

**Загальна характеристика групи  
інфекційних хвороб із повітряно-  
крапельним механізмом передавання.  
Грип.**

**Общая характеристика группы инфекций с  
воздушно-капельным механизмом  
передачи.  
Грипп и ОРВЗ**

## ГРИПП И ОРВЗ

**Грипп и ОРВЗ** занимают первое место по количеству случаев заболевания в мире и составляют ежегодно 95% всех инфекционных заболеваний. ( **гриппом** **заболевает ежегодно 15% населения планеты** )

В отличие от гриппа - **ОРВЗ**—( **острые респираторные вирусные заболевания** ) собирательное понятие большого числа респираторных заболеваний, вызываемых более чем **100** вирусами.

**Что же позволило объединить их в одну группу:**

- все они вирусной этиологии
- все они первоначально поражают **эпителий ВДП** ( верхних дыхательных путей ) и сопровождаются **интоксикацией** ( различной выраженности )
- все они передаются **аэрогенным** путем
- все они встречаются повсеместно, могут вызывать эпидемии и пандемии ( **грипп А** )

**Гриппу** принадлежит главная роль среди этой группы заболеваний. Названия болезни происходят:

от французского слова **«gripper»** - нападать , схватывать

от латинского слова **«influenza»** - вторгаться, вливаться

- возбудитель **гриппа А** выделен в 1933 г ( W.Smith )

- возбудитель **гриппа В** в 1940 г.( T. Fransis )

- возбудитель **гриппа С** в 1947г. ( R.M. Taylor )

### **S. Orthomyxoviridae, R.Mixovirus Influenza.**

Сферический вирус размером 80 – 120 нм Сердцевина содержит однонитчатую РНК (-), разделенную **на 8 фрагментов**, (соединенны между собой общей белковой оболочкой, образуя нуклеокапсид) и которые кодируют образование 10 вирусных белков. Покрыт двуслойной липидной оболочкой, на поверхности которой обнаружены 2 главных антигена вируса:

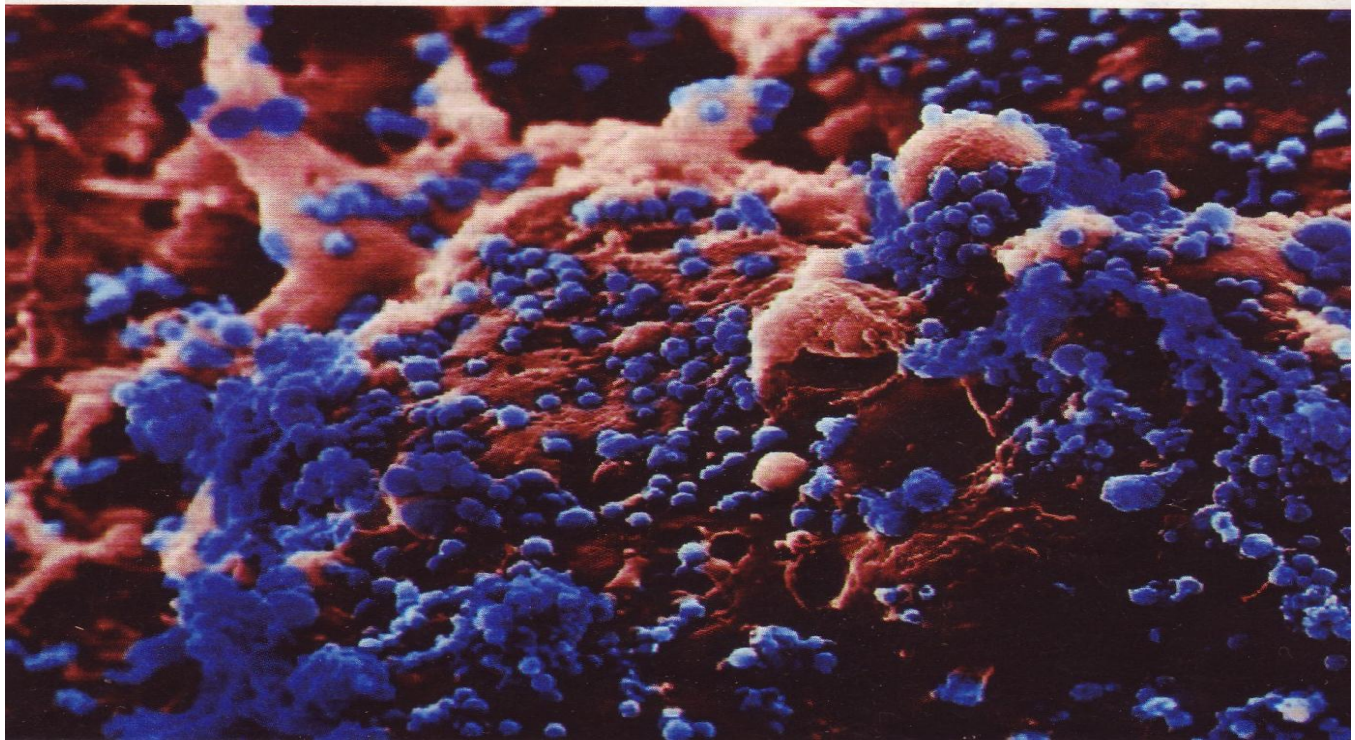
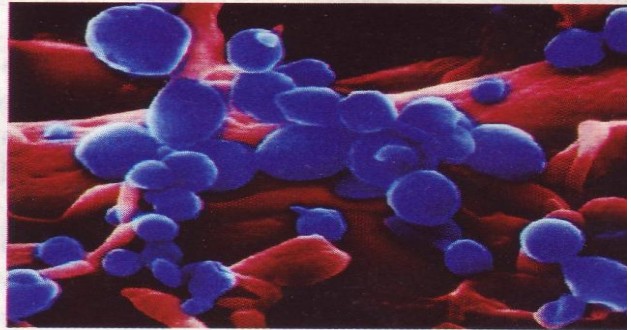
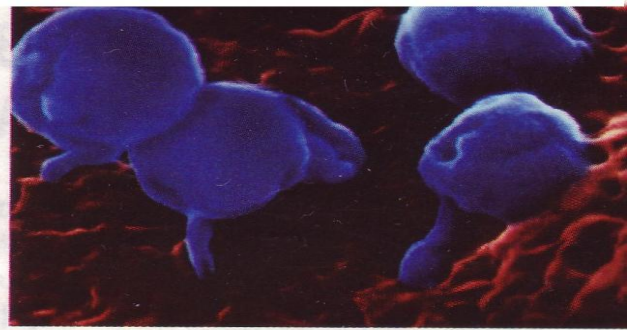
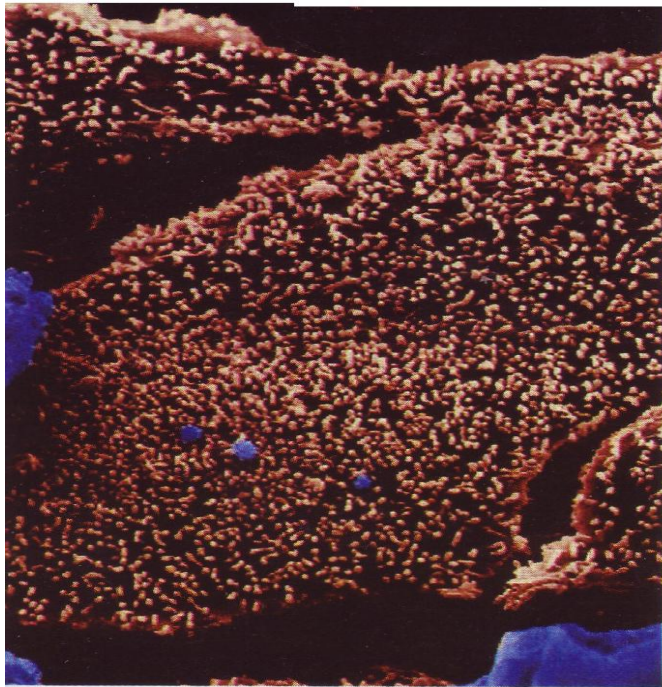
- **Гемагглютинин (H)** – 15 типов ( **H1, H2, H3** – у человека) обеспечивает **присоединение** вируса к клетке !!!
- **Нейраминидаза (N)** - 9 типов ( **N1, N2** – у человека ) обеспечивает **проникновение** вируса в клетку и облегчает **выход** из клетки вирусов-потомков, предотвращая их агрегацию. Вирусы-потомки, выйдя из клетки остаются прикрепленной к ней, пока нейраминидаза не проникнет в их рецепторы и не освободит их. Без нейраминидазы вирусы потомки накапливаются на поверхности клетки.!!
- **Нуклеопротеин (s-антиген)** постоянен по своей структуре и определяет тип вируса ( A, B, C и т.д.)
- **Гемагглютинин и нейраминидаза ( v- антигены )** изменчивы и определяют появление разных штаммов одного вируса !!

# Белки вируса гриппа

Геном имеет 8 сегментов, какие шифруют 10 видов белков

- полимеразы ( P-B1, P-B2, P-A )
- нуклеокапсид ( NP )
- Гемагглютинин ( **HA** )
- нейраминидаза ( **NA** )
- матрикс ( M1 and M2 )
- неструктурный ( NS-1 and NS-2 )

