

**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.

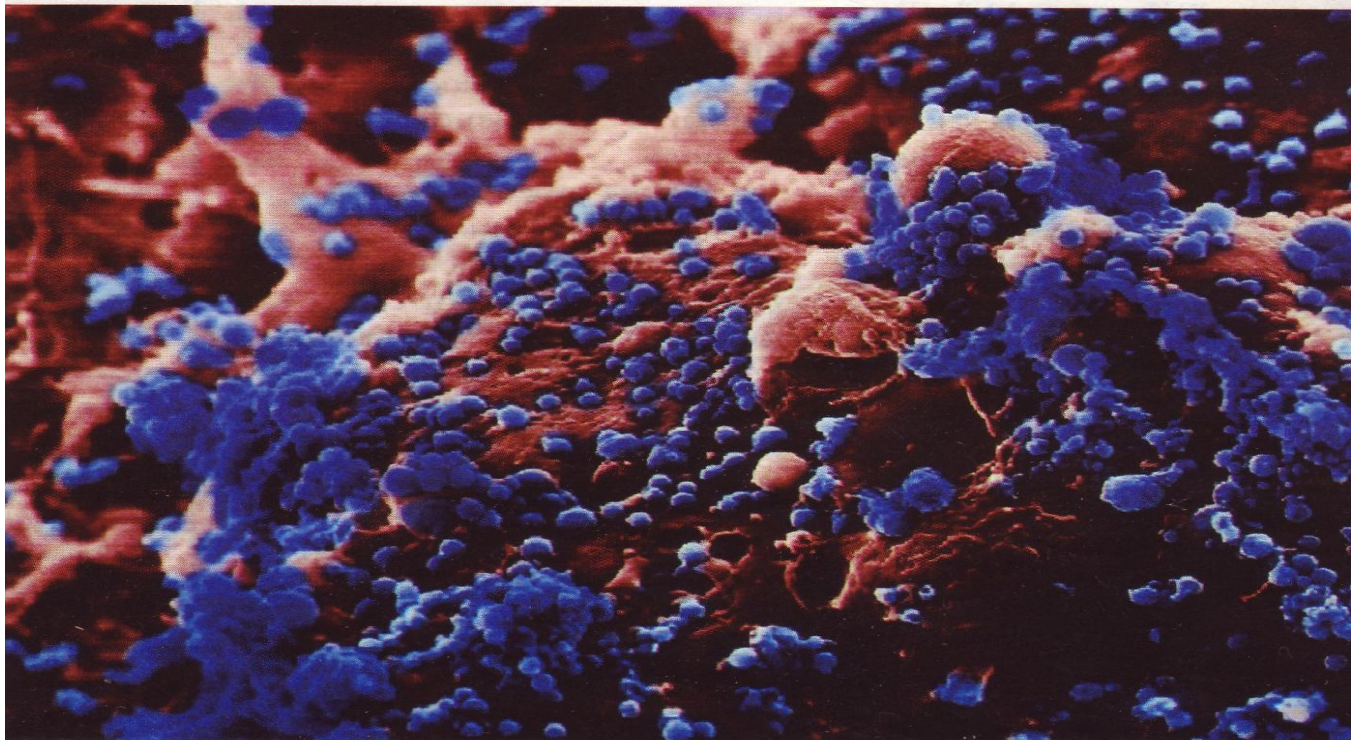
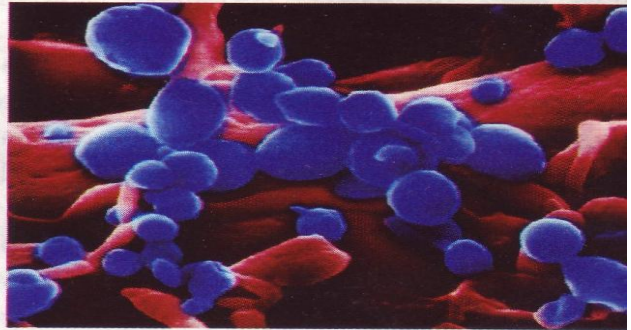
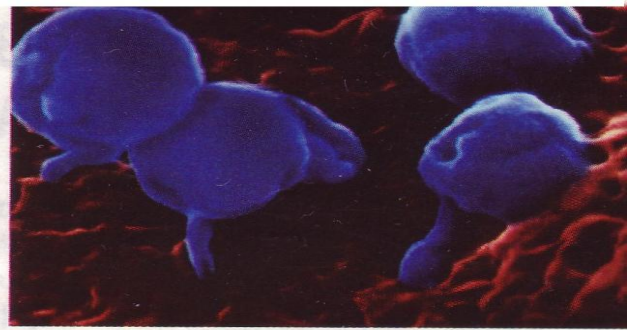
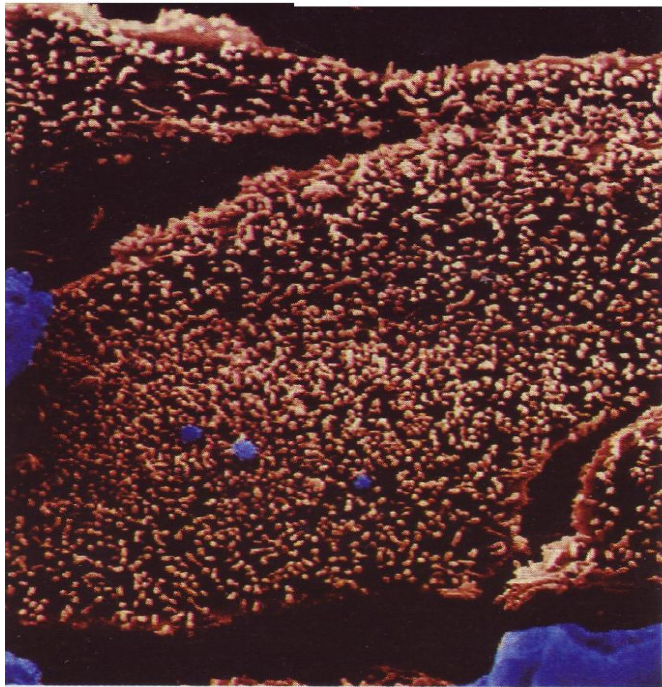
Сферический вирус размером 80 – 120 нм Сердцевина содержит однонитчатую РНК (-), разделенную **на 8 фрагментов**, (соединенны между собой общей белковой оболочкой, образуя нуклеокапсид) и которые кодируют образование 10 вирусных белков. Покрыт двуслойной липидной оболочкой, на поверхности которой обнаружены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

