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 боль-шого числа респираторных заболевание, 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 группе 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 агрегациюю. 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.)
- Гемагллютинин и нейраминидаза (v- антигены) изменчивы и определяют появление разных штаммов одного вируса !!

Белки вируса гриппа

Геном имеет 8 сегментов, какие шифруют 10 видов белков

- полимераза (P-B1, P-B2, P-A)

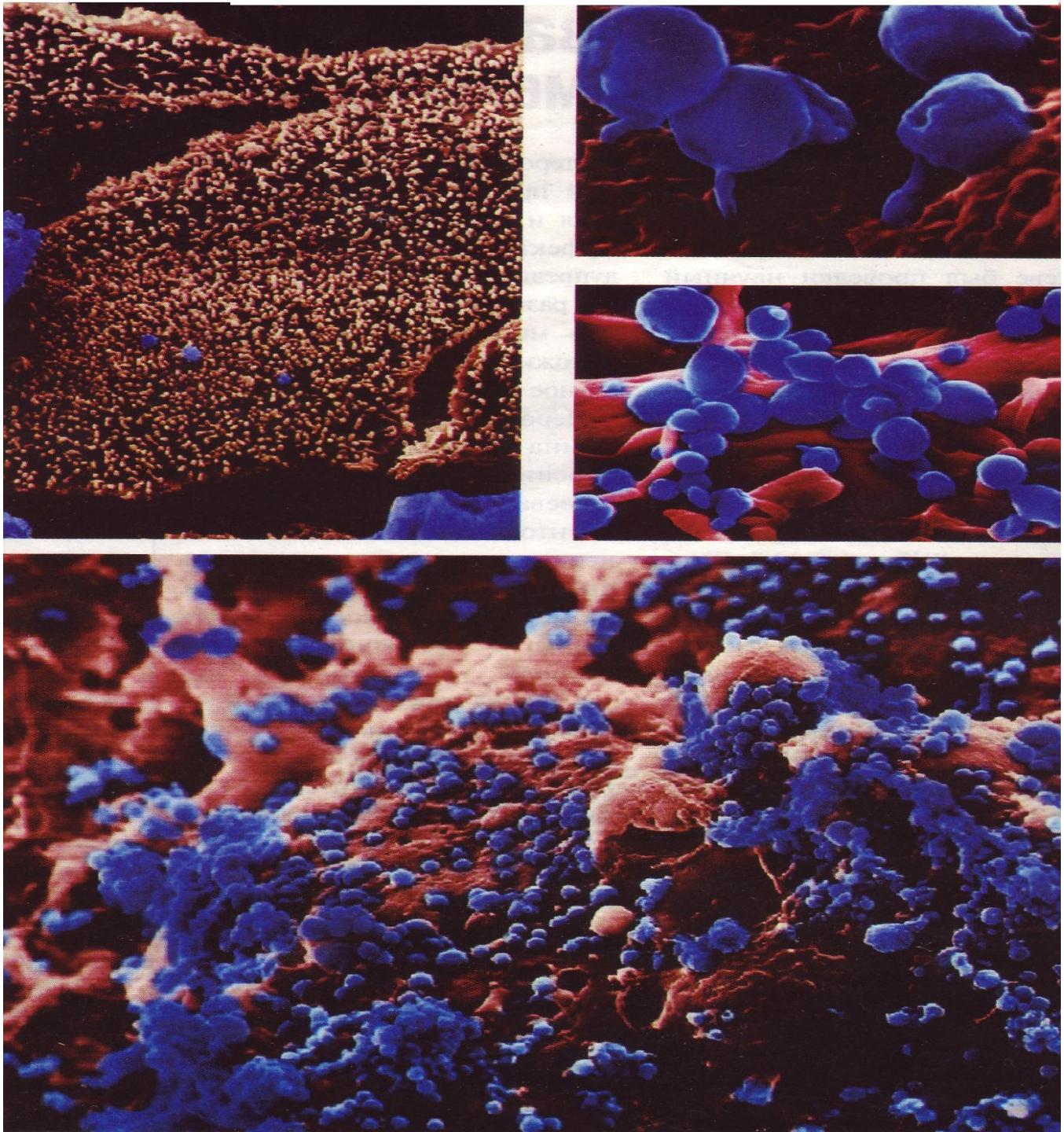
- нуклеокапсид (NP)

