

Грипп. ОРВИ.



Острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ) –самые распространенные инфекционные болезни человека.

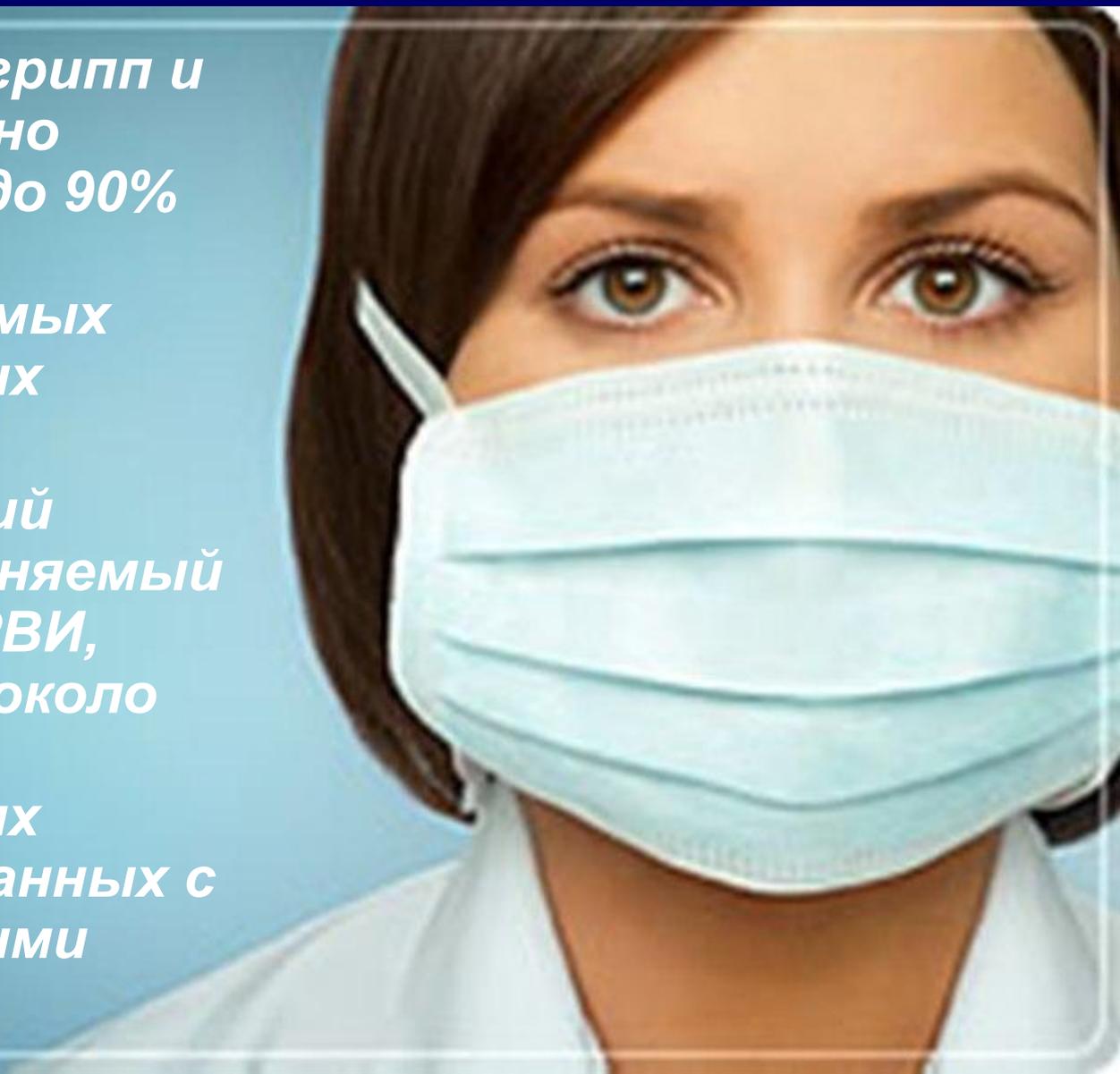
Широкому (нередко эпидемическому) распространению ОРВИ способствуют:

- воздушно-капельный путь заражения**
- большое разнообразие возбудителей ОРВИ**
- отсутствие стойкой невосприимчивости к повторным заражениям**



**В России ежегодно регистрируется
от 27,3 до 41,2 млн. заболевших
гриппом и ОРВИ**

- *В России на грипп и ОРВИ ежегодно приходится до 90% от всех регистрируемых инфекционных заболеваний*
- *Экономический ущерб, причиняемый гриппом и ОРВИ, составляет около 86% от экономических потерь, связанных с инфекционными болезнями.*



Современный король вирусов – вирус гриппа, который сменил на троне ликвидированный вирус оспы и пока не собирается без боя оставить свое место.

В.М.Жданов

**Грипп - острая
респираторная антропонозная
инфекция, вызываемая вирусами
гриппа типов А, В и С,
протекающая с развитием
интоксикации и поражением
эпителия слизистой оболочки
верхних дыхательных путей, чаще
трахеи (Покровский В.И., 2007)**

Вирусы гриппа человека включены в состав родов Influenzavirus A, B и Influenzavirus C семейства Orthomyxoviridae.

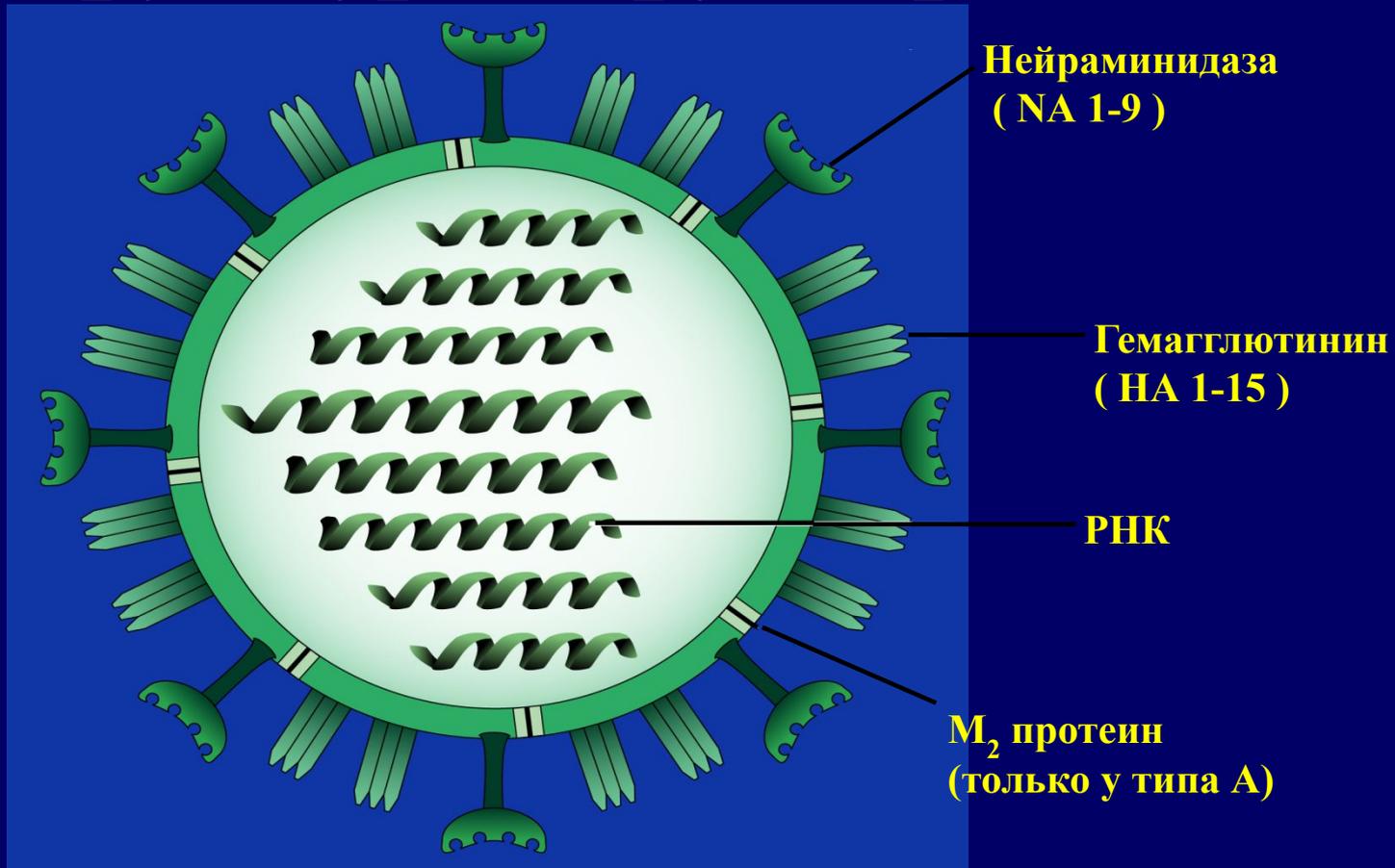
Вирус типа А открыли В.Смитт, С. Эндриус и П. Лейдлоу (1933),

вирус типа В выделили Т.Френсис и Р. Меджилл (1940),

вирус типа С – Р.Тейлор (1949).

Наибольшую эпидемическую опасность представляют вирусы гриппа А, вирус гриппа В вызывает локальные вспышки и эпидемии, вирус гриппа С – спорадические случаи гриппа.

Структура вируса гриппа



Семейство РНК-содержащих вирусов (Orthomyxoviridae). На основании антигенных различий в нуклеопротеидном (NP) и матричном (M1) белках выделено три рода: А, В, С. Вирусы гриппа типа А поражают человека и некоторые виды животных, гриппа В и С - только человека. В состав наружной гликопротеиновой оболочки вируса входят специфические гемагглютинины (H) и нейраминидаза (N), определяющие принадлежность вируса к соответствующему подтипу и индуцирующие продукцию специфических защитных антител.

Морфология

- Вирусы гриппа – овалыные «одетые» вирусы; вирионы часто имеют неправильную форму; их средний размер составляет 80-120 нм. Геном образован однонитевой молекулой – РНК, состоящей из 8 отдельных сегментов.
- Нуклеокапсид организован по типу спиральной симметрии.
- Суперкапсид образован липидным бислоем, который пронизывают гликопротеиновые шипы (спикулы), определяющие гемагглютинирующую (H) и нейраминидазную (N) активность.
- Репликация ортомиксовирусов первично реализуется в цитоплазме инфицированной клетки; синтез вирусной РНК происходит в ядре

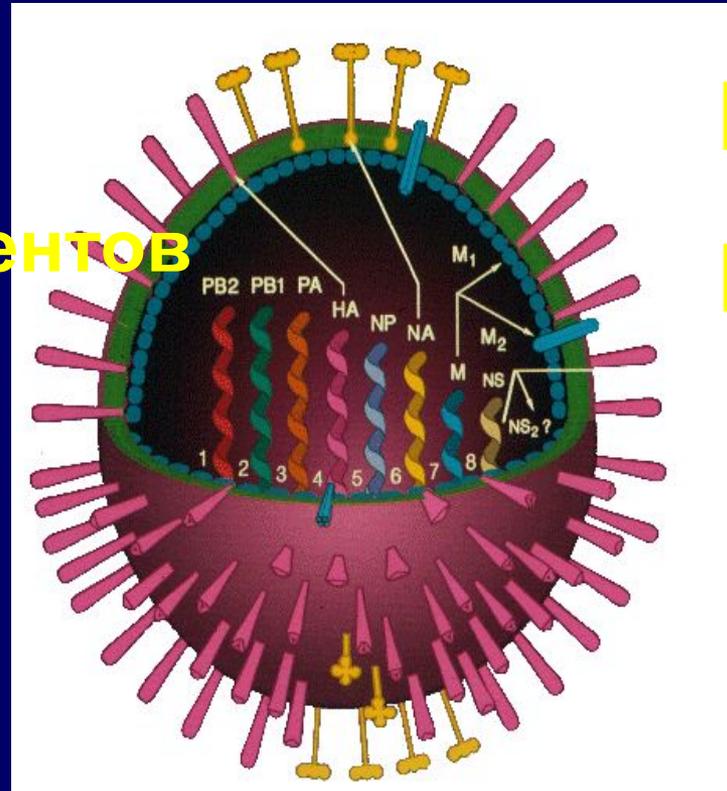
Геном вируса гриппа

Структура генома:

8 Геномных фрагментов

11 генов

144 комбинации



HA 1-16

NA 1-9

Гемагглютинин обуславливает проникновение вирусов в клетки в результате слияния с мембраной клетки и мембранами лизосом.

АТ к нему обеспечивают защитный эффект

Нейраминидаза распознает и взаимодействует с рецепторами, содержащими N – ацетил-нейраминовую кислоту, то есть приводит к проникновению вируса, а также, отщепляя нейраминовую кислоту от дочерних вирионов и клеточной мембраны, к выходу вирусов из клеток

Семь сегментов вирусного генома кодируют структурные белки, восьмой – неструктурные белки NS 1 и NS 2, существующие только в инфицированных клетках.

Основные из них – матриксный (M) и нуклеопротеидный (NP) белки.

М-белок играет важную роль в морфогенезе вирусов и защищает геном, окружая нуклеокапсид.

Белок NP выполняет регуляторные и структурные функции.

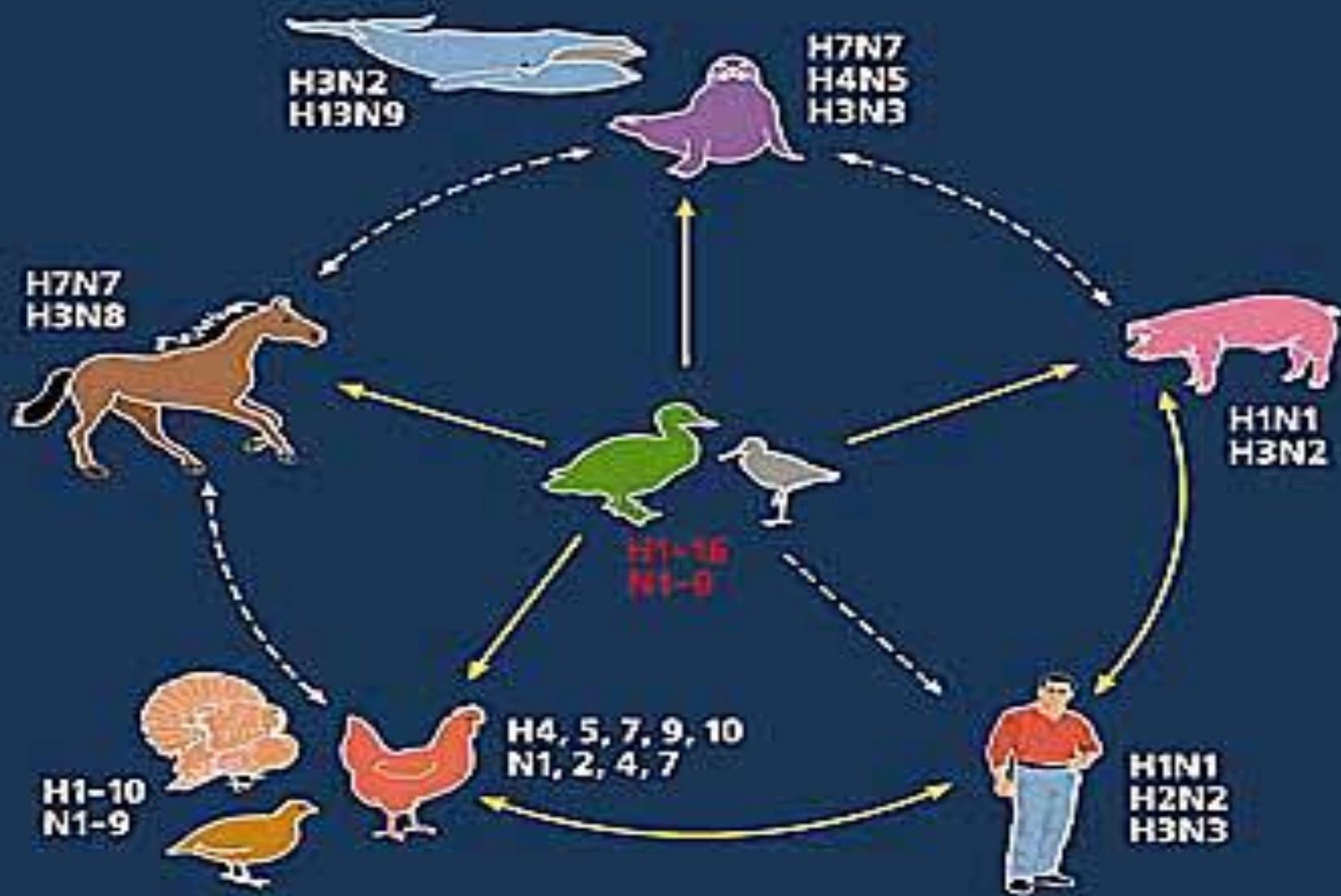
Внутренние белки являются ферментами: Р 1 – транскриптаза, Р 2 – эндонуклеаза, Р3 - репликаза

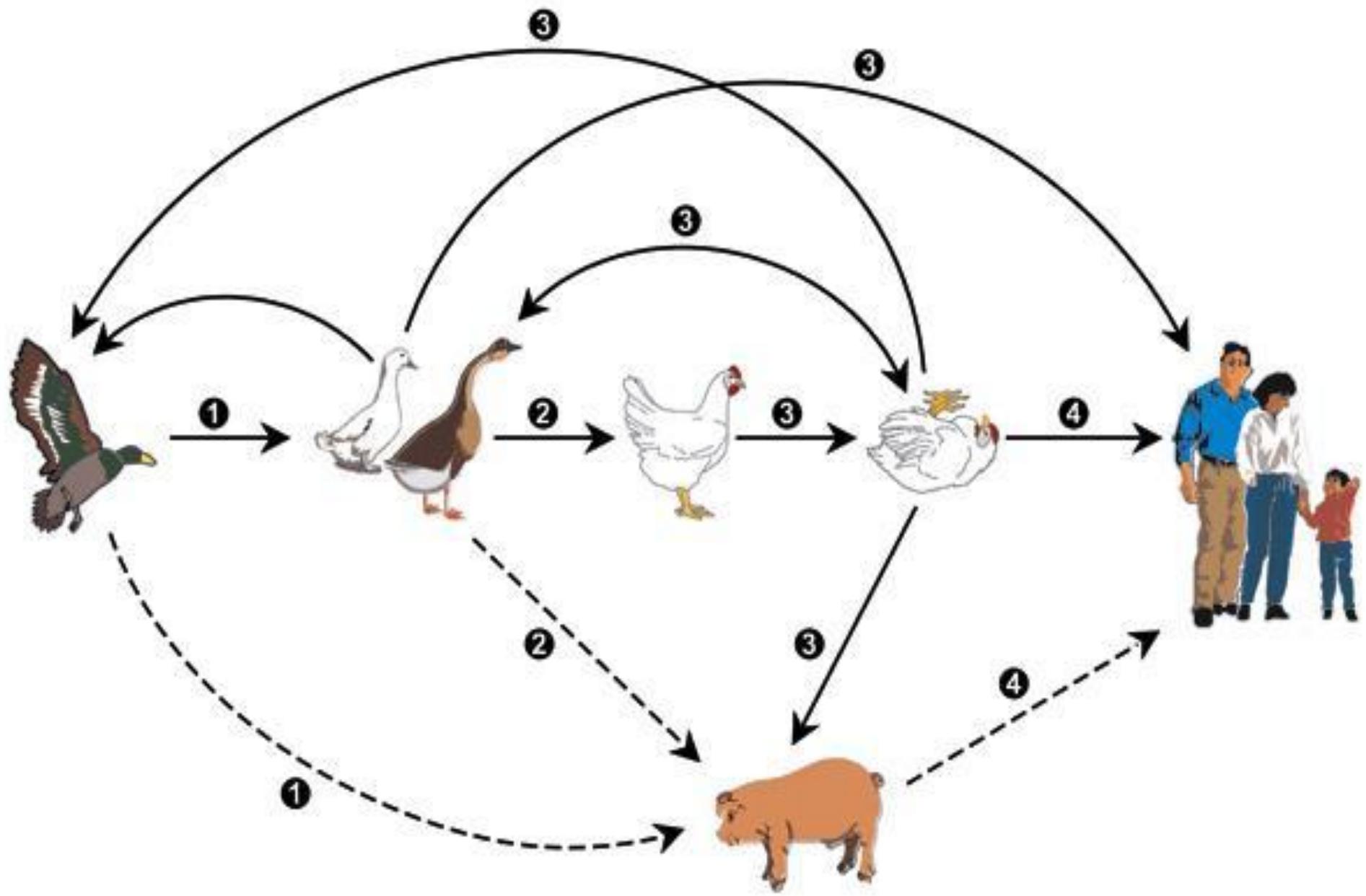
Генетические особенности вируса гриппа А

- **«Антигенный дрейф»** - точечные мутации в вирусном геноме с соответствующим изменением в гемагглютанине или нейраминидазе. Такой дрейф поддерживает непрерывность эпидемий.
- **«Антигенный шифт»** - полная замена одного или обоих поверхностных гликопротеинов вируса путем реассортации/рекомбинации генов двух различных вирусов гриппа, одновременно инфицировавших одну клетку, что приводит к появлению новых антигенных вариантов вируса гриппа.
- *Резкие изменения гемагглютанина и нейраминидазы, связанные не с мутацией, а с генетической рекомбинацией, приводят к возникновению пандемических вирусов.*

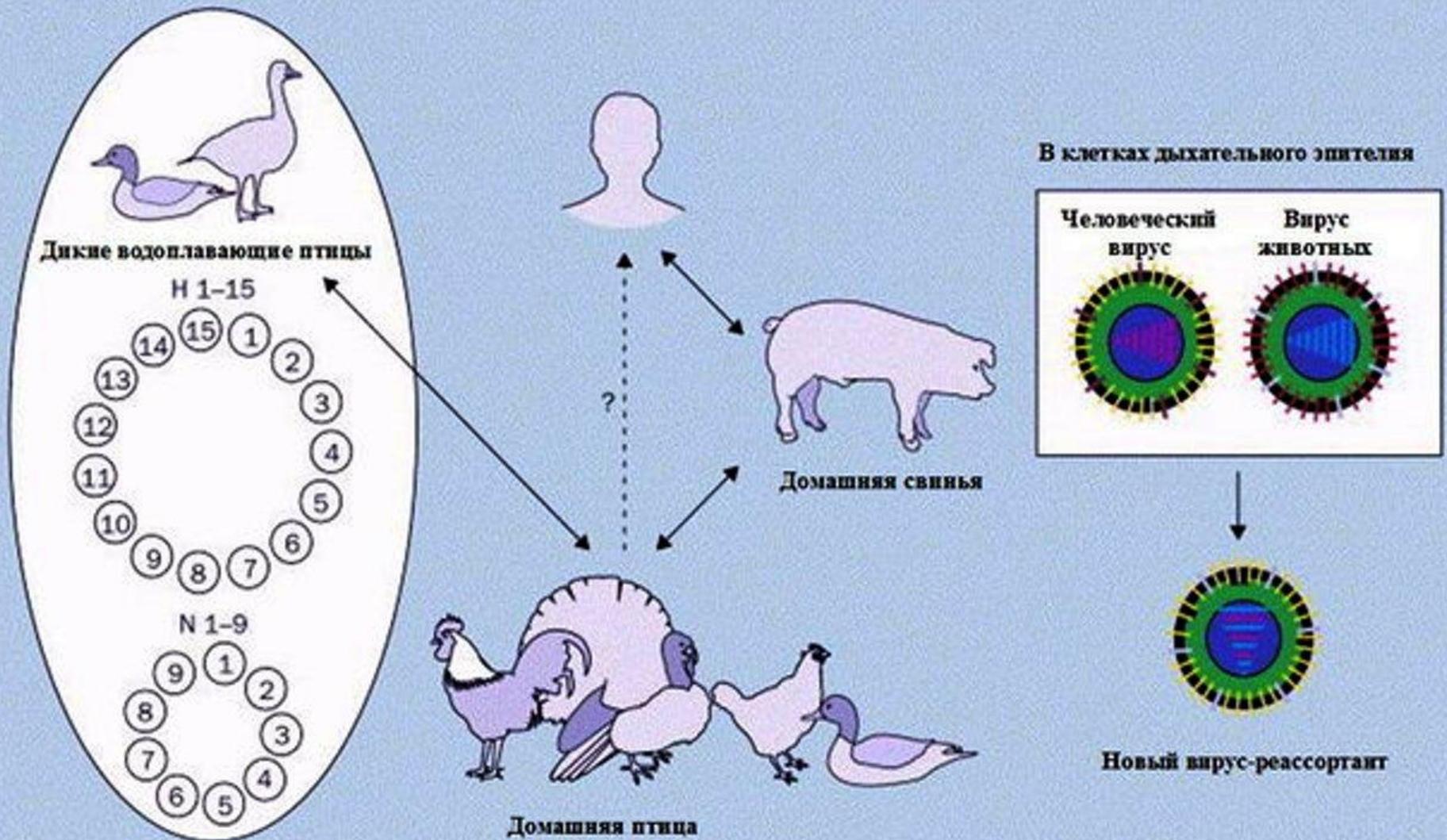
Кроме
человека вирусы
гриппа типа А в
естественных
условиях
инфицируют
некоторые виды
животных: **птиц,**
свиней, лошадей,
китов, тюленей.







