

INFEKCIJE VIRUSA INFLUENCE, POLIOVIRUSA I KOKSAKI VIRUSA U HUMANOJ POPULACIJI

Mr Ph Stajić Jelena

- ▶ Familija Picornaviridae obuhvata 6 rodova od kojih su tri značajna za humanu medicinu: Enterovirus, Rhinovirus i Hepatovirus
- ▶ Picornavirusi zauzimaju važno mesto u istoriji virusologije
- ▶ Ulazna vrata za Picornaviruse su gornje partije respiratornog i digestivnog trakta
- ▶ Enterovirusi se primarno umnožavaju u sluzokoži farinksa, limfnom tkivu tonzila i Pajerovih ploča. Oni zatim dalje prodiru u krv i dospevaju do ciljnih organa u kojima dovode do patoloških promena
- ▶ Ovoj porodici pripada određen broj seroloških različitih virusa ali sličnih po morfološkim, biohemijskim i fiziološkim osobinama
- ▶ Oni izazivaju čitav spektar oboljenja od blagih respiratornih infekcija-prehlada, gripoznog stanja, febrilnih stanja sa digestivnim tegobama, zapaljenja mekih moždanica, miokarditisa, herpangine, pleurodinija, hepatitisa i ospe po koži do dečije paralize a nisu retke ni inaparentne infekcije izazvane ovim virusima
- ▶ Otporni su na etar i organske rastvarače
- ▶ Rhinovirusi se zbog njihove velike osetljivosti na niske vrednosti ph (< 6) umnožavaju u ćelijama nazofarinksa gde uzrokuju zapaljenske promene
- ▶ Picornavirusi daju različite vidove kliničkih manifestacija što zavisi od tipa virusa, tkivnog tropizma i osetljivosti na niske vrednosti ph.

- ▶ Enterovirusi pored lokalizovanih i blagih infekcija dovode do generalizovanih infekcija u kojima su zahvaćeni CNS (paralitični poliomijelitis, aseptični meningitis, encefalitis) ili kardiovaskularni sistem (miokarditis, perikarditis, endokarditis)
- ▶ Rhinovirusi izazivaju blage, lokalizovane infekcije respiratornog trakta koje se klinički manifestuju kao kijavica ili prehlada
- ▶ U dijagnostici infekcija koristi se postupak izolovanja virusa preko kulture ćelija majmunskog i humanog porekla
- ▶ Poliovirusi se mogu izolovati iz ždrela u prvim danima oboljenja i iz fecesa do 30 dana od početka bolesti
- ▶ Coxsackievirusi i echovirusi se izoluju iz brisa ždrela i fecesa u toku infekcije a kod obolelih od meningitisa i iz likvora
- ▶ Coxsackievirusi B se retko izoluju kod obolelih od miokarditisa zato što se simptomi bolesti javljaju nekoliko nedelja posle inicijalne infekcije
- ▶ Neki coxsackievirusi grupe A ne mogu da se kultivišu u kulturi ćelija, već se mogu izolovati samo preko novorođenih miševa
- ▶ Serološka dijagnostika enterovirusnih infekcija i rinovirusnih infekcija je otežana zbog velikog broja serotipova virusa
- ▶ Od svih picornavirusa uspešna vakcina je napravljena samo od poliovirusa pri čemu se primenjuju dve vakcine, inaktivisana i atenuisana vakcina
- ▶ Svi picornavirusi imaju slična morfološka svojstva

Picorna virusi značajni za humanu medicinu

Rod Enterovirus	
Poliovirus	3 tipa
Coxsackievirusi grupa A	23 tipa
Cosackievirusi grupa B	6 tipova
Echovirusi	31 tip
Neklasifikiovani humani enterovirusi	4 tipa
Rod Rhinovirus	
Humani Rhinovirusi	Preko 100 tipova
Rod Hepatovirus	
Hepatitis A virus	1 tip

- U porodicu picornaviridae spadaju:
 1. Genus Enterovirus (humani enterovirusi od A do D i poliovirus)
 2. Genus Parechovirus (humani parechovirusi)
 3. Genus Rhinovirus (humani rhinovirusi-A i B rhinovirusi ljudi)
 4. Genus Hepatovirus
 5. Genus Aphtovirus i Genus Cardiovirus (manje značajni za ljude)

▶ Enterovirusi i parechovirusi

▶ Obuhvataju viruse koji pretežno naseljavaju intestinalni trakt kičmenjaka

▶ Obuhvataju :

1. Tri antigenski različita tipa poliovirusa 1,2,3

2. 23 serološka tipa coxsackie A virusa

3. 6 serološka tipa coxsackie B virusa

4. Echoviruse

5. humane enteroviruse

▶ Razlikuju se od virusa iz drugih genusa porodice Picornaviridae:

1. po svojoj otpornosti u kiseloj sredini (zato se mogu naći u digestivnom traktu)

2. Po osobini da u prisustvu katjona pokazuju otpornost na inaktivaciju dejstvom visokih temperatura

3. Replikacija im se može inhibirati sa 2-alfa-hydroxybenzyl-benzimidazolom

▶ Svi enterovirusi pokazuju slična morfološka svojstva, sličnu patogenezu, imaju slične biološke karakteristike ali se razlikuju po afinitetu za ciljne ćelije i organe u kojima proizvode patološki proces