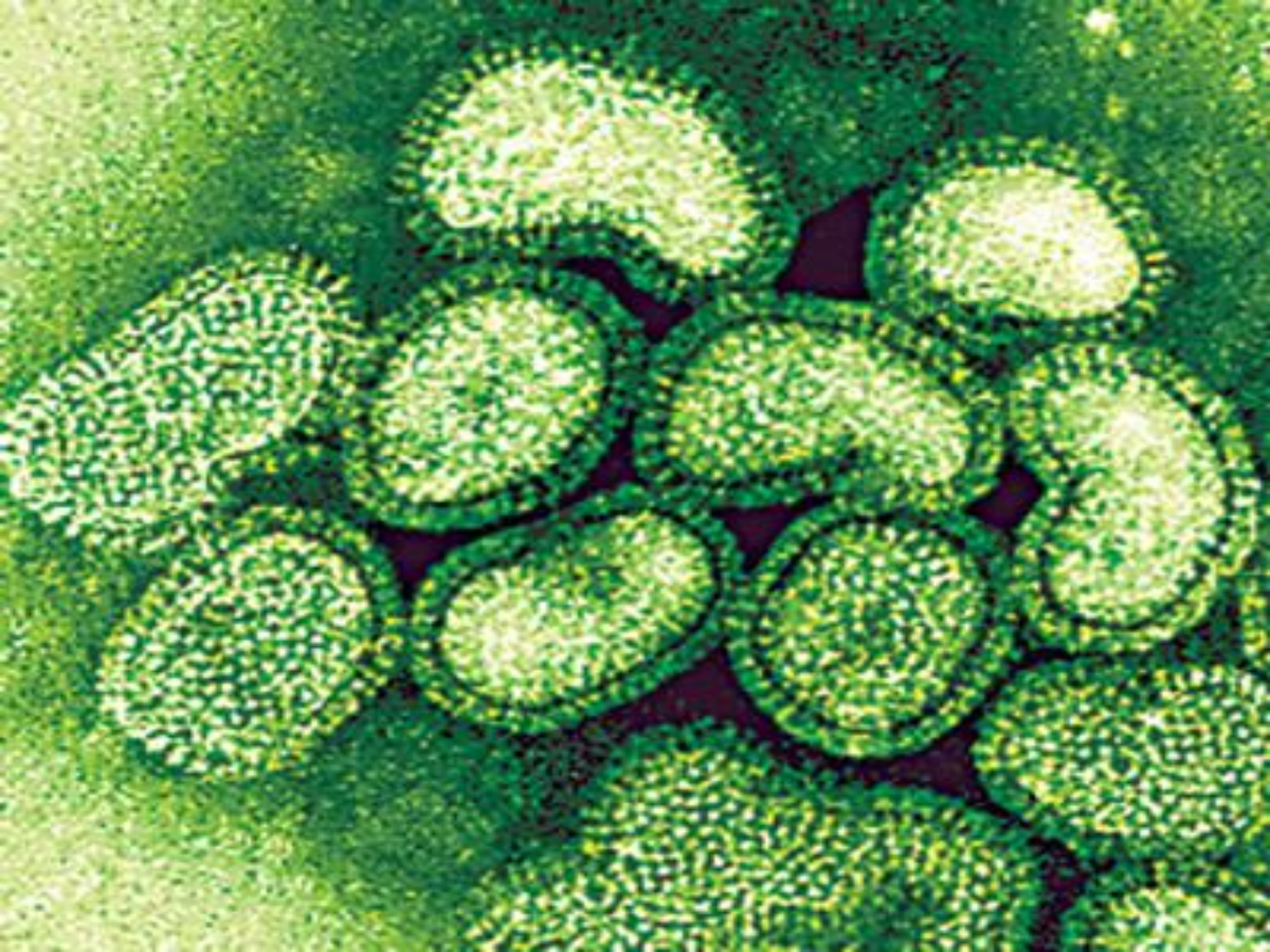




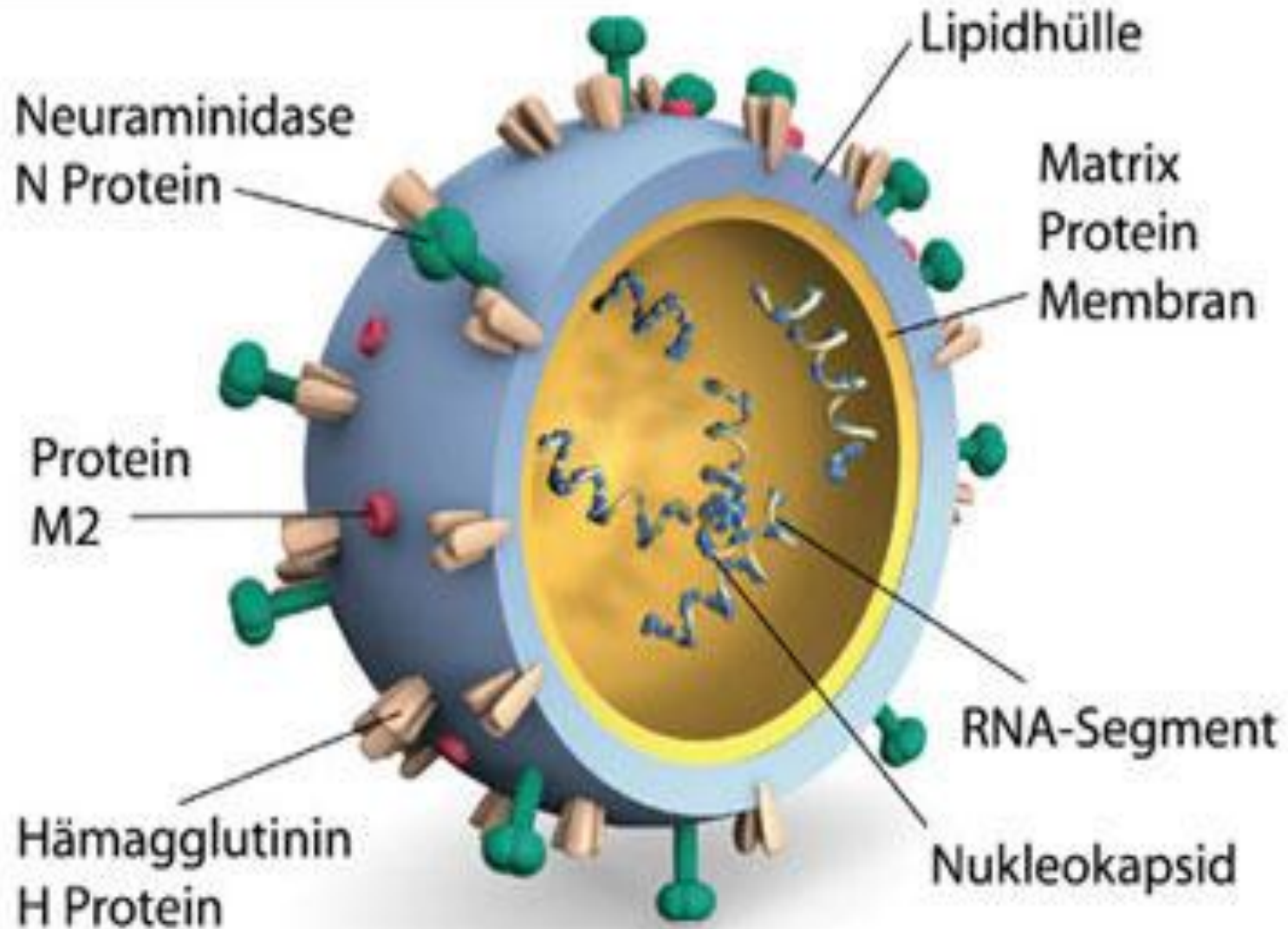




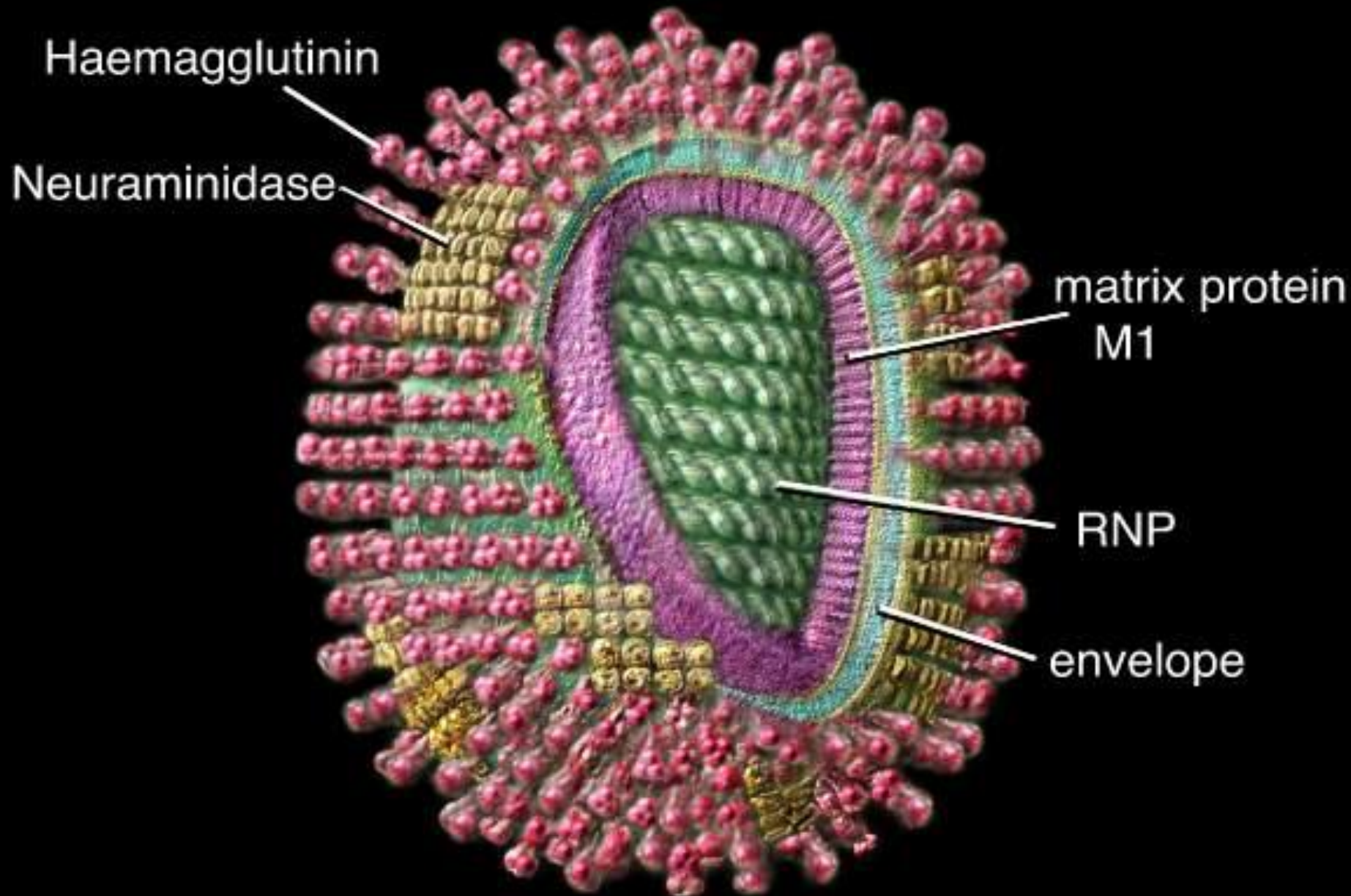








- Virus influenza has- internal proteins ( **M, NP, P1, P2, P3** ) and external ( **H, N,** ) and extracellular proteins ( **NS1, NS2** ) RNA ( - ) – divided on 8 fragments. Size of the virus 100 – 120 nm