Механизм возникновения «пандемического» вируса



Грипп человека, три формы инфекции...

- Сезонный -
A(H1N1), A(H3N2) и B
- Пандемический -
A(H1N1) – испанка, свиной (1918)
A(H2N2) – азиатский (1957)
A(H3N2) – гонконгский (1968)
A(H1N1)v – свиной (2009)
- Птичий –
A(H7N7), 1996, Англия (0/1)
A(H5N1), 1997, Гонконг (6/18)
A(H9N2), 1999, Азия (0/2)
A(H7N7), 2003, Нидерланды (1/89)
A(H7N2), 2003, США (0/1)
A(H7N3), 2004, Канада (0/2)
A(H5N1) 2003-2010, Азия-Европа-Африка
(>292/>498)



- Несмотря на антигенную гетерогенность, вирусы со всеми известными сочетаниями поверхностных белков выделены только от диких птиц водного и околоводного комплексов (уток, чаек и т.д.)
- до недавнего времени выделяли вирусы только трех подтипов гемагглютинаина (H1-H3) и двух нейраминидазы (N1-N2)
- Все 4 пандемии XX века:
 - ❖ “испанский грипп” 1918 г. -H1N1,
 - ❖ “азиатский грипп” в 1957 г. - H2N2,
 - ❖ “гонконгский грипп” в 1968 г. - H3N2
 - ❖ “русский грипп” в 1977 г. - H1N1.
- Все они - реассортанты вирусов гриппа птиц и человека

Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ), начиная с 30 апреля 2009, приняла решение отказаться от использования термина "свиной грипп".

Отныне вирусу H1N1 присвоено название "грипп А (H1N1)". Такое решение было принято в связи с тем, что свиньи не являются единственным источником заболевания, и употребление свинины в пищу не повышает риска заболеть новым видом гриппа.

Пандемия гриппа А(Н1N1)v-2009, хронология ...

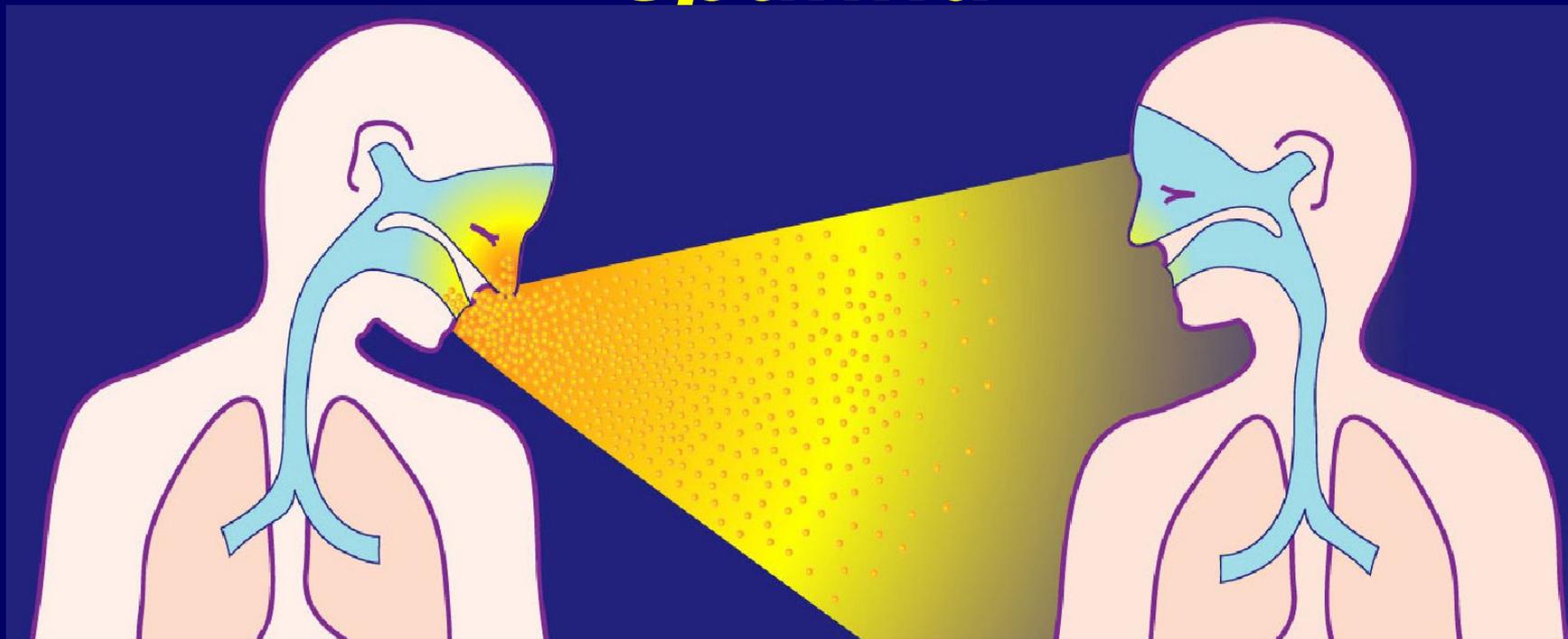
- 12 апреля 2009 г. Мексика среагировала на запрос ВОЗ по поводу вспышки в небольшом сообществе Ла Глория в Веракрузе (сведения о кластерах быстро прогрессирующей тяжелой пневмонии). Усиление эпиднадзора позволило подтвердить инфекцию новым вирусом гриппа у ряда пациентов 22-24 апреля
- 15 апреля и 17 апреля 2009 г. CDC&P, Атланта, США диагностированы два случая инфицирования детей в Калифорнии и Техасе новым вирусом гриппа А(Н1N1)v, генетический состав которого ранее не регистрировали среди вирусов гриппа свиней и людей (А/Калифорния/07/2009)
- 24 апреля ВОЗ в соответствии с ММСП объявила о чрезвычайной ситуации с рекомендациями по усилению эпиднадзора за необычными вспышками ОРВИ и тяжелой пневмонии
- 27 апреля после выявления стойкой передачи нового вируса на уровне местных сообществ ВОЗ объявила о 4 фазе пандемии гриппа
- 29 апреля зафиксирована инфекция новым вирусом гриппа в 2-х странах, ВОЗ объявила о 5 фазе пандемии
- 11 июня в связи с устойчивой передачей вируса в нескольких странах мира ВОЗ объявила о 6 фазе пандемии
- К 5 апреля 2010 – 166 стран на всех континентах мира сообщили о 17 483 случаях с летальным исходом



Эпидемиология

- *Основной источник вируса – больной человек.*
- *Механизм передачи – аэрозольный.*
- *Путь передачи*
 - *воздушно-капельный*
 - *контактно-бытовой*
- *Постинфекционный иммунитет типоспецифичен.*
- *Для гриппа характерно эпидемическое, а нередко и пандемическое распространение.*

Пути передачи вируса гриппа



вирус передается **воздушно-капельным** путем при кашле, разговоре, плаче, дыхании и чихании на расстояние 2,5 метра

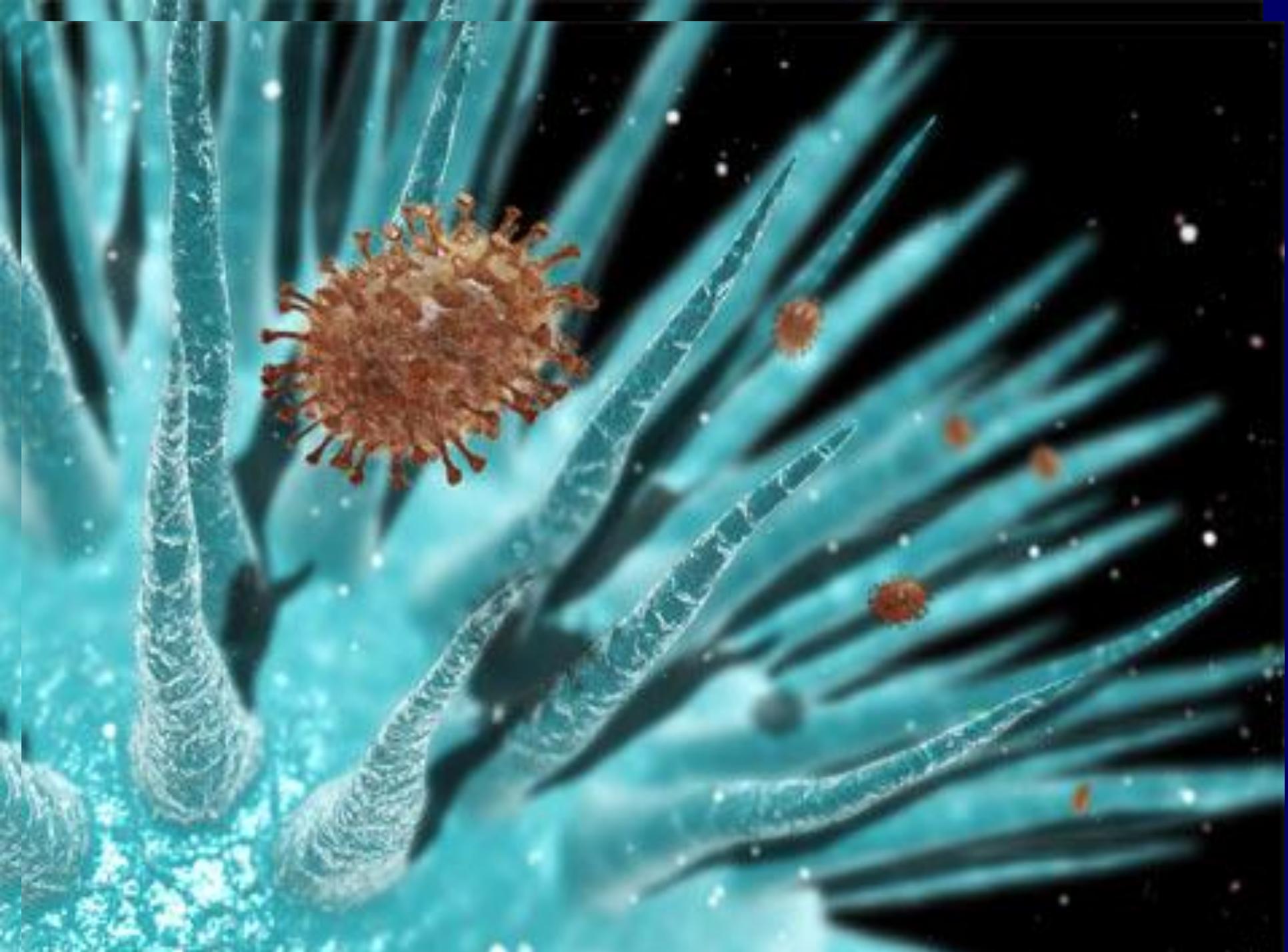
контактным путем через предметы, зараженные выделениями больного: игрушки, посуду, полотенца и др.

Отличия сезонного и «пандемического» гриппа

Сезонный грипп	«Пандемия» гриппа
Случается каждый год в осенне-зимние месяцы	Случается 3-4 раза за столетие в любое время года
Поражает 4-20% популяции	Поражает 25-50% популяции в зависимости от патогенности штамма
Большинство людей выздоравливают в течение 1-2 недели	Тяжелое течение заболевания и высокий риск смертельного исхода
Смертность в группах риска – пожилые люди (старше 65 лет), дети до 2 лет, наличие фоновой патологии	Группы риска – все население
Вакцинация эффективна, так как штамм вируса циркулирует ежегодно с незначительными изменениями	Вакцина против пандемического штамма не может быть доступна в начале пандемии. Новый штамм должен быть идентифицирован, и подготовка вакцины займет 6 мес.
Сезонная вакцинация и противовирусные препараты доступны для групп риска и заболевших	Антивирусных препаратов может быть недостаточно и их эффективность будет известна только после использования во время пандемии

Патогенез

- Репродукция вируса в клетках дыхательных путей
- Поражение слизистых оболочек дыхательных путей
- Вирусемия, токсические и токсико-аллергические реакции
- Поражение сосудистой системы. Нарушение микроциркуляции
- Поражение центральной и вегетативной нервной системы:циркуляторные нарушения
- Снижение иммунологической реактивности и активация эндогенной бактериальной инфекции. Возможные бактериальные осложнения со стороны дыхательных путей и других систем организма
- Обострение хронических сопутствующих заболеваний



Синдром интоксикации

- Лихорадка продолжительностью от 2-3 до 5 дней
- Головная боль с локализацией в лобной части, особенно в области надбровных дуг, иногда носит ретроорбитальный характер
- Боли в мышцах, суставах
- Слабость, разбитость, чувство недомогания
- Геморрагические проявления: носовые кровотечения, микрогематурия, геморрагические высыпания
- Изменения сердечно-сосудистой системы: тахикардия и повышение АД в начале заболевания сменяются брадикардией и гипотонией в период ранней реконвалесценции, обратимая миокардиодистрофия.

Катаральный синдром

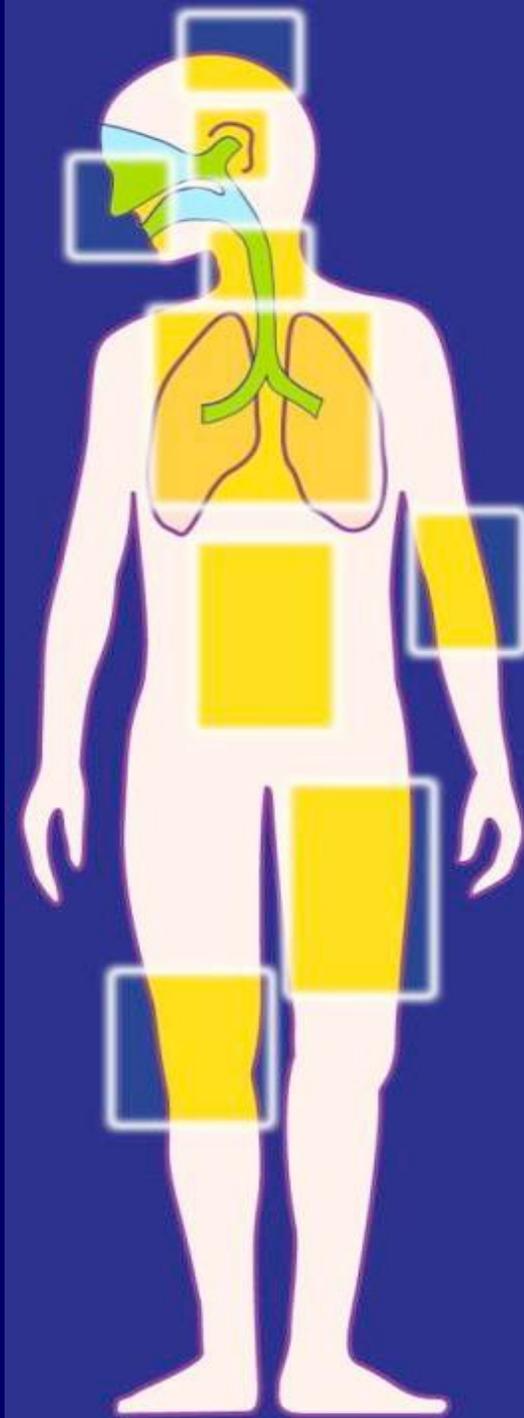
- В ряде случаев выражен слабо или отсутствует. Сохраняется 7-10 дней
- Трахеит является ведущим синдромом
- Сухой мучительный кашель сопровождается осиплостью голоса и першением за грудиной
- Ринит со скудными серозно-слизистыми выделениями
- С первых дней сухость и гиперемия слизистых носоглотки и ротоглотки

Клиника гриппа А (H1N1)

Инкубационный период – от 1 до 7 дней.

Продром –от 0,5 до 2 дней.

- Температура
- Озноб
- Общая слабость, разбитость
- Недомогание
- Головная боль
- Боль в горле
- Кашель
- Одышка
- Артралгии
- Симптомы гастроэнтерита(тошнота, рвота и/или диарея) у 38% больных



Осложнения гриппа

- Пневмонии:
 - первичная вирусно-бактериальная (чаще стрептококковой и стафилококковой этиологии)
 - постгриппозная пневмония
 - Острый геморрагический отек легких
 - Отек мозга
 - Синуситы, отиты

Группы риска по развитию осложнений

- Дети до 5 лет, но особенно дети до 2 лет
- Люди от 65 лет и старше
- Беременные женщины
- Лица, страдающие хроническими заболеваниями:
 - сердечно-сосудистой системы
 - легких, включая астму и хроническую обструктивную болезнь легких (ХОБЛ)
 - сахарным диабетом
 - онкологическими заболеваниями
 - аутоиммунными заболеваниями
 - ожирением
 - лица с иммунодефицитами

Дифференциально-диагностические признаки гриппа и других ОРВИ

признак	грипп	парагрипп	Аденовирусная инфекция	Респираторно-синцитиальная инфекция	Риновирусная инфекция
Поражение респираторного тракта	трахеит	ларингит	фарингит	Бронхит, бронхиолит, пневмония	ринит
Начало заболевания	Внезапное, лихорадка	постепенное	острое	Чаще острое	острое
интоксикация	выраженная	умеренная			слабая
Температура тела	высокая	умеренная	Высокая, длительная	От умеренной до высокой	субфебрильная
Миалгия, артралгия	выраженная	отсутствует	умеренная	умеренная	отсутствует
кашель	сухой	Сухой, грубый, «лающий»	бывает	Приступообразный, нередко с астматическим компонентом	редко
конъюнктивит	часто	отсутствует	керато конъюнктивит	отсутствует	отсутствует
лимфаденит	отсутствует		полиаденит	редко	отсутствует
Размеры печени	Не увеличена		Часто увеличена	увеличена	Не увеличена
диарея	отсутствует		бывает	отсутствует	отсутствует

Лабораторная диагностика

- Вирусологические методы
- Экспресс-диагностика
 - иммунофлюоресцентный (ИФ) метод
 - иммуноферментный (ИФА) метод
- ПЦР-диагностика
- Серологические методы (РТГА, РНГА, РСК)

Вирусологический метод диагностики – самый точный метод диагностики

Выделение вируса гриппа из материала от больного.



Является наиболее тяжелым и дорогостоящим, на практике применяется редко в вирусологических лабораториях



Вирусологический метод — выделение вируса гриппа из секретов верхних дыхательных путей или из крови.

Используется перевиваемая культура клеток, полученная из почек собаки породы спаниель — MDCK (рекомендована экспертами ВОЗ). Характеризуется наиболее высокой чувствительностью к современным вирусам гриппа

Суть метода заключается в заражении сформированного монослоя клеток MDCK клиническими материалами, полученными от больных.

Инфицированные культуры инкубируют в термостате при 37°C, контролируя под микроскопом состояние монослоя. При развитии в культуре клеток вируса проявляется специфическое цитопатическое действие - разрушение монослоя клеток.

