

Запорізький Державний медичний університет



Кафедра інфекційних захворювань


**СИНДРОМ ГОСТРОГО ЗАПАЛЕННЯ
СЛИЗОВИХ ОБОЛОНОК ДИХАЛЬНИХ
ШЛЯХІВ.
ГРИП**

**Зав.кафедрою інфекційних хвороб
д.мед.н., професор Рябоконт О.В.**

План лекції

1. Синдром гострого запалення слизових оболонок дихальних шляхів.
2. Клінічна характеристика запального процесу у різних відділах респіраторного тракту.
3. Грип: етіопатогенетичні закономірності.
4. Особливості мінливості вірусу, характеристика пандемічних штамів.
5. Опорні діагностичні ознаки грипу.
6. Ускладнення грипу.
7. Специфічна діагностика.
8. Протівірусні протигрипозні препарати, принципи їх призначення.
9. Підходи до патогенетичного лікування.

АКТУАЛЬНІСТЬ



700 тис.
людей щорічно хворіють на грип

ГРВІ
займають
I місце
У структурі
захворюваності
вірусними інфекціями

Кожен дорослий
переносить 2-3 епізоду
ГРВІ на рік

Кожна дитина
переносить 5-8 епізодів
ГРВІ на рік

* - за даними Українського центру грипу та гострих респіраторних вірусних інфекцій Центральної санітарно-епідемічної станції МОЗ України (http://www.moz.gov.ua/ua/portal/mtop_influenza/)

СИНДРОМ ГОСТРОГО ЗАПАЛЕННЯ СЛИЗОВИХ ОБОЛОНОК ДИХАЛЬНИХ ШЛЯХІВ

ГОСТРЕ РЕСПІРАТОРНЕ ЗАХВОРЮВАННЯ (ГРЗ) – загальна назва клінічно схожих гострих інфекційних захворювань, з повітрянно-крапельним механізмом передачі, які характеризуються запаленням слизових оболонок дихальних шляхів та інтоксикацією.

Термін ГРЗ використовується тільки до встановлення

ВІРУСНІ

- грип
- парагрип
- аденовірусна інфекція
- респіраторно-синцитіальна інфекція
- риновірусна інфекція
- герпетичні респіраторні інфекції

БАКТЕРІАЛЬНІ

- менінгококовий і назофарингіт
- бактеріальні ринофарингіти (стрептококові, стафілококові)

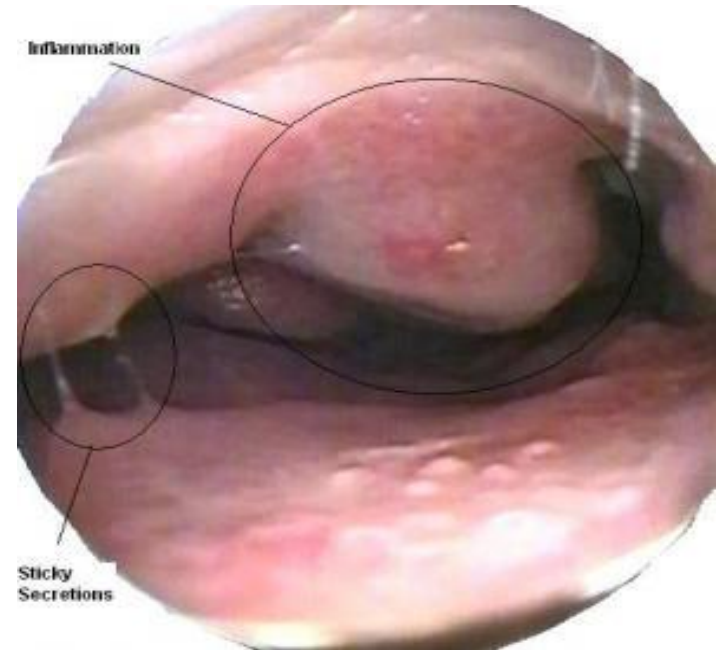
НЕДИФЕРЕНЦІЙОВАНІ ГРЗ -

**вимушений
синдромальний
й діагноз**

Для клінічної диференціальної діагностики захворювань, які відносяться до групи ГРЗ, важливо:

- ***виявлення синдрому запалення дихальних шляхів***
- ***візначення наявності, характеру та інтенсивності запалення у різних відділах респіраторного тракту***
- ***виявити переважну локалізацію патологічного процесу***
- ***співставити дані порушень з рівнем вираженості лихманки та симптомів інтоксикації***

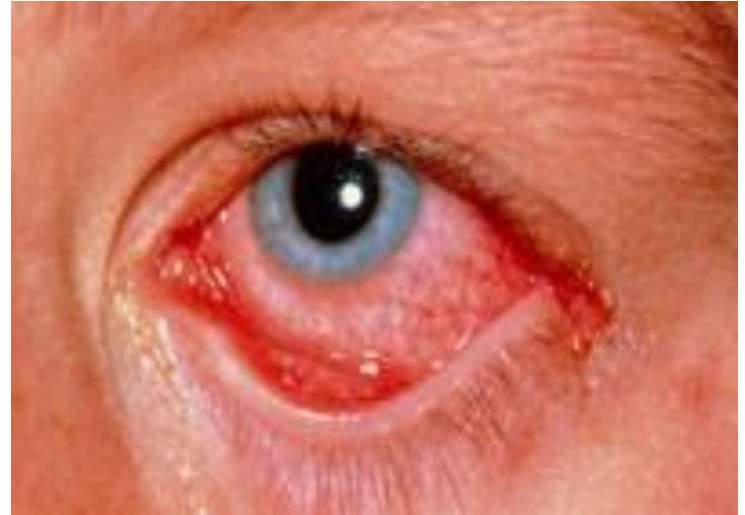
РИНІТ – запалення слизової оболонки носа, яке суб`єктивно проявляється у закладеності носових ходів та затрудненні при диханні через ніс, чханні, виділень з носа.



Об`єктивно:

- водянисті, слизисті, слизисто-гнійні виділення
- слизиста оболонка носу набрякла, гіперемована

КОН'ЮКТИВИТ – запалення слизової оболонки ока
СКЛЕРИТ – гостре запалення глибинних шарів білкової оболонки ока



Симптоматика:

- гіперемія та набряк
- подразнення та сльозотеча
- світобоязнь,
- слизисті виділення

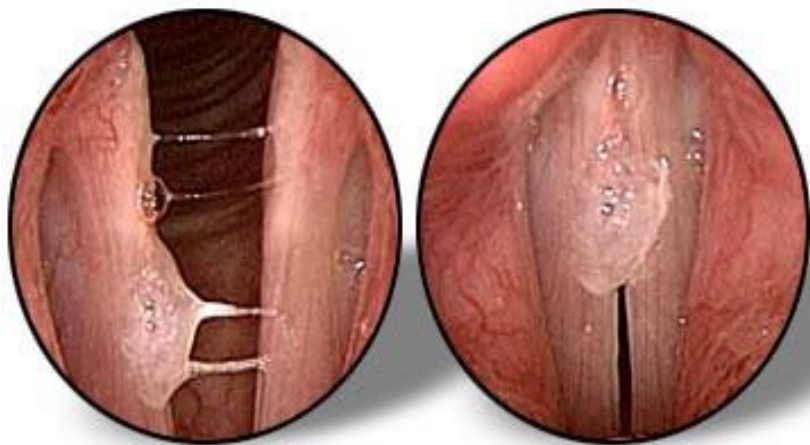
ФАРИНГІТ – запалення слизистої оболонки глотки, суб`єктивно проявляється відчуттям першіння у горлі, помірними болями при ковтанні