Russell Kightley Media [rkm.com.au](http://rkm.com.au)

Вирус гриппа А постоянно изменяется ( **дрейф** ), вызывая **эпидемии** каждые 2 – 4 года,

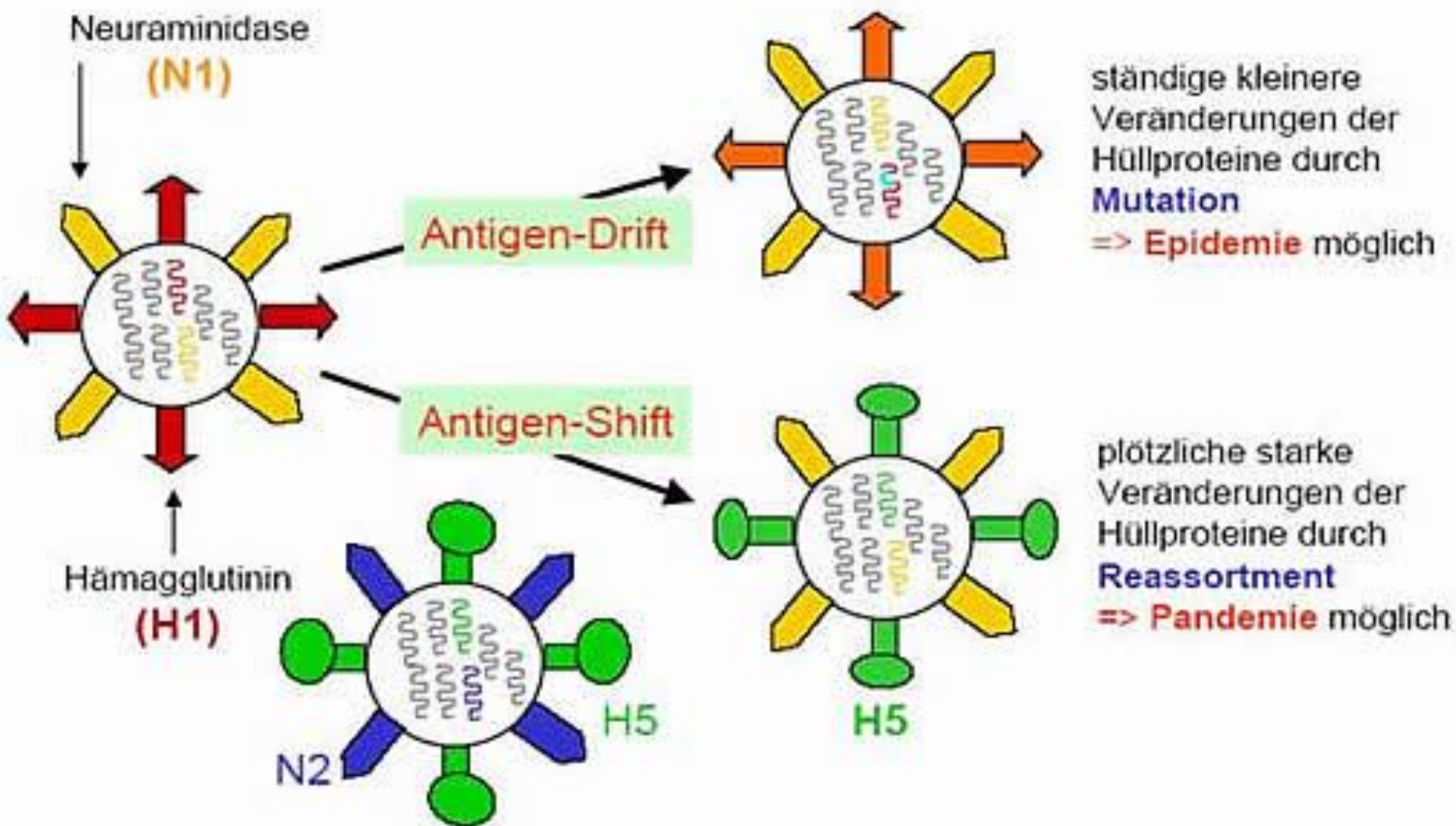
но каждые 10-30 лет происходит полная замена антигенов ( **шифт** ) – что проявляется появлением **пандемий** !!

Вирус В медленно изменяется ( эпидемии через 4 – 7 лет), но **шифта не наблюдается** и пандемии не возникают!!

Вирус гриппа С **не меняет своих антигенов**, содержит только **7** фрагментов РНК ( **а не 8** ) и **один** поверхностный антиген ( **а не 2** ) – поддерживая только спорадическую заболеваемость!!



# Influenza - ein variables Ziel für das Immunsystem



Репликация вируса происходит в цитоплазме мерцательного эпителия, **но синтез РНК** происходит только в ядре с привлечением РНК-транскрипт клеток хозяина.

**Неустойчивы** во внешней среде, инактивируясь:

- при 20 гр.С – через 4 – 9 часов,
- при 60 гр.С – 3-5 минут
- при кипячении,
- воздействию спирта, сулемы, формалина, дезинфицирующих средств – **мгновенно**.