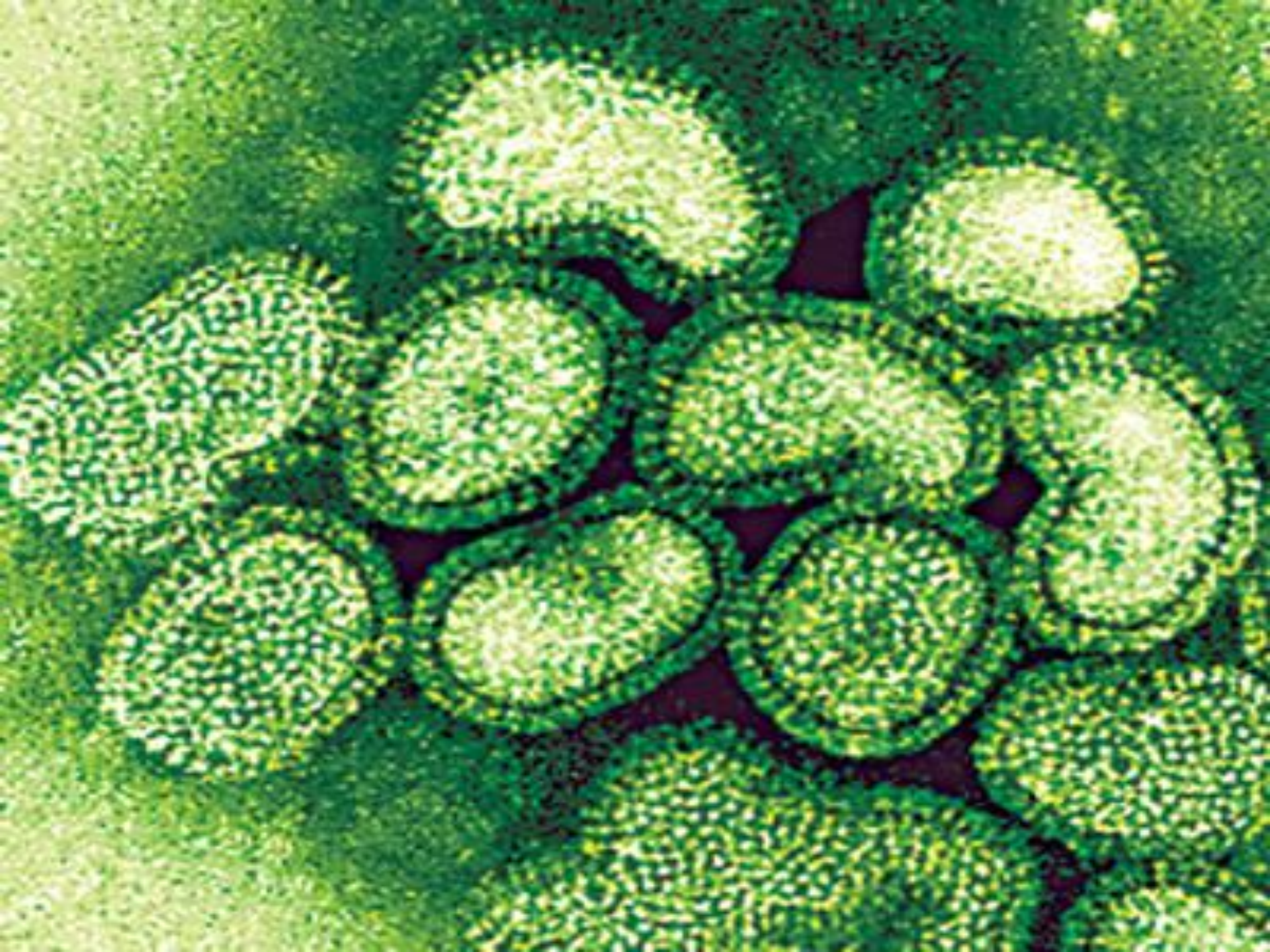
Белки вируса гриппа

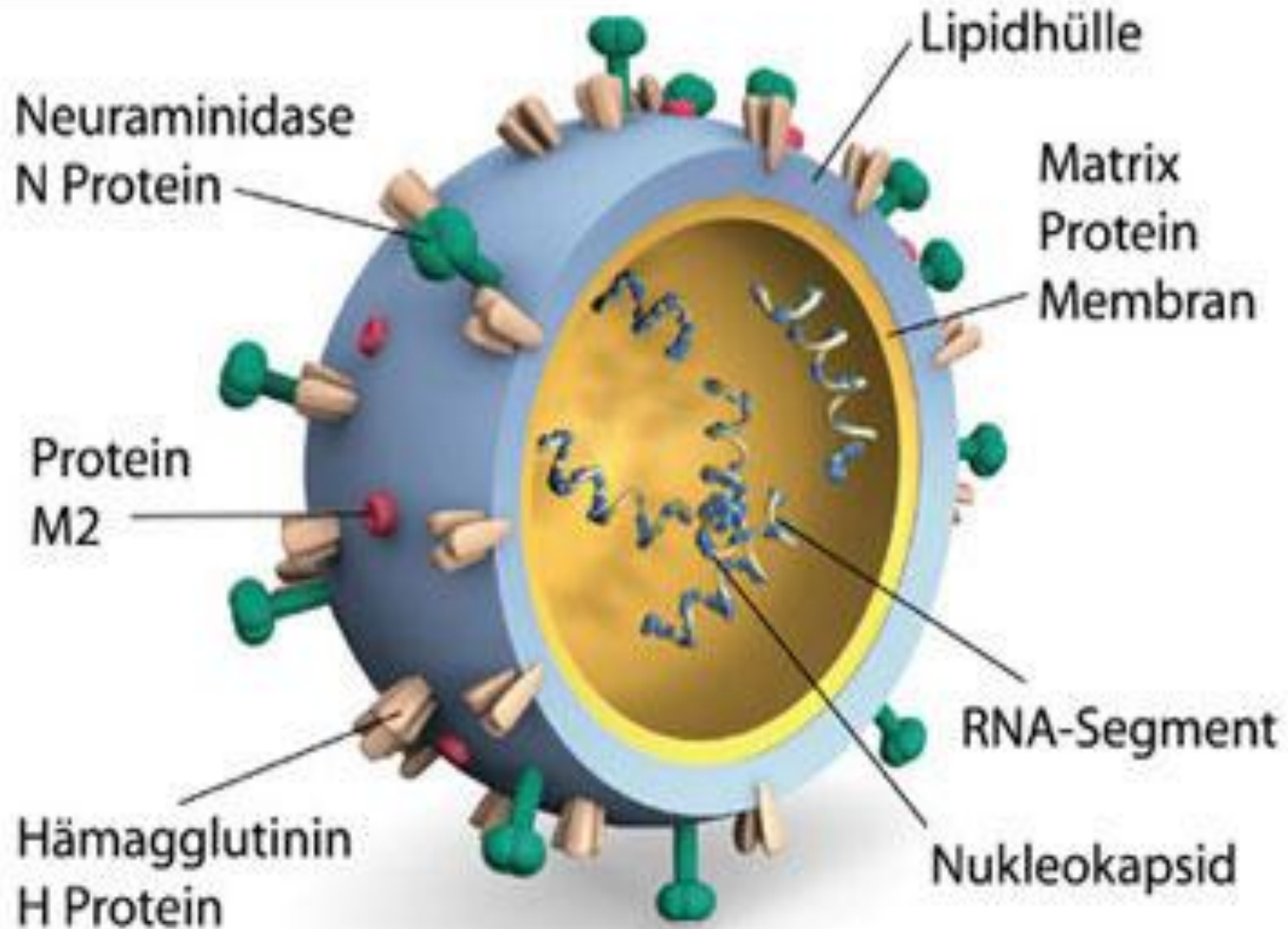
Геном имеет 8 сегментов, какие шифруют 10 видов белков

