

ОСТРЫЕ РЕСПИРАТОРНЫЕ ВИРУСНЫЕ ИНФЕКЦИИ

РНК-вирусы:			
Orthomyxoviridae	Influenzaviruses	Грипп А,В,С	Трахеит
Paramyxoviridae	Paramyxovirus	Парагрипп типов 1 – 4	Ларингит
	Pneumovirus	РС-вирус	Бронхит, бронхиолит
	Morbillivirus	Вирус кори	Ринофарингит
Picornaviridae	Rhinovirus C	Риновирус типов 1 – 113	Ринит
	Enterovirus	Вирусы Коксаки, ЕСНО	Ринофарингит
Coronaviridae	Coronavirus	Коронавирус человека,	Ринит

Reoviridae	Reovirus	Реовирусы человека	Ринофарингит
	Rotavirus	Ротавирусы человека	Ларингит
ДНК-вирусы:			
Adenoviridae	Mastadenovirus	Аденовирусы человека и млекопитающих	Фаринготонзиллит
Herpetoviridae			
a-herpesviridae b-herpesviridae Gammaherpesviridae	Simplexvirus Cytomegalovirus Lymphocryptovirus	Вирусы герпеса HSV1,2, цитомегаловирус	Вторичная пневмония

ВИРУС ГРИППА

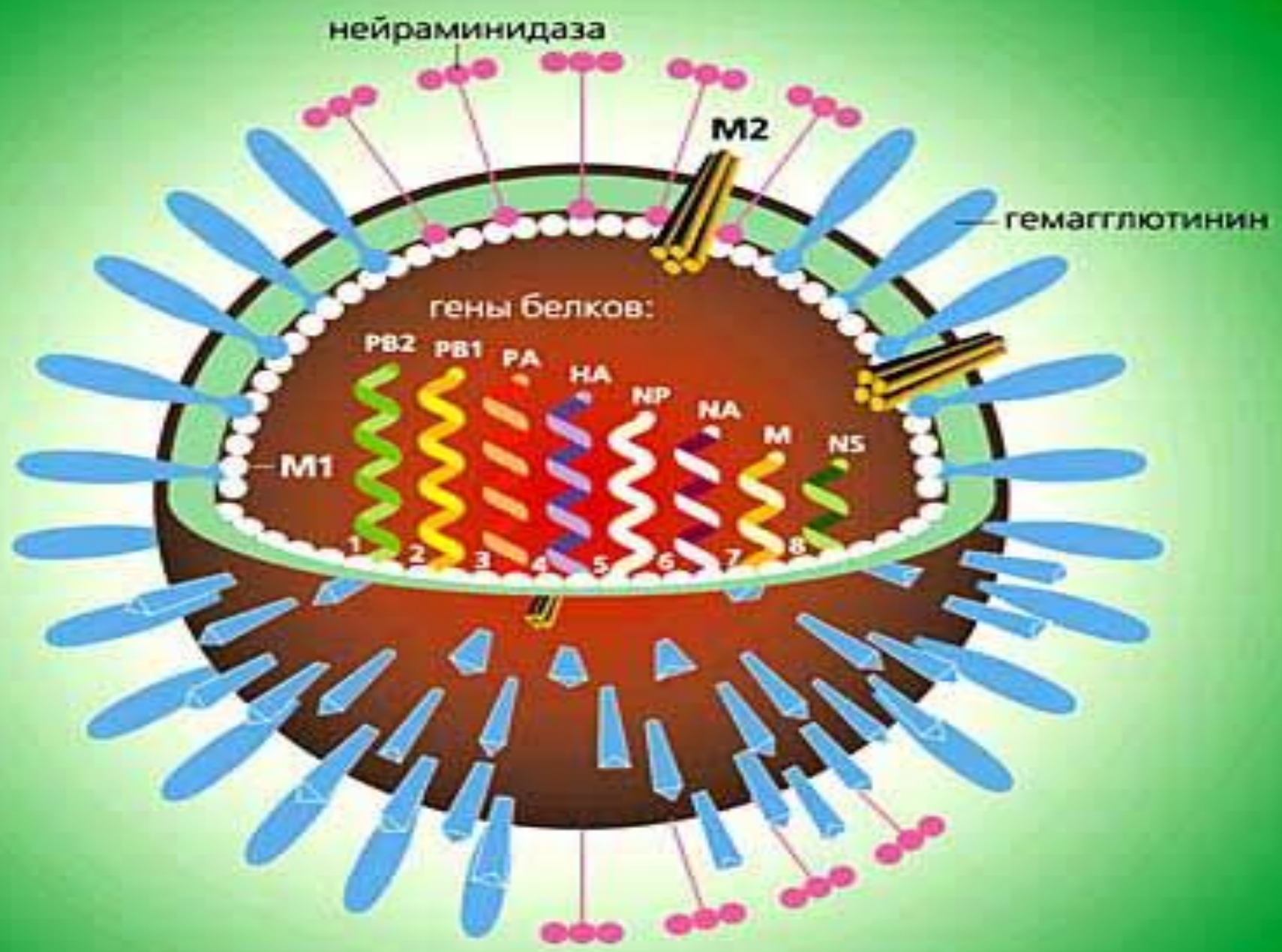
Семейство **Orthomyxoviridae**

Род – **Influenzavirus**

Influenza Virus Electron Micrograph

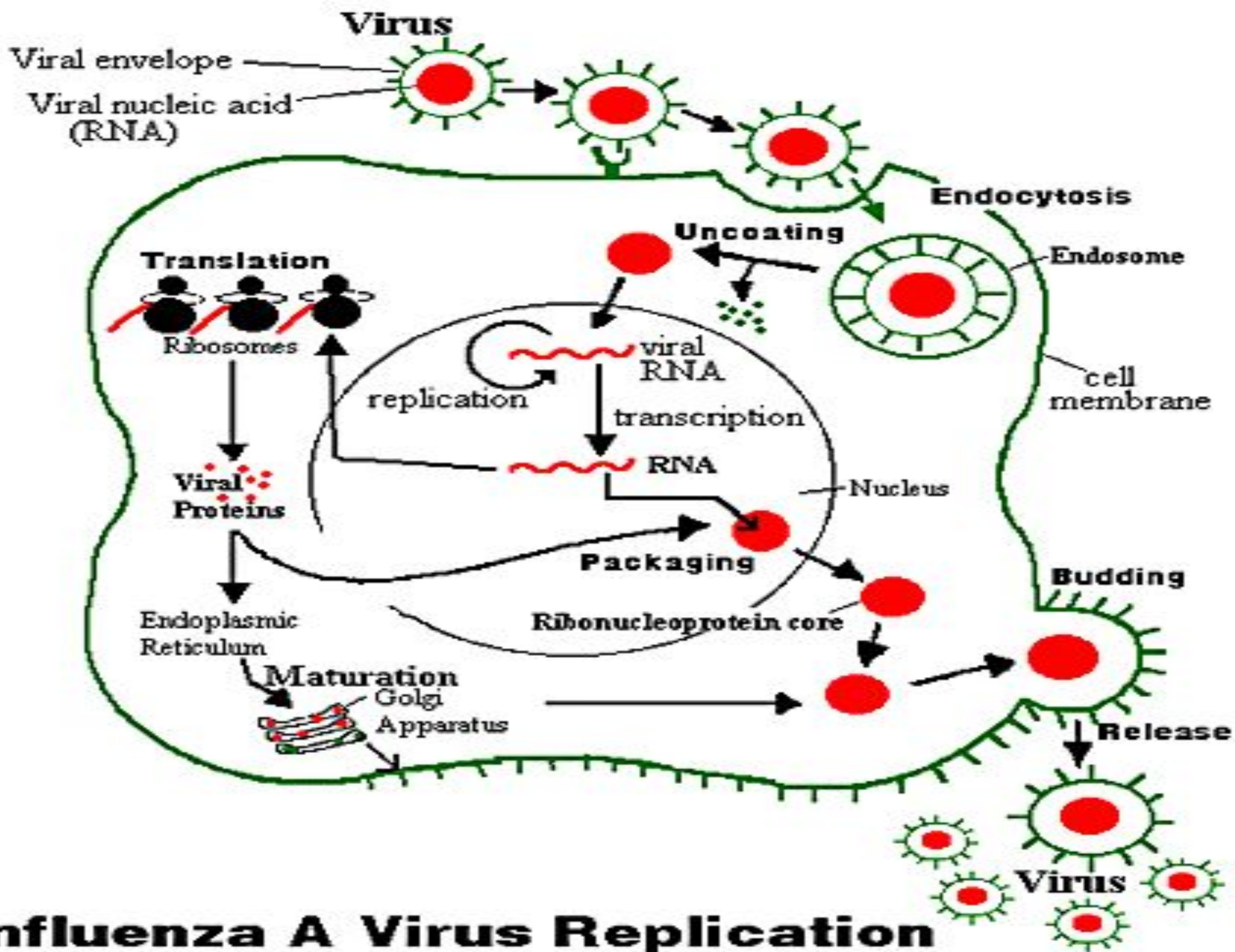
The Influenza virus magnified over 150,000 times normal size.





- Вирион имеет сферическую форму
- Диаметр 100-120 нм
- В сердцевине находится РНП, упакованный в оболочку из М1 белка и РНК-зависимая РНК-полимераза