▶ Infekcija se prenosi peroralno sem pojedinih serotipova coxsackie A virusa koji se prenose respiratornim putem i enterovirusa serotip 70 koji izaziva hemoragični konjuktivitis pa se prenosi direktnim kontaktom ili preko zagađenih instrumenata i pribora

▶ Inkubacija varira 2-35 dana, najčešće 7-14

▶ Primarna replikacija se odvija u limfoidnom tkivu orofarinksa i creva

▶ Najčešće infekcija protiče asimptomatski, a virusi se izlučuju stolicom

- ▶ Samo u malom procentu infekcija dolazi do prodora virusa u krv
- ▶ Razmnožavaju se u ćelijama retikuloendotelnog sistema i sekundarno inficiraju brojne organe
- ▶ Enterovirusi u prirodnim uslovima uglavnom inficiraju ljude
- ▶ Infekcija se najčešće javlja u letnjem periodu
- ▶ Ulazna vrata za enteroviruse su gornji delovi respiratornog i gastrointestinalnog trakta
- ▶ Primarno mesto umnožavanja enterovirusa je sluzokoža i limfno tkivo tonzila, farinksa i Pajerovih ploča. Umnoženi virusi u ovim tkivima prodiru u krv, uspostavljajući primarnu viremiju putem koje dospevaju do ciljnih organa i tkiva za koje virus pokazuje poseban afinitet
- ▶ Najvažniji ciljni organi i tkiva za enteroviruse su:
 1. Mozak i kičmena moždina (poliovirusi, enterovirus 71)
 2. Meke moždanice (sv enterovirusi)
 3. Mišići (koksakivirusi)
 4. Miokard i perikard (koksakivirusi)
 5. Koža(nastanak akutnih egzantema-koksaki i ehovirusi)
 6. Pankreas (koksakivirus B)

- ▶ Najveći broj infekcija izazvanih enterovirusima protiču nezapaženo-inaparentne infekcije
- ▶ Manifestne infekcije su uvek akutne kod imunokompetentnih osoba a hronične i latentne infekcije se ne javljaju
- ▶ Posle ozdravljenja izlučivanje virusa putem fecesa može da perzistira i do dva meseca
- ▶ Sekretorna antitela prisutna na ulaznim vratima mogu da spreče pojavu infekcije a serumska antitela sprečavaju viremiju i širenje virusa do ciljnih tkiva i organa
- ▶ Kliničko ispoljavanje infekcije izazvanih enterovirusima zavisi od:
 1. tipa virusa
 2. tkivnog tropizma
 3. infektivne doze
 4. ulaznih vrata
 5. starosti i imenskog statusa inficirane osobe

- ▶ **POLIO VIRUS**

- ▶ ime je dobio po bolesti koju može da izazove kod čoveka
- ▶ izaziva teško infektivno oboljenje, poliomyelitis anterior acuta, morbus Heine Medin, odnosno dečiju paralizu
- ▶ inkubacioni period varira od 1-35 dana
- ▶ kratak inkubacioni period se javlja kod infekcija koje zahvataju gornje delove respiratornog i digestivnog trakta dok je duži period karakterističan za infekcije u kojima je zahvaćen CNS

- ▶ nije osetljiv na etar, hloroform, žučne soli, razne organske rastvarače
- ▶ stabilan je u kiselj sredini pa prolazi želudačnu barijeru bez oštećenja
- ▶ spada u viruse koji se mogu duže zadržati u spoljnoj sredini i na sobnoj temperaturi
- ▶ enterovirusi su indikatori fekalnog zagađenja u sanitarnoj virusologiji
- ▶ niske temperature ga konzervišu, čuvan na -70 °C ostaje aktivan i posle nekoliko godina
- ▶ ne može se liofilizovati
- ▶ veoma je osetljiv na UV zrake
- ▶ za dezinfekciju se koristi 0,1% formalin i oksidaciona sredstva
- ▶ poliovirus se razmnožava u citoplazmi zaražene ćelije
- ▶ dokazana su 3 serološka tipa polio virusa: tip 1, 2 i 3 koji su prilično stabilni i među sobom se mogu razlikovati neutralizacionim testom
- ▶ svi sojevi poseduju zajednički grupni antigen S(solubilni)
- ▶ prvobitno su dokazana dva antigena N (nativni) i H (grejni)
- ▶ u toku bolesti javljaju se prvo antitela za H antigen ali i prva iščezavaju, a posle preležane bolesti ostaju samo antitela za N antigen praktično doživotno), danas je izdvojeno nekoliko antigena

- ▶ na osnovu tip-specifičnih antigena D i C poliovirus je podeljen u 3 tipa (1,2 i 3)
- ▶ u prirodnim uslovima polio virus inficira uglavnom ljude
- ▶ prenosi se direktno ili indirektno od osobe na osobu
- ▶ ulazna vrata su usta a primarno mesto umnožavanja je limfno tkivo ždrela i tankog creva (Peyerove ploče i limfne žlezde)
- ▶ iz organizma virus se izlučuje preko sekrecije ždrela i fecesom
- ▶ posle primarnog umnožavanja u tonzilama i limfnom aparatu creva virus se širi limfnim putem do dubokih žlezda vrata i mezenterijalnih žlezda odakle prodire u krv i nastaje viremija, putem krvi širi se do CNS-a
- ▶ retko se dešava prodor virusa u CNS
- ▶ Paralize su češće i teže kod odraslih osoba nego kod dece pod uslovom da te osobe nisu pre toga zaštićene vakcinacijom, niti prebolelom subkliničkom ili blagom kliničkom infekcijom
- ▶ U najtežem paralitičkom obliku bolesti polio virus zahvata prednje rogove kičmene moždine gde se nalaze neuroni koji inervišu voljnu muskulaturu pri čemu ih virus uništava i manifestuje se pojavom trajnih mlitavih paraliza ekstremiteta
- ▶ Izuzetno retko zahvata produženu moždinu i kranijalne živce
- ▶ Veoma retko može doći do encefalitisa ali zato znatno češće dolazi do meningitisa