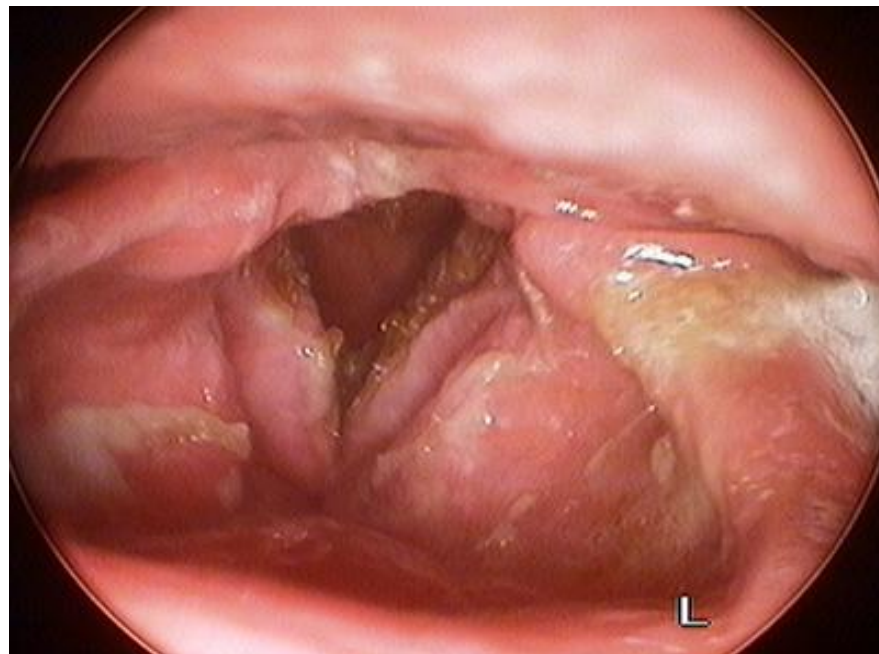
ОБ`ЄКТИВНО:

- набряк та гіперемія слизистої оболонки глотки
- гіперплазія лімфоїдних фолікулів задньої стінки глотки
- зернистість м`якого піднебіння
- слизисті, слизисто-гнійні виділення

ЛАРИНГІТ – запалення слизистої оболонки гортані, суб`єктивно проявляється відчуттям першіння, саднення в горлі, змінами голосу (хриплий, беззвучний), «лаючим» кашлем



Ларингіт (Воспаління гортани)



ОБ`ЄКТИВНО ПРИ ЛАРИНГОСКОПІЇ:

- набрят та гіперемія слизової оболонки гортані
- потовщення та гіперемія голосових зв`язок
- слизисті та слизисто-гнійні накладення

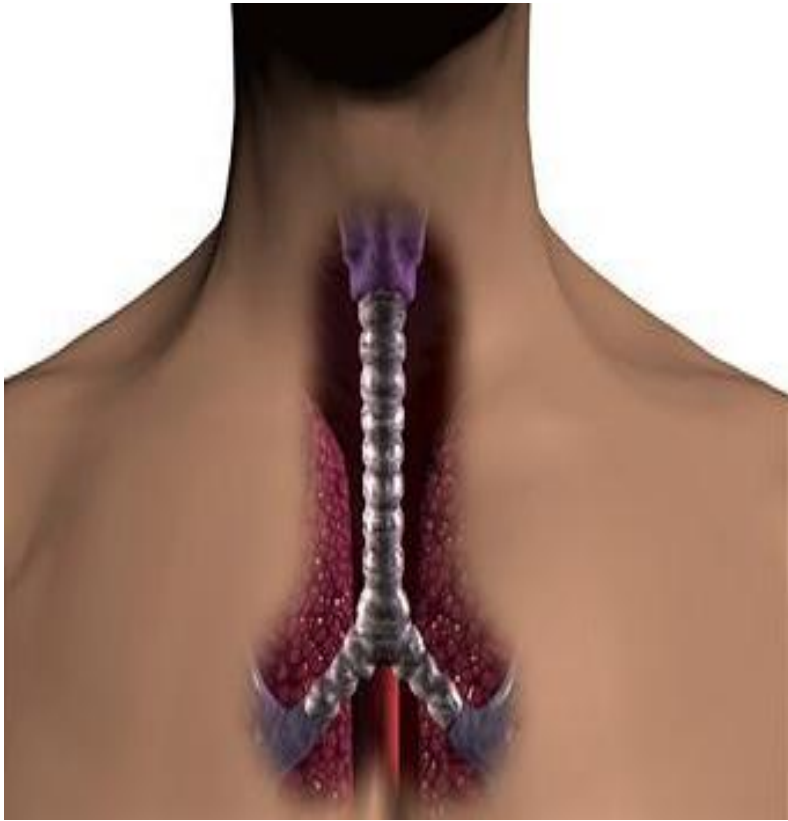
ТОНЗИЛЛІТ – гостре запалення лімфатичного глоточного кільця, частіше піднебінних мигдаликів, яке супроводжується боллю у горлі при ковтанні



ОБ`ЄКТИВНО:

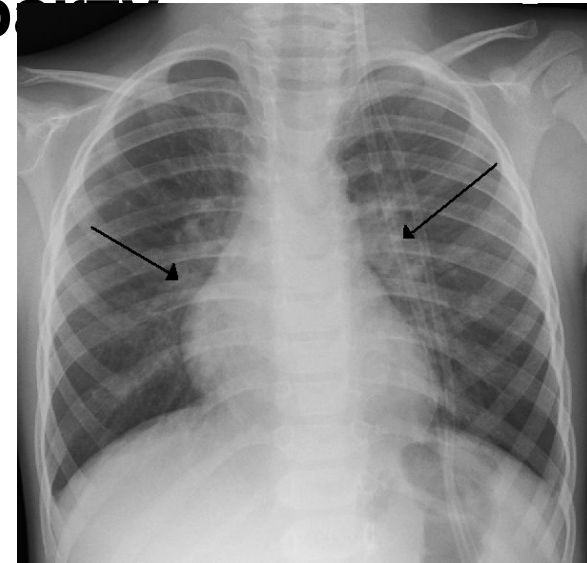
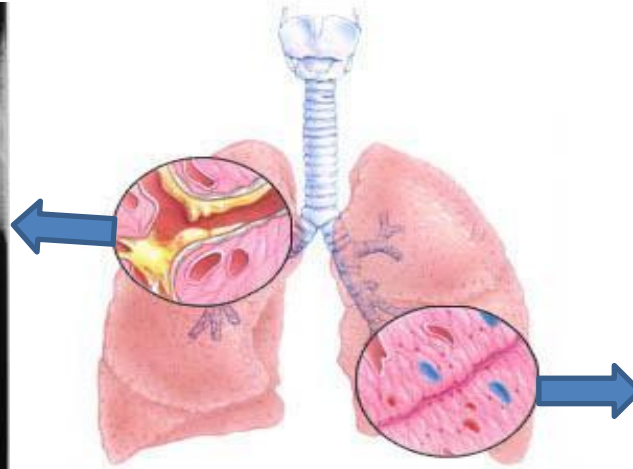
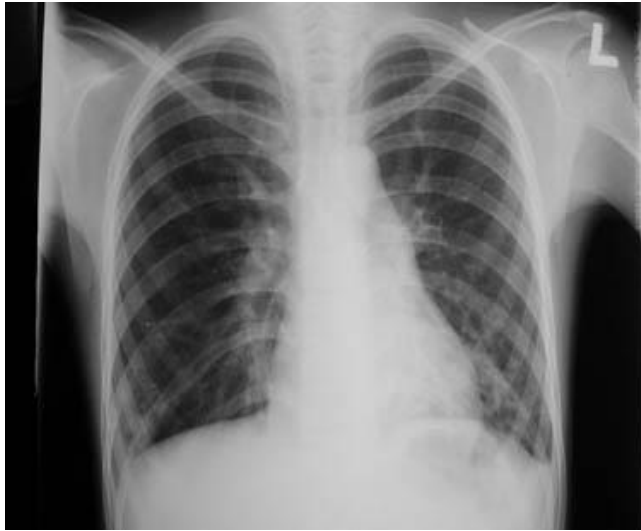
- збільшення мигдаликів у розмірах
- гіперемія слизистої мигдаликів
- може бути слизисто-гнійний ексудат