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

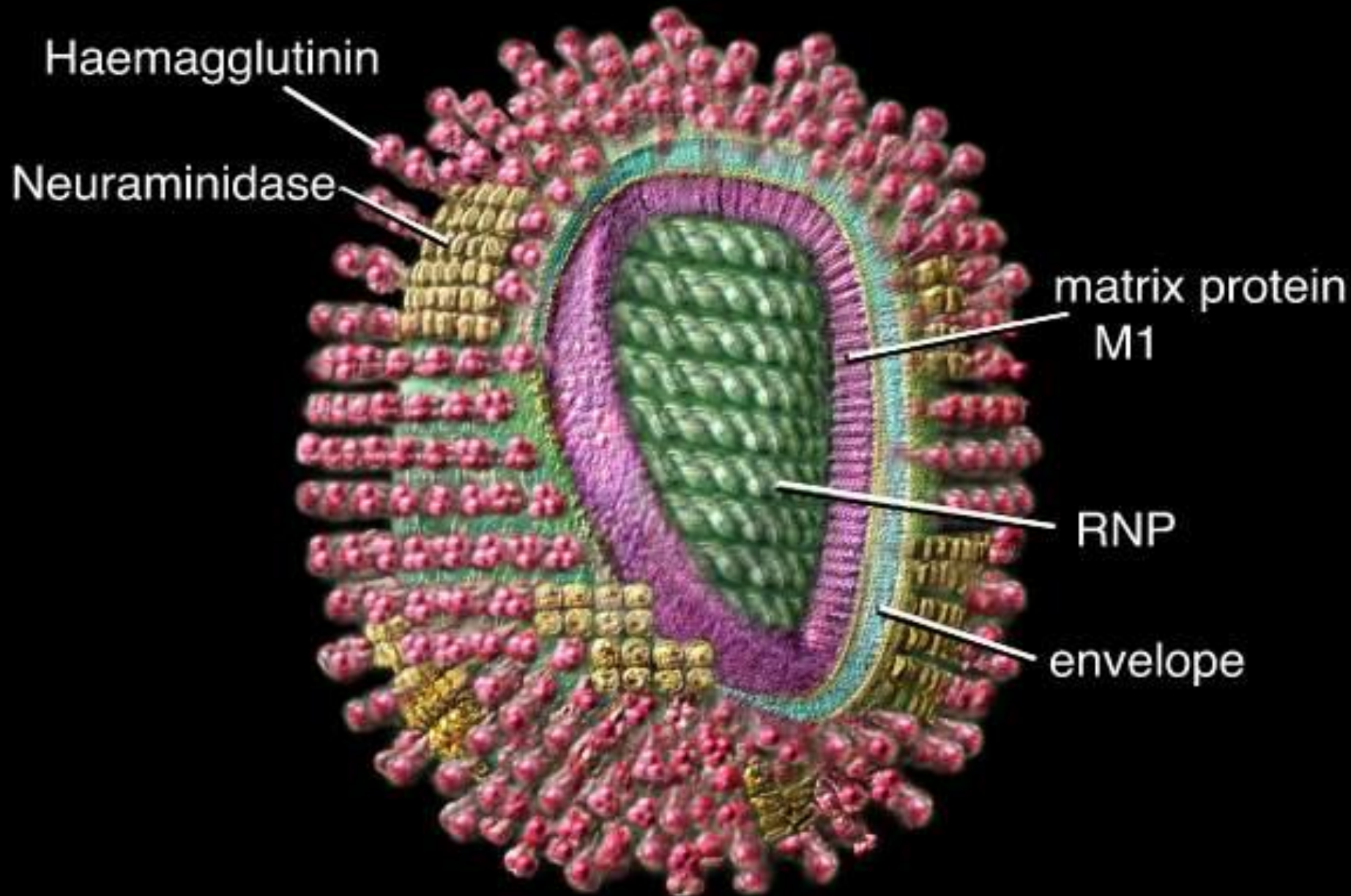








- Virus influenza has- internal proteins (**M, NP, P1, P2, P3**) and external (**H, N,**) and extracellular proteins (**NS1, NS2**) RNA (-) – divided on 8 fragments. Size of the virus 100 – 120 nm



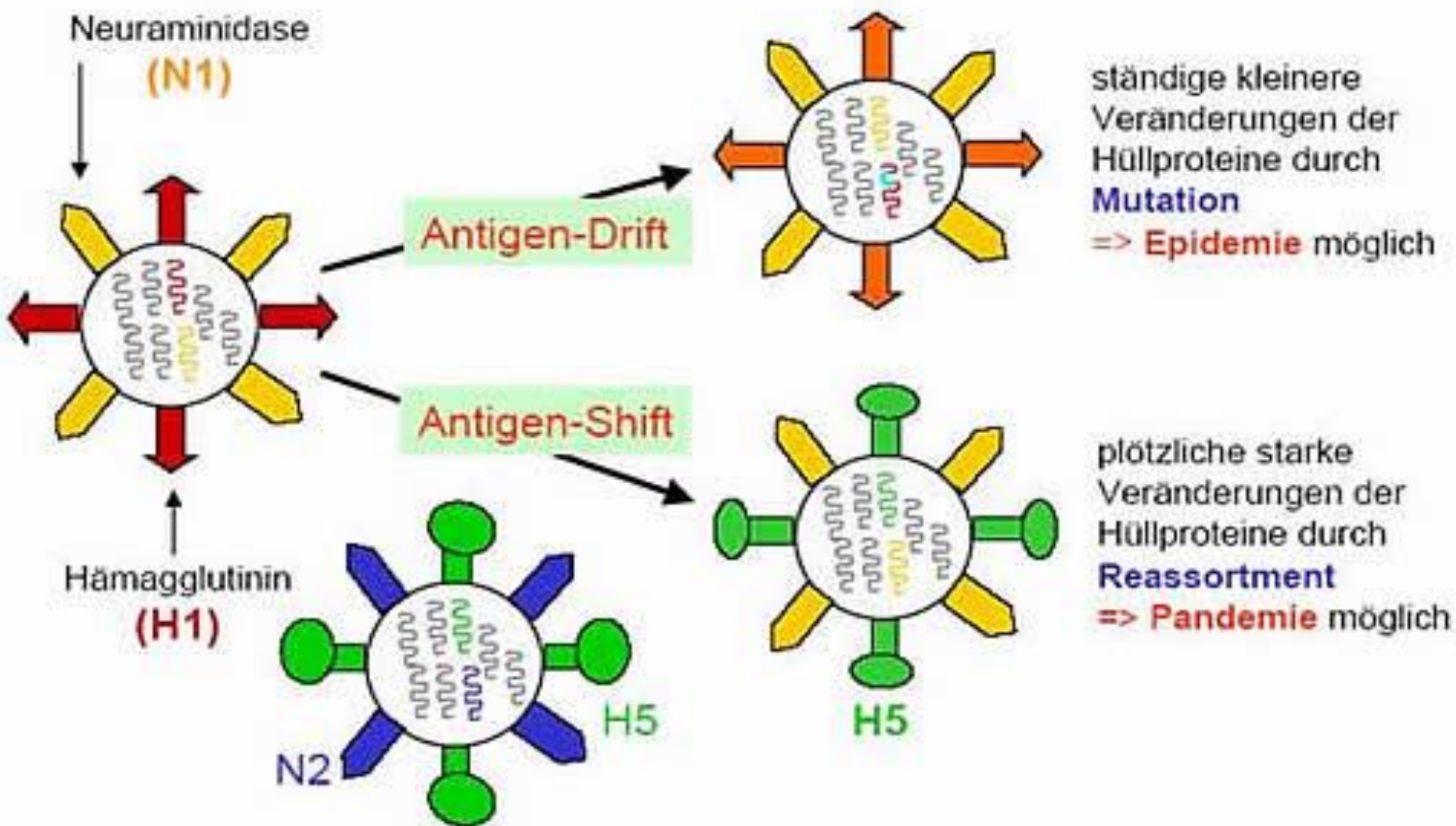
Вирус гриппа А постоянно изменяется (**дрейф**), вызывая **эпидемии** каждые 2 – 4 года,

