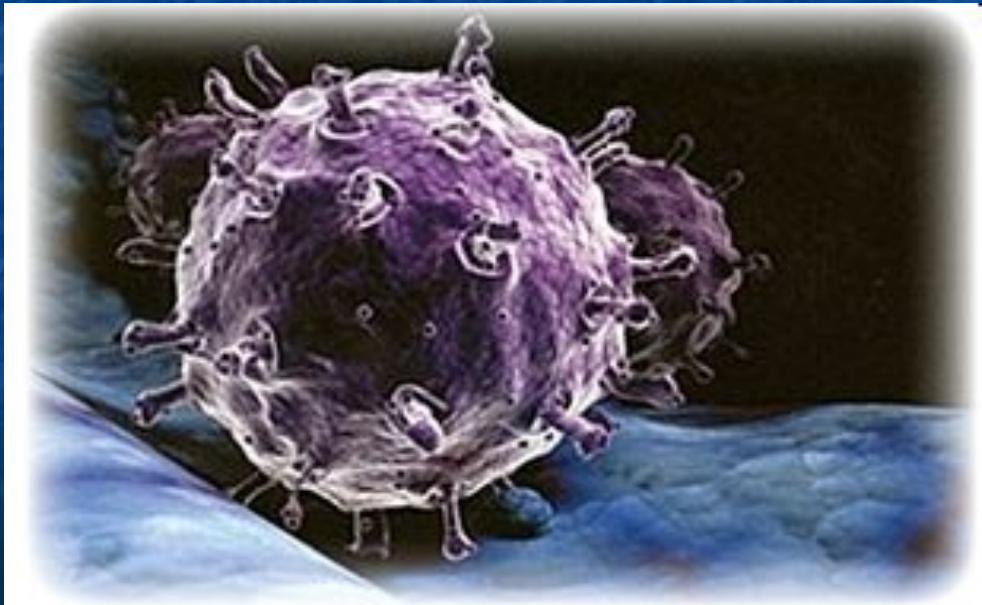


*Московский Медико-
стоматологический Университет.
Кафедра Микробиологии, вирусологии
и иммунологии.*

ГРИПП



Вирус - доклеточная форма живой материи.

Характеризуется:

- Отсутствием клеточной стенки
- Наличием одной нуклеиновой кислоты (РНК либо ДНК)
- Абсолютный паразит (эндоцитобионт)
- Часто, осложнение в виде оппортунистических процессов
- Реакция крови в виде лейкопении, вторичный иммунодефицит
- Нечувствительность к антибактериальной терапии.

ГРИПП

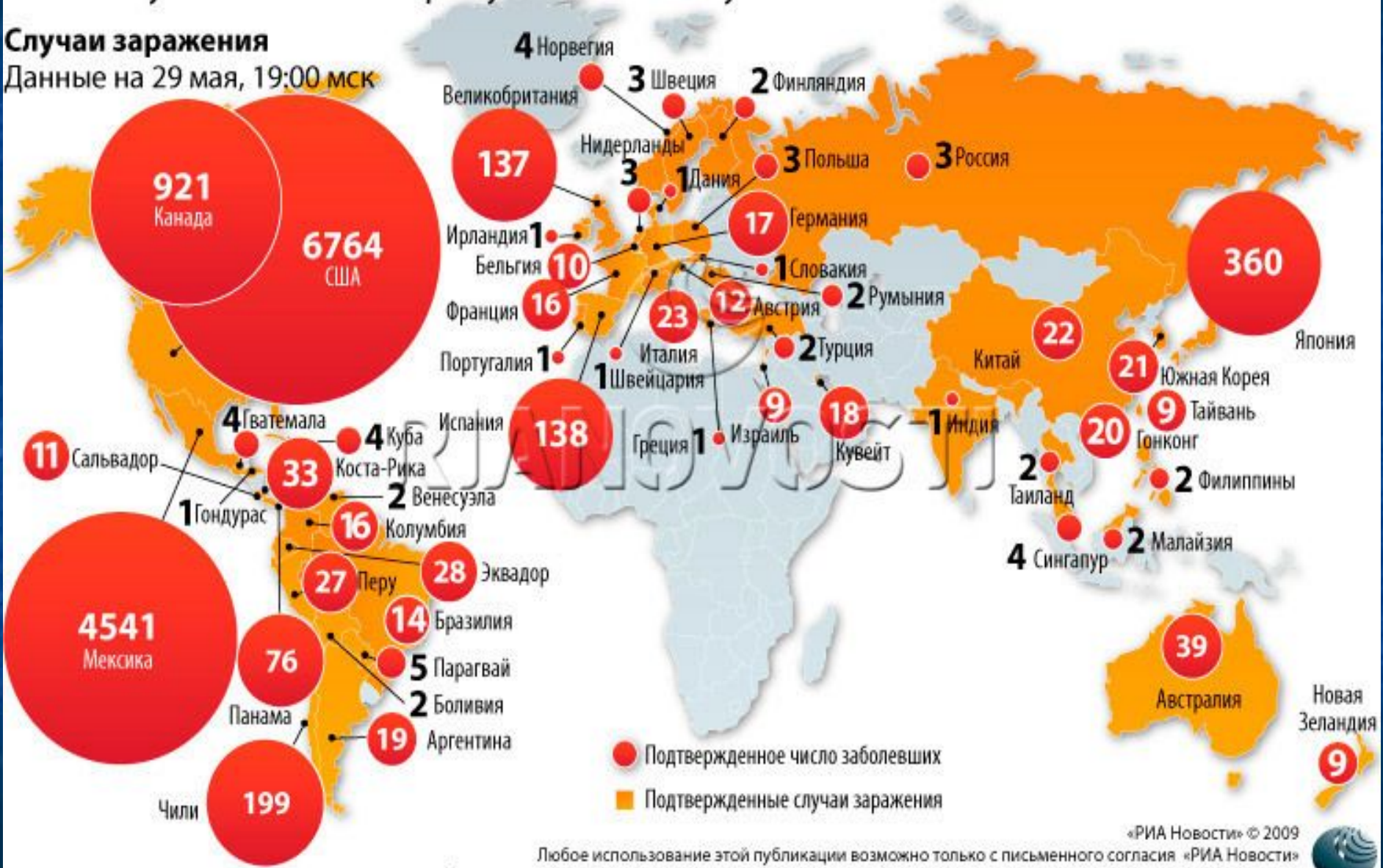
- Острая вирусная респираторная инфекция.
- Периодически распространяется в виде эпидемий и пандемий. Историческая справка:
 - первая пандемия «Испанка», в 1818-1820 годах прошлого столетия тип А подтип H1N1.
 - Вторая 1957-1960 годы, «азиатский» выделен в Сингапуре. тип А подтип H2N2
 - Третья 1968-1970г «гонконгский» тип А подтип H3N2
- Характеризуется явлениями общей интоксикации, лихорадкой, поражением ВДП, нервной и сердечно-сосудистой систем.

