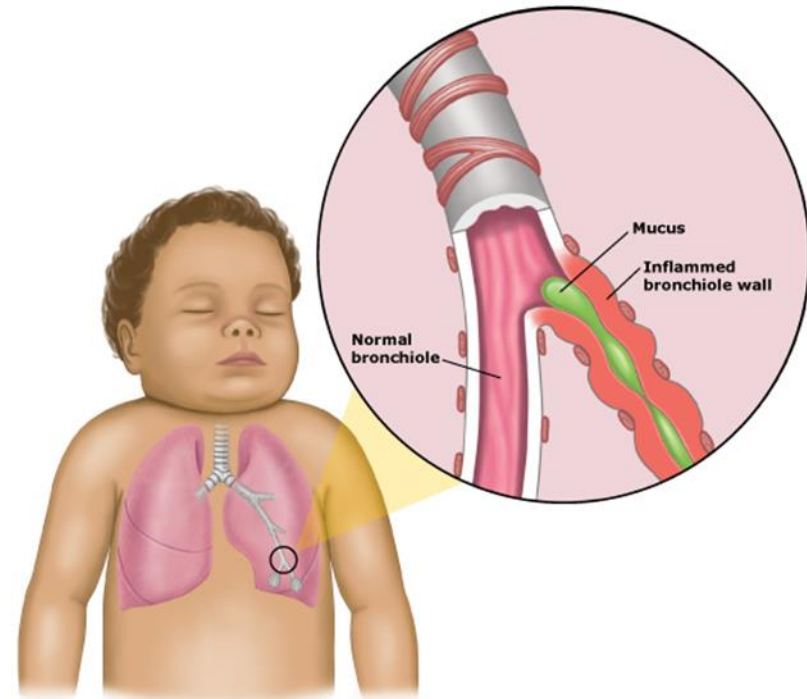
- Људи су једини познати домаћини
- **Флигеове капи**
- Имунитет не штити од болести горњих партија
- Антигенске варијације вируса
- У умереним климатским појасевима, током зимских месеци
- У тропским крајевима, током читаве године
- Готово сва деца имају симптоматску примарну инфекцију, а 40% има знаке захваћености доњих партија респираторног тракта



# RSV

## -ширење и оштећење ткива-

- Инфекција RSV се не шири се у друге делове тела
- Деца су инфективна пар дана пре него се разболе
- RSV је **цитотоксичан за епителне ћелије респираторног тракта**, оштећујући функцију цилија
- Имуни одговор домаћина игра важну улогу у патогенези болести
- Интензиван инфилтрат леукоцита перибронхијално са едемима који доприносе обструкцији дисајних путева