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

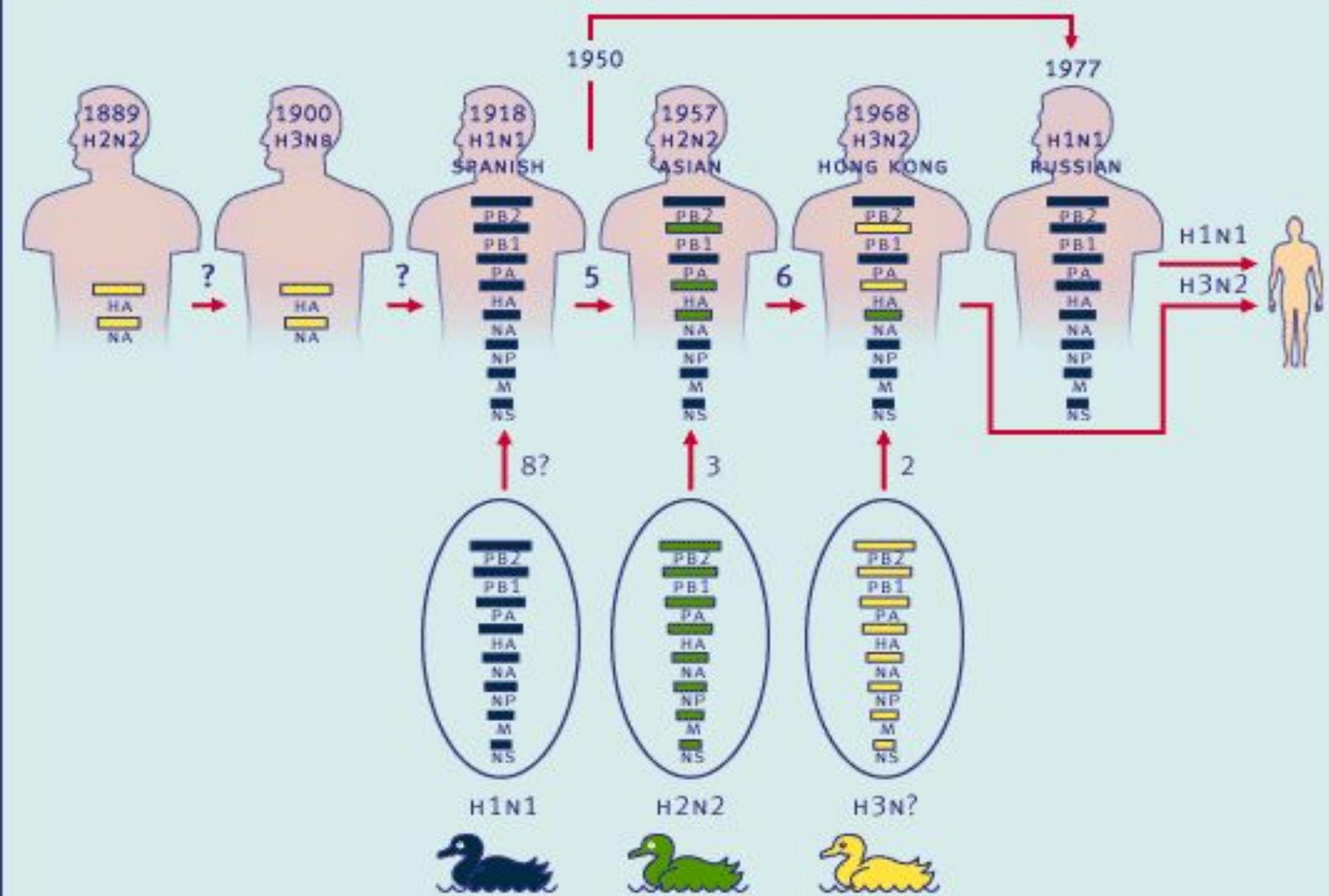
- 1957 H2N2

- 1968 H3N2

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

- 2009 H1N1

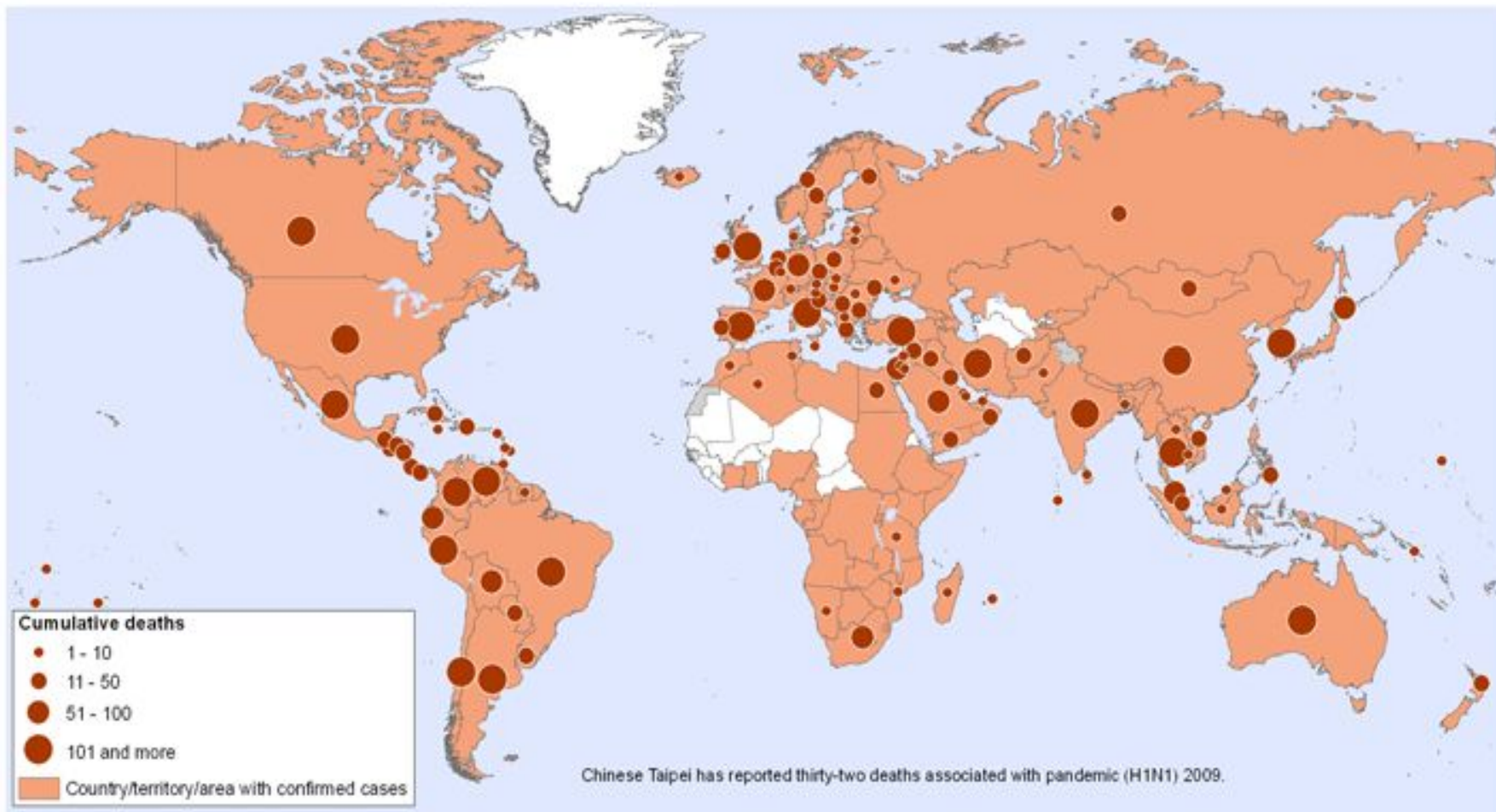
Origin of human pandemic influenza A viruses





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:

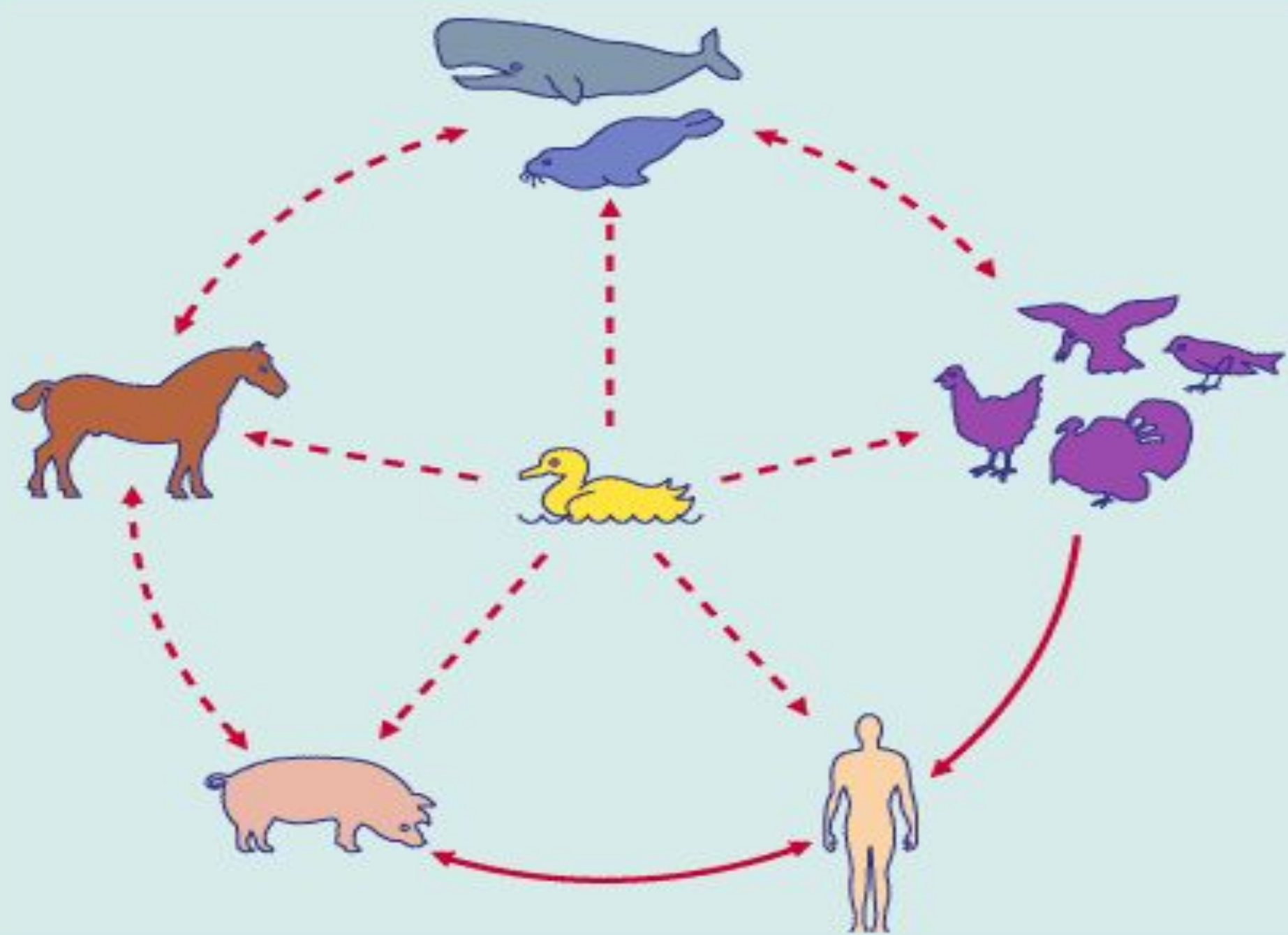
- 1 млн и более - ОРВЗ – 29,7% Грипп – 11,3%
- 500 т. – 1 млн. - ОРВЗ – 24,1% Грипп - 10,3%
- меньше 500 т. - ОРВЗ - 22,1% Грипп – 9,7%

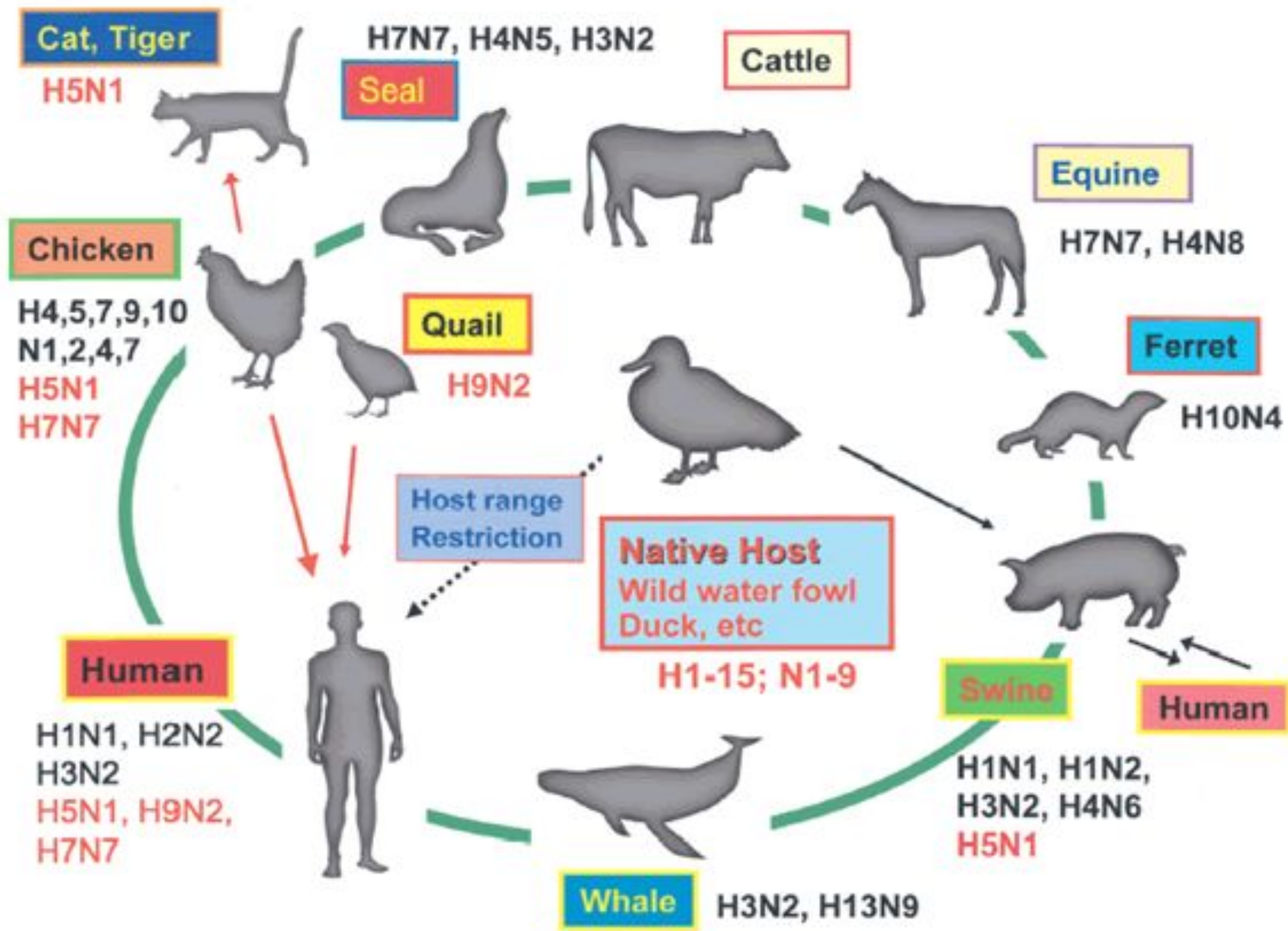
Сельские жители болеют реже (меньше плотность населения)