- Снаружи липидная оболочка
- В эту мембрану погружены три белка - гемагглютинин, нейраминидаза и ионный канал (белок М2), играющие основную роль в инфекционном процессе.
- РНП- 8 фрагментов однонитевой «-»РНК в комплексе с белками капсида спирального типа симметрии

- Первым вступает в контакт с рецепторами клетки хозяина гемагглютинин
- связывается с сиаловой кислотой, входящей в состав рецептора клетки хозяина
- Фермент нейраминидаза отщепляет концевые группы сиаловой кислоты клеточных рецепторов,
- в результате чего клетка теряет способность распознавать антиген,
- и вирус проникает в нее путем эндоцитоза
- Вирусная оболочка сливается с эндосомальной,
- образуется пора слияния, через которую в цитоплазму открывается путь для чужеродного генетического материала.
- РНП проникают в клеточное ядро.



Influenza A Virus Replication

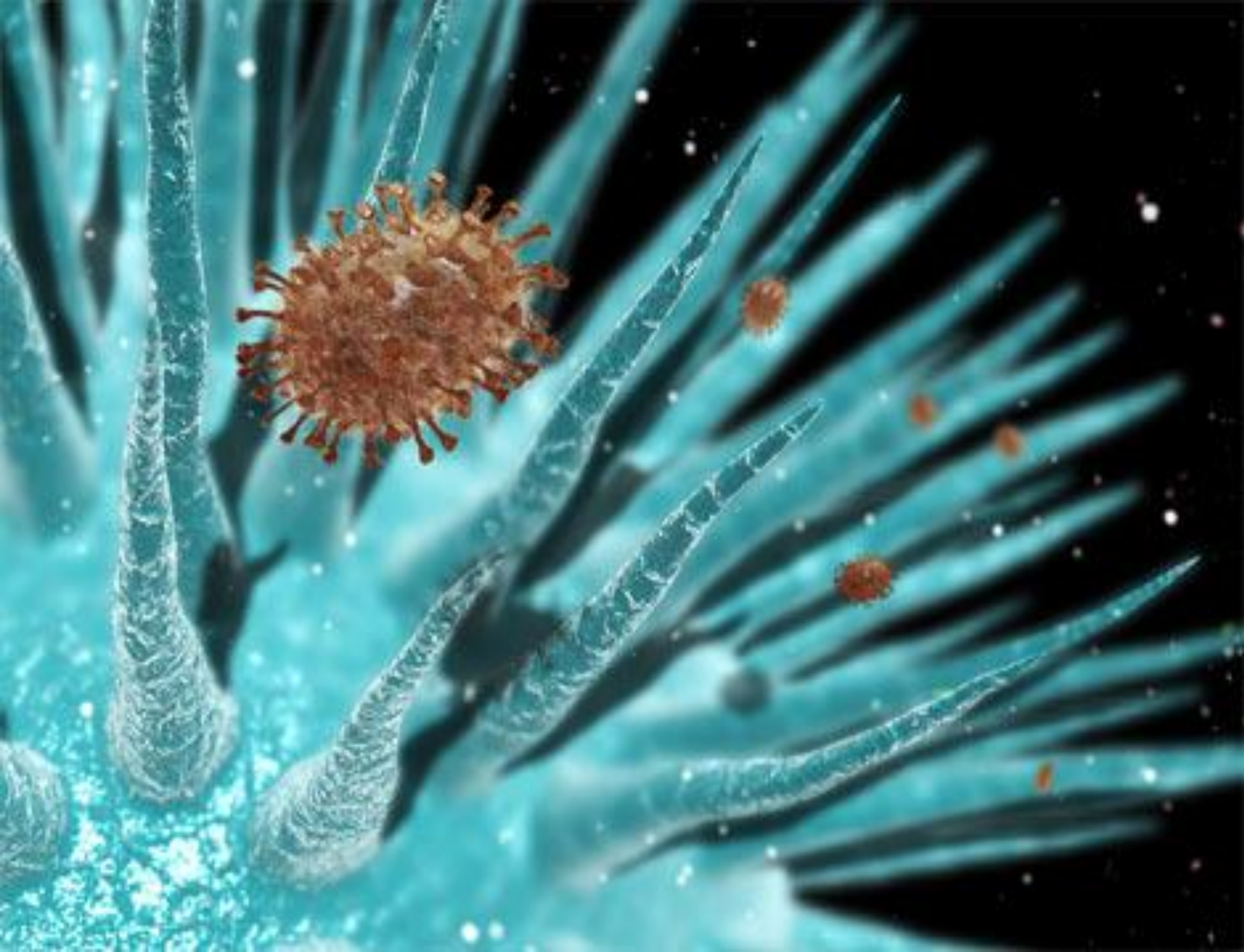
- происходит репликация вирусной РНК
- сборка новых вирусных частиц, которые с помощью нейраминидазы высвобождаются из поврежденных клеток
- (при этом продукты их распада вызывают интоксикацию организма и лихорадочное состояние) и с кровотоком разносятся по всему организму.

