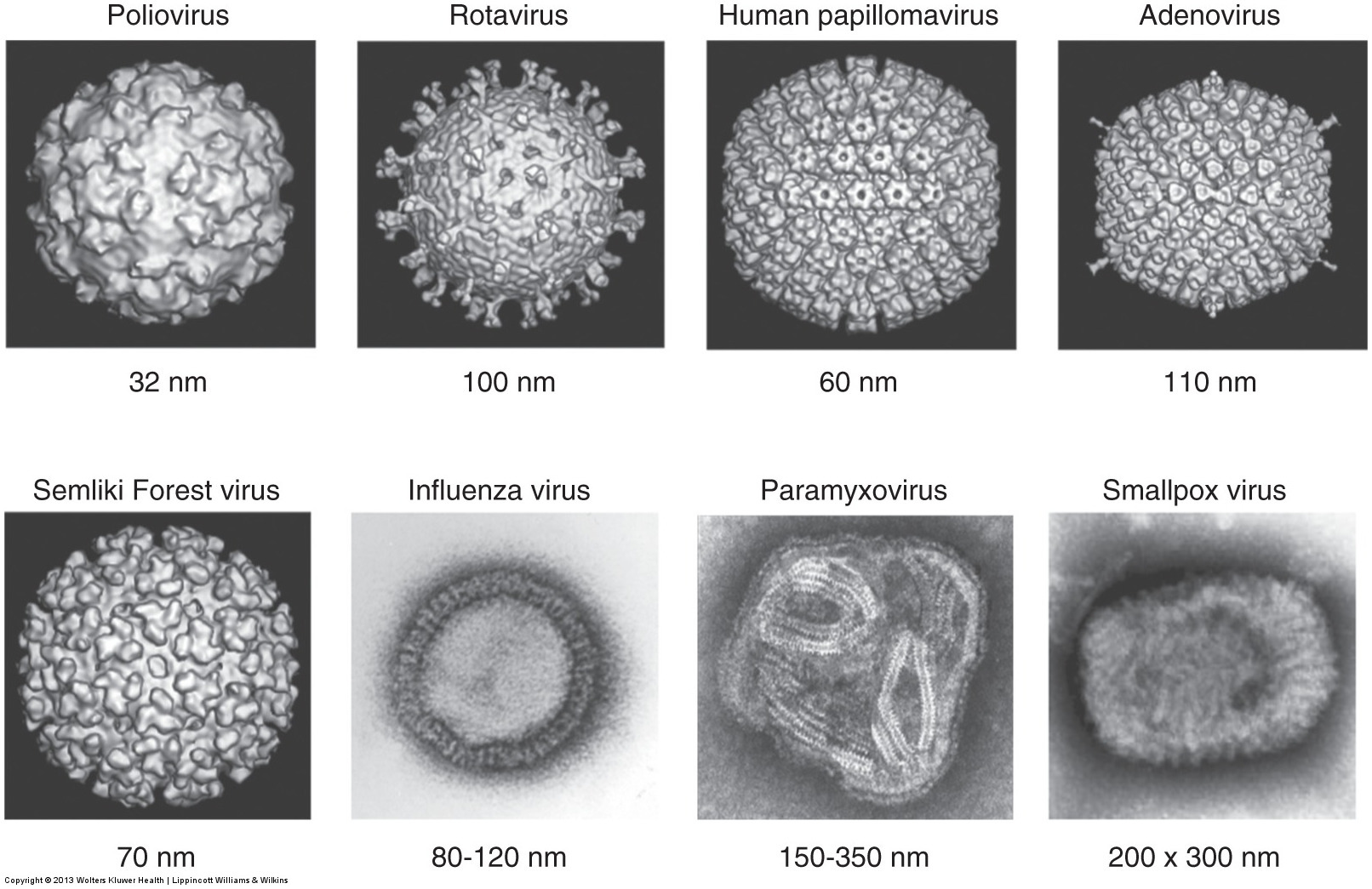
**НАСТАВНА ЈЕДИНИЦА 13**

**Биологија вируса**

Главна разлика између вируса и других инфективних агенаса је начин размножавања. За разлику од бактерија, вируси се не умножавају простом деобом. Репликацију вируса спроводи „машинерија“ ћелије домаћина, која синтетише копије вирусног генома и вирусних протеина. Ове вирусне компоненете се спонтано спајају и склапају у вирусне честице. Вируси су облигаторни интраћелијски паразити.

**Структура и класификација вируса**

 Фигура 1. Примери вирусне морфологије.

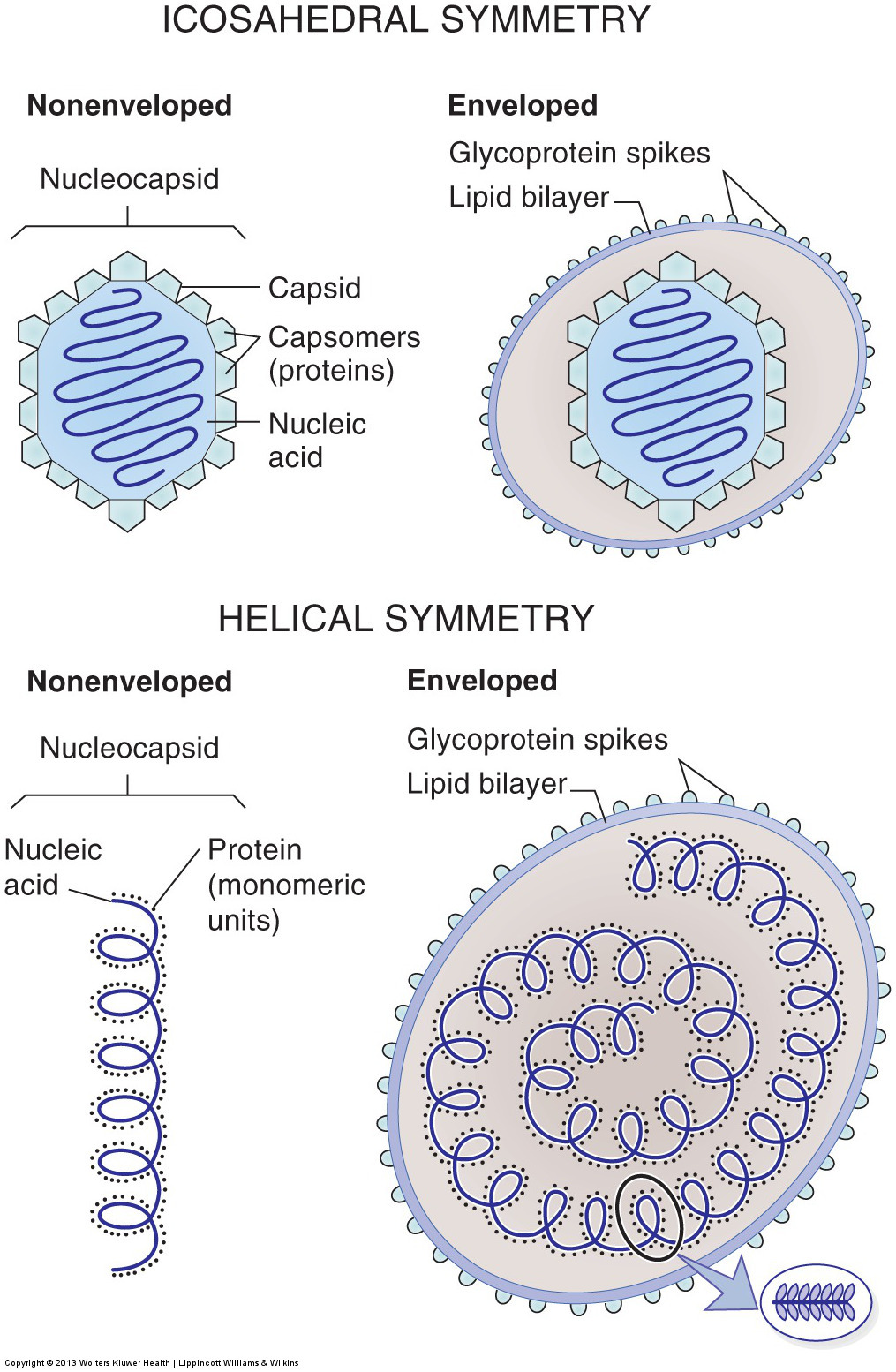
Вирусна честица се назива ***вирион***. Сви вируси поседују капсид (систем за испоруку) који окружује унутрашњи садржај вируса. Састоји се од структурних компоненти које омогућавају вирусу да преживи у спољашњој средини и да се веже за циљну ћелију. Унутрашњи садржај вируса чини вирусни геном и често ензими потребни за иницијалну фазу вирусне репликације.

Вирусни геном је разноврстан. Најмањи вирусни геном кодира 3-4 протеина, док највећи кодира више од 100 структурних протеина и ензима. Код неких вирусних генома, исти низ нуклеинских киселина може садржати више различитих оквира за транскрипцију или више преклапајућих региона, за различите информационе РНК. Вирусну нуклеинску киселину окружује капсид, једнослојни или двослојни протеински омотач. Вирусна нуклеинска киселина и капсид често се заједнички означавају као ***нуклеокапсид***. Капсид је грађен од субјединица (капсомера). Свака капсомера има способност да спонтано веже друге капсомере и тако формира вирусни капсид.

Протеини у вирусном капсиду организовани су на један од два основна начина: икозаедарни и хеликсни (спирални). Вируси са икозаедарном симетријом садрже дефинисан број структурних субјединица (основна структура јесте 20 једнакостраничних троуглова који се спајају у 12 рогљева), док број субјединица варира код вируса са спиралном симетријом. Вируси са икозаедарном симетријом обично имају облик свере, као фудбалска лопта (фигура 2). Код ових вируса, нуклеинска киселина је спакована унутар језгра свере и често чврсто повезана са специфичним протеинима капсуле. Главна карактеристика вируса са спиралном симетријом је да су протеинске субјединице капсида повезане око нуклеинске киселине. Неки од највећих вируса, као што су *pox* вируси, имају комплексну структуру.

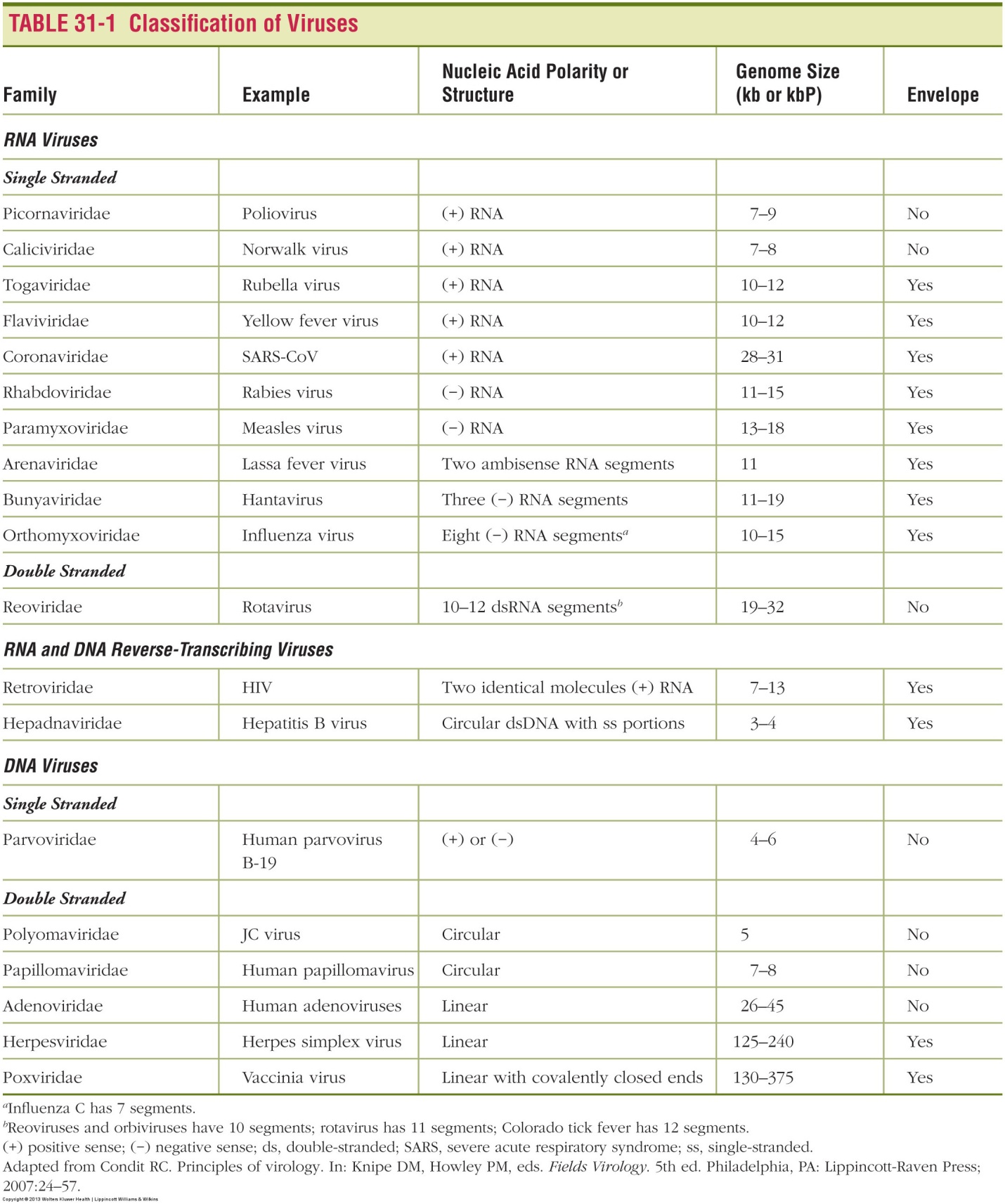
Многи вируси поседују омотач, који окружује нуклеокапсид (фигура 2). Ови вируси се називају: вируси са омотачем. Вирусни омотач грађен је од вирус-специфичних протеина и липида и угљених хидрата, пореклом мембране ћелије домаћина (нпр. једарна мембрана, ендоплазматски ретикулум, Голџи апарат или ћелијска мембрана). У неким случајевима, вирус- специфични протеини омотача обухватају и матриксни (М) протеин, који се налази на унутрашњој површини омотача и у контакту је са нуклеокапсидом. М протеини стабилизују комплекс вирусних гликопротеина и липидног омотача и усмеравају вирусни геном интрацелуларно, током инфекције. Вирус-специфични гликопротеини омотача штрче кроз спољашњу површину липидног омотача.

Вируси су класификовани према структури, геному, начину репликације, имунским карактеристикама и болестима које изазивају.



Фигура 2. Основни облици вируса.