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





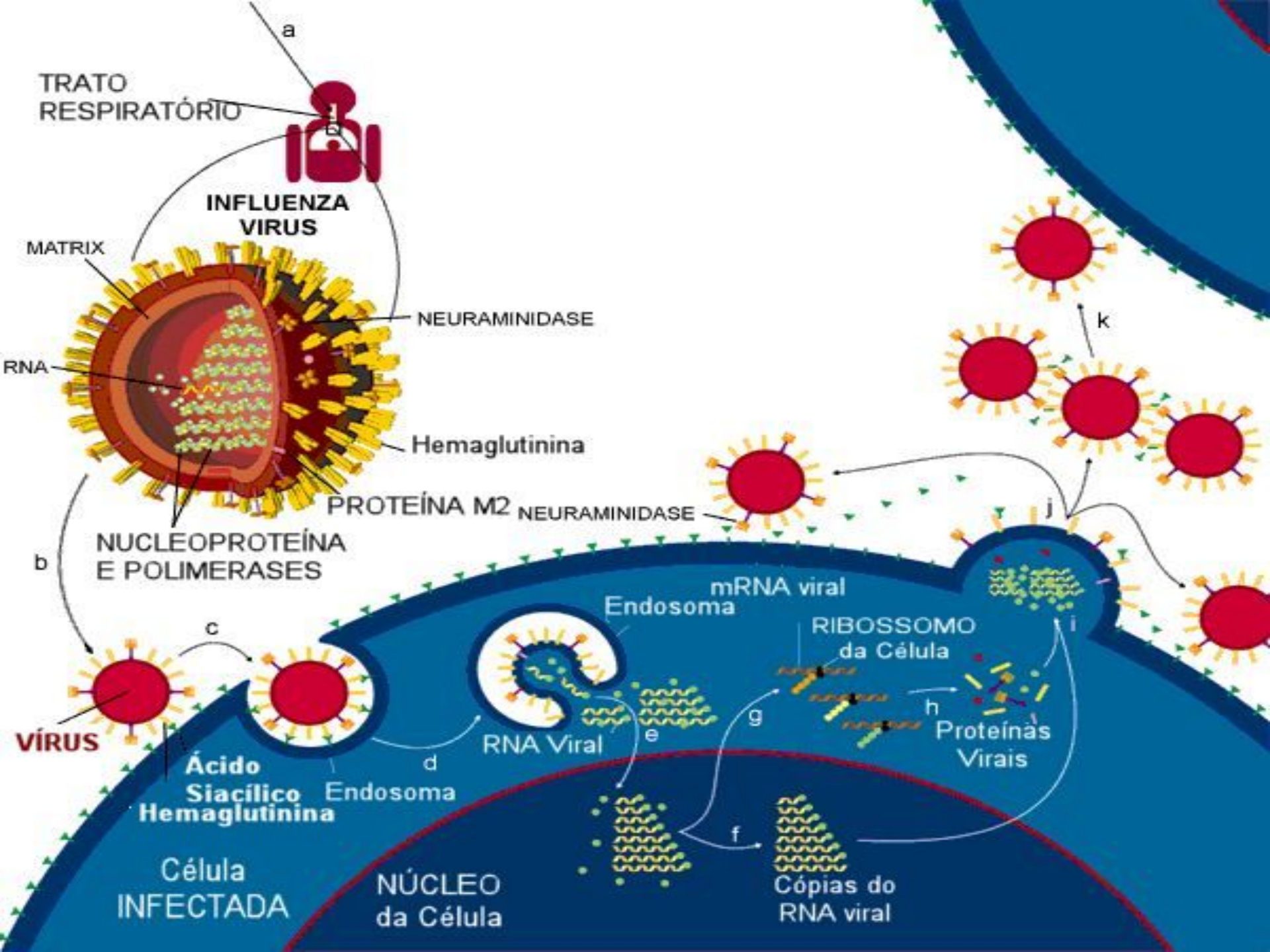
ПАТОГЕНЕЗ

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

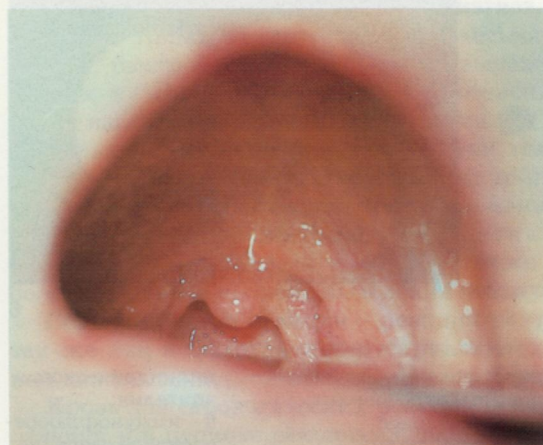
Частота симптомов при гриппе:

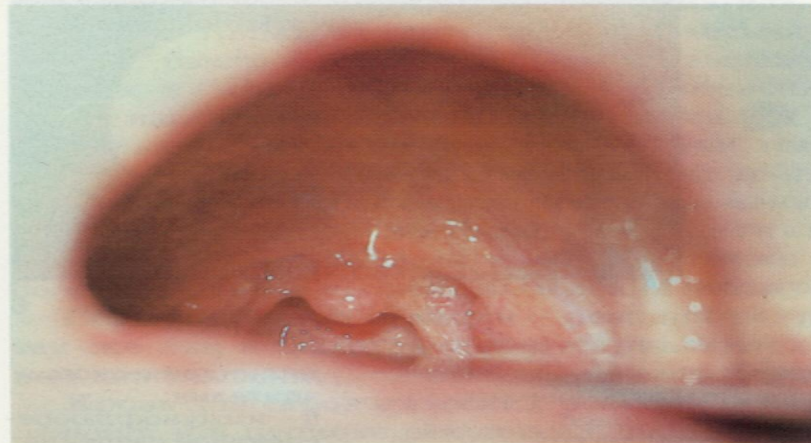
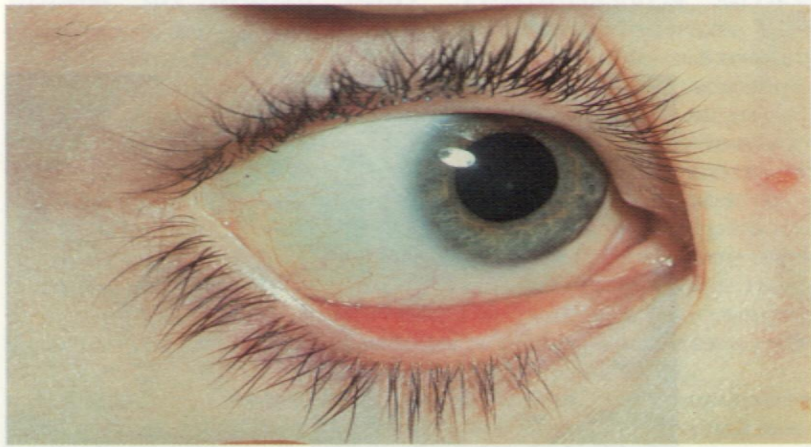
- озноб и лихорадка	76 -100%
- сухой кашель	51 - 75%
- головная боль	51 – 75%
- боль в горле	51 – 75%
- прострация	26 – 50%
- заложенность носа	26 – 50%
- диарея (чаще при H1N1)	26 – 50%
- головокружение	1 – 25%
- миалгии	1 - 25%
- рвота	1 - 25%
- раздражение и боль в глазах	1 – 25%





Температурная кривая у больного неосложненным гриппом.