Распространение вируса гриппа A/H1N1 в мире

Вирус H1N1 представляет значительную опасность в эпидемиологическом отношении, поскольку способен к быстрому генетическому изменению

Случаи заражения

Данные на 29 мая, 19:00 мск



Грипп

Семейство - *Orthomyxoviridae*

Вirus гриппа
(*Mixovirus influenzae*)

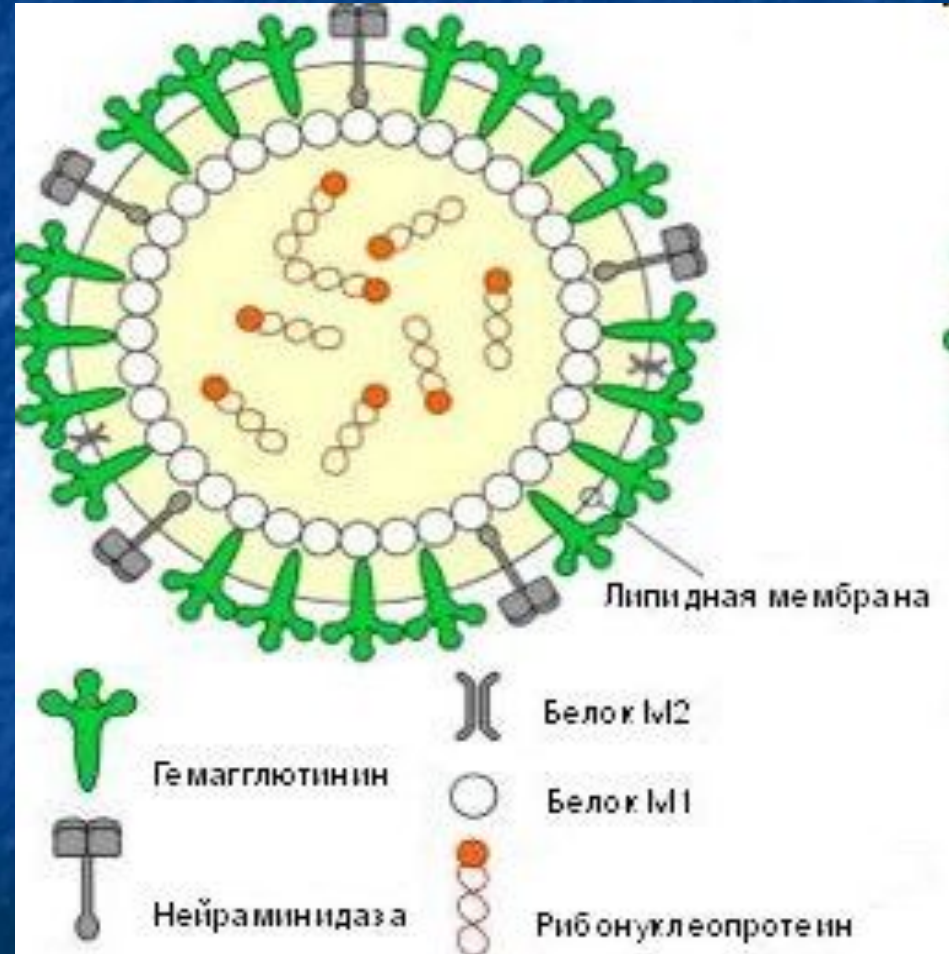
Influenzavirus A
тип вируса А

Influenzavirus B
тип вируса В

Influenzavirus C
тип вируса С

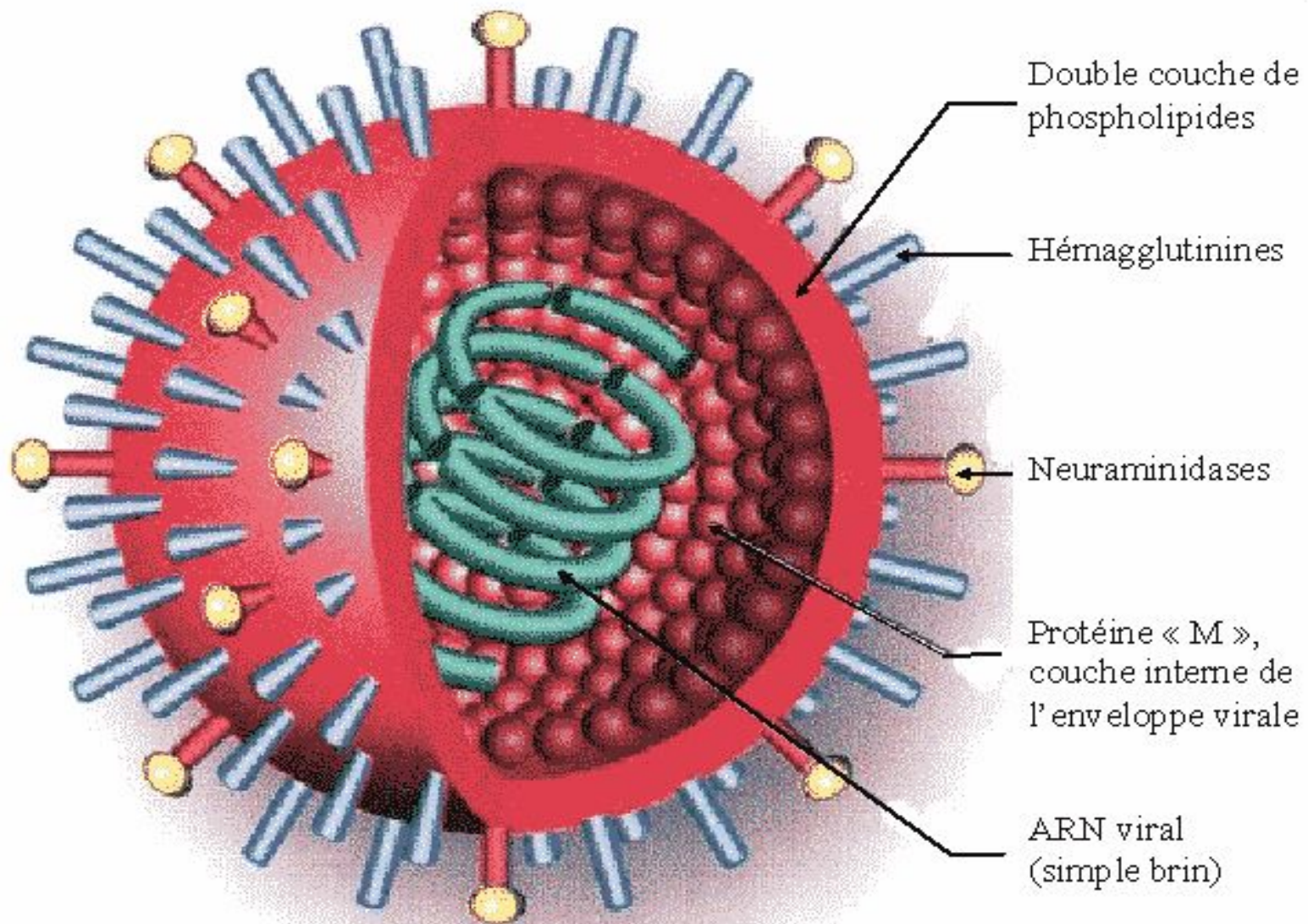
Строение вириона вируса гриппа типа А

- Он имеет сферическую форму , размер 80-120 нанометров.
- Сложный РНК-содержащий вирус, состоящий из центральной части генома (сердцевины) и суперкапсида.
Геном вируса – спираль, однонитчатая, фрагментированная минус-РНК, состоящая из 8 сегментов, которые кодируют 10 вирусных белков. Фрагменты РНК имеют общую белковую оболочку, которая объединяет их, образуя рибонуклеопротеид (RNP).
- Вокруг RNP находится слой матричного белка (М-слой), придающий вириону прочность.