- ▶ Infekcija u najvećem broju slučajeva prolazi neprimetno-subklinički
- ▶ Više od 90% inficiranih osoba ne pokazuje nikakve simptome
- ▶ Samo 1-2% slučajeva zahvaćen je CNS. Najčešće se tada bolest manifestuje kao serozni meningitis (neparalitički oblik bolesti)
- ▶ Mnogo ređe dolazi do prave paralitičke bolesti-dečje paralize
- ▶ Najteži je bulbarni oblik poliomielitisa
- ▶ Inkubacija poliomielitisa iznosi 1-2 nedelje
- ▶ Najčešći je abortivni oblik poliomielitisa koji može da prođe nezapaženo ili se javlja povišena temperatura, glavobolja, slabost, malaksalost, gripozni sindrom sa digestivnim tegobama. Oporavak je brz
- ▶ Kod neparalitičkog poliomielitisa javljaju se još i simptomi meningitisa-serozni meningitis. Bolesnik se oporavi za 7-10 dana. Oporavak je bez posledica. Izuzetno retko može preći u paralitički poliomielitis
- ▶ Paralitički poliomielitis sa oštećenjem neurona prednjih rogova kičmene moždine dovodi do trajnih paraliza ekstremiteta-najčešće nogu. I pored izvesnog oporavka u toku prvih nekoliko nedelja od nastanka bolesti, paralize ostaju trajno
- ▶ Posle prebolelog poliomijelitisa pojedine osobe mogu nedeljama osećati bolove i malaksalost

- ▶ Imunitet
- ▶ Infekcija polio virusom ostavlja trajan i solidan imunitet ali je on vezan za tip virusa-tipiski specifičan imunitet
- ▶ Epidemiološka iskustva su pokazala da infekcija i vakcinacija tipom 2, delimično izaziva imunitet i prema tipu 1 i prema tipu 3 ovog virusa
- ▶ Većina ljudi evropsko-balkanskog područja u ranom detinjstvu stiće imunitet protiv polio virusa-najčešće posle inaparentne infekcije
- ▶ Pasivni imunitet se od majke prenosi transplacentarno pa je prvih meseci života novorođenče zaštićeno antitelima koje je dobilo za vreme intrauterinog života(ukoliko majka poseduje ova antitela)
- ▶ Ispitivanja su pokazala da pasivni imunitet prenet od majke koja je prebolela infekciju poliovirusom traje duže i solidniji je nego imunitet od majke koja samo je redovno vakcinisana i revakcinisana protiv ove virusne bolesti
- ▶ Za izolaciju virusa u prvim danim bolesti se može uzeti bris guše a u daljem toku bolesti i rekonvalescenciji uzima se stolica ili eventualno rektalni bris
- ▶ Kod obolelih sa simptomima meningitisa može se uzeti likvor i poslati na laboratorijsku dijagnostiku radi izolacije virusa ali ovaj virus se relativno teško može dokazati u likvoru
- ▶ Bolesnički materijal za izolaciju virusa šalje se zamrznut, u termos boci na temperaturi lomljenog leda. Ne sme se u kratkom vremenskom periodu naizmenično zamrzavati i odleđivati

- ▶ Protiv dečije paralize postoji mrtva vakcina (SALK) i živa vakcina (Sabin)
- ▶ Mrtva vakcina je polivalentna. Daje se intradermalno. Preporučuje se za vakcinaciju imunodeficitarnih osoba. Spravljena je od polio virusa koji je umnožen u ćelijama bubrega majmuna a zatim je ubijen (inaktivisan) formalinom
- ▶ Živa vakcina je monovalentna. Daje se peroralno imitirajući prirodan put infekcije. Dobija se atenuacijom virulentnih sojeva polio virusa.
- ▶ Živa vakcina snažnije i duže podstiče imunološki sistem vakcinisanog od mrtve. Vakcinalni soj virusa posle aplikacije žive vakcine preko usta nastavlja da se razmnožava još neko vreme imitirajući tok prirodne infekcije. Zato živa vakcina dovodi do jačeg humoralnog i celularnog imuniteta a izaziva i lokalni imunitet u digestivnom traktu
- ▶ U našoj zemlji se primenjuje živa Sejbinova (Sabin) vakcina
- ▶ Vakcinacija se vrši od trećeg meseca života i daje se peroralno i to pojedinačno svaki od tri atenuisana tipa polio virusa- u tri doze u razmaku od oko 6 do 8 nedelja. Obično se daje prvo tip 2 jer on stimuliše izvestan imunitet i prema tipovima 1 i 3. zatim se vrši redovna revakcinacija sa sva tri serološka tipa polio virusa-tripl vakcina. Prva revakcinacija je godinu dana posle vakcinacije, a posle toga revakciniše se u razmacima od nekoliko godina
- ▶ Vakcinacija protiv dečije paralize ne treba da se obavlja leti jer se u letnjim mesecima deca i odojčad često zaraze drugim enterovirusima koji mogu da interferišu sa vakcinalnim sojem polio virusa
- ▶ Zahvaljujući vakcini protiv dečije paralize sva vakcinisana deca stižu imunitet u prvoj i drugoj godini života bez ikakvog rizika da obole od paralitičko oblika poliomielitisa
- ▶ Zahvaljujući redovnim vakcinacijama i revakcinacijama poliomielitis je praktično eradiciran