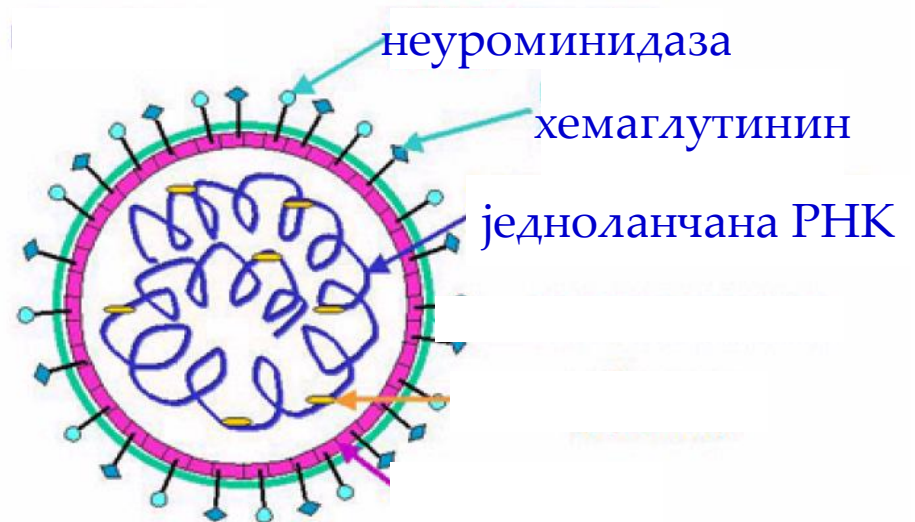


# Терапија и превенција

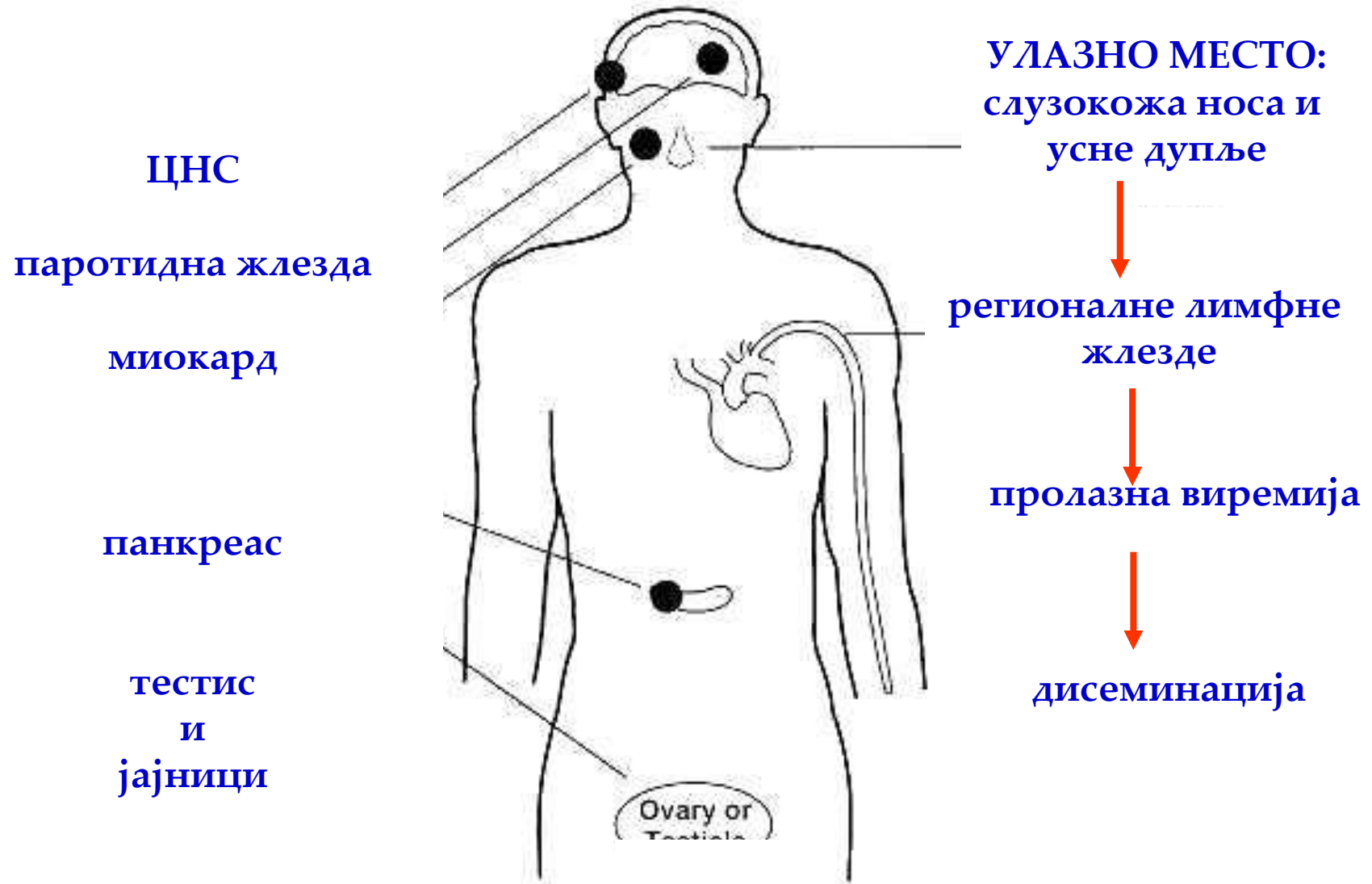
- Не постоји ефикасна антивирусна терапија против RSV
  - Кисеоник и надокнада течности су од изузетног значаја
  - Бронходилататори имају мали значај
- 
- Данас не постоји лиценцирана вакцина за RSV
  - Потреба за вакцинисањем веома рано у детињству
  - Савршен баланс атенуисаности и имуногености вакцине
  - Пасивна имуноприфилакса. Palivizumab је хуманизовано моноклонско антитело специфично за F протеин. Антитело се даје једном месечно интрамускуларно током сезоне инфекције RSV током прве године живота. Palivizumab је једно од најуспешнијих и највише употребљиваних моноклонских антитела данас.