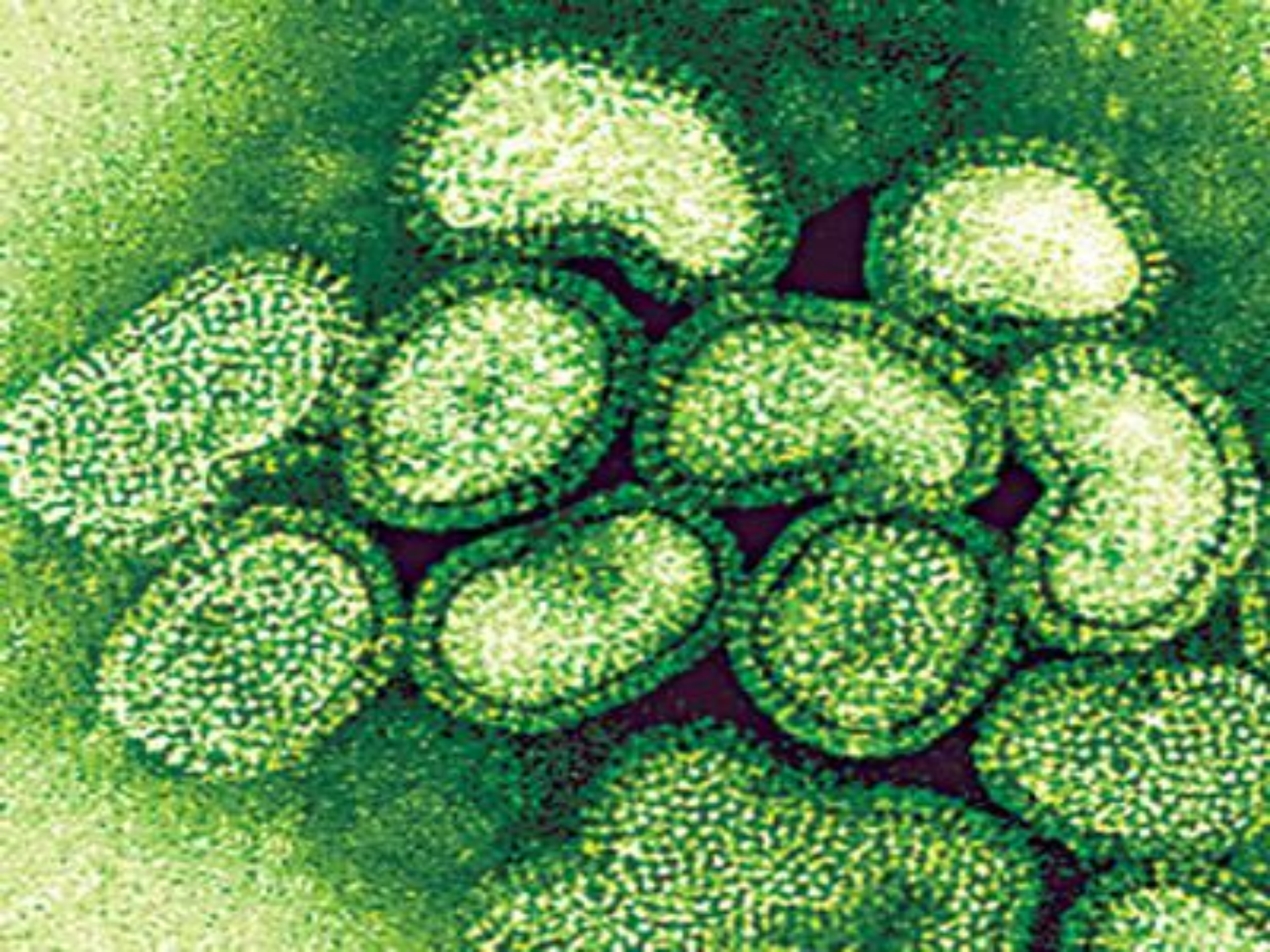
- Гемаглютинин **(HA)**

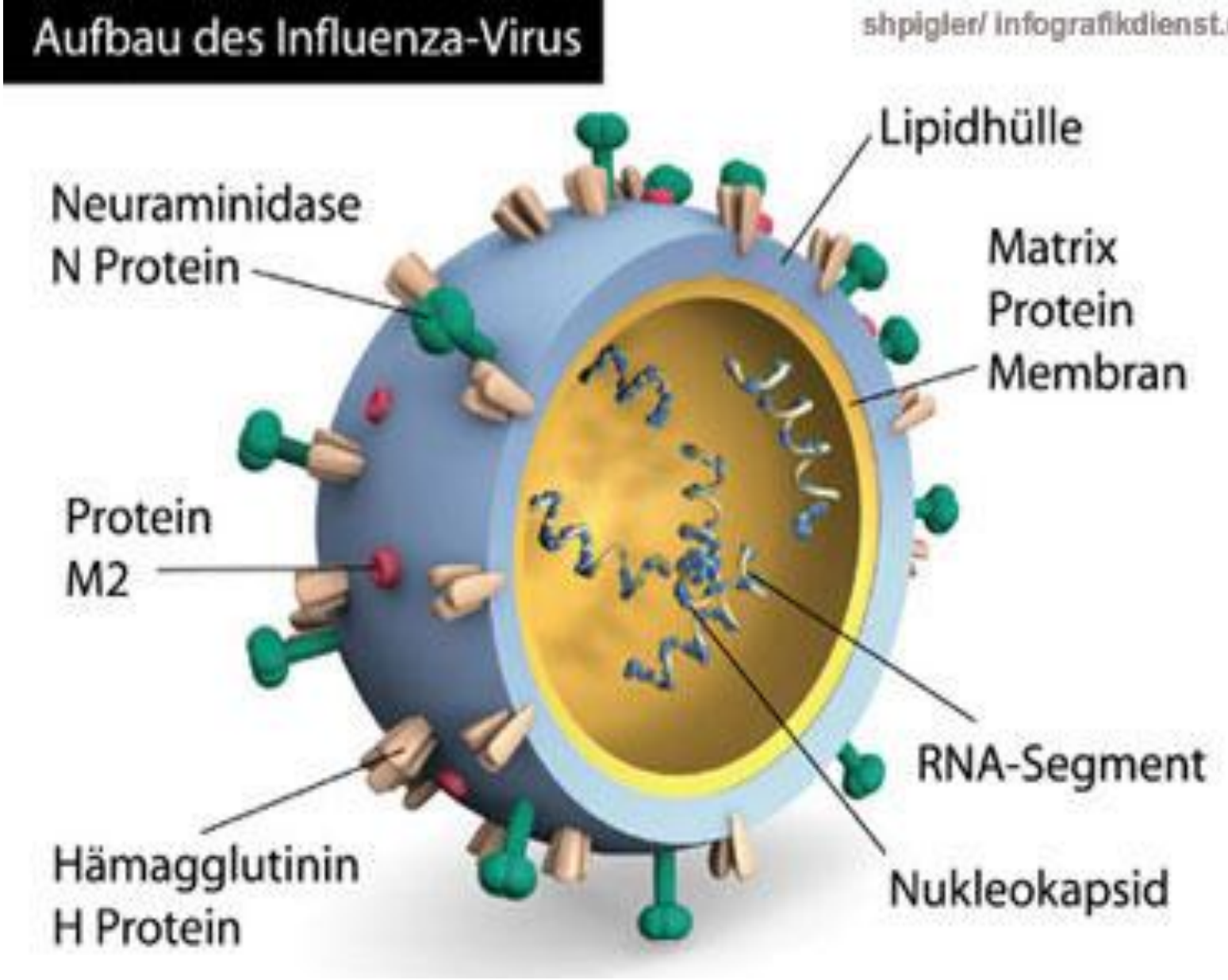
- нейраминидаза **(NA)**

- матрикс (M1 and M2)

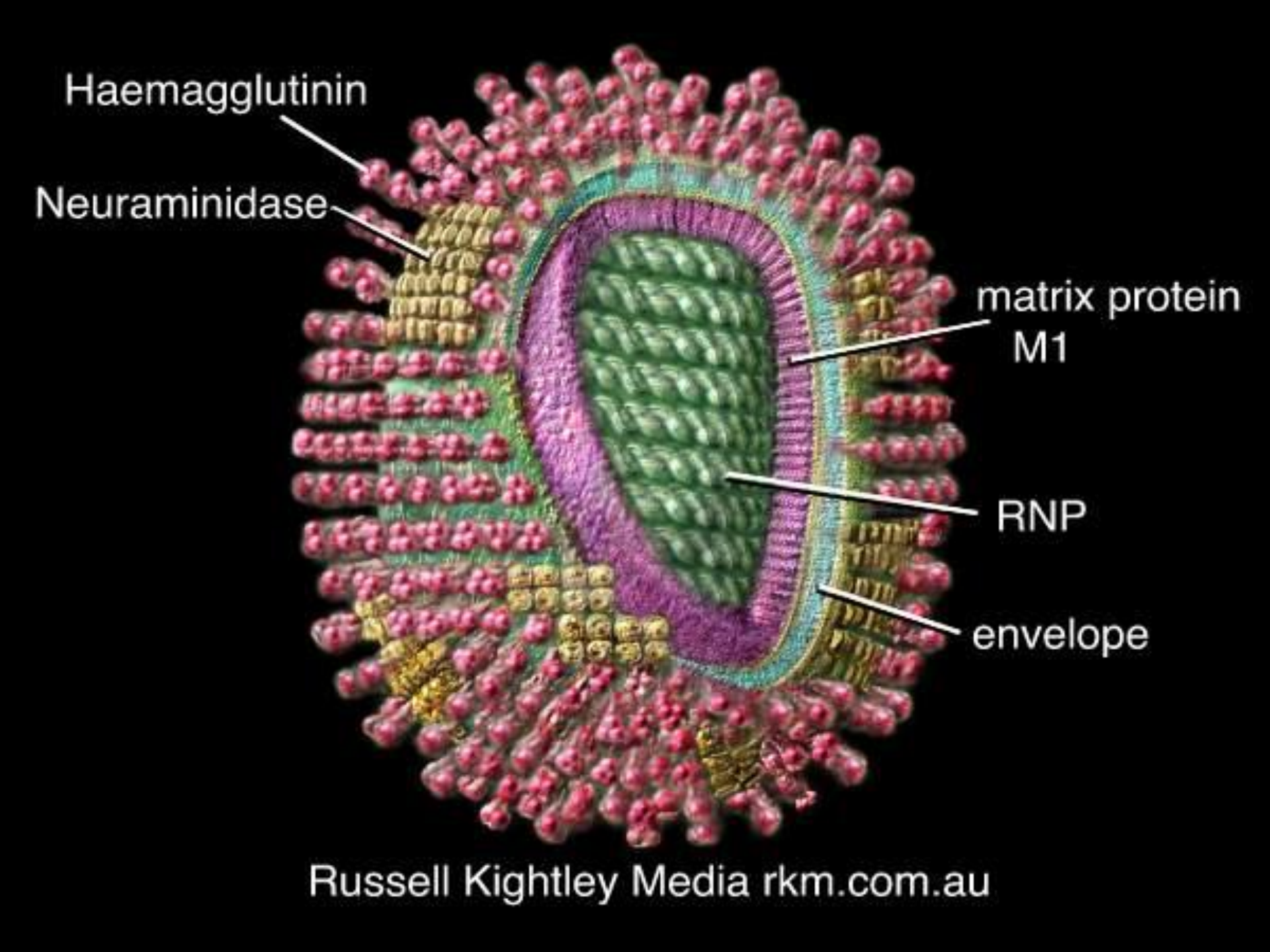
- неструктурный (NS-1 and NS-2)







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


Haemagglutinin
Neuraminidase
matrix protein
M1
RNP
envelope
Russell Kightley Media rkm.com.au

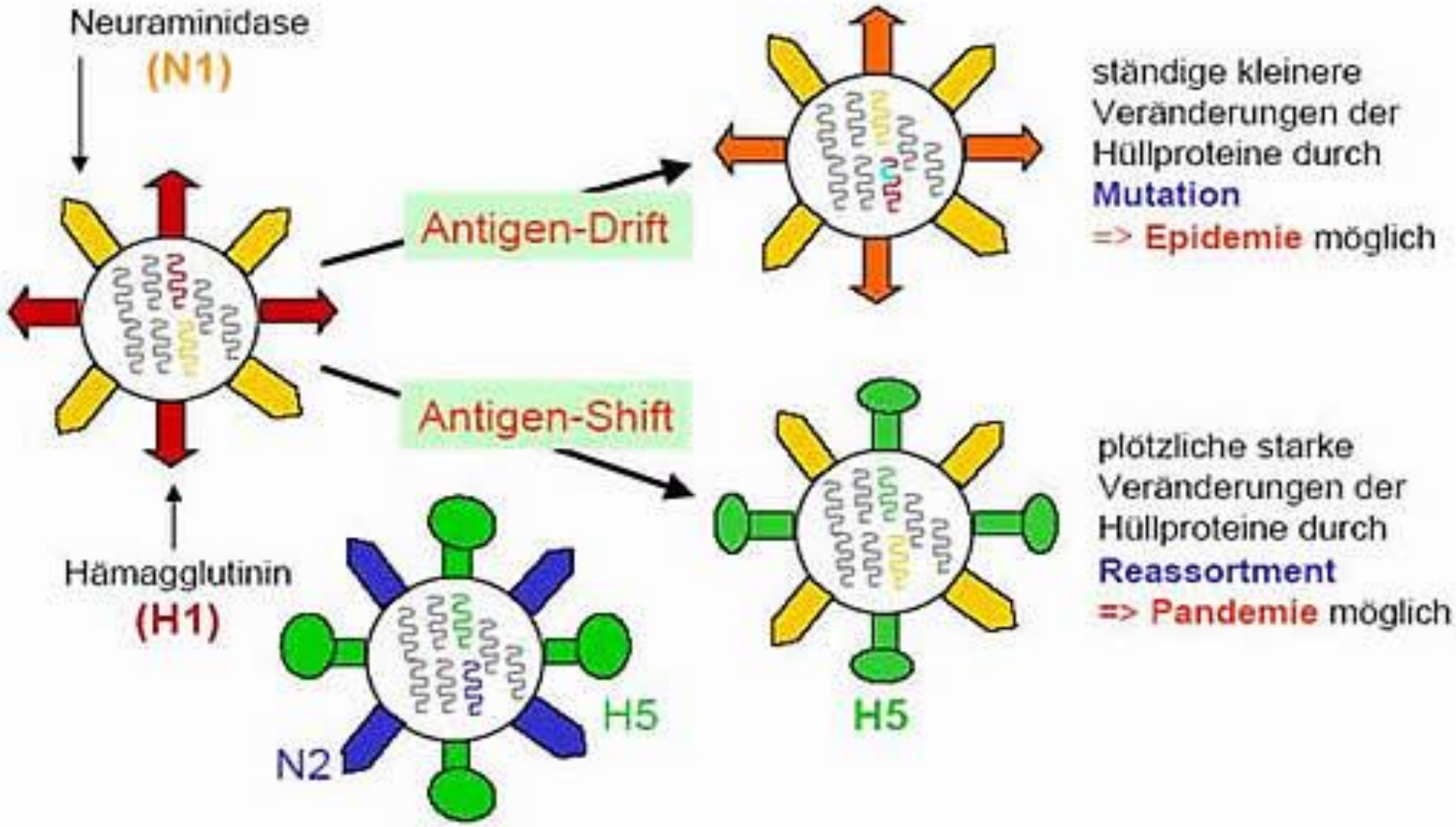
Вирус гриппа А постоянно изменяется (дрейф), вызывая эпидемии каждые 2 – 4 года,

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-траскрипт клеток хозяина.