**Табела 1. Класификација вируса**

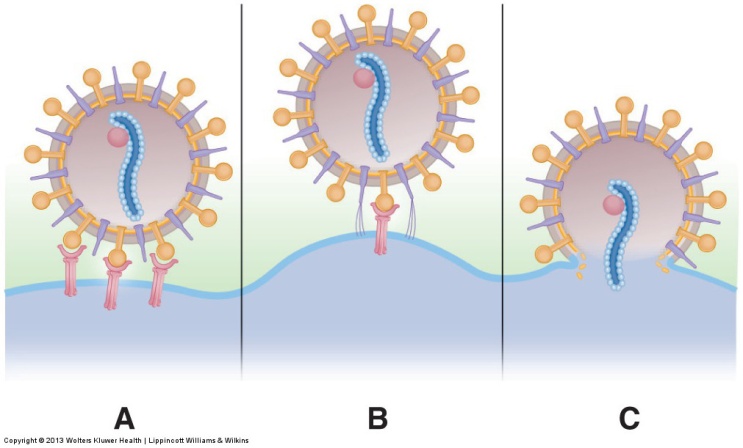
****

**Репликација вируса**

Вирусна репликација обухвата инфекцију осетљиве ћелије, умножавање вирусне нуклеинске киселине и протеина, склапање вируса и ослобађање. Структурна и генетска разноликост вируса осликава се кроз различите начине умножавања. Вируси могу да модификују ћелијску структуру као и да регулишу активност ћелијских ензима, метаобличких и сигналних путева у ћелији.

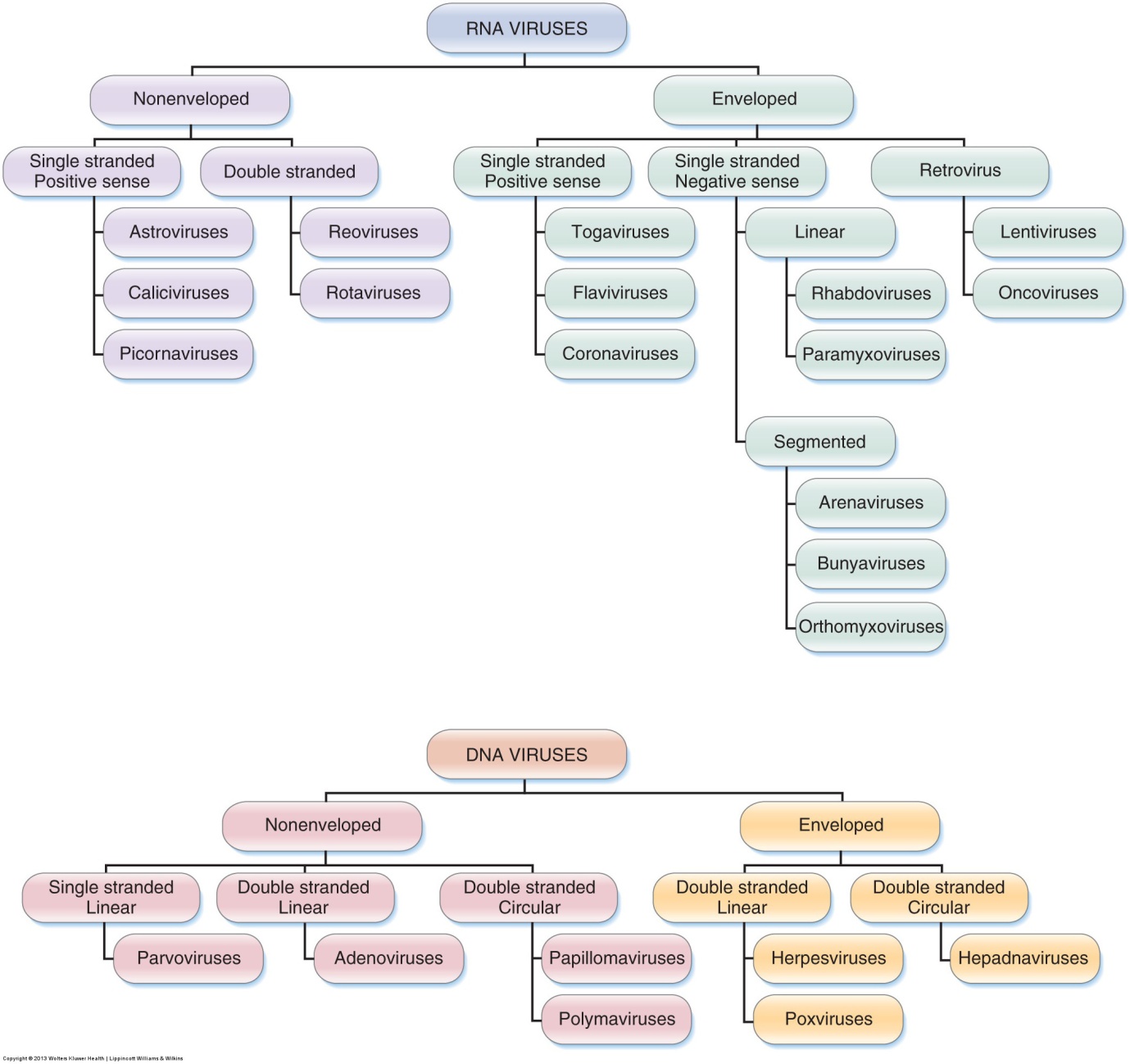
***Адсорпција и пенетрација.***

Први корак у вирусној инфекцији циљне ћелије је везивање вируса за површину ћелије. Овај корак, назван адсорпција, реверзибилан је и резултат је бројних контаката вириона и ћелије. Код вируса са омотачем, протеин за везивање је обично један од оних који штрче кроз сам омотач, као што је хемаглутинин вируса грипа. Неки вируси са омотачем, као херпес вируси, имају више од једног протеина за везивање. Код вируса без омотача, површински делови протеина капсида омогућавају везивање вируса за ћелију. Вируси могу да се вежу за различите молекуле (рецепторе) на површини ћелије. Ови рецептори могу бити високо специјализовани протеини са уско ограниченом ткивном дистрибуцијом, као што је CD4 молекул на Т лимфоцитима или неуротрансмитерски рецептори у ЦНС-у, или могу бити убиквитарне компоненте ћелијске мембране као што су адхезиони молекули, регулаторни протеини система комплемента, фосфолипиди или угљени хидрати. Неки вируси користе више различитих рецептора, што им омогућава да инвадирају различите врсте ћелија током прогресије инфекције. Многи вируси користе различите молекуле за везивање и улазак у циљну ћелију.

Након адсорпције, читав вирион или део унутрашњег садржаја вируса који садржи вирусни геном и вирус-асоциране полимеразе пролази кроз ћелијску мембрану. Улазак вируса са омотачем у ћелију обухвата фузију вирусног омотача са ћелијском мембраном, након чега следи ослобађање нуклеокапсида у ћелију (фигура 3). У неким случајевима, фузија почиње на самој ћелијској мембрани, док у неким вирус улази у ћелију ендоцитозом и настаје фузија омотача са ендозомалном мембраном, унутар ћелије. Вируси без омотача не могу да се фузионишу са ћелијском мембраном. У већини случајева, ови вируси улазе у ћелију ендоцитозом и затим улазе у цитоплазму пробијањем ендозомалне мембране.

Фигура 3. Фузија и пенетрација вируса

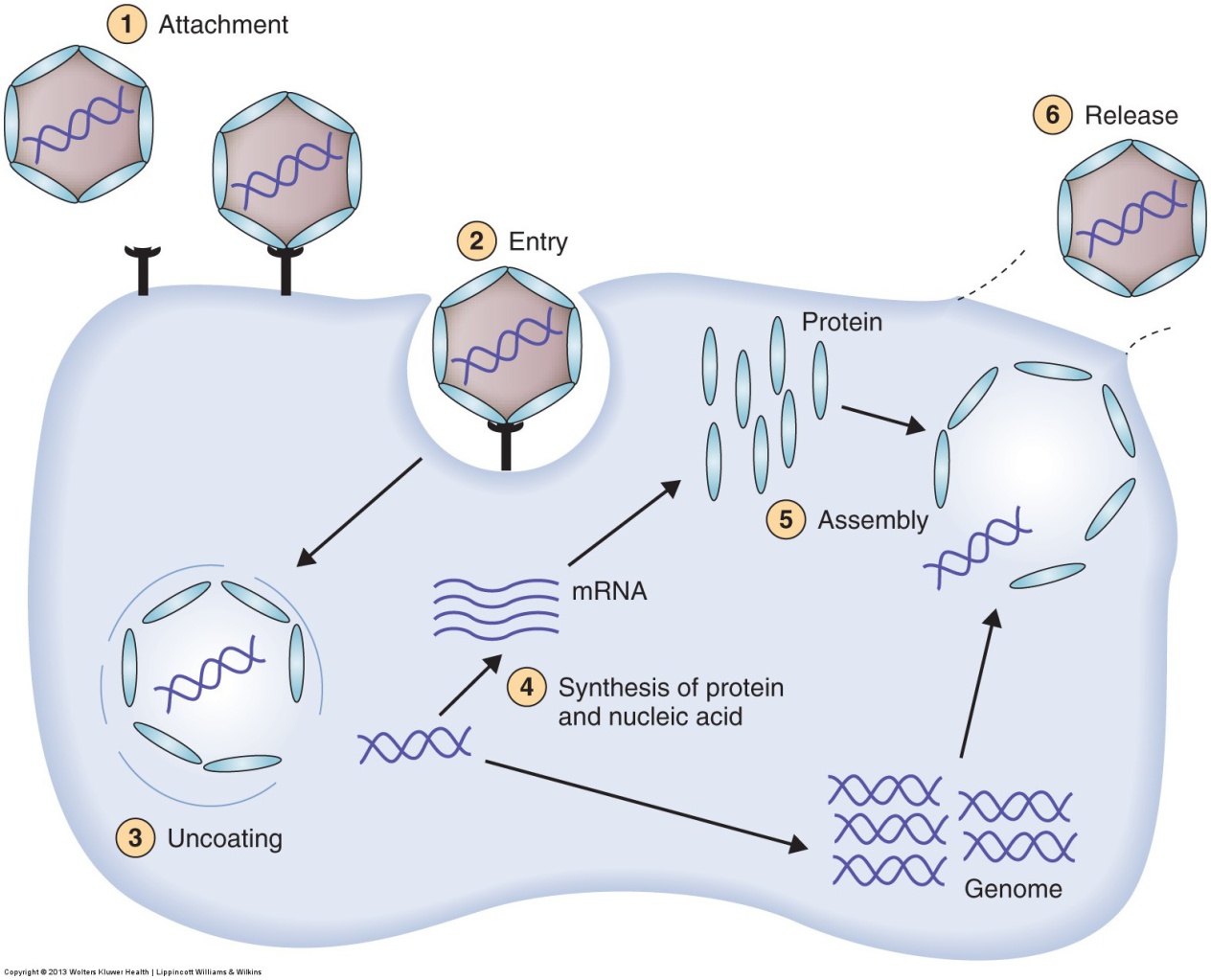
са омотачем



Фигура 4. Класификација хуманих вируса

Следећи корак у вирусној инфекцији је ослобађање вирусног генома. Капсид се уклања и геном постаје доступан ћелијској машинерији за транскрипцију и транслацију. За многе вирусе, процеси пенетрације и ослобађања генома су истовремени.

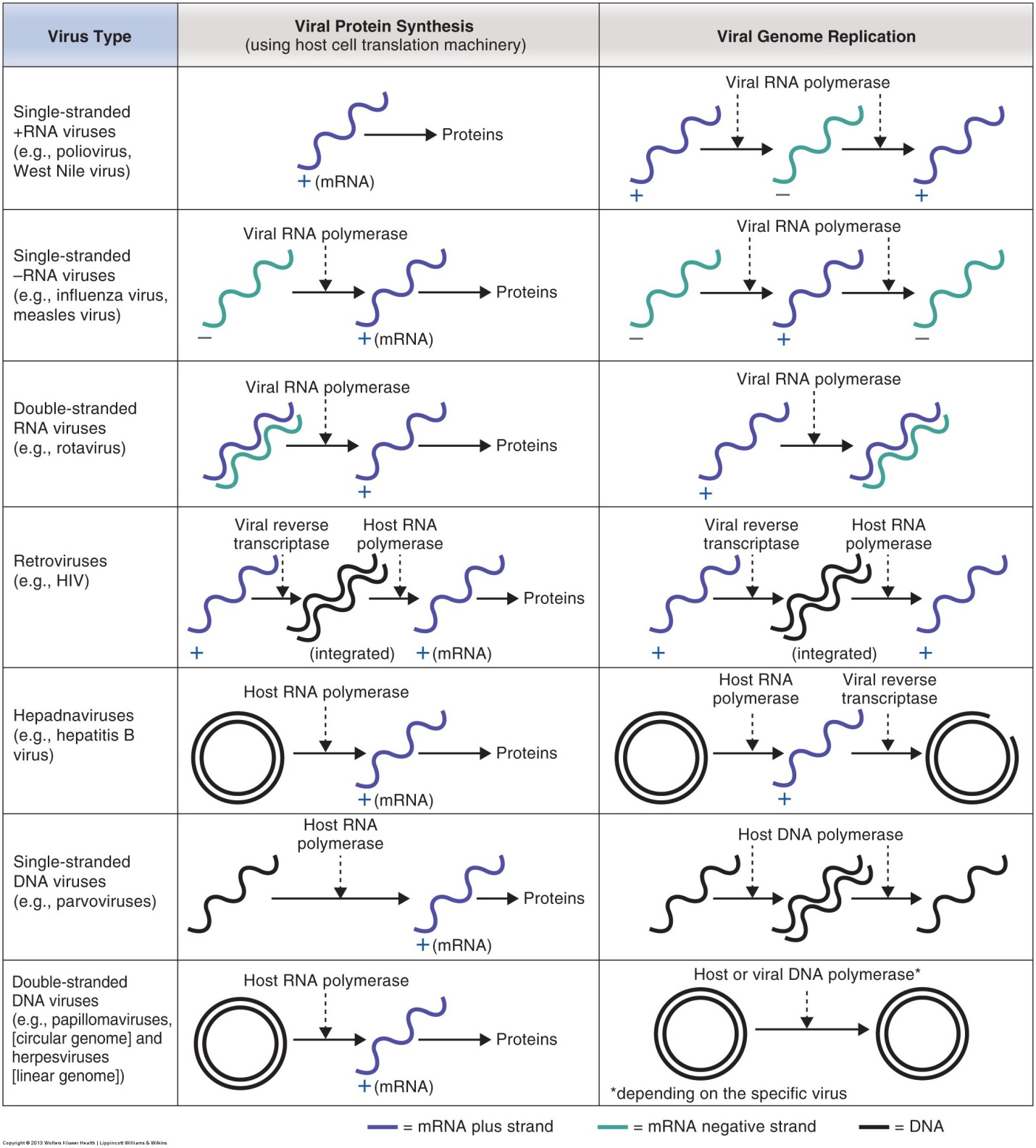
Неким вирусима без омотача потребни су ензими ћелије домаћина за уклањање капсида.