Антигены

- Белок капсида – С-антиген, отвечает за принадлежность к типу А, В или С
- Выявляется в РСК
- Специфичности НА и NA вместе определяют подтип
- Известны 16 подтипов Н-антигена (Н1–Н16) и 10 подтипов N-антигена (N1–N10)
- Выявляются в РТГА

Основные свойства вируса гриппа

- Тропизм к цилиндрическому эпителию дыхательных путей – по типу «замок-ключ»
- Высокая степень репродукции
1 вирус > свыше 100(до нескольких сотен)
вирионов
- Поражение сосудов, геморрагические осложнения
- Суперинфекция в форме бактериальных осложнений



Генетическая и антигенная изменчивость вируса гриппа

- Отличительная особенность вирусов гриппа - высокая изменчивость антигенных свойств.
- **Дрейф** – точечные мутации в генах, кодирующих H и N
- В результате ежегодно возникают эпидемии, а не пандемии, так как защита от предыдущих контактов с вирусом сохраняется, хоть она и недостаточна.

- **Шифт** – полная замена генов, кодирующих Н и N
- Это возможно, поскольку геном вируса гриппа сегментирован
- При одновременном заражении клетки двумя разными штаммами сегменты их реплицирующихся геномов смешиваются в любых сочетаниях
- поэтому новые вирионы содержат разные наборы генов, заимствованные от каждого из исходных вирусов.
- Такое комбинирование сегментов вирусной РНК называют генетической перетасовкой, или реассортацией

