Микробиология 20.09.96.

Возбудители ОРВИ (острых респираторных инфекций)

 ОРЗ вызывается многими возбудителями: их около 200. Среди них есть прокариоты: бактерии, микоплазмы, хламидии. Диагноз острых респираторных вирусных инфекций ставит уже врач. Терапевты уже дифференцируют по клинической симптоматике, какое это ОРЗ: вирусное или бактериальное. Среди возбудителей ОРВИ: вирусы гриппы, парагриппа, риновирусы, реовирусы и т.д. Известно около 200 возбудителей ОРВИ. Только лабораторным методом можно доказать что заболевание вызвано вирусом гриппа и т.д. Даже в период эпидемии каждый 10-й диагноз грипп является ошибочным, в неэпидемический период число ошибок достигает 30-40%.

ГРИПП (от франц. grippe - схватывать, предложено врачом Сабажем в 19 веке). Синоним итальянское инфлуенца.

 Вирусная природа гриппа было доказана в 1933 году. Английский ученый Смит и соавторы выделили от больного ОРЗ вирус. В нашей стране двумя выдающимися учеными А.А.Смородинцевым и Л.А.Зильбером в 1940 году был выделен другой вирус гриппа который отличался от вируса выделенного в 1933 году. В 1974 году был открыт еще один вирус гриппа. В настоящее время известно 3 вируса гриппа обозначаемых А,В,С. Все те неисчислимые бедствия которые приносит грипп связаны с вирусом гриппа А. Вирус гриппа В также периодически вызывает подъемы заболеваемости, но это не так страшно, как эпидемии и пандемии, вызываемые вирусом гриппа А.

 Вирус гриппа А, изучен вплоть до субмолекулярного уровня. Все вирусы гриппа содержать РНК, в центре частиц вируса находится рибонуклеопротеид, который состоит из 8 фрагментов - 8 генов. 1-6 гены кодируют каждый синтез одного белка, а 7-8 гены кодируют по 2 белка; итого 10 белков кодирует геном вируса гриппа. Снаружи РНП покрыт белковой оболочкой, а еще снаружи покрыты суперкапсидов. Суперкапсид вируса гриппа состоит из липопротеиновой мембраны, тех клеток в которых размножался вирус (так как выходит из клетки путем отпочкования). Интересно, что если разные вируса гриппа А размножаются в разных клетках их поверхности могут значительно различаться. В суперкапсид встроены 2 белка - фермента. Они встроены в виде шипов:

1. гемагглютинин 500-600 шипов. Этот фермент имеет сродство к мукопротеидным рецепторам клеток, то есть он с ними реагирует и вирус адсорбируется на поверхности чувствительных клеток. Такие рецепторы есть на поверхности эритроцитов. Следствие адсорбции вируса на эритроциты является гемагглютинация. Отсюда метод индикации вируса: взять кровь и добавить каплю жидкости содержащей вирус: через 1.5 минуты наблюдаем есть агллютинация или нет. Если вируссодержащую жидкости раститровать и к каждому разведению добавить эритроциты, мы определим количество вируса А. При наличии иммунных сывороток к известным антигенам мы вируссодержащую жидкость смешивает с сывороткой: гомологичные антитела связывают с гемагглютинином и наблюдается реакция торможения гемагглютинации. К настоящему времени известно что вирус гриппа имеет несколько видов гемагглютинина. У вирусов гриппа человека известно 4 антигенных типа гемагглютинина (обозначается Н). Известные следующие антигенных варианты: Н1( с антигенными вариантами 1,2,3), Н2(с антигенными вариантами 1,2,3) Н3(с антигенными вариантами 1,2,3).
2. нейраминидаза между шипами гемагглютинина. Нейраминидаза - это фермент расщепляющей нейраминовую кислоту, а она входит в группу сиаловых кислот, которые находятся в клеточных мембранах. Роль нейраминидаз - участие в созревании клетки, но не помощь в проникновении и выходе из клеток. У вирусов гриппа А человека известно 2 антигенных варианта типа нейраминидазы N1 N2.