Фигура 5. Животни циклус вируса

***Синтеза вирусних макромолекула***

За синтезу вирусних макромолекула неопходна је транслација вирусне mRNA у вирус-специфичне протеине. Како настаје вирусна mRNA? Вируси који имају двоструку DNA синтетишу mRNA као што то ради ћелија домаћин, користећи DNA-зависну RNA полимеразу. RNA вируси синтетишу сопствену mRNA из RNA, што је потпуно другачији механизам. Вируси користе различите начине да синтетишу вирусну mRNA и, следствено, протеине.



Фигура 6. Репликација вируса

***Вируси са једноструком позитивном RNA***

Најједноставнији механизам транслације јесте када вирусна нуклеинска киселина функционише директно као mRNA. Пример су Пикорнавируси (*poliovirus*) и флавивируси (вирус Западног Нила). Конвенционално, за геноме ових вируса каже се да су **позитивни**. Након уласка у ћелију, вирусна RNA функционише као mRNA и пролази кроз рибозоме- транслација, где настају разни вирусни протеини. Код неких вируса, као што је *poliovirus*, mRNA транслацијом даје један велики полипротеин који се накнадно дели вирусним протеазама у појединачне вирусне протеине. На овај начин, сви вирусни протеини су подједнако експримирани.

Вирусом кодирана RNA-зависна RNA полимераза синтетише комплементарну **негативну RNA**, користећи геномску RNA као шаблон. Затим, новосинтетисана негативна RNA служи као шаблон за синтезу копија геномске, позитивне RNA. Новосинтетисана геномска RNA функционише као mRNA или може бити упакована у нове вирионе.

***Вируси са једноструком негативном RNA***

RNA ових вируса не поседује информације о синтези вирусних протеина, то поседује само комплементарна RNA. Ови вируси користе другачију стратегију за биосинтезу протеина. Геномска негативна RNA користи се као шаблон за синтезу mRNA транскрипта за сваки вирусни ген посебно. Синтеза сваког вирусног протеина засебно је регулисана. Геном се умножава продукцијом целог позитивног јендоструког RNA молекула који служи као шаблон за синтезу нових копија негативне једноструке RNA. Ћелије сисара немају ензиме које од RNA као шаблона синтетишу нов RNA. Овакви вируси садрже RNA зависну RNA полимеразу у вириону, која улази у ћелију домаћина током инфекције.

Неки вируси са негативном RNA (вирус грипа) имају сегментиран геном, који се састоји од неколико RNA молекула. Као и код вируса са несегментираном негативном RNA, транскрипцијом настају јединствене mRNA за сваки вирусни протеин, а не један велики полоцистронски mRNA молекул.

***Вируси са двоструком RNA***

Информација са двоструке RNA прво се преписује на позитивну RNA која функционише као mRNA. Обзиром да је двострука, вирусна RNA не може директно да функционише као mRNA. Вируси са двоструком RNA, као што су реовируси и ротавируси, садрже вирусну RNA-зависну RNA полимеразу која транскрибује једноструке позитивне RNA користећи негативан ланац двоструке RNA као шаблон. Двострука RNA се увек налази у сегментима, од којих сваки транскрипцијом даје одговарајућу mRNA.

***RNA вируси који се умножавају преко DNA посредника***

Ретровируси, као што је HIV, садрже једноструку позитивну RNA, али користе јединствен начин умножавања. Вирусна позитивна RNA служи као шаблон вирусној RNA-зависној DNA полимерази (реверзној транскриптази). Затим се DNA инкорпорира у хромозомску DNA домаћина. Транскрипција интегрисане вирусне DNA, као транскрипција гена домаћина, посредована је ћелијском DNA-зависном RNA полимеразом.

***DNA вируси***

DNA вируси формирају mRNA користећи механизме сличне ћелији домаћину. Код инфекција аденовирусима, херпесвирусима, папиломавирусима и полиомавирусима транскрипција вирусне DNA у mRNA се дешава у једру и посредована је ензимима ћелије домаћина. Транскрипција већине DNA вируса је строго регулисана и резултује синтезом раних, па касних mRNA транскрипта. Рани транскрипти кодирају регулаторне протеине и протеине потребне за репликацију DNA, док касни транскрипти кодирају углавном структурне протеине вириона. Неколико DNA вируса, као што су аденовируси и хумани папилома вируси, индукује експресију протеина ћелије домаћина потребних за репликацију вирусне DNA стимулацијом ћелијског циклуса. На пример, протеин хуманог папилома вируса Е7 везује продукт ретинобластом гена pRB и тако ослобађа транскрипциони фактор E2F који покреће ћелијски циклус. Да би спречио програмирану ћелијску смрт као одговор на непланирано напредовање ћелијског циклуса посредовано Е7 протеином, Е6 протеин индукује деградацију тумор супрeсор протеина р53.

Појединачне mRNA за ране и касне вирусне протеине одговарају секвенцама вирусне DNA названим **ексони**, који су међусобне раздвојени секвенцана названим **интрони**. Транскрипцијом настају RNA молекули са секвенцама индентичним DNA. Незрели mRNA молекули се посттранскрипционо „обрађују“ чиме се уклањају интрони. За многе вирусе, mRNA се синтетишу из преклапајућих региона вирусне RNA. Ово преклапање смањује количину вирусне DNA потребне за кодирање вирусних протеина и представља пример генетске економичности.

Покс вируси су структурно најсложенији међу анималним вирусима, и репликативни циклус им је подједнако сложен. Транскрипција и транслација започињу у цитоплазми ћелије домаћина. Стога, покс вируси не могу да користе RNA полимеразу домаћина, која се налази у једру. Покс вируси имају сопствену DNA-зависну RNA полимеразу која започиње транскрипцију.

**Склапање вириона и ослобађање из ћелије**

Када се синтетишу вирусни геном и структурни протеини, склапа се вирион и излази из ћелије домаћина. Склапање вируса без омотача и нуклеокапсида вируса са омотачем најчешће настаје спонтано, кристализацијом вирусних капсида. Када се формирају капсиди, попуњавају се вирусном нуклеинском киселином. Тако настаје вијабилни вирион.

Вируси без омотача обично се ослобађају током лизе ћелије. Распадању ћелије претходи инхибиција синтезе макромолекула, дезорганизација цитоскелета и промена структуре ћелијске мембране. Разарање мембране прати повећана пермеабилност и ослобађање протеолитичких ензима из лизозома. Ћелија више није у стању да одржава резерве енергије, престаје транспорт храњивих састојака кроз мембрану као и рад јонских пумпи.

Вируси са омотачем обично се ослобађају бубрењем мембране. Овај процес често није леталан за ћелију домаћина. Вирусни протеини се инсертују у ћелијску мембрану и уклањају неке од присутних протеина домаћина, што мења структуру мембране. Вирусни капсиди се тада везују за вирусне М (матриксне) протеине инсертоване у ћелијској мембрани. Многи вируси индукују апоптозу ћелије домаћина, на овај начин. Апоптозу карактерише скупљање ћелије, бубрење мембране, кондензација хроматина и цепање DNA молекула. У неким случајевима апоптоза представља антивирусни механизам који ограничава вирусну инфекцију деструкцијом вирусом инфицираних ћелија, док у осталим случајевима олакшава ослобађање вируса.

**Дефектни вируси**

Неки вируси изазивају болести иако не могу самостално да се умножавају. Умножавање оваквих вируса, као што је хепатитис делта вирус, захтева коинфекцију са помагачким вирусом. Инфекција хепатитис делта вируса зависи од инфекције хепатитис В вируса (HBV). Коинфекција резултује фулминантним хепатитисом, као последица убрзаног умножавања HBV. Са друге стране, дефектни вируси удружени са адено вирусима не убрзавају/погоршавају значајно основну болест помагачких аденовируса.

**Однос вируса и ћелије, типови вирусних инфекција**

Знаци и симптоми вирусне инфекције последица су серије интерреакција вируса и домаћина. Након уласка у ћелију, вирус мора да се умножава и шири у циљна ткива. Једном када дође до циљног ткива, инфицира га и умножава се у њему.

Могућа су три исхода инфекције вирусом: акутна, латентна и хронична инфекција. Током акутне инфекције, вирус се интензивно умножава- репликује. Умножавање резултује умирањем ћелије домаћина која је служила као „фабрика“ за стварање вируса. Примери акутне вирусне инфекције јесу оне узроковане *polio* или *influenza* вирусима.

Сасвим супротне карактеристике има латентна инфекција, током које не настају нове вирусне партикуле. Латентне инфекције, које узрокују DNA вируси или ретровируси, карактерише присуство вирусне DNA или као екстрахромозомске (херпесвируси) или као секвенце интегрисане у геном домаћина (ретровируси). Током раста ћелије, вирусни геном се умножава заједно са хромозомима домаћина. Пример латентне инфекције је инфекција *herpes simplex* вирусом тип 1(HSV-1). Резултат реактивације HSV-1 је повишена телесна температура. Латентна инфекција неким ретровирусима може резултовати малигном трансформацијом ћелије.

Хроничне инфекције се разликују од акутних и латентних јер се вирусне честице ослобађају после акутне инфекције. Карактеристика хроничних инфекције је ослобађање вируса, некад без умирања или оштећења ћелије домаћина. Обично их узрокују RNA вируси. Количина синтетисаних вируса обично је мања него код акутних инфекција. Хроничне инфекције обично су повезане са дефектним имунским одговором домаћина који није у стрању да елиминише инфекцију. Пример хроничне инфекције је хепатитис С, хронична инфекција јетре.

**Путеви уласка вируса у организам домаћина и ширење кроз организам**

Преношење вирусне инфекције са заражене особе на здраву могуће је на више начина. Извор инфекције су акутно оболели или клицоноше; труднице могу пренети вирусе на плод. Трансмисија је могућа директним контактом, као што је сексуални контакт (HIV инфекција) или индиректно, преко средине. Индиректан пренос обухвата феко-оралну контаминацију (проливи узроковани ротавирусима), аеросолом (богиње) или инокулацију 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).

**Улазак кроз респираторни тракт**

Респираторне инфекције се преносе аеросолом (настаје кашљањем и кијањем), назалним секретима или саливом. Кашљањем настаје до 90.000 честица аеросола, а кијањем до 2 милиона. *Ebstein-Barr* вирус (EBV) се обично преноси саливом, а неки респираторни вируси (у установама за децу) се преносе преко контаминираних играчки. Риновируси, изазивачи назеба, најефикасније се преносе контаминираним рукама на очи, нос или уста.

Улазак вируса у организам преко респираторног тракта захтева превазилажење механизама одбране. Респираторни епител је прекривен гликокаликсом и трахеобронхијални мукус може да зароби вирусне честице. Цилијарни епител константно покреће мукус из доњих партија респираторног тракта ка горњим партијама. У плућима, главне компоненете имунског система су сектеротни IgA, NK ћелије и макрофаги.

**Улазак кроз гастроинтестинални тракт (ГИТ)**

Гастроинтестинални пренос настаје када вируси из фецеса контаминирају храну или воду. Фецесом заражене руке, као последица лоше личне хигијене, представљају још један начин преношења ентеричних вирусних инфекција. Гастроинтестинално преношење инфекција је ограничено на вирусе који могу да преживе услове у ГИТ-у. Киселост желудачног сока инактивира вирусе као што су риновируси. Жучне соли могу да униште липидне омотаче бројних вируса, што објашњава зашто је гастроинтестинално преношење инфекција ограничено углавном на вирусе без омотача. Протеолитички ензими и секреторни IgA доприносе антивирусној одбрани. Међутим, капсид неких вируса отпоран на протеолитичке ензиме омогућава преживљавање у ГИТ-у.

Неки ентеровируси, пролазе кроз мукозну баријеру ГИТ-а преко М ћелија, које облажу лимфна ткива ГИТ-а.

**Улазак кроз кожу**

*Stratum corneum* коже представља физичку и биолошку баријеру уласка вируса. Неки вируси пролазе кроз кожу директном инокулацијом уједом инсеката или животиња или механички (игле).

Код вирусних обољења код којих је вектор инсект или инфицирана животиња, циклус болести може бити веома сложен. Умножавање неких вируса у домаћину значајно повећава титар вируса у крвотоку (виремија), толико да омогући да неинфицирани комарац, током крвног оброка, „покупи“ вирус. Некада је пак човек „dead-end“ домаћин јер је виремија ниска и није могућ пренос на комарца.

**Улазак кроз урогенитални тракт (УГТ)**

Сексуална трансмисија кроз слузницу УГТ-а или ректума важан је начин ширења инфекције HВV (хепатитис В), HSV (херпес симплекс), HIV…

**Ширење кроз организам**

За неке вирусе, улазак у организам домаћина, примарна репликација и ткивни тропизам се одвијају у једном анатомском делу организма. Примери оваквих вирусних инфекција су инфекције респираторног тракта изазване ортомиксовирусима, парамиксовирусима или риновирусима, ентеритиси изазвани ротавирусима. Други вируси улазе у организам на једном месту и затим одлазе у различите делове тела. Тада треба разликовати примарну вирусну репликацију близу места уласка у организам и секундарну репликацију у циљним органима и ткивима. Ентеровируси улазе кроз ГИТ и одлазе у ЦНС где узрокују менингитис, енцефалитис или полимијелитис.

**Ширење нервним системом**

Вируси који се дисеминују нервним системом обухватају HSV, беснило, VZV. HSV долази до нерава преко рецептора локализованих близу завршетака симпатичких нервних влакана. Вирус беснила се акумулира у моторној плочи неуромишићне синапсе. Ширење вирусне инфекције нервним системом веома је важно за инфекцију ЦНС-а, али и за ширење инфекције унутар ЦНС-а и из ЦНС-а на периферију.

**Хематогено ширење**

Хематогено ширење је важан механизам дисеминације многих вируса. Период примарне репликације вируса обично прати почетна виремија и може бити асимптоматска или праћена продромалним сисптомима. За ентеровирусе, примарна репликација се одвија у Пајеровим плочама и перитонзиларном лимфном ткиву. Почетна (примарна) виремија често дисеминује вирус до слезине и јетре, где следи репликација у паренхиматозним ћелијама што води секундарној виремији.

**Механизми оштећења ткива у вирусним инфекцијама**

Оштећење ткива у вирусној инфекцији често је последица лизе ћелија механизмима имунског одговора на вирусе. Ћелијска имуност игра важну улогу у оштећењу вирусом инфицираних ћелија. Вирусом индукована имунопатологија може бити последица продукције антитела. Вируси и специфична антитела могу формирати циркулишуће имунске комплексе који се таложе на базалној мембрани у кожи, бубрезима, хориоидном плексусу и зидовима крвних судова. Таложење имунских комплекса индукује оштећење ткива привлачењем и активацјом разних медијатора запаљења. Активација В лимфоцита вирусима може индуковати продукцију антитела која унакрсно реагују и са структурама домаћина које садрже антигене регионе сличне онима код вируса (молекулска мимикрија).

**Дијагностика вирусних болести**

Дијагнозу неких вирусних обољења могуће је поставити на основу карактеристичне клиничке слике (заушке, овчје богиње). У осталим случајевима, на основу клиничке слике може се само идентификовати група вируса- вероватних узрочника. Често је ипак потребна прецизна дијагноза јер већина антивирусних лекова има специфично дејство само на поједине вирусе. За постављање дефинитивне дијагнозе потребна је изолација и идентификација вируса или вирус-специфичних антигена или вирусне нуклеинске киселине у ткивима, телесним течностима.