Неустойчивы во внешней среде, инактивируясь:

- **при 20 гр.С – через 4 – 9 часов,**
- **при 60 гр.С – 3-5 минут**
- **при кипячении,**
- **воздействии 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 – аэрогенныый (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

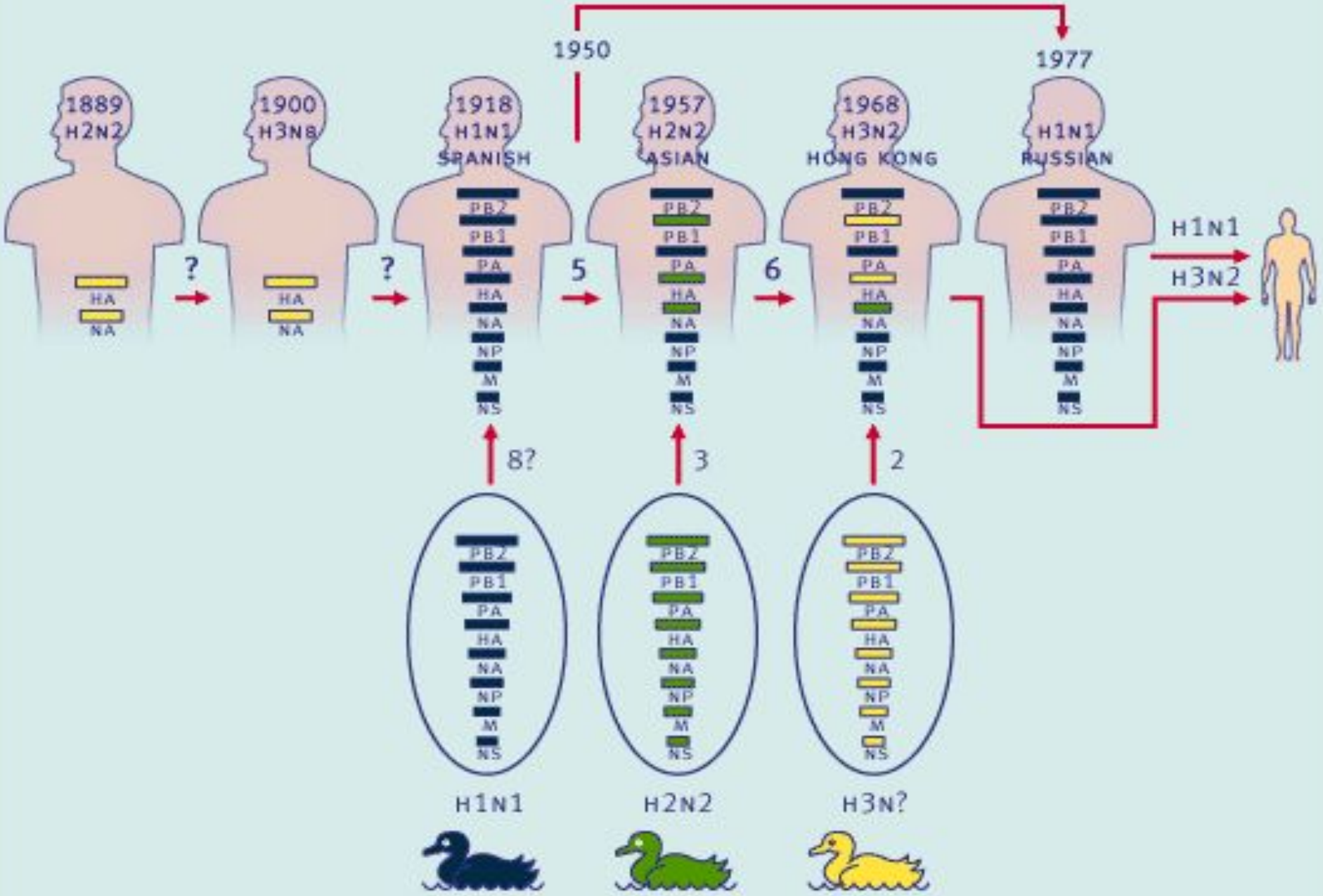
Эпидемии гриппа В – повторяются через 3 – 4 года длительностью 2,5 – 3 месяца с поражением 25% населения.

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

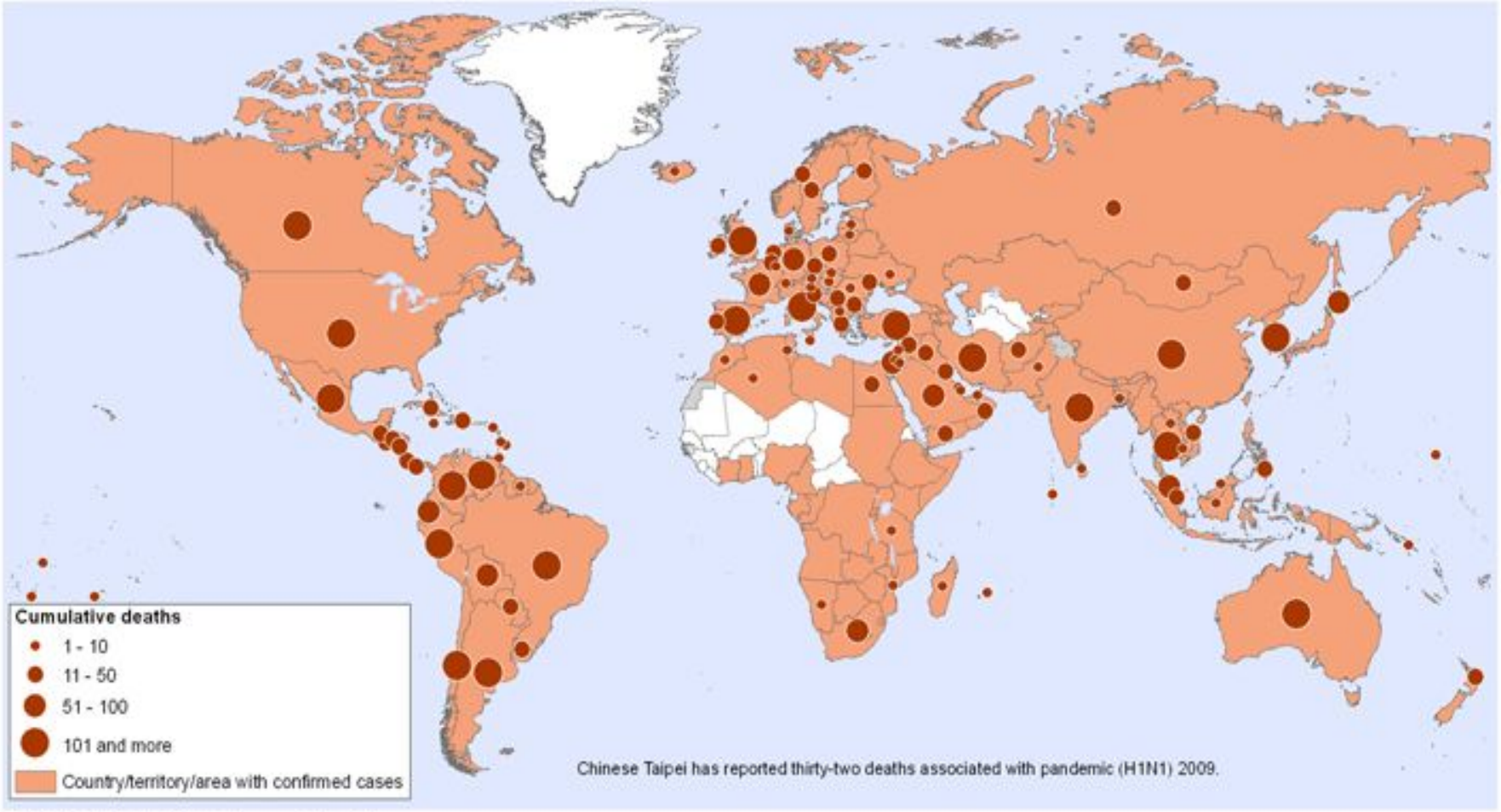


World Health Organization

Timeline (22 July 2009 onwards)
Pandemic (H1N1) 2009 laboratory confirmed cases
And number of deaths as reported to WHO

Status as of: 06 December 2009

Previous



© WHO 2009. All Rights Reserved. Disclaimer.