 Внешне вирус выглядит как морской еж - это сферическое образование где - то 100 нм в диаметре, покрытое шипами.

 Антигенные свойства вируса гриппа А.

 У вирусов гриппа известно несколько антигенов: один антиген это S-антиген, он связан с рибонуклеопротеидом, то есть внутренний антиген. По S-антигену вирусы гриппа легко разделяются на вирусы гриппа А, гриппа В, гриппа С. Антигенный перекресток тут невозможен, так как имеется строгая антигенная специфичность В учебнике сказано что у вируса гриппа есть V-антиген, а на самом деле так обозначают поверхностные антигены: сюда входят гемагглютинин и нейраминидаза. Известны следующие типы вируса гриппа:

1. вирус гриппа А с антигенами Н0N1
2. вирус гриппа А с антигенами H1 N1. Появился в 1947 году, проциркулировал 10 лет (до 1957 года), на 20 лет исчез, вновь появился в 1957 году и циркулирует до сих пор.
3. H2 N2 появился в 1957 году проциркулировал 10 лет и исчез.
4. H3N2 появился в 1968 году, циркулирует до сих пор.

 Вирус гриппа Н0N1 был открыт в 1933 году, и циркулировал до 1947 года и исчез и уже 50 лет его никто его не выделяет сейчас.

Таким образом, вирус гриппа А, которые вызывает заболевание сейчас может быть 2-х видов. Когда были выяснены эти обстоятельства, выяснилось что вирус циркулировал какое-то время, вызвал эпидемию и исчез в 1957 году, потому что появился новый вирус отличающие по 2-м антигенам и по гемагглютинину и по нейраминидазе. Это был пандемия: переболело 2/3 населения Земли. Исчез этот вирус, но в 1968 году была опять эпидемия. Возник новый вирус, отличающиеся по антигену Н. Таким образом, обнаруживается закономерность: возникновение нового вируса зависит от формирования иммунитета у людей. Чем больше отличается новый вирус от предыдущего, тем выше заболеваемость. Эта закономерность дает как теоретическое обоснование, как действовать чтобы не допускать таких подъемов заболеваемость.

 Изменчивость вируса гриппа А. Изменчивость вируса гриппа обусловлена двумя генетическими процессами:

1. генетический шифт возникает в результате полной смены гена и обусловлен обменом генов при одновременной репродукции в клетке двух вирусов гриппа
2. антигенный дрейф - изменение антигенного состава, без полной замены антигена. Внутри антигена происходят небольшие изменения. В основе антигенного дрейфа лежат точечные мутации гена, а как следствие изменения антигена.

Типы инфекций. Существует три типа инфекций:

1. продуктивная инфекция: вирус адсорбируется, проникает, репродуцируется и выходит. Клетка при этом разрушается. Если это происходит в организме, то возникают тяжелые заболевания.
2. Бессимптомная инфекция: скорость репродукции небольшая. Клетки страдают меньше и на уровне организма заболевание течет бессимптомно, но заболевший является источником инфекции
3. латентная инфекция: этот тип инфекции пока исследования только на клеточных культурах in vitro. Имеет ил место этот тип инфекции в организме человека не известно.

Оказывается после проникновения вируса, когда освобождается РНП он прикрепляется к ядру клетки и так существует в клетке. РНП для клетки чужеродная структура, а наследственность клетки консервативна, то есть не будет терпеть внутри себя что-то инородное, но, тем не менее, РНП почему-то существует внутри клетки. РНП передается клеточному потомству. Считается что 20 летний провал вируса связан именно и этим механизмом.

 ЗАБОЛЕВАНИЯ ВЫЗЫВАЕМЫЕ ВИРУСОМ ГРИППА: известно 2 пандемии гриппа: первая - испанка в 18-20 гг. нашего века, пандемия в 1957 году. Во время нее от гриппа умерло 20 млн. человек. Вирус гриппа и возбудители ОРЗ сокращают среднюю продолжительность жизни приблизительно на 10 лет.

