

Лекция

Острые респираторные вирусные инфекции



Кафедра инфекционных
болезней Витебского
государственного
медицинского университета

Острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ) – группа заболеваний, в которую входят грипп, парагрипп, аденовирусная, респираторно-синцитиальная, риновирусная, а также реовирусная инфекции, характеризующиеся коротким инкубационным периодом, непродолжительной лихорадкой и интоксикацией, поражением различных отделов респираторного тракта.

Термин острые респираторные заболевания (ОРЗ) включает как ОРВИ, так и болезни, обусловленные бактериями и микоплазменную пневмонию.

Грипп (от франц. *grippe* — схватывать)



Возбудители гриппа относятся к семейству ортомиксовирусов, включающее 3 рода вирусов гриппа: А, В, С. Вирусы гриппа содержат РНК, наружную оболочку, в которой размещены 2 антигена – гемагглютинин и нейраминидаза, способные менять свои свойства, особенно у вируса типа А. Изменение гемагглютинина и нейраминидазы обуславливает появление новых подтипов вируса, которые вызывают обычно более тяжелые и более массовые заболевания.

Грипп

С вирусами рода А связывают пандемии гриппа

Вирусы гриппа В не вызывают пандемий, но локальные “волны” подъема заболеваемости могут захватить одну или несколько стран

Вирусы гриппа С вызывают спорадические случаи заболевания.

Грипп

Эпидемиология

Источник инфекции – больной человек, в том числе и с атипичными формами без выраженной лихорадки и интоксикации. Заражение происходит воздушно-капельным путем. Грипп протекает в виде эпидемий (от небольших вспышек до пандемий). Ведущую роль в эпидемическом процессе играет антигенная изменчивость вируса, особенно вируса А. В межэпидемический период вирус сохраняется в организме человека, определяя спорадическую заболеваемость, а также в организме животных и птиц.

Грипп

Вирус попадает в верхние дыхательные пути

Проникает в цилиндрический мерцательный эпителий

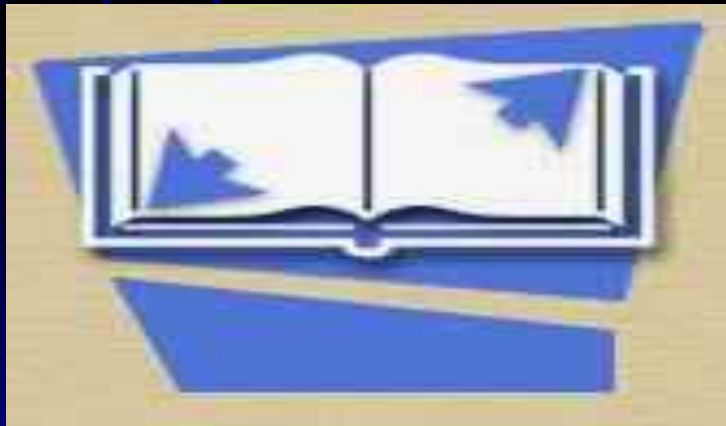
Активная репродукция

Наиболее типичным является поражение слизистой оболочки трахеи

Повреждение клеток .
Клетки мерцательного эпителия подвергаются деструкции, нередко слущиваются, заполняя просветы бронхов.

Грипп

В патогенезе поражения трахеобронхиального дерева несомненную роль играет иммунный ответ организма, выработка интерлейкинов, фактора некроза опухоли, иммуноглобулинов, а также состояние лимфоидной ткани бронхов и трахеи.



Кафедра инфекционных
болезней Витебского
государственного медицинского
университета

Грипп

В результате серии химических реакций радикалы кислорода превращаются в высокотоксичные химические соединения (гипохлорид, сульфоксид и др.), обладающие мощным цитотоксическим эффектом.

Под действием окислителей страдают, прежде всего, мембраны клеток.



Утрата барьерных функций клеточными мембранами является важнейшим условием распространения вирусов от клетки к клетке вплоть до их повреждения и генерализации инфекции

Грипп

Вирусемия является обязательной фазой патологического процесса.

Вирус оказывает повреждающее воздействие на эндотелий сосудов (преимущественно зоны микроциркуляции) легких, сердца, нервной системы и других органов.



Кафедра инфекционных болезней Витебского государственного медицинского университета

Грипп

Повышение проницаемости стенок сосудов



Развитие периваскулярного отека



Склонность к тромбообразованию, нарушение гемостаза



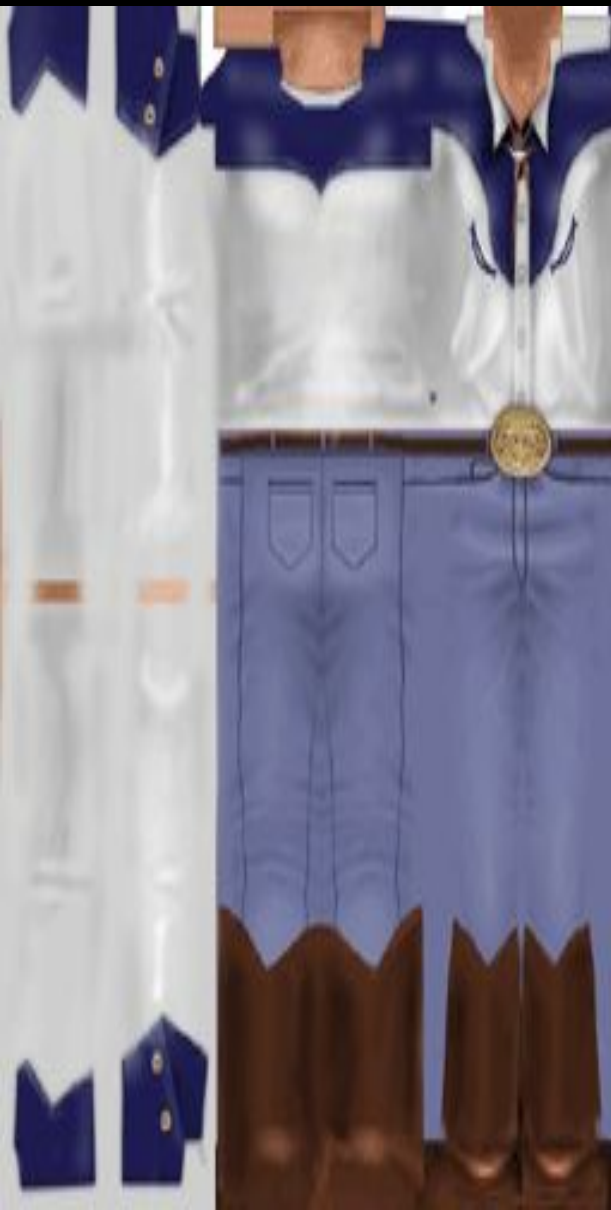
Отек и полнокровие легких, мозга и других органов

Грипп

Поражение
легких

Имеет место специфическое вирусное поражение легких, обусловленное повреждающим действием на клетки свободных радикалов кислорода, нарушениями микроциркуляции, гемостаза, сурфактантной системы, в результате чего развивается локальный либо распространенный отек легочной ткани, иногда респираторно-токсический дистресс-синдром.