При быстром замораживании до **(-) 70 гр.С** – **сохраняется годами !!!**

# ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

**Источник** – больной человек **за 24 часа до болезни** и весь острый период

**Путь передачи** – аэрогенный ( **воздушно-капельный** )

**Эпидемии гриппа А** – каждые 2-3 года, длительностью 1 – 1,5 месяца с поражением **до 20 – 50%** населения

**Пандемии** – повторяются каждые 10 - 40 лет

**Эпидемии гриппа В** – повторяются через 3 – 4 года длительностью 2,5 – 3 месяца с поражением **25%** населения.

**При гриппе С** – только спорадическая заболеваемость



**Каждые 11- 42 года (в среднем , каждые 33 года)**

**- 1889      H2N2**

**- 1900      H3N8**

**- 1918      H1N1**

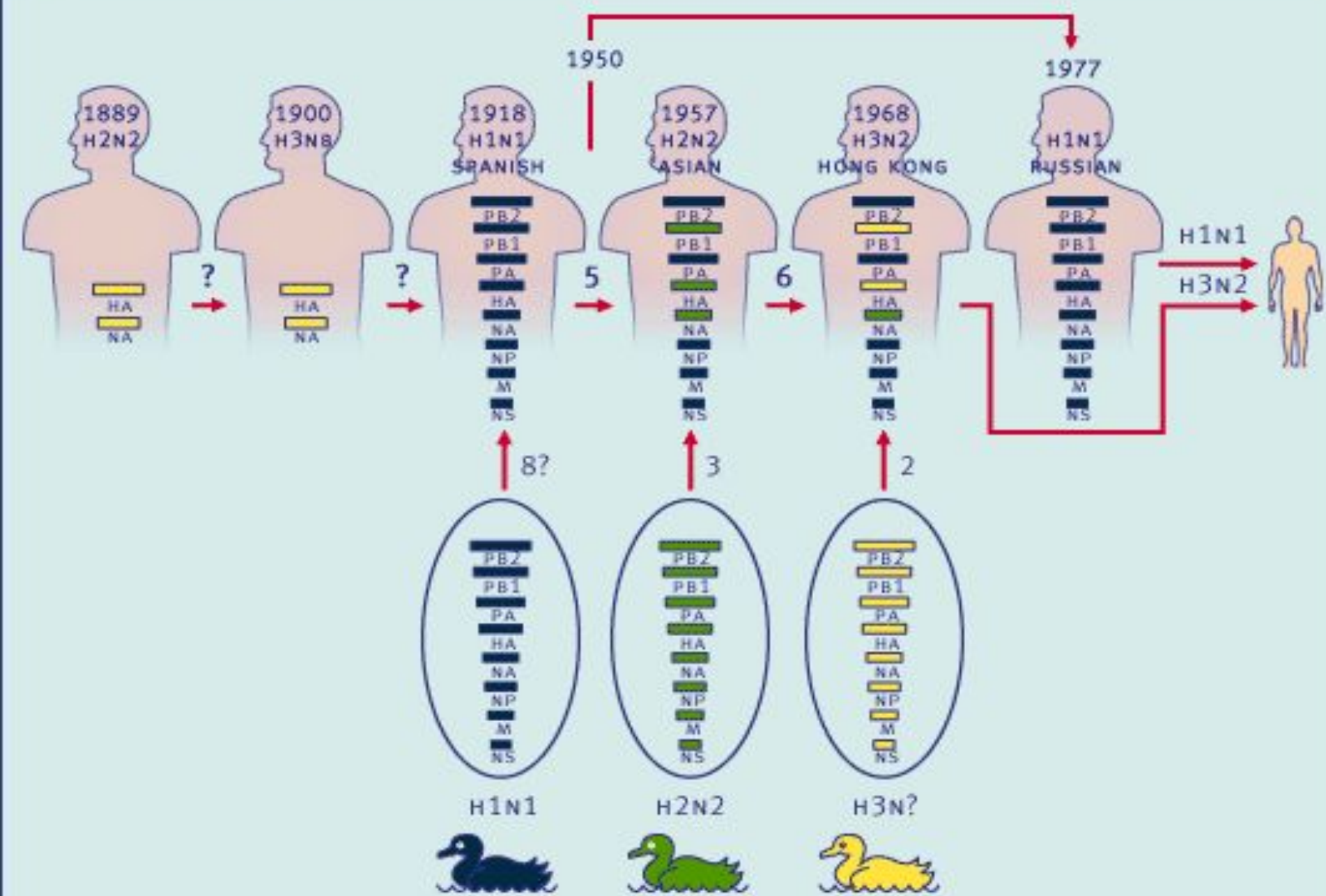
**- 1957      H2N2**

**- 1968      H3N2**

**- 1977      H1N1** - ( чаще заболевали молодые,  
которые были рождены после  
1957 года )

**- 2009      H1N1**

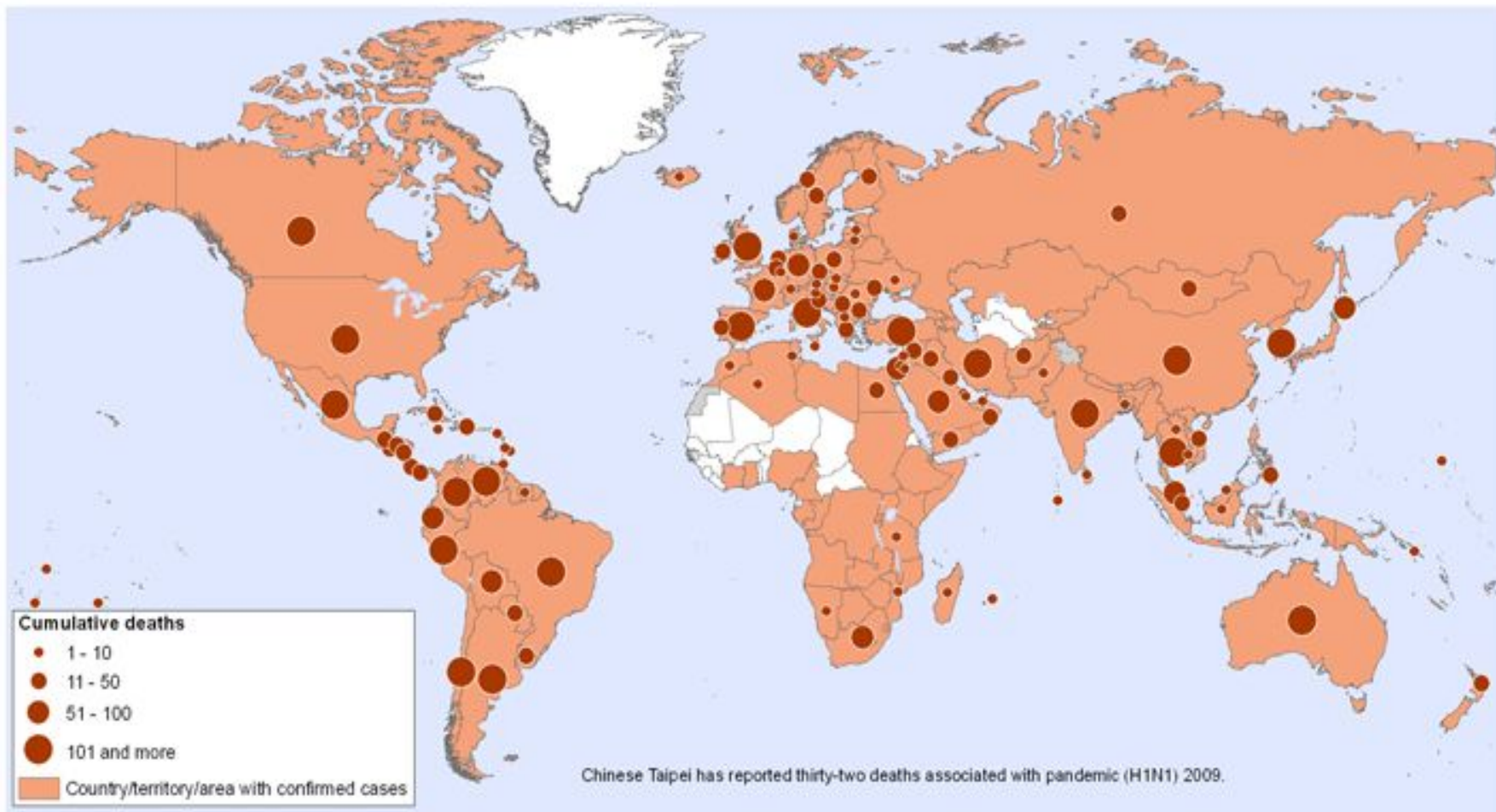
# Origin of human pandemic influenza A viruses





Status as of: 06 December 2009

◀  
Previous





## Эпидемии возникают:

- осенью и зимой ( Северное полушарие )
- весной и летом ( Южное полушарие )
- круглый год ( вдоль экватора )

**Уровень заболеваемости** зависит от численности населения города:

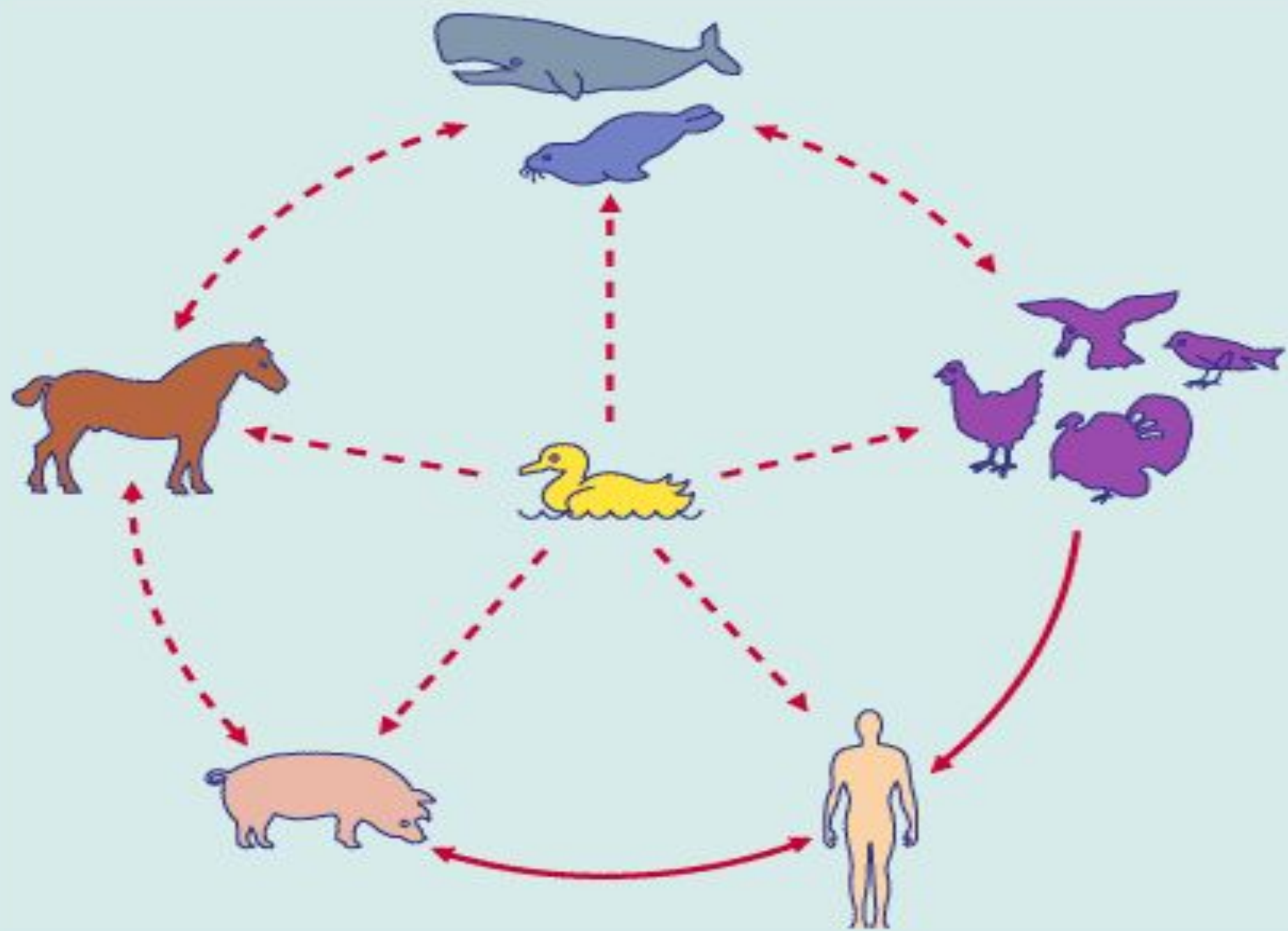
- 1 млн и более - ОРВЗ – 29,7% Грипп – 11,3%
- 500 т. – 1 млн. - ОРВЗ – 24,1% Грипп - 10,3%
- меньше 500 т. - ОРВЗ - 22,1% Грипп – 9,7%

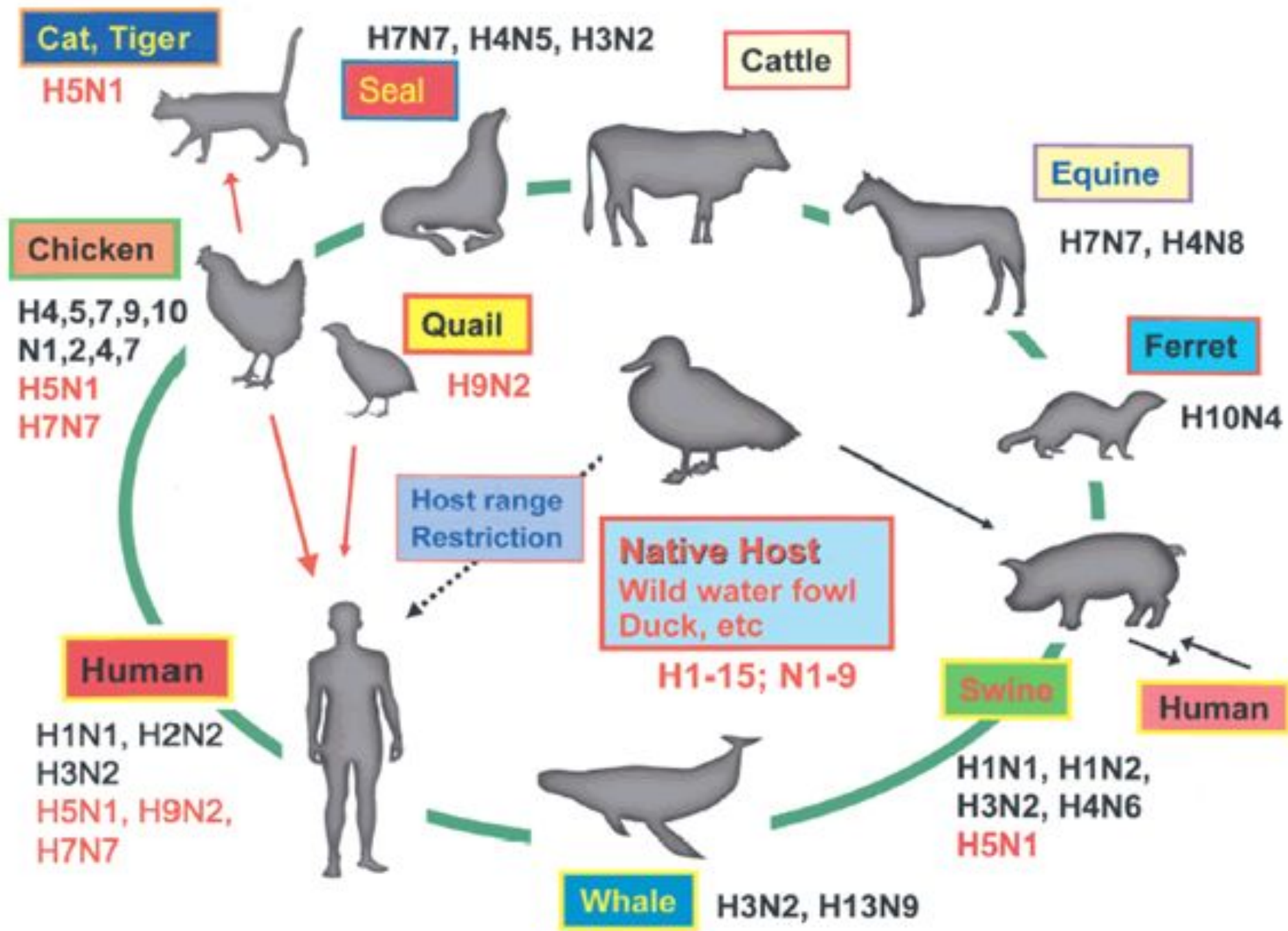
**Сельские жители** болеют реже ( меньше плотность населения )

## Постинфекционный иммунитет:

- при гриппе А -1 – 3 года
- при гриппе В – 3 – 6 лет,
- при гриппе С – все дети имеют иммунитет к нему к **10** годам жизни. !!!