 Грипп - антропоноз. Вируса гриппа человека вызывают заболевания только у человека (имеются лишь сообщения что повышение заболеваемости гриппом у людей повышается заболеваемость ОРЗ у животных). Путь заражения - воздушно-капельный. Вирус не устойчив во внешней среде.

Ворота инфекции - верхние дыхательные пути. Вирусы гриппа имеют сродство к призматическому эпителию верхних дыхательных путей. При репродукции клетки страдают от незначительных нарушений до некроза клеток. Скорость репродукции вируса очень высокая и за 2-3 часа популяция вирусов на несколько порядков возрастает. Поэтому инкубационный период гриппа короткий. На первых стадиях заболевания изменения дегенеративно-дистрофические. Воспаление не возникает. Если в эти ранние периоды развивается пневмония, то она опять же проходит без яркой воспалительной реакции. Поздние бронхиты и пневмонии чаще развиваются при присоединении бактериальной инфекции. Если исследовать секционный материал людей погибших от гриппозной пневмонии, то всегда обнаруживается при микроскопии стафилококки, таким образом, это, как правило, микст-инфекции.

ОСЛОЖНЕНИЯ ПРИ ГРИППЕ:

1. интоксикация: температура 39-40, обусловлена или самими вирусными частицами или осколками вируса. Значительно изменяется стенка сосудов с повышением проницаемости (геморрагии), поэтому в остром периоде противопоказана баня.
2. Со стороны ЦНС: за счет действия вирусных белков, за счет действия нейротропных вирусов.

МЕХАНИЗМЫ ПРОТИВОВИРУСНОЙ ЗАЩИТЫ. Главную роль в выздоровлении и защите от гриппа принадлежит антителам против антигенов и ферментов вируса. Иммунитет при гриппе напряженный, типоспецифический. Ингибиторы альфа бета и гамма - реагируют активным центром с гемагглютинином и вирус не может адсорбироваться на клетке. Наличие и количество ингибитора входит в генотип человека, являясь его индивидуальной особенностью. Следующий механизм защиты - системы интерферона. Бывают интерфероны альфа, бета и гамма. В норме интерферонов у человека нет, интерферон начинает вырабатываться клеткой, когда она или поражается вирусом или стимулируется каким-либо индуктором. Способность продуцировать интерферон тоже заложена в генотипе человека.

 ЛАБОРАТОРНАЯ ДИАГНОСТИКА.

Существует три основных метода:

1. экспресс диагностика: иммунофлюресцентный метод, ИФА. Метод иммунофлюоресценции: больному в носовой ход вводится шлифованное стекло и делается легкий соскоб. Потом стекла обрабатывают люминесцирующими сыворотками и если в клетке есть вирусный антиген, антитела буду с ним реагировать и мы увидит свечение.
2. Вирусологический. Берут смыв из носоглотки больного, заражают куриный эмбрион, после инкубации проверяют наличие вируса по реакции гемагглютинации, титр вируса определяют в реакции торможения гемагглютинации.
3. серодиагностика. Диагностическим критерием является нарастание титра антител. Это ретроспективный метод.

ЛЕЧЕНИЕ: одним их эффективных методов лечения гриппа является применение противогриппозных сывороток. Это лошадиные сыворотки, получаемые путем гипериммунизации гриппозной вакциной. Полученную сыворотку лиофильно сушат, смешивают с сульфаниламидными препаратами и применяют интраназально. Может вызывать аллергическую реакцию, поэтому сейчас используют противогриппозные гамма-глобулины. Используют также интерферон интраназально, что особенно эффективно в начальной стадии заболевания. Применяют также препараты подавляющие репродукцию вируса ремантадин, рибоверин и др.

ПРОФИЛАКТИКА ГРИППА: академик Беляков пришел к выводу что самым надежным является вакцинация. На данный момент существуют:

1. живая гриппозная вакцина (разработанная Смородинцевым) вводится интраназально
2. убитая вакцина - содержит вирусы, обработанные формалином
3. субвирионная вакцина, содержит выделенный из вирусных частиц гемагглютинин.
4. Синтетическая вакцина, содержит синтезированный химическим путем гемагглютинин.