# Митрс вирус

- фамилија *Paramyxoviride*
- геном вируса је једноланчана негативна RNA



# Митрс вирус -патогенеза-



цитотидан ефекат вируса индукује запаљенску реакцију

# Мутрс вирус -клиничке манифестације-

- пљувачне жлезде: паротитис (заушке)
- ЦНС: менингитис, енцефалитис
- панкреас: *pancreatitis*
- тестиси: *epididymo-orchitis*
- јајници: *oophoritis*

Ређе компликације: *myocarditis*

оток пљувачних жлезда,

вирус је у пљувачки 7 дана пре и 9 дана  
после појаве симптома



# Дијагноза и превенција

- изолација вируса (пљувачка, урин, ликвор)
  - доказивање вируса (IF)
- 
- MMR вакцина (Mumps-Morbilli-Rubella)

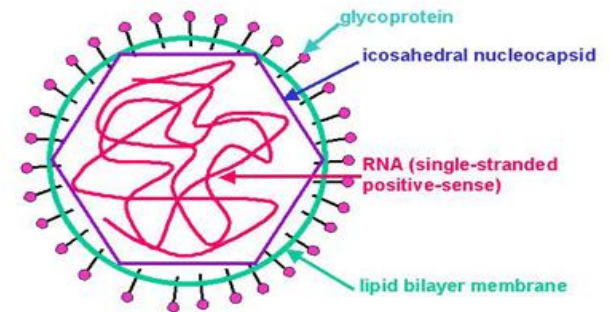


# Фамилија *Togaviridae*, род *Rubivirus* *Rubella* вирус

Изазивач **благе осипне болести деце и одраслих** (првобитно сматрана формом малих богиња) и **тешких конгениталних инфекција**

- Несегментирана позитивна RNA
- Омотач
- Икозаедарна симетрија
- Један антигенски тип

RUBELLA VIRUS



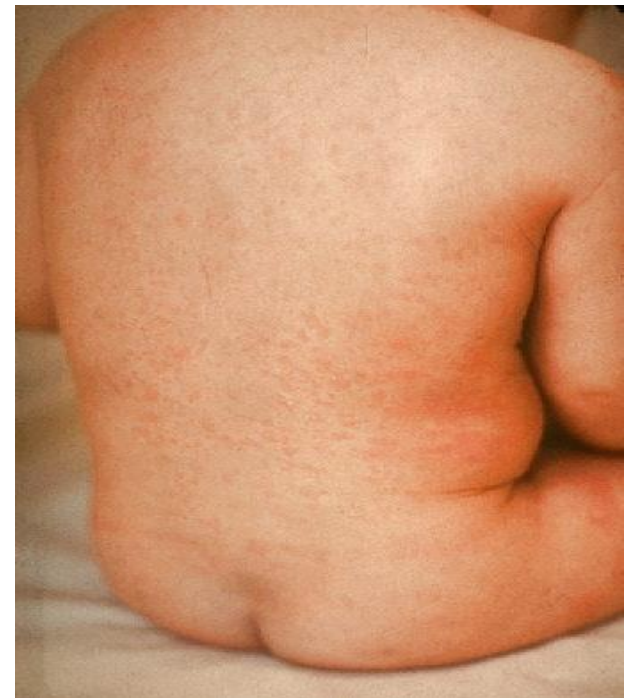
# *Rubella* вирус

## -етиологија и патогенеза-

- Човек је једини домаћин
- Периодичне епидемије у невакцинисаним популацијама
- Прележана инфекција оставља доживотни имунитет
- Преноси се аеросолом
- Улазно место је слузокожа ГРТ
- Примарна репликација у епителу ГРТ и регионалним лимфним чворовима
- Виремија (до појаве оспе) и дисеминација
- Болест има бенигни ток