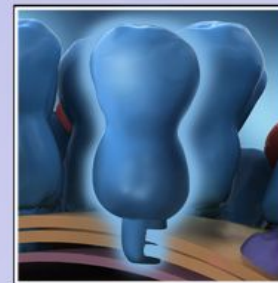
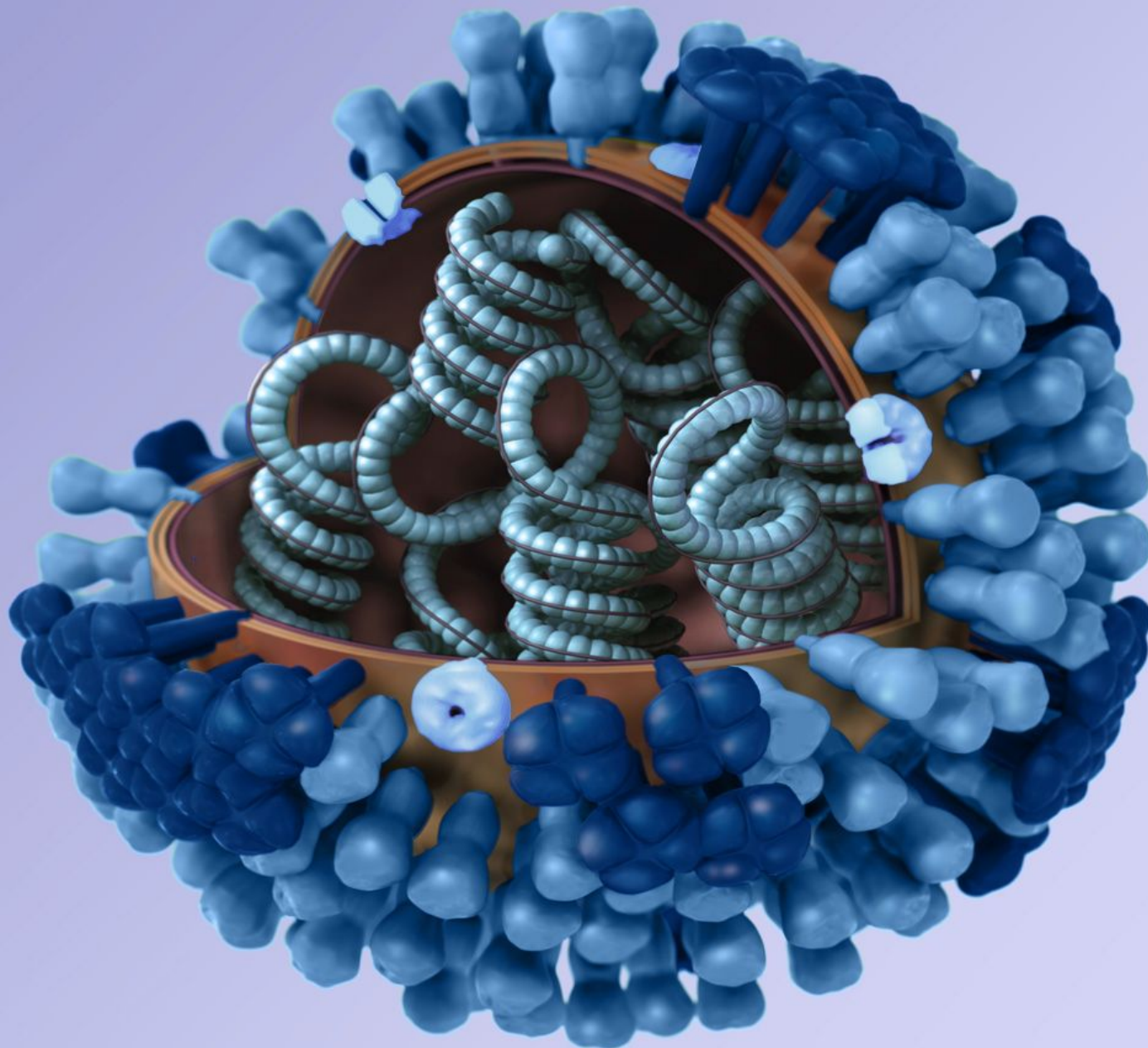


Строение вириона вируса гриппа типа А

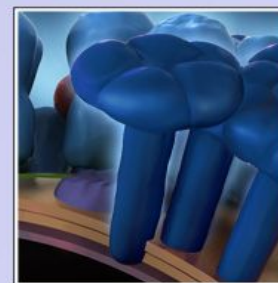
- Поверх М-слоя, прилегая к нему, расположен **суперкапсид** – липопротеиновая оболочка клеточного происхождения со встроенными вирусоспецифическими гликопротеинами гемагглютинином (H), названным по способности агглютинировать эритроциты, и нейраминидазой (N), фермент, выступающими над поверхностью вириона в виде множества шипиков.
- Гемагглютинин обеспечивает способность вируса присоединяться к клетке. Нейраминидаза отвечает, во-первых, за способность вирусной частицы проникать в клетку-хозяина, и, во-вторых, за способность вирусных частиц выходить из клетки после размножения.
- Нуклеопротеид (также называемый S-антигеном) постоянен по своей структуре и определяет тип вируса (А, В или С). Поверхностные антигены (гемагглютинин и нейраминидаза V-антигены), напротив, изменчивы и определяют разные штаммы одного типа вируса.