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

Symptom/Sign	Inhalational anthrax (n=10)	Laboratory-confirmed influenza	ILI from other causes
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

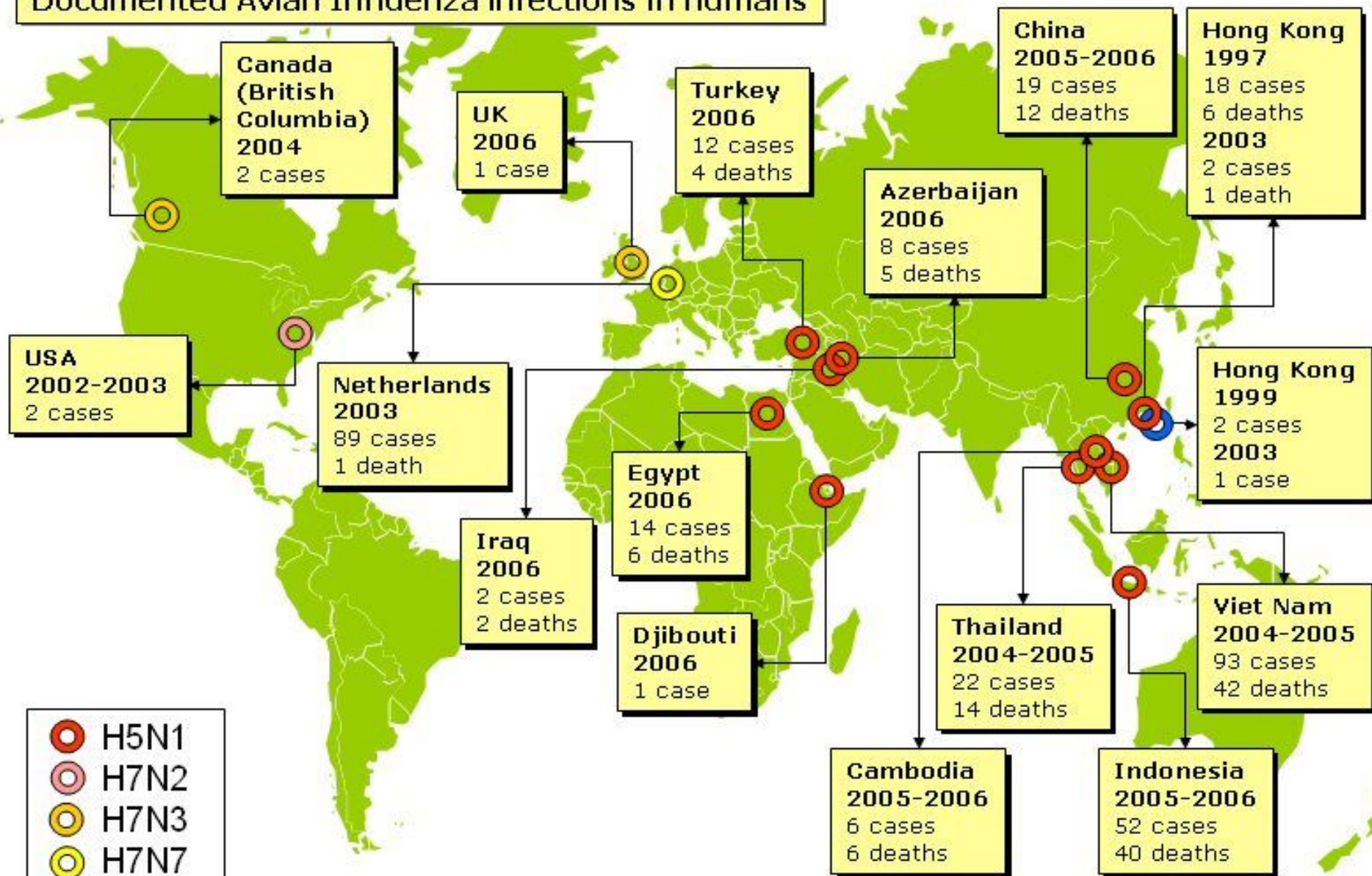
Documented Avian Influenza infections in humans