# *Rubella* вирус -клиничке манифестације-

- Ниска температура, бол у грлу, лимфаденопатија (ретроаурикуларна)
- Осип се јавља након инкубације од 2 недеље (појављује се у време нестанка вируса из крви и појављивања специфичних антитела, **имунски комплекси**)
- Осип почиње на лицу и траје до 5 дана
- Одрасле особе могу имати артралгије

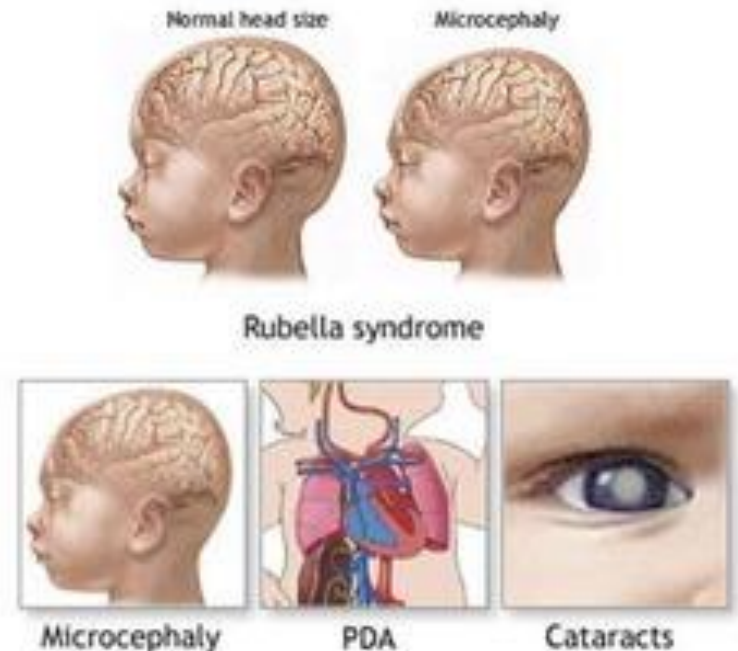
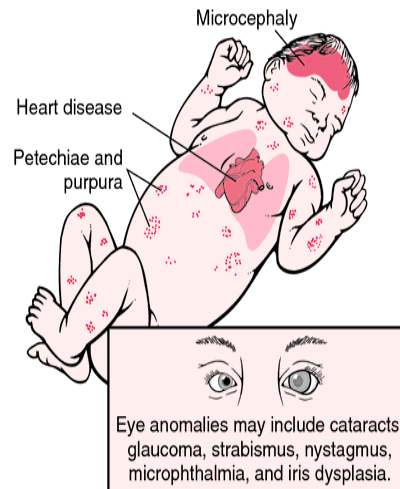


# *Rubella* вирус -компликације-

- Компликације ретке.
- Енцефалопатија - 6 дана након појаве осипа.
  - (главобоља, повраћање, укочен врат, конвулзије)
  - Потпуни опоравак
- Друге компликације изузетно ретке орхитис, неуритис, паненцефалитис
- **Прогресивни рубела паненцефалитис**
- Ретко обољење ултимативно се завршава смртним исходом
- Обично удружен са конгениталном рубелом