Грипп




Поражение нервной системы :

- повреждающее действие вируса,**
- размножение его в эндиме и хориоидальном эпителии мозговых желудочков,**
- гипоксия и пр.**

Грипп



Следствием массивной вирусемии, токсинемии может стать инфекционно-токсический шок, проявляющийся угрожающими для жизни состояниями – острой сердечно-сосудистой недостаточностью, отеком легких, мозга, ДВС-синдромом, почечной недостаточностью.

A dark silhouette of a human head and neck, facing forward, positioned on the left side of the slide.

Инкубационный период колеблется от нескольких часов до 1,5 суток.

Болезнь начинается остро, на первый план выходят симптомы интоксикации – озноб, резкая головная боль с преимущественной локализацией в лобной и височных областях, ломота в мышцах, в конечностях, в пояснице, боль при движении глазными яблоками, светобоязнь, резкая слабость, адинамия.

Грипп

Характеристика лихорадочного периода

- Температура тела быстро уже к концу первых суток, достигает максимального уровня – 38,5–40°C и более.
- Чем выше температура, тем обычно короче лихорадочный период.
- Лихорадочный период при неосложненном течении гриппа обычно длится от одного до восьми дней, после чего температура критически или в виде короткого лизиса становится нормальной.
- У 10–15% больных лихорадка имеет двухволновой характер. - Наиболее короткий, но с бурным подъемом температуры до 39,5–41°C, лихорадочный период при гриппе А (H1N1), более длительный при гриппе В.

Грипп



На фоне гипертермии возникает гиперемия, конъюнктивит и склерит; слизистые оболочки мягкого и твердого неба, глотки гиперемированы с синюшным оттенком. Иногда при тяжелом течении гриппа на слизистой оболочке мягкого неба выявляется зернистость и геморрагии.

Грипп



Катаральный синдром при гриппе проявляется в виде фарингита, ринита, ларингита, но **особенно характерен трахеит.**

Больных беспокоит чувство сухости, першения в горле, боли за грудиной, сухой упорный кашель, сменяющийся кашлем с мокротой. Нередко развивается бронхоспазм, в ответ на который возникают ателектазированные участки легочной ткани, нарушение гемодинамики, в последующем способствующие развитию пневмонии.

Грипп



По клиническому течению грипп подразделяется на легкие, среднетяжелые, тяжелые, а также молниеносные или гипертоксические формы. Кроме того, выделяют неосложненный и осложненный грипп.

Грипп

Наиболее тяжелым осложнением является *инфекционно-токсический шок.*

Основные синдромы: острая сердечно-сосудистая недостаточность, отек легких, отек мозга, диссеминированное внутрисосудистое свертывание.

Степень инфекционно-токсического шока определяет тяжесть инфекции

Грипп

Наиболее частым осложнением гриппа является воспаление легких. Частота пневмоний колеблется от 15% при гриппе А (H1N1) до 26–30% при гриппе А (H3N2) и В.

Пневмония склонна к таким грозным осложнениям как абсцедирование, гангрена легкого.

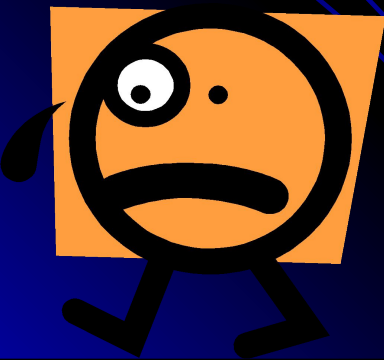


Грипп

Осложнения, встречающиеся достаточно часто (2–8%):

мастоидит бактериальной природы, синуситы, отит, *тромбофлебиты* и *тромбартерииты*.

Редко наблюдаются *энцефалит*, *менингит*, *невриты*, *миокардиодистрофия*.



Грипп

После перенесенного гриппа, в результате снижения иммунологической реактивности, обостряются хронические заболевания – бронхит, тонзиллит, пиелит, туберкулез, ревматизм.

Вследствие поражения при гриппе эндотелия сосудов ухудшается течение всех сердечно-сосудистых заболеваний, особенно у людей пожилого и старческого возраста.

В период и после эпидемии гриппа часто возникают инфаркты миокарда, инсульты и другие тяжелые осложнения сосудистой патологии.

Кафедра инфекционных болезней Витебского государственного медицинского университета



Грипп

Диагноз в период эпидемии не представляет трудности и основывается на клинико-эпидемиологических данных.

В межэпидемический период диагноз "грипп" должен быть подтвержден лабораторно. Ранняя диагностика – исследование мазков слизистой из зева и носа методом флюоресцирующих антител. Серологический метод исследования, является ретроспективным, антитела к вирусу гриппа для подтверждения диагноза необходимо обнаружить в парных сыворотках, взятых в первые дни болезни, а затем через 5–7 дней. Диагностическим является нарастание титра в 4 раза и более.

Грипп



Две группы
противогриппозных
препаратов:

блокаторы M2-каналов –
амантадин, римантадин,
и ингибиторы вирусной
нейроаминидазы -
занамивир,
озельтамивир.

Кафедра инфекционных болезней Витебского
государственного медицинского университета

Грипп



Противовирусный эффект амантадина и римантадина реализуется путем блокирования особых ионных M2–каналов вируса гриппа А, в связи с чем нарушается способность вириона проникать в клетки и высвобождать рибонуклеопротеид.

Амантадин и римантадин активны только в отношении вируса гриппа А.

Кафедра инфекционных болезней Витебского государственного медицинского университета

Грипп

Нейроаминидаза - один из ключевых ферментов, участвующих в репликации вирусов гриппа А и В.