Изолација вируса из клиничког материјала (узорка) обично подразумева инокулацију у ћелијску културу. На таквој култури се прати цитопатогени ефекат вируса.

Дијагноза се може поставити и серолошки, детектовањем IgM антитела и праћењем титра антитела кроз време (у периоду од 3-4 недеље).

Културе ћелија и серолошки тестови су прилично спори и већина вирусне дијагностике се заснива на директној детекцији вирусних антигена или нуклеинских киселина у клиничким узорцима.

**Антивирусни лекови**

Неки кораци у вирусној репликацији разликују се од нормалних ћелијских процеса те могу бити инхибирани са врло мало или без утицаја на саму ћелију домаћина. Примери ових специфичних просеса су пенетрација вируса у ћелију, декапсидација, синтеза нуклеинских киселина, састављање вирусних честица и излазак вируса из инфицираних ћелија.

**Интерферони**

Интерферони су били први испитивани антивирусни агенси. Истрaживања су показала да се отпорност на вирусну инфекцију може пренети на неинфициране ћелије додавањем медијума из културе инфицираних ћелија. Фактори који омогућавају преношење резистенције на вирусне инфекције су протеини и названи су интерферонима. Интерферони ослобођени из инфициране ћелије индукују резистенцију на инфекције многим различитим вирусима, нису вирус-специфични. Интерферони су присутни у јако малим количинама. Ако се интерферони могу изоловати и прочистити у довољним количинама могу бити ефикасни терапеутски агенси. Данас се велике количине интерферона могу добити технoлогијом рекомбинантне DNA. Бројне клиничке студије су показале да интерферони у терапеутским дозама узрокују главобољу, дрхтавицу, мијалгије, супресију костне сржи. У ствари многи од уобичајених симптома који прате вирусне инфекције последица су дејства интерферона. Интерферони се користе у терапији малог броја вирусних инфекција. Рекомбинантни интерферон се користи у терапији HCV инфекција. Значајни резултати се постижу комбинацијом дугоделујућег облика интерферона и рибавирина. Интерферони делују превасходно на инфекције RNA вирусима.

**Рибавирин**

Рибавирин је аналог пуринског нуклеотида. Инхибира неке DNA и многе RNA вирусне инфекције, укључујући *Influenza* A и B вирусе, *parainfluenza* вирус, *respiratory syncytial* вирус и неке аренавирусе. Рибавирин инхибира репликацију вируса. Трифосфатни дериват рибавирина инхибира вирусом-кодирану DNA зависну DNA полимеразу и вероватно RNA зависну RNA полимеразу. Рибавирин монофосфат инхибира инозин монофосфат дехидрогеназу, смањујући следствено интрацелуларни GTP што ограничава синтезу нуклеинских киселина (и домаћина и вирусних).

Рибавирин се успешно користи у терапији хеморагијских грозница узрокованих Ласа вирусом, тешких инфекција узрокованих RSV.

**Ацикловир**

Ацикловир је прототип антивирусног лека и стандард са којим се упоређују сви други антивирусни агенси. Први је антивирусни лек одобрен за клиничку употребу. Ацикловир инхибира DNA полимеразе неколико хепрес вируса. Да би инхибирао DNA полимеразе, ацикловир мора бити фосфорилисан. HSV кодира тимидин киназу која има јединствену способност да фосфорилише ацикловир много ефикасније од тимидин киназе ћелије домаћина. Тако настао монофосфат фосфорилишу ћелијски ензими до ацикловир трофосфата, који инхибира херпес вирусну DNA полимеразу.

**Амантадин и Римантадин**

Лекови против грипа, амантадин и римантадин инхибирају касне фазе процеса уласка вируса *Influenza*-е А у ћелије домаћина. Они су трициклични амини и нису ефикасни против вируса *Influenza*-е В. Амантадин и римантадин инхибирају јонске канале вируса *Influenza*-е А физички блокирајући проток водоничних јона. Немогућност успостављања киселе средине убрзава разградњу вириона након уласка у ендозоме. Када се терапија започне пре излагања вирусу амантадин и римантадин спречавају појаву клинички манифестне болести у више од 75% случајева. Као пацијената који су терапију започели непосредно након појаве првих симптома грипа, побољшање је уочено код 50%.

Главна употреба ових лекова је у профилактичке сврхе. Дају се особама са повећаним ризиком од тешких инфекција, током епидемије вируса *Influenza*-е А. Особе са повећаним ризиком су старије животне доби и пацијенти са хроничним срчаним и плућним болестима.

**Фамилија *Picornaviridae***

**род *Enterovirus***

***Ентеровируси*** су названи по способности да се репликују у ГИТ-у. Најбоље проучени ентеровирус је полиовирус, узрочник полиомијелитиса. Постоје три антигенска типа или серотипа, полиовируса. Највише епидемија је изазвано типом 1. У остале ентеровирусе спадају коксакивируси, изоловани први пут током епидемије полиовируса у градићу Коксаки, држава Њу Јорк, САД. Еховируси су тако названи јер су први пут изоловани из фецеса особа које нису имале симптоме и вирус се није могао повезати ни са једном болешћу људи. Риновируси, респираторни патогени, данас су класификовани у ентеровирусе на основу генетске хомологије. Род ентеровируса чине 10 врста вируса, од којих су 7 хумани патогени.

Хепатитис А вирус је првобитно класификован као ентеровирус тип 72. На основу биолошких карактеристика, начина репликације данас је овај вирус сврстан у посебан род, хепатовирус.

***Poliovirus***

***Начин преношења*.** Као и већина ентероворуса, полиовируси се екскретују фецесом. У неким „таласима“ инфекције полиомијелитиса, извор инфекције може бити појединац који екскретује велике количине вируса из ГИТ-а. У умереним климатским регионима, „таласи“ ентеровирусних инфекција обично су током лета и ране јесени. У тропским крајевима, болести узроковане овим вирусима су ендемске и јављају се током целе године. Главно улазно место инфекције су уста и пренос јe примарно интерхумани, феко-оралим путем, контаминираном храном или водом.

***Ширење и умножавање***. Након ингестије, полиовируси се репликују у орофарингеалној и интестиналној мукози, највероватније у епителним ћелијама и лимфоцитима. Вирусне честице потом пролазе кроз базалну мембрану, инвадирају субепителна ткива и улазе у крвоток- виремија. Из крвотока, вирус може да се дисеминује у све делове тела. У већини случајева, вирусна репликације не напредује даље од мукоза или почетне виремије. Овакве инфекције пролазе асимптоматски или као блага болест праћена повишеном температуром и главобољом. Инкубациони период код благе болести је око 7 дана. Полиовирус може да настави са умножавањем у мукози и да се шири фецесом недељама и месецима по проласку симптоматске болести. У таласу инфекције у приватној школи у Конектикету (види клинички случај 1), вирус је наставио да циркулише и инфицира нове ученике још неко време. Капацитет вируса да се умножава недељама и месецима након инфекције објашњава разлике у појави симптома код ученика од преко 3 недеља.

Код око 1% инфекција, полиовирус инвадира мозак и кичмену мождину. Вирус може да уђе у ЦНС директно из крвотока или ретроградно преко аксона периферних или кранијалних нерава. Парализе обично наступају 11 до 13 дана након инфекције.

Иако виремија омогућава вирусу приступ свим деловима тела, само мали број органа бива инфициран. Сматра се да у основи овог ограниченог тропизма стоји урођени имунски одговор домаћина. Полио вирус рецептор CD155 неопходан је за улазак вируса у ћелије и умножавање. Иако је овај рецептор експримиран на многим ћелијама, у некима се вирус неће репликовати. Ове ћелије су заштићене од инфекције полио вирусом, продукцијом интерферона. До данас остаје нејасно зашто мозак и кичмена мождина нису заштићени од инфекције истим механизмом.

Полио вируси су прототип вируса са позитивном RNA, што значи да се геномска RNA може транслатирати, тј. да функционише као информациона RNA. Први корак у животном циклусу вируса је везивање вируса за ћелијски рецептор, гликолизирани мембрански протеин назван полиовирусни рецептор (PVR) или CD155. Рецептор везује удубљење, названо кањон, на површини вирусног капсида. Вирион улази у ћелију ендоцитозом и вирусни геном се ослобађа у цитоплазму. Сматра се да CD155 протеин покреће ослобађање вирусне RNA из вириона. Полиовирусна RNA је једнострука и као и већина еукариотских информационих RNA има поли(А) регион на 3` крају. Неуобичајено је да на 5` крају недостаје терминални поклопац, структура типична за многе еукариотске информационе RNA. Уместо тога, 5` крај RNA је ковалентно везан за вирусни протеин назван *VPg*. *VPg* протеин је прајмер за синтезу вирусне RNA, катализовану вирусном RNA-зависном- RNA полимеразом.

Геномска RNA се транслатира на рибозомима везујући се помоћу IRES (од енгл. Internal Ribosome Entry Site) који се налази на 5` крају. Вирусни геном се транслатира у цитоплазми, механизмима ћелијске транслације. Транслацијом настаје један полипептид назван полипротеин. Настанак полипротеина омогућава синтезу многих протеина из једне информационе RNA, што је неуобичајено у еукариотским ћелијама. Полипротеински прекурсор обрађују 2 вирусне протеазе до 4 структурна и 10 неструктурних протеина. Структурни протеини, VP1, VP2, VP3 и VP4 улазе у састав вирусног капсида. Неструктурни протеини обухватају вирусне протеазе, RNA-зависну-RNA полимеразу, *VPg* и друге протеине укључене у синтезу вирусне RNA.

Полиовирусна RNA-зависна-RNA полимераза је ензим који репликује вирусну RNA и не постоји у еукариотским ћелијама. Ензим копира позитивну RNA у комплементарну негативну RNA, која даље служи као матрица за синтезу нових позитивних RNA. Полиовирусна RNA-зависна-RNA полимераза користи вирусни протеин *VPg* везан за остатак урацила (VPg-U-U) као прајмер за синтезу вирусне RNA. Касније током циклуса репликације, када се нагомилавају вирусни структурни протеини, вирусна RNA улази у зреле вирионе. Вирусне честице излазе из ћелије лизом. Под оптималним условима, око 1000 вирусних честица може да се ослободи из једне ћелије. Комплетан циклус умножавања, од везивања вируса за ћелију до ослобађања из ње траје 6-8 сати. Умножавање других ентеровируса протиче на приближно исти начин.

***Оштећење ткива***. Полиовирус је назван литички вирус јер умножавање вируса индукује уништење инфициране ћелије домаћина. Вируси се умножавају у неуронима сиве масе мозга и кичмене мождине. Карактеристична флакцидна парализа мишића екстремитета настаје када инфекција уништи ћелије предњих рогова кичмене мождине. Не зна се да ли ове неуроне уништава само вирусна лиза или и антивирусни имунски одговор домаћина игра улогу. Најтежи облик болести је булбарни полиомијелитис, парализа респираторне мускулатуре настала захватањем продужене мождине инфекцијом. Овај облик болести покренуо је развој „гвоздених плућа“, гломазног претходника модерних респиратора који омогућавају пацијентима да дишу. Морталитет у паралитичким облицима полиомијелитиса је око 50%. Срећом булбарни полиомијелитис се ретко јавља, мање од 0,1% свих полио-инфекција.

У таласу инфекције у школи у Конектикету, једна врста вируса изазвала је спектар различитих болести. Зашто су инфекције полио вирусом често благе и асимптоматске? Величина инокулума, концентрација вируса у крви, вируленца вируса, количина специфичних циркулишућих антитела као и ефикасност урођеног имунског одговора утичу на исход инфекције. Фактори ризика за полиомијелитис обухватају физички напор и повреде. Ови фактори делимично објашњавају да су 9 од 11 заражених студената били активни спортисти. Још један фактор ризика за паралитички полиомијелитис је интрамускуларна инјекција. Повреда скелетних мишића интензивира транспорт преко аксона олакшавајући вирусну инвазију ЦНС-а. Антитела играју значајну улогу у контроли ентеровирусних инфекција, што потврђује и немогућност пацијената са хипогамаглобулинемијом да контролишу и елиминишу инфекцију ентеровирусима.

***Болести узроковане другим ентеровирусима***. Најчешћи изазивачи болести у САД-у међу ентеровирусима су коксакивируси. Они узрокују разне болести, које се разликују међу члановима група А и Б. Вируси обе групе изазивају асептички (небактеријски) менингитис. Група А вируса узрокује херпангину, грозницу која нагло почиње са везикулама или улцерацијама на тонзилама и непцу. Група В вируса инфицира разне органе, нарочито срце.

Већина ентеровирусних инфекција није довољно специфична да би се клинички јасно разликовала. На пример, осип на кожи (егзантем) који узрокују коксакивируси и еховируси не разликују се међусобно.

Већина ентеровирусних инфекција праћена је виремијом, која омогућава приступ многим органима. Тропизам ентеровируса варира. Сви ентеровируси се умножавају у ЦНС-у, али се неки умножавају и у срцу (миокардитис), респираторном тракту (плеуродинија) или у слузницама ока (хеморагијски конјуктивитис). Инфекција новорођенчета може да прогредира у тешку болест, осим ако није заштићено мајчиним антителима. Новорођенче може да се зарази коксаки и еховирусима трансплацентарно или током порођаја, у контакту са фекалним материјалом мајке или контактом са инфицираном особом убрзо после порођаја.

Сматра се да је тип 1 аутоимунског дијабетеса повезан са инфекцијом ентеровирусима. Инфекција коксакивирусом В4 неких сојева мишева може индуковати настанак панкреатитиса. По једној хипотези, иницијална инфекција панкреаса коксаки или еховирусом може да покрене аутоимунску деструкцију бета ћелија код осетљивих особа.

***Дијагноза***. Дијагностика болести изазваних ентеровирусима је велики изазов, јер су симптоми болести општи. Током ендемских месеци, када ентеровируси „циркулишу“ у популацији, често се могу изоловати из ждрела или фецеса особа са или без симптома болести. Ентеровирусне инфекције су сезонске. Тако, случајеви асептичког менингитиса током летњих месеци вероватно су узроковани ентеровирусима.

Идентификација инфекције ентеровирусима се остварује 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.

***Терапија***. Не постоји конвенционална терапија ентеровирусних инфекција, иако се неколико лекова тестира у клиничким студијама. Апликација интравенских имуноглобулина ефикасна је у превенцији оштећења ЦНС-а код имунокомпромитованих пацијената са тешким коксаки или еховирусним инфекцијама.

***Превенција***. Постоје две одличне вакцине против полиомијелитиса. За дизајнирање обе вакцине заслужно је откриће да се полиовирус може узгајати у културама не-неуралних ћелија. Инактивирана формалином, неинфективна Салкова вакцина уведена је у клиничку праксу 1955 и значајно је смањила инциденцу полиомијелитиса. Жива, атенуисана и инфективна Сејбинова вакцина, која се апликује орално, уведена је у клиничку праксу 1961. Убрзо је заменила Салкову вакцину у рутинској примени. Обе вакцине имају својих предности и недостатака.