# The reservoir of influenza A viruses







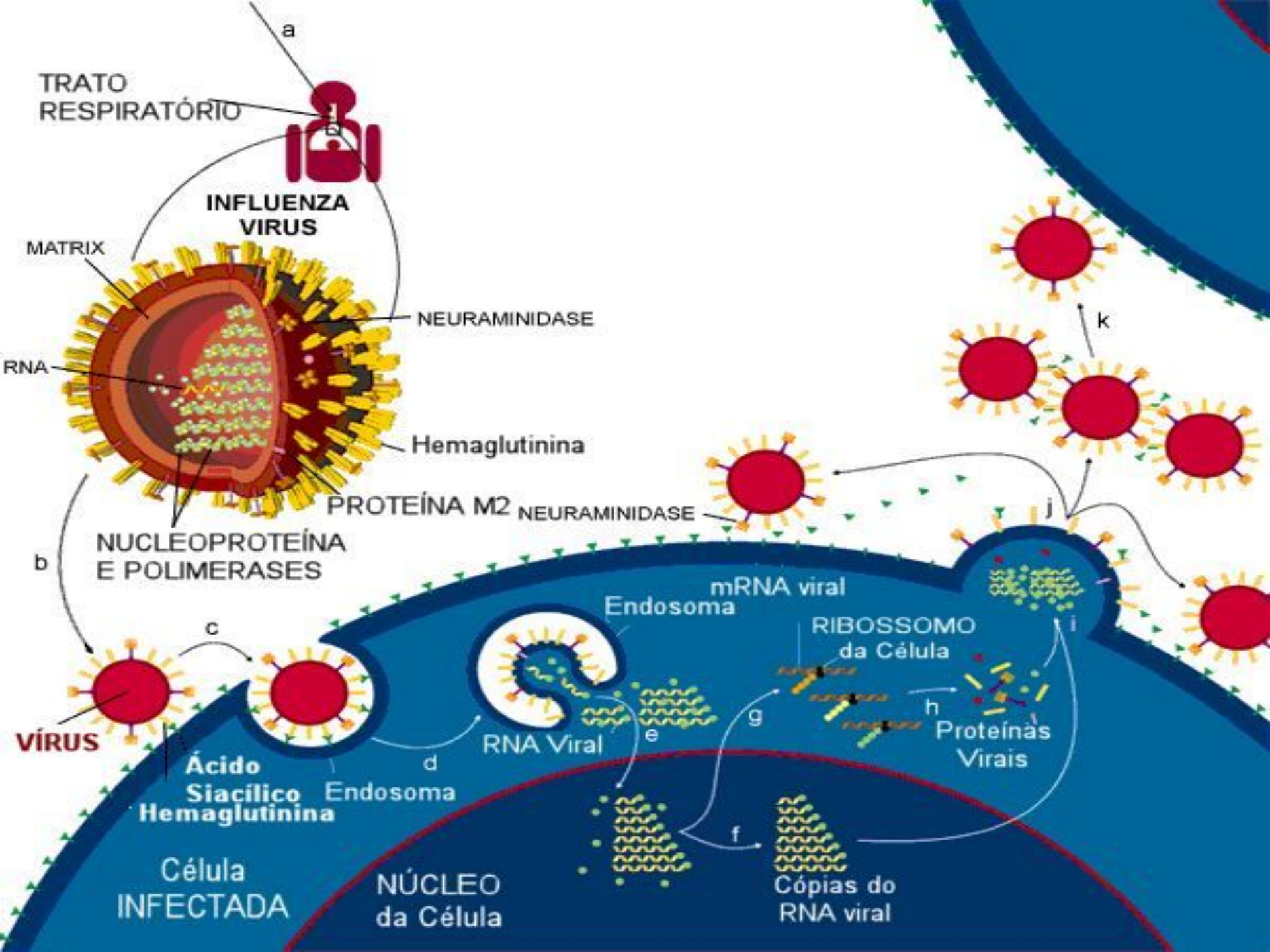
## ПАТОГЕНЕЗ

1. Вирус попадает на слизистую с мерцательным эпителием ( нос, трахея), преодолевая её защиту:

- вязкую слизь
- постоянное мерцательное движение ворсинок
- поглощение макрофагами
- секрецию слизистой иммуноглобулина А
- преодоление воздействия интерферонов

2. Прикрепление **при помощи гемагглютинаина** ( который присоединяется к рецепторам сиаловой кислоты на эпителии дыхательных путей ) с последующим внедрением в клетки эпителия, «раздевание» вируса, начало репликации с формированием вирусов-потомков. Один цикл репликации длится **4-6 часов.**

Через 24 часа из одного вируса создается **несколько сотен миллионов вирусов-потомков !!!!**



3. **Выход вирусов-потомков и поражение новых клеток.**  
**Ядро и белки** вируса создаются и формируются в цитоплазме с последующим выходом через оболочку клетки, **превращая часть ее в свою собственную !!!**  
Окончательное **формирование** вируса происходит на **поверхности клетки**, после чего вирус - потомок внедряется в здоровые клетки.
4. **Нейраминидаза** на этом этапе играет важную роль , предупреждая агрегацию вирусов-потомков при их выходе из клетки.
5. **Покинутые** вирусами клетки вступают в стадию **дегенерации**, но их связь с базальной мембраной слизистой сохраняется еще **1 – 2 дня**. Что приводит к запаздываю появления катарального синдрома- **гиперсекреция слизистых начинается через 1-2 дня !**



- 6. Появление вирусемии и токсемии** - с первых часов заболевания. Выраженный токсикоз – отличает грипп от других ОРВЗ !!
- 7. Токсикоз приводит** к ТИШ, токсическому отеку легких, сердечно-сосудистой недостаточности, поражению надпочечников, отеку мозга, поражению печени и почек, диарее, угнетению клеточного иммунитета и фагоцитоза и всегда вызывает **ИММУНОДПРЕССИЮ!!**
- 8. Реконвалесценция и формирование иммунитета:**
- выработка интерферона и активизация Тк ( киллеров )
  - усиленная выработка IgA слизистыми, а затем Ig G
  - антитела вырабатываются не раньше 7-го дня

## ПАТОМОРФОЛОГИЯ

**При типичном** течении изменения обнаруживаются только на слизистых, покрытых реснитчатым эпителием

( **нос, трахея** ) в виде его десквамации. Некроз значительно **превышает** участки видимого **воспаления!!!**

Секреция эпителия снижается ( сухость слизистых).

Восстановление слизистой начинается с **3-5** дня болезни с образования **8-ми слойного** недефференцированного эпителия, который только на **15** день замещается на реснитчатый, Иммунодепрессия и бактериальная флора задерживают этот процесс.

**При тяжелом** течение некрозы становятся многочисленными , появляется лимфоидная инфильтрация и геморрагический синдром с поражением легких, мозга, миокарда **тотальное поражение капиллярной сети !!!**

## КЛАССИФИКАЦИЯ ГРИППА

1. **По типу** ( А, В ,С, etc.) Для типа А указывается тип гемагглютинаина ( **Н1,Н2,Н3**) и нейраминидазы (**Н1 Н2**)
2. **По тяжести** течения: легкое, средней тяжести, тяжелое и молниеносное ( гипертоксическая форма )
3. **Атипичные формы** гриппа : **грипп без лихорадки** или **без воспаления слизистой ВДП.**
4. **Наличие осложнений** обусловленных **вирусом**:
  - геморрагический отек легких, ложный круп
  - отек мозга, арахноидит, полимиелорадикулоневрит
  - гломерулонефрит
  - миокардит , синдром внезапной смерти
  - синдром РЕЯ у детей ( чаще при Н1Н1)
  - присоединением **бактериальной флоры**:  
( пневмонии, синуситы, отиты, фарингит и т.д.)



**Пример диагноза:** Грипп А (H1N1), тяжелое течение.

**Осложнения:** миокардит, гнойный пансинусит.

**Инкубационный период** – несколько часов – 2 дня

**Важнейшие клинические синдромы гриппа :**

**- синдром интоксикации и катаральный синдром**

Острое начало, лихорадка до 39 – 40 гр.С, гиперемия лица, инъекция сосудов склер, **головная боль в лобных областях**, миалгии, артралгии, выраженная слабость, потеря аппетита, жажда, **боль при движении глаз**.  
Сухой, болезненный кашель, слезотечение, фотофобия.