Скрещивание двух вариантов вирусов гриппа

H0N1 × H3N2

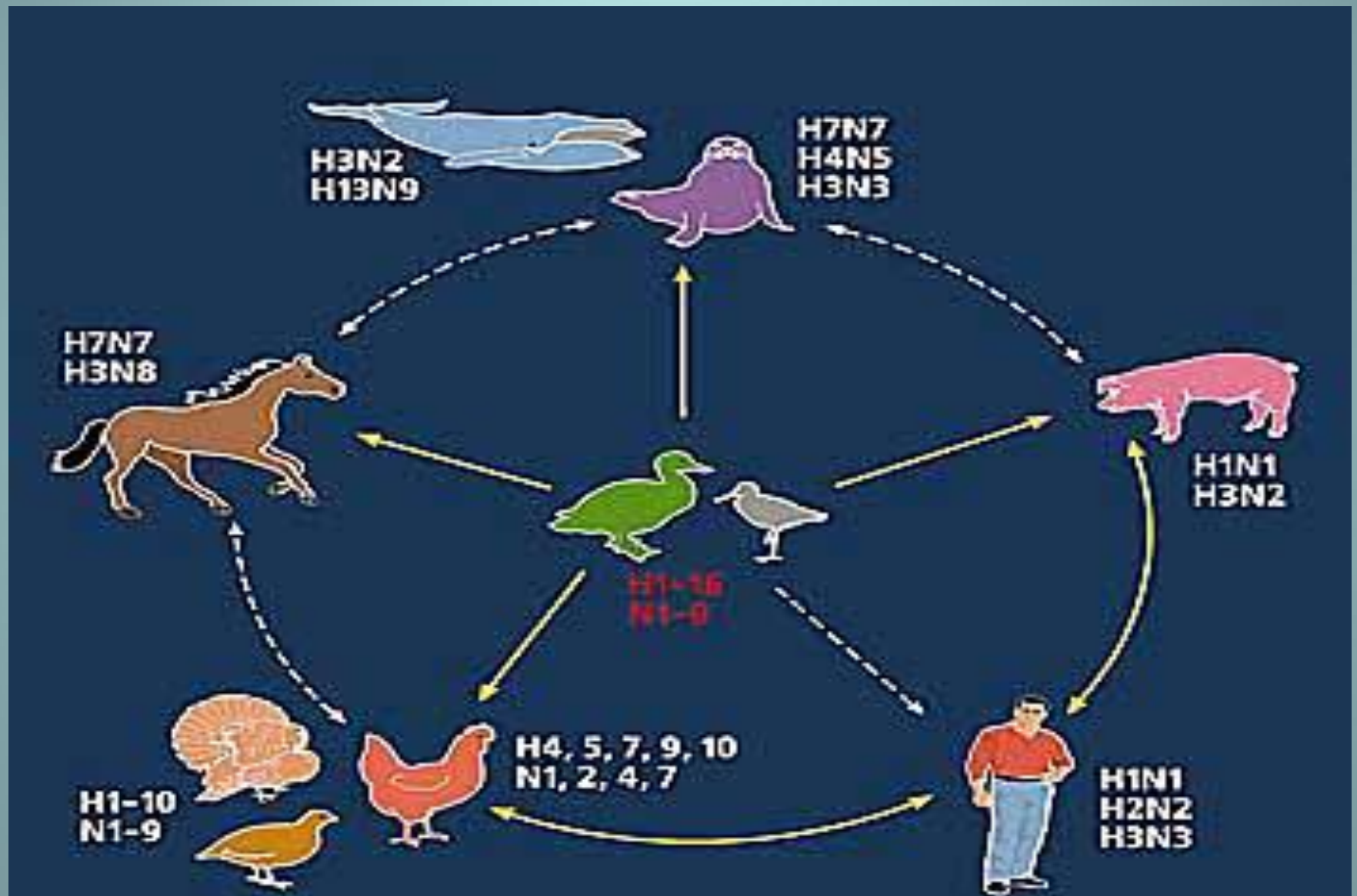


H3N1 H0N2 H0N1 H3N2

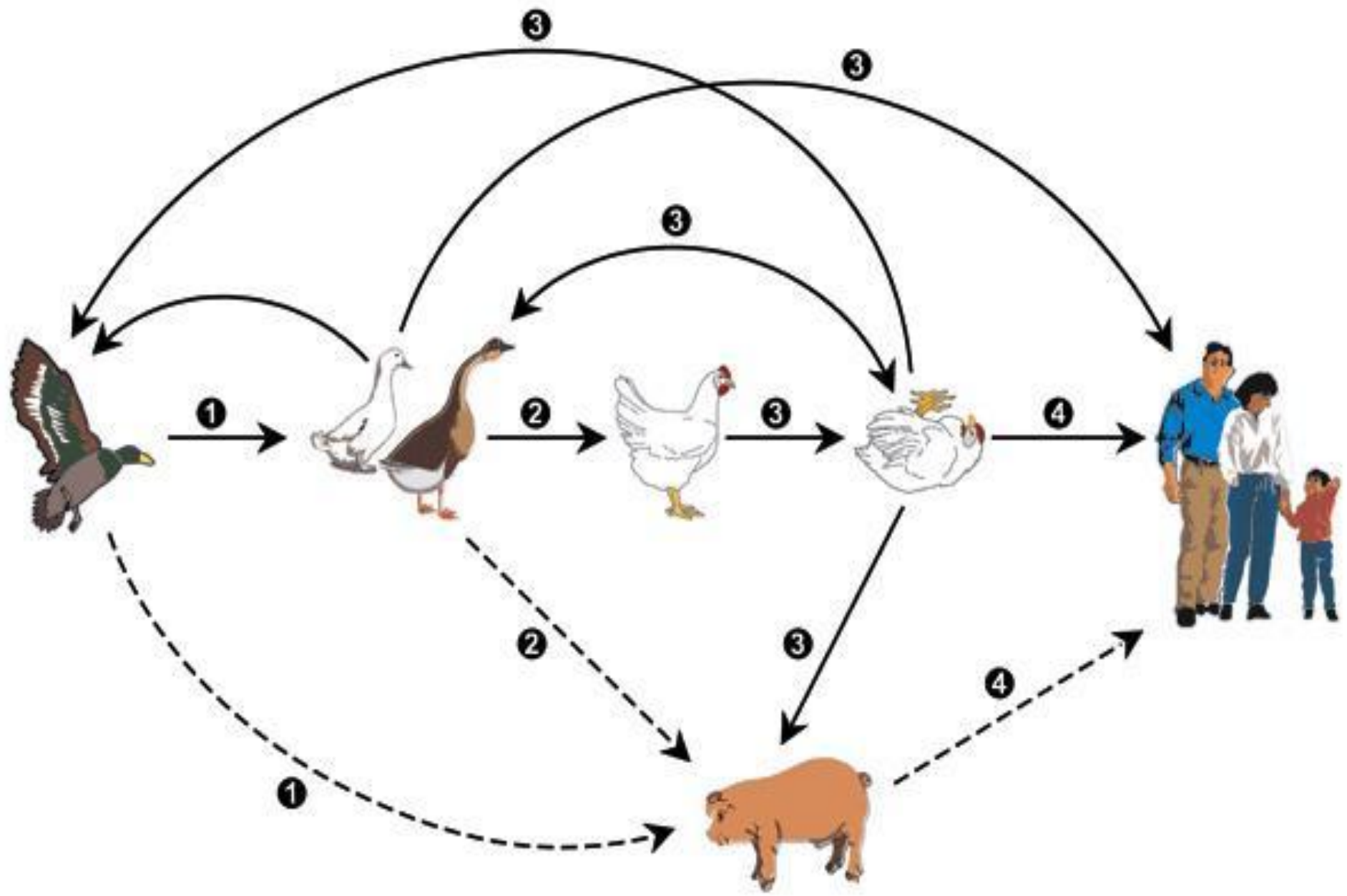
Классификация вирусов гриппа

- Эксперты ВОЗ предложили систему номенклатуры вирусов гриппа, основанную на обозначении антигенного подтипа **H** и **N**
- Отдельные штаммы (A/Виктория/3/79 **H3N2**) выделяют в зависимости от показателей :
 - тип вируса - грипп А,
 - название географического места, где вирус обнаружен – Виктория
 - число отдельных случаев - **3**
 - год - **79**
 - Антигенные подтипы - **H3N2**

Эпидемиология



- 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



- Считается, что птичий грипп возник по такой схеме:
- сначала непатогенный вирус H5 попал от диких уток к домашним уткам и гусям (1),
- от них его «подцепили» домашние куры, для которых он стал уже патогенным (2, 3).
- Уже в таком качестве он снова вернулся и к диким, и к домашним водоплавающим (4).
- Кроме того, вирус поселился и в организме свиней, где для него открылись разнообразные возможности генетических мутаций.

- Любому вирусу, чтобы проникнуть в клетку-мишень, надо прикрепиться к определенным молекулам-рецепторам на её поверхности.
- Структура этих рецепторов отличается в зависимости от видового и тканевого происхождения клеток.
- Возбудитель птичьего гриппа связывается с рецепторами, характерными для эпителия пищеварительного тракта
- В дыхательных путях такие рецепторы есть только у клеток, выстилающих их самые нижние отделы
- клетки респираторного тракта свиньи несут оба типа рецепторов и соответственно могут заражаться вирусами гриппа как человека, так и птиц

- свиньи потенциально могут служить промежуточным хозяином разных вирусов и идеальной ареной для их реассортации при смешанной инфекции.
- Изменение рецепторсвязывающего сайта гемагглютинаина может привести к преодолению вирусом межвидового барьера
- Предполагается, что “привязанность” вируса к хозяину определяется не только особенностями гемагглютинаина, но и другого поверхностного белка - нейраминидазы.

Вирулентность

- для репродукции вируса в организме хозяина необходима активация предшественника молекулы гемагглютенина
- при этом она расщепляется протеазами хозяина на две субъединицы
- Протеолиз гемагглютенинов низкопатогенных птичьих вирусов протекает в ограниченном числе типов клеток, поэтому вирус локализуется только в дыхательном или кишечном трактах.
- Так происходит при бессимптомной или средней тяжести инфекциях

- Гемагглютинины высокопатогенных птичьих вирусов расщепляются в различных клетках
- поэтому способны вызывать летальные системные инфекции, особенно у домашних птиц.
- в сайте расщепления молекулы гемагглютинаина есть несколько основных аминокислот,
- это обеспечивает им высокую инфекционную активность и патогенность
- Для превращения низкопатогенного вируса в высокопатогенный достаточно вставки даже одной основной аминокислоты в сайте протеолитического расщепления гемагглютинаина
- На патогенность вируса могут влиять изменения в структуре не только поверхностных, но и внутренних белков.

Профилактика вакцины против гриппа

- **Применяют живые и инактивированные вакцины.**
- Для их получения используют штаммы вирусов гриппа, которые ожидаются как возбудители будущей эпидемии. За последние **20** лет в вакцины входят **3** актуальных штамма подтипа **A/H1N1**, **A/H3N2** и тип **B**.
- Отечественные вакцины: хроматографическая, **2** вида аллантоисных (сухая и жидкая) – все инактивированные.