ВИРУСОЛОГИЧЕСКАЯ ДИАГНОСТИКА

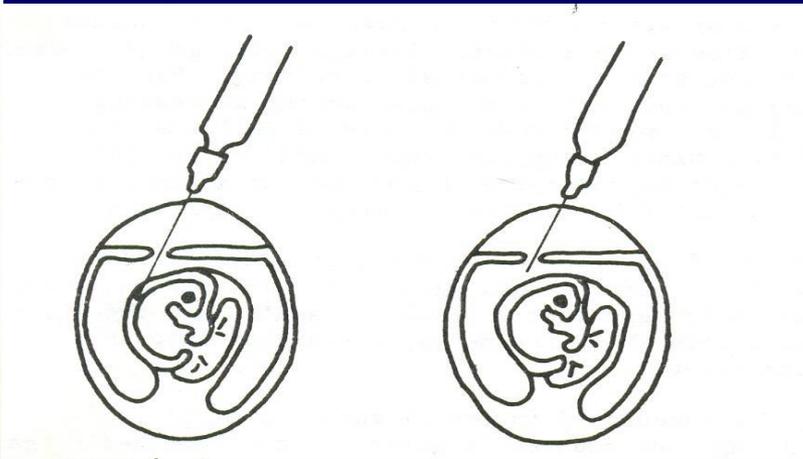
Материал для исследования — смывы и мазки из носоглотки, мазки —отпечатки из носовой полости и кровь.

Выделение возбудителя проводят заражением 10-12 суточных куриных эмбрионов или различных клеточных культур (МДСК).

Вирусы гриппа проявляют слабый цитопатический эффект и чаще определяют феномен гемадсорбции.

Типовую принадлежность вирусов идентифицируют в РСК; подтип гемагглютиниана — в РТГА (вирусы гриппа агглютинируют эритроциты человека и различных животных)..

Техника заражения куриных эмбрионов для выделения вирусов гриппа и производства вакцин



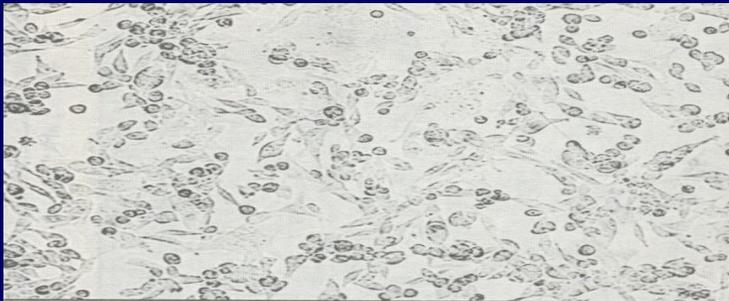
В амнион

В аллантоисную
полость

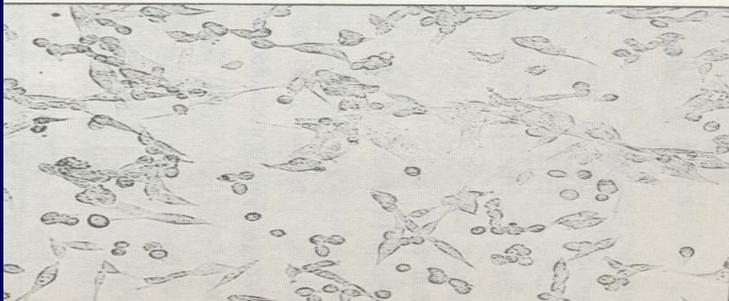
Развитие цитопатического действия (ЦПД) в культуре клеток MDCK



перед заражением



24-48 часов после заражения



48-72 часов после заражения

**При инкубации инфицированных культур
через каждые 2 - 3 дня контролируют размножение
вирусов гриппа, определяя наличие гемагглютининов в
культуральной среде в реакции гемагглютинации (РГА),
начиная с цельной пробы до разведения 1/32.**

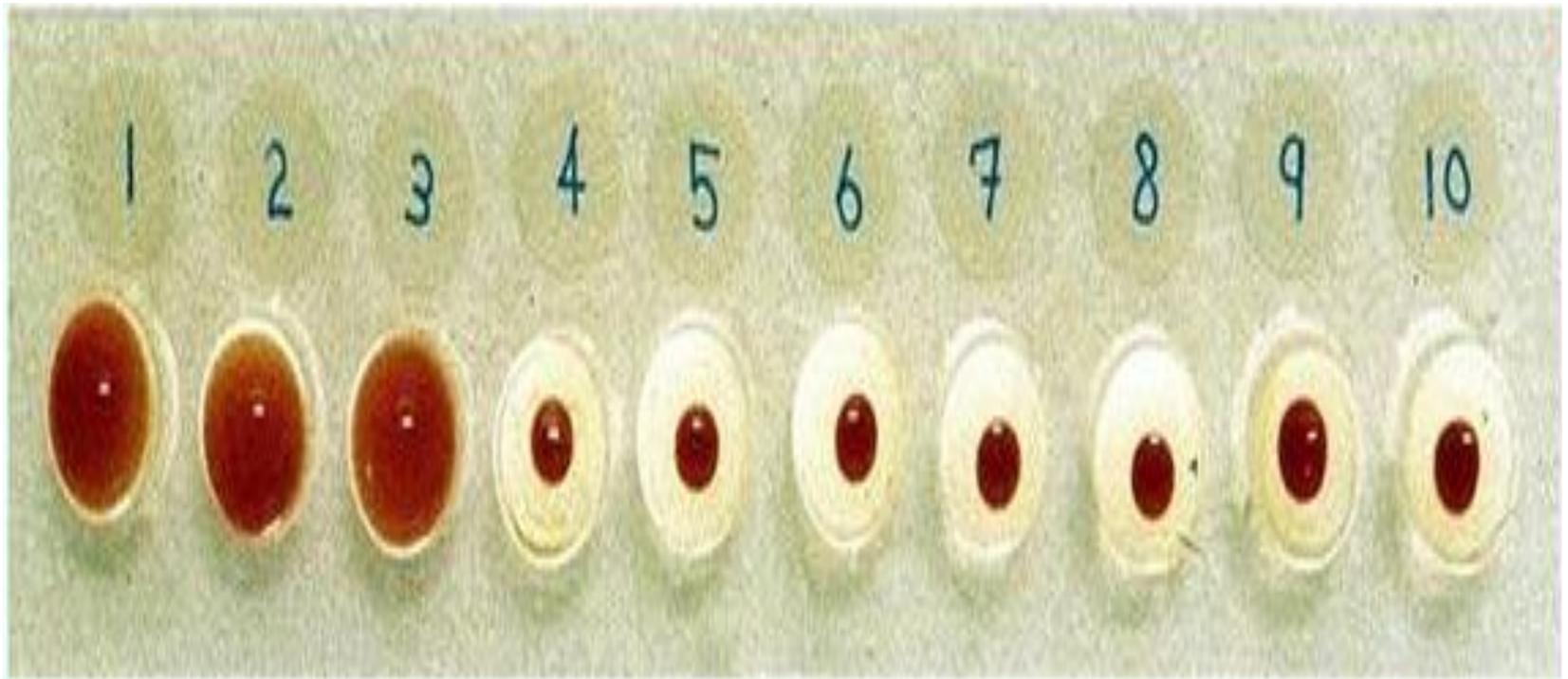
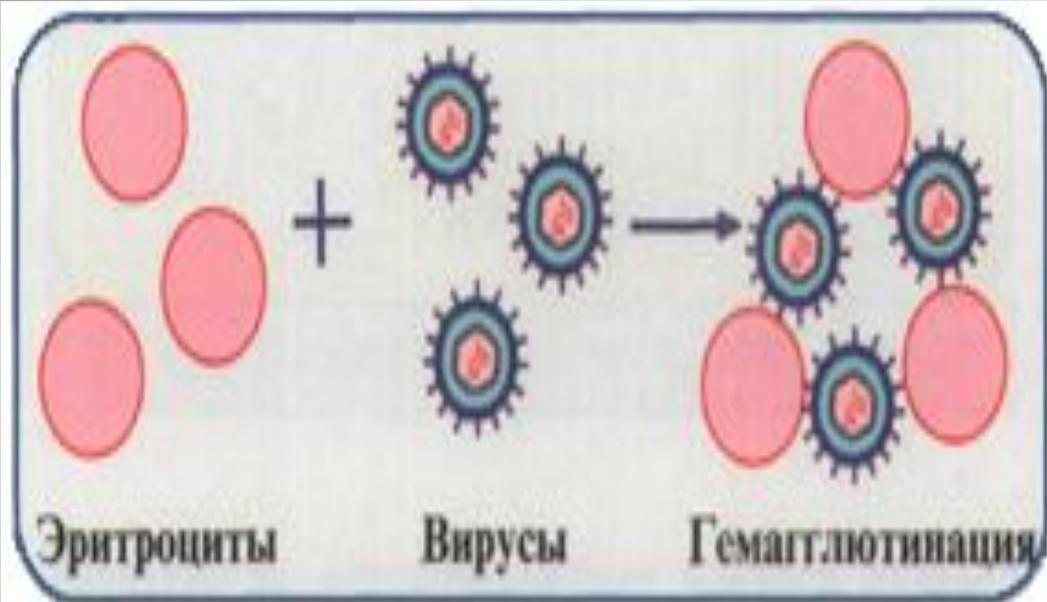


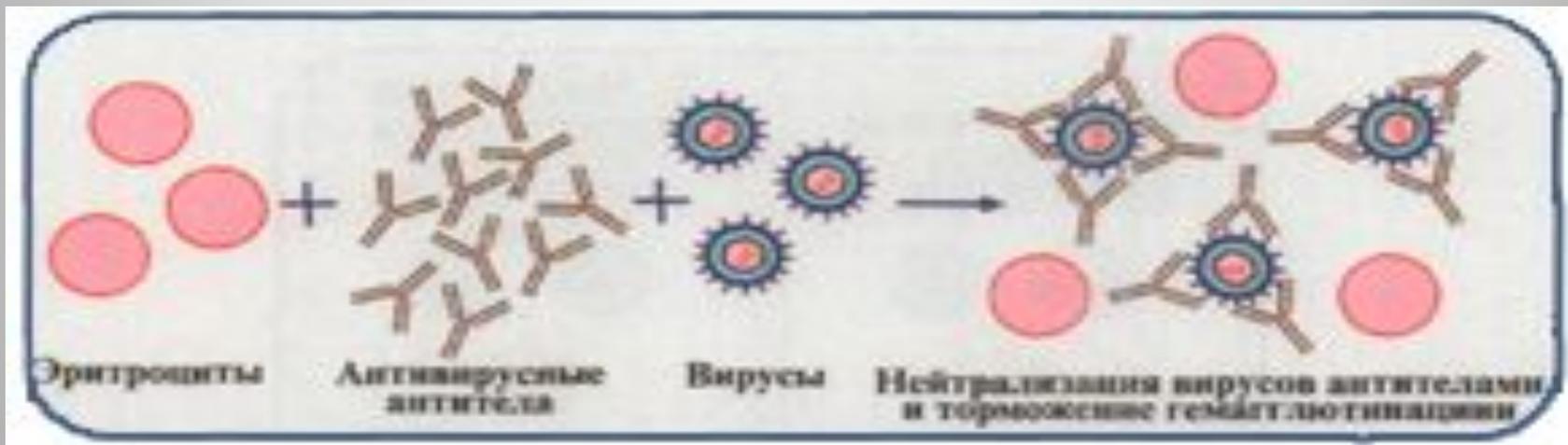
Схема реакции гемагглютинации



Гемагглютинация - это феномен склеивания эритроцитов под воздействием вирусов.

Вирусы гриппа имеют на своей оболочке антигены (гемагглютинин), комплементарные рецепторам поверхности эритроцитов определенных животных, и при добавлении к суспензии вирусов эритроцитов, последние склеиваются. Эта реакция не иммунологическая: в ней не принимает участия основная система – антиген и антитело.

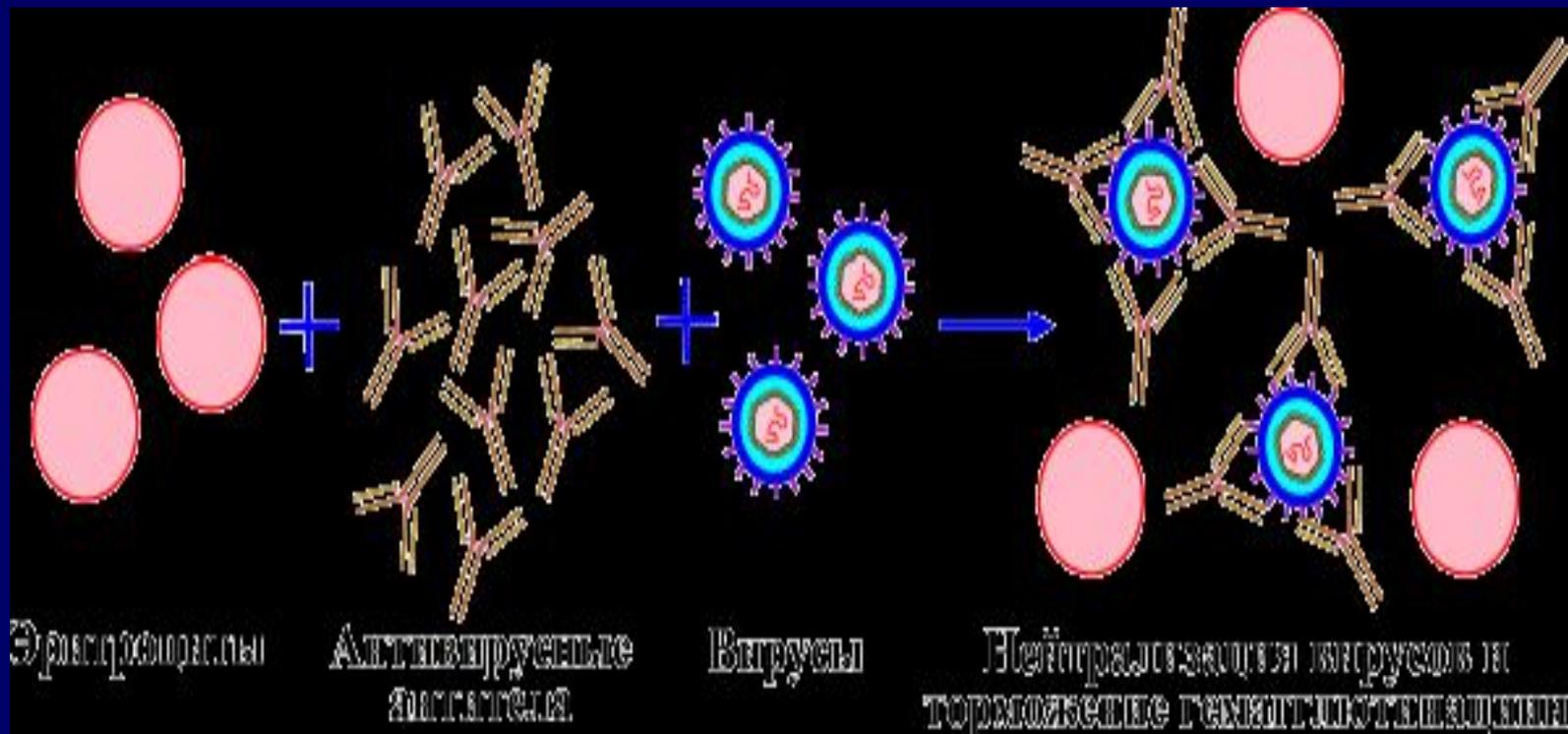
При развитии специфического цитопатического действия, проявляющегося в разрушении монослоя, культуральную жидкость используют для типирования вирусного изолята в реакции торможения гемагглютинации (РТГА).



РТГА основана на блокаде антигенов (гемагглютининов) вирусов антителами иммунной сыворотки, в результате чего вирусы теряют свойство агглютинировать эритроциты.

РЕАКЦИЯ ТОРМОЖЕНИЯ ГЕМАГГЛЮТИНАЦИИ (РТГА)

Реакция торможения гемагглютинации основана на блокаде, подавлении антигенов (гемагглютининов) вирусом антителами иммунной сыворотки, в результате чего вирусы теряют свойство агглютинировать эритроциты. РТГА применяют для диагностики многих вирусных болезней, возбудители которых (вирусы гриппа, кори, краснухи, клещевого энцефалита и др.) могут агглютинировать эритроциты различных животных.



РТГА или Реакция Торможения ГемАгглютинации

- Впервые предложена Херстом (Hirst) в 1942
- РТГА является традиционным методом определения типа и подтипа полевых изолятов вирусов гриппа
- РТГА основана на способности вирусов гриппа агглютинировать эритроциты (красные кровяные клетки) различных видов животных и птиц
- Специфическое связывание сывороток определенного типа (подтипа) с гемагглютинином (ГА) препятствует его взаимодействию с рецепторами на поверхности эритроцитов

Реагенты, необходимые для постановки РТГА:

1

- **РЕФЕРЕНС-АНТИГЕНЫ** (гриппозные диагностикумы) представляют собой инактивированную аллантоисную жидкость, инфицированную вирусом гриппа.

2

- **РЕФЕРЕНС-СЫВОРОТКИ** - лиофилизированные гипериммунные бараньи или кроличьи сыворотки.

3

- **КОНТРОЛЬНАЯ СЫВОРОТКА**, не содержащая антител к вирусу гриппа.

4

ТЕСТИРУЕМЫЕ ИЗОЛЯТЫ, выделенные как на куриных эмбрионах, так и на клеточных культурах (MDCK).

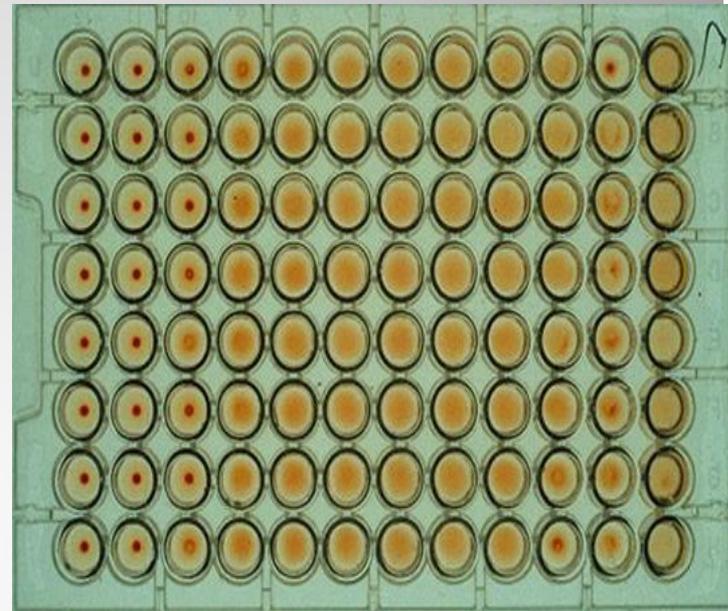
5

СУСПЕНЗИЯ ЭРИТРОЦИТОВ.

Для постановки РТГА используют 96-луночные
микропланшеты



Готовят серию двукратных разведений изолятов (от 1:10 до 1:1280) Оценку результатов РТГА начинают с контрольных лунок планшеты. В контрольных лунках, содержащих только эритроциты (ряды N 11,12), реакция должна быть четко отрицательной. В лунках с контрольной сывороткой, не содержащей антител к вирусу гриппа, и референс-антигенами (ряд N 1) должна быть четкая гемагглютинация (положительная реакция).



Изолят относят к тому или иному типу (субтипу) вируса при условии его взаимодействия с соответствующей референс-сывороткой до титра не ниже чем 1:20.

Пример учета результатов в РТГА

	ИЗОЛЯТ 1					Контроль эритроцитов		ИЗОЛЯТ 2					Титр в РТГА
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	
A													10
B													20
C													40
D													80
E													160
F													320
G													640
H													1280
	H1v	H1	H3	Bv	By	буфер	буфер	H1v	H1	H3	Bv	By	

Циркулирующие АТ выявляют с помощью РТГА, РСК, РН, ИФА в парных сыворотках с интервалом 8-14 суток.

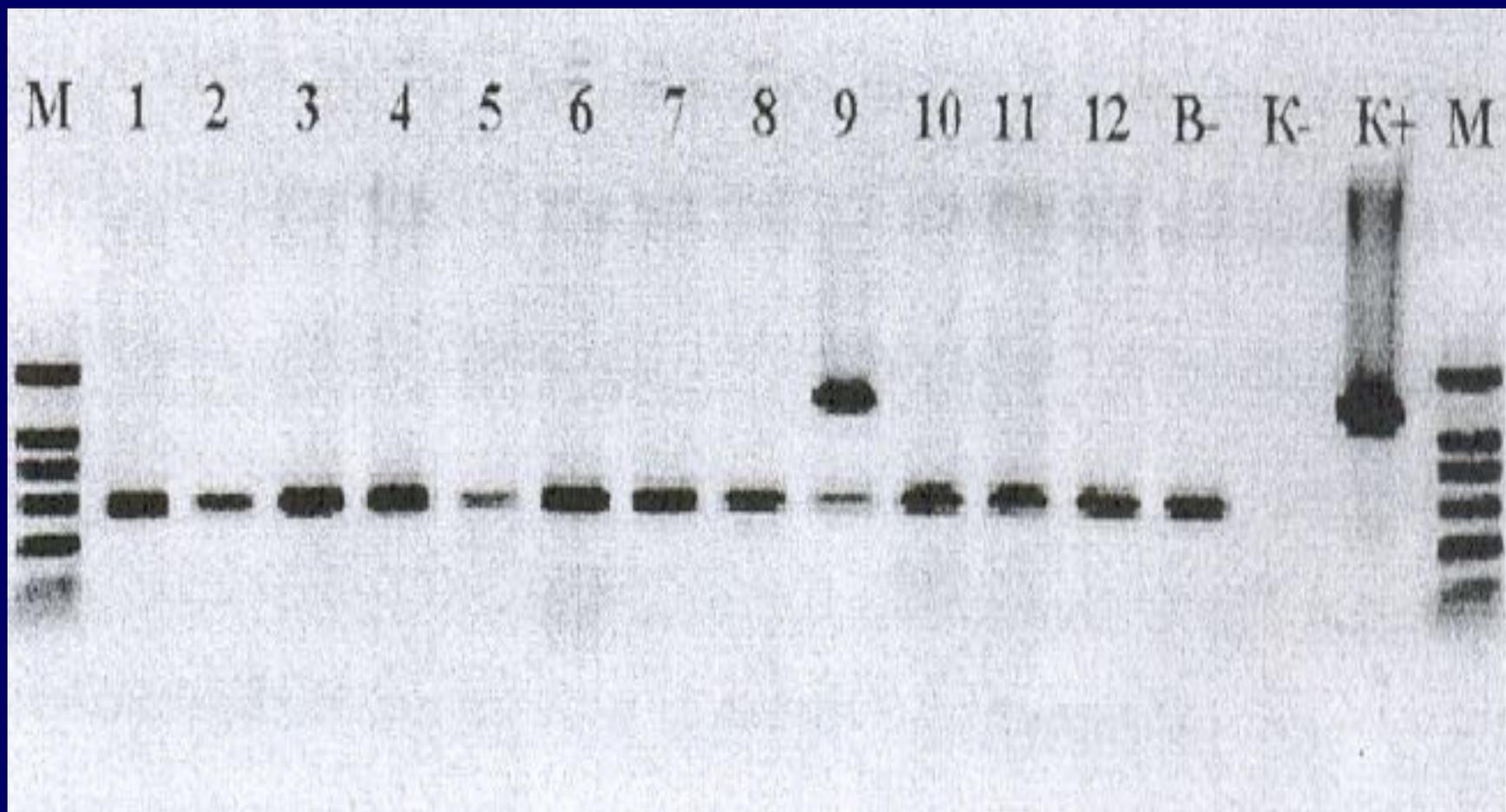
Заболевание подтверждает четырехкратный рост титра АТ при сравнении образцов сыворотки, полученной в острой фазе инфекции и через 2-3 недели в период реконвалесценции

ПЦР диагностика гриппа



Электрофореграмма тестирования клинических образцов на наличие кДНК вируса гриппа А/Н5

(АмплиСенс, ГУ ЦНИИ эпидемиологии МЗ РФ)



Быстрая (экспресс) диагностика гриппа и ОРВИ:

1. Метод флюоресцирующих антител (МФА) - основан на выявлении вирусных антигенов в клетках эпителия носовых ходов, конъюнктивы (при явлениях конъюнктивита).