- ▶ Infekcije polio virusom bile su proširene svuda u svetu. U umerenom području južne hemisfere češće se bile od januara do aprila, U umerenom području severne hemisfere češće su bile leti i u ranu jesen
- ▶ U uslovima visokog higijenskog standarda virus se širi manje uspešno i ljudi se inficiraju u kasnijim godinama kada infekcije ovim virusom izazivaju mnogo teže oblike oboljenja
- ▶ Rezervoar zaraze su osobe koje boluju od bilo kog oblika poliomijelitisa kao i kliconoše
- ▶ Izvor zaraze je nazofaringealni sekret i stolica
- ▶ Virus se prenosi preko sveže kontaminisanih predmeta, namirnica, vodom za piće, prljavim rukama, kapljicama.
- ▶ Ovaj virus izolovan je i iz muva
- ▶ Kod imunodeficitarnih osoba infekcija ovim virusom protiče klinički netipično i praćena je visokim letalitetom. Zato se oni trebaju obavezno vakcinisati mrtvom vakcinom
- ▶ **Coxsackie virusi**
- ▶ Dele se na grupu A koja ima 23 tipa i grupu B koja ima 6 tipova virusa
- ▶ **OSOBINE**
- ▶ Nisu osetljivi na etar, hloroform, žuč, žučne soli i razne organske rastvarače
- ▶ Stabilni su u kiseloj sredini
- ▶ Veoma su otporni prema spoljašnjim uticajima i mogu se nešto duže održati u spoljnoj sredini i na sobnoj temperaturi
- ▶ Niske temperature ih konzervišu (zato se čuvaju u laboratorijama na temperaturama od -20°C do -70°C)
- ▶ Osetljivi su na Ultraljubičaste zrake

- ▶ Otporni su prema etanolu i mnogim drugim dezinficijensima u koncentracijama u kojima se ta sredstva uobičajeno koriste
- ▶ Veoma su osetljivi već prema 0,1% HCL
- ▶ Za razliku od polio virusa, koksaki virusi su patogeni za bebi-miševe
- ▶ Koksaki virusi se razmnožavaju u citoplazmi zaraženih ćelija prema kojima imaju tropizam
- ▶ Antigenska građa coxsackie virusa je kompleksna jer sadrže zajedničke, grupno specifične i tipski specifične antigene
- ▶ Neki tipovi coxsackie virusa poseduju hemaglutinine za humane eritrocite O grupe
- ▶ PATOGENOST
- ▶ Koksaki virusi su rasprostranjeni po svetu i uglavnom inficiraju ljude
- ▶ Prenose se direktno ili indirektno od jedne osobe na drugu
- ▶ Ulazna vrata su usta, a primarno mesto razmnožavanja virusa je u ždrelu i tankom crevu (tonzile, limfne žlezde, Peyerove ploče)
- ▶ Iz organizma izlučuju se preko sekrecije ždrela i preko fecesa odakle se mogu i izolovati
- ▶ Klinička slika nakon infekcije koksaki virusima kod čoveka može ići od sasvim blagih oboljenja do bolesti koje se mogu letalno završiti. Ovi virusi zahvataju mnoge organe ili organske sisteme.
- ▶ Prodorom virusa u krv nastaje viremija a virus se širi do organa i tkiva prema kojima ima tropizam

- ▶ Koksaki virusi izazivaju razna oboljenja kod ljudi a u tome postoje razlike između tipova virusa grupe A i grupe B
- ▶ Koksaki A grupa virusa može da izazove sledeće simptome i sindrome:
 1. **Vezikularni stomatitis i herpanginu-** jedan je od najčešćih simptoma koje izaziva grupa A
 2. **Aseptični meningitis**
 3. **Infekcije gornjih delova respiratornog trakta**
 4. **Makulozni egzantem**
 5. **Limfonodularni faringitis**
 6. **Sindrom nazvan „bolest nogu, ruku i usta“**
- ▶ Koksaki B grupa virusa izazivaju sledeće simptome:
 1. **Aseptični meningitis-**uzrokuju svih 6 tipova grupe B podjednako često
 2. **Epidemijske mijalgije i pleurodinije**
 3. **Miokarditis kod novorođenčadi, dece i odraslih i perikarditis**
 4. **Makulozni egzantem**
 5. **Respiratorne infekcije i herpangine**
 6. Postoje navodi u literaturi da coxsackie B4 virus može dovesti do diabetes mellitus-a ali one nisu potpuno dokazane