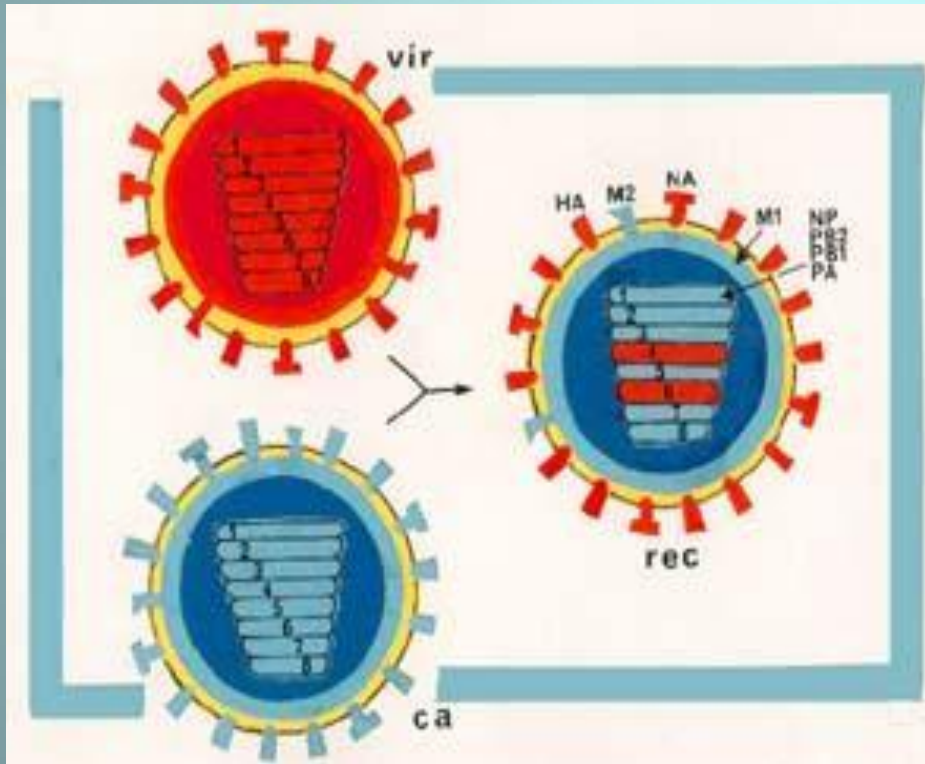
Инактивированные зарубежные вакцины

- Разрешены к применению инактивированные зарубежные вакцины:

Название	Фирма
• Флюарикс	Смит Кляйн Бичем (Бельгия)
• Ваксигрипп	Пастер Мерье Коннот (Франция)
• Бегривак	Кайрон Беринг (Германия)
• Инфлюовак	Солвей Фармасьютикал Голл.)

Живая гриппозная вакцина

выпускается в виде трехвалентного
препарата типа А(Н1N1)+А(Н3N2)+В.



- **vir** -эпидемический вирус
- ca** - холодадаптированный донор аттенуации
- rec** - реассортантный вакцинный штамм

Вакцинация

- Это способ активной иммунизации, предназначенный для профилактики инфекционных заболеваний
- Необходим контроль безопасности вакцин
- Новый подход к вакцинации – применение форсифицированных вакцин – вакцинальный материал+ иммуномодулятор (Гриппол)

Профилактика

ВОЗ разработала документ « Мониторинг побочных реакций после иммунизации» Появился термин «вакцинная болезнь»

Среди причин: **Нарушение хранения, транспортировки**

- Наличие противопоказаний, превышение дозы
- Аллергия
- Развитие аутоиммунных расстройств
- Развитие иммунодефицитных состояний,
- Фармакологическое действие вакцин (продукция провоспалительных цитокинов)
- Иммуномодулирующее действие сорбентов
- Неврологическое и психогенное действие вакцин

Этиотропная терапия

Депротейнизация («раздевание вируса») :

АМАНТАДИН, РЕМАНТАДИН- блокирует
включение вируса в клетки хозяина-(грипп,
ОРВИ), АЛЬГИРЕМ (в форме сиропа при ОРВИ у
детей), ТРОМАНТАДИН (герпес-инфекция)

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

Этиотропная терапия

Транскрипция (репликация вируса):

АЦИКЛОВИР (активен под влиянием фермента вируса тимидинкиназы, ингибитор ДНК-полимераз (герпес-инфекция),

ФОСКАРНЕТ, ВАЛТРЕКС (ацикловир + аминокислота ВАЛИН), ЦИТАРАБИН (ЦМВ), РИБАВИРИН (герпес, РНК-вирусы: гриппа А и В, парагриппа, кори)

Иммуноглобулины

ИММУНОГЛОБУЛИН НОРМАЛЬНЫЙ (донорский), В/М

Белковая фракция, выделенная из донорской сыворотки, содержит антитела против вирусов гепатита А, кори, гриппа, полиомиелита, а также против возбудителей бактериальных инфекций

Иммуномодуляторы

ТИМОГЕН для в/м и интраназального примен.

Получен из экстракта вилочковой железы

Показания: острые и хронические вирусные и бактериальные инфекции. Профилактика гриппа в сочетании с индукторами интерферона

Иммуномодуляторы

ПОЛИОКСИДОНИЙ, р-р для инъекций, а также для интраназального и сублингвального введения

Иммуномодулятор и антиоксидант. Усиливает активность **НК**-клеток, продукцию антител.

Показания: хронические вирусные и бактериальные процессы.

Интерфероны и индукторы **IFN**

Интерфероны:

- РЕАФЕРОН, РОФЕРОН, ВИФЕРОН, ГРИППФЕРОН,
- ПРЕПАРАТЫ ПЭГИЛИРОВАННЫХ ИНТЕРФЕРОНО(**+ПЭГ**)

ИНДУКТОРЫ ИНТЕРФЕРОНОВ:

ЦИКЛОФЕРОН – индуктор **IFN** и иммуномодулятор (активирует Т- и **НК**-клетки)

Показания: клещевой энцефалит, грипп, вирусный гепатит С, герпес

АНАФЕРОН (детский) содержит сверхмалые дозы антител к **IFN γ** .

Показания: профилактика и лечение гриппа и других респираторных вирусных инфекций.

,

Индукторы интерферона

АРБИДОЛ (индуктор интерферона, антиоксидант и прямое противовирусное действие)

Показания: грипп, снижение риска обострений хронических ОРВИ.