ТРАХЕЇТ – запалення слизистої оболонки трахеї,
яке супроводжується відчуттям саднення за
грудиною



Макропрепарат трахеї
(аутопсійний матеріал
померлого від грипу)

БРОНХІТ и **БРОНХІОЛІТ** – розглядається як компонент ГРЗ, якщо вони поєднуються з ураженням верхніх відділів респіраторного тракту



Гострий бронхіт:

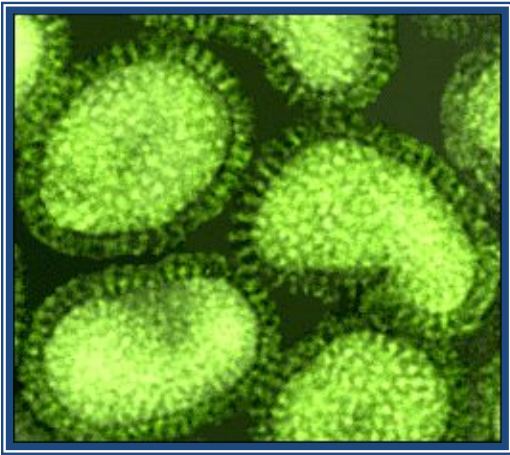
- набряк слизової оболонки бронхів, скупчення мокроти
- кашель з виділенням слизової чи слизово-гнійної мокроти
- аускультативно сухі чи вологі хрипи

Гострий бронхіоліт:

- тяжка форма гострого бронхіту з залученням у процес бронхіол
- більш виражені симптоми інтоксикації
- болісний кашель з мізерною мокротою
- ознаки дихальної недостатності

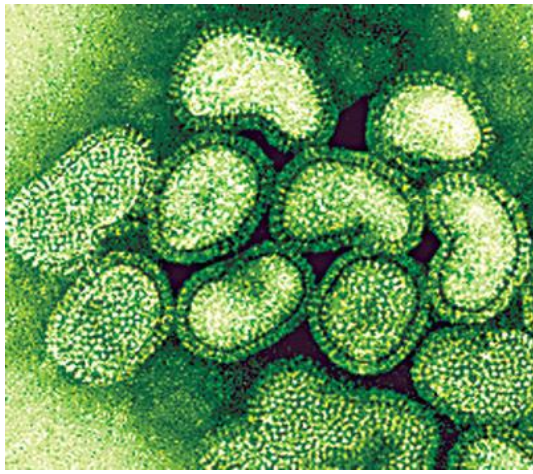
При виявленні запальних змін верхніх дихальних шляхів необхідно диференціювати наступні групи захворювань:

- ГРЗ
- Запалення дихальних шляхів як ознака іншого інфекційного захворювання (*кір, вітряна віспа, дифтерія, герпангіна та інш.*)
- Запалення дихальних шляхів як наслідок дії хіміко-токсичних сполук
- Загострення хронічних захворювань дихальних шляхів (*хронічний риніт, вазомоторний риніт, хронічний бронхіт та інш.*)



ГРИП

Гостре респіраторне захворювання вірусної етіології з періодичним епідемічним розповсюдженням, яке характеризується гострим початком, нетривалим перебігом з явищами токсикозу та ураженням дихальних шляхів з переважанням трахеобронхіту