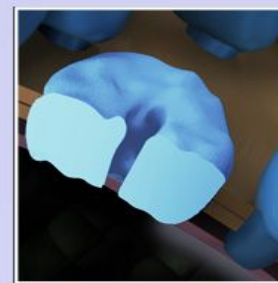
Structure simplifiée du virus Influenza



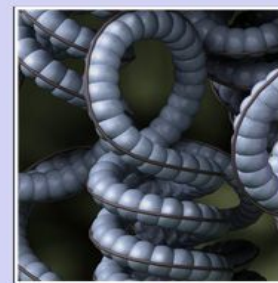
Hemagglutinin



Neuraminidase



M2 Ion Channel



RNP

Антигены вируса гриппа

- **Внутренние антигены** (S-антиген) – это антигены белков нуклеокапсида и матричного белка (NP-белком и М-белком) типоспецифические антигены. Отличаются стабильностью, являются типоспецифичными, и не дают перекрестных реакций.
- NP- белок связывает Со и определяется РСК
- **Поверхностные антигены** (V-антигены) – являются протективными антигенами – это антигены поверхностных гликопротеинов – гемагглютинаина (H-антиген) и нейраминидазы (N-антиген).
АНТ к этим АНГ обладают вируснейтрализующим свойством. Исследуют в РТГА (АНГв+Эр+АНТв)

Поверхностные АНГ отличаются многообразием и изменчивостью (15 вариантов H-антигенов, 10 N-антигенов). Для вируса гриппа человека характерны гемагглютинины H1, H2, H3 и нейраминидазы N1 и N2. Различные варианты сочетания H- и N-антигенов определяют подтипы вируса типа А, напр. А/Н1N1/, А/Н2N2/ и А/Н3N2/

Антигенная изменчивость обуславливается 2 процессами:

- **Дрейф антигенов** - незначительные изменения в структуре Н-Н-антигенов за счет точечных мутаций в генах, которые их кодируют. В результате образуются измененные сероварианты (штаммы) того же подтипа.
- **Шифт антигенов** – полное замещение участка генома, кодирующего синтез Н– и N-антигенов , приводящее к образованию нового подтипа вируса гриппа.

Эпидемиология

Грипп:

1. Антропонозная ОРВИ
2. Высококонтагиозен
3. Механизм передачи – *аэрогенный*
4. Путь передачи – *воздушно-капельный*
5. Интенсивная репродукция вирусов происходит в ВДП, поэтому короткий *инкубационный период* – от нескольких часов до 2-х дней
6. Способность к антигенной изменчивости - дрейфу и шифту.
7. Эпидемическое распространение заболевания – повсеместно.
8. Пик заболеваемости нарастает в осенне-зимний период



Репродукция вируса гриппа

1. Адсорбция вирусов на чувствительных клетках



2. Проникновение вирионов в клетку



3. Транспортировка вируса к ядру клетки и дальнейшая депротеинизация



4. Экспрессия вирусного генома и синтез компонентов вириона



5. Формирование вирионов и их выход из клетки

Цикл репродукции вируса гриппа продолжается 6-8 часов.
Зараженная клетка погибает не сразу и может продуцировать несколько тысяч вирионов.

Основные этапы
репродукции вирусов

Внеклеточные вирионы

Адсорбция

Проникновение

«Раздевание»

Синтез вирусных
нуклеиновых кислот

Синтез вирусных
белков

Сборка

Выход вирионов
потомства

Антивирусные
препараты

Бонафтон,
оксолин, теброфен

Амантадин, мидантан,
ремантадин, озельтамивир,
дейтифорин, адапромин,
занамибир

Азоло-азины,
амиксин, антисенс,
олигонуклеотиды,
рибавирин,
цитарабин

Интерфероны I типа,
индукторы ИФН,
ингибиторы протеаз
Ингибиторы сборки

Интерфероны I типа,
озельтамивир,
занамибир



Основные этапы репродукции вирусов

Противовирусная активность ИММУНОФЛАЗИДА®

Внеклеточные вирионы

Подавляет активность нейраминидазы, что
делает невозможным проникновение вируса
через мембрану внутрь клетки

Адсорбция

Проникновение

Разделение

Синтез
вирусных
нуклеиновых
кислот

Синтез
вирусных
белков

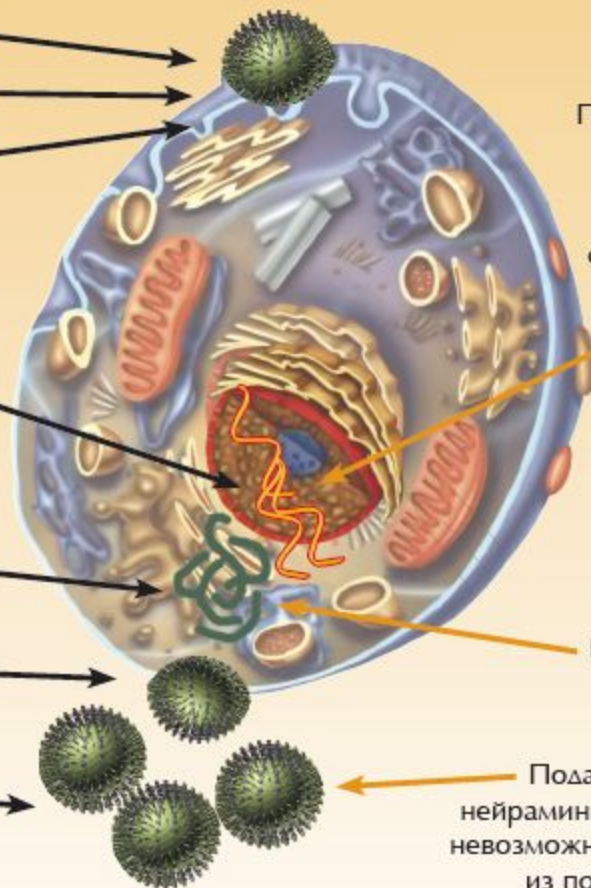
Сборка

Выход
вирионов

Приостанавливает
размножение
вируса за счет
блокирования
синтеза вирусной
РНК

Блокирует синтез
вирусных белков

Подавляет активность
нейраминидазы, что делает
невозможным выход вируса
из пораженной клетки