Эпидемии возникают:

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

Уровень заболеваемости зависит от численности населения города:

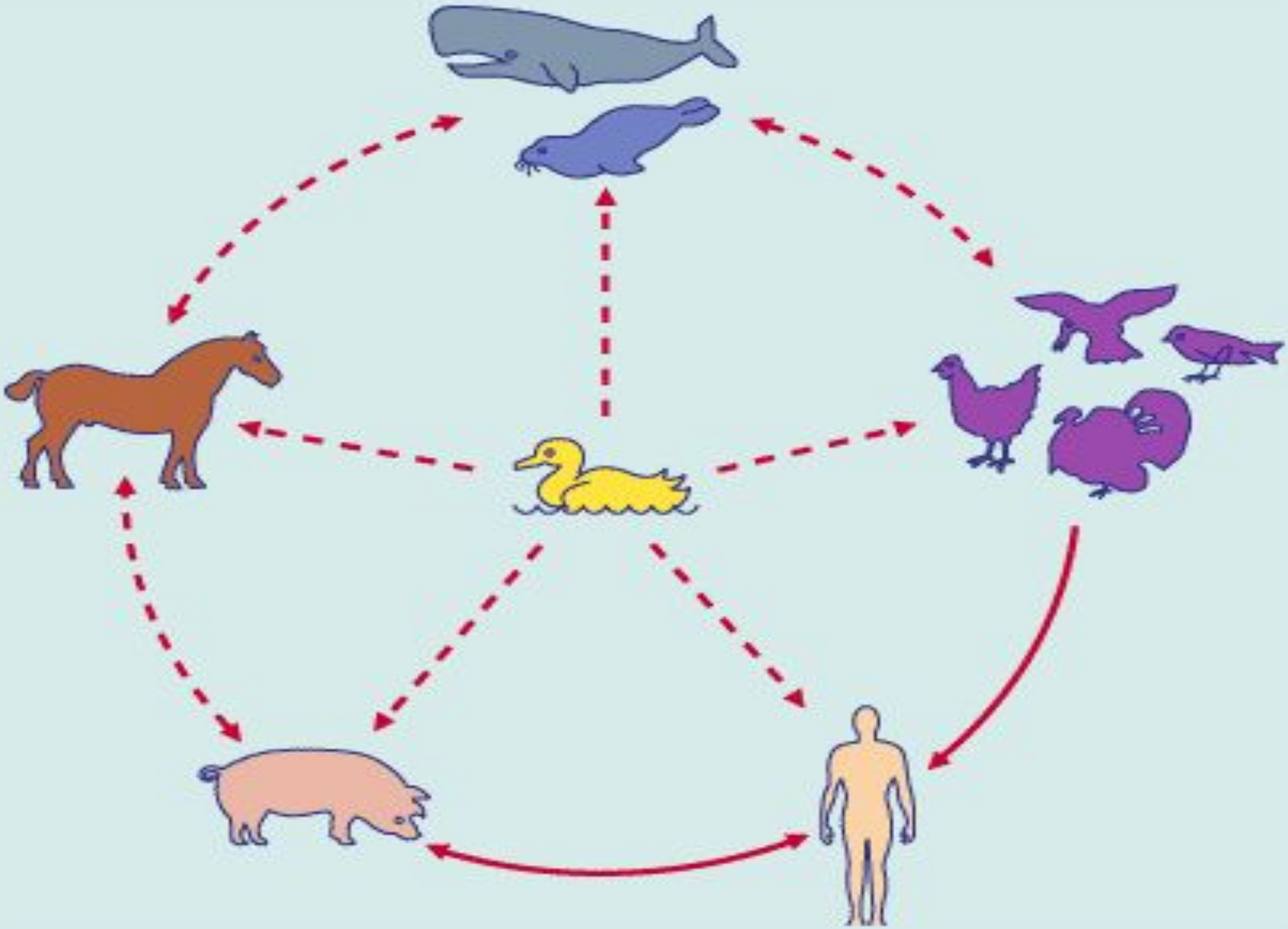
- 1 млн и более - ОРВЗ – 29,7% Грипп – 11,3%
- 500 т. – 1 млн. - ОРВЗ – 24,1% Грипп - 10,3%
- меньше 500 т. - ОРВЗ - 22,1% Грипп – 9,7%

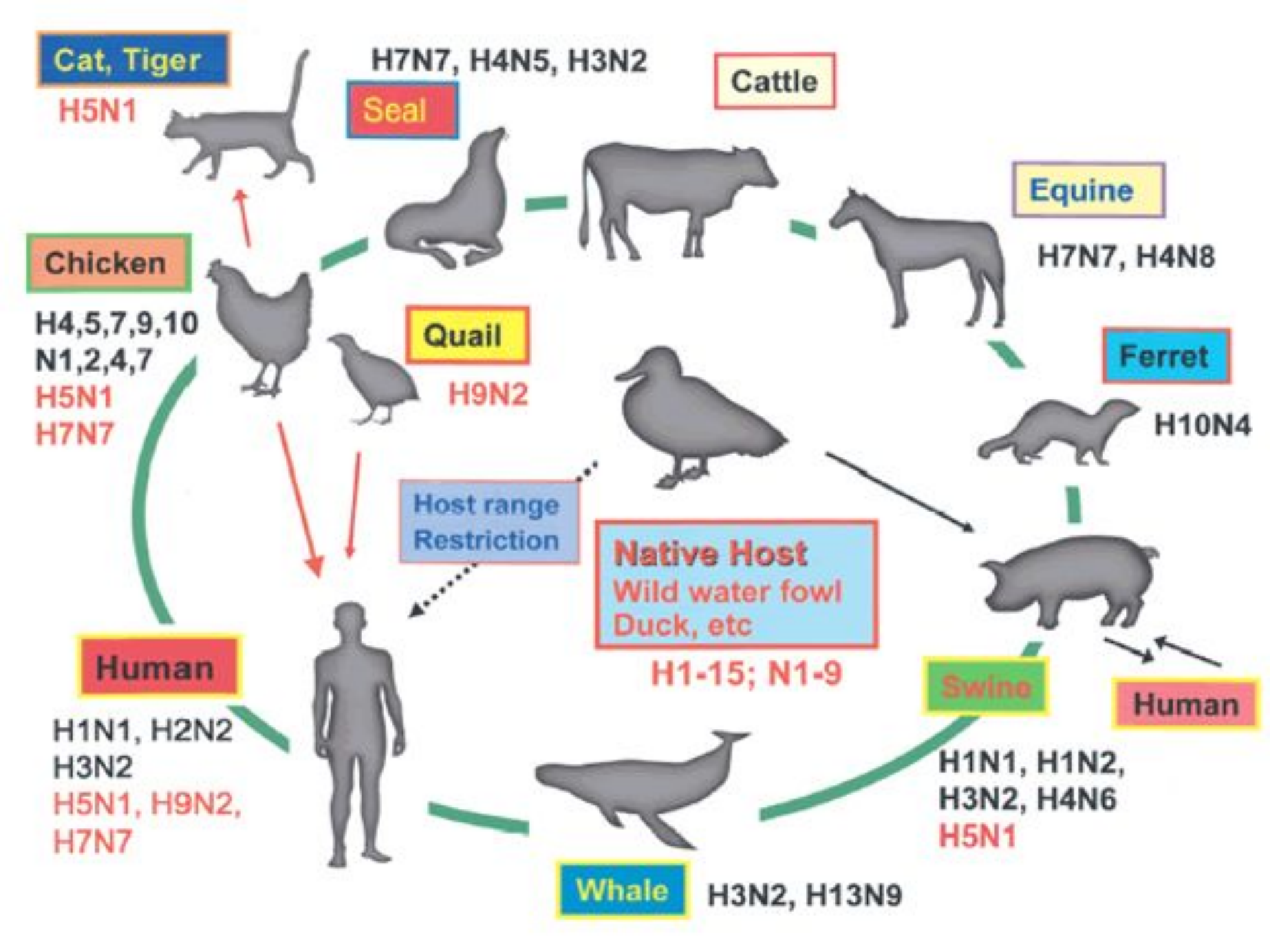
Сельские жители болеют реже (меньше плотность населения)

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




Cat, Tiger
H5N1
H7N7, H4N5, H3N2
Seal
Cattle
Equine
H7N7, H4N8
Chicken
H4,5,7,9,10
N1,2,4,7
H5N1
H7N7
Quail
H9N2
Ferret
H10N4
Host range
Restriction
Native Host
Wild water fowl
Duck, etc
H1-15; N1-9
Human
H1N1, H2N2
H3N2
H5N1, H9N2,
H7N7
Swine
H1N1, H1N2,
H3N2, H4N6
H5N1
Human
Whale
H3N2, H13N9