Актуальніст ь

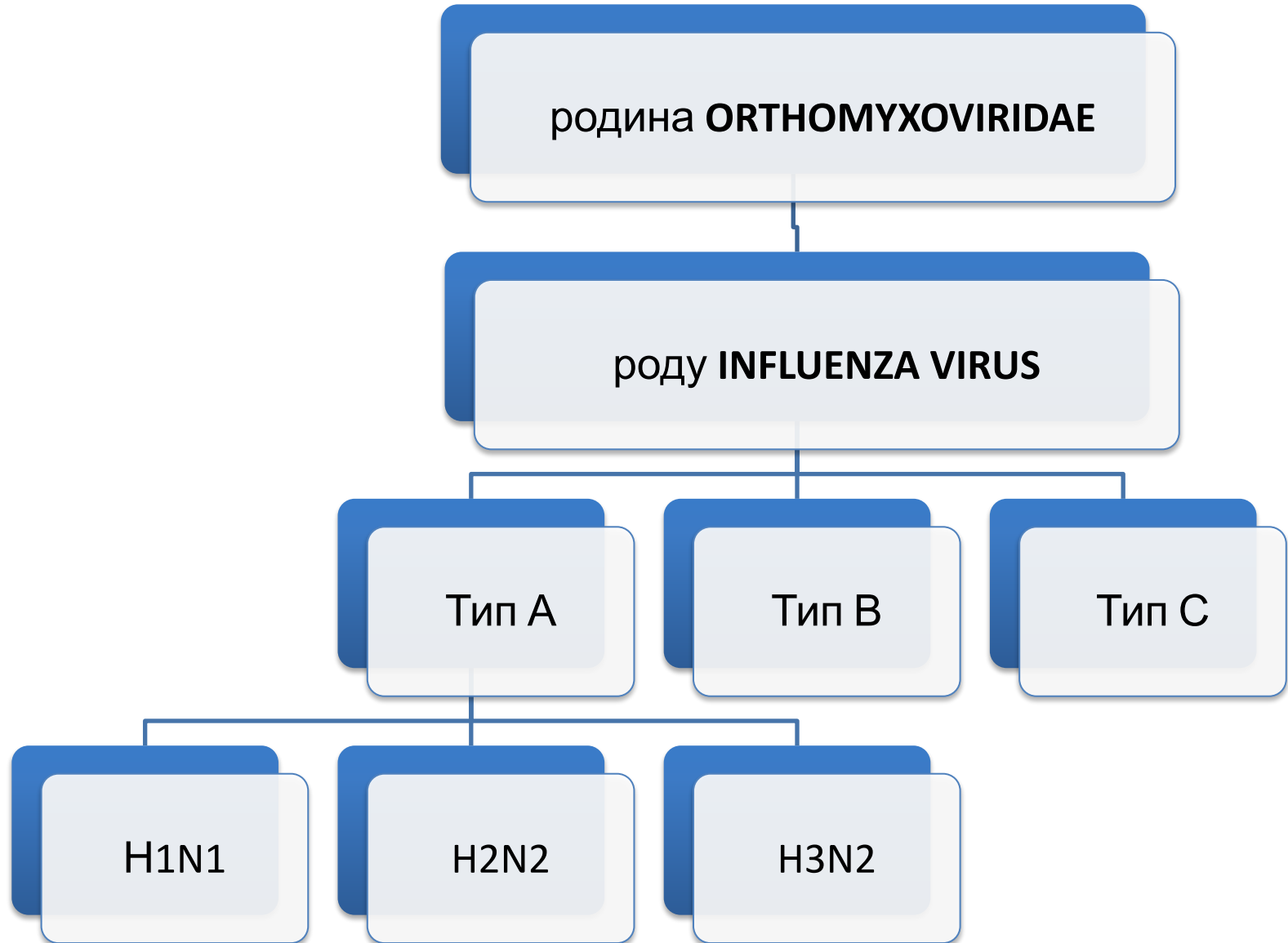


Грип залишається малокерованною інфекцією

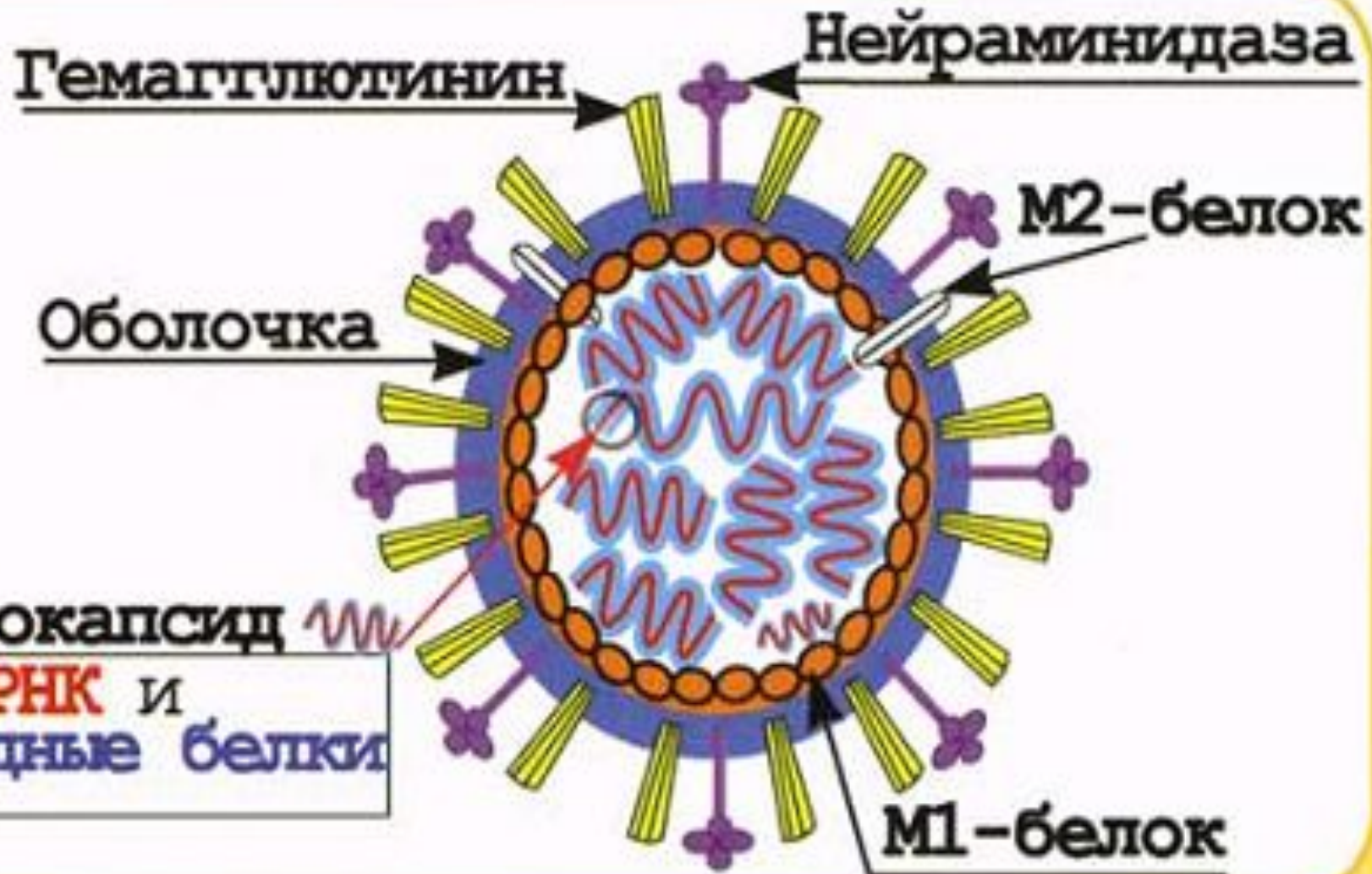
Показник смертності від сезонного грипу невисокий (до 0,2 %), однак різке збільшення при виникненні грипу у пацієнтів похилого та старечого віку, та осіб із супутньою серцево-судинною та легеневою патологіями, у вагітних та дітей раннього віку

Нові пандемічні штами вірусу грипу можуть вражати молоді версти населення та обумовлює летальність до 10%

Таксономія вірусу грипу людини

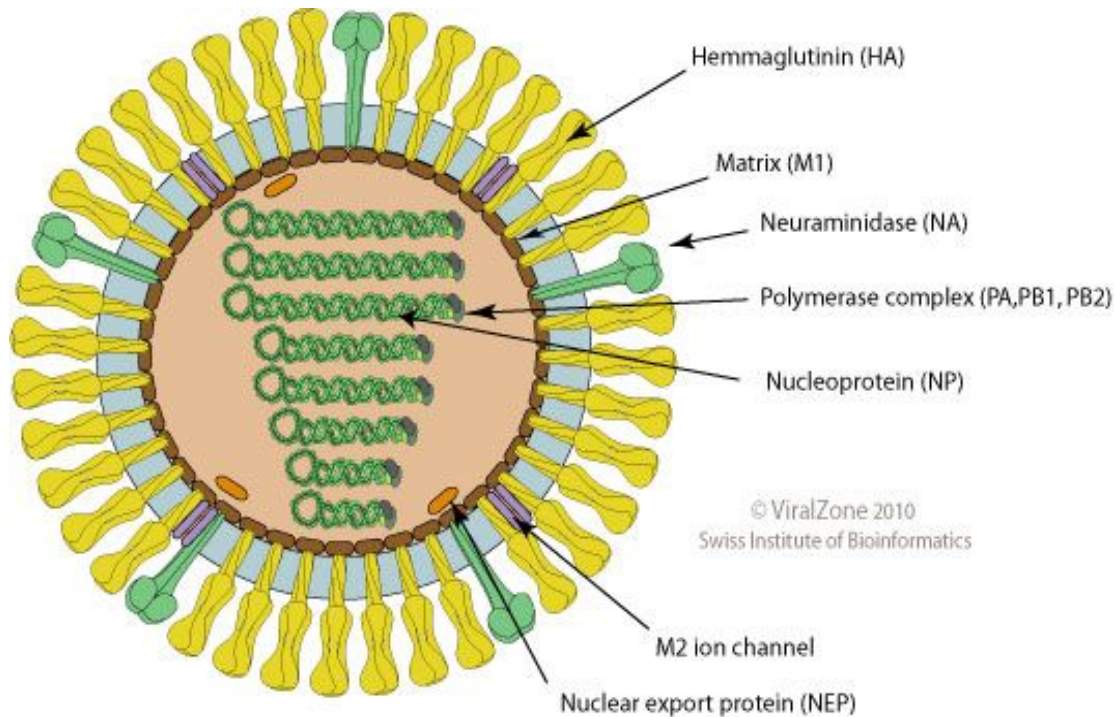


Структура вірусу грипу А



Особливості геному вірусу грипу А

- Геном: РНК негативної полярності
- 8 фрагментів геному



сегментовани
й

геном



здатність
до
реасортації

вірус грипу

ПТАХІВ

15 підтипів H

10 підтипів N

вірус грипу

СВИНЕЙ

H1-H7, H9, H13

4 підтипа N

вірус грипу

ЛЮДИНИ

H1, H2, H3

N1, N2

Мінливість вірусу грипу А

АНТИГЕННИЙ ДРЕЙФ

точкові мутації в генах, що призводить до змінення активних центрів антигенів, при яких вони перестають бути впізнаваними для імунної системи

А Н3N2 Москва 1999

А Н3N2 Панама 1999

А Н3N2 Фудзянь 1999

АНТИГЕННИЙ ШИФТ значні зміни Н і N, які викликані генетичним реасортуюванням тільки у типі вірусу А

1947 г. А Н1N1

1957 г. – А Н2N2

1968 г. – А Н3N2

Головні пандемії грипу у 20 столітті

Рік	Підтип	Назва пандемії	Особливості пандемії
1918-1920	H1N1	Іспанка	Початок у Киті. Померло приблизно 20 млн. людей.
1957-1958	H2N2	Азіатський грип	Початок на Дальньому Сході. В США померло 70 тис. людей
1968-1969	H3N2	Гонконгський грип	Початок у Гонконзі. Померло 33 800 людей. Частіше хворіли люди старші 65 років.
1977-1978	H1N1	Російський грип	Збудник відомий з (1918-1920 років, 1947 р.)