Data as of: 13.02.2004

	H5N1
	H7N7
	H9N2

Documented Avian Influenza infections in humans



- H5N1
- H7N2
- H7N3
- H7N7
- H9N2

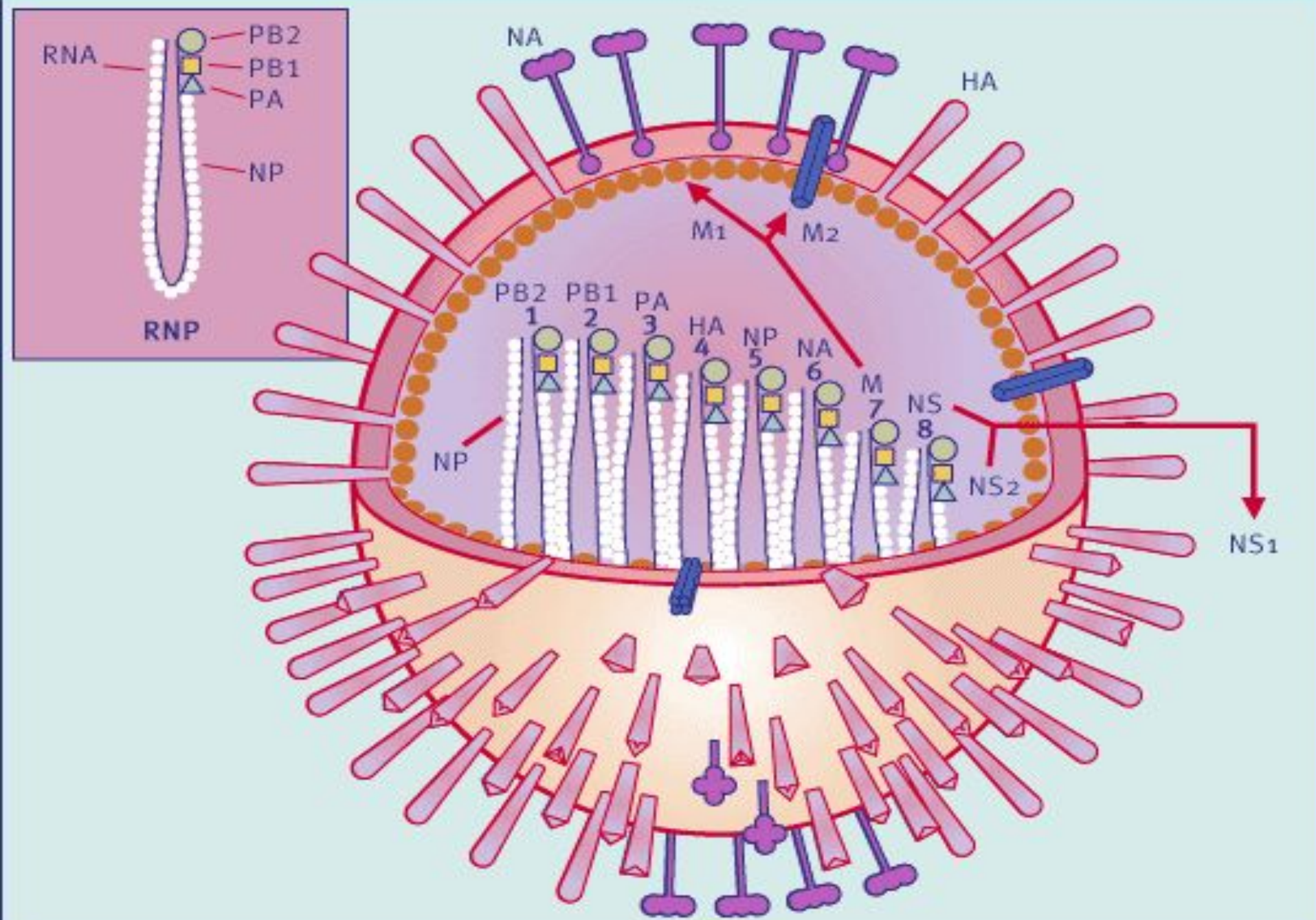
Data as of: 04.07.2006

SARS

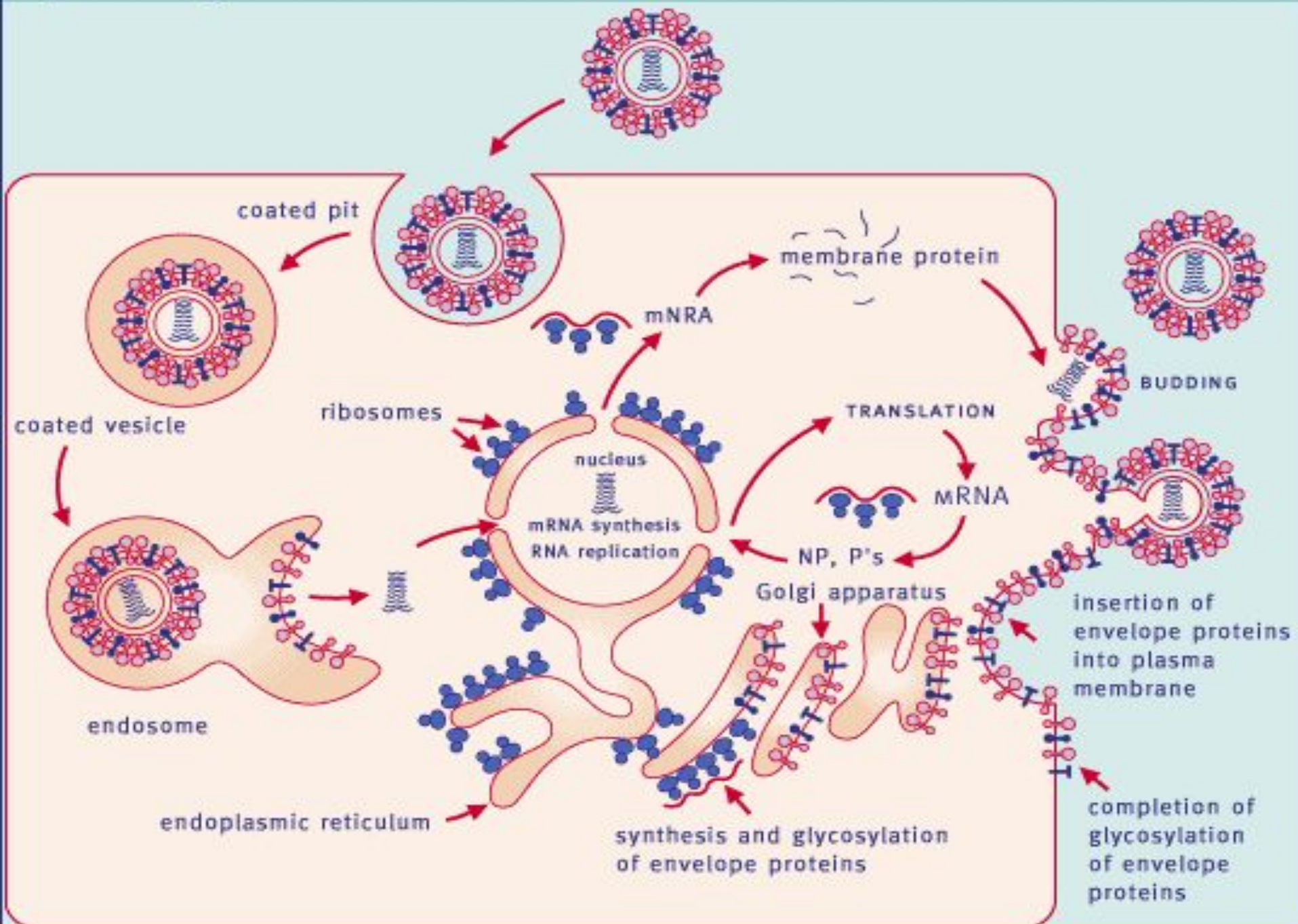
- **Возбудитель** – коронавирус новой группы
 - **Инкубация** - 2 – 7 дней (до 10 дней)
 - **Начало** заболевания – острое
 - **Течение** заболевания – острое

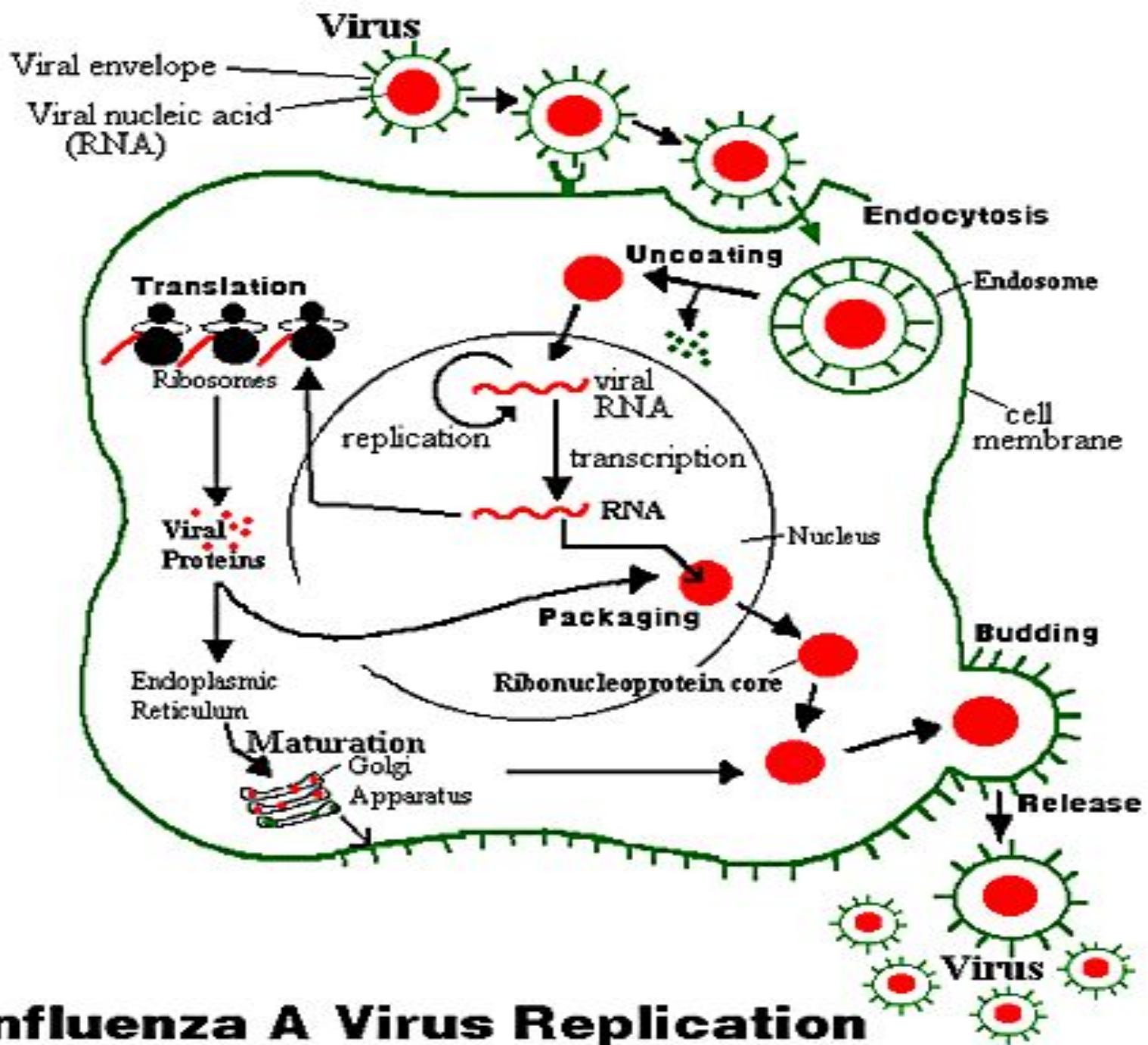
 - **Интоксикация** – выраженная, 5 – 10 дней
 - **Лихорадка** – 38 гр.С и выше
 - **Катаральные** проявления – умеренно выражены
 - **Ринит** – возможен в начале болезни
 - **Кашель** – сухой , умеренно выраженный
 - **Легкие** – с 3 – 5 дня болезни признаки **интерстициальной пневмонии с генерализацией!!!**
- 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