# Конгенитална рубела

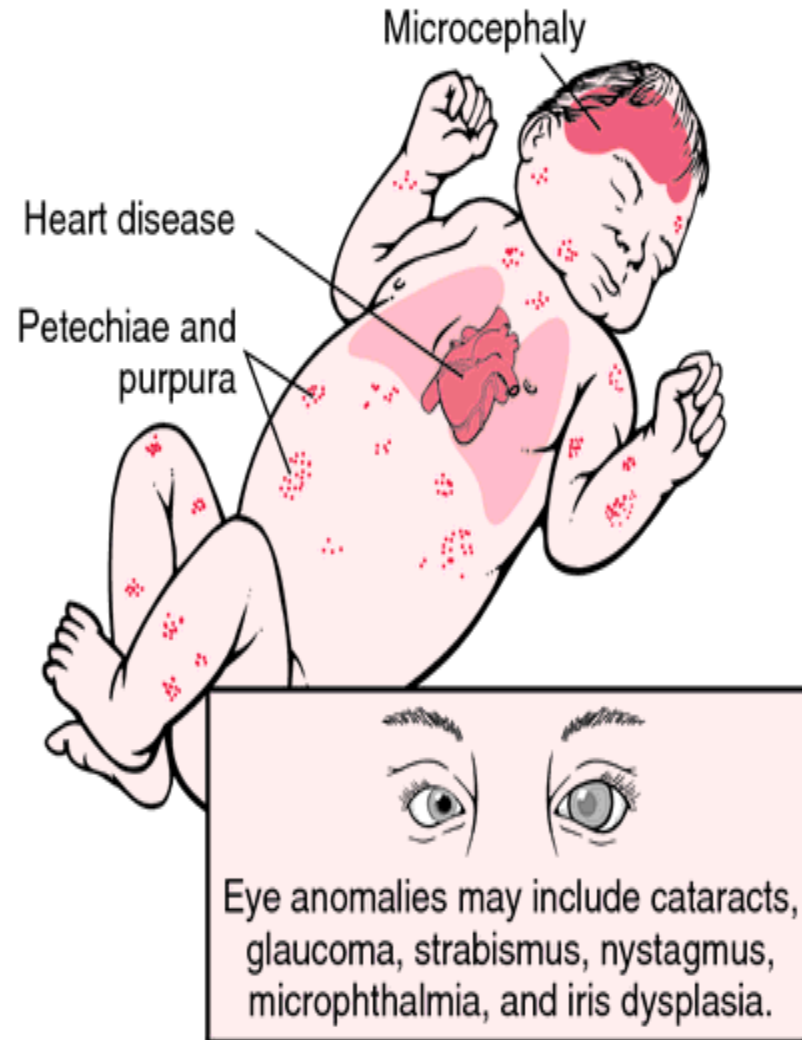
- Губитак слуха
- Дефекти срца (дуктус артериозус)
- Очни проблеми (катаракта, глауком, микрофталмија)
- Неуролошки проблеми (ретардација, микроцефалија)
- Тромбоцитопенијска пурпура
- Хепатомегалија
- Спленомегалија





# Конгенитална рубела

- Ризик је највећи у првим недељама трудноће
- Код неимунизованих мајки инфекција у првом триместру у 80% случајева даје секвеле
- Вирус инфицира плаценту, а затим и фетус
- Вирус перзистира у организму и годину дана након рођења - назофарингеални секрет, урин, фецес
- У 20% случајева се јављају додатне компликације као дијабетес, недостатак хормона раста, очне лезије



# Дијагноза и превенција

- 50% инфекција пролази асимптоматски
- Развијена болест често пролази недијагностикована
- Други вируси дају сличне клиничке манифестације
- parvovirus, arbovirus, enterovirus-picornavirus, adenoviruses, EBV
- Изолација вируса
- Серологија (IgM)

- Жива-атенуисана вакцина
- Доживотан имунитет - један серотип А
- Важно је да се жене вакцинишу пре прве трудноће
- Вакцина је контраиндикована код трудница
- Ако је оболела трудница IgM позитивна- прекид трудноће



# Фамилија *Orthomyxoviridae*

## *Influenza* вирус

- RNA геном вируса Influenza A састоји се од 8 сегмената који кодирају 12 протеина
- Вируси Influenza тип B или C се доста разликују од вируса Influenza тип A (као и међусобно)
- Омотач вируса је липидна двослојна мембрана која води порекло од ћелије која “производи вирус” у коју су инсертовани вирусни хемаглутинин-**HA** и неураминидаза-**NA**
- Само Influenza A вируси имају подтипове, на основу варијације HA и NA молекула. Тренутно је регистровано 16 HA и 9 NA подтипова.