ПРИЗНАКИ ПАНДЕМИЧЕСКОГО ГРИППА

(пандемия 2009-2010 вирус H1N1 Калифорния)

Быстрая динамика поражения населения и географического распространения

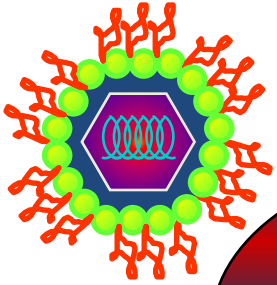
Доминирование пандемического штамма;

Нетипичная эпидемиология (изменение сезонности; поражение нетипичных возрастных групп)

Нетипичная клиническая картина (тяжесть течения, летальность);

Неэффективность стандартной терапии.

Етіопатогенетичні закономірності інфекційного процесу

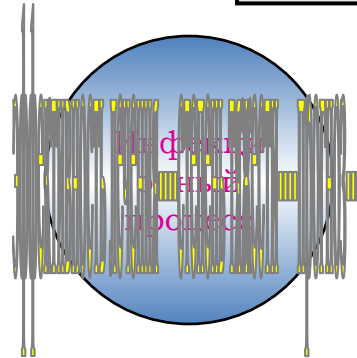


Властивості збудника:

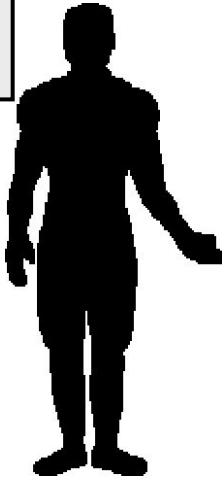
- ◆ зміна вірулентності
- ◆ розширення тканинного тропізму (альвеоли, в т.ч. їх базальний епітелій та альвеолярно-капілярна мембрана з розвитком геморагічної пневмонії)
- ◆ формування резистентності до терапевтичних засобів

Сприйнятливість макроорганізму:

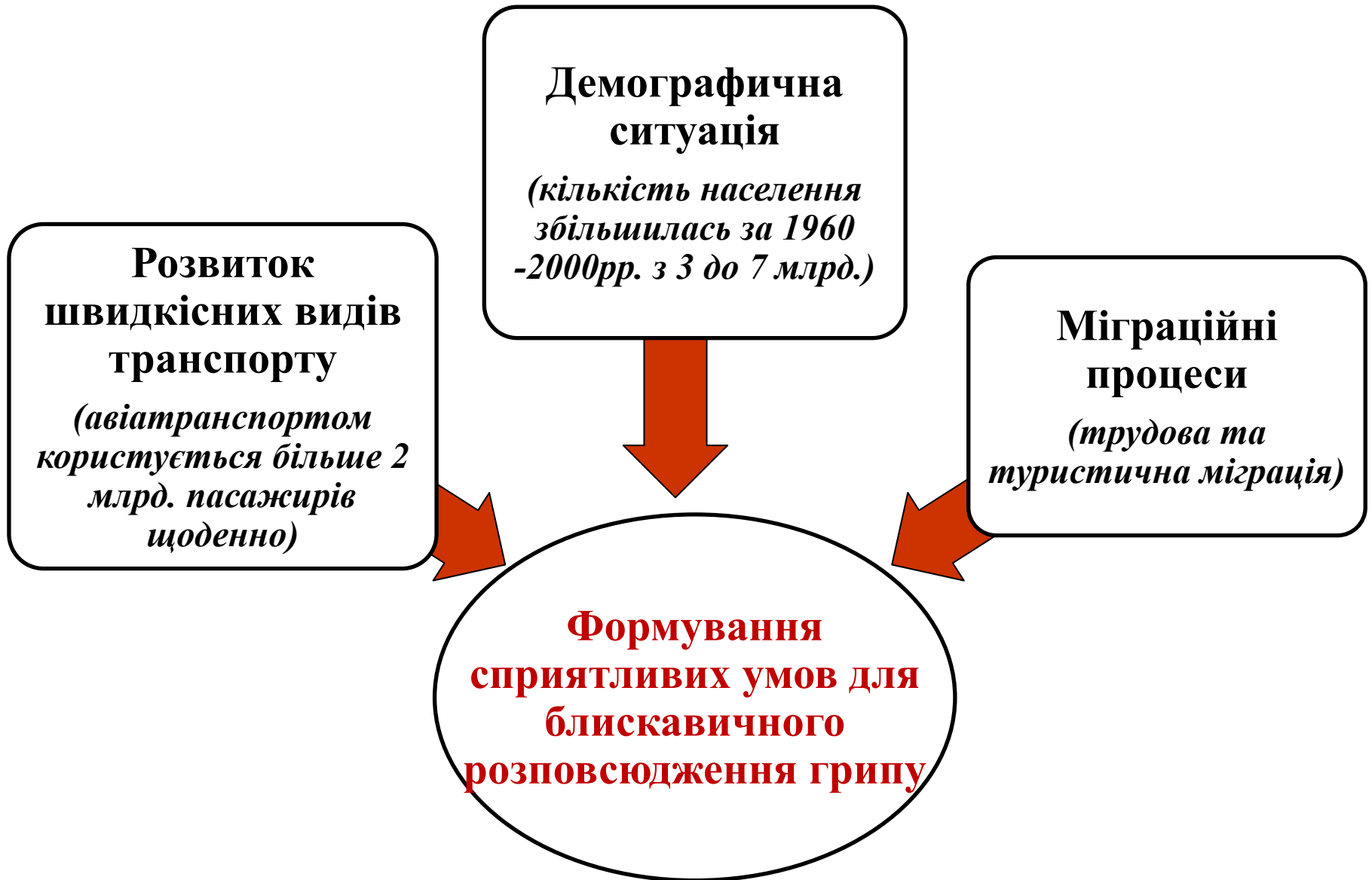
- ◆ відсутність перехресного імунітету
- ◆ накоплення в популяції людей з іммунодефіцитами



Інфекційний процес



ФОРМУВАННЯ СПРИЯТЛИВИХ УМОВ ДЛЯ РЕАЛІЗАЦІЇ МЕХАНІЗМУ ПЕРЕДАЧІ



ГЛОБАЛНА МЕРЕЖА ЕПИДНАДЗОРУ ЗА ГРИПОМ



СПЕЦИФІЧНА ПРОФІЛАКТИКА

На основі аналізу антигенних властивостей ізолятів на епідемічний сезон грипу 2014/2015 г.г. ВОЗ рекомендувала наступний склад вакцин:

A / California / 7 / 2009 (H1N1) pdm 09

A / Texas / 50 / 2012 (H3N2)

B / Massachusetts / 2 / 2012



Епідеміологія грипу

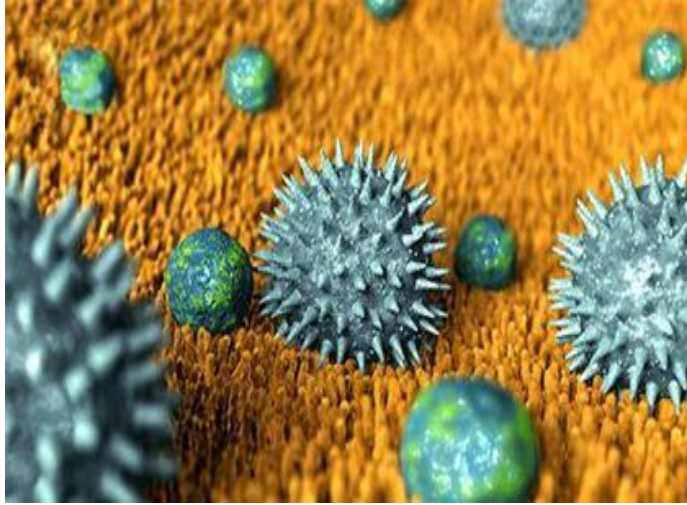
- **Джерело інфекції** – хвора людина. Найбільша епідемічна небезпека у перші дні хвороби. Починаючи з 7-го дня у хворого з неускладненим перебігом грипу вірус не виділяють. При пневмонії, яка ускладнила перебіг грипу, тривалість заразності 2-3 тижні.
- **Механізм передачі** – повітряно-крапельний.
- **Сезонність** – зимній період.