Высокая лихорадка держится **2-3** дня, затем она снижается, но кашель усиливается и сохраняется 4-7 дней ( **иногда 1 – 2 недели** )

**Для гриппа А** – интоксикация, нарушение сознания

**Для гриппа В** – изменения со стороны носоглотки и глаз

**Частота симптомов при гриппе:**

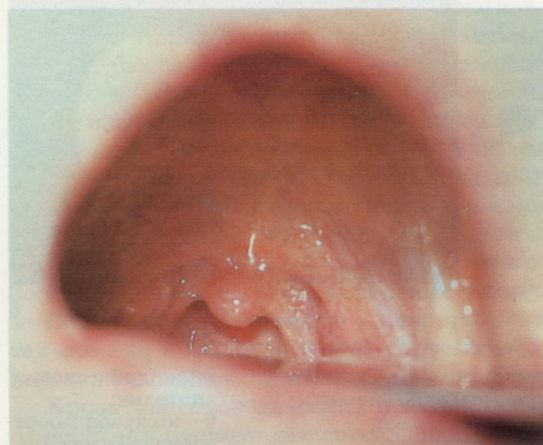
- озноб и лихорадка	76 -100%
- сухой кашель	51 - 75%
- головная боль	51 – 75%
- боль в горле	51 – 75%
- прострация	26 – 50%
- заложенность носа	26 – 50%
- диарея (чаще при H1N1)	26 – 50%
- головокружение	1 – 25%
- миалгии	1 - 25%
- рвота	1 - 25%
- раздражение и боль в глазах	1 – 25%

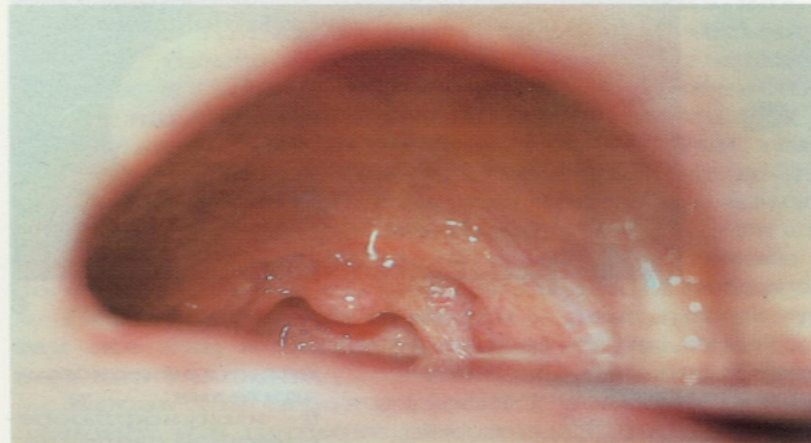
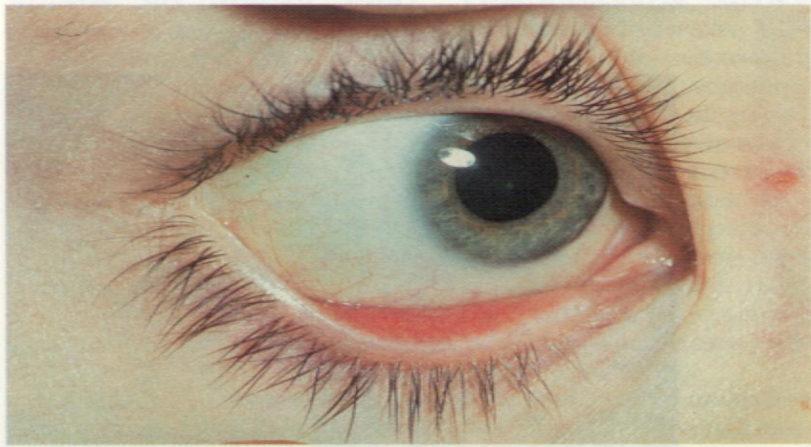




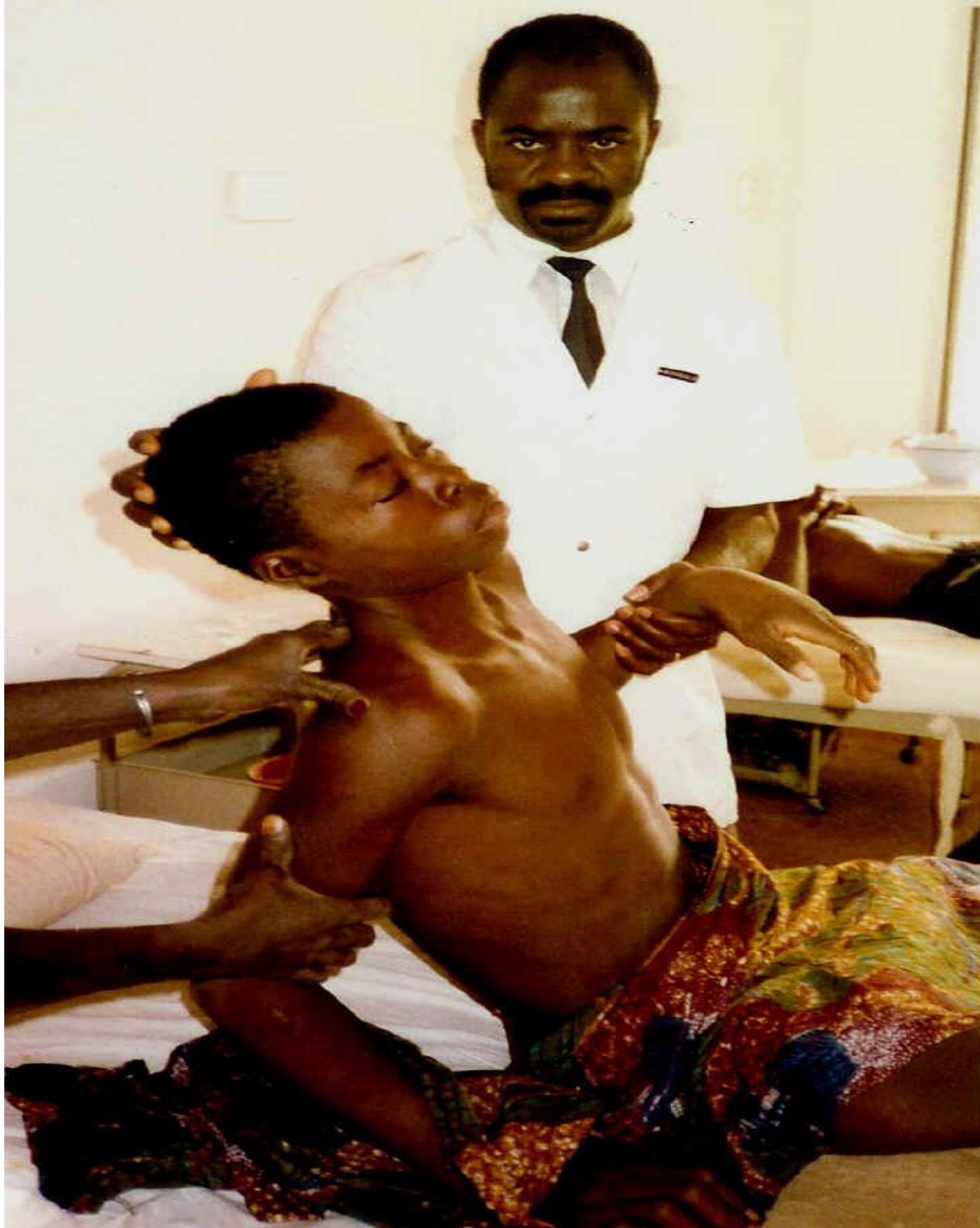


Температурная кривая у больного неосложненным гриппом.













5-28-97

Чаще грипп протекает таким образом, но может протекать в **атипичной** форме или при неадекватном иммунном ответе и низким уровнем интерферонов в крови развиваются **гипертоксические** формы с нейротоксикозом, **геморрагическим отеком легких, ТИШ, отеком мозга** и без адекватного лечения приводит к смерти больного уже в первые дни болезни.

### **ДИАГНОСТИКА**

- вирусологическое обследование мазков из носа и ротоглотки с последующим выращиванием на культуре клеток или курином эмбрионе.
- **ПЦР** – поиск антигена в мазках со слизистой, крови СМЖ.,
- иммунологическое исследование (**ИФА, РА, РПГА, РН**) на **1-ый** и **7-10-ый** дни болезни (положительный результат при повышении титра антител **более 4 раз !**)

- **ИФМ** обследование мазков – экспресс – диагностика!
- **рентгенография** легких, посев и микроскопия мокроты
- **ОАК** – лейкопения, лимфоцитоз
- **коагулограмма** – при геморрагическом синдроме

## **ЛЕЧЕНИЕ ГРИППА**

### **Противовирусная терапия:**

- **Rimantadine** - 300 мг/сутки 1-ый день, затем 200 мг/сутки ещё 3-4 дня В/Н в 2 приема
- **Озельтамивир** ( тамифлю ) – 150 мг/сутки В/Н в 2 приема длительность лечения – 5 дней
- **Арбидол** - 600 мг/сутки В/Н в 3 приема – 3 – 5 дней
- **Адапромин** – 150 мг/сутки В/Н в 1 прием
- **Виразол** ( рибавирин ) – 600 -800 мг/сутки В/Н в 3-4 приема

## Поддерживающая терапия:

- закапывание интерферона в нос, применение противогриппозного иммуноглобулина по 3-6 мл/сутки
- индукторы эндогенного интерферона ( амиксин, полигуацил, полифенолы, ларифан, ридостин энгистол,
- антибиотики ( **всем старикам**, ослабленным, **детям старше 6 месяцев** и при бактериальных осложнениях

## ДИФ. ДИАГНОСТИКА

**Необходимо исключить:** VHA, орнитоз, малярию, безжелтушный лептоспироз, брюшной и сыпной тифы, пятнистые риккетсиозы. корь до появления сыпи, бруцеллез, геморрагические лихорадки в начальном периоде, пневмонии, ОРВЗ другой этиологии, учитывая эпидобстановку, выраженность интоксикации и т.д.



**TABLE 1. Symptoms and signs of inhalational anthrax, laboratory-confirmed influenza, and influenza-like illness (ILI) from other causes**

<b>Symptom/Sign</b>	<b>Inhalational anthrax (n=10)</b>	<b>Laboratory-confirmed influenza</b>	<b>ILI from other causes</b>
Elevated temperature	70%	68%–77%	40%–73%
Fever or chills	100%	83%–90%	75%–89%
Fatigue/malaise	100%	75%–94%	62%–94%
Cough (minimal or nonproductive)	90%	84%–93%	72%–80%
Shortness of breath	80%	6%	6%
Chest discomfort or pleuritic chest pain	60%	35%	23%
Headache	50%	84%–91%	74%–89%
Myalgias	50%	67%–94%	73%–94%
Sore throat	20%	64%–84%	64%–84%
Rhinorrhea	10%	79%	68%
Nausea or vomiting	80%	12%	12%
Abdominal pain	30%	22%	22%

## **ПРОФИЛАКТИКА ( общая и специальная )**

- **Общая** – повышение устойчивости организма к простудным заболеваниям ( прогулки, закаливание, витаминотерапия и т.д. )
- **Специфическая** – введение инактивированных вакцин:
  - Субъединичных** ( содержащих только Н и N антигены)  
Influvac ( Голландия)
  - Расщепленных** Fluarix ( Голландия), Vaxigrip (Франция)  
( При использовании расщепленных вакцин привитые в 2,6 раз реже болели другими ОРВЗ !!!
- Экстренная профилактика**- использование реманта-дина, дейтифорина, арбидола , адапромила, амиксина, энгистола в профилактических дозах, а интраназально используют 0,25% флореналевую и оксолиновую мази !