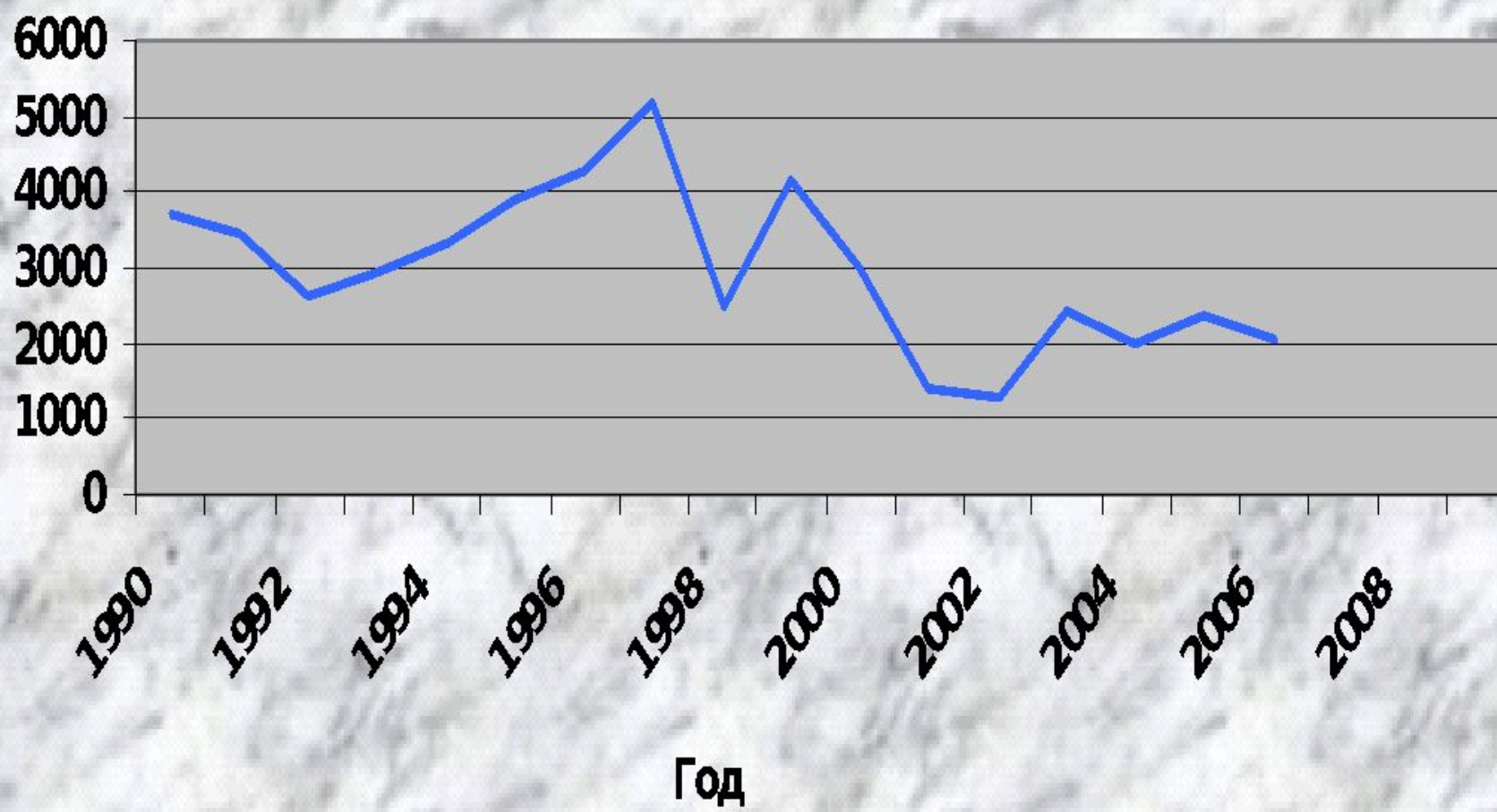
АМИКСИН (индукция интерферонов, усиление продукции противовоспалительных цитокинов)

Показания: грипп, вирусные гепатиты, ОРВИ, ВИЧ-инфекция.

НЕОВИР (индуктор интерферона, противовирусное и иммуномодулирующее действие)

Показания: грипп, герпес-инфекция, гепатиты В и С

Заболееаемость на 100000 населения



Изменение заболеваемости гриппом по годам

Корь
Measles



Корь – острая вирусная инфекция

Это вирусное заболевание, которое характеризуется

- лихорадкой,
- интоксикацией,
- энантемой,
- макулопапулезной сыпью,
- конъюнктивитом и
- поражением верхних отделов респираторного тракта

ЭТИОЛОГИЯ

- Сем. **Paramyxoviridae**
- Род **Morbillivirus**
- **Measles virus**

Структура вируса кори

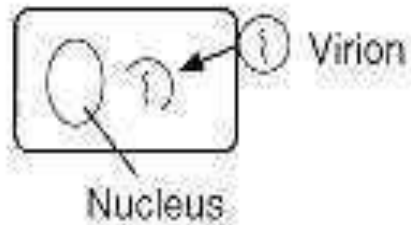
- РНК-вирус (геном **ssРНК -**) **d=120-250** нм
- Оболочка – двойной липидный слой, включающий гликопротеины **H** - (гемагглютинин) и **F** (белок слияния).
- **H** –ответствен за прикрепление на содержащих нейраминовую кислоту рецепторах
- **Нуклеокапсид - спиральный тип симметрии,** окружен матриксным белком **M**
- Вирус содержит нуклеокапсидный белок **NP**, белки **P** и **L**, РНК-зависимую РНК-полимеразу

Свойства вируса кори

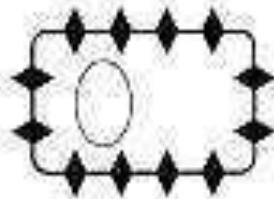
- Гемолизует и агглютинирует эритроциты обезьян, но не агглютинирует эритроциты кур и лаб. животных
- В культуре клеток почек человека и обезьян вирус проявляет цитопатическое действие (ЦПД) с образованием гигантских клеток и/или синцитиев, либо зернистых включений в цитоплазме и ядре
- Инактивируется при нагревании, УФ, при действии дезинфицирующих средств
- Вирус имеет один серотип

Stages

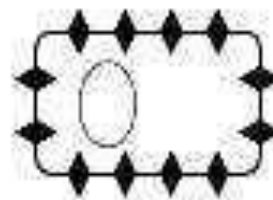
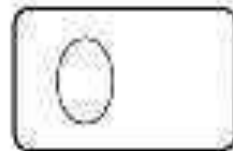
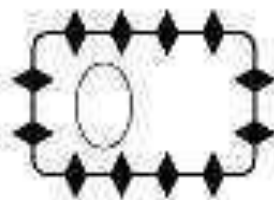
1. Infection