Ингибиторы нейроаминидазы

Нарушается способность вирусов проникать в здоровые клетки

Тормозится выход вирионов из инфицированной клетки

Уменьшается устойчивость к инактивирующему действию слизистого секрета дыхательных путей

Ингибиторы нейроаминидазы уменьшают продукцию некоторых цитокинов, препятствуя развитию местной воспалительной реакции

Ослабляют системные проявления вирусной инфекции

Аденовирусная инфекция



Аденовирусная инфекция — острое респираторное заболевание, вызываемое аденовирусами из группы ДНК-содержащих вирусов

Возбудители болезни – 32 типа аденовирусов, различающихся по антигенным свойствам

Источник заражения – человек с выраженными, стертыми или бессимптомными формами инфекции. Основной механизм передачи – воздушно-капельный. Чаще болеют дети.

Аденовирусная инфекция

ПОРАЖАЮТСЯ

**Дыхательные
пути**

**Конъюнктив
глаз**

**Лимфоидная
ткань (чаще
зева и глотки,
реже —
кишечника и
лимфатических
узлов брюшной
полости)**

**Чаще, чем при других ОРВИ,
развивается вирусемия, что
ведет к вовлечению в
патологический процесс
новых лимфатических
образований, поражению
печени, селезенки, иногда
появлению длительной
волнообразной лихорадки.**

Аденовирусная инфекция

Клинические формы болезни:

**ринофарингит,
ринофаринготонзиллит,
ринофарингобронхит,
фарингоконъюнктивальная
лихорадка,
пленчатый или фолликулярный
конъюнктивит.**



Аденовирусная инфекция

Осложнения

Отит, пансинусит, ангина, пневмония, развитие которых связано с присоединением вторичной инфекции. Смерть может наступить от аденовирусной пневмонии, легочных осложнений, обусловленных присоединением бактериальной инфекции, или от распространенных поражений внутренних органов (особенно, головного мозга — энцефалит) при генерализации инфекции.



Аденовирусная инфекция



**Этиотропная терапия
не разработана.**

**Из противовирусных
средств применяют
виразол, ацикловир
при тяжелых формах
болезни**

Парагрипп



Парагрипп (от греч. *para* — возле, около) — гриппоподобное острое инфекционное заболевание, вызываемое вирусами парагриппа; характеризуется преимущественным поражением дыхательных путей и умеренной интоксикацией.

Распространен повсеместно, составляет около 20% от общего числа ОРВИ. В эпидемии гриппа нередко является сопутствующим заболеванием. Болеют люди разного возраста, но преимущественно дети

Парагрипп



Известно 4 типа вирусов парагриппа (ПГ-1, ПГ-2, ПГ-3, ПГ-4).

Парагрипп, вызванный вирусами типов 1 и 2, протекает как легкая форма гриппа, однако часто возникают острый ларингит и отек гортани, осложняющиеся ложным крупом и асфиксией. Вирус парагриппа типа 3 ведет к поражению нижних дыхательных путей, а вирус типа 4 вызывает интоксикацию.

Парагрипп



Ворота инфекции – слизистые оболочки респираторного тракта, особенно гортани, носа, где вирус репродуцируется, вызывая воспалительные изменения.

В результате отека и воспаления слизистой оболочки гортани у детей может возникать ложный круп.

Парагрипп



Инкубационный период – 2–7 дней. Заболевание чаще начинается постепенно, с умеренной интоксикации, субфебрильной температуры, после чего развивается катаральный синдром, являющийся ведущим при парагриппе.

Типичным является возникновение ларингита, сопровождающегося сухим "лающим" кашлем, осиплым голосом, нередко афонией. Кашель сохраняется длительное время, иногда до 12–21-го дня болезни. Довольно часто парагриппозный ларингит протекает без лихорадки и начинается осиплостью голоса или афонией.

Парагрипп



У детей парагрипп осложняется крупом. В этих случаях болезнь начинается остро с высокой температуры, грубого кашля, осиплости голоса. Стеноз гортани развивается внезапно, чаще ночью, и продолжается несколько часов.

Другими осложнениями парагриппа являются вируснобактериальная пневмония, а также отит и поражение придаточных пазух носа.

На вирус ПГ-3 действует дейтифорин.

При стенозе гортани необходимо оказать первую помощь – отвлекающие средства (горячие ножные ванны), назначить десенсибилизирующие и спазмолитические препараты. Показана госпитализация. Профилактика специфическая не разработана.

Респираторно-синтициальная вирусная инфекция



Острое респираторное инфекционное заболевание, вызываемое респираторно-синцитиальным вирусом (РС-вирусом); обладает высокой контагиозностью и нередко носит эпидемический характер. РС-инфекцией болеет не только человек, но и некоторые животные (шимпанзе).

Возбудитель – РС-вирус, относящийся к семейству миксовирусов, высокочувствительный к воздействию неблагоприятных факторов внешней среды.

Кафедра инфекционных болезней Витебского государственного медицинского университета

Респираторно-синтициальная вирусная инфекция

Вирус проникает в слизистую оболочку носовых ходов, вызывая воспаление

Процесс переходит на нижние дыхательные пути, где распространяется вплоть до альвеол

Типичным для РС-инфекции является альвеолит

У детей в возрасте до 1 года поражаются бронхиолы и паренхима легких с некрозом трахеобронхиального эпителия и развитием обтурационного бронхиолита

Закупорка просвета бронхов комочками слизи, спазм бронхов приводят к образованию ателектазов и эмфиземы, способствуют возникновению вирусно-бактериальных пневмоний.

Респираторно-синтициальная вирусная инфекция

Дифференциально-диагностические признаки

Инкубационный период – 3–6 дней

У маленьких детей на высоте лихорадки могут быть судороги, потеря сознания, синдром менингизма

Постоянный и ведущий симптом РС-инфекции – сухой кашель, который через 3–5 дней становится влажным и может продолжаться в течение 2–3 нед., приобретающий астматический характер

Вовлечение в процесс печени

Увеличение печени, незначительное кратковременное повышение активности АлАТ и уровня билирубина

На рентгенограммах обнаруживают усиление легочного рисунка с мелкими линейными и петлистыми тенями на фоне мельчайших кольцевидных образований – осевых проекций уплотненных стенок мелких бронхов.

Респираторно-синтициальная вирусная инфекция



**Течение РС-инфекции
длительное, вялое, с периодами
ухудшения и улучшения
самочувствия**

**Заболевание может иметь
хроническое течение по типу
бронхита**

**РС-инфекция приводит к
обострению сопутствующих
заболеваний**


Риновиральные заболевания




Возбудителями являются риновирусы, которых в настоящее время известно более 100 серотипов. Это вирусы, содержащие ДНК, неустойчивы во внешней среде.