# *Influenza*





# Антигенски шифт

- Крајем првог светског рата, око 50 милиона људи је умрло од од Шпанског грипа, а милиони су имали тешку форму болести. Током пандемије 1918, Influenza A вирус, **H1N1** подтип постао је и остао доминантан до 1957
- Током наредних 11 година, од 1957 до 1968, циркулише **H2N2** вирус (Азијски грип)
- Од 1968, Хонг Конг подтип (**H3N2**) постаје доминантан. H1N1 вирус се поново појављује 1977 и циркулише заједно са H3N2 вирусом до данас
- 1968., нов HA (H3) заменио је H2 HA, и PB1 ген је такође промењен. Вероватно су ова два гена преузета из птичјег грипа, док су преосталих 6 гена из H2N2.
- Априла 2009., појавио се нови H1N1 вирус, кога је Светска Здравствена Организација прогласила пандемијским. Овај **пандемијски H1N1** вирус такође је настао прераспоређивањем (реаранжирањем) пет гена из свињског вируса (укључујући HA и NA), два гена из птичјег и један ген хуманог вируса Influenza-e.

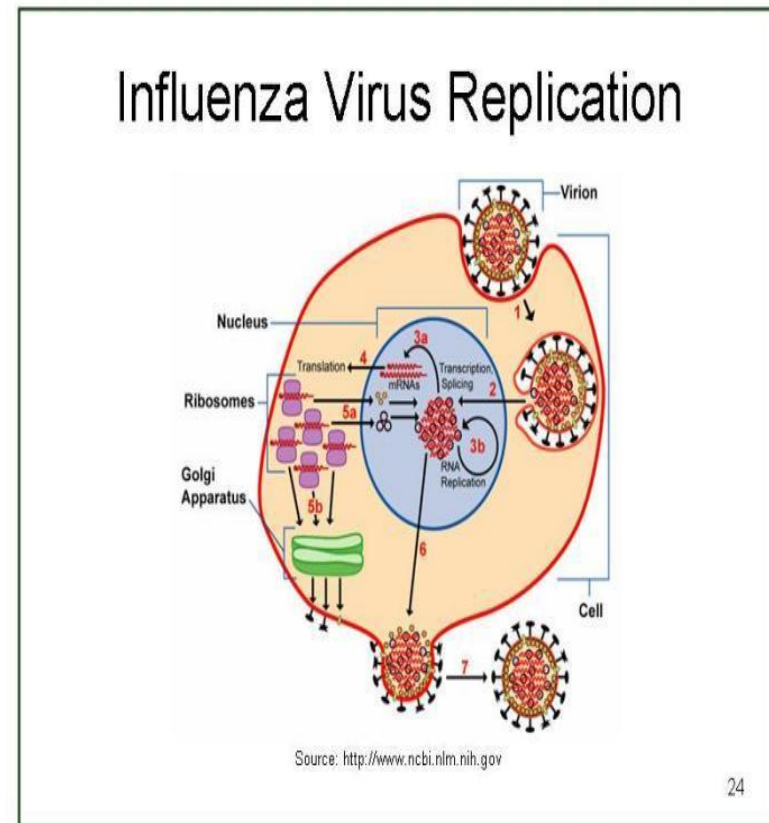
# Начин преношења и ширење

- Флигеовим капима и директним контактом
- Вирус инфицира слузницу горњих и доњих партија респираторног тракта
- Виремија и инвазија ткива ван респираторног тракта су ретке.
- Прво инфицира ћелије без цилија
- Специфичан рецептор је терминална сијалинска киселина везана за галактозу