## **ПАРАГРИПП ( 10 – 20 % заболевших)**

**Возбудитель** Paramyxoviridae- имеет 5 серотипов

- **Инкубация** - 2 – 7 дней ( чаще 3- 4 дня)
- **Начало** заболевания – **постепенное**
- **Течение** – подострое
- **Ведущий** клинический синдром – **катаральный**
- **Интоксикация** – **слабая** или умеренная
- **Лихорадка** – 37- 38 гр.С, может **длительно сохраняться!**
- **Катаральные проявления** – выражены с первого дня,  
**осиплость голоса**
- **Ринит** – заложенность носа
- **Кашель** – **сухой, «лающий»**, сохраняется 12- 21 день
- **Состояние слизистых** – умеренная гиперемия
- **Ведущий** синдром – **ларингит, реже ложный круп**
- **Увеличение** лимфоузлов – углочелюстных, заднешейных, реже подмышечных (**умеренно болезненные**)

## **АДЕНОВИРУСНАЯ ИНФЕКЦИЯ ( 5 – 8% среди ОРВИ)**

- **Возбудитель** – ДНК содержащий вирус ( 49 серотипов)
- **Инкубация** - 4 – 14 дней
- **Начало** заболевания – **постепенное**
- **Течение** – **затяжное**, волнообразное
- **Ведущий** клинический синдром – **катаральный**
- **Интоксикация** – умеренная, длительность 8-10 дней
- **Лихорадка** – фебрильная или субфебрильная
- **Катаральные** проявления – выражены с первого дня
- **Ринит**- обильное слизисто-серозное отделяемое
- **кашель** – влажный
- **Состояние слизистых**- **гиперемия миндалин и задней стенки глотки**







- **Легкие** – сухие хрипы при бронхите
- **Ведущий** синдром – ринофарингоконъюнктивит, ТОНЗИЛИТ
- **Лимфоузлы** – может быть **полиаденит**
- **Печень** и селезенка - **увеличиваются**
- **Поражение глаз** – **кератоконъюнктивит**
- **поражение внутренних органов** – может быть экзантема и **диарея.**

## **РЕСПИРАТОРНО-СЕНТИЦИАЛЬНАЯ ИНФЕКЦИЯ ( РС)**

- **Возбудитель** – РС- вирус ( 1 серотип, много подтипов)
- **Инкубация** – 3 – 6 дней
- **Начало** болезни – **постепенное**
- **Течение** – подострое, иногда затяжное
- **Ведущий** синдром – катаральный, **дыхательная недостаточность**

- **Интоксикация** – умеренная или слабая, 2 – 7 дней
- **Лихорадка** – умеренная или отсутствует
- **Катаральные** явления – выражены и усиливаются
- **Ринит** – заложенность носа, скудные выделения
- **Кашель** – **сухой, приступами**, болезненный, 2 – 3 недели
- **Слизистые** оболочки – слабая гиперемия
- **Легкие** – сухие и ( реже) влажные хрипы, пневмония
- **Ведущий** синдром – бронхит, **бронхиолит**, бронхоспазм
- **Печень** – симптомы токсического гепатита



## **РИНОВИРУСНАЯ ИНФЕКЦИЯ**

- **Возбудитель** – риновирусы (114 серотипов)
- **Инкубация** – 2 3 дня
- **Начало** заболевания – **острое**
- **Течение** – острое
- **Ведущий** клинический синдром - **катаральный**
- **Интоксикация** – слабая, продолжительность 1 – 2 дня
- **Лихорадка** – субфебрильная или нормальная
- **Катаральные явления** – **выражены с первого дня**
- **Ринит** – обильные серозные выделения, носовое дыхание отсутствует или затруднено!!!

**Кашель** – сухой

**Слизистые оболочки** – слабая гиперемия

**Ведущий синдром** – **РИНИТ!!**

**Глаза** – инъекция сосудов склер, век, слезотечение

## ПТИЧИЙ ГРИПП

- **Возбудитель** – вирус гриппа А ( **H5N1, H7N7 etc.**)
- **Начало** заболевания - острое
- **Течение** заболевания – острое
- **Ведущий** синдром – лихорадка, **дыхательная недостаточность**
- **Интоксикация** - сильная, длительность 7 – 12 дней
- **Лихорадка** – 38 гр.С и выше
- **Кашель** – выраженный
- **Поражение легких** – со 2-3 дня болезни
- **Ведущий** клинический синдром – **нижний респираторный**
- **Увеличение** печени и селезенки – возможно
- **Поражение внутренних органов** – диарея, поражение печени, почек, лейко-, лимфо-, тромбоцитопения

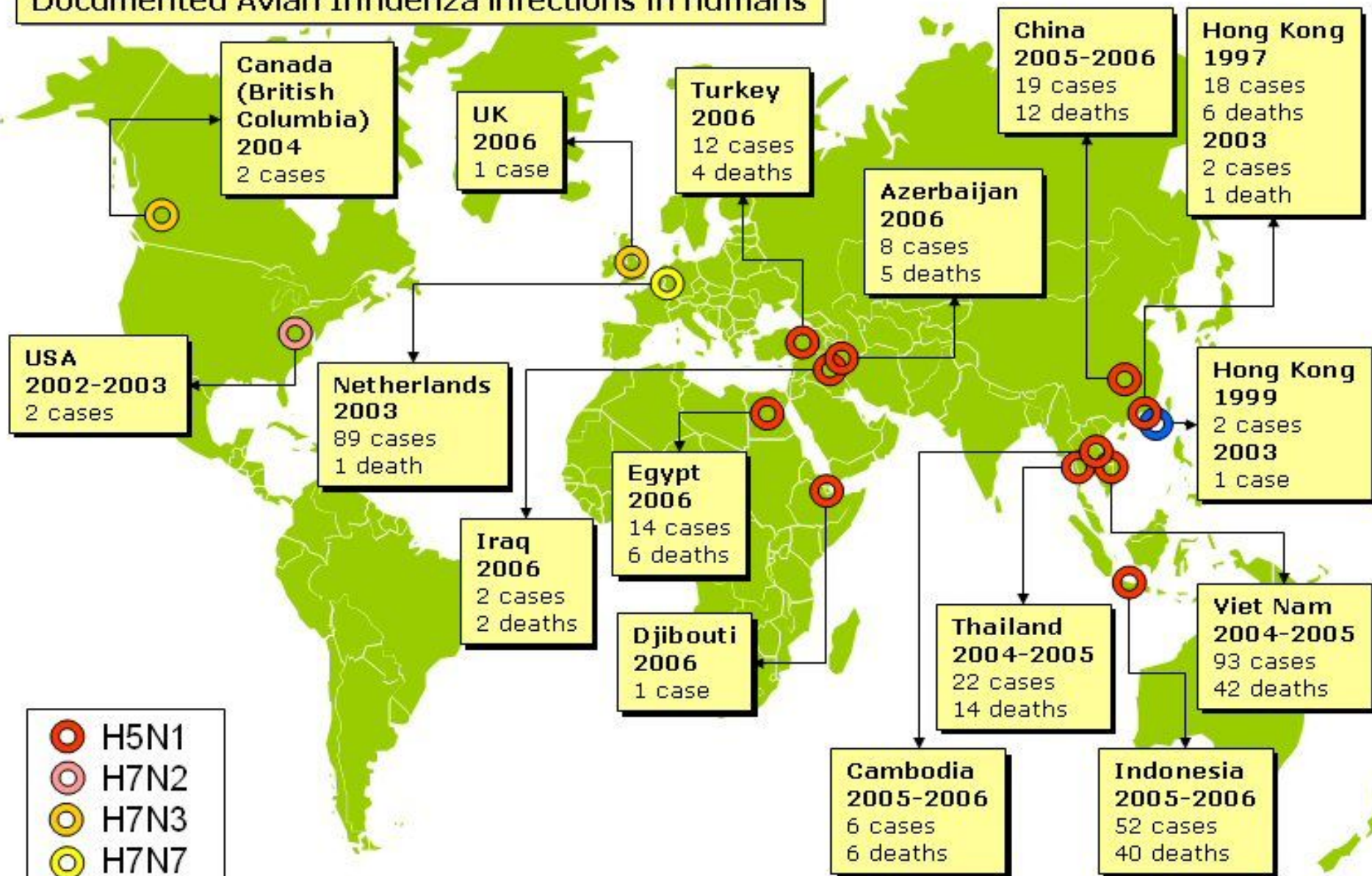
# Documented Avian Influenza infections in humans