2. Метод ПЦР – обнаружение РНК или ДНК вирусов в клинических пробах. Наиболее высокочувствительный метод.

**Исследуемый материал для экспресс-диагностики:
мазки из носа, конъюнктивы, взятые в первые 3 дня и не позднее 5 дня болезни.**

- Определяемые возбудители:**
- вирусы сезонного гриппа типа А (H1N1, H3N2),**
 - вирусы гриппа типа В**
 - вирусы парагриппа 1, 2, 3 типов**
 - аденовирусы**
 - респираторно-синцитиальный вирус.**

Реакция иммунофлуоресценции (РИФ).

Метод экспресс-диагностики для выявления антигенов микроорганизмов при помощи иммунных сывороток, меченных флюорохромными красителями.

Разновидности РИФ:

Схема Реакции иммунофлуоресценции (РИФ) (Кунса)



Прямая РИФ

**Антигены
микроорганизмов
связываются со
специфическими
флюоресцирующими
антителами, в результате
чего образуются
светящиеся комплексы,
наблюдаемые при
люминесцентной
микроскопии.**



ЛЕЧЕНИЕ

Препараты выбора – амантадин или ремантадин, ИФН и его индукторы, противогриппозный гамма-глобулин. Терапевтические мероприятия следует начинать как можно раньше.

Лечение больных гриппом и ОРВИ

- **Режим** – постельный или полупостельный.
- **Диета** – молочно-растительная, обильное питье.

Медикаментозное лечение

- Этиотропная противовирусная терапия
- Иммунокорректирующие средства
- Патогенетическая терапия
- Симптоматическая терапия
- Антибиотики широкого спектра действия для лечения бактериальных осложнений

Этиотропные средства

1. Производные адамантана:

- Ремантадин
- Альгирем (ремантадин в сиропе)

2. Ингибиторы активности нейраминидазы:

- Осельтамивир (тамифлю)
- Занамивир (реленза)

3. Ингибиторы слияния (фузии)

- Арбидол

Этиотропная терапия гриппа

Ремантадин назначают внутрь после еды по схеме:

- 1-й день болезни по 0,1г 3 раза в день
- 2-й день болезни по 0,1г 2 раза в день
- 3-й день болезни по 0,1г 1 раза в день

Арбидол по 0,2г 3-4 раза в день перед едой в течение 5 дней

Озельтамивир по 0,75г 2 раза в день в течение 5 дней

Занамивир по 5мг (1 ротадиск) каждые 12 часов в течение 5 дней

Механизм действия Тамифлю

- 1 Вирус инфицирует клетку организма
- 2 Появляются новые частицы вируса
- 3 Частицы покидают клетку и она умирает. Вирус распространяется на другие клетки

За размножение вируса и проникновение в клетки "отвечает" один из 8 его белков – нейраминидаза. Этот белок одинаковый во всех штаммах гриппа

Распространение вируса



- 1 Вирус попадает в клетку организма
- 2 Составляющая Тамифлю – озельтамивира фосфат – блокирует действие белка нейраминидаза в клетке и вирус не может размножаться
- 3 Другая составляющая – озельтамивира карбоксилат – действует вне клетки – не дает вирусу распространяться

Действие препарата



Прием препарата

Профилактика: 1 капсула 1 раз в сутки, 7 дней

Лечение: 1 капсула 2 раза в сутки, 5 дней

Источник:
tamiflu.com
© Ukrainian
Media Service

Лечение гриппа А(Н1N1)

Лечение больных легкими формами гриппа

- Арбидол по 200 мг 4 раза в сутки в течение 7 дней
или
- Интерферон альфа-2b в комбинации с интерфероном гамма – 1 раз в день соответственно по 50 000МЕ и 100 000МЕ через день в течение 10 дней

Для лечения беременных женщин (начиная с 14-ой недели беременности)

- Интерферон альфа-2b в суппозиториях по 500 000МЕ 2 раза в день в течение 5 суток

Лечение гриппа А(Н1N1)

Лечение больных среднетяжелыми и тяжелыми формами гриппа

- Кагоцел в комбинации с арбидолом:

Кагоцел – в первый день 72 мг, последующие 3 дня по 36 мг в день
Арбидол по 200 мг 4 раза в сутки в течение 7 дней

или

- Озельтамивир по 75 мг 2 раза в сутки в течение 5 дней (с учетом назначения препарата в первые 2-3 дня от начала заболевания)

или

- Интерферон альфа-2b в комбинации с интерфероном гамма – 1 раз в день соответственно по 50 000МЕ и 100 000МЕ через день в течение 10 дней

Для лечения беременных женщин (начиная с 14-ой недели беременности)

- Интерферон альфа-2b в суппозиториях по 500 000МЕ 2 раза в день в течение 5 суток. Затем поддерживающая терапия в течение 3 недель

Показания к назначению антибиотиков

- Предположение или установленный диагноз пневмонии;
- Эпиглоттита;
- Острый тонзиллит/тонзиллофарингит стрептококковой этиологии;
- Паратонзиллярный абсцесс;
- Гнойный синусит;
- Острый гнойный средний отит

Специфическая профилактика

1. Живая вакцина из аттенуированных вирусов.
2. Убитая цельновирионная вакцина.
3. Субвирионная вакцина (из расщепленных вирионов).
4. Субъединичная вакцина (содержит только гемагглютинин и нейраминидазу)

Профилактика гриппа и ОРВИ

- **Проводится на основании Приказа МЗ РФ №25 от 27.01.98г.**
- **Специфическая вакцинопрофилактика разработана только для гриппа;**
- **Избирательная сезонная неспецифическая профилактика;**
- **Экстренная неспецифическая профилактика в период эпидемий (внутриочаговая – от 2 до 5-7 дней; внеочаговая);**
- **Санитарно-гигиенические и оздоровительные мероприятия**

Показания к вакцинации

Эпидемиологические

- Школьники
- Дети в закрытых организованных коллективах
- Медицинский персонал
- Работники сферы бытового обслуживания, транспорта, учебных заведений
- Военские контингенты

Клинические

- Дети в возрасте 0-6 лет
- взрослые старше 60 лет
- Часто болеющие ОРЗ
- Люди, страдающие хроническими соматическими заболеваниями, независимо от возраста

Вакцины, разрешенные к применению в России

Живые

- ЖГВ (для детей)
- ЖГВ очищенная (для взрослых и школьников)

Инактивированные

(цельновирионные, расщепленные, субъединичные)

- Вакцина гриппозная инактивированная (Россия)
- «Гриппол» (Россия)
- «Флюарикс» (Великобритания)
- «Бегривак» (Германия)
- «Ваксигрипп» (Франция)
- «Инфлювак» (Нидерланды)

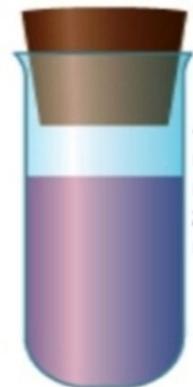


Профилактика высокопатогенного гриппа А/Н1N1

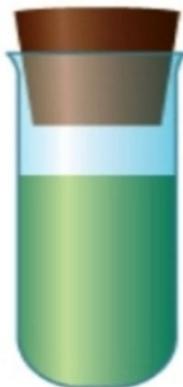
Вакцины против А/Н1N1 отечественного производства

Росздравнадзор зарегистрировал две отечественные вакцины против гриппа А/Н1N1

Вакцины



«Инфлювир» –
вакцина
гриппозная
живая моно-
валентная



«Пандефлю» –
вакцина
гриппозная
инактивированная
субъединичная
адсорбированная
моновалентная

Официальная регистрация вакцины позволяет:



запустить препарат в
промышленное производство



использовать вакцину
в массовом порядке



Промпроизводство вакцин начнется
не раньше середины ноября

Вакцинацию от гриппа А/Н1N1
планируется начать с 01.12.2009 г.



На первом этапе
предполагается
привить **более 3,5
млн** работников
здравоохранения
и студентов-
медиков



На втором этапе
предполагается привить
порядка 30 млн граждан из
так называемой «группы
риска»: педагоги, школьники,
работники транспорта и
связи, сотрудники МВД и
МЧС, а также беременные
женщины

Испытания вакцин

**Клинические исследования на
взрослых показали:**

- хорошую переносимость
- высокий уровень безопасности
- отсутствие реактогенности

Иммуномодуляторы это лекарственные средства, которые в терапевтических дозах восстанавливают или модулируют функции иммунной системы, т.е. снижают повышенную и повышают сниженную функции клеточного и гуморального иммунитета

Принципы назначения иммуотропных препаратов:

- 1. в острый период заболевания назначают либо на фоне базисной терапии, либо после ее окончания;**
- 2. с профилактической целью назначают в виде монотерапии;**
- 3. схемы и дозы препаратов зависят от нозологической формы заболевания, рекомендаций фармакологического комитета, наличия противопоказаний;**

Неспецифическая профилактика гриппа и ОРВИ

- Противовирусные препараты:
 - ремантадин
 - альгирем
 - арбидол
 - озельтамивир
- Препараты интерферона
 - гриппферон
 - ингарон
 - альфарон
 - виферон
- Индукторы интерферона
 - циклоферон
 - амиксин
 - кагоцел
- Гомеопатические препараты
 - анаферон
 - афлубин
 - антигриппин-агри
 - грипп-хель
 - оциллококцинум
 - сандра
- Иммуномодуляторы бактериального происхождения
 - ИРС-19
 - рибомунил
- Растительные адаптогены
 - препараты, содержащие экстракты эхинацеи, родиолы розовой, женьшеня, элеутерококка, лимонника китайского

Средства индивидуальной защиты



Вирусы гриппа В

Геном состоит из 8 фрагментов, которые кодируют 3 неструктурных и 7 структурных белков.

Содержат гемагглютинин и нейраминидазу.

Вирусы гриппа С

Геном состоит из 7 фрагментов, которые кодируют 2 неструктурных и 6 структурных белков.

Отсутствует нейраминидаза. Поэтому на поверхности один тип шипов, которые состоят из пептид gp88. Он обладает двумя функциями: гемагглютинина и нейраминат-О-ацетилэстеразы.

Итоги сезона 2013-2014

- По данным ВОЗ подъем заболеваемости начался в ноябре-декабре с пиком в январе
- Доминировал вирус А(Н1N1)2009, с марта подъем заболеваемости гриппом В
- в Европейском регионе эпидемия гриппа была смешанной этиологии, циркулировали А(Н1N1)2009 А (Н3N2). Активность вирусов В была самой минимальной за последние 5 лет
- Зарегистрировано в Европе 396 летальных случаев, из них 230 обусловлены вирусом А(Н1N1)2009

«Птичий» грипп

Список погибших в Китае от птичьего гриппа (H7N9) увеличился до 22 человек
Всего в Китае зарегистрировано 110 случаев заболевания людей.
Случаи заболевания зарегистрированы в центральной китайской провинции Хэнань, в Пекине, Шанхае, провинциях Чжэцзян, Цзяну и Аньхуэй.



Особенности эпидемиологии и клиники заболевания при инфицировании людей вирусом гриппа А(Н5N1)

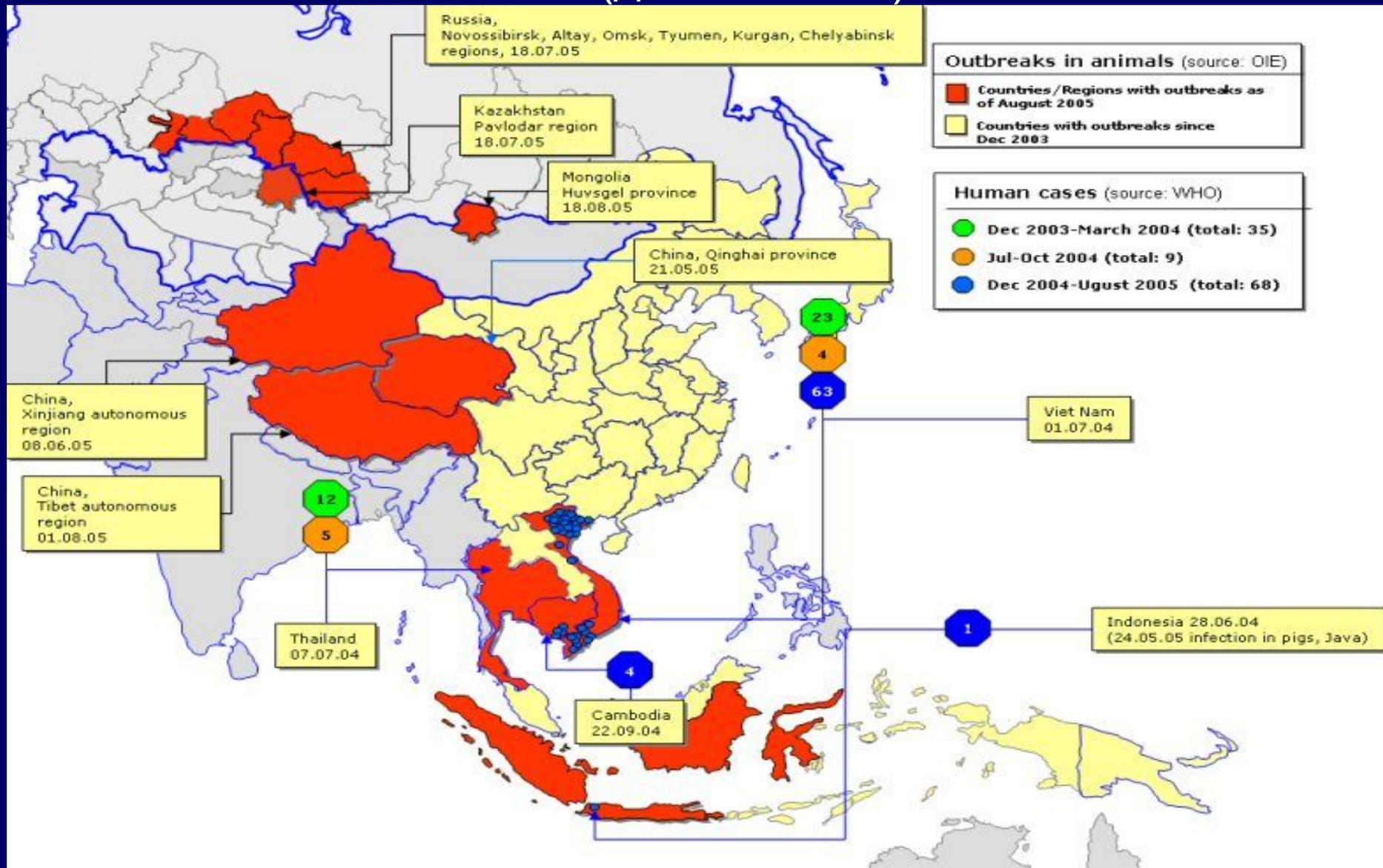
- **Происхождение вируса – реассортант вирусов гриппа птиц**
- **Случаи заболевания совпадают с эпизоотиями домашней и дикой птицы, чаще всего в направлении перелетных путей**
- **Путь передачи – воздушно-капельный и контактный при контакте с больной птицей**
- **Инкубационный период – до 7 дней (чаще всего от 2 до 5 дней), редко – передача от человека к человеку (семейные кластеры)**
- **Средний возраст заболевших – 18 лет, при этом 90,0% пациентов были в возрасте до 40 лет**
- **Клиническая картина характеризуется – развитием сильного токсикоза, вирусной пневмонии, острым респираторным дистресс-синдромом, поражением многих органов и систем, в ряде случаев – рвота, диарея, поражение ЦНС (кома)**
- **Необходимость в госпитализации и лечении – 100%**
- **Летальность – более 60%**
- **Лечение – ремантадин, озельтамивир, занамивир, арбидол (двойная дозировка)**
- **В 15 стран зарегистрировано 471 случаев, из них 282- с летальным исходом (на 1.02.2010)**

Хронология распространения птичьего гриппа A/H5N1 в Юго-Восточной Азии и России

- **1996 – Инфекция среди домашней птицы в Южном Китае**
- **1997 – Вспышка птичьего гриппа в Гонконге**
 - 18 случаев заболевания у людей, из них у 6 с летальным исходом
 - Контакт с домашней птицей – фактор риска заражения человека птичьим гриппом
 - Массовое уничтожение поголовья домашней птицы в пораженных птичьим гриппом хозяйствах с целью предупреждения распространения инфекции
- **1997 – 2003 – Продолжающаяся циркуляция вируса птичьего гриппа среди домашней птицы в Китае**
- **2003 – 2005 – Вспышки птичьего гриппа в 11 странах и спорадические случаи гриппа у человека в 4 странах**
- **2005 - Вспышка птичьего гриппа в России**

Вспышки птичьего гриппа у животных (данные ОИЕ)

Случаи заболеваний птичьим гриппом у людей (данные ВОЗ)

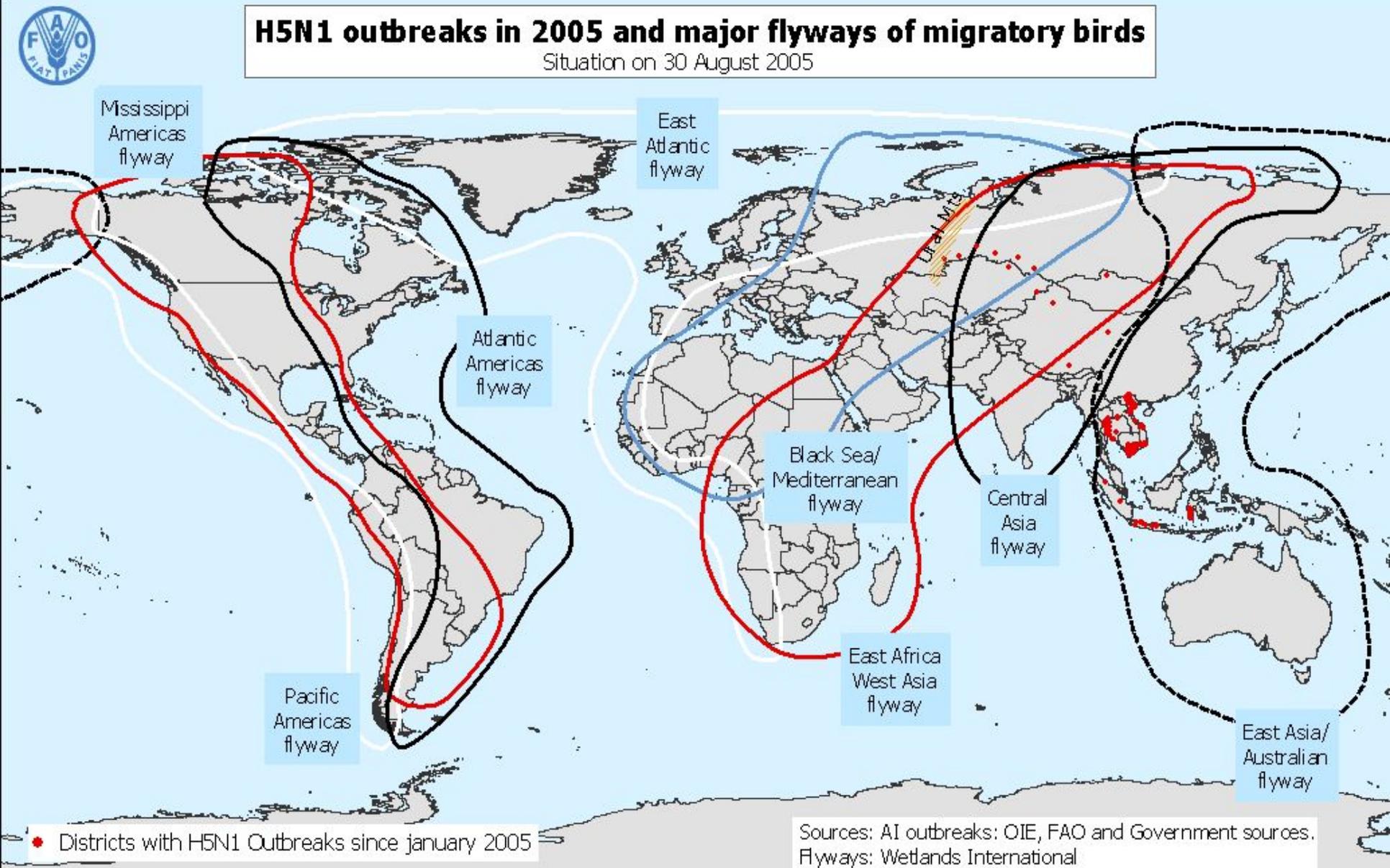


Вспышки гриппа H5N1 и основные миграционные маршруты перелетных птиц

Данные на 30 августа 2005 г.