2. Production of viral fusion proteins



3. Fusion of cells

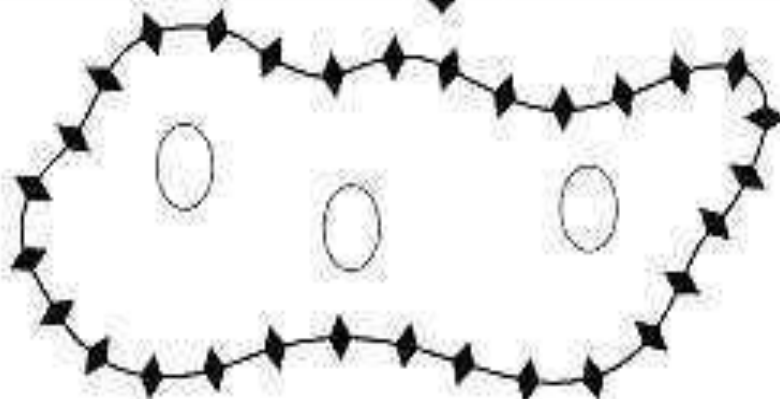


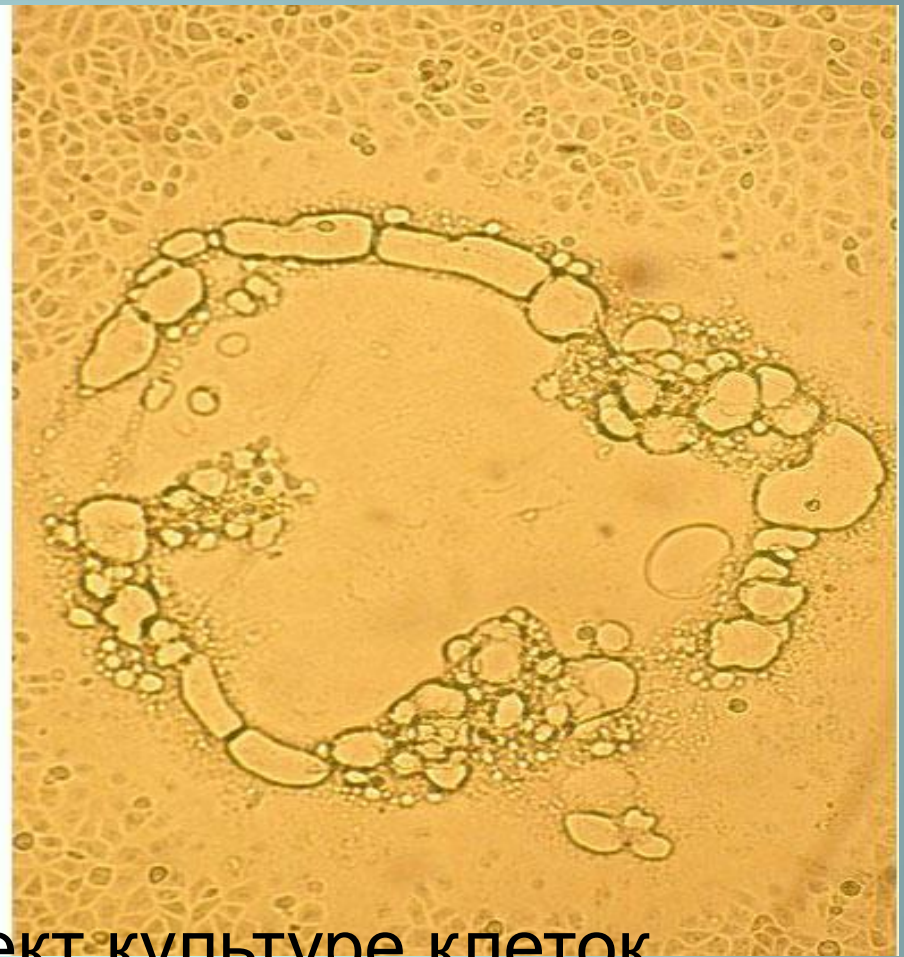
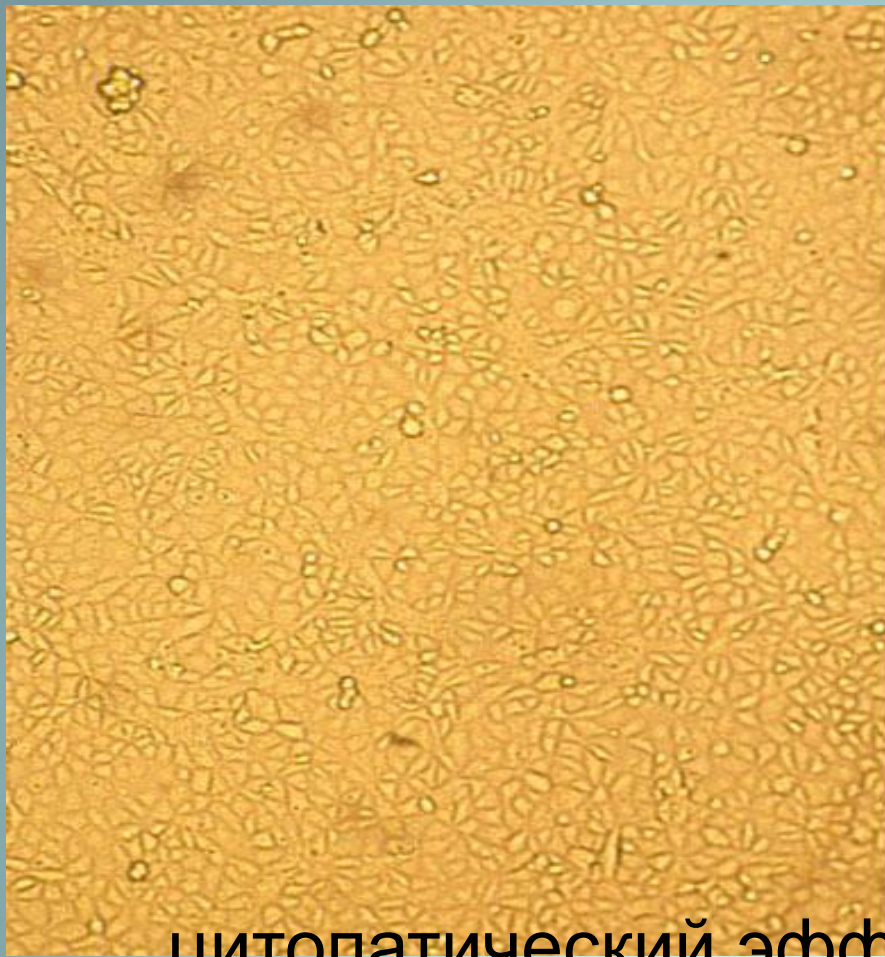
Infected

Uninfected

Infected

4. Multinucleated syncytial cell





цитопатический эффект культуре клеток Vero-SLAM- образование гигантских многоядерных клеток - симпластов, включающих до 100 ядер, с последующей деструкцией и формированием крупных полостей типа "мыльных пузырей"