И Салкова и Сејбинова вакцина индукују хуморални имунски одговор. Како се Сејбинова вакцина прима *per os* инфекција у ГИТ-у осигурава и стимулише продукцију антитела. Атенуисана вакцина имитира имунски одговор на природну полио вирусну инфекцију. Салкова инактивисана вакцина се даје инјекцијом и индукује имунски одговор у циркулацији, али не и у ГИТ-у. Инактивна вакцина штити од симптоматске болести, али полио вирус може и даље да се умножава у ГИТ-у и да се шири на друге домаћине. Сејбинова вакцина је много ефикаснија у спречавању ширења полиомијелитиса јер „прекида ланац“ преношења вирусне инфекције.

У односу на инактивисане вакцине, живе атенуисане имају и много недостатака. Током умножавања Сејбиновог соја полио вируса у ГИТ-у мутације могу да мењају вируленцу вируса. Примаоци вакцине тада имају вирус који може да изазове болест код њих или особа из њихове околине. Ризик да се добије полиомијелитис након вакцинације је 1 случај паралитичког полиомијелитиса на 1,4 милиона првих доза вакцине. Од 1979. до 1999., сви случајеви полиомијелитиса у САД-у настају као последица употребе Сејбинове вакцине. То је био разлог да се од 2000. користи искључиво Салкова вакцина.

Обзиром да постоји само три серотипа полиовируса и да су људи једини познати резервоари вируса, полио вирус је кандидат за ерадикацију.

***Rhinovirus***

Риновируси су најчешће изоловани вируси из људи са благим инфекцијама горњих партија респираторног тракта (назеб) и вероватно најчешћи изазивачи акутних инфекција код људи. Чланови су фамилије *Picornaviridae*, иако су првобитно представљали посебан род јер се доста разликују од ентеровируса. Антигенска разноликост је најважнија карактеристика риновируса, са преко 100 серотипова идентификованих до данас и класификованих у хумане риновирусе А (75 серотипова) и хумане риновирусе В (60 серотипова).

Молекуларна дијагностика (секвенционирање нуклеинских киселина, PCR) омогућила је откриће нових врста риновируса, названих хумани риновируси С (48 типова вируса до данас). Ови вируси још увек нису узгајани на ћелијским културама, што објашњава зашто раније нису откривени.

Разлике у општим карактеристикама риновируса и ентеровируса објашњавају зашто изазивају различите болести. Ентеровируси су веома резистентни на кисели желудачни сок и на жуч, изазивајући инфекције ГИТ-а. Риновируси су осетљиви на желудачни сок који их инактивира. Риновируси се најбрже умножавају на 33°С, температури горњих партија респираторног тракта. Ове карактеристике риновируса нам омогућавају да схватимо зашто инфицирају респираторни а не дигестивни тракт.

***Начин преношења***. Инфекције риновирусима су честе. Једна особа има у просеку једну инфекцију риновирусом у току године, а деца и чешће. Инфекције су чешће у јесен и пролеће.

Инфицирани људи, нарочито деца су једини познати резервоари риновируса. Начин преношења је предмет бројних истраживања. Показано је да се инфекција преноси када људи дирају нос или очи рукама претходно контаминираним (било контаминираним назалним секретим, било преко предмета). Инфекција риновирусом може се пренети и аеросолом. Кијање ефикасно ствара и дисеминује капљице аеросола.

***Колонизација и ширење инфекције***. Када вирус уђе у респираторни тракт, везује се за специфичне рецепторе на епителним ћелијама. Ћелијски рецептор за 91 серотип риновируса, познат и као „велика група“ је интрацелуларни адхезиони молекул 1 (ICAM-1), адхезиони протеин који игра значајну улогу у миграцији леукоцита. Преостали серотипови риновируса, „мања група“, везује се за рецептор VLDL (енгл. Very Low Density Lipoprotein). ICAM-1 везује се за кањон на површини капсида велике групе риновируса на сличан начин као полиовирус везује CD155. VLDL рецептор везује се заравњени део капсида мање групе риновируса. Умножавање риновируса у инфицираним ћелијама слично је већ описаном механизму полиовируса. Још увек није идентификован специфичан рецептор за риновирусе С.

Место примарне инфекције риновируса је епителна површина назалне мукозе. Сматрало се да ослобађање риновируса из инфицираних ћелија убрзава ширење инфекције у епителу. Инкубациони период од почетка инфекције до ширења вируса је 1 до 4 дана. Ширење вируса се смањује након 2-3 дана али остаје детектабилно наредних пар недеља, доста након повлачења симптома. Продужено ширење инфекције током асимптоматског стадијума олакшава дисеминацију у популацији.

***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. Присутне су и респираторне епителне ћелије, неке са антигенима риновируса указујући да су инфициране вирусом. Биопсијом мукозе може се видети едем субепителног везивног ткива са релативно малим бројем леукоцита. Назеб индукује минималне патохистолошке промене у ткиву.

Постоји јасна повезаност тежине болести и количине риновируса у респираторном тракту. Клинички симптоми инфекције риновирусом вероватно нису индуковани цитопатошким ефектом самог вируса, већ су имунопатолошки, последица имунског одговора на вирус. Назални секрет особа са назебом садржи велике количине вазоактивних субстанци, брадикина и проинфламаторних цитокина који регрутују леукоците у инфицирано ткиво. Инфекција риновирусом повећава експресију ICAM-1 на површини ћелије. Како ICAM-1 игра важну улогу у миграцији леукоцита повећана експресија има велики значај у запаљењу дисајних путева.

Већина назеба изазваних риновирусима су благи, мада могу настати секундарне компликације као синузитис или *otitis media*, који су обично изазвани бактеријама и настају јер је блокирано нормално дренирање из синуса или средњег уха. Риновируси могу узроковати болести доњих партија респираторног тракта и погоршање астме. Риновирус је други најчешће изолован вирус из деце, старијих и имунокомпромитованих са пнеумонијом и бронхиолитисом.

***Терапија и превенција***. Током већине риновирусних инфекција, настају неутралишућа антитела у серуму и назалним секретима. Нажалост, ова антитела су ефикасна само у превенцији инфекције тим серотипом. Реинфекција другим серотипом је уобичајена. Дизајнирање вакцине против риновируса није изводљиво јер би требало да обухвати преко 100 серотипова.

*Употреба рекомбинантног интерферона α апликованог назалним спрејом*. Када се апликује 5 дана пре вирусне инфекције, интерферон је био ефикасан у 80% случајева у спречавању болести. Међутим када се даје дуже од 5 дана индукује назалне симптоме сличне назебу. Интерферон α се више не користи јер не може ефикасно да уклони вирус.

**Фамилија *Coronaviridae*, SARS, Covid-19**

Коронавируси су фамилија вируса са омотачем и позитивном RNA за коју се зна задњих 30 година да узрокује значајна обољења. Испитивања током 60-их и 70-их година прошлог века потврдила су способност вируса да изазове прехладу.

Истраживања на животињама показала су да коронавируси могу „проћи“ кроз брзе генетске промене са променама у клиничкој слици. Ови експериментални налази потврђени су током пролећа и лета 2003., открићем да је нови хумани коронавирус узрок тешког акутног респираторног синдрома- SARS (енгл. Severe Acute Respiratory Syndrome). Неколико месеци од откривања вируса у југоисточниј Кини, показана је распрострањеност широм света као и потенцијал за висок морталитет са значајним економским и друштвеним последицама.

Коронавируси слепих мишева не изазивају болести својих домаћина указујући да су могући резервоари за ширење инфекције на друге врсте. Сматра се да је SARS животињски вирус из слепих мишева.

Коронавируси садрже једноструку позитивну RNA, која за потребе репликације синтетише сет субгеномских информационих RNA које се користе за транслацију структурних и других вирусних протеина. У ове сврхе, коронавируси користе RNA-зависну- RNA полимеразу која може да скаче дуж RNA молекула или између два молекула. Полимераза коронавируса има висок степен грешке током рада са великим потенцијалом да прави бројне промене у редоследу нуклеотида, током репликације.

**COVID-19**

*Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2* (SARS-CoV-2) је 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.

***Имунопатогенеза.*** По уласку у респираторни тракт, SARS-Cov-2 се везује за ангиотензин конвертујући ензим 2 (АСЕ2). АСЕ2 је трансмембранска аминопептидаза типа I, присутна у срцу, бубрезима, танком цреву. АСЕ2 се експримиран у плућима претежно у алвеоларним епителним ћелијама, васкуларним ендотелним ћелијама и макрофагима. Други могући механизам везивања за ћелије домаћина је интеракција између спајк (*spike*) гликопротеина и хумане дипептидил пептидазе 4 познате као CD26 рецептор. CD26 је експримиран у многим ткивима као што су бубрези, црева, јетра и плућа, а претежно алвеоларни регион.

SARS-Cov-2 је позитиван RNA вирус. Улазак у ћелије домаћина прати брз репликативни циклус и уништавање ћелија, покретање локалног имунског одговора и подстицање миграције леукоцита на место инфекције. Уништавањем заражених ћелија ослобађају се различити молекуларни обрасци повезани са патогенима (PAMPs), попут вирусне RNA и молекуларних образаца повезаних са оштећењем (DAMPs): *heat-shock* протеини, хијалуронски фрагменти, хепарин сулфат, АТР, нуклеинске киселине и ASC олигомери. Ови молекули се везују за рецепторе за препознавање образаца, као што су Toll-like рецептори (TLR) и стимулишу производњу про-инфламацијских цитокина IL-1, TNF-α, IL-6, IFN-γ у алвеоларним епителним ћелијама и алвеоларним макрофагима што покреће друге механизме урођеног и стеченог имунског одговора. Интерферон типа I промовише унутарћелијску антивирусну заштиту у још здравим ћелијама, спречавајући тако ширење вируса. Цитокини фаворизују акумулацију Т лимфоцита и моноцита, али не и неутрофила на месту инфекције, објашњавајући лимфопенију и неуртофилију у крви близу 80% пацијената са инфекцијом. И целуларни и хуморални имунски одговор против SARS-CoV-2 се покрећу око недељу дана након појаве симптома. CD8+T лимфоцити елиминишу инфициране епителне ћелије, док CD4+T лимфоцити стимулишу активацију и B и CD8+T лимфоцита. Развија се доминантно Th1 тип целуларног имунског одговора праћен појачаном продукцијом IFN-γ, TNF-α и IL-23.

***Клиничка слика.*** Симптоми и знаци уочени код оболелих могу се поделити на респираторне и системске. Оболели се често жале на неспецифичне симптоме као што су температура, малаксалост, кашаљ, главобоља, губитак укуса и мириса, свраб и печење коже. Респираторне манифестације укључују кијање, осећај сувог грла. Системски поремећаји често укључују хипоксију, хемоптизу, лимфопенију, дијареју.

Поред уобичајених клиничких манифестација, документује се већи ризик од венске тромбоемболије. Системски инфламацијски одговор (*Systemic inflammatory response syndrome*, SIRS) сматра се најтежом формом компликације COVID-19. У основи SIRS-а је цитокинска олуја, имунолошка појава током вирусних инфекција која, ако се не заустави, активира каскаду коагулације и комплемента и може допринети отказивању више органа.

Када се неутрофили и макрофаги довољно јако активирају, они почињу да оштећују нормално ткиво домаћина отпуштањем слободних кисеоничних радикала, азот моноксида и лизозомалних ензима. Микробицидални продукти ових ћелија не разликују сопствено ткиво од микроорганизама. Резултат је да, уколико ови продукти уђу у екстрацелуларну средину, способни су да изазову оштећење ткива. Активација неутрофила и моноцита пре изласка из васкуларног корита оштећује ендотелне ћелије и смањује проток крви. Плућа и јетра су посебно осетљиви. Оштећење ендотела плућа омогућава излазак течности из крвних судова у ваздушни простор плућа, Aкутни респираторни дистрес синдром- ARDS (Acute Respiratory Distress Syndrome).

***Дијагноза.*** Детекција антигена или нуклеинске киселине у узорку (брис грла или носа).

**Вируси који изазивају гастроентеритисе (*Rotavirus, Norovirus*)**

***Rotavirus***

***Начин преношења***. Готово свако дете у САД-у инфицира се ротавирусом. Пик инциденце примарне (иницијалне) инфекције ротавирусом у САД-у је између 6 месеци и 2 године старости. Већина људи је било у контакту са вирусом и имуно је на теже инфекције до своје четврте године. Серопозитивне особе поново изложене великом инокулуму вируса или ако су постале имунокомпромитоване могу да добију благу болест. Редитељи деце оболеле од примарне инфекције ротавирусом могу оболети, али ће болест бити са благом клиничком сликом. Повећан ризик од компликација дехидратације која „прати“ вирусни гастроентеритис карактеристичан је за неухрањену децу и одрасле, нарочито у земљама у развоју и старију популацију.

Болести индуковане ротавирусом имају сезонски карактер, са пиком у зимским месецима. У тропским крајевима, ендемске инфекције се јављају током целе године. Други вируси, као што су вирус Influenzae и RSV (Respiratory syncytial virus) такође имају сезонски карактер у умереном климатском појасу, али нису познати разлози за овај феномен. Као и код других вирусних болести, нека деца ће развити гастроентеритис индукован ротавирусом без контакта са симптоматским пацијентом. Болест може настати након контакта са асимптоматским клицоношама. Екскреција ротавируса могућа је недељама пре појаве дијареје и данима након повлачења симптома.

***Колонизација и ширење инфекције***. У ендемским крајевима, инфекције се превасходно преносе контактом, фекооралним путем. Ротавируси се екскретују фецесом (1012 инфективних честица по mm3 столице), а десетак честица је довољно за инфекцију. Ретко се инфекција преноси контаминираном храном и водом. Спекулише се да се ротавируси могу ширити и респираторним путем, аеросолом, што је засновано на примерима епидемија у којима није документован феко-орални пренос и налазима да респираторни симптоми претходе развоју гастроентеритиса, пар дана.

***Структура и умножавање***. Ротавируси имају двоструку RNA, чија структура подсећа на двоструку DNA. Још једна битна карактеристика је сегментиран геном (као и ортомиксовируси). Вирусне честице имају икозаедарну структуру са унутрашњим и спољашњим капсидом. Два протеина спољашњег капсида, хемаглутинин (VP4) и гликопротеин (VP7) индукују настанак неутралишућих антитела.

Капсид садржи 11 сегмената двоструке RNA као и вирусну RNA- зависну RNA полимеразу (транскриптазу) за транскрипцију појединачних RNA сегмената у информационе RNA. Ензими нису присутни у ћелијама животиња и морају се унети са вирионом током инфекције. Већина врста ротавируса захтева активност протеаза да би постали инфективни. Улазак вируса у ћелију појачава протеолиза VP4 протеина спољашњег капсида. Вирус се умножава у цитоплазми ћелије домаћина, 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.