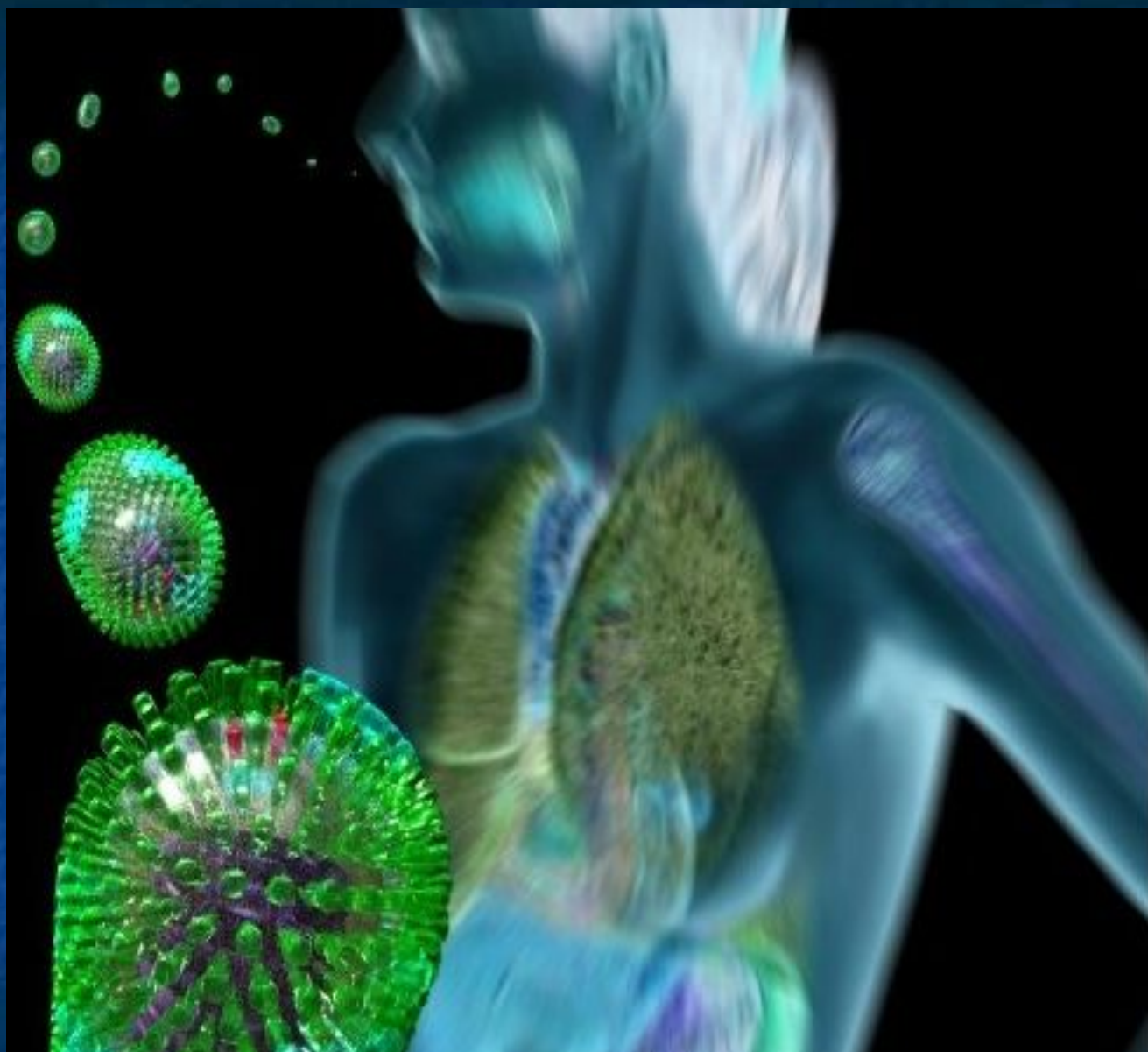


Патогенез

- Вирус гриппа избирательно поражает эпителий респираторного тракта (преимущественно трахеи). Размножаясь в клетках цилиндрического эпителия, вызывает их дегенеративные изменения, используя содержимое эпителиальных клеток для построения новых вирусных частиц. Массированный выход зрелых вирусных частиц нередко сопровождается гибелью эпителиальных клеток, а некроз эпителия и связанное с этим разрушение естественного защитного барьера приводит к вирусемии. Токсины вируса гриппа вместе с продуктами распада эпителиальных клеток оказывают токсическое действие на сердечно-сосудистую, нервную (центральную и вегетативную) и другие системы организма. Гриппозная инфекция приводит к подавлению иммунитета, а при внедрении вторичной бактериальной флоры через некротизированную поверхность слизистой оболочки дыхательных путей могут возникнуть различные осложнения.
- **В патогенезе гриппа выделяют пять основных фаз патологического процесса:**
 1. репродукция вируса в клетках дыхательных путей;
 2. вирусемия, токсические и токсико-аллергические реакции;
 3. поражение дыхательных путей с преимущественной локализацией процесса в каком-либо отделе дыхательного тракта;
 4. возможные бактериальные осложнения со стороны дыхательных путей и других систем организма;
 5. обратное развитие патологического процесса.