Заболевание распространено повсеместно. Источником является больной человек. Путь передачи – воздушно-капельный, возможен контактно-бытовой. Увеличение заболеваемости происходит в осенние и весенние месяцы при сырой и холодной погоде.


Риновирусные заболевания



Вирус попадает в верхние дыхательные пути



Размножается в клетках эпителия носовых ходов



Местная воспалительная реакция с резким набуханием, отечностью и обильной секрецией

Риновирусные заболевания

Дифференциально-диагностические критерии

Инкубационный период – 2–3 дня

Болезнь начинается внезапно с незначительных симптомов интоксикации и ярко выраженного катарального синдрома

Симптомы – чихание, чувство саднения, царапанья в горле

Заложенность носа, через несколько часов обильные серозные выделения

Сухой кашель, слезотечение, боль в горле, снижаются обоняние, вкус

ТЯЖЕЛЫЙ ОСТРЫЙ РЕСПИРАТОНЫЙ СИНДРОМ (SARS, «Атипичная пневмония»)

**Кафедра инфекционных болезней Витебского
государственного медицинского университета**

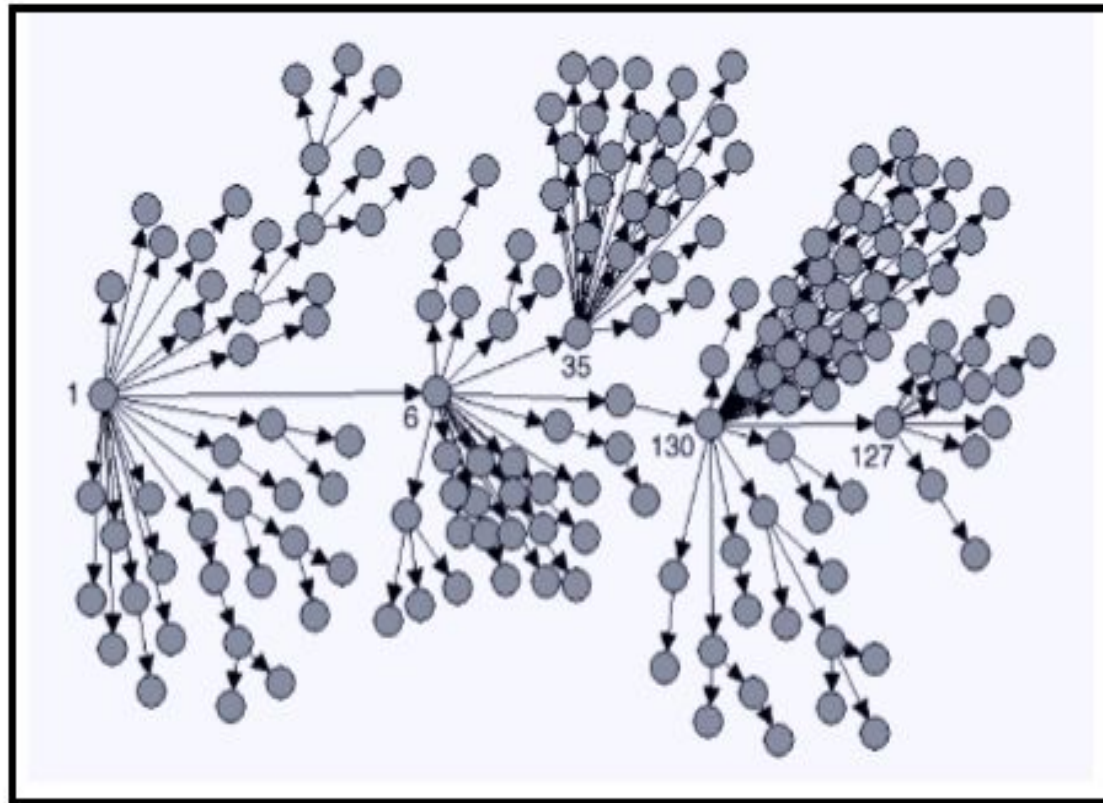
SARS

- 8436 случаев (11/2/02 – 7/10/03)
- 812 летальных исходов (смертность - 96,3 на 1000 заболевших)
- В США - 245 случаев (37 штатов)
- Альтернативный диагноз
- Возбудитель - ранее неизвестный
коронавирус

SARS-Cov - факторы, влияющие на распространение

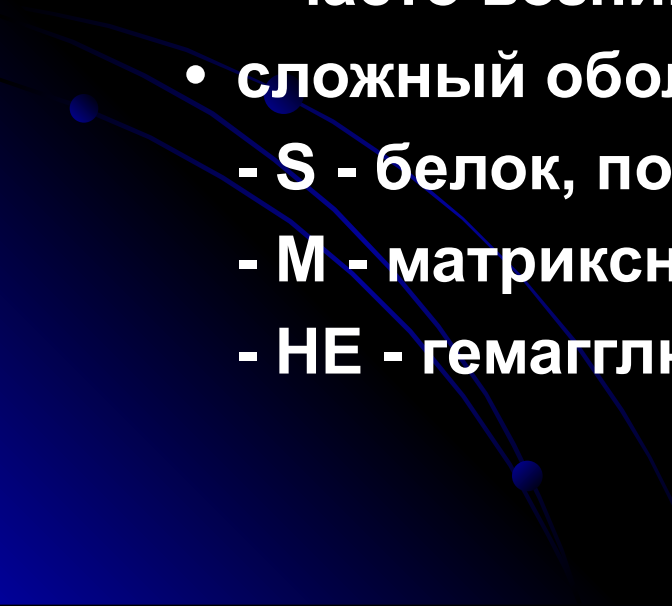
- **демография и поведение человека**
- **чувствительность популяции человека к инфекции**
- **экономическое развитие страны и ее уровень**
- **изменение в составе экосистем**
- **международный туризм и торговля**
- **изменчивость и адаптация микроорганизмов**
- **преодоление защитных мер здравоохранения**