На основу антигенских карактеристика разликујемо 6 група ротавируса (А до Ф).

***Оштећење ткива***. Ротавируси изазивају бројне болести од асимптоматских инфекција до тешких дијареја са потенцијално фаталном дехидратацијом. Тешки гастроентеритиси обично се јављају код деце од 6 до 24 месеци. Инфекције обично имају дводневни инкубациони период. Повраћање често претходи дијареји, 2-3 дана. Воденасте столице могу трајати 3-8 дана код деце. Повишена телесна температура и грчеви у стомаку су чести симптоми. У столици пацијената обично нема еритроцита нити леукоцита.

Нађене су морфолошке промене у биопсијама слузокоже горњих партија танког црева код деце са гастроентеритисима индукованим ротавирусом. Међу карактеристичним променама су скраћење и атрофија вила, мононуклеарни инфилтрат у Lamina propria-и. Инвазија вируса узрокује деструкцију ћелија које замењују нове, незреле ћелије без вируса. Овај процес узрокује дијареју из најмање 4 разлога. Прво, незреле ћелије имају смањен капацитет апсорпције воде и минерала. Друго, незреле ћелије имају смањен капацитет продукције дисахарида, што резултује малабсорпцијом карбохидрата. Треће, вируси индукују продукцију протеина који функционишу као ендотоксини и стимулишу секрецију минерала и воде у лумен ГИТ-а. Четврто, активира се ентерични нервни систем.

Код деце млађе од 6 месеци, дијареја је ретка, осим код превремено рођене деце која могу да се инфицирају у породилиштима. Одрасли углавном развијају благе или асимптоматске инфекције ротавирусима. Симптоми постају интензивнији када је инокулум велики.

Хронична дијареја и продужено клицоноштво карактеристично је за децу са Т- ћелијским имунодефицијенцијама или особе на имуносупресивној терапији.

***Дијагноза***. Обзиром да већина вируса узрочника гастроентеритиса слабо расте у ћелијским културама, у дијагностици се најчешће користе есеји који детектују вирусне антигене у столици.

***Терапија и превенција***. До данас, 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. Жива, атенуисана вакцина индукује протективни имунски одговор без индуковања болести. Ротавируси људи, крава, оваца или мајмуна испитивани су као кандидати за вакцину. 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.

**Род *Norovirus***

***Norwalk* вирус**

*Norwalk* вирус је прототип норовируса, раније званих *Norwalk*-у слични вируси. Норовируси су чланови фамилије *Caliciviridae*, рода *Norovirus*. Именовани су по географским подручјима где су настајале епидемије (Хаваји, Снежне планине и Црна Гора агенс) и веома су разнолики. Ови вируси изазивају епидемије са инкубационим периодом од 1-2 дана након излагања извору инфекције. Сезонски пик инфекције је током зимских месеци, али инфекција се шири и током године. Норовируси су изузетно стабилни у спољашњој средини и могу се преносити контаминираном храном или водом као и директним контактом. Често се преноси феко-оралним путем, а могућ је и пренос аеросолима, након повраћања.

Норовируси инфицирају особе свих доби, али ипак најчешће су инфекције код одраслих и школске деце. Ипак, обољевају и прешколска деца и после ротавируса представљају други узрок дијареја код деце. Обзиром на смањење инциденце ротавирусних инфекција, због вакцинације, норовируси могу постати најчешћи разлог гастроентеритиса код деце. Честе су асимптоматске инфекције и вирус се може ширити дуг период (3-6 недеља) након повлачења симптома болести.

Постоје два главна механизма одговорна за заштиту од инфекције норовирусима: генетска предиспозиција и стечена имуност (серумска антитела која блокирају везивање Норовируса за антигене крвних група.

***Репликација и оштећење***. Хумани Норовируси не могу се култивисати у лабораторији. Гастроентеритиси индуковани норовирусима су углавном благи и самолимитирајући. Болест може да траје од 24 до 48 сати. Детектоване су бројне клиничке манифестације код одраслих заражених овим вирусима, од повраћања и дијареје до само повраћања или само дијареје. Уобичајена клиничка слика подразумева мучнину, грчеве у стомаку, дијареју, повраћање и општу слабост. Дрхтавица и грозница су ретки симптоми, као и крваве дијареје. Пролонгирани гастроентеритиси (месецима или годинама) могу настати код имунокомпромитованих пацијената. Биопсије танког црева указују на присуство вила у илеуму и проксималном јејунуму на неоштећеном мукозом. Перисталтика је успорена а детектована је и малабсорпција масти, ксилозе и лактозе.

***Терапија и превенција***. Не постоји специфична терапија за болести индуковане Норовирусима. Симптоми болести обично пролазе без компликација и орална надокнада течности и електролита је обично довољна. Код тежих случајева повраћања и пролива, потребна је парентерална надокнада течности. Испитују се вакцине против Норовируса.

**Фамилија *Adenoviridae***

***Опште карактеристике***. Вириони аденовируса су честице без омотача са икозаедарном структуром. Појединачне капсомере (хексони и пентони) лако се уочавају електронским микроскопом. Пентони су локализовани на теменима икозаедра вириона и поседују влакна која дају вириону карактеристичан изглед. На хексомима и пентонима нађене су антигенске детерминанте које карактеришу различите серотипове. У вириону, вирусна DNA је повезана се позитивно наелектрисаним протеинима названим језгро. Ови протеини имају улогу у организацији вирусне DNA и неутрализацији њеног негативног наелектрисања, на сличан начин као хистони у хроматину ћелије домаћина.

Геном хуманих аденовируса чини линеарна двострука DNA од 30000 до 36000 базних парова, зависно од серотипа. Сваки од DNA ланаца је ковалентно везан својим 5` крајем за протеин (терминални протеин или ТР) који игра важну улогу у репликацији вируса.

Гени аденовируса са повезаним функцијама обично су груписани у геному и експримирани заједничким промотером. Оваква организација унутар DNA пронађена је и код других вируса (нпр. папиломавируси). Груписање гена чини механизме координисања експресије гена, чије су функције потребне истовремено, економичнијим. Пример груписања гена у аденовирусима јесу они чији продукти интерреагују са имунским системом домаћина (гени раног региона 3; Е3), учествују у посттранскрипционим догађајима (Е1В и Е4), учествују у репликацији вирусне DNA (Е2) и формирају вирион или су укључени у његово склапање (L1-L5).

***Начин преношења***. Инфекције аденовирусима су широко распрострањене. Већина инфекција карактеристична је за детињство: 75% пре 14 године живота, а готово половина свих инфекција пре 5 године. Већина инфекција захвата или респираторни или гастроинтестинални тракт, готово подједнако. Иако се већина пацијената потпуно опорави од инфекције, 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.

***Колонизација и ширење***. Већина инфекција аденовирусима настаје излагањем аеросолима или инфицираним телесним течностима као што је салива (за респираторне инфекције) или контактом са храном или водом или површинама контаминираним фецесом (за ентеричне инфекције). Место иницијалне репликације вируса најчешће је орофаринкс. Директна инокулација вируса у око може такође да индукује инфекцију.

Након локалне инфекције у епителу, настаје виремија и следствено ширење вируса у друге делове тела, крвотоком. Патогенеза инфекције варира, у зависности од захваћеног органа. 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.

***Репликација аденовируса***. Везивање и пенетрација. Аденовируси се везују за рецепторе на ћелијама домаћина преко влакнастог протеина. За већину аденовируса, рецептор је члан имуноглобулинске фамилије протеина назване CAR (енгл. coxsackievirus and adenovirus receptor). Након везивања, комплекс вирус-рецептор мигрира у удубљења обложена клатрином, која формирају ендозоме који преносе вирусне честице у ћелију. Након уласка у ћелију, pH у ендозомима се снижава и пентони се скидају са вирусне честице. Конформациона промена вируса индукује руптуру мембране ендозома што омогућава вирусним честицама да пређу у цитоплазму, мигрирају у једро и вежу се за протеине на нуклеарним порама. Језгро вируса улази у једро, остављајући ван једра остатак капсида.

Експресија гена. Све DNA вирусе карактерише привремена експресија гена, што подразумева да се вирусни гени експримирају у више раздвојених фаза, а сваку карактерише синтеза специфичног сета протеина. Оваква регулација експресије гена доприноси ефикасности животног циклуса вируса. Код аденовирусних инфекција, синтеза протеина потребних за репликацију вирусне DNA претходи синтези протеина који формирају вирусну честицу. Овакав след догађаја осигурава акумулирање великог броја копија вирусне DNA пре њиховог паковања у капсиде. Код аденовируса, експресија гена пролази кроз три фазе: непосредно рана, рана и касна фаза.

Репликација DNA. Репликација DNA вируса ослања се добрим делом на репликативну машинерију ћелије домаћина. Аденовируси користе и специфичне протеине кодиране вируснном DNA и протеине домаћина у репликацији.

Склапање вириона. Када се акумулира довољно протеина капсида почиње склапање вириона. Почиње формирањем хексона и пентона (капсомере). Пентони се склапају спонтано, док склапање хексона захтева ангажовање протеина који не улазе у састав вирусне честице- протеинске скеле. Хексони и још неке компоненте вириона формирају празне вирусне честице у које касније улазе DNA и протеини језгра. Затим се за капсид везују пентони и влакнасти протеини. Након формирања комплетног вириона, аденовируси излазе из ћелије, лизом. Вирусне протеазе и аденовирусни протеин смрти учествују у деструкцији ћелије домаћина и ослобађању вируса. Ослобођени вирус може да се веже са суседну ћелију или у удаљена ткива, крвотоком.

***Оштећење ткива***. Уобичајени симптоми респираторне инфекције аденовирусом личе на прехладу, са назалном секрецијом, запаљењем горњих партија респираторног тракта и кашљем. Системски симптоми: дрхтавица, главобоља, малаксалост и повишена температура су уобичајени. Конјуктивитис је такође чест симптом. У тежим случајевима, развија се пнеумонија. Различити серотипови дају различите клиничке манифестације. Серотипови 1, 2, 5 и 6 су ендемски у већини крајева и око 80% младих има неутралишућа антитела на ове типове аденовируса. Серотипови 4 и 7 су повезани са тежим респираторним инфекцијама- акутна респираторна болест.

Аденовируси су значајан узрочник акутних болести ГИТ-а код деце. Многи серотипови аденовируа присутни су не само у столици оболелих већ и здравих људи. Аденовирус тип 12 повезује се са патогенезом целијакије (глутен ентеропатије), због хомологије Ad12 раног протеина и глијадина-α.

Мање чест од респираторних и гастроинтестиналних болести је конјуктивитис индукован аденовирусом. Благ „базенски конјуктивитис“ највероватније је узрокован инфекцијом аденовирусом.

Веома су честе латентне инфекције аденовирусом, као и „повратак болести“ код имунокомпромитованих особа.

***Интеракција са имунским системом домаћина***. Аденовируси поседују неколико гена који имају улогу у избегавању антивирусног одговора домаћина. Антивирусни одговор је посредован ћелијским механизмима: уништавање инфицираних ћелија цитотоксичким Т лимфоцитима. Они имају рецепторе за специфичне комплексе вирусних пептида везане за МНС молекуле I класе, на површини инфицираних ћелија. Аденовируси индукују резистенцију на апоптотске сигнале са ћелија имунског система. Фактор некрозе тумора α TNF-α кога продукују активирани макрофаги и Fas лиганд кога експримирају многе ћелије имунског система могу да индукују програмирану смрт инфицираних ћелија. Аденовируси „продукују“ протеине који блокирају апоптотске путеве у ћелији покренути било којим од наведених начина. Такође, аденовируси посредују у уклањању мембранских рецептора за Fas лиганд.

Антивирусну одбрану чини и тзв. антивирусно стање ћелије индуковано интерфероном α и интерфероном β. Наведени интерферони спречавају синтезу протеина у инфицираним ћелијама инактивацијом транслаторне машинерије у ћелији. Главни инхибитор транслације је ћелијски протеин PKR кога активира двострука RNA присутна у цитоплазми инфицираних ћелија. Аденовируси блокирају ефекат интерферона и следствени прекид транслације, преко малих RNA молекула (VA RNAs), које кодирају вирусни гени. VA RNAs се везују за PKR протеине и инхибирају њихову активност, и тако одржавају транслаторну машинерију функционалном.

Многе вирусне инфекције активирају системе за поправку DNA, које нормално покреће оштећење генетског материјала, а ови системи редукују размножавање вируса. Аденовируси инактивирају ове системе у ћелији протеолитичком разградњом.

***Онкогени потенцијал***. Аденовирус тип 12 први је DNA вирус са потврђеним канцерогеним потенцијалом код животиња. Уследила су интензивна испитивања потенцијалне улоге аденовируса, и других DNA вируса, у канцерогенези, код људи. Данас знамо да су неки DNA вируси (папиломавируси) узрочници хуманих карцинома, али нема убедљивих доказа о вези аденовируса и хуманих тумора.

***Аденовируси као вектори за пренос гена***. Вирусне честице ефикасно уносе стране нуклеинске киселине (вирусни геном) у живе ћелије. Ова особина се користи за уношење невирусних гена у животиње и њихове ћелије. Сматра се да су аденовируси међу најобећавајућим векторима за инокулацију страних гена у ћелију.

Током развоја безбедне и ефикасне вакцине за спречавање акутне респираторне болести, развила се идеја о употреби рекомбинантних аденовируса за имунизацију против других патогена. Дизајнирано је неколико каднидата за вакцину базирану на аденовирусима. Сегмент DNA који кодира антиген добијен из патогена, заједно са регулаторним сигналима који усмеравају експресију антигена замењују сегмент аденовирусног генома. Овако добијен аденовирус индукује продукцију и експресију страног антигена у инфицираној ћелији. Вакцине против HIV-a, беснила и маларије индукују снажан ћелијски и хуморални имунски одговор и штите од патогена, у анималним моделима болести.

Друга потенцијална примена аденовируса као вектора је за увођење страних гена у терапијске сврхе. Генска терапија је чест приступ за наследне болести. Поремећај коагулације, хемофилија А настаје због наслеђа нефункционалних алела гена за фактор VIII. Уношење функционалног гена за фактор VIII у одговорајуће ћелије може да поврати функцију овог фактора и самог процеса коагулације.

Још једна обећавајућа примена аденовируса као вектора је терапија тумора. У току су бројне клиничке студије са рекомбинантним аденовирусима дизајнираним да специфично убијају туморске ћелије. Ћелијска смрт се индукује на различите начине испоруком токсичних гена, гена који стимулишу антитуморску имуност.

***Превенција и лечење***. 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.

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.