ПАТОГЕНЕЗ

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

- вязкую слизь

- постоянное мерцательное движение ворсинок

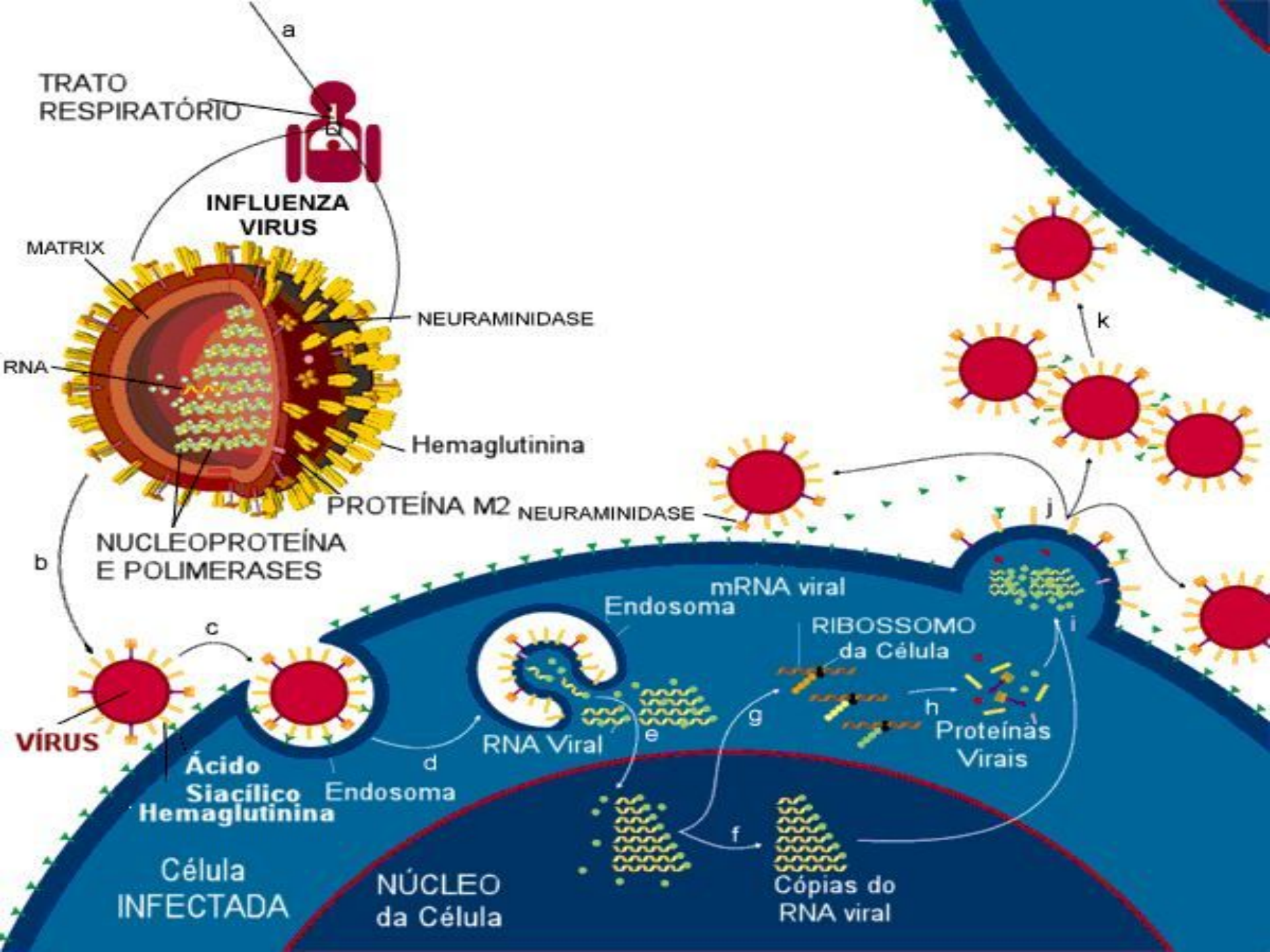
- поглощение макрофагами

- секрецию слизистой иммуноглобулина А

- преодоление воздействия интерферонов

2. Прикрепление при помощи гемагглютинина (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 !!!!


a
TRATO RESPIRATÓRIO
INFLUENZA VIRUS
MATRIX
NEURAMINIDASE
RNA
Hemaglutinina
PROTEÍNA M2
NUCLEOPROTEÍNA E POLIMERASES
NEURAMINIDASE
b
c
d
e
f
g
h
i
j
k
mRNA viral
Endosoma
RIBOSSOMO da Célula
Proteínas Virais
VÍRUS
Ácido Siacílico
Hemaglutinina
Endosoma
RNA Viral
Célula INFECTADA
NÚCLEO da Célula
Cópias do RNA viral

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 , предупреждя агрегацию вирусов-потомков при их выходе из клетки.**

5. **Покинутые вирусами клетки вступают в стадию дегенерации, но их связь с базальной мембраной слизистой сохраняетя 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, диареи, 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 (A, B ,C, etc.) Для типа А указывается тип гемагглютинина (H1,H2,H3) и нейраминидазы (N1 N2)

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 H1N1)
   - 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, выражен-ная слабость, потеря аппетита, жажда, боль при движении глаз. Сухой, болезненный кашель, слезотече-ние, фотофобия.

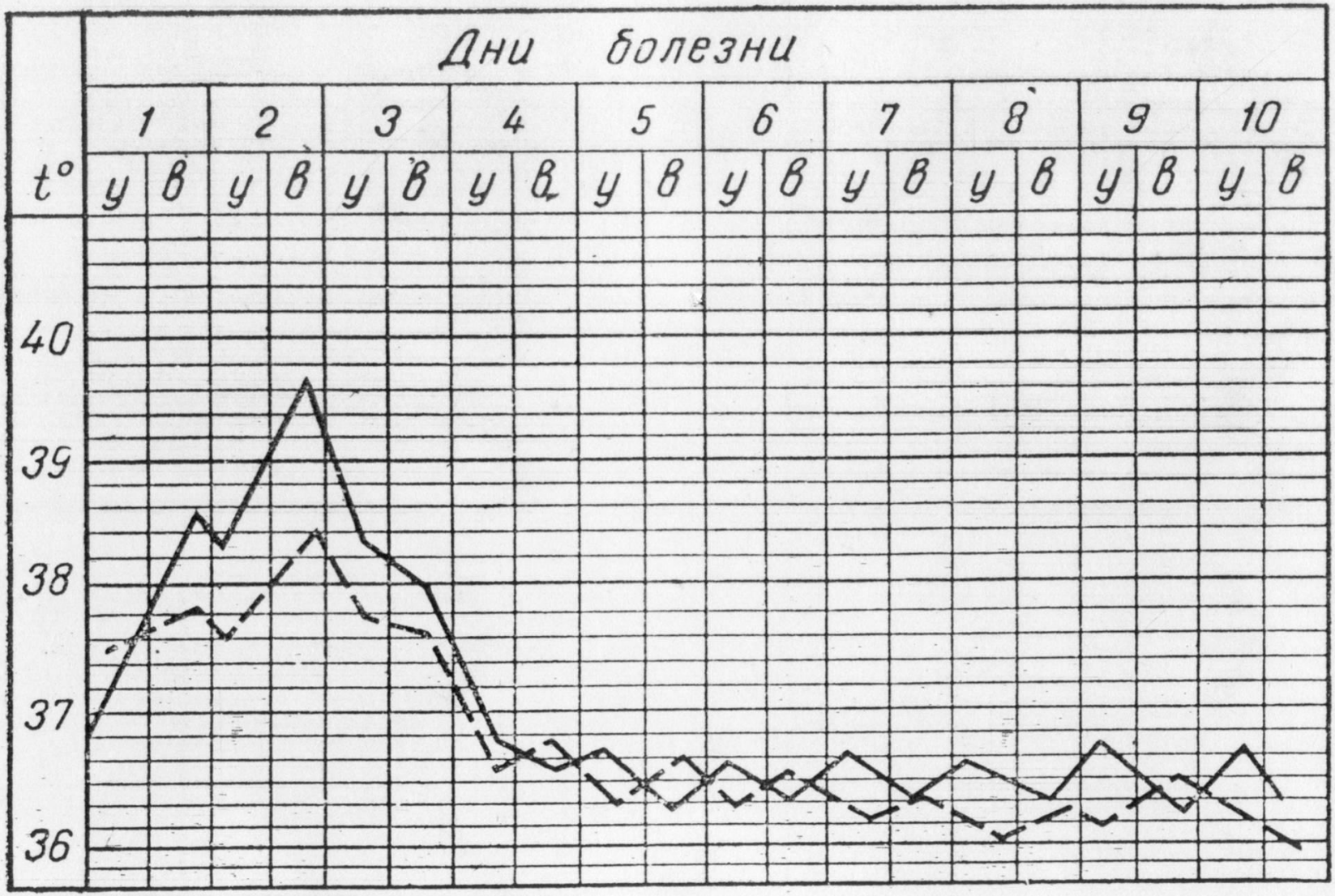
Высокая лихорадка держится 2-3 дня, затем она снижается, но кашель усиливается и сохраняется 4-7 дней (иногда 1 – 2 недели)

Для гриппа А – интоксикация, нарушение сознания

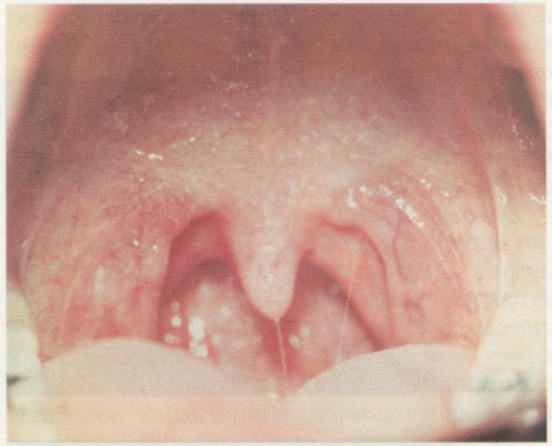
Для гриппа В – изменения со стороны носоглотки и глаз