Эпидемиология

- Источник инфекции – больной человек, выделяющий вирус кори с последних **2-х** дней инкубационного периода до **4-го** дня после высыпания
- После применения противокоревых прививок заболеваемость корью значительно снизилась, однако сохранилась угроза вспышки у вакцинированных (подростки, студенты), что связано со снижением напряженности иммунитета через **10-15** лет после прививки

Патогенез

- Входные ворота инфекции – слизистые оболочки дыхательных путей
- **1.Инкубационный период** (3-4 дня) – размножение вируса в эпителиальных клетках вдп и региональных лимфоузлах, проникновение из крови (виремия) в лимфоидную ткань
- **2.Катаральный период** (2-4 дня) – поражение слизистой вдп и полости рта (участки некротизированного эпителия, например пятна Коплика-Филатова), конъюнктивы, ЦНС

Пятна Коплика – Филатова
(белесоватые, слегка выступающие пятна
на слизистой оболочке)



- **3.Период высыпания** (около 5дней) - пятнисто-папулезная сыпь как следствие развития периваскулярного воспаления капилляров
- **4.Период пигментации** – появление бурого оттенка на месте элементов сыпи и далее мелкое отрубевидное шелушение

- В отдельных случаях вирус переносится в головной мозг с развитием коревого энцефалита.
- В лимфатических узлах, миндалинах можно обнаружить гигантские клетки
- Эпителий некротизируется, что способствует развитию сопутствующей бактериальной инфекции

Симптоматика и осложнения

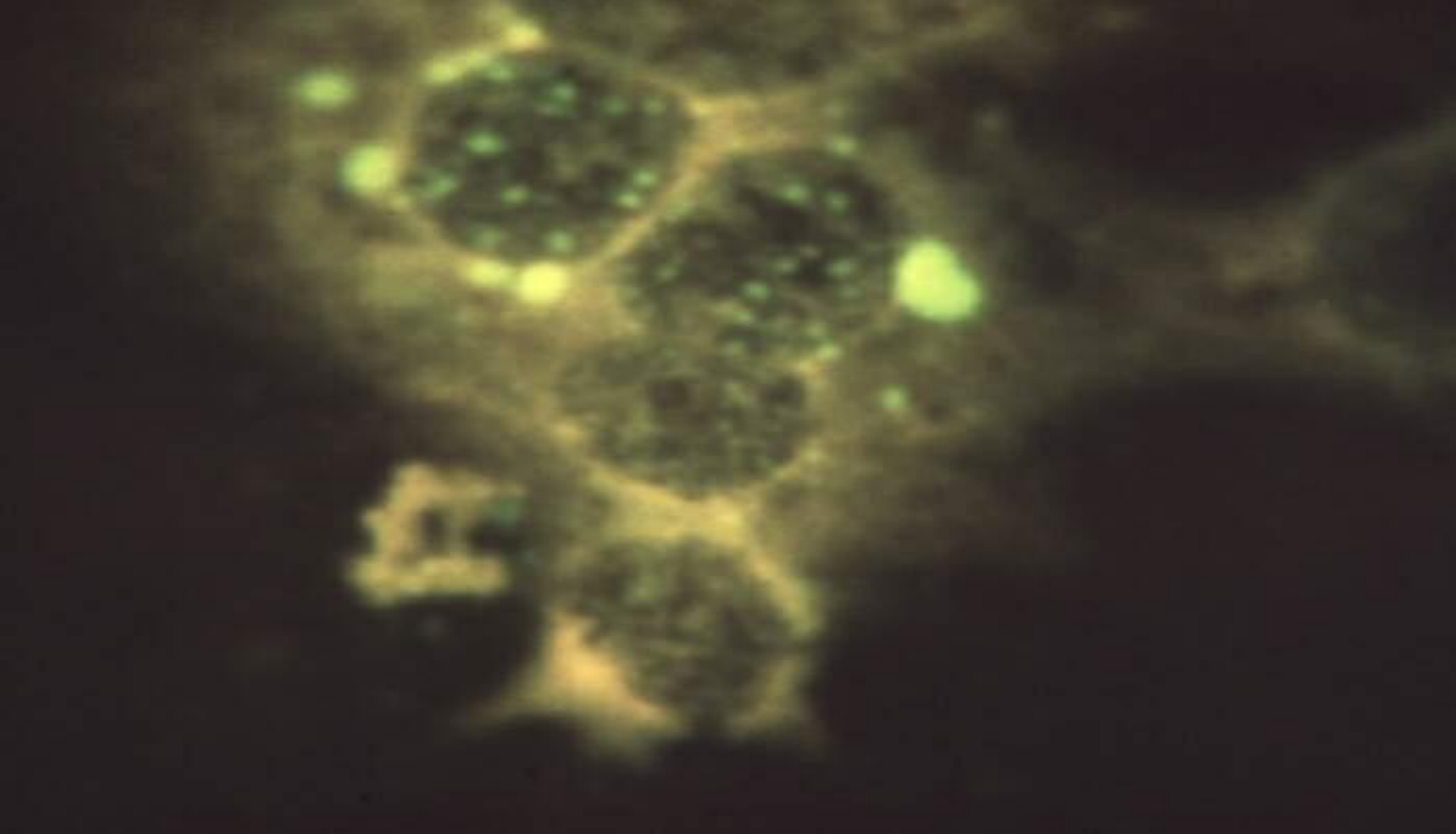
- Коревая экзантема характеризуется поэтапностью высыпаний:
- в 1-й день – на лице, шее,
- во 2-й день – на туловище, руках и бедрах,
- На 3-й день – голени и стопы
- Элементы сыпи склонны к слиянию с проявлением кровоизлияний (петехии)
- Характерен конъюнктивит
- Возможно развитие пневмонии
- Может проявляться диарея

Иммунитет

- Вирус-нейтрализующие антитела выявляют примерно с 4-го дня высыпаний
- После перенесенной коревой инфекции – стойкий иммунитет
- У лиц с нарушением Т-клеточного иммунитета болезнь протекает крайне тяжело (ВИЧ-инфицированные, онкология)
- Через 10-12 лет после перенесенного заболевания может развиться ПСПЭ (подострый склерозирующий панэнцефалит)

Профилактика и лечение

- Средства специфической терапии отсутствуют
- Для специфической профилактики применяется живая аттенуированная коревая вакцина (в РФ из штамма **Л16**), а также комплексная вакцина **MMR** (против кори, эпидемического паротита и краснухи)
- Нормальный донорский иммуноглобулин может предотвратить развитие тяжелой клинической картины заболевания



зоны локализации вирусного антигена
обладают зеленоватым свечением (метод
флюоресцирующих антител).