H5N1 outbreaks in 2005 and major flyways of migratory birds

Situation on 30 August 2005



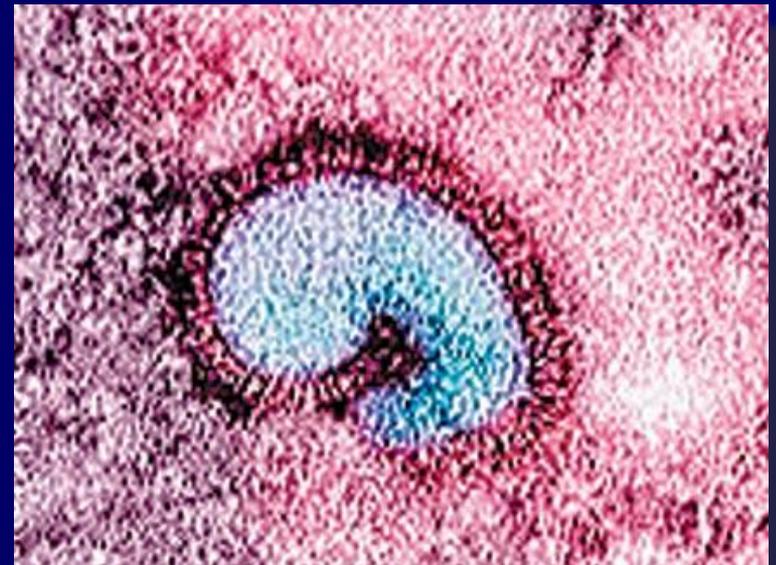
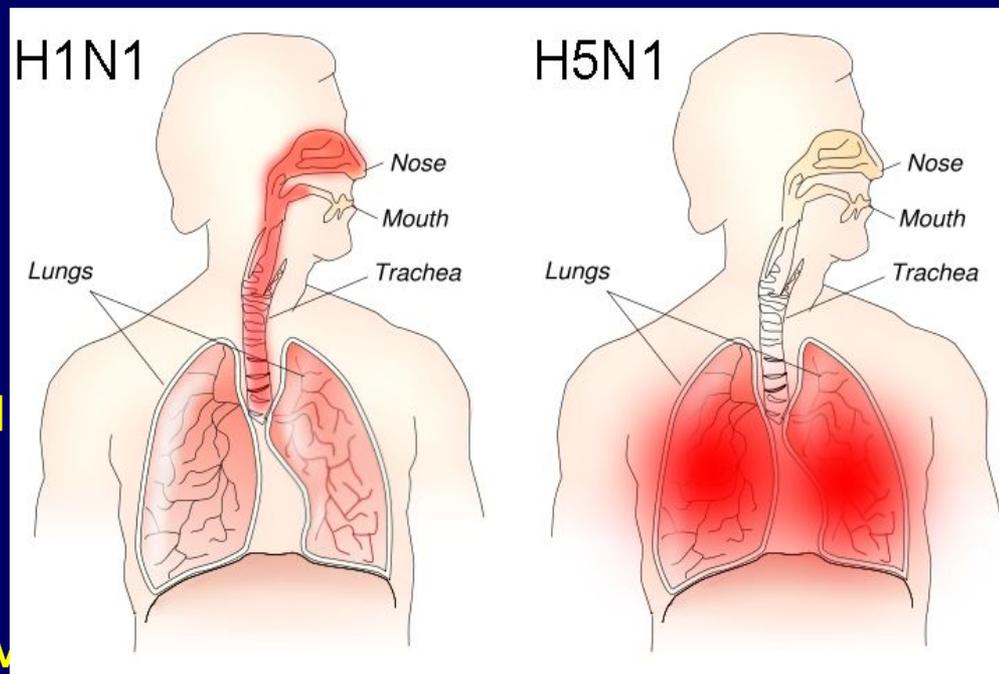
Sources: AI outbreaks: OIE, FAO and Government sources.
Flyways: Wetlands International



*Более 120 миллионов
птиц погибли или были
уничтожены в течение трех
месяцев
(вверху: WHO/Huang-Liang
China; внизу: AP)*

Птичий грипп

- Интоксикация.
- Катаральный синдром
бронхит, ларингит.
- Пневмония: одышка,
кашель влажный, прим
крови в мокроте.
- Рвота, боли в животе,
диарея.
- Поражение НС:
нарушение сознания,
энцефалит.

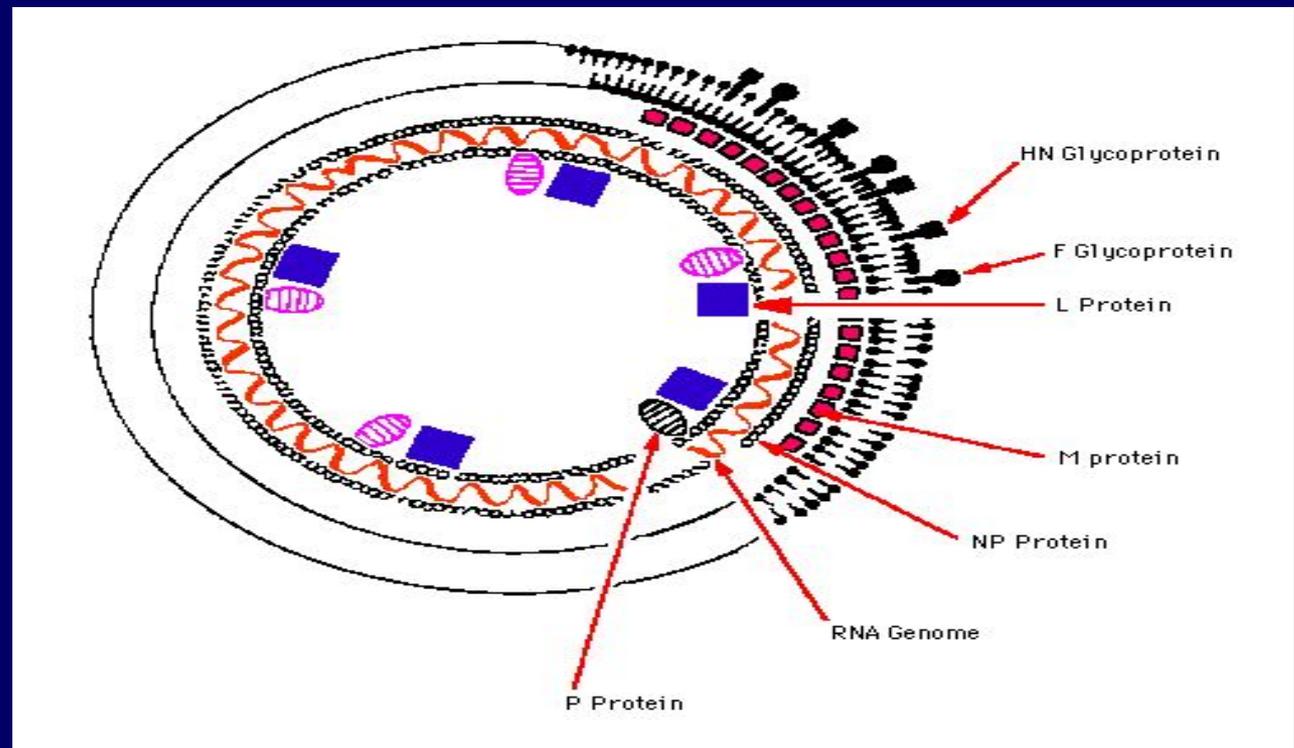


Методы лабораторной диагностики гриппа птиц у человека

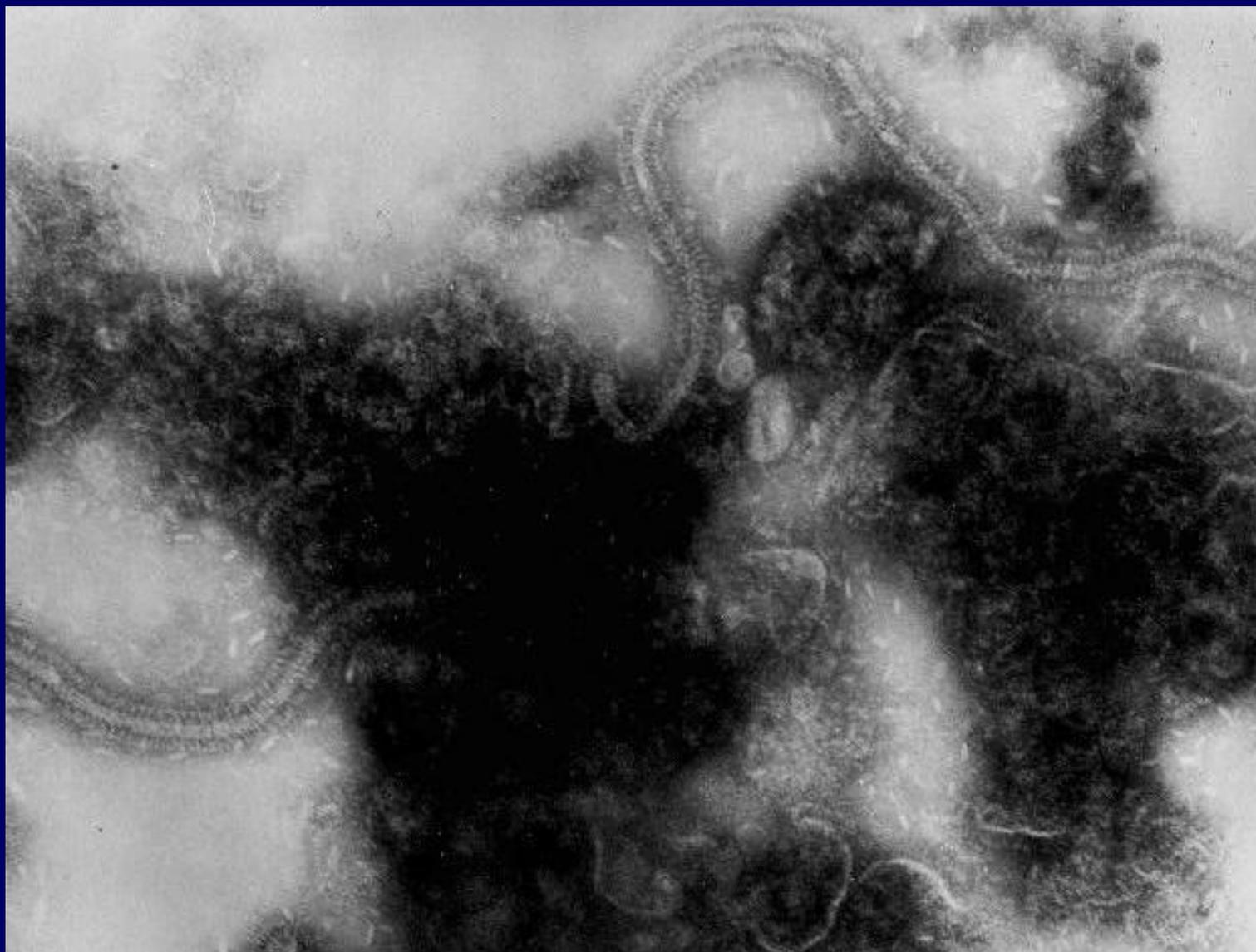
<p>Методы детекции вируса в респираторных секретах и других клинических образцах:</p>	<p>Ретроспективная диагностика по приростам титров антител в парных сыворотках:</p>
<p>Выделение вируса на клетках MDCK или куриных эмбрионах (>48 час)</p>	<p>Метод микронейтрализации – при использовании штамма из очага заболеваний необходимо соблюдение режима BSL3 (96 час)</p>
<p>Быстрое выявление нуклеопротеина вируса гриппа А с использованием иммунохроматографической или мембранной технологии ИФА (0,5 час)</p>	<p>РСК – для всех подтипов вируса гриппа, не идентифицирует грипп H5 (24-48 час)</p>
<p>Быстрое выявление нуклеопротеина вируса гриппа А методом иммунофлуоресценции (2 час) и при положительном результате специфическое определение H1, H3 и H5 антигенов (2час)</p>	<p>Вестернблот с рекомбинантным H5, экспрессируемым бакуловирусом, для подтверждения наличия H5 типов H5 антигенам</p>
<p>ОТ-ПЦР к М гену (для всех подтипов вируса гриппа) и при положительном результате субтипоспецифическая детекция генов H1, H3 и H5 (>24 час). Real time PCR (0.5-1 час).</p>	<p>РТГА(не всегда эффективный тест индикации антител к последним изолятам H5N1)</p>

• Парамиксовирусы

- Paramyxoviridae включают возбудителей инфекций у человека :
род Paramyxovirus – вирусы парагриппа

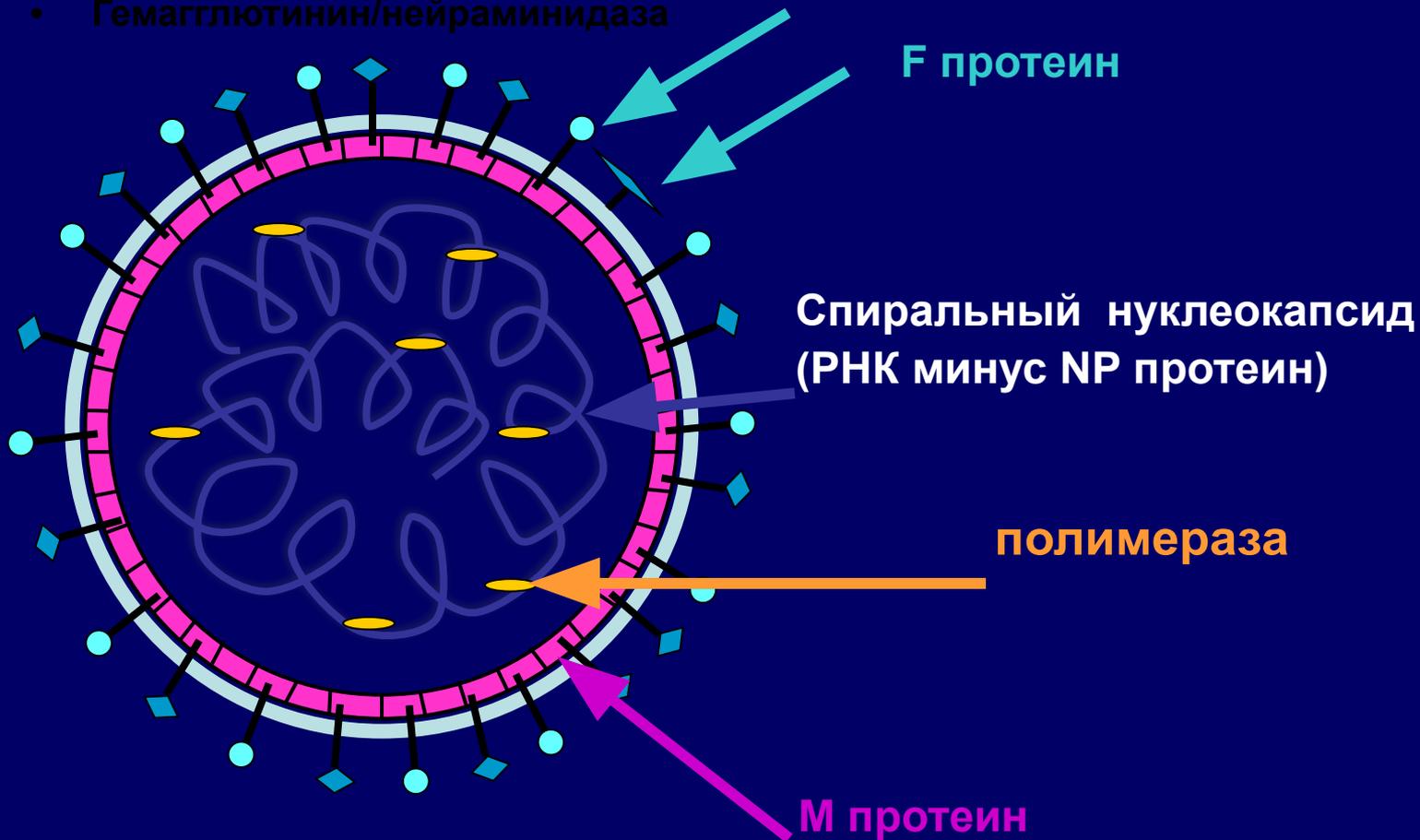


ВИРУС ПАРАГРИППА



УЛЬТРАСТРУКТУРА ПАРАМИКСОВИРУСОВ

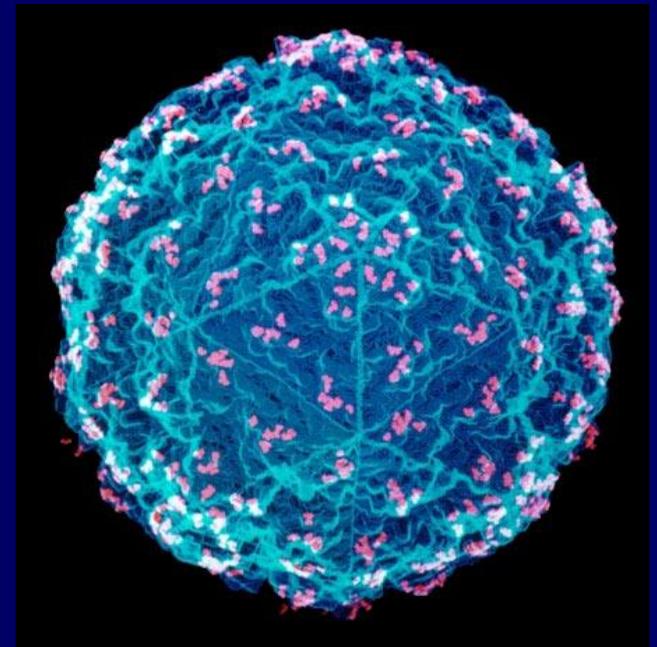
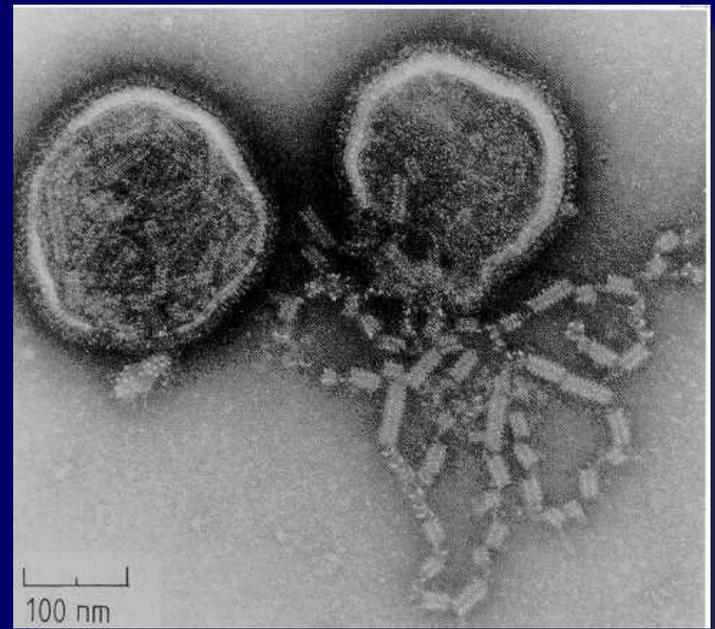
- Гемагглютинин/нейраминидаза



Парагрипп – острая вирусная инфекция с преимущественными поражениями верхних отделов дыхательного тракта. Первые изоляты вирусов выделил У. Чэнок (1956-1958) от детей с гриппоподобными заболеваниями, в связи с чем они получили название вирусов парагриппа человека.

Парагрипп

- Синдром крупа.
- Грубый лающий кашель.
- Шумное
стенотическое
дыхание.
- Осипший голос.



Патогенез поражений

Вирусы первично размножаются в эпителии верхних отделов дыхательных путей, откуда они проникают в кровоток, вызывая вирусемию



Клинические проявления

Продолжительность инкубационного периода заболевания составляет 3-6 суток.

У взрослых поражения чаще протекают в форме катаров верхних отделов дыхательных путей. У детей заболевание протекает тяжелее, часто с симптомами интоксикации.

Наиболее часто наблюдают ларинготрахеобронхит с развитием ложного крупа (основные возбудители – вирусы парагриппа 1-го и 2-го типов); у детей до года – бронхиолиты с пневмониями (возбудитель - вирус парагриппа 3-го типа)

Принципы микробиологической диагностики

Материалы для исследования – смывы и мазки из носоглотки, мазки-отпечатки из носовой полости и кровь.

Основные методы диагностики – вирусологические и серологические.

Для экспресс-диагностики определяют вирусные антигены в эпителии носовых ходов и носоглотки в РИФ, ПЦР

Вирусы парагриппа плохо растут на куриных эмбрионах; их выделяют заражением культур клеток почек эмбриона человека или обезьян; идентификацию возбудителя проводят по цитопатическому эффекту и тесту гемадсорбции.