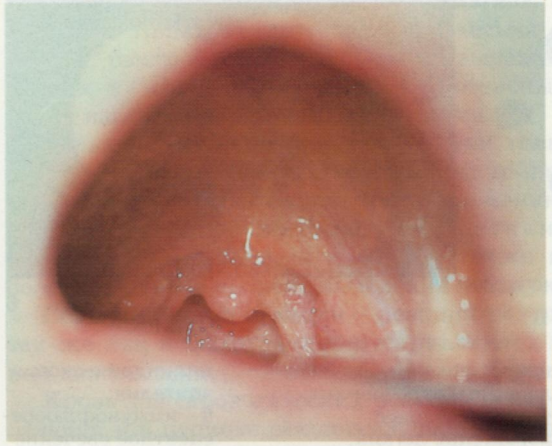
Частота симптомов при гриппе:

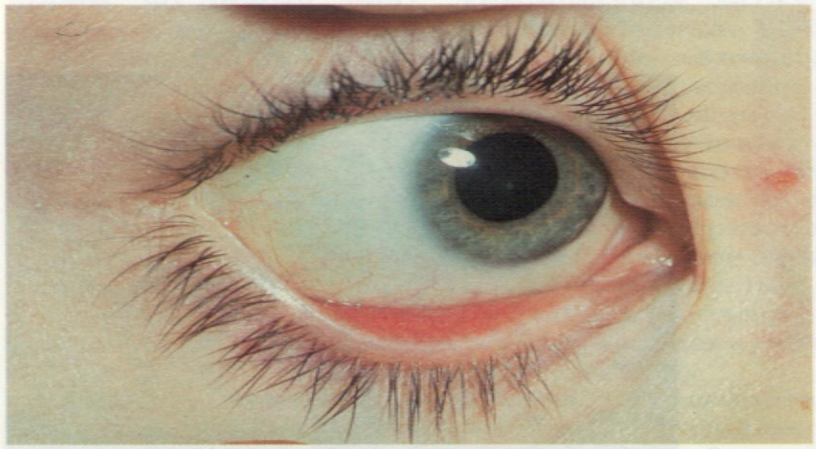
- озноб и лихорадка	76 -100%
- сухой кашель	51 - 75%
- головная боль	51 – 75%
- боль в горле	51 – 75%
- прострация	26 – 50%
- заложенность носа	26 – 50%
- диарея (чаще при H1N1)	26 – 50%
- головокружение	1 – 25%
- миалгии	1 - 25%
- рвота	1 - 25%
- раздражение и боль в глазах	1 – 25%

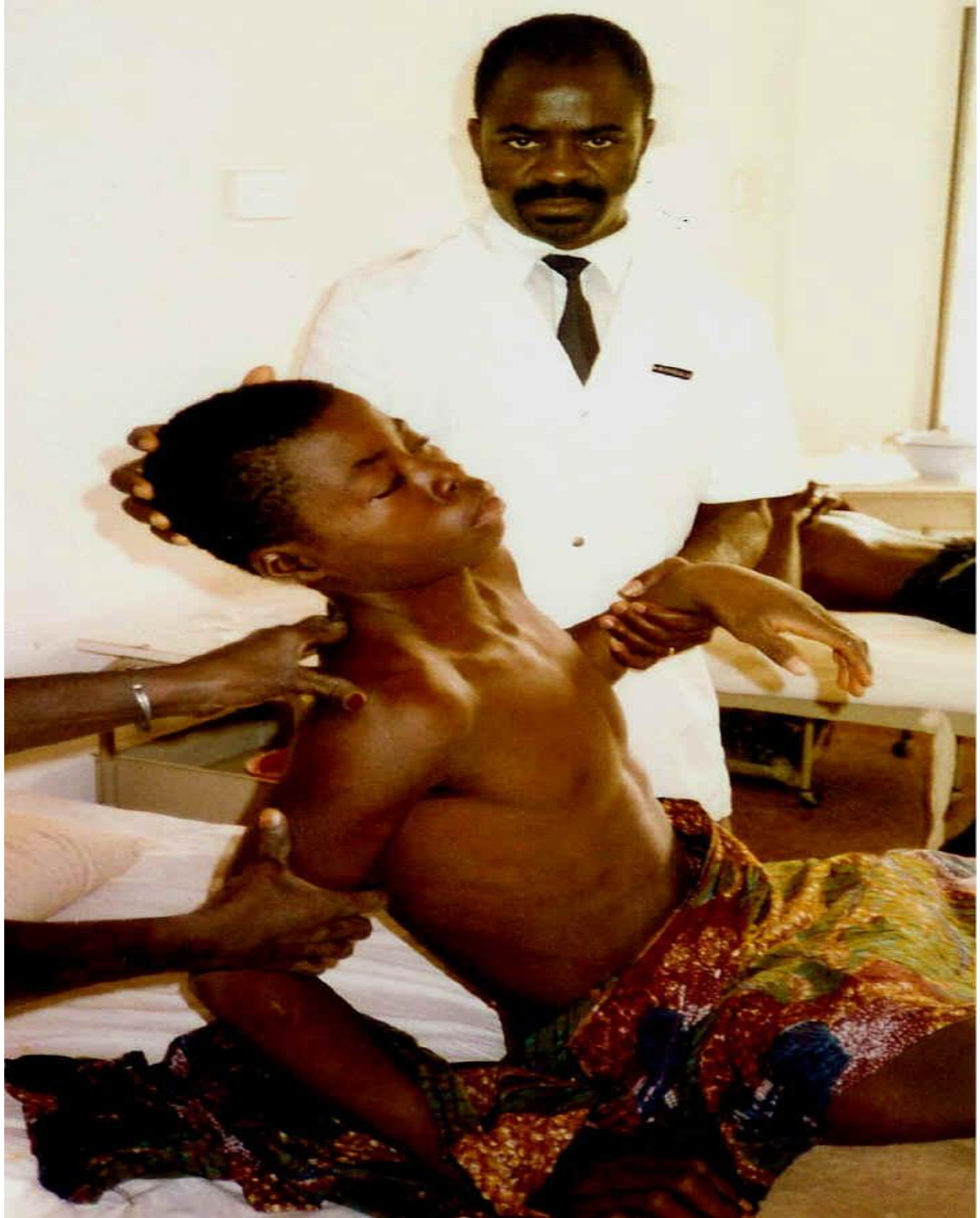


Температурная кривая у больного неосложненным гриппом.









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 приводить 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 повышение титра антител более 4 раз !)

- ИФМ обследование мазков – экспресс – диагностика!
- рентгенография легких, посев и микроскопия мокроты
- ОАК – лейкопения, лимфомоноцитоз
- 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, пятнитстые 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 H 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 ремантa-дина, дейтифорина, арбидола , адапромила, амиксина, энгистола в профилактических дозах, а интраназально используют 0,25% флореналевую и оксолиновую мази !

ПАРАГРИПП (10 – 20 % заболевающих)

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, заднешейныъ, реже подмышечных (умеренно болезненые)**

АДЕНОВИРУСНАЯ ИНФЕКЦИЯ (5 – 8% среди ОРВЗ)

- 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 – ринофарингоконъюктивит, тонзилит**
- **Лимфоузлы – может быть полиаденит**
- **Печень и селезенка - увеличиваются**
- **Поражение глаз – кератоконъюктивит**
- **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