- ▶ U patogenezi postoje dokazi za dva moguća načina delovanja virusa:
- ▶ **Direktni citocidni i imunopatološki**
- ▶ Direktni citocidni efekat se povezuje sa virusnom proteazom 2A koja razara distrofin, glavni protein srčanog mišića
- ▶ Hepatitis je retka manifestacija infekcije pojedinim serotipovima ovog virusa
- ▶ U vezi sa coxsackie virusom se dovodi bolest hroničnog zamora
- ▶ Infekcije izazvane koksakivirusima često protiču nezapaženo(inaparentne infekcije). Manifestne bolesti variraju od blagih do teških, nekada i smrtonosnih.
- ▶ Kliničke manifestacije kod čoveka:
 1. **herpangina ili vezikularni stomatitis**-najčešće izazvan virusima coxsackie A grupe, a ređe virusima B grupe. Ovaj težak faringitis praćen je visokom temperaturom, teškim opštim stanjem, povraćanjem, bolovima u stomaku i lokalno u faringsu i na mekom nepcu, pojavom sitnih mehurića, koji brzo prelaze u bolne ulceracije. Obično se javlja kod dece
 2. **Aseptični meningitis** najčešće izazivaju coxsackie B virusi ali i virusi iz coxsackie A grupe. Bolest je praćena glavoboljom, mukom, povraćanjem, ukočenošću vrata, povišenom temperaturom, ponekad i grčevima. Infekcije coxsackie virusom A7 mogu da izazovu paralize(uz meningitis). Meningitis izazvan coxsackie B virusima praćen je često mialgijama. Aseptični meningitis se ne retko javlja u epidemijama. Obično dolazi do potpunog ozdravljenja za nedelju do dve, osim ako je udružen sa encefalitisom i kod odojčadi, kada dolazi do trajnih neuroloških sekvela.
 3. **infekcije gornjih delova respiratornog trakta** daju kliničku sliku poznatu kao „običan nazeb“. Najčešće ih uzrokuju virus coxsackie A21. Uz povišenu temperaturu javljaju se kataralna zapaljenja gornjih delova respiratornog trakta. Ponekad klinička slika može da liči na gripozni sindrom a u nekim slučajevima je praćen i digestivnim tegobama

4. **Egzantem-osip** po koži može biti makulozan, makulopapulozan ili vezikulozan

5. **Mialgije (bronholmska bolest)** se često javlja epidemijski i izazivaju ga coxsackie B virusi. Uz povišenu temperaturu, glavobolju i bolove u svim mišićima javljaju se i bolovi u grudima (pleurodinije) kao i bolovi u trbuhu. Pleurodinije se često dijagnostifikuju kao pleuritis ili kao akutni abdomen

6. **Miokarditis i perikariditis** uzrokuju coxsackie B virusi. Nastaje kod novorođenčadi gde se može završiti i smrću ali i kod dece i odraslih. Bolest prati cijanoza, dispnea, tahikardija, uz vidljive promene na EKG-u

- ▶ Imunitet posle coxsackie virusnih infekcija je dugotrajan, ali tipski specifičan. Novorođenče je često zaštićeno pasivnim imunitetom stečenim od majke
- ▶ **Prirodni imunitet u našoj sredini stiće se još u dečijem uzrastu**
- ▶ Na samom početku bolesti u laboratoriji se može poslati nazofaringealni ispirak, bris farinksa, stolica i eventualno krv. Nakon sledećih nedelja šalje se isključivo stolica
- ▶ Ako se radi o seroznom meningitisu bolesnički materijal za izolaciju i identifikaciju virusa je likvor
- ▶ Kada se virus izoluje iz likvora on je sigurno etiološki agens meningitisa
- ▶ Ali ako se izoluje i identifikuje iz brisa ispirka ždrela i iz stolice da bi se proglasio uzročnikom bolesti potrebno je da postoji i serološka potvrda rezultata izolacije i identifikacije
- ▶ Kod miokarditisa, mialgija, pleurodinije, i egzantema kao bolesnički materijal se uzima stolica

Kod herpangine i infekcija gornjih delova respiratornog trakta za izolaciju i identifikaciju virusa uzima se bris i ispirak nazofaringsa.

- ▶ Indirektna serološka dijagnoza postavlja se neutralizacionim testom čime se dokazuje i tip virusa koji je izazvao bolest. Za dokazivanje IgM i IgG antitela koristi se ELISA test
- ▶ Direktna detekcija virusnog antigena i virusnog genoma moguća je imunofluorescentnim testom, tehnikama hibridizacije sa ili bez PCR metode.
- ▶ **S obzirom na veliki broj serotipova, ne daje se vakcina protiv ovih virusa.**
- ▶ **EPIDEMIOLOGIJA**
- ▶ Infekcije koksaki virusima se javljaju širom sveta; naročito su česte u sredinama sa nižim higijenskim standardima i leti kod nas.
- ▶ Rezervoar infekcije su oboleli i kliconoše.
- ▶ Virusi se izlučuju sekrecijom ždrela, stolicom pa i mokraćom; mogu se naći u otpadnim vodama
- ▶ Prenose se raznim predmetima hranom, vodom, odnosno direktno i indirektno od osobe na osobu.
- ▶ Novorođenčad obolela od miokarditisa inficiraju se od majke. Česte su manje epidemije izazvane ovim virusima.
- ▶ Leti, pogotovo u sredinama sa lošim higijenskim uslovima javljaju se inaparentne infekcije ili letnja febrilna oboljenja uz prateće digestivne tegobe. Imunitet se na taj način stiče već u dečijem uzrastu