Идентификацию возбудителя осуществляют в РТГА или РН, смешивая исследуемый вирус со специфическими АТ и инкубация 2 ч при температуре 18-21°C

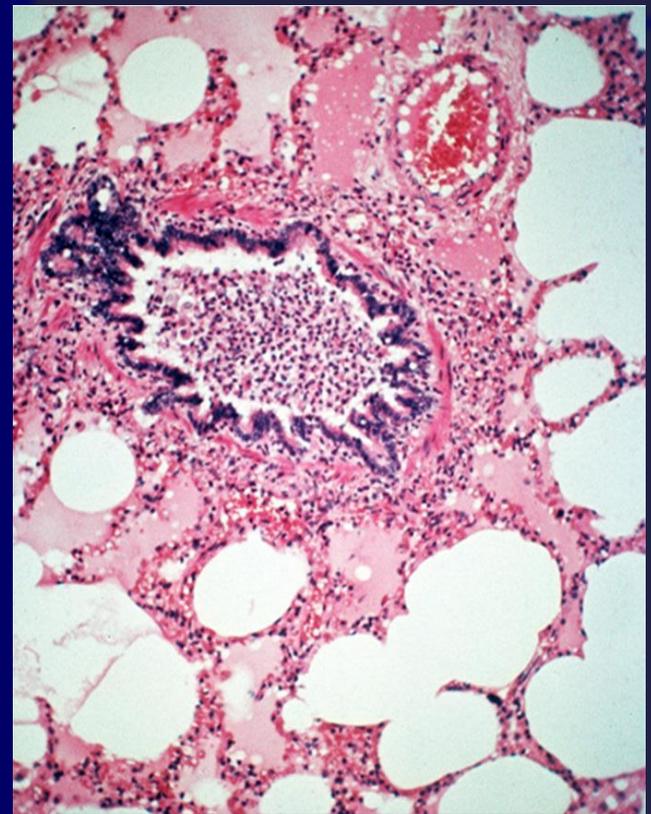
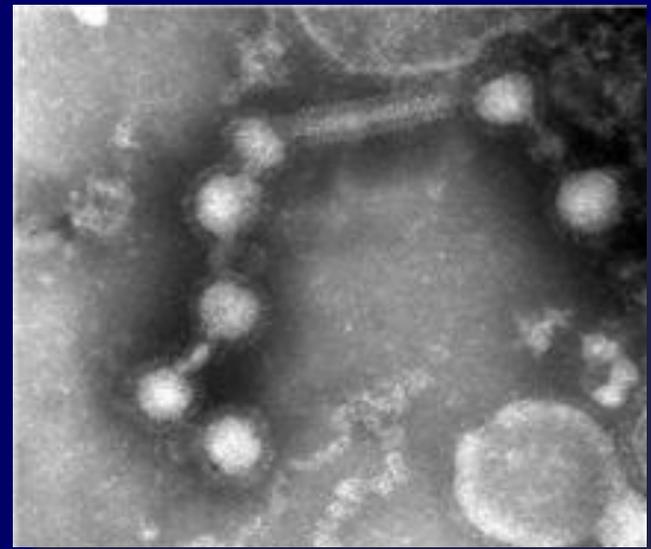
Представители всех сероваров проявляют нейраминидазную и гемагглютинирующую активность. Вирусы парагриппа 1-го и 2-го типов агглютинируют эритроциты морских свинок, мышей, овец и кур; вирус 3-го типа не агглютинирует эритроциты кур, а 4-го типа агглютинирует только эритроциты морских свинок. Вирусы 1-го и 4-го типов проявляют наибольший цитопатический эффект.

Респираторно-синцитиальный вирус

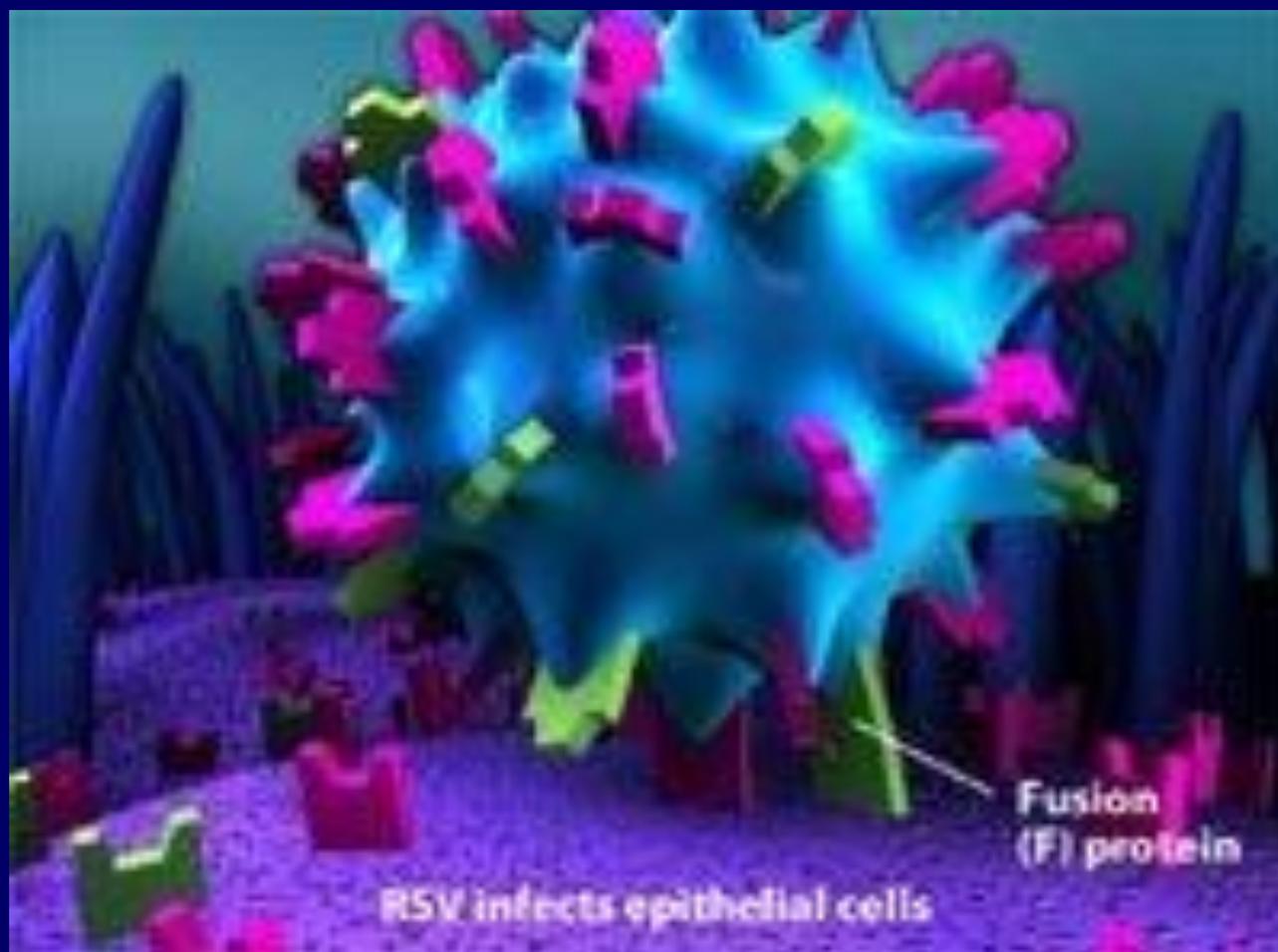
Респираторно-синцитиальный вирус (РС-вирус) основной возбудитель заболеваний нижних дыхательных путей у новорожденных и детей раннего возраста. Впервые вирус выделил Р. Ченок и соавт. у детей с ОРВИ (1957)

РС-вирусная инфекция

- Клиническая картина бронхита, обструктивного синдрома, бронхиолита.
- Развитие дыхательной недостаточности, апноэ на фоне умеренно выраженного интоксикационного синдрома.
- Выраженный лейкоцитоз — $15-30 \times 10^9/\text{л}$.



РС - ВИРУС



Вирионы вируса сферической формы, диаметром 120-200 нм. Геном образован несегментированной молекулой –РНК.

С ним связаны нуклеокапсидный белок N и белки P и L полимеразного комплекса (содержащего транскриптазу). Белки M и N прилегают к внутренней поверхности суперкапсида.

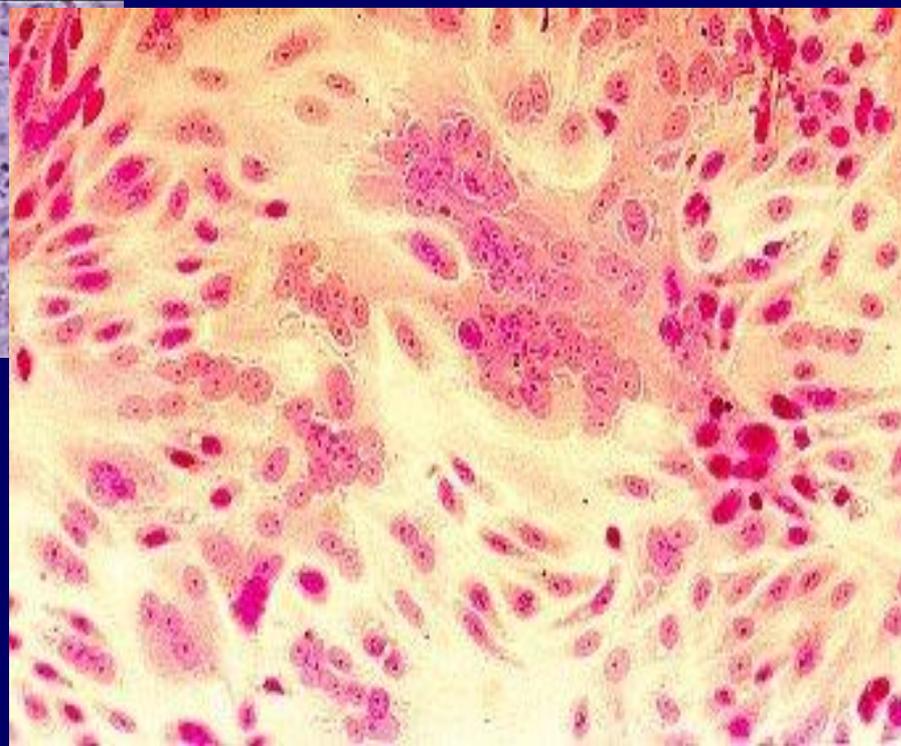
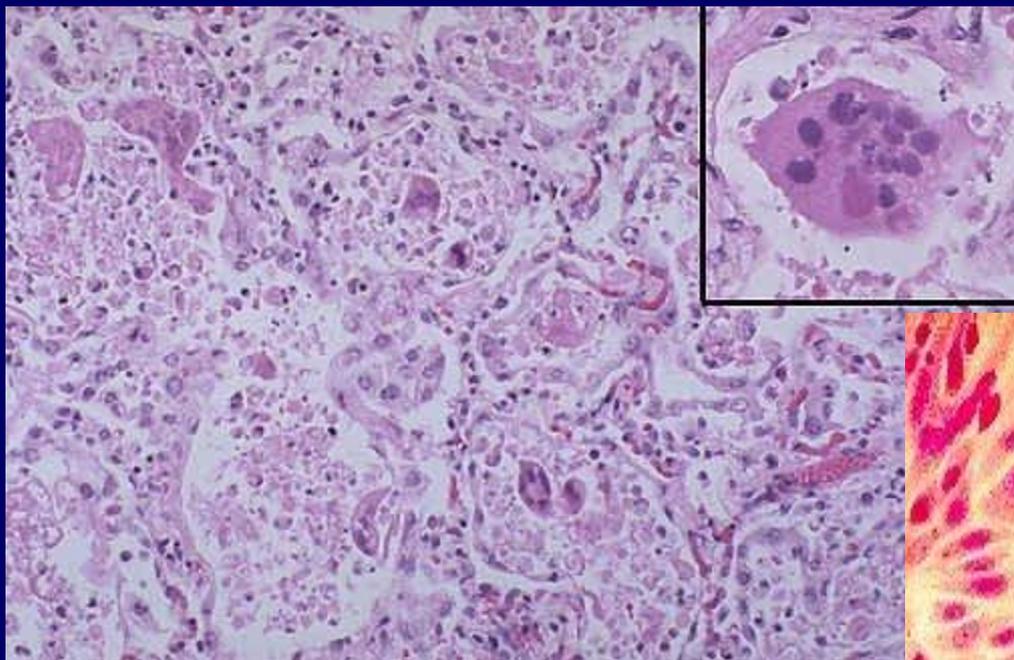
Суперкапсид пронизывают шипы, образованные гликопротеинами G и F. Белок G обеспечивает взаимодействие с клеточными рецепторами.

Белок F обеспечивает слияние оболочки вируса с клеточной мембраной и мембраной лизосом, а также слияние инфицированной клетки с прилегающими незараженными клетками.

В результате слияния клеток образуется синцитий – структура из клеток, соединенных выростами цитоплазмы.

У РС-вируса отсутствует гемагглютинин; его отличает меньшая гемадсорбционная и гемолитическая активность.

ОБРАЗОВАНИЕ СИНЦИТИЯ РС-ВИРУСОМ



Эпидемиология

Резервуар возбудителя – больной человек; возбудитель передается воздушно-капельным путем.

РС-вирус вызывает ежегодные эпидемические инфекции дыхательных путей у новорожденных и детей раннего возраста.

Подъем заболеваемости приходится на осенне-зимний период. РС-вирус малоустойчив во внешней среде и склонен к самораспаду. Быстро инактивируется под действием высокой температуры и дезинфектантов.

Патогенез поражений

Размножение возбудителя происходит в эпителии воздухоносных путей, вызывая гибель зараженных клеток. РС-вирус проявляет выраженные иммуносупрессивные свойства, что объясняет высокую частоту вторичных бактериальных инфекций, а также вызывает развитие аутоиммунопатологии за счет длительной циркуляции иммунных комплексов.

Клинические проявления

У детей старшего возраста и взрослых развитие клинической картины ОРВИ. У детей младше 8 мес. (очевидно из-за отсутствия Ig A в дыхательных путях) вирус проникает в нижние отделы дыхательных путей и легочную паренхиму с развитием бронхоолита. При выздоровлении развивается нестойкая невосприимчивость к повторным заражениям

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ **РС-ВИРУСНОГО** БРОНХИОЛИТА



Принципы микробиологической диагностики

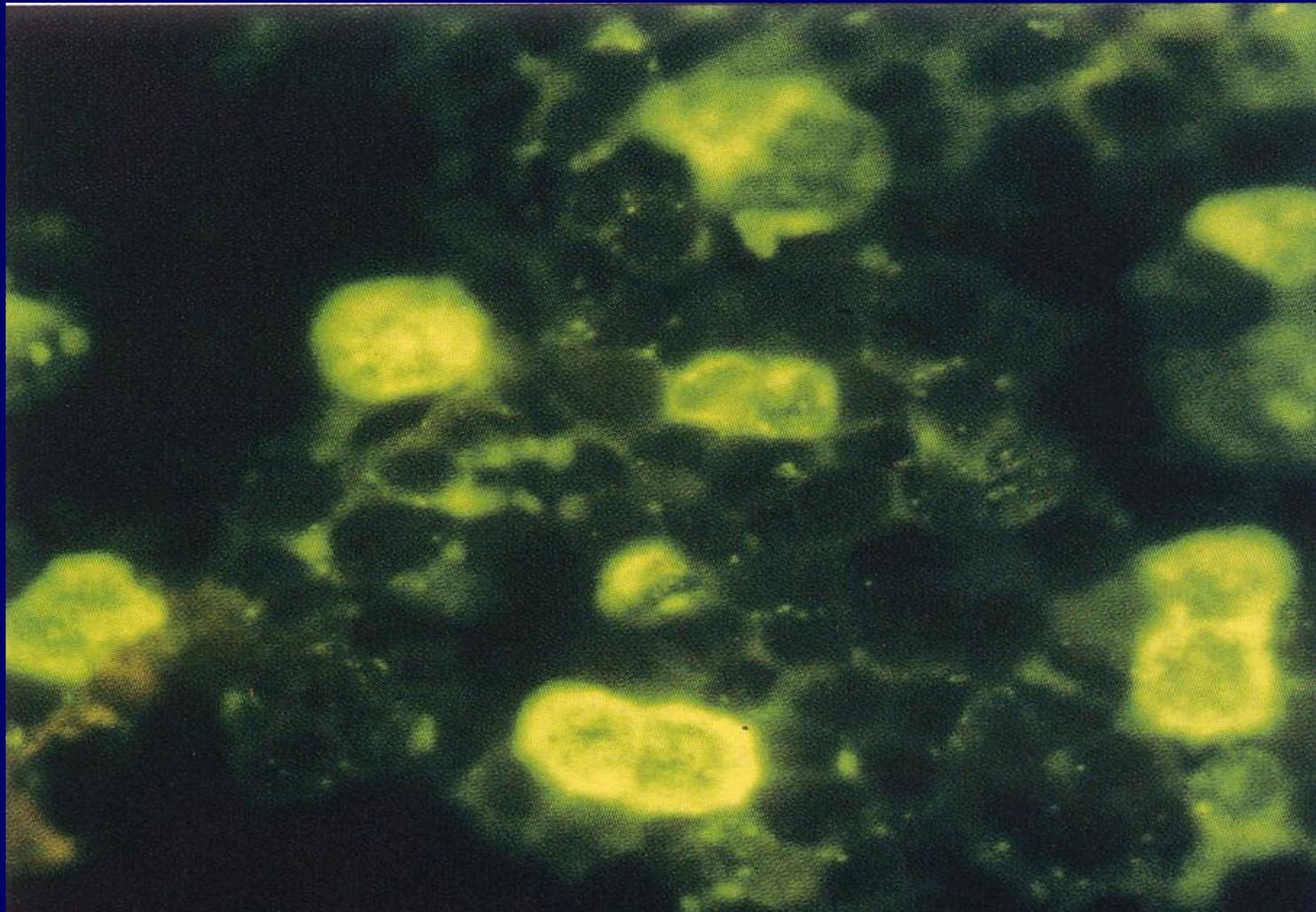
Проводят вирусоскопическое, вирусологическое и серологическое исследование.

Материалом для исследований служат слизь из зева, носовое отделение и кровь.

Для экспресс-диагностики используют РИФ и ИФА, позволяющие выявить вирусные Аг в носовом отделяемом и клетках слизистой оболочки. Выделение возбудителя проводят заражением культур клеток (например, Нер-2, HeLa).

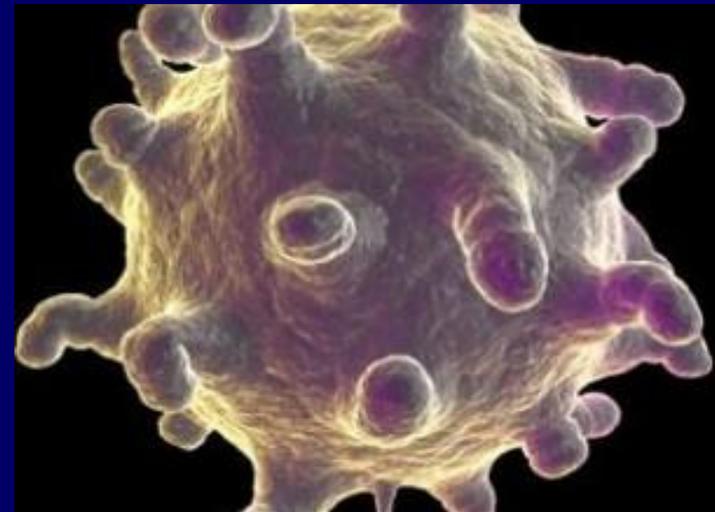
Вирус идентифицируют в РИФ, РСК и РН, а также по способности образовывать синцитий. Специфические АТ в парных сыворотках определяют в РСК и РН.

РС-ВИРУС В КЛЕТКАХ HELA
(ИММУНОФЛУОРЕСЦЕНЦИЯ)



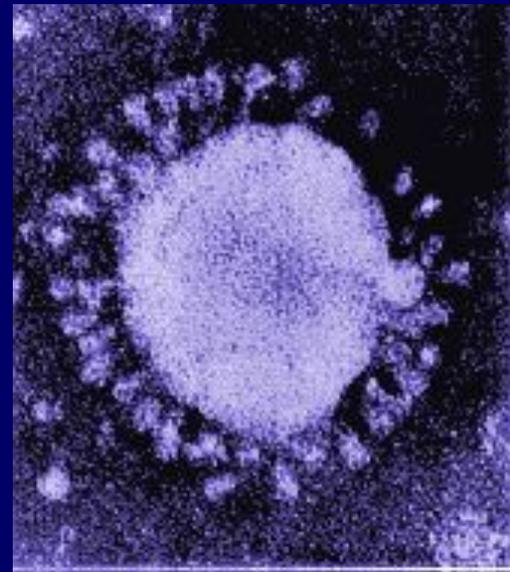
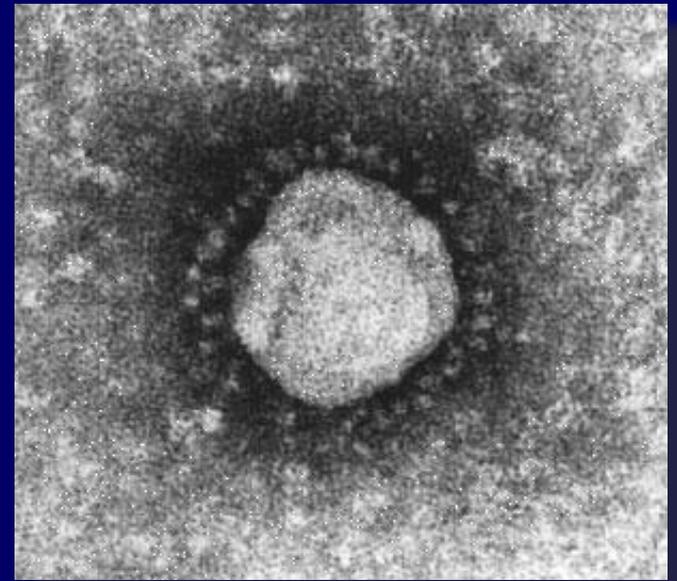
Риновирусная инфекция

- Неудержимая ринорея.
- Отек слизистой оболочки.
- Чихание.
- Ощущение инородного тела в горле, покашливание.
- Температура нормальная или субфебрильная.