Деякі віруси грипу птахів можуть долати міжвидовий бар'єр від зараженої птахи до людини (H5N1, H7N1, H7N2 и др.), однак не спроможні забезпечувати передачу інфекції серед людської популяції

Епідеміологічні особливості грипу

- **ГРИП А** – епідемії, викликані вірусом грипу А, повторюються кожні 2-3 роки и мають вибуховий характер, коли за 1-1,5 місяця перехворює до 50% населення. Пандемії викликає тільки вірус грипу А.
- **ГРИП В** – епідемії грипу В розповсюджуються повільно протягом 2-3 місяців та вражають не більше 25% населення.
- **ГРИП С** – не дає епідемічного розповсюдження, захворюванність носить спорадичний характер

ПАТОГЕНЕЗ



Вірус за допомогою гемаглютиніну прикріплюється до рецепторів клітин циліндричног оепітелію трехеї та бронхів.

Після проникнення у клітину, вірус шляхов точкового протеолізу звільнюється від мембранного білку и починає реплікуцію.

Тривалість реплікативного циклу 4-6 годин.

Вірусемія зростає дуже швидко. З однієї вірусної частинки через 8 годин – 10^3 , а через 24 години – 10^{27} вірусів).

Швидкозростаюча вірусемія обумовлює інтоксикаційний синдром. Н и N є факторами агресії, їх властивості вирущують ступінь виразності інтоксикації.

Вірусемія та масивний некроз епітелію трахеї та бронхів обумолює різкий викид медіаторів запалення.



Геморагічний капіляротоксикоз з переважним ураженням мікросудин ВДП, легень, ЦНС.

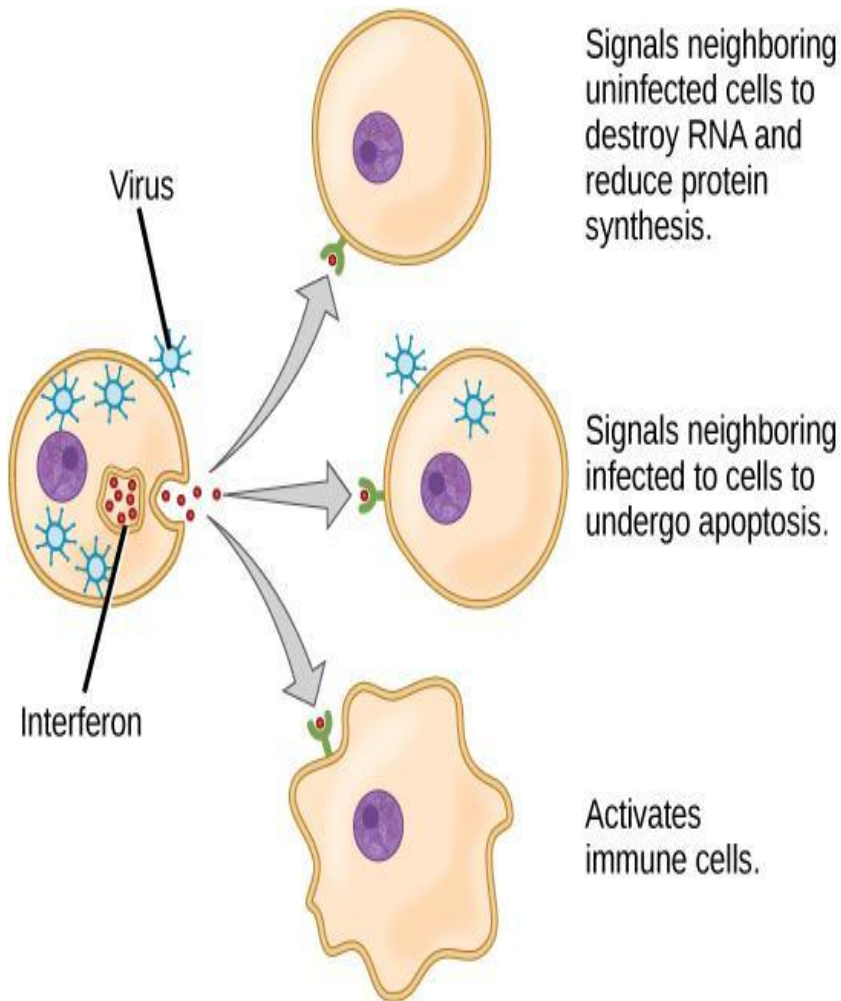


Геморагічний набряк легень



Набряк мозку

Роль системи ІФН при грипі



У відповідь на вірусну реплікацію інфікована клітина продукує ІФН-альфа, під дією якого :

- синтезуються протеїнкінази, які гальмують формування м-РНК вірусу та які руйнують вже синтезовані;
- ІФН-α секретується у міжклітинний простір та зв'язується з рецепторами неінфікованих клітин, що перешкоджає адгезії та інвазії вірусу у них;
- ІФН-α активує імунокомпетентні клітини.

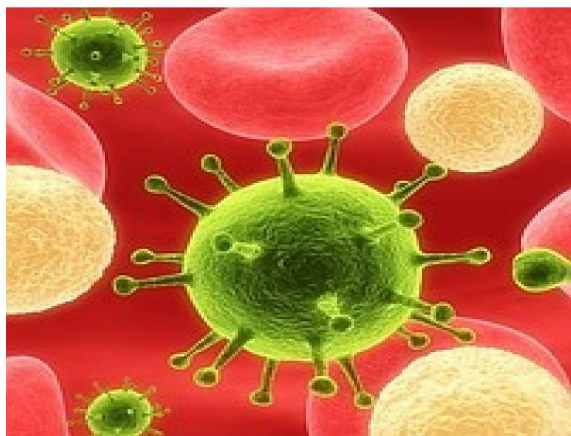
Імуносупресивна дія вірусу грипу

- Пригнічення фагоцитарної активності нейтрофілів
- зниження числа Т-лімфоцитів (навіть після неускладненого грипу популяція Т-лімфоцитів відновлюється протягом 4-х тижнів)



Високий ризик розвитку бактеріальних ускладнень:

- Вторинні бактеріальні пневмонії (*Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Staphylococcus aureus*)
- Гнійний трахеобронхіт
- Риніт, синусит, отит
- Загострення хронічних захворювань: хронічного бронхіту, хронічного пієлонефриту, серцево-судинних захворювань



- Протягом перших 3-х діб максимально активні фактори неспецифічного захисту (ІФН та інш.).
- Після 5-го дня активно виробляються специфічні противогрипозні антитіла.



- *Тривалість імунітету після перенесеного грипу у імунокомпетентних осіб декілька років. Синтезовані антитіла захищають людину від повторного зараження тільки тим же штамом вірусу.*

КЛІНІКА ГРИПУ

- Інкубаційний період– від декількох годин до 2-х діб
- У клінічній картині домінує два симптомокомплекси:
- інтоксикаційний з вираженою лихоманкою та включенням у процес серцево-судинної та нервової систем;
- катаральний – ураження дихальних шляхів;
- Тяжкість перебігу грипу визначається виразністю інтоксикаційного синдрому та розвитком ускладнень.