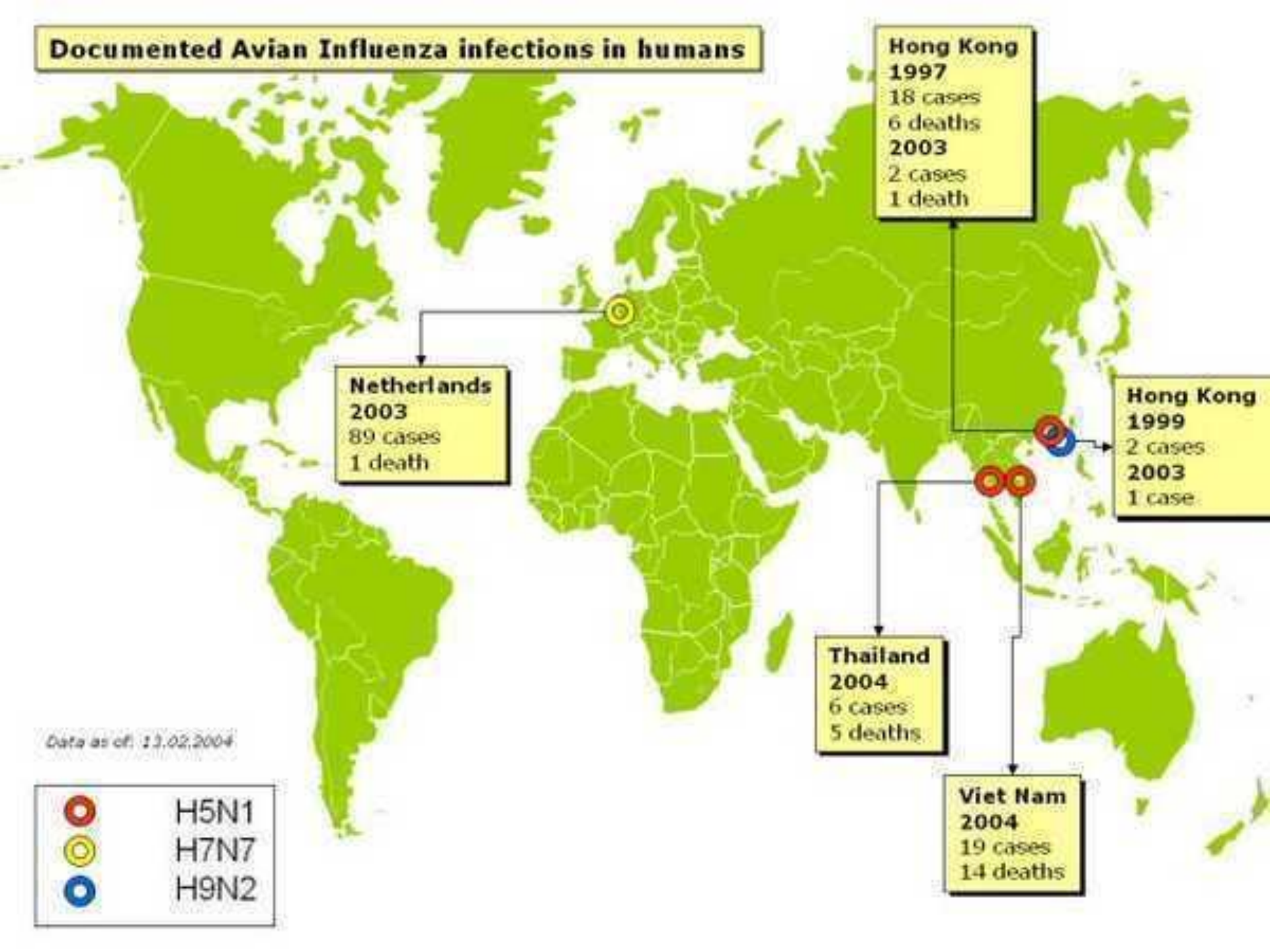
Слизистые оболочки – слабая гиперемия

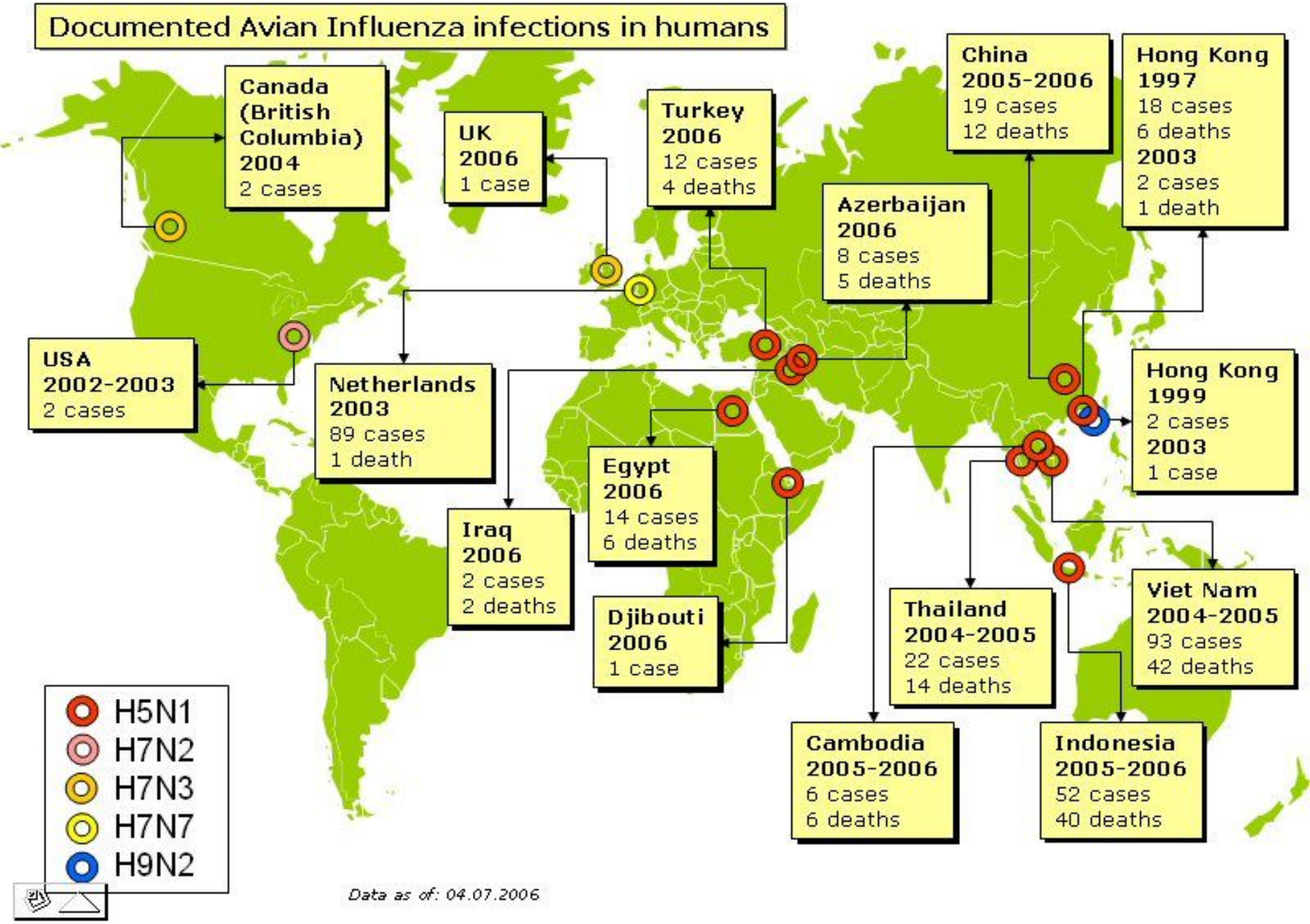
Ведущий синдром – РИНИТ!!

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
Hong Kong
1997
18 cases
6 deaths
2003
2 cases
1 death
Netherlands
2003
89 cases
1 death
Hong Kong
1999
2 cases
2003
1 case
Thailand
2004
6 cases
5 deaths
Viet Nam
2004
19 cases
14 deaths
Data as of: 13.02.2004
H5N1
H7N7
H9N2


Documented Avian Influenza infections in humans
Canada (British Columbia) 2004
2 cases
UK 2006
1 case
Turkey 2006
12 cases
4 deaths
China 2005-2006
19 cases
12 deaths
Hong Kong 1997
18 cases
6 deaths
2003
2 cases
1 death
Azerbaijan 2006
8 cases
5 deaths
USA 2002-2003
2 cases
Netherlands 2003
89 cases
1 death
Hong Kong 1999
2 cases
2003
1 case
Egypt 2006
14 cases
6 deaths
Iraq 2006
2 cases
2 deaths
Djibouti 2006
1 case
Thailand 2004-2005
22 cases
14 deaths
Viet Nam 2004-2005
93 cases
42 deaths
Cambodia 2005-2006
6 cases
6 deaths
Indonesia 2005-2006
52 cases
40 deaths
H5N1
H7N2
H7N3
H7N7
H9N2
Data as of: 04.07.2006

SARS

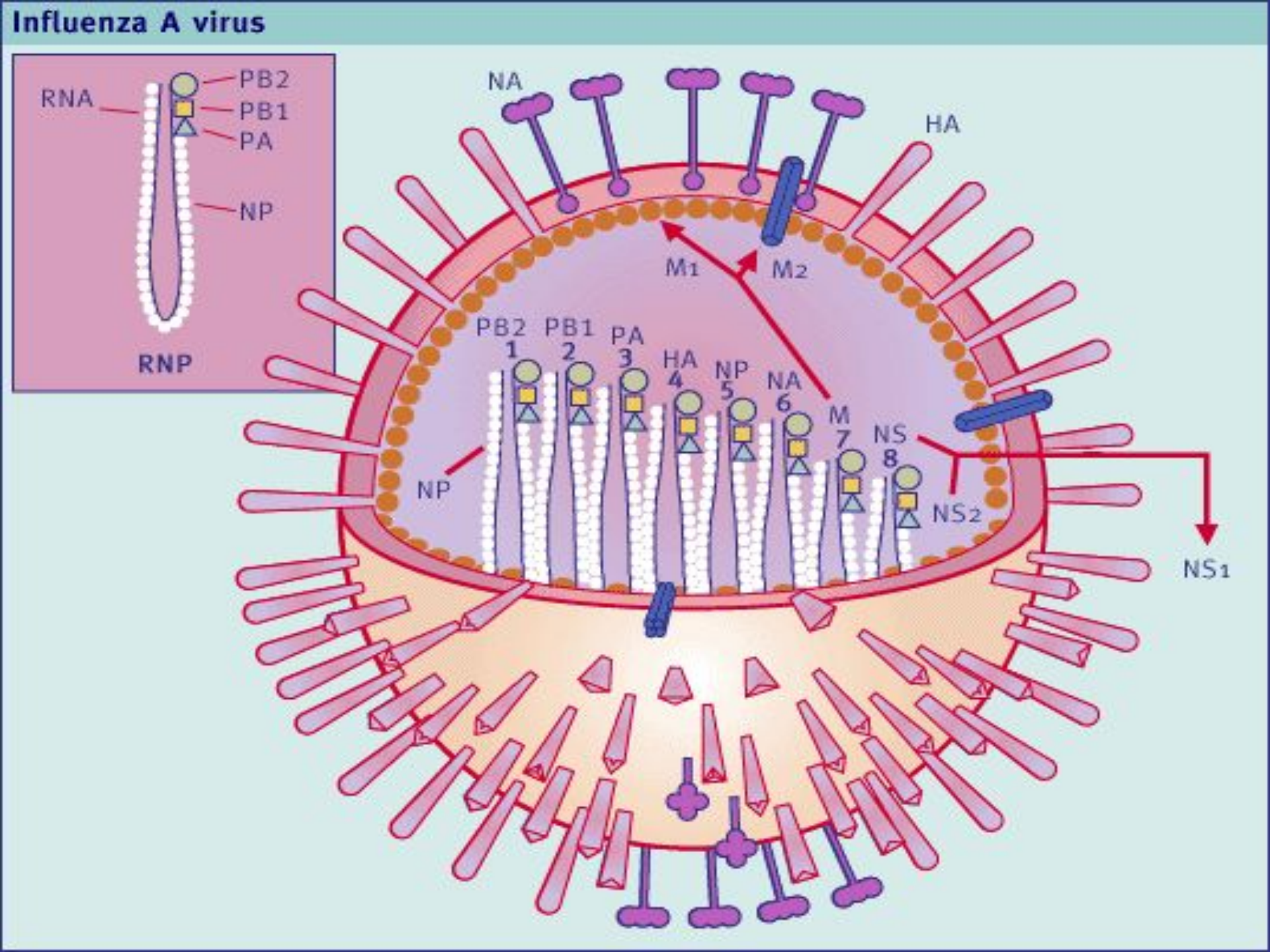
- **Возбудитель – коронавирус новой группы**
- **Инкубация - 2 – 7 дней (до 10 дней)**
- **Начало заболевания – острое**
- **Течение заболевания – острое**