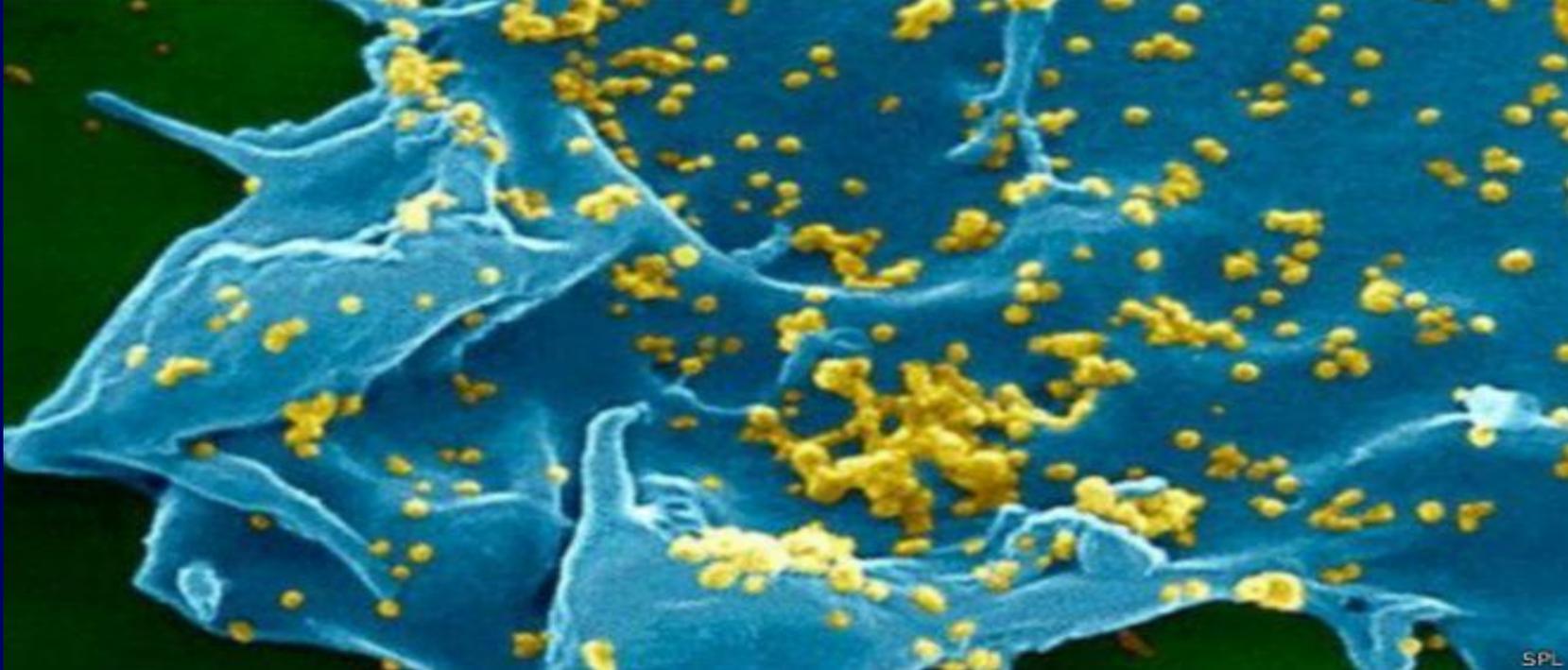
Коронавирусная инфекция

- Слабо выраженная интоксикация.
- Ринофарингит.
- Температура нормальная.
- У детей может быть поражение НДП: бронхит, пневмония.
- Реже – лимфаденит шейных лимфоузлов.



- Коронавирусы — это большое семейство вирусов, в которое входят вирусы, способные вызывать целый ряд заболеваний у людей — от распространенной простуды до ТОРС. Вирусы из этого семейства вызывают также ряд заболеваний у животных.
- Коронавирусы широко распространены. Их название связано с напоминающими корону выступами на поверхности вирусного тела.
- Впервые они были обнаружены в середине 1960-х годов.
- Большинство коронавирусов обычно поражают только один вид животных или небольшое количество близких видов.

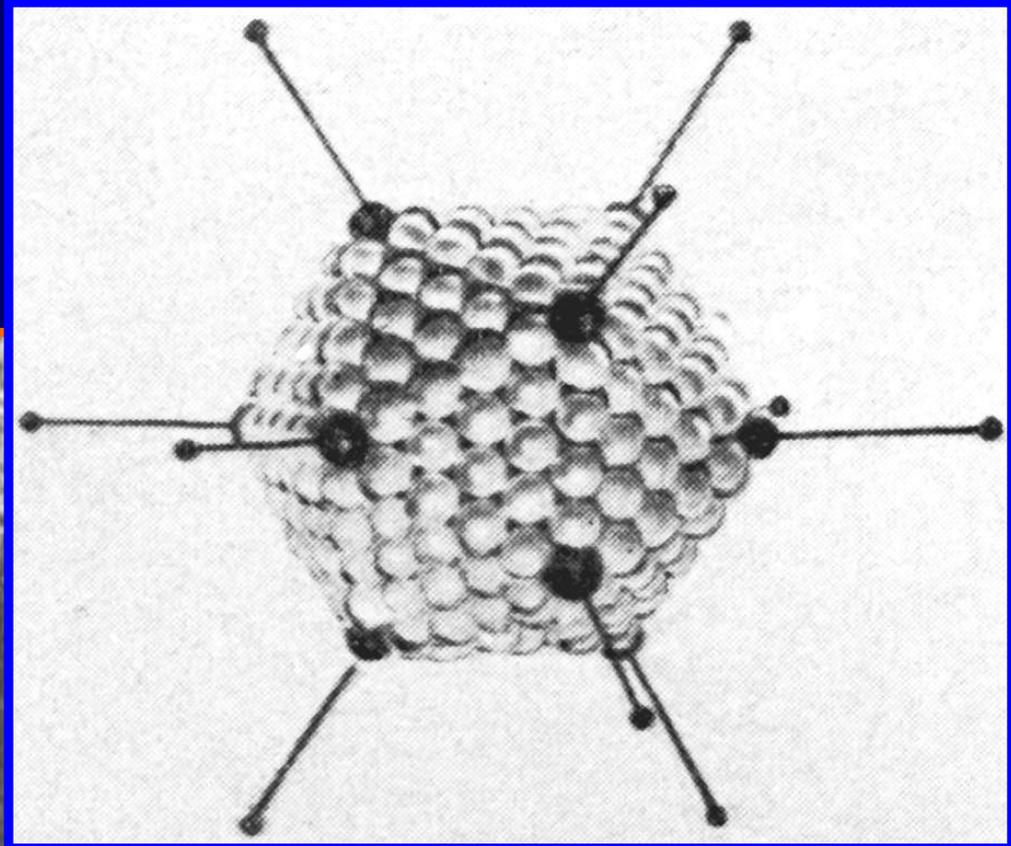
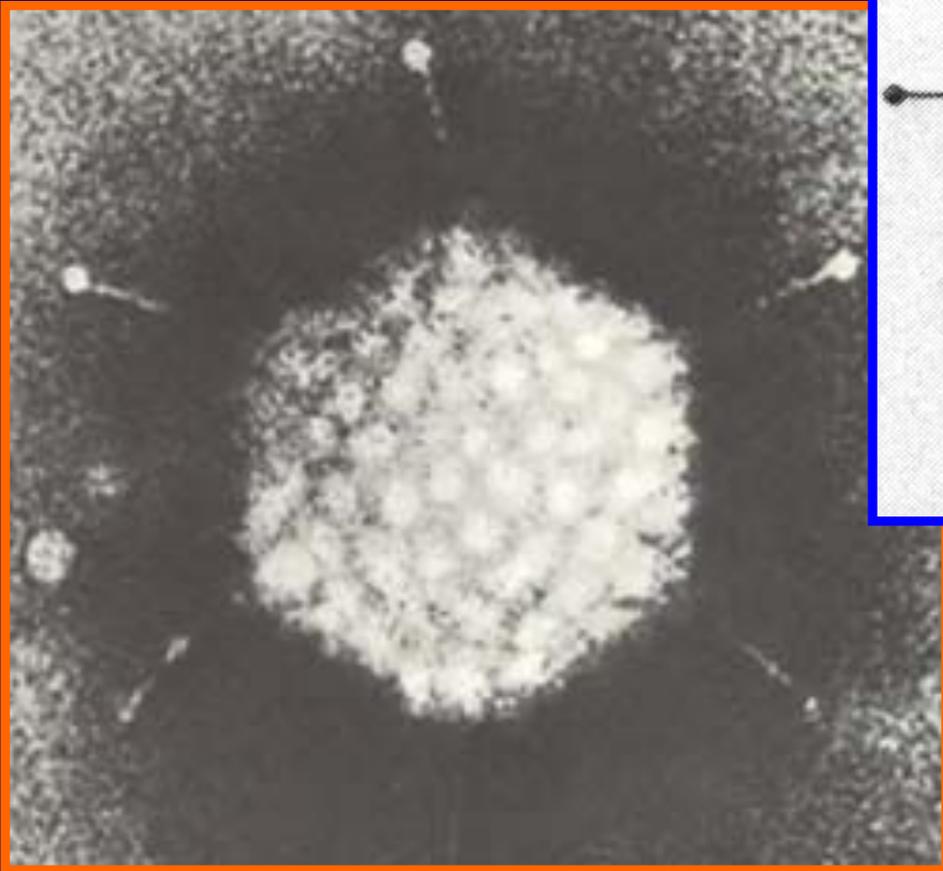
-



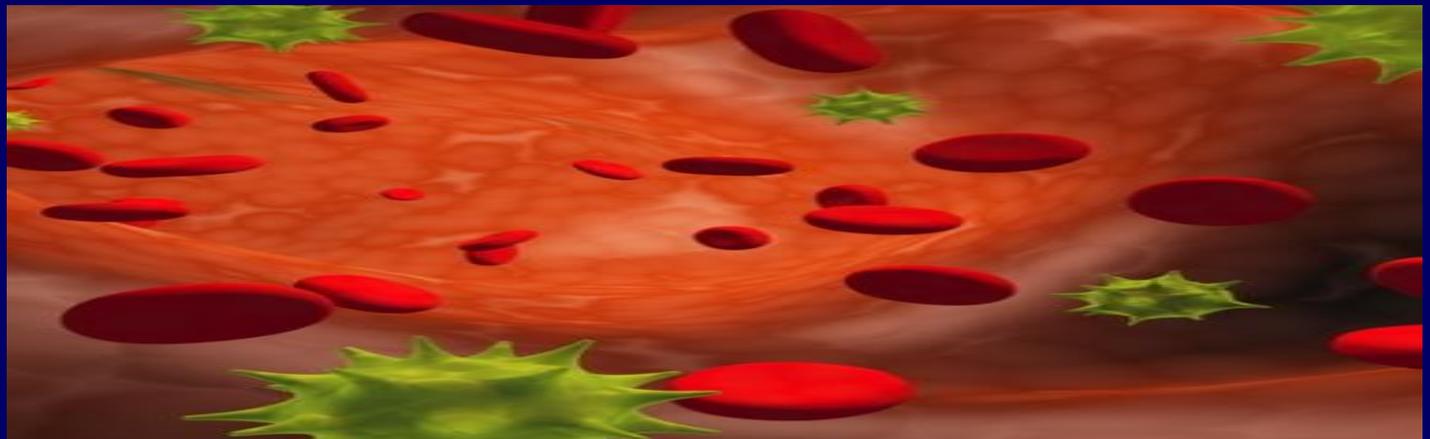
- **Новый коронавирус. Распространение вируса ближневосточного респираторного синдрома (англ. Middle East respiratory syndrome, MERS)**
- Он относится к семейству коронавирусов, в число которых входит множество других вирусов, в том числе вызывающих обычную простуду и тяжелый острый респираторный синдром - SARS.
- Первые случаи заболевания новым вирусом регистрировались в Саудовской Аравии в июне 2012 года.

- По данным ВОЗ, к настоящему времени от него умерли по меньшей мере 449 человек.
- Природным резервуаром вируса являются популяции летучих мышей. Ряд исследований выявили наличие антител к коронавирусу MERS-CoV у верблюдов.
- К лету 2015 года случаи заболевания зафиксированы в 23 странах, включая Саудовскую Аравию, Йемен, Объединённые Арабские Эмираты, Францию, Германию, Италию, Грецию, Тунис, Египет, Малайзию, Южную Корею и другие.
- На 1 июня 2015 года зарегистрировано 1154 подтверждённых случая заболевания и не менее 431 летального исхода (39%), связанного с заражением коронавирусом.
- Коронавирусы широко распространены. Их название связано с напоминающими корону выступами на поверхности вирусного тела.
- Впервые они были обнаружены в середине 1960-х годов.
- Большинство коронавирусов обычно поражают только один вид животных или небольшое количество близких видов.
- Вирус SARS обладал более широким действием - им заражались люди и животные, в том числе обезьяны, кошки, собаки и грызуны.
- Кроме того, вирус SARS легко распространялся среди людей, что несвойственно вирусу MERS.

Аденовирусы



Аденовирусы были выделены в 1953 г. У. Роу и др. из культуры клеток аденоидов (миндалин) детей, в которых они вызывали ЦПД. В настоящее время известно более 90 серотипов аденовирусов млекопитающих. Из них 49 серотипов являются патогенными для человека.



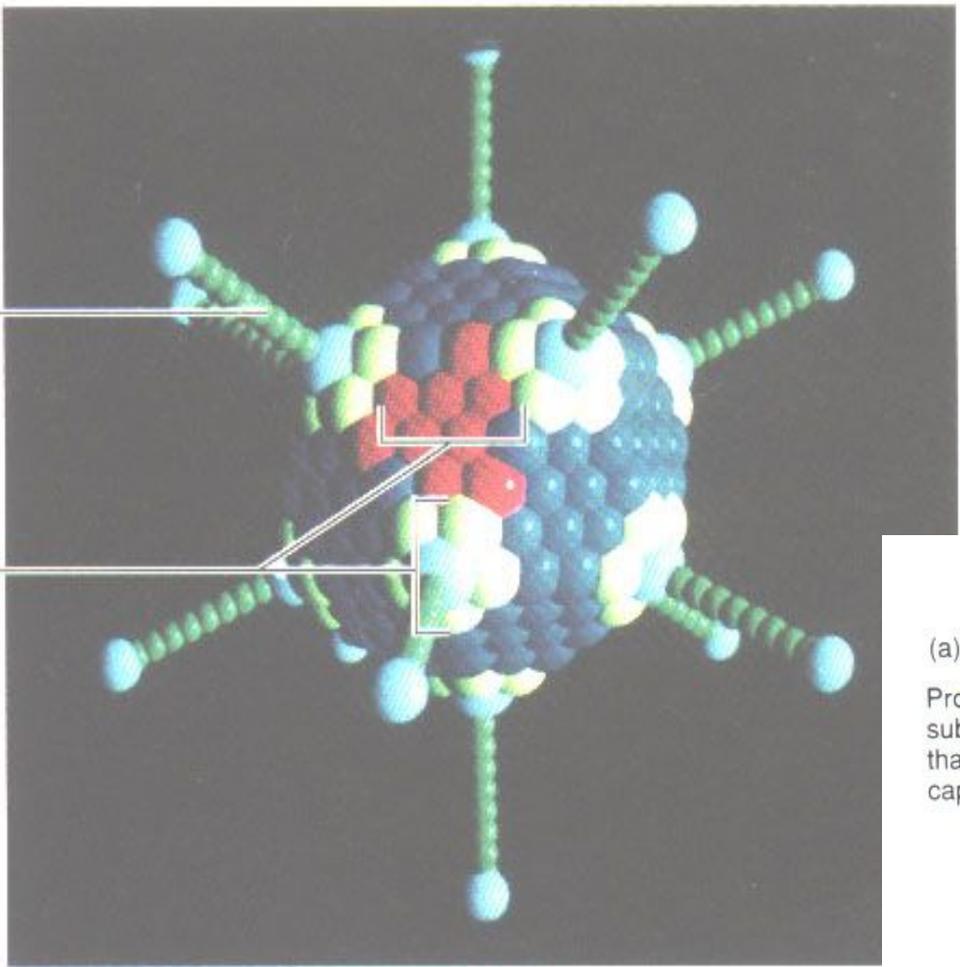
Структура и химический состав.

Нуклеокапсид вириона представляет собой сферические частицы диаметром 70-90 нм. Капсид построен из 252 капсомеров по кубическому типу симметрии в форме икосаэдра. От 12 вершин икосаэдра отходят отростки - фибры (нити). Внешняя оболочка отсутствует.

Аденовирусы состоят из ДНК и белков. Геном аденовирусов состоит из двунитевой линейной ДНК с молекулярной массой 20-25 мД. С молекулой ДНК ковалентно связан внутренний белок, инициирующий репликацию ДНК. Внутренние белки в комплексе с ДНК формируют сердцевину вириона, расположенную под вершинами капсида.

Fiber

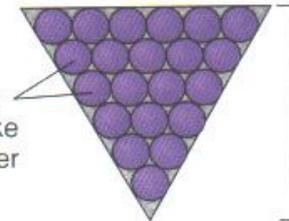
Capsomer



(a)

Protein subunits that make capsomer

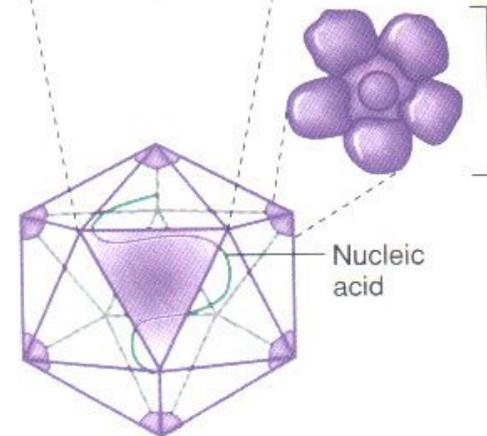
Hexon capsomer



(b)

Nucleic acid

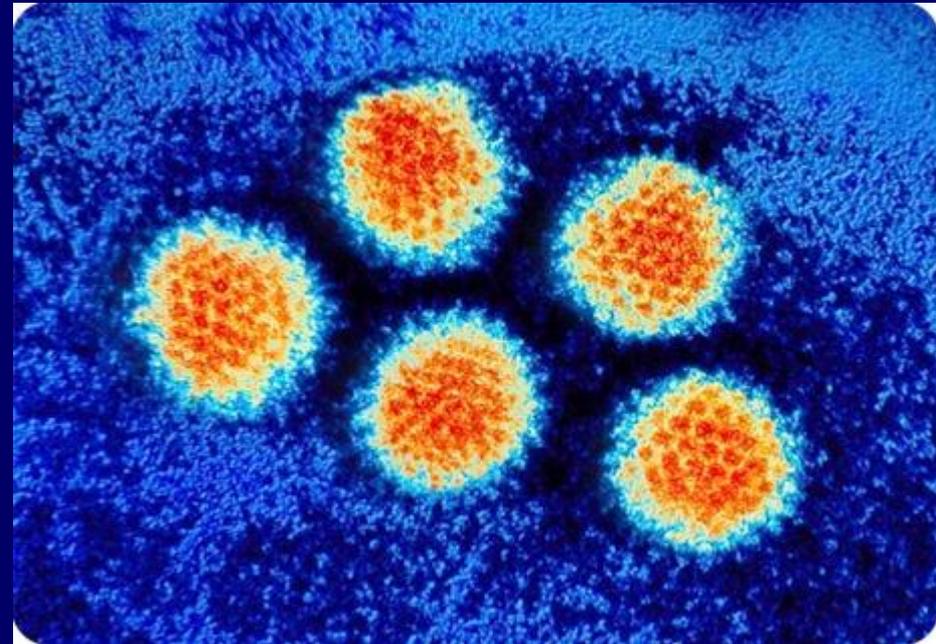
Penton capsomer



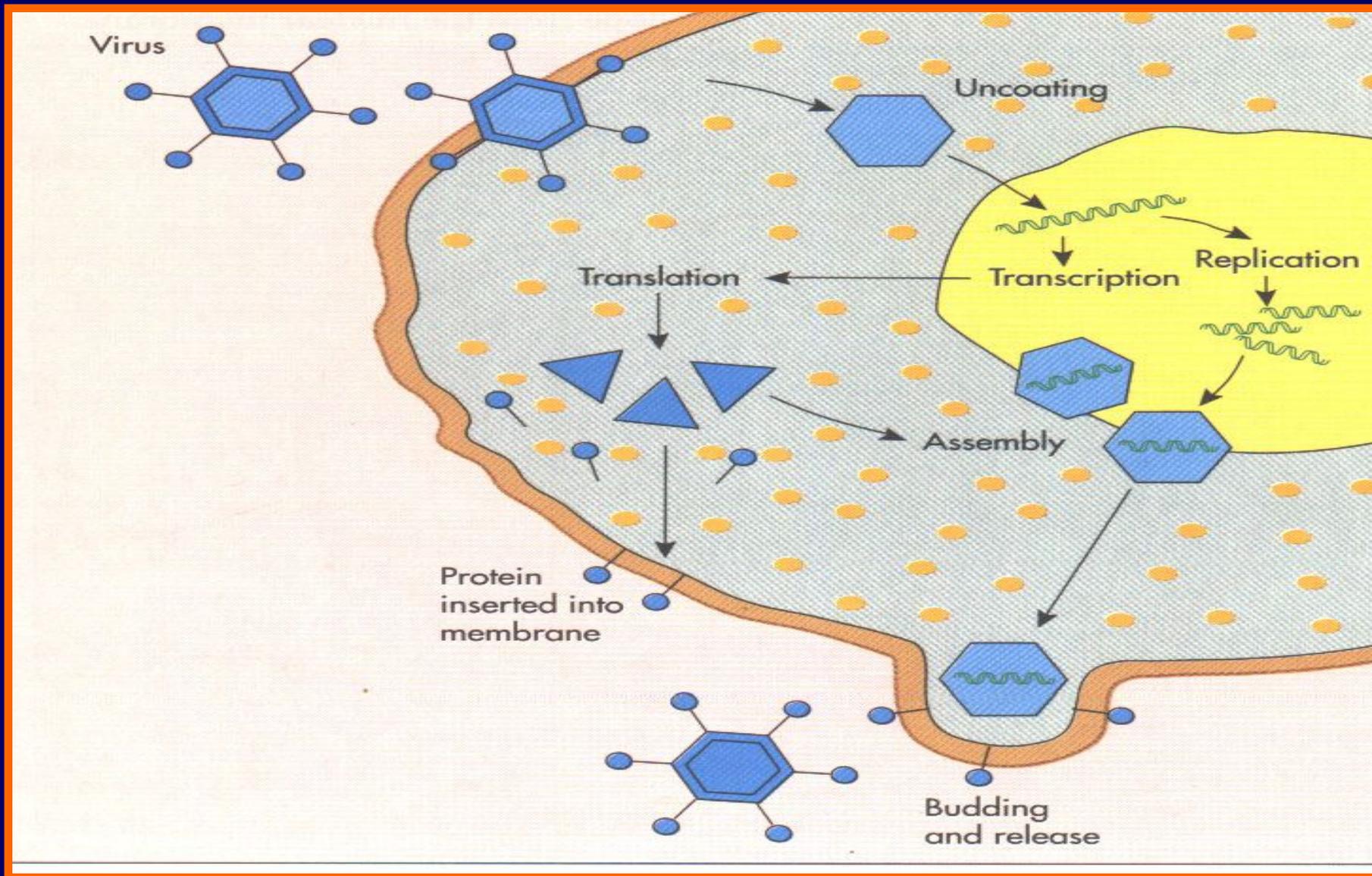
Классификация аденовирусов.