# *Influenza* вирус -ширење и умножавање-

- Везивање НА за специфични рецептор → улазак вируса у ендоцитозну везикулу → спајање вирусног омотача и везикуле
- М2 → улазак  $H^+$  јона из везикуле у унутрашњост вируса → скидање омотача вируса и ослобађање вирусних генских сегмената
- Ове процесе инхибирају амантадин и римантадин
- Улазак у једро → транскрипција и репликација RNA *Influenza* вируса
- Склапање и пупљење вирусних честица кроз цитоплазматску мембрану



# *Influenza* вирус -оштећење ткива-

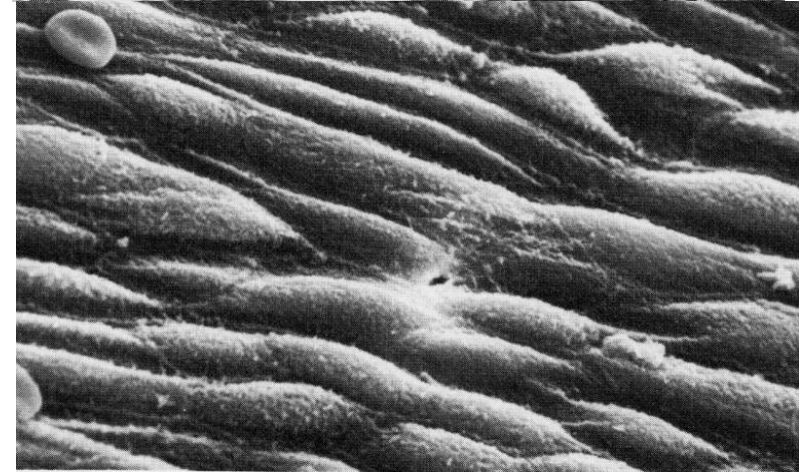
- Нарушена је функција респираторног епитела самом инфекцијом
- Едеми као последица запаљења
- Инфилтрација мононуклеара у Lamina propria-у
- Хеморагија и безвадушна плућа и некротизирајући трахеобронхитис и бронхиолитис
- Директан цитопатогени ефекат
- Компликације
  - примарна вирусна пнеумонија
  - секундарна бактеријска пнеумонија и запаљење средњег уха
  - Рејов синдром- едем мозга и масна дегенерација јетре