▶ VIRUSI INFLUENZAE A I B

▶ Spadaju u porodicu Orthomyxoviridae koja ima 3 roda virusa:

1. Genus Influenza A virus koji obuhvata virus influenzae tip A
2. Genus Influenza B virus koji obuhvata virus influenzae tip B
3. Genus Influenzae C virus koji obuhvata virus influenzae tip C

▶ Virus influenzae tip C je morfološki veoma sličan virusima influenzae A i B, antigenski je veoma stabilan u odnosu na viruse influenzae A i B, ređe izaziva bolest koje se javljaju obično kao sporadične infekcije kod dece a povremeno i odraslih i blaže su po kliničkoj slici i toku od onih izazvanih virusima influenzae A i B. Ređe izaziva manifestnu bolest.

▶ Virus influenzae A postoji kod ljudi ali izaziva oboljenje i kod životinja i ptica i izaziva obično veće epidemije ili pandemije gripe.

▶ Virus influenzae B izaziva samo bolest ljudi

▶ Influenca (grip) je najčešća epidemijska bolest savremenog sveta. Povremeno se javlja u većim ili manjim epidemijama. U mnogim delovima sveta epidemije nastaju redovno, jednom godišnje. Ali zabeleže su i pandemije gripe, koje su zahvatile sve kontinente

▶ Najviše je proučavan i proučen virus influenzae A ali on stalno menja antigenski sastav pri čemu nastaju novi podtipovi odnosno nove varijante virusa. Drugi problem sastoji se u stalnom epidemijskom i pandemijskom potencijalu ovog virusa. Pandemije su nastajale posle pojave novog podtipa virusa za koji ne postoji imunitet u populaciji

- ▶ Virus influenzae B je antigenski stabilniji od tipa A. On je izazivao samo epidemije ali manje po obimu u odnosu na Tip A.
- ▶ Svetska zdravstvena organizacija je još 1947. godine počela po svetu da organizuje mrežu laboratorija, takozvane „Influenca centre SZO“ sa obavezom da vrše nadzor influence. Ovi centri vrše dijagnostifikovanje i prate kretanje influence na svojim teritorijama i doprinose otkrivanju novih podtipova i varijanti virusa influenzae A odnosno novih varijanti virusa influenzae B. Ovim je omogućeno da se na vreme uoči kretanje i širenje influence određenog tipa, podtipa i varijante i da se blagovremeno pripremi i primeni odgovarajuća vakcina.
- ▶ Poslednjih decenija prikupljena su nova saznanja o virusu influence. Utvrđena je njegova građa sa aspekta molekularne biologije i objašnjeno je i nastajanje novih podtipova i varijanti virusa.
- ▶ Opisana je pojava antigenskih pomeranja-shift odnosno većih promena površinskih antigena virusa influenzae A-hemaglutinina (H) i neuraminidaze (N). Takve promene nastaju na jednom ili na oba površinska antigena. Protumačena je i pojava antigenskih pomicanja (drift) odnosno manjih i postepenih antigenskih promena koje su posledica izmena u nizu aminokiselina.
- ▶ Oformljena su shvatanja da se antigenim drift-ovima koji nastaju i kod virusa influenzae A i kod virusa influenzae B stvaraju nove varijante virusa. Varijante poseduju i tip A i tip B ovog virusa. Podtipove ima samo tip A virusa influenzae. Dokazano je da se jedino virus influenzae tip A može naći i u nekim životinjama (svinje, konji) i pticama (kokoške, patke, ćurke, fazani, prepelice) dok tip B ne postoji u životinjama. Izveden je zaključak da podtipovi virusa influenzae A nastali kao rezultat antigenog shift-a nisu posledica promena po tipu mutacije nekog humanog virusa nego nastaju rekombinacijom između humanog virusa i virusa koji se nalazi u životinjama i pticama.
- ▶ Danas se različiti sojevi virusa influenzae obeležavaju imenom soja, mestom izolacije virusa, laboratorijskim brojem i godinom prvog pojavljivanja dotičnog virusa u populaciji.
- ▶ U raznim vremenskim periodima pa sve do danas registrovana su 4 podtipa virusa A:
- ▶ A0, A1, A2 i A2H*K*