Аденовирусы относятся к семейству Adenoviridae, которая включает два рода: Mastadenovirus (более 90 серотипов, аденовирусы млекопитающих – человека, обезьян, крупного рогатого скота, лошадей, свиней, овец, собак) и Aviadenovirus (14 серотипов).

Культивирование и репродукция.
Аденовирусы культивируют в первичной культуре клеток почки эмбриона человека, линии клеток HeLa, Пер-2 и др. ЦПД аденовирусов связано не только с их репродукцией, но и прямым токсическим действием.

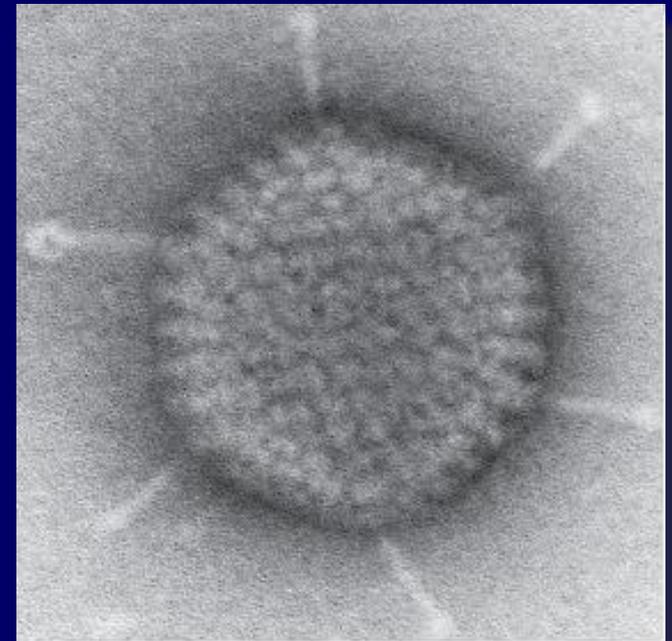
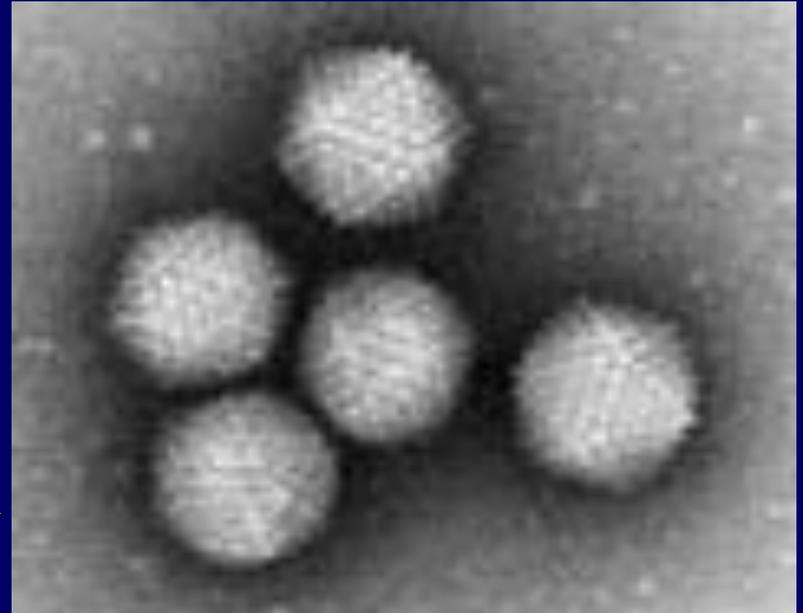


Взаимодействие аденовируса с клеткой



Аденовирусная инфекция

- Выражены катаральные явления.
- Гиперплазия лимфоидных образований ротоглотки.
- Слабовыраженная лимфаденопатия, возможен гепатолиенальный синдром.
- Катарально-фолликулярный, особенно пленчатый, конъюнктивит.

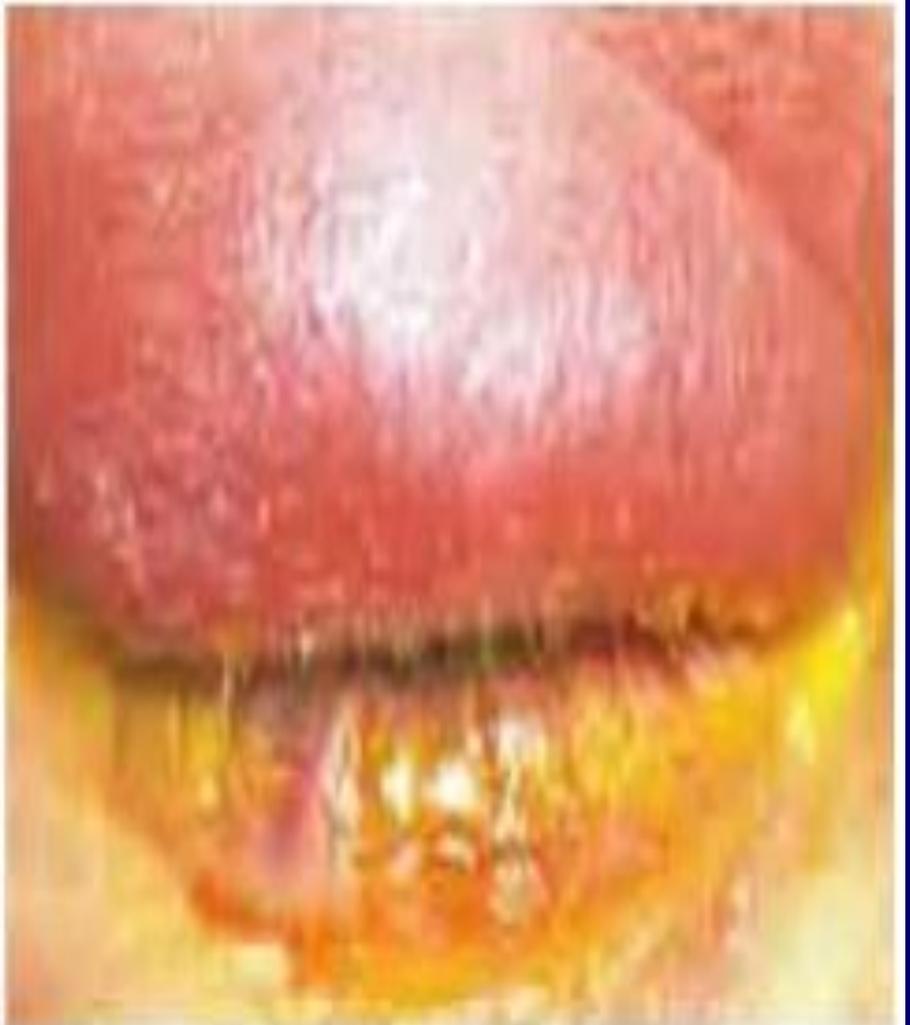


Для аденовирусной инфекции характерно сочетанное поражение слизистой оболочки и лимфоидных тканей миндалин, аденоидов и конъюнктивы глаза (фаринго-конъюнктивальная лихорадка).

Нередки случаи эпидемических вспышек конъюнктивитов одного или обоих глаз (серотипы 3,4, 8, 19).

Аденовирусные конъюнктивиты и кератоконъюнктивиты нередко являются госпитальными инфекциями.

Кишечные аденовирусы (серотипы 40, 41) вызывают у детей младшего возраста вспышки гастроэнтерита.





PHOTOTAKE
THE CREATIVE LINK

046405K000016-01

© ISM / PhototakeUSA.com

Viewed by Michel Tworoko on 9/12/2006

Аденовирусы могут проникать через плаценту, вызывая внутриутробные заболевания, аномалии развития плода, смертельные пневмонии новорожденных.

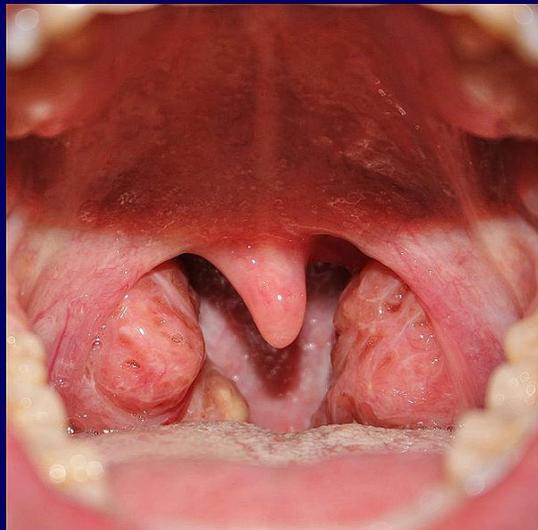
Чаще всего аденовирусы вызывают острые респираторные заболевания (фарингиты, ларингиты, трахеобронхиты).

У детей и у пожилых людей могут развиваться затяжные формы мелкоочаговой или интерстициальной аденовирусной пневмонии (серотипы 3,4, 7, 14).



В некоторых случаях наблюдаются длительная персистенция аденовирусов в организме человека и переход в хроническую форму инфекции (хронические тонзиллиты, гаймориты, ангины и др.).

У детей возможна аллергизация организма, сопровождающаяся развитием астматического бронхита и ларинготрахеита.



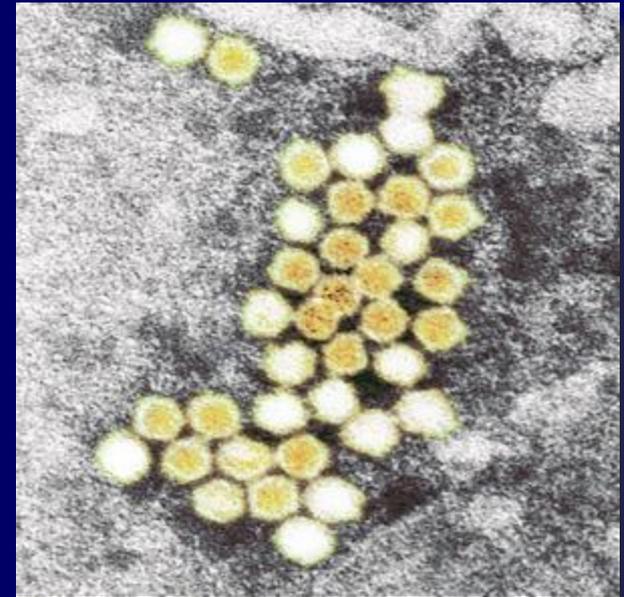
Лабораторная диагностика

Лабораторную диагностику проводят в трех направлениях:

- 1) выявляют скопления специфического вирусного антигена в клетках цилиндрического эпителия верхних дыхательных путей при помощи РИФ и ИФА; в испражнениях – при помощи иммунной электронной микроскопии.
- 2) выделение вирусов проводят путем заражения чувствительных культур клеток с последующим типированием в РН и РТГА. Материалом для исследования может быть слизь из носоглотки, мазки с конъюнктивы, кровь.
- 3) серодиагностика. Выявление нарастания титра Ат методом парных сывороток в РН, РСК, РТГА.

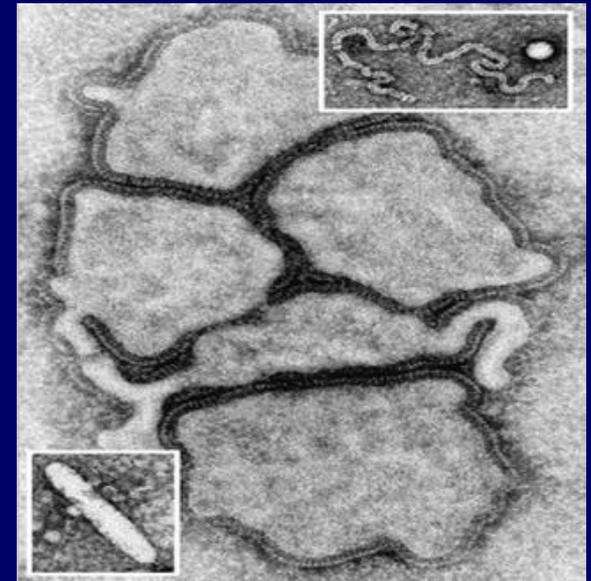
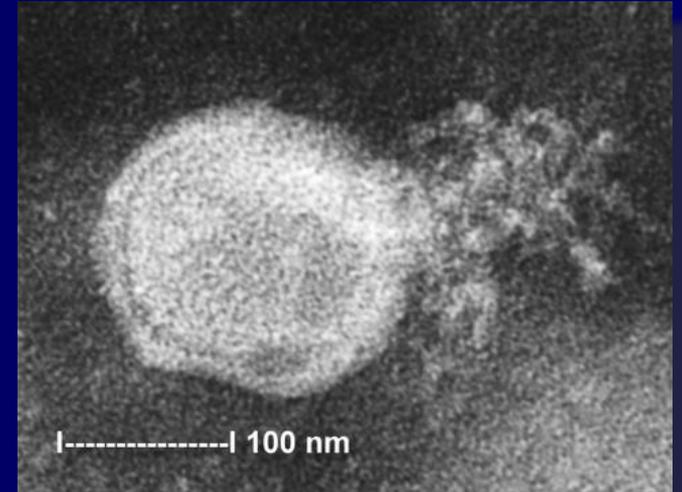
Бокавирусная инфекция

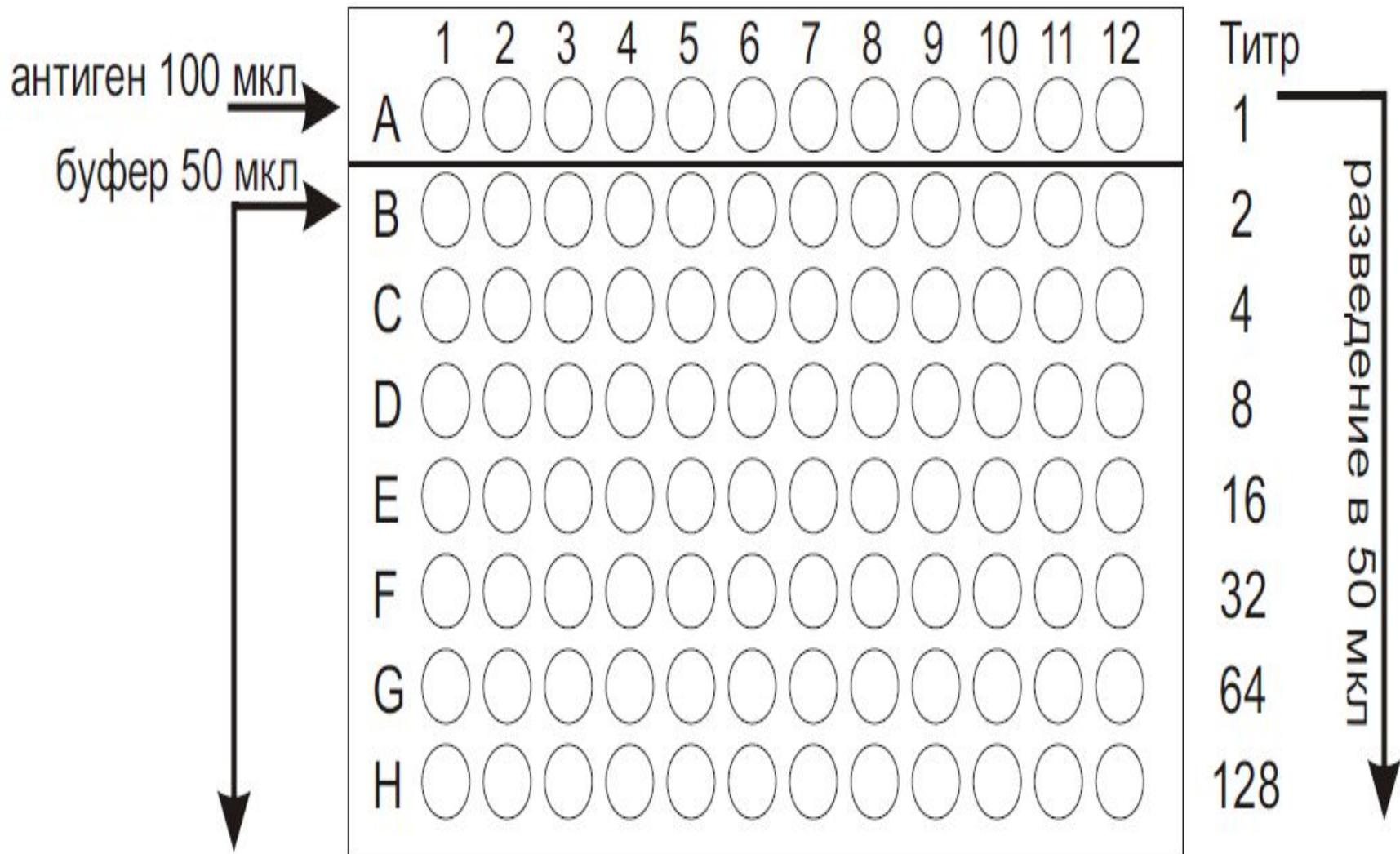
- Чаще у детей 6 мес. - 3 лет.
- Лихорадка.
- Ринорея в 88%.
- Назофарингит.
- Обструктивный ларинготрахеит.
- Рвота и диарея в 11-29%.
- Эритема или экзантема в 6%.
- Напоминает аденовирусную инфекцию.

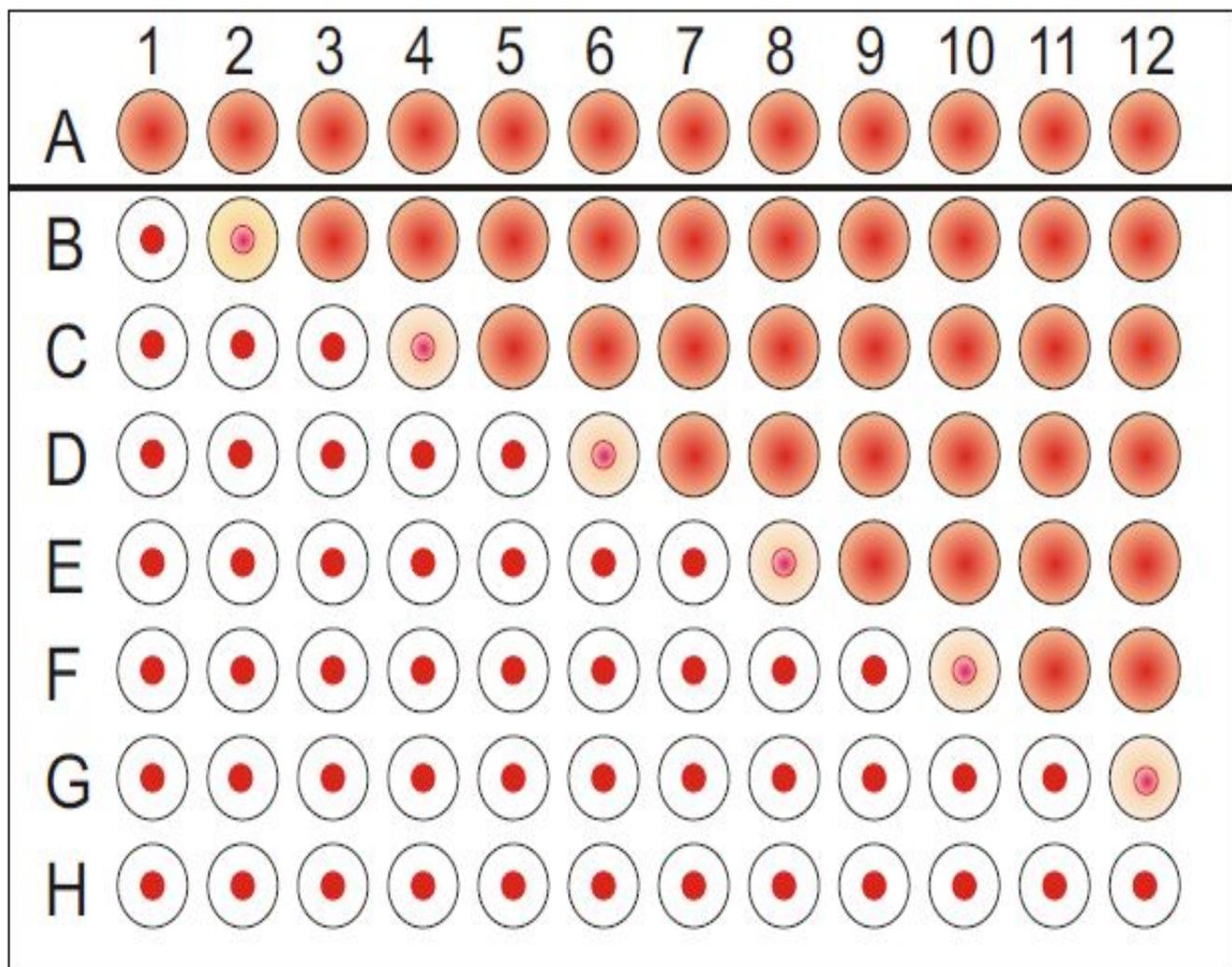


Метапневмовирусная инфекция

- Чаще у детей 3-7 лет.
- Лихорадка.
- Одышка в 46%.
- Ринофарингит.
- Бронхиты, пневмонии и бронхиолиты.
- Рвота и диарея в 19%.
- Напоминает РС инфекцию.







Титр

1

2

4

8

16

32

64

Пример учета результатов в РТГА

	ИЗОЛЯТ 1					Контроль эритроцитов		ИЗОЛЯТ 2					Титр в РТГА
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	
A													10
B													20
C													40
D													80
E													160
F													320
G													640
H													1280
	H1v	H1	H3	Bv	By	буфер	буфер	H1v	H1	H3	Bv	By	

Будьте здоровы



Спасибо за внимание !

Спасибо за внимание