Data as of: 13.02.2004

	H5N1
	H7N7
	H9N2

# Documented Avian Influenza infections in humans



- H5N1
- H7N2
- H7N3
- H7N7
- H9N2

Data as of: 04.07.2006



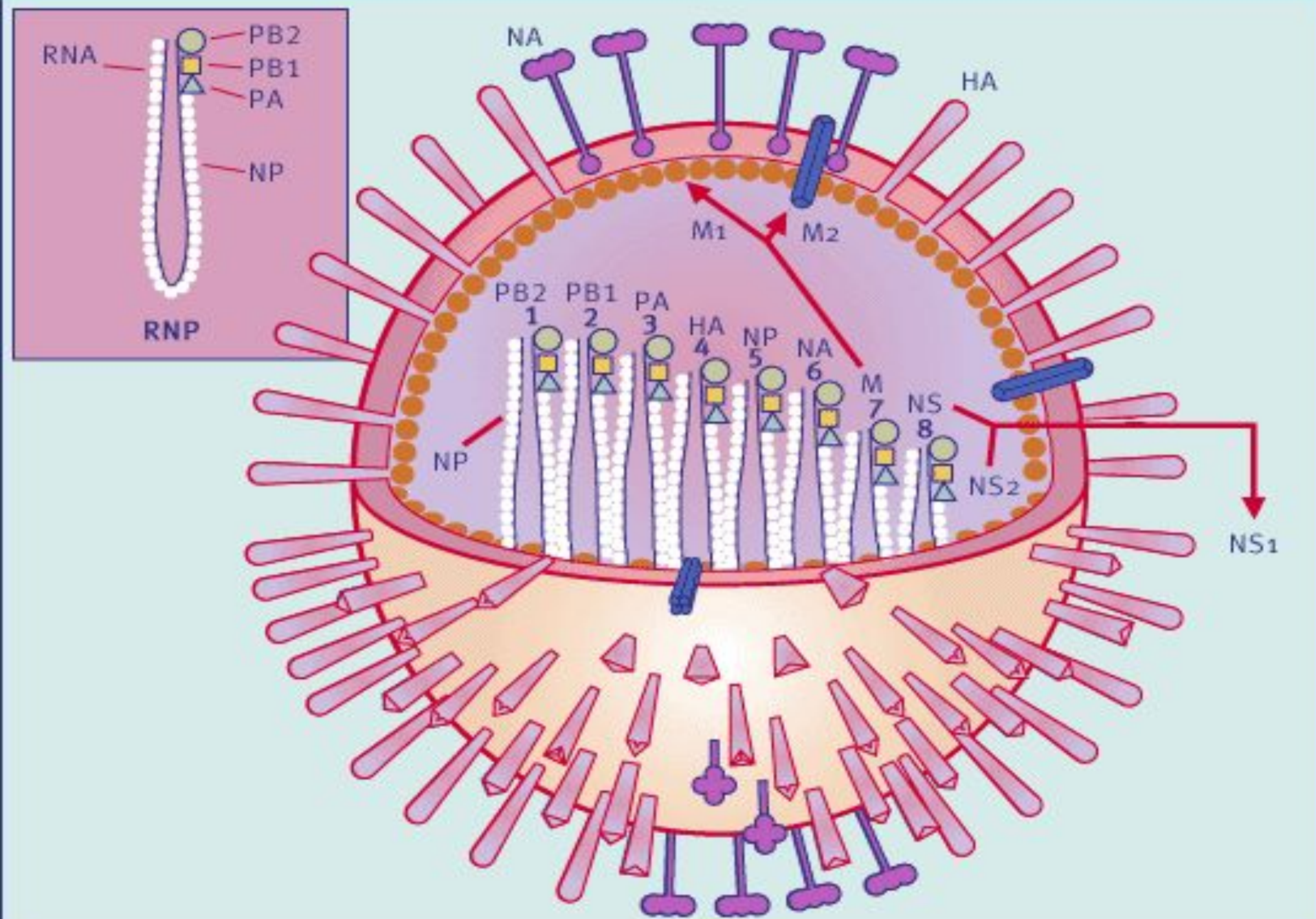
## **SARS**

- **Возбудитель** – коронавирус новой группы
  - **Инкубация** - 2 – 7 дней ( до 10 дней)
  - **Начало** заболевания – острое
  - **Течение** заболевания – острое
  
  - **Интоксикация** – выраженная, 5 – 10 дней
  - **Лихорадка** – 38 гр.С и выше
  - **Катаральные** проявления – умеренно выражены
  - **Ринит** – возможен в начале болезни
  - **Кашель** – сухой , умеренно выраженный
  - **Легкие** – с 3 – 5 дня болезни признаки **интерстициальной пневмонии с генерализацией!!!**
- Ведущий синдром – бронхит, острый респираторный дистресс-синдром !!!**
- Поражение глаз – редко
  - Поражение внутренних органов – часто **диарея** в начале заболевания

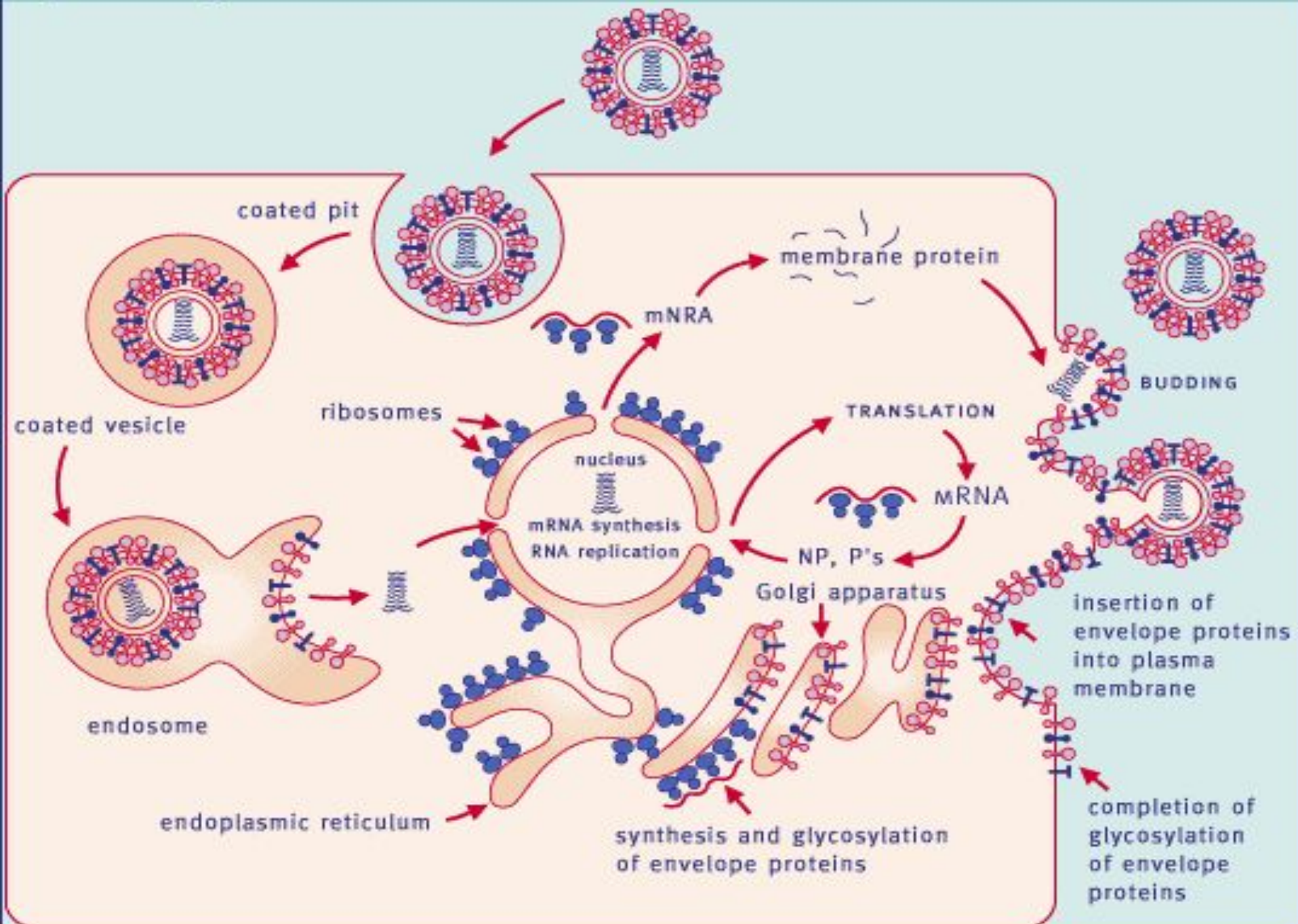




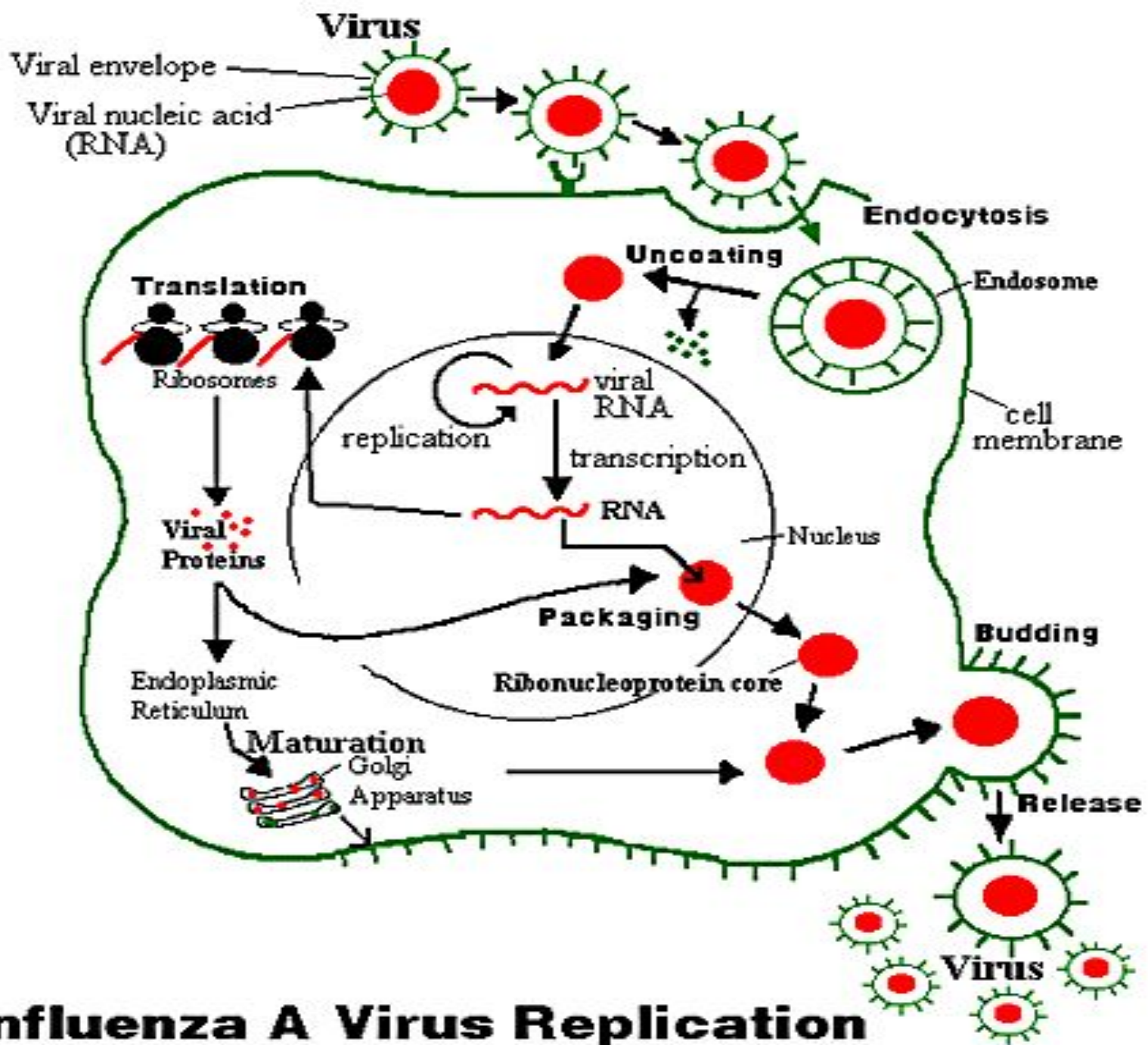
# Influenza A virus



# Replication cycle of influenza viruses







**Influenza A Virus Replication**