**Фамилија *Paramyxoviridae***

***Morbili* вирус*,* Респираторни синцицијални вирус(RSV), *Mumps* вирус**

Карактеристике парамиксовируса. Ови вируси имају једноструку негативну RNA. Како људи не поседују RNA- зависну RNA полимеразу, ови вируси морају са садрже сопствену полимеразу. Вирусна RNA- зависна RNA полимераза (велики или L протеин, од енгл. Large) је неопходан за транскрипцију и информационе RNA и позитивне RNA (антигеном) која служи за синтезу негативне, геномске RNA. Вирусна полимераза транскрибује појединачне информационе RNA директно са вирусног генома. Информационе RNA се транслатирају машинеријом за синтезу протеина ћелије домаћина. Антигеном служи као матрица за репликацију новог комплетног, негативног генома који се инкорпорира у вирион, који напушта ћелију пупљењем. Спољашња површина парамиксовируса састоји се од липидног омотача, пореклом из ћелијске мембране ћелије домаћина. Омотач садржи неколико вирусних мембранских гликопротеина који детерминишу вируленцу и ћелијски тропизам. Ови гликопротеини представљају и антигене за заштитна неутралишућа антитела. Површински гликопротеини такође дефинишу антигенске групе неких парамиксовируса, што је важно за развој вакцина.

Парамиксовируси се углавном преносе респираторним путем и узрокују респираторне инфекције ограничене на површинске слојеве епитела, мада је ЦНС циљно ткиво за неке парамиксовирусе, пре свих вирус малих богиња и заушки.

Геном вируса није сегментиран и нису могуће генетске промене настале мешањем генских сегмената (антигенски шифт). Парамиксовируси ретко „подлежу“ рекомбинацији. Генетска разноликост ових вируса могућа је искључиво тачкастим мутацијама, током репликације.

**Вирус малих богиња (Measles)- *Morbilli virus***

*Morbilli* вирус садржи RNA геном који кодира 8 протеина. Геном са налази у хеликоидном нуклеокапсиду са нуклеокапсидним протеинима и фосфопротеинима. Алтернативна транскрипција гена за фосфопротеин (почевши са другог или трећег базног пара) кодира два додатна протеина, названа V и C, који играју улогу у репликацији вируса, патогенези и модулацији имунског одговора домаћина. Матриксни (М) протеин локализован је на унушташњој страни вирусног омотача и неопходан је у процесу склапања вириона. *Morbilli* вирус има два важна мембранска гликопротеина усађена у вирусни омотач и који су експримирани на спољашњој мембрани вириона. Хемаглутинин (Н, од енгл. Hemagglitinin) служи као везујући протеин и везује се за рецепторе на ћелијама домаћина, и F протеин који посредује у спајању вирусног омотача са ћелијском мембраном и олакшава улазак генома у ћелију. F протеин такође омогућава спајање инфициране ћелије са суседном неинфицираном и формирање гигантских ћелија или синциција, карактеристичног цитопатогеног ефекта *Morbilli* вируса. Иако су могуће мутације генома *Morbilli* вируса, само један серотип циркулише људском популацијом. Стога је вакцина против једног серотипа ефикасна у спречавању болести.

***Начин преношења и колонизација***. Особе инфициране *Morbilli* вирусом најзаразније су 2-3 дана пре појаве осипа, а остају заразне до око 4 дана после повлачења оспе. Вирус се лако преноси аеросолом и инфекција се може пренети током кратког боравка у лифту, авиону или другом јавном затвореном простору. Податак да ли је пацијент вакцинисан је веома важан у постављању дијагнозе.

***Ширење и умножавање***. Улазак инфекције у организам обично је инхалацијом или инокулацијом у конјуктиве. Вирус се иницијално умножава у епителу респираторног тракта. Примарна виремија шири вирус до лимфних чворова, тонзила, плућа, ГИТ-а и слезине. Неколико дана касније, наступа нови талас виремије који се поклапа са појавом главних системских симптома и осипом. Вишеструки циклуси репликације и дисеминације обезбеђују инкубациони период од 10-14 дана. Особе инфициране *Morbilli* вирусом заразне су пре појаве осипа, што повећава потенцијал ширења заразе на осетљиве јединке, пре дијагнозе болести.

***Оштећење ткива***. Многе клиничке манифестације инфекције могу се приписати оштећењу епитела и ендотела домаћина цитотоксичношћу вируса. Инфекција епителних ћелија индукује формирање гигантских ћелија, док инфекција ендотелних ћелија узрокује дилатацију и повећану пропустљивост крвних судова. Вирусни антигени су присутни у инфицираним ћелијама и хистопаталошке анализе лезија указују на интензивну инфламацију и мононуклеарни инфилтрат. Имунски одговор домаћина усмерен против вируса такође доприноси оштећењу ткива. Гигантске епителне ћелије су присутне у назалном секрету и конјуктивама. Патогномоничне промене на слузокожи (енантем), Копликове мрље, састоје се из гигантских ћелија окружених мононуклеарним инфилтратом у субмукозном жлезданом ткиву. Инфекцију *Morbilli* вирусом често прати леукопенија. Орган-специфичне компликације као пнеумонија, дијареја и енцефалитис такође могу настати.

Имунски одговор домаћина је важан за елиминисање инфекције. Појава осипа поклапа се са појавом вирус-специфичних антитела (првобитно IgM). Током наредних пар недеља, појављују се вирус-специфична IgG антитела и перзистирају доживотно. Антитела специфична за *Morbilli* вирус играју значајну улогу у елиминацији инфекције. Код осетљивог домаћина изложеног *Morbilli* вирусу, администрација вирус-специфичних антитела ублажава клиничку слику болести. Ипак, ћелијски имунски одговор игра важнију улогу у одбрани. Код имунокомпромитованих особа може се развити пнеумонија гигантских ћелија или хроничан прогресивни енцефалитис, који се доста разликује од енцефалитиса код имунокомпетентног домаћина.

Најважнија карактеристика интеракције *Morbilli* вируса и имунског система је постинфекциона имуносупресија. Велика је веротноћа развоја секундарних инфекција након малих богиња, нарочито бактеријских и вирусних пнеумонија и интестиналних инфекција бактеријама и протозоама. Овакве суперинфекције су много чешће и смртоносније код неухрањених и старијих особа. Имуносупресија повезана са малим богињама такође инхибира одговор на вакцине и кожни туберкулински тест. Авитаминоза, дефицијенција витамина А је нарочито повезана са лошом прогнозом малих богиња у земљама у развоју, и надокнада витамина А побољшава исход болести.

Тачан механизам супресије имунског система домаћина након инфекције *Morbilli* вирусом није познат. Идентификовани су рецептори за *Morbilli* вирус: CD46 (мембрански кофакторски протеин експримиран на епителним ћелијама) и SLAM (од енгл. Signaling Lymphocyte Activation Molecule; експримиран на Т и В лимфоцитима и дендритским ћелијама). Оба молекула преносе јак сигнал након везивања лиганада и интеракција са *Morbilli* вирусом може резултовати слабљењем имунског одговора. Нуклеокапсидни протеин *Morbilli* вируса везује се за инхибиторни рецептор на В лимфоцитима (FcγRII) и зауставља продукцију антитела.

***Дијагноза***. Искусан лекар може поставити дијагнозу малих богиња на основу истoрије болести пацијента и клиничког прегледа. Код осетљивих особа, готово свака инфекција *Morbilli* вирусом је симптоматска. Продромални период од 2-3 дана са грозницом, кашљем и конјуктивитисом, праћен појавом осипа указује на мале богиње. Копликове мрље, мале и светлоцрвене са модрим централним делом, које се могу видети на букалној слузници током овог периода су патогномоничне за мале богиње. Осип који следи шири се од главе ка трупу и почиње као дискретне макуле и папуле које се временом сливају (спајају). Мале богиње постале су реткост у многим деловима света и многи лекари нису упознати са клиничком сликом.

Коначна дијагноза малих богиња поставља се изолацијом вируса у ћелијској култури. Вирус се може наћи у респираторном или конјуктивалном секрету, крви или урину. Култивисање вируса је веома тешко. Данас се у дијагностици масовно користи серологија. Детектују се *Morbilli* вирус- специфична IgG антитела. Методе које детектују вирусни геном (PCR) су веома сензитивне али нису свуда доступне.

***Компликације***. Имунокомпетентне, адекватно лечене особе обично немају компликације или дуготрајне последице малих богиња. Ипак, чак и за овакве пацијенте, акутна инфекција *Morbilli* вирусом није лака болест. Општа слабост и респираторни симптоми су чести. Најчешћа компликација јесу респираторне суперинфекције: пнеумонија, запаљење средњег уха (*otitis media*) и *laryngotracheobronchitis* које обично узрокују *Strep. pneumonie, Stap. Aureus* и *Haemopilus influenza*. Ове инфекције могу завршити фатално ако се не примени адекватна антимикробна терапија. Дијареја је такође честа и, у земљама у развоју, главни узрок морбидитета и морталитета деце. Витамин А обезбеђује побољшање респираторних компликација као и гастроинтестиналних.

Обољења ока могу настати, нарочито код деце са дефицијенцијом витамина А и важан су узрок слепила у ендемским подручјима Африке и Индије. Једно да 10.000 деце са малим богињама развије клинички манифестан енцефалитис који је узрокован запаљенским процесом познатим као акутни дисеминовани енцефаломијелитис. Болест обично нагло почиње грозницом и поремећајем менталног стања. Сматра се аутоимунском демијелинизирајућом болешћу и може настати након многих других инфекција. Многи који „прележе“ енцефалитис узрокован *Morbilli* вирусом имају изражене неуролошке последице, као што је глувоћа или интелектуално пропадање.

Иако изузетно ретко (1 на 1.000.000 случајева), неуролошка компликација малих богиња названа субакутни склерозирајући паненцефалитис (SSPE) може да захвати имунокомпетентну децу. Почетак болести је подмукао, 7-10 година након примарне инфекције, са менталним поремећајима и поремећајем личности. Болест прати прогресивно неуролошко пропадање са често смртним исходом неколико месеци или година касније. Патофизиологија болести није у потпуности разјашњена. Честице *Morbilli* вируса са променама у протеинима омотача изоловане су из мозга оболелих, а вирус-специфична антитела су детектована у ликвору.

***Терапија и превенција***. Основу смањења морбидитета и морталитета од малих богиња представља превенција вакцинацијом. До данас, не постоји ефикасна антивирусна терапија против малих богињња, иако специфични антивирусни имуноглобулини дати брзо након излагања вирусу могу да ублаже болест. Препоручује се давање витамина А деци са малим богињама у високо-ризичним регионима. Витамин А је јефтин и широко употребљив, док су имуноглобулини скупи и усмерени првенствено на превенцију тешке болести код имунокомпромитоване деце.

Жива, атенуисана вакцина против малих богиња значајно је смањила инциденцу малих богиња у свим земљама у којима се употребљава. *Morbilli* вирус је пасажиран (узгајан) у ћелијској култури фибробласта док није постао авирулентан за људе. Иако атенуисан, индукује протективан хуморални и целуларни имунски одговор. Вакцина која је данас у употреби је 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. Присутво мајчиних антитела у циркулацији спречава одговор на вакцину, што представља проблем у ендемским подручјима. Ако се имунизују (вакцинишу) у 12 месеци, већина деце ће проћи сероконверзију, али не и она која поседују мајчина антитела. Ревакцинација ће обезбедити сероконверзију код такве деце.

**Respiratory Sincycial Virus- RSV**

RSV је убиквитарни изазивач инфекција респираторног тракта код деце широм света. И у развијеним и у земљама у развоју, око 75% деце је серопозитивно на RSV већ у првој години живота и готово су сва деца инфицирана до друге године. Болест карактерише бронхиолитис са кашљем, диспнеом и пропратним дисајним звучним феноменима. RSV такође изазива ларинго-трахео-бронхитис или круп и фокалну алвеоларну болест коју је тешко радиографски разликовати од бактеријске пнеумоније. RSV се повезује са астмом, мада се не зна да ли инфекција RSV повећава ризик од астме или је инфекција RSV много тежа и чешћа код деце која имају генетску или физиолошку предиспозицију за астму.

RSV поседује нуклеокапсид, матриксни протеин, фосфопротеин и полимеразу, слично као и *Morbilli* вирус. RSV кодира неструктурне (NS) протеине NS1и NS2, који су укључени у репликацију и модулацију имунског одговора домаћина. RSV има и додатан мембрански гликопротеин, мали хидрофобни SH (од енгл. Small hydrophobic) протеин, непознате функције. Главни површински гликопротеини су високо гликолизирани (G) протеин и фузиони (F) протеин. G протеин омогућава везивање вируса за ћелију домаћина. Рецептор још није идентификован. Различитост G протеина дефинише две антигенске подгрупе RSV. F протеин омогућава спајање вирусног омотача и ћелијске мембране и ослобађање вирусног генома у цитоплазму. F протеин, такође, омогућава спајање две ћелије, још један начин ширења инфекције. F протеин је исти у обе антигенске подгрупе и неутралишућа антитела против F протеина штите од инфекције доњих партија респираторног тракта узрокованих RSV обе подгрупе.

***Начин преношења и колонизација***. Људи су једини познати домаћини за RSV, и флигеове капи лако преносе инфекцију међу људима. Могућа је реинфекција током живота са обично блажом клиничком сликом. Имунитет који остаје након „прележане“ инфекције штити домаћина од инфекција доњих партија респираторног тракта али не тако ефикасно од болести горњих партија. Једна од карактеристка RSV која је зауставила развој вакцине јесу честе реинфекције. Објашњење изостанка трајне имуности још увек не постоји, али могуће је да важну улогу имају антигенске варијације вируса, инхибиција имунског одговора посредована вирусним протеинима и брзо елиминисање IgA из слузница горњих партија респираторног тракта.

У умереним климатским појасевима, инфекција RSV има сезонски карактер, најчешћа је током зимских месеци. У тропским крајевима, инфекција се јавља током читаве године. Готово сва деца имају симптоматску примарну инфекцију, а 40% има знаке захваћености доњих партија респираторног тракта. Хоспитализује се 1-3% оболелих, најчешће оних са другим здравственим проблемима: превремено рођење, кариоваскуларне и плућне болести или имунодефицијенције. Фактори ризика за тежи облик болести су превремено рођење, мушки пол, пасивно пушење, активно пушење.

***Ширење и умножавање***. За разлику од малих богиња, инфекција RSV ограничена је на епител респираторног тракта и не шири се у друге делове тела. Знаци инфекције горњих партија респираторног тракта појављују се пре знакова инфекције доњих партија. Не зна се да ли се инфекција шири фузијом ћелија или аспирацијом инфективних честица. Пик вирусне репликације претходи пику клинички манифестне болести. Деца су инфективна пар дана пре него се разболе. Просечно трајање ширења вирусне инфекције код имунокомпетентне деце износи 12 дана, ширење инфекције је краће код одраслих а много дуже код имунокомпромитованих особа.

***Оштећење ткива***. RSV је цитотоксичан за епителне ћелије респираторног тракта, оштећујући функцију цилија. Некроза ћелија инфицираних RSV може се видети на патохистолошким препаратима. Као и код малих богиња, имунски одговор домаћина игра важну улогу у патогенези болести. Количина вируса у назалном секрету достиже највише вредности тик пре развоја тешке болести. Патохистолошком анализом ткива код тешких облика болести нађен је интензиван инфилтрат леукоцита перибронхијално са едемима који доприносе обструкцији дисајних путева.