Патогенез

- В основе поражения различных органов и систем при гриппе ведущую роль играют **циркуляторные расстройства**, причиной которых являются нарушения тонуса, эластичности и проницаемости сосудистой стенки, прежде всего капилляров. Повышение проницаемости сосудистой стенки приводит к нарушению микроциркуляции и возникновению геморрагического синдрома (носовые кровотечения, кровохарканья, а при тяжелом течении - кровоизлияния в вещество и оболочки головного мозга, в альвеолы, что проявляется синдромом инфекционно-токсической энцефалопатии или геморрагическим токсическим отеком легких).
- Грипп обуславливает **снижение иммунологической реактивности**. Это приводит к обострению различных хронических заболеваний, а также к возникновению вторичных бактериальных осложнений. Наиболее частое и серьезное осложнение гриппа - острая пневмония. В настоящее время общепризнано, что пневмония при гриппе носит смешанный вирусно-бактериальный характер вне зависимости от сроков ее возникновения.



Клинические формы гриппа

■ Неосложненная форма

- ❖ Легкая степень
- ❖ Средняя степень тяжести
- ❖ Тяжелая степень
- ❖ Крайне тяжелая (гипертоксическая) степень

■ Осложненная форма

- ❖ Легкая степень
- ❖ Средняя степень тяжести
- ❖ Тяжелая степень
- ❖ Крайне тяжелая (гипертоксическая) степень

Иммунитет



- Постоянно действующие факторы неспецифической защиты (клеточные и гуморальные): выделительная функция организма, сывороточные ингибиторы, альфа-интерферон, секреторные IgA.
- Факторы индуцированные вирусом (неспецифические - повышение Т тела, и специфические)
- Стойкий постинфекционный клеточный и гуморальный иммунитет, который отличается своей узкой типо-, подтипо-, варианто специфичностью и направлен против сероварианта (штамма) вируса гриппа, вызвавшего определенное заболевание.

Поэтому противогриппозный иммунитет является подтипо- и штаммоспецифичным.

Микробиологическая диагностика базируется:

- Выделение и идентификация вируса
- Определение вирусных АНГ в клетках больного
- Поиск вирусоспецифических АНТ в сыворотке больного.

Материал для исследования: носоглоточное отделяемое, мазки – отпечатки со слизистой носа, постмортальное исследование аутопсий

- **Лабораторная диагностика гриппа** – раннюю и ретроспективную – проводят для подтверждения клинического диагноза, дифференциации гриппа от ОРВИ другой этиологии и для эпидемиологических целей.



- **Ранняя диагностика:** в первые 3 дня и не позднее 5-го дня болезни обнаруживают АНГ вирусов гриппа с помощью экспресс методов Исследуемый материал: слизь из носовых ходов и носоглотки, взятая тампонами, путем смывов, методом мазков-отпечатков со слизистой нижних носовых раковин, а также секционный материал после их специальной обработки.

Экспресс-диагностика: 2-5 часов, чаще РИФ (прямой и непрямой). Специфические АНГ вируса гриппа и внутриклеточные включения выявляют по их яркому изумрудно-зеленому свечению в участках цитоплазмы и ядра инфицированных эпителиальных клеток.



Вирусологический метод



■ Выделение вируса на куриных эмбрионах:

Проводят комбинированное заражение исследуемым материалом 10-11 дневных эмбрионов в амниотическую и аллантоисную полости. После 3 дней инкубации при t 35C проверяют присутствие вирусов в амниотической и аллантоисной жидкости с помощью РГА с эритроцитами кур, морской свинки или человека, устанавливают титр вируса.

Далее проводится серологическая идентификация выделенного вируса с помощью РСК для определения типовой принадлежности вируса (А, В или С) и РТГА для установления подтипа или штамма вируса гриппа. Реакции ставят с соответствующими диагностическими сыворотками.



■ Выделение вирусов в культурах клеток

Осуществляется путем заражения нескольких типов культур клеток, чаще используются первичные культуры почек человека и некоторых животных. Клеточные культуры инкубируют в течение недели при $T-33C$, ежедневно регистрируя изменения монослоя клеток с целью выявления ЦПД (РТГА, РГА, ИФ-метод). Далее вирусосодержащей культуральной жидкостью заражают куриные эмбрионы, получают аллантоисную жидкость с высоким содержанием вирусов, и проводят идентификацию выделенного вируса.

Лабораторная диагностика



- **Ретроспективная диагностика гриппа (серологическое исследование)**

Серологическое исследование парных сывороток, взятых в начале заболевания и через 7-14 дней. Повышение титра специфических АНТ в течение заболевания не менее, чем в 4 раза (у детей младшего возраста – в 2 раза) позволяют установить точную этиологию гриппа.