# Компликације- оштећење епитела

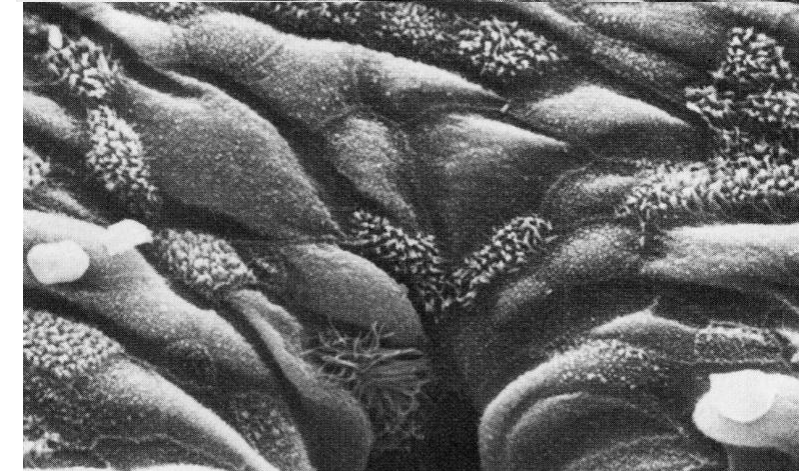
нормална трахеална мукоза



3 дана након инфекције



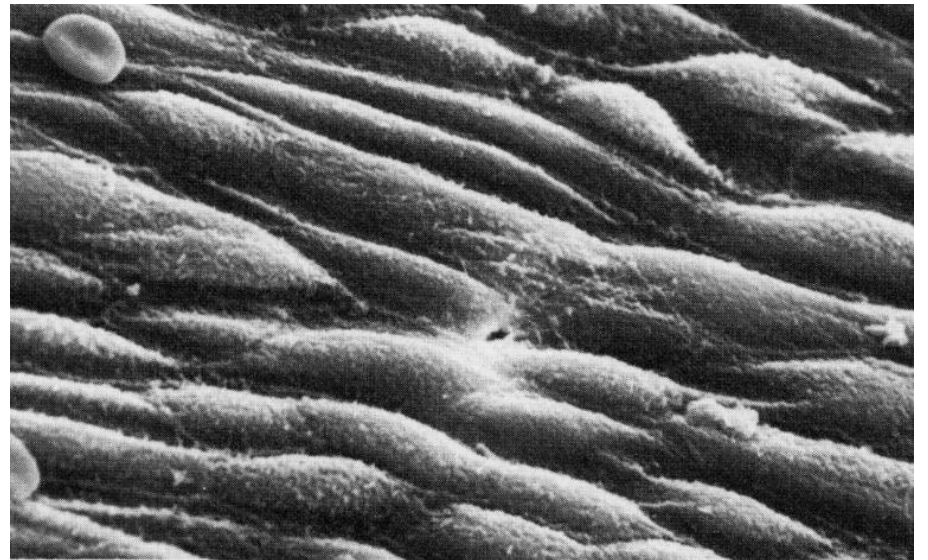
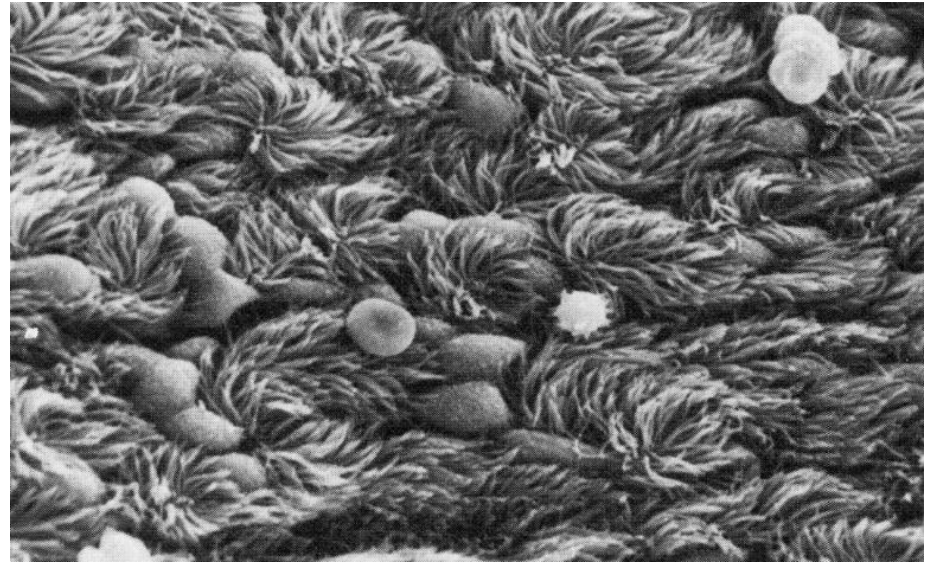
7 дана након инфекције





# оштећен епител

- Смањена способност уклањања микроорганизама
- Повећан ризик од бактеријских инфекција
- Веома ретко виремија



# Дијагноза, терапија и превенција

- Изолација вируса из клиничких узорака, укључујући спутум и брис носа и ждрела
  - Детекција антигена, RT-PCR за детекцију вирусне RNA
- Грип се често лечи само симптоматски
  - Амантадин и римантадин су ефикасни само против Influenza A вируса
  - Инхибитори NA као што су оселтамивир и занамивир су ефикасни у терапији и Influenza A и B вирусних инфекција, а могу се користити и профилактички
  - Инактивисана је третирана формалдехидом. Вакцине се инјектирају интрамускуларно и ниво ефикасности је 60-90% код здраве деце и одраслих. Инјекција може проузроковати локалну реакцију, док инактивисана вакцина не може да изазове симптоме налик грипу
  - Жива, атенуисана вакцина индукује локалан одговор на слузокожи, јер се апликује назалним спрејом.