- ▶ Po građi i strukturi virusa moguće je navesti samo okvirne podatke o hemijskom sastavu virusa influenzae. Virion sadrži:
 - ▶ 1% RNK, 70-75% proteina, 20-24 % lipida i 5-8 % ugljenih hidrata
 - ▶ Virus influenzae je osetljiv na UV zrake, etar i razne organske rastvarače, formaldehid, fenol i druga sredstva koja denaturišu belančevine.
 - ▶ Svoju infektivnost gubi zagrevanjem na 50°C za nekoliko minuta.
 - ▶ Pri frakcioniranim , postepenim povećavanjem temperature prvo se gubi infektivna moć virusa i sposobnost razmnožavanja, zatim sposobnost elucije (neuraminidazna aktivnost), pa hemaglutinacije (H antigen), antigenost i konačno imunogenost.
 - ▶ Virus influenzae je relativno stabilan pri temperaturi 0°C (zadržava infektivnost više nedelja).
 - ▶ Virus influenzae poseduje više strukturnih polipeptida koji su antigeni:
1. **Nukleokapsidni protein-antigen**-javlja se u jednom od tri antigenska oblika na osnovu koje je i izvršena podela virusa influenzae na tipove A, B i C
 2. **P-protein (P1 i P2)** je najveći virusni protein. Virus influenzae sadrži tri P proteina. Smatra se da je uključen u proces sinteze virus-specifične mesendžer RNK za vreme replikacije virusa u ćeliji
 3. **M protein** (membranski-matriks-protein) je najmanji strukturni protein virusa
 4. **Hemaglutinin (HA ili H)** je glikoprotein vezan za površinu spolnog omotača virusa. Uloga hemaglutinina je da pričvrsti virusnu česticu za receptorko mesto na površini ćelije domaćina u inicijalnom stadijumu infekcije (viropeksa). Hemaglutitin se vezuje i za receptore na eritrocitima izazivajući hemaglutinaciju. Podela humanog virusa influenzae na podtipove bazira se na različitim antigenским oblicima molekula hemaglutinina
 5. **Neuraminidaza (NA ili N).** Funkcija neuraminidaze nije još do kraja poznata. Delujući kao enzim na supstrat , neuraminidaza može da modifikuje ili da razori ćelijske receptore kojima je uspostavljena hemaglutinacija. Neuraminidaza podleže antigenским promenama koje se koriste za klasifikaciju virusa influence čoveka, ptica i konja

- ▶ **Prva tri antigena virusa influenzae su unutrašnji, a hemaglutinin i neuraminidaza su spoljašnji antigeni.** Zahvaljujući antigenskim promenama kojima su podložni spoljni antigeni, virus influenzae - naročito tip A virus može tako da menja svoj antigenski identitet, da specifični imunitet uspostavljen na jednu varijantu virusa predstavlja samo malu ili nikakvu zaštitu protiv druge varijante istog virusa. Zbog ovih antigenskih varijacija influenza nastavlja da postoji kao velika epidemijska bolest čoveka.
- ▶ Virus influenzae spada u viruse respiratornog tropizma tj to je virus koji ima afinitet prema ćelijama sluzokože respiratornog trakta. Nespecifičnu odrambenu ulogu koju ima mukus u respiratornom traktu, virus savladava uz pomoć neuraminidaze a za ćelije respiratornog epitela vezuje se pomoću hemaglutinina. Prodiranjem u ćelije površinskog epitela respiratorne sluzokože (prizmatične ćelije sa trepljama) gde mu je mesto primarnog umnožavanja, virus započinje svoju replikaciju.
- ▶ Virus se širi per continuitatem. I pored izraženih opštih simptoma bolesti, viremija nastaje samo izuzetno retko. Virus se izlučuje iz organizma preko respiratornih sekreta (odakle se može i izolovati).
- ▶ Izvor infekcije je obolela osoba, a virus se širi kapljičnim putem, a ulazna vrata su gornji respiratorni putevi.
- ▶ Šireći se per continuitatem na donje delove respiratornog trakta virus influenzae može dovesti do primarne virusne pneumonije(intersticijalna ili bronhopneumonija, sa karakterističnim krvavim ispljuvkom).
- ▶ Međutim mnogo češće pošto izaziva oštećenje trepljastog epitela i deskvamaciju ćelija respiratorne sluzokože virus otvara put sekundarnoj bakterijskoj infekciji. Kao komplikacija influence, česte su sekundarne bakterijske pneumonije. Ove pneumonije su češće od primarnih virusnih pneumonija.
- ▶ Ponekad je virusna infekcija respiratornog trakta povezana sa pratećim promenama na EKG i EEG. Opisani su slučajevi virusnog encefalitisa, uglavnom među mlađom decom i povremena pojava virusnog meningitisa u toku nekih epidemija influence što se može smatrati komplikacijom u toku osnovne bolesti.
- ▶ Inkubacija influence je **vrlo kratka i iznosi 1-3 dana**, što verovatno zavisi od veličine infektivne doze.

- ▶ Bolest počinje naglo, povišenom temperaturom, groznicom, opštom slabošću, glavoboljom, bolovima u mišićima, suvim kašljem. Povišena temperatura kontinuiranog tipa traje 3-4 dana. Simptomi bolesti mogu da variraju što zavisi od vrste i soja virusa koji je izazvao infekciju. Bolesnik ozdravi za 5-7 dana, najčešće bez komplikacija.
- ▶ Međutim mogu se javiti i komplikacije koje su ponekad uzrok smrti naročito kod starih osoba i hroničnih bolesnika
- ▶ Najčešća komplikacija influence je **pneumonija izazvana bakterijama**. Ako temperatura traje duže od 4 dana, ukazuje na bakterijsku superinfekciju. U tom slučaju kašalj, koji je na početku blag, postaje sve jači i traje nekoliko nedelja. Može se javiti dispnea, cijanoza, i teško opšte stanje bolesnika koje ponekad dovede i do letalnog ishoda. Iz bolesničkog materijala se najčešće izoluje: Staphylococcus aureus, Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae a ređe neke Gram negativne bakterije.
- ▶ Kod odojčadi virus influenzae može da uzrokuje krup ili opstruktivni laringotraheobronhitis ali i primarnu virusnu (gripoznu) pneumoniju. Ove pneumonije se mogu javiti i kod odraslih, pogotovo starih osoba. Primarne virusne pneumonije nastaju ranije u toku bolesti, od sekundarnih bakterijskih.
- ▶ Kliničke manifestacije i tok influence mogu znatno da se razlikuju od blagog oboljenja do fatalne virusne pneumonije.
- ▶ Infekcija influenza B virusom manifestuje se nešto blažim simptomima:
- ▶ Mialgija se ređe javlja, temperatura je niža, a često je prisutan rinitis. Bolest traje kraće - obično 3 dana.