***Терапија и превенција***. Не постоји ефикасна антивирусна терапија против RSV. Нуклеозидни аналог рибавирин има инхибиторну активност, *in vitro*, и може се примењивати у терапији имнокомпромитованих пацијената. Међутим, рибавирин не помаже већини деце хоспитализоване због инфекције RSV. Кисеоник и надокнада течности су од изузетног значаја. Бронходилататори имају мали значај. Иако хуморана имуност наизглед доприноси патогенези болести, имуномодулаторни кортикостероиди нису побољшали стање пацијената. Данас не постоји лиценцирана вакцина за RSV. Један од изазова за развој безбедне и ефикасне вакцине јесте и потреба за вакцинисањем веома рано у детињству. Незрелост имунског система деце спречава ефикасан хуморалан одговор на атенуисану вакцину, док више имуногена и мање атенуисана вакцина може да изазове нежељене ефекте- респираторне инфекције. Тешко је постићи савршен баланс атенуисаности и имуногености вакцине. Протеинске субјединичне вакцине су ефикасне за примену код старије деце, али у анималним моделима, ове вакцине индукују Th2 имунски одговор.

Најефикаснија превентивна мера данас доступна за децу са великим ризиком је 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.

***Mumps* вирус**

*Mumps* вирус се убраја у род *parаmyxovirus*-а. Геном вируса је једноланчана негативна RNA. Има двослојну липидну мембрану.

Резервоар вируса је човек. Извор инфекције је секрет из носа и ждрела оболеле особе. Пут преношења инфекције је капљични или директан контакт са оболелом особом.

*Mumps* вирус изазива парототис или заушке. То је акутно инфективно обољење које се карактерише отоком паротидниих жлезди мада могу бити захваћене и остале пљувачне жлезде.  
Улазно место инфекције је слузокожа носа и усне дупље. Вирус затим одлази у регионалне лимфне жлезде. Након тога улази у крвоток (пролазна виремија) одакле се дисеминује у различите органе: паротидне жлезде (вирус је у пљувачки 7 дана пре и 9 дана после појаве симптома), ЦНС, миокард, панкреас, тестиси, јајници. Цитоцидан ефекат вируса индукује запаљење у циљним органима.

***Mumps orchitis (запаљење тестиса)*** - честа локализација ове инфекције, јавља се у пубертету или код одраслих. Почиње веома бурно, са порастом температуре. После 4-5 дана тегобе пролазе. Могуће су последице у виду стрилитета.

Дијагноза заушки поставља се изолацијом вируса из пљувачке, урина, ликвора и идентификацијом серолошким тестовима: ELISA, имунофлоресценција.

**Фамилија *Togaviridae*, род *Rubivirus***

***Rubella* вирус**

Рубела је првобитно сматрана формом малих богиња. То је благо обољење деце и одраслих а често тешка инфекција фетуса. Вирус има несегментирану +RNA, омотач, икозаедарну симетрију, један антигенски тип.

Човек је једини домаћин. Могуће су периодичне епидемије у невакцинисаним популацијама. Прележана инфекција оставља доживотни имунитет.

Вирус се преноси аеросолом. Улазно место је слузокожа горњих партија респираторног тракта. Примарна репликација је у епителу горњих партија респираторног тракта и регионалним лимфним чворовима. Затим следи виремија (до појаве оспе) и дисеминација.

Болест углавном има бенигни ток. Карактерише је 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. Осип почиње на лицу и траје до 5 дана. Одрасле особе могу имати артралгије.

Компликације су ретке. Енцефалопатија се јавља 6 дана након појаве осипа. Карактеришу је главобоља, повраћање, укочен врат, конвулзије. Друге компликације су изузетно ретке: орхитис, неуритис, паненцефалитис. Прогресивни рубела паненцефалитис је ретко обољење и ултимативно се завршава смртним исходом. Обично удружен са конгениталном рубелом.

Конгениталну рубелу карактеришу: губитак слуха, дефекти срца (дуктус артериозус), очни проблеми (катаракта, глауком, микрофталмија), неуролошки проблеми (ретардација, микроцефалија), тромбоцитопенијска пурпура, хепатомегалија, спленомегалија.

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.

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

Превенција: Данас је у употреби жива-атенуисана вакцина која даје доживотан имунитет - један серотип A. Важно је да се жене вакцинишу пре прве трудноће. Вакцина је контраиндикована код трудница. Ако je оболела трудница IgM позитивна- прекид трудноће.

**Фамилија *Poxviridae***

***Variola* вирус**

Највећи и најкомплекснији вируси који се могу видети светлосним микроскопом. Имају комплексну симетрију, овални облик. Језгро и латерална тела. На спољашњој површини налазе се шиљци. Изазивач великих богиња (Variola vera, smallpox).

Човек је једини резервоар вируса. Вариола је врло контагиозно обољење. Вирус је стабилан у спољашњој средини, може дуго опстати на одећи или другим предметима и изазвати инфекцију. Најчешће се преноси респираторним путем. Прележана вариола оставља трајни имунитет. Улазна врата су мукозне мембране горњег респираторног тракта. Примарна мултипликација одиграва се у регионалном лимфном ткиву. Следи пролазна виремија и инфекција ћелија Мо/Мф свуда у организму. Секундарна мултипликација одиграва се у ћелијама Мо/Мф. Секундарна виремија је интензивнија и прати је клинички манифестна болест.

Инкубација траје око 12 дана. Почетак болести је обично нагао, праћен високом температуром, грозницом, малаксалошћу, боловима у мишићима, главобољом. Макулопапулозна оспа се најпре јавља на букалној и назофаренгиалној слузници, а затим и на лицу и телу. Карактеристична дистрибуција лезија – највише су изражене на лицу, а ређе на трупу. Промене на кожи почињу у виду макула, које прелазе у папуле, а затим у везикуле. У другој недељи болести промене прелазе у пустуле, некад хеморагичне. Осушене пустуле прелазе у крусте које опадају остављајући ожиљке. Сличне промене се јављају и на слузокожи усне дупље и горњег дела респираторног тракта. Клиничка слика вариоле, ток и исход зависе од вируленције вируса и имунског статуса оболелог. Болест се може манифестовати као:

Вариола мајор – тежа форма болести, смртност 30-50%

Вариола минор – блажи облик болести, морталитет <1%

Пурпура вариолоса – хеморагични тип, висок морталитет

Малигни тип – лезије у равни коже које се спорије развијају, висок морталитет

Метисазон је једини хемотерапеутик од значаја против Поксвируса, међутим ефикасан је у профилакси, али не и у лечењу већ постојеће болести. Сматра се да је 1977. године вирус искорењен. Људи се више не вакцинишу против овог вируса, тако да се сматра да би се он могао користити као биолошко оружје.

***Фамилија Orthomyxoviridae***

***Influenza* вируси**

***Карактеристике вируса***. Сви вируси *Influenza*-е имају заједничку структуру. Сваки од RNA сегмената је упакован са вирусним нуклеопротеином (NP) и три полимеразе које кодира вирус (PA, PB1, PB2). RNA сегменти су окружени матриксним (М) протеином. Овај комплекс је обавијен липидном мембраном порекла ћелије домаћина у коју су усидрени површински гликопротеини HA и NA. RNA геном вируса *Influenza* А састоји се од 8 сегмената који кодирају 12 протеина. Антитела против унутрашњих протеина једне врсте *Influenza* А укрштено реагују са протеинима свих осталих врста типа А, али не са врстама типа В или С. Вируси *Influenza* тип В или С се доста разликују од вируса *Influenza* тип А (као и међусобно). Вероватно зато што су животињског порекла. Само *Influenza* А вируси имају подтипове, на основу варијације HA и NA молекула. Тренутно је регистровано 16 HA и 9 NA подтипова.

**Антигенски шифт** или **антигенски помак** је последица одабира нових HА/NА протеина из природне популације и одговоран је за настанак **пандемија.** Ова промена резултује појавом нових HА/NА протеина и може се догодити услед:

преуређивања сегментираног генома два родитељска вируса

постепене мутације једног животињског вируса.

Да би настало преуређивање, и вирус кандидат за нову пандемију, обично птичјег порекла, и већ циркулишући људски вирус, тј. H3N2 или H1N1, морају да инфицирају исту ћелију домаћина (свиња). Унутар ћелије, гени оба вируса се размењују, на пример када се H1 замени са H5, што резултује настанком новог вируса.

Током 20-ог века забележена су три таласа антигенског шифта. 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* А вирус, H1N1 подтип постао је и остао доминантан до 1957. Током наредних 11 година, од 1957 до 1968, циркулише H2N2 вирус (Азијски грип), а од 1968, Хонг Конг подтип (H3N2) постаје доминантан. H1N1 вирус се поново појављује 1977 и циркулише заједно са H3N2 вирусом до данас.

Не могу се прецизно предвидети карактеристике нове пандемијске врсте, али ако је прошлост водич за будућност, очекујемо реаранжирање хуманих и анималних *Influenza* вируса и стварање нових пандемијских врста. На пример, 1968., нов HA (H3) заменио је H2 HA, и РВ1 ген је такође промењен. Вероватно су ова два гена преузета из птичјег грипа, док су преосталих 6 гена из H2N2 вируса који је циркулисао хуманом популацијом током претходног периода. 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*-е.

Нови епидемијски сојеви инфлуенце А јављају се сваких 1-2 године, стварањем одабраних тачкастих мутација на два површинска гликопротеина: хемаглутинину (HА) и неураминидази (NА). Имунски одговор на HА/NА антигене подразумева производњу неутралишућих антитела, што је основа за резолуцију инфекције и стварање имунитета у популацији. Варијације антигена настале овим мутацијама онемогућавају везивање неутралишућих антитела, те такви промењени сојеви могу да избегну одбрамбене механизме домаћина, што омогућава да се нови сој вируса шири у неимуној популацији. Ове мутације представљају молекуларно објашњење за сезонске епидемије инфлуенце током зиме у умереним климатским зонама. Овај феномен назива се **антигенски дрифт** или антигенски отклон.

Антигенски дрифт се дешава у *Influenza* А и В вирусима. Дрифт током периода од 3-5 година довољан је да обезбеди нову врсту и да изазове болест. Због антигенског дрифта потребна је нова вакцина сваке године. На почетку 21. века, H3N2 и H1N1 *Influenza* А вируси, као и *Influenza* В вируси су одговорни за болести људи. Током 2010., појавио се нов H1N1 пандемијски вирус. Тако је вакцина 2010/2011 садржала три различите врсте (сезонски H3N2, нови N1N1 и компоненту вируса *Influenza* В).

***Начин преношења***. Инфекције вирусима *Influenza* тип А и В обично трају на северној хемисфери од октобра до априла, са пиковима између децембра и марта. Инфекције *Influenza* С вирусом су знатно блаже и немају сезонски карактер.

***Колонизација***. *Influenza* вируси се преносе флигеовим капима и директним контактом. Кашљање и кијање су најочигледнији начини којима вируси доспевају у ваздух. Иако није познат прецизан механизам преношења вируса, вирус инфицира слузницу горњих и доњих партија респираторног тракта. Инкубациони период обично траје 1-2 дана, и ширење вируса се наставља током наредних 3-6 дана. Виремија и инвазија ткива ван респираторног тракта су ретке.

Вирус *Influenza* инфицира респираторни тракт. Прво инфицира ћелије без цилија. Специфичан рецептор на овим ћелијама је терминална сијалинска киселина везана за галактозу. Исход инфекције зависи углавном од присуства неутралишућих антитела у домаћину и способности вируса да превазиђе механизме урођене имуности (антивирусни одговор интерферонима).

***Ширење и умножавање***. Инфекција ћелије почиње везивањем HA за специфични рецептор (сијалинска киселина са гликопротеином или гликолипидом на површини ћелије) и следствен улазак вируса у ендоцитозну везикулу. НА пролази кроз структурну промену омогућавајући спајање вирусног омотача и ендоцитозне везикуле. Истовремено, М2 протеин који има функцију јонског канала, омогућава улазак Н+ јона из везикуле у унутрашњост вируса, олакшавајући скидање омотача са вируса и ослобађање вирусних генских сегмената у цитоплазму. Процесе скидања вирусног омотача и ослобађања генома инхибирају антивирусни лекови амантадин и римантадин. Затим, вирусни рибонуклеопротеини улазе у једро, где се синтетише вирусна информациона RNA. За разлику од већине RNA вируса, транскрипција и репликација RNA *Influenza* вируса одвија се у једру, а не у цитоплазми. Синтеза вирусних протеина и умножавање вирусне RNA омогућава стварање вирусних рибонуклеопротеина и склапање и пупљење вирусних честица кроз цитоплазматску мембрану. Функција NA је уклањање рецепрора за сијалинску киселину са вирусних честица и ћелијске површине. Овај процес спречава нове вирусе да се вежу једни за друге и за површину инфицираних ћелија. Инхибитори неураминидазе (оселтамивир, занамивир и перамивир) ефикасно спречавају уклањање сијалинске киселине са површине ћелије, спречавајући тако ширење вируса из инфицираних у неинфициране ћелије.

***Оштећење ткива***. Током инфекције вирусом *Influenza*-е, нарушена је функција респираторног епитела самом инфекцијом. Развијају си едеми као последица запаљења, а присутна је и инфилтрација мононуклеара у Lamina propria-у. У тежим облицима болести, патолошки налази указују на хеморагију и безвадушна плућа и некротизирајући трахеобронхитис и бронхиолитис. Касније током инфекције могу настати оштећења алвеола накад са интензивном фиброзом. Директан цитопатогени ефекат је највероватније одговоран за патолошке промене примећене током инфекције, и захваћеност горњих и доњих партија респираторног тракта објашњава већину знакова и симптома болести.

Компликације инфекције вирусом *Influenza*-е обухватају примарну вирусну пнеумонију, секундарну бактеријску пнеумонију и запаљење средњег уха. Рејов синдром код деце повезан је инфекцијом вирусом *Influenza* В и карактеришу га едем мозга и масна дегенерација јетре. Инциденца Рејовог синдрома значајно се смањила као последица смањене употребе аспирина код деце, који је претходно идентификован као кофактор болести.

***Дијагноза***. Лабораторијска дијагноза *Influenza*-е у већини случајева се заснива на изолацији вируса из клиничких узорака, укључујући спутум и брис носа и ждрела. Вирусни антигени се могу детектовати у клиничким узорцима различитим имуноесејима, а RT-PCR се може користити за детекцију вирусне RNA.

***Терапија и превенција***. Грип се често лечи само симптоматски. Данас постоје специфични антивирусни лекови који заустављају репликацију вируса. Амантадин и римантадин су ефикасни само притив *Influenza* А вируса. Ова терапиуја има доста нежељених ефеката. Инхибитори NA као што су оселтамивир и занамивир су ефикасни у терапији и *Influenza* А и В вирусних инфекција, а могу се користити и профилактички. Резистенција на ове лекове постала је проблем код неких врста вируса (H3N2 вируса).

Најисплатививији и најефикаснији модус остаје профилактичка вакцинација. Инактивисана вакцина и жива атенуисана вакцина су данас у употреби. 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.