Опірні діагностичні ознаки грипу:

- **Епідемічне підвищення захворюваності у зимньо-весінній період;**
- **Гострий, раптовий початок;**
- **Виражений синдром інтоксикації, які досягає максимуму на 1-2 добу хвороби;**
- **Висока (39°C та більше) нетривала лихоманка, яка досягає максимуму на 1-2 добу хвороби;**
- **Катаральний синдром помірно виражений, розвивається на 2-3 добу хвороби і проявляє себе частіше трахеїтом чи трахеобронхітом.**

Особливості клінічних проявів грипу, викликаного вірусом грипу **A (H1N1) Каліфорнія / 04 / 2009**

- Симптоми каліфорнійського грипу проявляються як звичайні симптоми сезонного грипу, **Однак:**
- Часто включаються в епід. процес особи **молодого віку.**
- Високий ризик розвитку **первинної вірусної геморагічної пневмонії** з розвитком ГРДС та високим ризиком летального випадку.
- Можуть бути **гастроентерологічні симптоми:** біль в животі, тошнота, рвота.
- Найбільше тяжко перебігає грип у осіб з груп ризику, які мають **супутню патологію:**
 - *цукровий діабет*
 - *ожиріння*
 - *бронхіальну астму*
 - *хронічні обструктивні захворювання легень*
 - *хронічну серцево-судинну патологію*
 - *вагітні*

- *особи, які дозволяють приймати аспірин*

Диференціальна діагностика

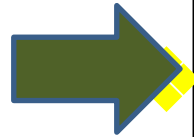
Ознака	Грип	Парагрип	РС-інфекція	Адено-вірусна інфекція	Рино-вірусная інфекція
Ведучий клінічний синдром	інтоксикації	катаральний	дихальна нед-ть	катаральний	катаральний
Синдром інтоксикації	Значно виражений, тривалість 2-5 днів	Помірно виражений, 3-5 днів	Слабо виражений 3-7 днів	Помірно виражений 5-14 днів	Слабо виражений 1-2 дня
Температура тіла	39°C та вище	37-38°C	субфебрильн. чи нормальна	38-39°C	субфебрильн. чи нормальна
Катаральний синдром	помірний з 2-3 дня хвороби, ексудативний компонент слабо виражений	виражений з 1-го дня хвороби, ексудативний компонент помірно виражений	виражений, поступово зростає	Значно виражений з 1-го дня хвороби, ексудативний характер запалення	Виражений з 1-го дня хвороби

Диференціальна діагностика

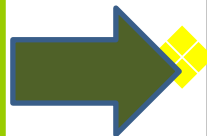
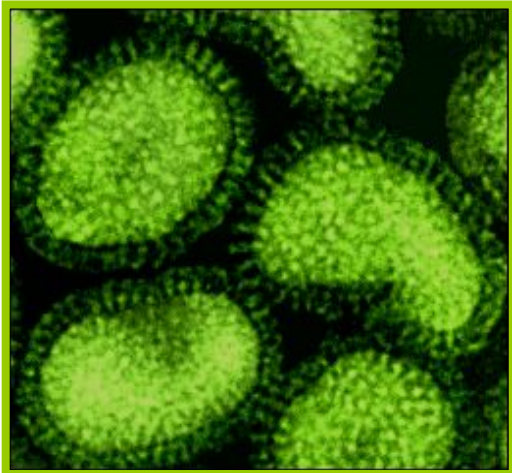
Ознака	Грип	Парагрип	РС-інфекція	Адено-вірусна інфекція	Рино-вірусна інфекція
Кашель	Сухий, болі за грудиною	«лаючий»	спастичний	вологий	покашлювання
Зміни е зіві	Помірна гіперемія, зернистість задньої стінки глотки, ін`екція судин	Слабка гіперемія, зернистість задньої стінки глотки	Слабка гіперемія	гіперемія, набряк слизової оболонки глотки та піднебінних мигдаликів, гіперплазія фолікулів задньої стінки глотки	Слабка гіперемія
Ведучий синдром ураження респіраторного тракту	Трахеїт	Ларингіт	Бронхіоліт	Назофарингіт, тонзиліт, кон`юнктивіт	Риніт
Збільшення л/в	нема	нема	нема	Збільшення шийних, підщелепних, мезентеріальних л/в	нема

Методи специфічної діагностики грипу

Методи експрес-діагностики



Імунохроматографічний.

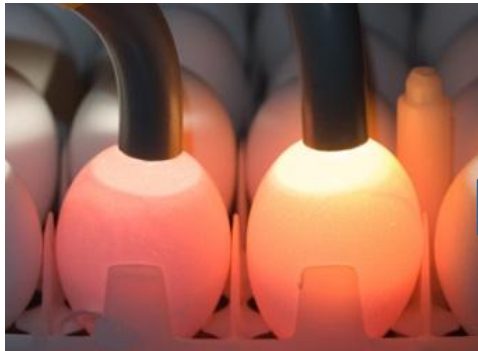


Імунофлюоресцентний.

Методи специфічної діагностики грипу



➤ **Серологічні методи** (*парні сироватки*) - ретроспективна діагностика.



➤ **Культуральний метод** – виділення вірусу із матеріалу від хворого шляхом зараження курячого ембріону з наступною його ідентифікацією.



➤ **Полімеразна ланцюгова реакція** (виявлення РНК вірусу) – найбільш сучасний метод.

Показання до госпіталізації:

1. Грипоподібне захворювання, яке супроводжується:

- *ціанозом, задишкою, фізикальними змінами в легенях;*
- *геморагічними проявами;*
- *Багатократною рвотою та діареєю (більше 3 разів на добу);*
- *брадикардією, аритмією;*
- *гіпотензією на 30% та нижче;*
- *Порушеннями свідомості, судомами, черезмірним збудженням чи слабкістю.*

2. Вагітні з проявами респіраторної інфекції.

3. При наявності супутньої патології у дорослих з грипоподібним синдромом (група ризику):

- ХОЗЛ, бронхіальна астма
- Ендокринологічна патологія – зайва вага більше 30% від маси тіла; тяжкі форми цукрового діабету;
- Імунодефіцити – ВІЛ-інфекція, тривала імуносупресивна терапія та інше.;
- Онко- та онкогематологічні захворювання;
- Серцево-судинна патологія у стадії декомпенсації;
- Ниркова недостатність;
- Хворі, які постійно приймають аспірин.


Етіотропна терапія

Противірусні протигрипозні препарати



Блокатори М2 каналів вірусу грипу А:

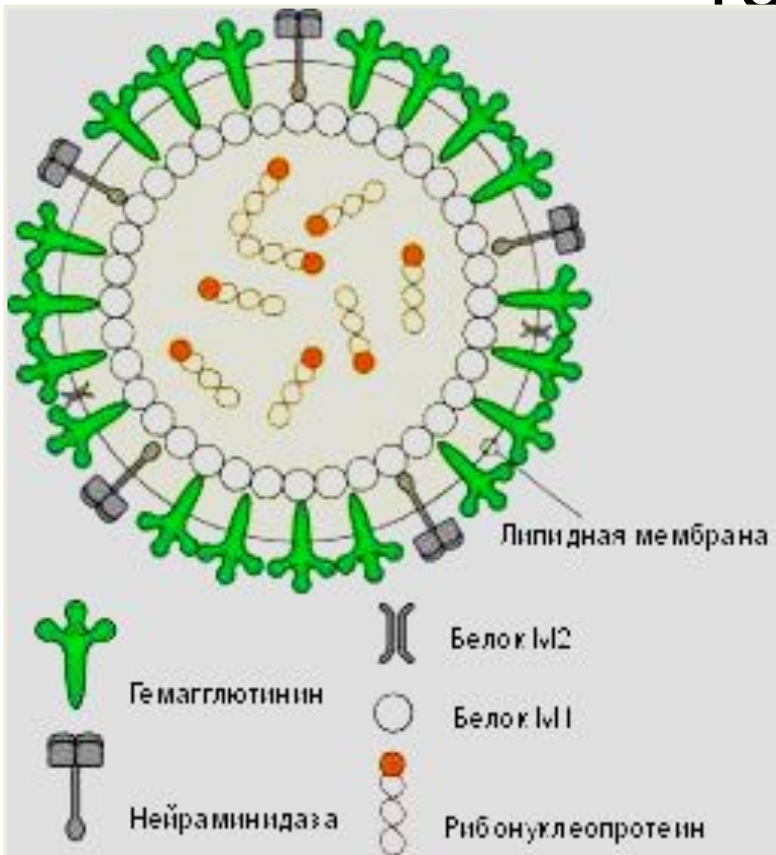
- *ремантадин*
- *амантадин*



Інгібітори нейрамінідази вірусу грипу А та В:

- *осельтамивир!*
- *занамивир*

Осельтамивир найбільш ефективний у перші 48 годин захворювання, однак при ускладненому перебігу назначається в будь-які строки хвороби зразу після госпіталізації



ОСЕЛЬТАМИВИР

**універсальний інгібітор
нейрамінідази вірусу грипу людини
(усіх штамів грипу А і В) єдиний
пероральний інгібітор
нейрамінідази рекомендований ВОЗ
для боротьби з пандемією
пташиного грипу(Н5N1) та
каліфорнійського грипу(Н1N1).**

по 75 мг 2 рази на добу протягом 5

днів

Етіотропна терапія (ОСЕЛЬТАМИВИР)

показана:

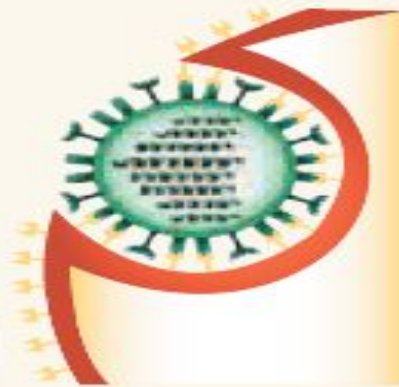
1. при середньоважкому перебігу грипу;
2. при тяжкому перебігу грипу;
3. при ускладненому перебігу грипу;
4. пацієнтам з груп ризику незважаючи на тяжкість

перебігу грипу

а) Гемагглютинин зв'язується з сialовою кислотою



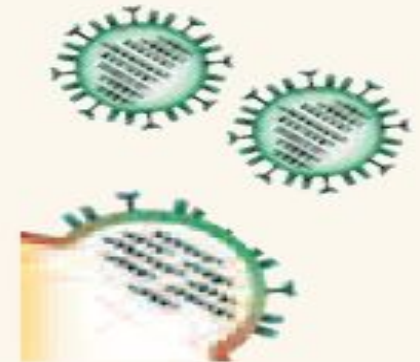
б) Вирiус проникає в клітку



в) Реплікація РНК



г) Нейрамінідаза забезпечує вихід вірусу з клітки



Загальні принципи патогенетичної та симптоматичної терапії грипу:

- Постільний режим.
- Жарознижуючі препарати (ібупрофен, парацетамол). *Не використовувати аспірин!*
- Антігістамінні препарати.
- При болях у горлі: місцево антисептичні засоби без подразнюючого ефекту.
- При закладеності носа: судозвужуючі препарати.
- При кашлі: відхаркувальні та муколітичні препарати. *Не треба використовувати препарати, які пригнічують кашльовий рефлекс (які мають у складі кодеїн)!*

Показання до призначення антибактеріальної терапії:

- Тяжкий перебіг грипу з високим ризиком розвитку пневмонії.
- Поява ознак приєднання вторинної інфекції (пневмонія та інш.).
- Тривалість лихоманки більше 5 діб зі збереженням симптомів інтоксикації.
- Наявність хронічного очагу інфекції.
- Наявність первинного чи вторинного імунодефіциту.
- Цукровий діабет.

Антибактеріальна терапія :

- *Фторхінолони* (левофлоксацин, моксифлоксацин)
- *Макроліди* (кларитромицин, азитромицин, спірамицин)
- *Цефалоспорини III-IV покоління* (цефтазидим, цефотаксим)
- *Захищені амінопеніциліни* (амоксиклав, аугументин)

СПЕЦИФІЧНА ПРОФІЛАКТИКА

Рекомендації Європейського
регіонального бюро ВОЗ по
вакцинації проти грипі у зимній
сезон 2014-2015 г.г.



◆ A / California / 7 / 2009 (H1N1) pdm
09

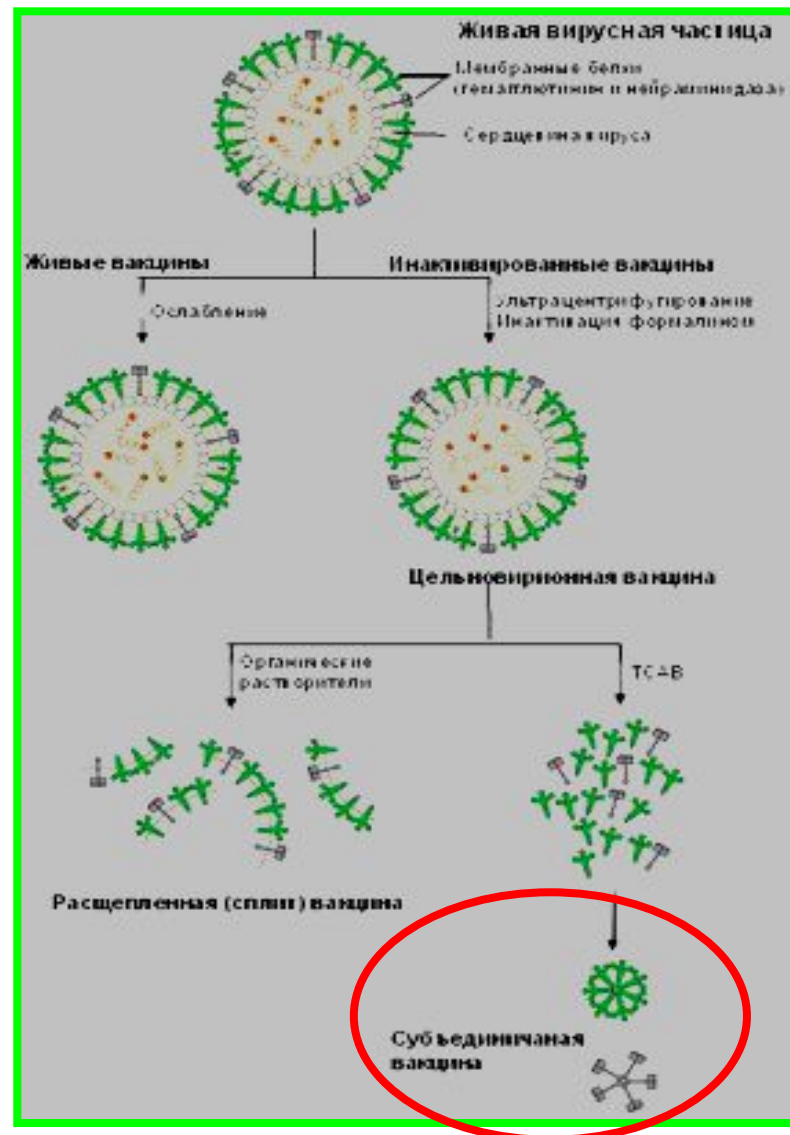
◆ A / Texas / 50 / 2012 (H3N2)

◆ B / Massachusetts / 2 / 2012



Тривалість поствакцинального імунітету 6-12
місяців

Рекомендована щорічна вакцинація



Дякую за увагу!