Специфическая профилактика



Вакцинопрофилактика:

1. Цельновирусные вакцины (1-го поколения) – инактивированные и живые.
2. Расщепленные – сплит вакцины (2-го поколения), содержат внутренние и наружные АНГ вирусов гриппа и не содержат липидов, удаленных после обработки вирионов растворителями или детергентами.
3. Субъединичные вакцины (3-го поколения) являются наиболее очищенными, содержат наружные Н- и N-антигены вирусов гриппа

Экстренная профилактика:

Ее проводят во время эпидемического подъема заболеваемости. Различают **плановую** профилактику, организуемую в детских учреждениях, рабочих коллективах и **очаговую** в семьях гриппозных больных. Для экстренной профилактики применяют противовирусные препараты, иногда проводят иммуноглобулинпрофилактику.

Лечение гриппа



- Для лечения гриппа применяют противовирусные препараты:
 - I. *Препарата интерферона* (вирус гриппа А + антитоксическое действие при гриппе В)
 - II. *Ремантадин* (вирус гриппа А + В) ингибирует синтез М-белка, что приводит к нарушению цикла репродукции и препятствует формированию полноценных вирионов.
 - III. *Арбидол и амиксин*, являются индукторами интерферонов и иммуномодуляторами, которые воздействуют на все типы вирусов гриппа

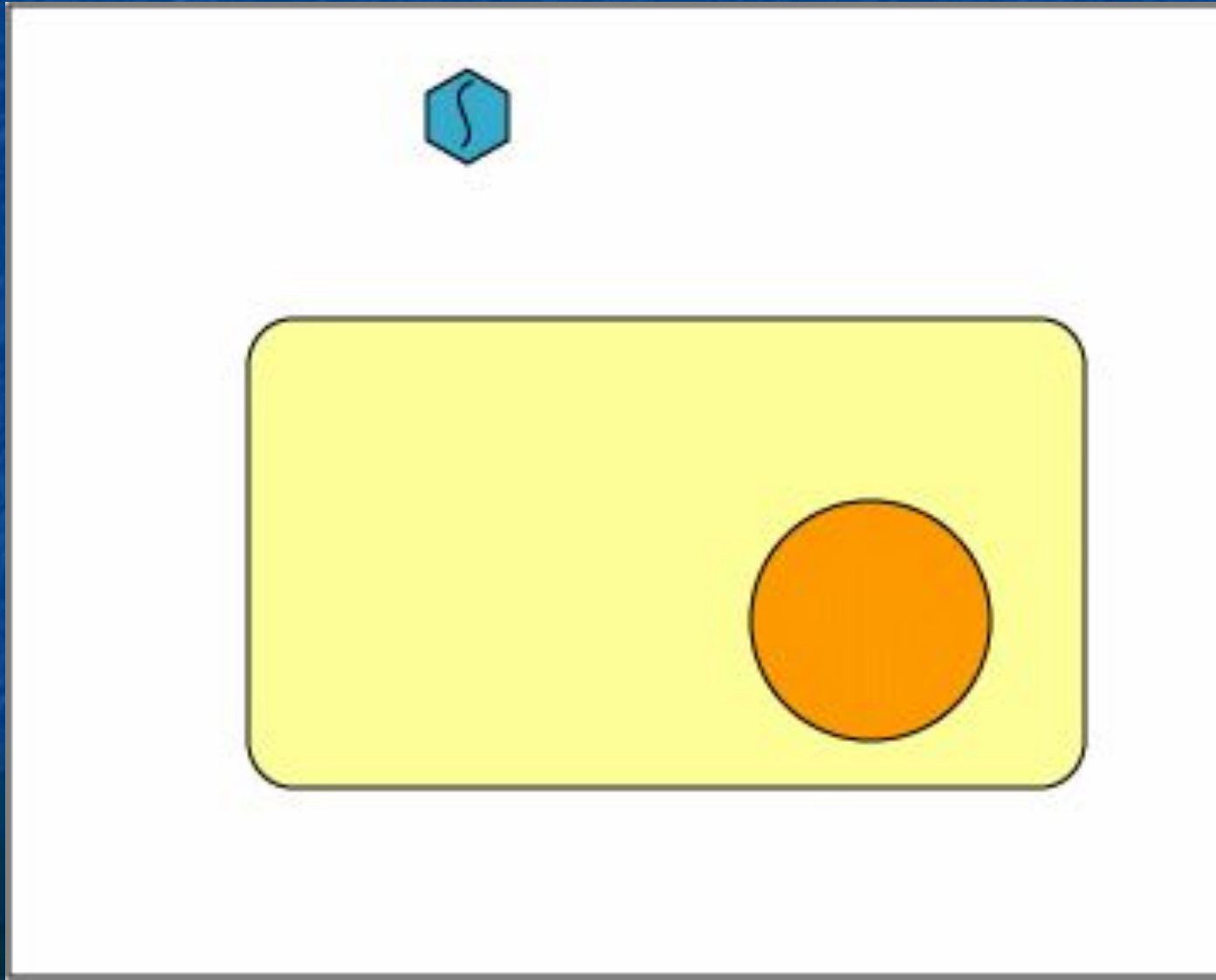
При тяжелых формах гриппа в первые 3 дня болезни показано введение *противогриппозного иммуноглобулина*.

+

Симптоматическое лечение

При наличии бактериальных осложнений назначают антибиотики и сульфаниламиды

Механизм противовирусного действия интерферонов



Спасибо за внимание!



Скоро
сессия
Но
Всё
будет
хорошо