SARS Transmission is Heterogeneous



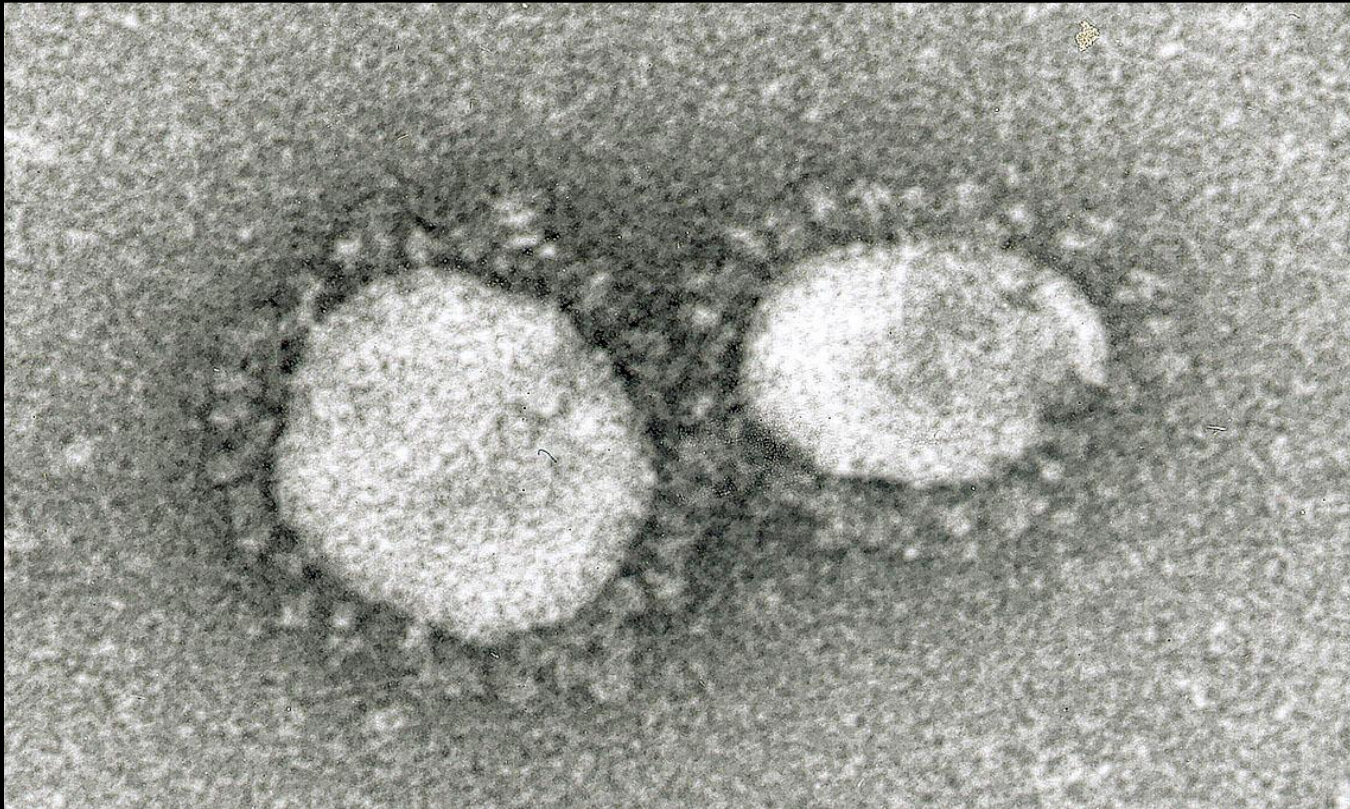
Probable cases of SARS by reported source of infection,
Singapore, Feb 25 – Apr 30

КОРОНАВИРУСЫ

- **однонитчатые РНК-геномные - геном не сегментирован, примерно 31.000 пар нуклеотидов;**
 - **У человека две серогруппы (229Е и ОС43)**
 - **примерно 30% всех простудных заболеваний**
 - **часто возникает реинфекция**
 - **сложный оболочечный вирус**
 - **S - белок, поверхностные шипы;**
 - **M - матриксный белок;**
 - **HE - гемагглютинины**
- 

SARS *Diagnostics*

Electron Microscopy



C Humphrey, Pathology Activity Program

SARS-CoV: стабильность и резистентность


Стабилен:

- в испражнениях и моче - до 2-х дней;
- в испражнениях больных диареей - до 5-ти дней;
- на поверхности бумаги в стуле - до 3-х дней;
- на поверхности металла и пластика - до 3-х дней;
- на поверхности стекла - до 96 часов;

Инактивируется и утрачивает инфекционность:

- под воздействием обычных дезинфектантов;
- нагревание до 56°C убивает вирус в течении 15 мин.

Последствия **SARS**

- Летальность
 - Страх
 - Материальные затраты
 - Угроза в будущем (как ВИЧ/СПИД)
- 

SARS: инкубационный период

Регион	Минимум	Средний	Медиана	Максимум
Канада (42 случая)	2	4,8	4,2	10
Китай (70 случаев)	1 (4 случая)	4	4	12
Гонконг (57 случаев)	-	6,37 (95% 5,29- 7,75)	-	-
Сингапур (46 случаев)	1 (3 случая)	5,3	5	10
ВОЗ Европейский регион (5 случаев)	5	7,2	7	10

Клиническая картина

- Подострое начало заболевания
- Инкубационный период - 2-12 дней
- Снижение респираторной фазы - 3-7 дней
- 28% - отсутствие изменений на рентгенограмме, но одышка (SOB) - двусторонние инфильтраты → интерстициальные и генерализованные
- Заболевают лица всех возрастов (взрослые > дети, в основном старше 15 лет)
- 10-20% пациентов нуждаются в ИВЛ

Клинические симптомы

Симптомы	%	
Лихорадка	100	
Озноб	73	
Миалгия	61	
Кашель, головная боль		50
Лимфопения	70	
Лейкопения	45	
↑ креатининфосфокиназы		71
↑ лактатдегидрогеназы	32	

SARS: летальность

Регионы	Примерная частота случаев	Примечание
Канада	16,7% - возможных близнецов	83% старше 60 лет
Китай	У медработников – 1,4%	Возрастные группы 20-29 0,9% 30-39 3,0% 40-49 5,0% 50-59 10% 60-69 17,6% 70-79 28% 80+ 26,3%
Гонконг	15% Исход у мужчин более тяжелый, чем у женщин	Возрастные группы 0-24 0% (n=0) 25-44 6% (n=29) 45-64 15,0% (n=35) 65+ 52% (n=87)

SARS-Cov: группы повышенного риска - больные и посетители

- **Торонто**
 - 375 случаев SARS
 - 107 (28%) больные и посетители
- **Тайвань**
 - 668 случаев SARS
 - 256 (38%) больные и посетители

SARS: заражения в самолете

(Гон-Конг - 23 февраля - 23 мая, 2003г.)