- **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!!!**

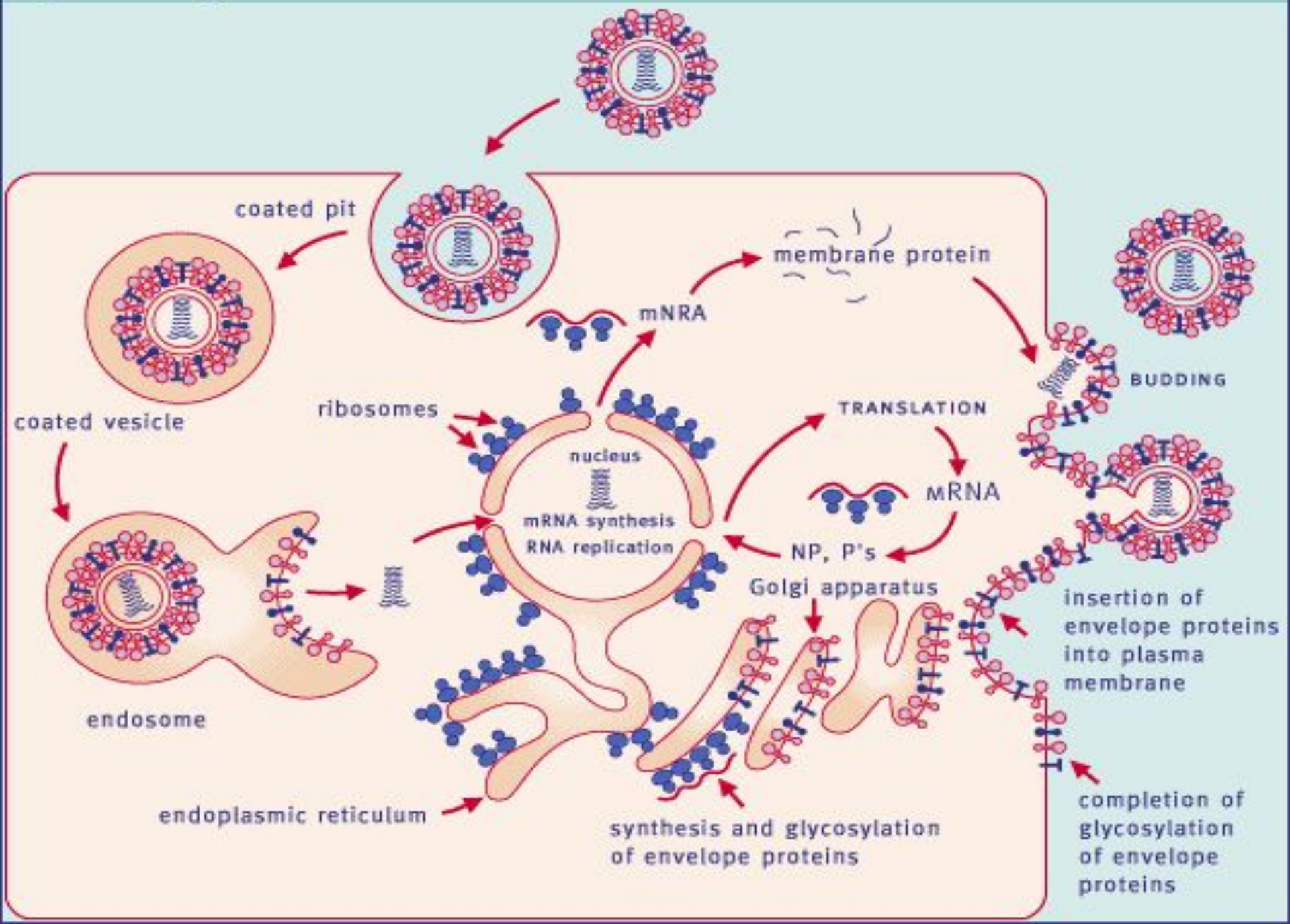
Ведущий синдром – бронхит, острый респираторный дистресс-синдром !!!

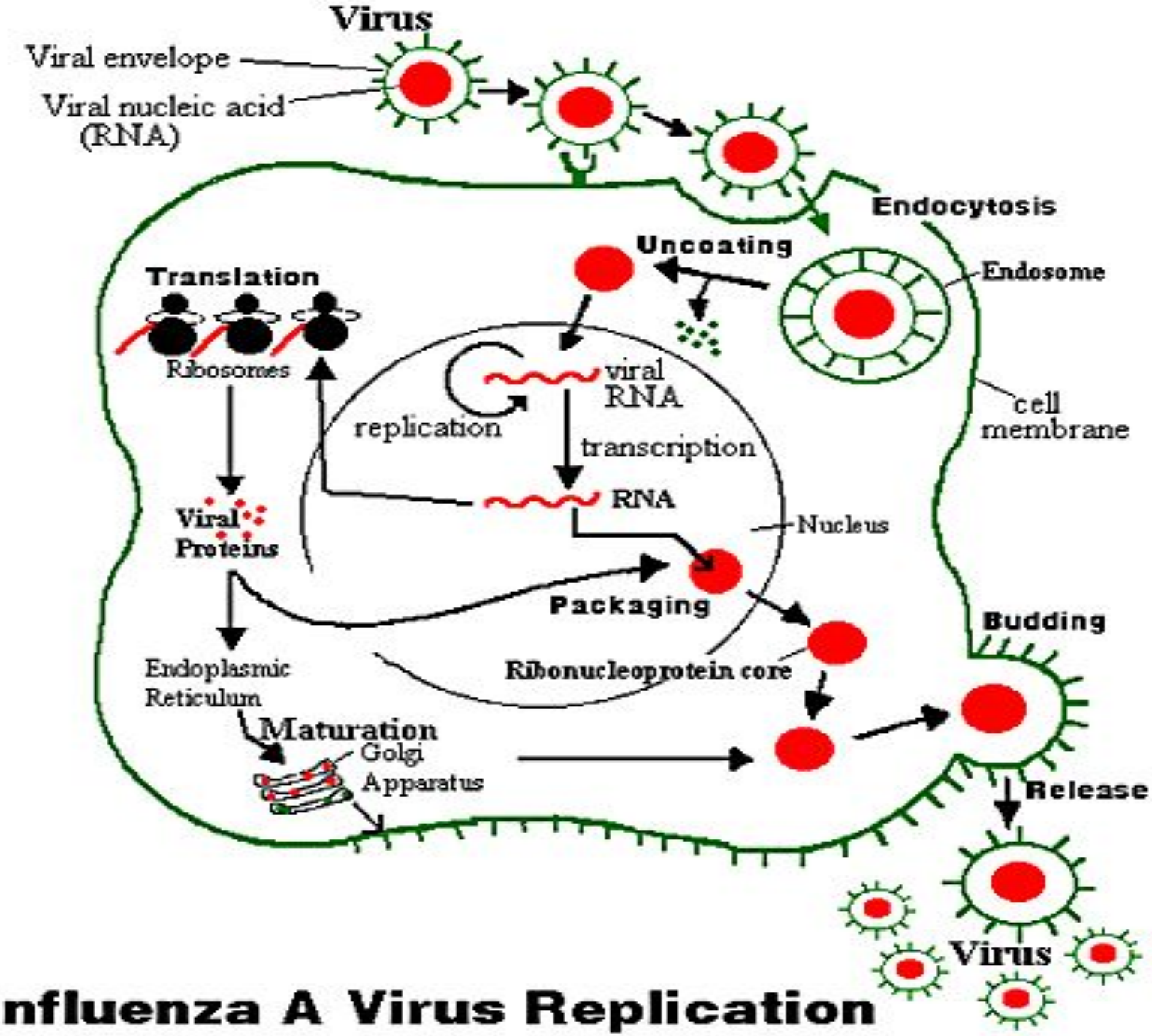
- **Поражение глаз – редко**
- **Поражение внутренних органов – часто диарея в начале заболевания**

Influenza A virus



Replication cycle of influenza viruses





Influenza A Virus Replication