Период (2003)	Количество самолетов симптомами	Количество больных с
23 февраля - 14 марта	9	6
15 марта - 26 марта	10	18
27 марта - 23 марта	21	13
Всего: 23 февраля - 23 мая	40	37

SARS: вторичные случаи – день изоляции

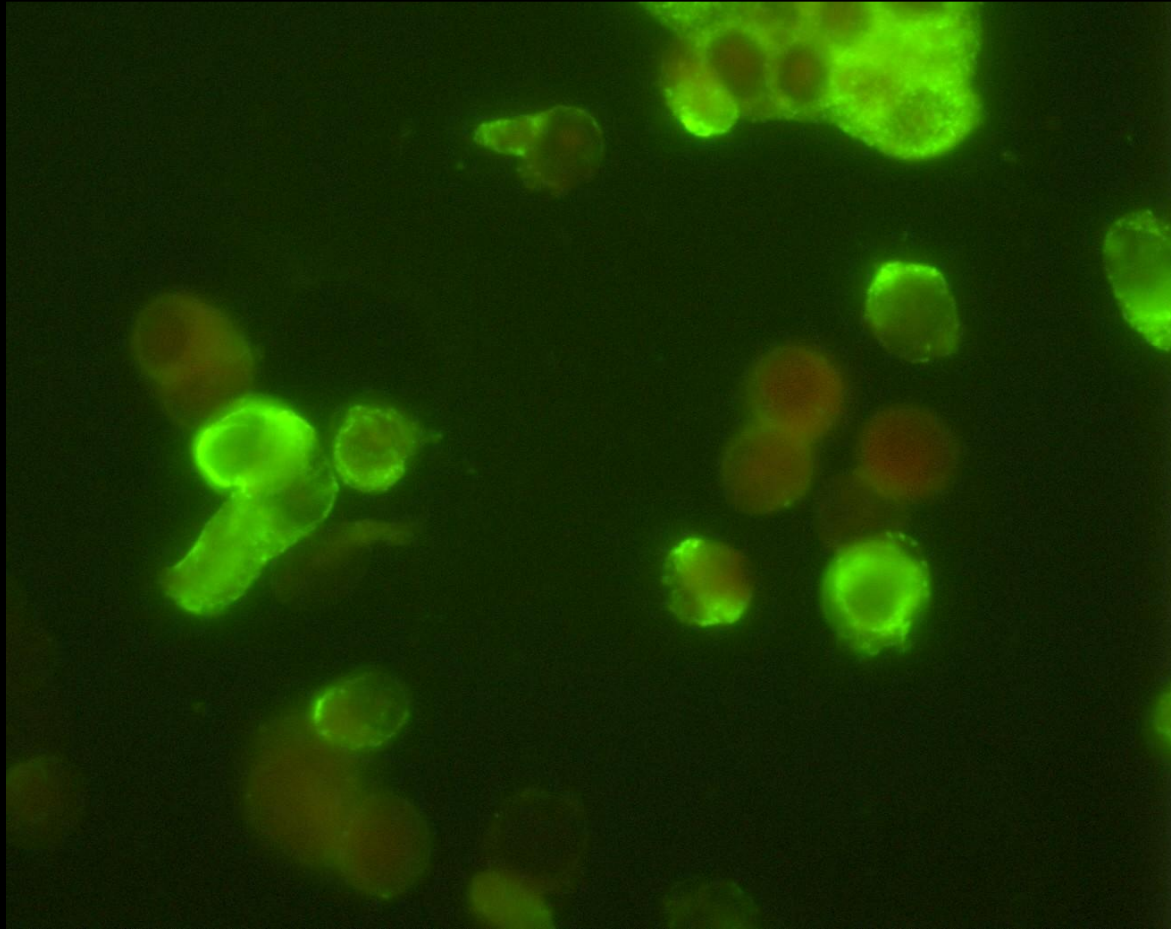
(Сингапур, 15 апреля, 2003)

Отношение
вторичных
случаев к
общему числу
случаев



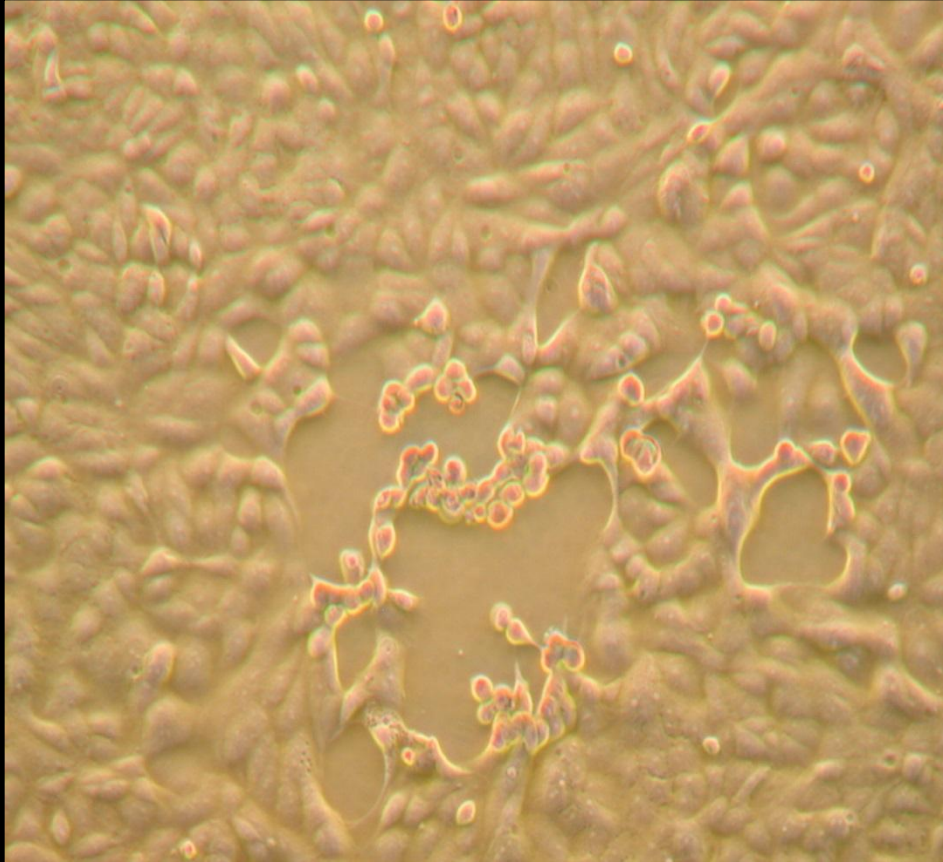
SARS Diagnostics

Antibody tests: Immunofluorescence Assay



SARS Diagnostics

Cell culture



BSL-3 Activity

Restricted culture range

Vero E6 cells

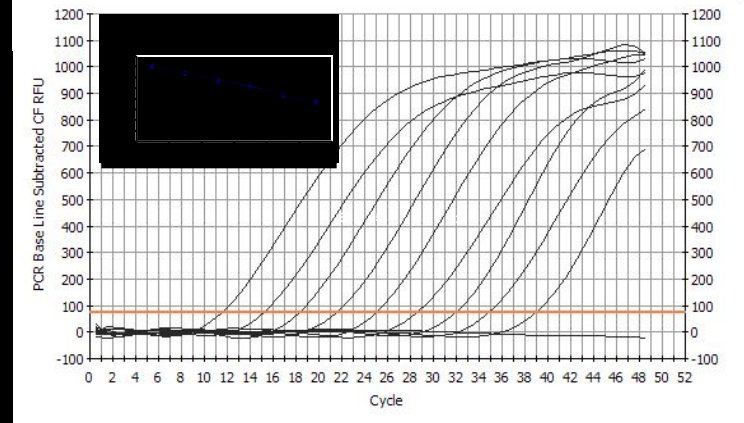
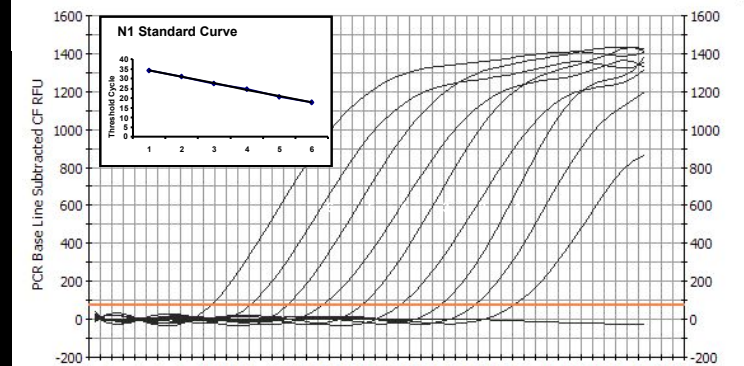
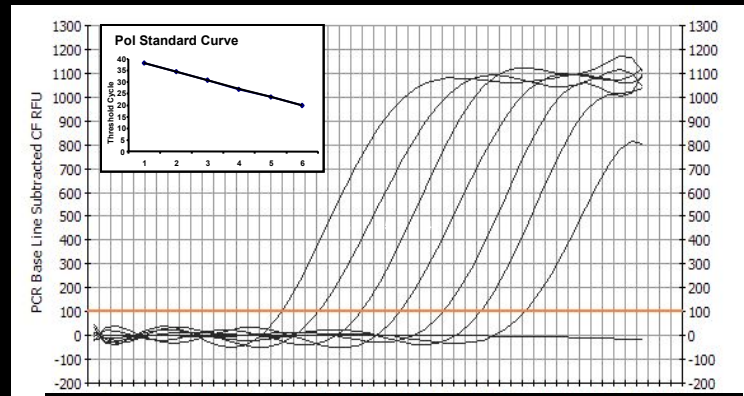
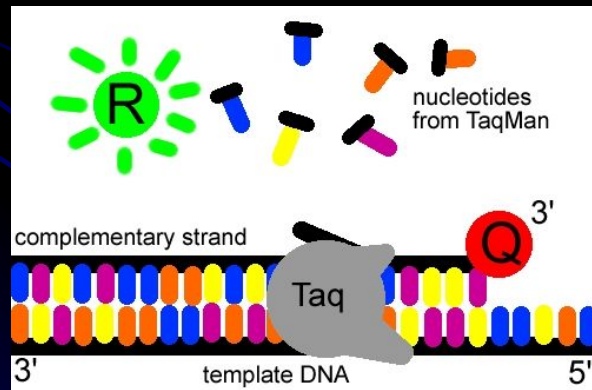
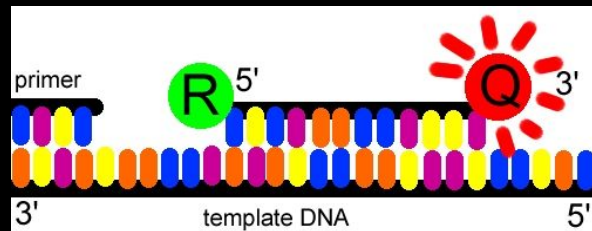
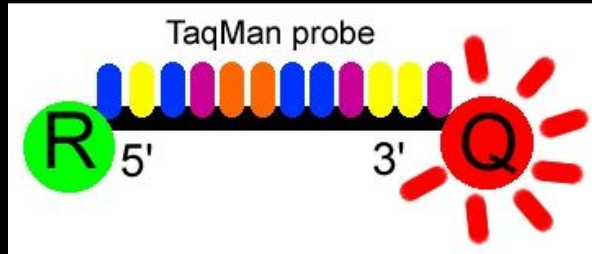
CPE:

- **focal**
- **cell rounding**
- **retractile appearance**

P Rollin, Special Pathogens Branch

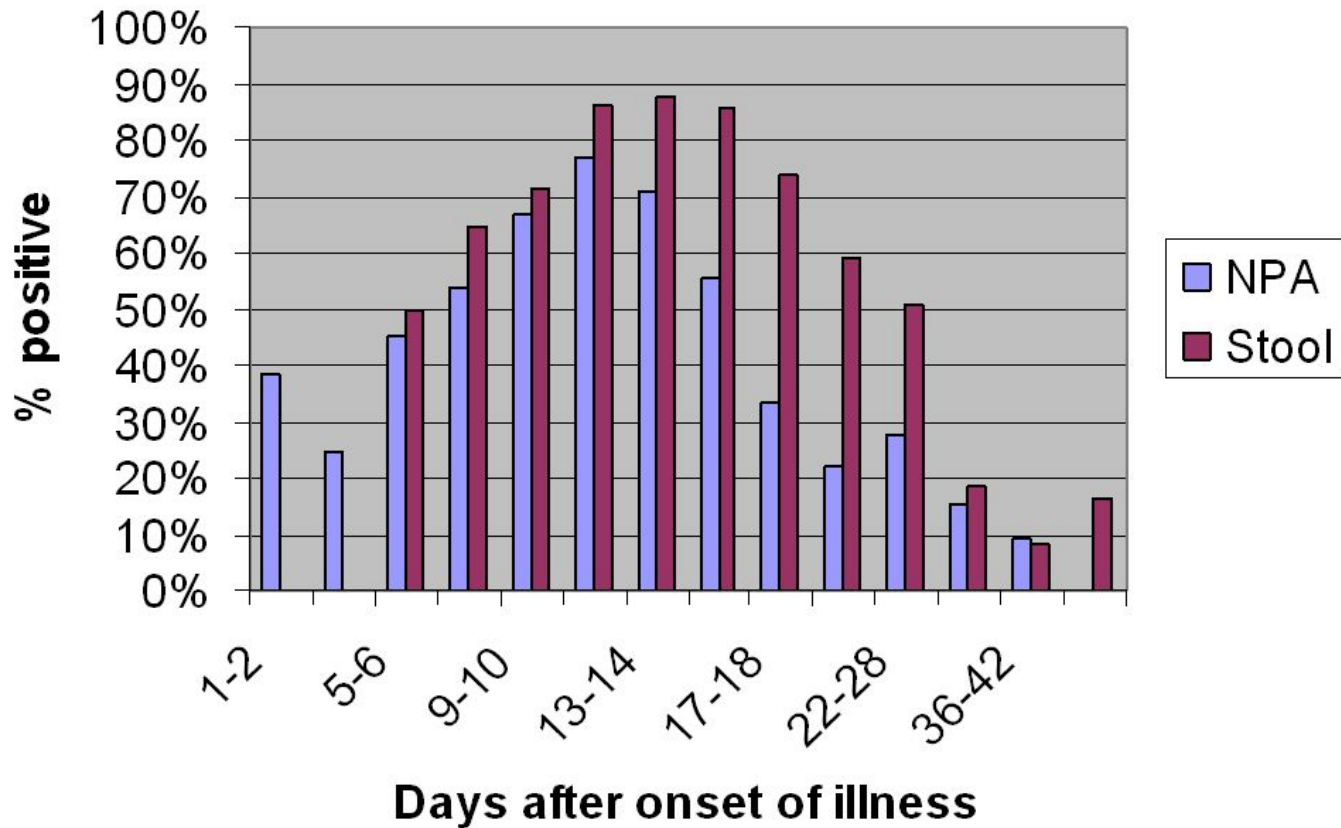
SARS Diagnostics

Real-time RT-PCR



Clinical SARS: % positive by RT-PCR

Faeces	9	10	10	17	21	29	64	42	19	34	67	38	12	6
NPA	39	57	62	41	42	26	34	27	9	9	18	13	11	

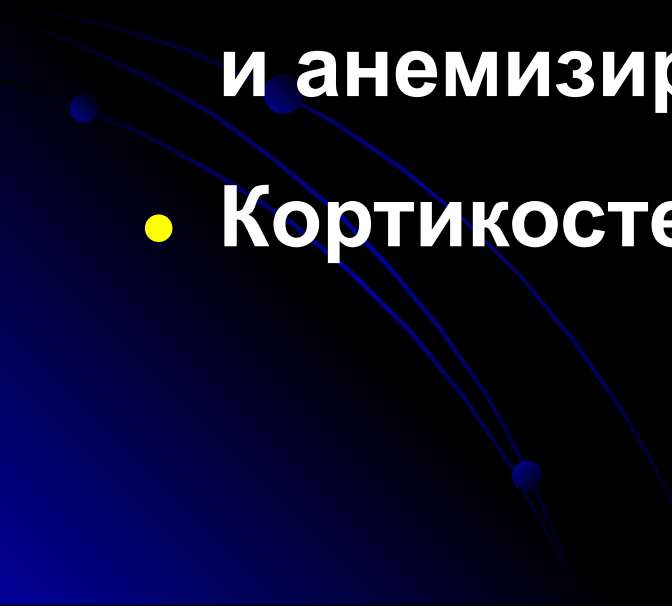


Peiris: personal communication

SARS-CoV: материал для исследования и симптомы

Материал	<1 недели до появления симптомов	1-3 недели после появления симптомов	>3 недель после появления симптомов
Сыворотка крови	++	++	++
Плазма (ЭДТА)	++	+	-
Мокрота из нижних отделов ДТ	++	++	+
Испражнения	+	++	++

ЛЕЧЕНИЕ

- Поддерживающая терапия
 - Оселтамивир
 - Рибавирин (обладает тератогенным и анемизирующим действием)
 - Кортикостероиды
- 

Лечение и последствия SARS в Торонто

- Лечение проводилось в основном рибавирином (88%), однако это вызвало у 76% пациентов гемолиз и у 49% - снижение гемоглобина в крови
- Последствия:
 - 20% поступили в реанимационное отделение с или без ИВЛ
 - 8% умерло (к 21 дню умерло - 6,5%)
- Наличие диабета или других сопутствующих заболеваний были не связаны с отрицательными исходами SARS
- Хотя SARS было связано с больными диабетом и др. болезненными состояниями, большинство этих пациентов выжило (93,5%)

Предупредительные мероприятия

- Информирование и консультирование туристов
- По возвращении с эндемических территорий 10-дневный мониторинг состояния здоровья в учреждении здравоохранения или на дому
- Маски - какой тип?
 - Перчатки и халаты
 - Конъюнктивита ?
- Карантин
- Влажность ?

Меры по снижению риска передачи SARS-CoV (Гон-Конг, 2003)

Меры	Инфициро- -ванные, %	Неинфициро- -ванные, %	P
Маска №95	95,8	99,4	$p < 0,001$
Мытье рук	90,6	97,2	$p = 0,04$
Маска+ перчатки +шапочка+ мытьё рук	40,0	81,0	$p \ll 0,001$

SARS-Cov-alert - управленческие решения здравоохранения

- **больные должны быть незамедлительно изолированы!**
- **незамедлительно введены меры предосторожности для предотвращения трансмиссии возбудителя**
- **организация быстрой и полной лабораторной диагностики!**
- **Организация наблюдения за контактными лицами (расследование контактов!!!)**
- **контактные лица имеют наиболее высокую степень риска развития SARS (проживающие вместе, контактировавшие с выделениями больного и др.)**

SARS-Cov- ответные меры на угрозу

- **повышение возможностей ответа на глобальном уровне;**
- **усиление национальной и региональной систем надзора;**
- **стимулирование научных исследований в области вирусологии и иммунологии;**
- **разработка собственных средств диагностики;**
- **обучение и повышение квалификации персонала с использованием междисциплинарного подхода;**
- **разработка и производство вакцин, иммуноглобулинов, иммуномодуляторов;**
- **разработка средств химиотерапии и химиопрофилактики.**



Кафедра инфекционных болезней Витебского
государственного медицинского университета