- ▶ Nakon preležane influence najčešće nema posledica. Mogu se javiti:
- ▶ Neurološki simptomi (polineuritis), depresija, miozitis i mioglobinurija i Reye-ov sindrom. Reye-ov sindrom je opisan posle infekcije tipom B virusa influenzae ali može nastati i posle gripe izazvane tipom A ovog virusa. (počinje povraćanjem, gubitkom svesti, uz konvulzije, jetra je uvećana i funkcija joj je poremećena, uz jedva primetne znake encefalitisa postoji i edem mozga). Oboljenje se često javlja kod dece.
- ▶ U toku influence i posle nje komplikacije su češće kod starih osoba i hroničnih bolesnika. Kod dijabetičara su češće i teže pneumonije, traheobronhitis i bronhiolitis, a može nastati i ketoacidoza. Akutni virusni encefalitis se javlja obično kod mlađe dece i može se završiti letalno.
- ▶ Teratogeni efekat ovog virusa nije dokazan iako je potvrđena mogućnost transplacentarnog prolaza virusa a postoje i statistički podaci o većoj učestalosti kongenitalnih malformacija posle epidemija influence izazvanih tipom A virusa.
- ▶ Posle vakcinacije imunitet traje nekoliko meseci, a posle infekcije traje nešto duže. Trajanje imuniteta posle infekcije zavisi od više faktora:
 1. Od jačine inicijalne infekcije
 2. Od imunološke reaktivnosti organizma
 3. Od nastalih antigenskih promena hemaglutinina i neuraminidaze virusa influenzae koji uzrokuje infekciju i
 4. od pojave subkliničkih infekcija koje isto stimulišu stvaranje imuniteta.
- ▶ Kolektivni imunitet stečen prethodnim infekcijama, predstavlja prepreku širenju virusa influenzae.

- ▶ Imunitet kod influence je tipski specifičan i formira se samo protiv one varijante virusa koja je izazvala infekciju. Ovaj tipski specifičan imunitet vezan je za varijante virusa a delimično i za podtip virusa.
- ▶ Značajnu ulogu u imunitetu imaju sekretorna antitela IgA klase.
- ▶ Laboratorijska dijagnoza je usmerena u dva pravca:
- ▶ Direktno dokazivanje virusa u bolesničkom materijalu (najčešće izolacijom i identifikacijom)
- ▶ Određivanje specifičnih antitela u bolesničkim serumima (utvrđivanje njihovog titra, dinamike, praćene u parnim bolesničkim serumima, uzetim u razmaku od 14 dana , kao i dokazivanje klase antitela)
- ▶ Za izolaciju virusa uzima se bris guše ili nazofaringsa ali se kao najbolji bolesnički materijal pokazao ispirak guše obolelog. U ovako uzetom materijalu najviši titar virusa postoji drugog dana nakon pojave simptoma. Virus se može izolovati i dokazati od prvog do petog dana od početka bolesti, ali je materijal najbolje uzeti u prva tri dana od pojave simptoma.
- ▶ Nemoguće su bilo kakve mere izolovanja i ograničavanja širenja influence u populaciji zbog kratkog inkubacionog perioda influence, njene kontagioznosti i mogućnost brzih komunikacija među ljudima .
- ▶ Vakcinacija je danas najuspešniji metod za sprečavanja influence. Vakcinacijom je moguće smanjiti morbiditet ali ne može se postići eradikacija influence.
- ▶ S obzirom da imunitet nakon prirodne infekcije ne traje dugo, ne može se očekivati da imunitet posle vakcinacije daje trajniju zaštitu. Postvakcionalni imunitet traje nekoliko meseci.
- ▶ Postoje dve vrste vakcina protiv influence:
 1. „mrtva“ (inaktivisana) i
 2. „živa“ (atenuisana).

- ▶ „Mrtve“-inaktivisane vakcine su napravljene od virusa umnoženog na embrionisanom kokošijem jajetu i prečišćenog centrifugiranjem na saharoznom gradijentu. Zatim se virus inaktivira formalinom, propiolaktonom ili nekim deterdžentom(kod vakcina koje ne poseduju pun virus). Neke od ovih vakcina sadrže kompletan virus (pune vakcine) a druge samo pojedine sastavne delove virusa (podeljene i podtipске vakcine). „Split“ vakcine se pripremaju od pulova virusa, inaktiviraju se kao i za mrtvu vakcinu a zatim se tretiraju deterdžentima radi suzbijanja virusnih čestica. Imuni odgovor je sličan kao kod vakcina sa celim virusom ali je manje nuspojava!
- ▶ VAKCINACIJA SE PREPORUČUJE STARIM OSOBAMA I OSOBAMA SA HRONIČNIM OBOLJENJIMA KARDIOVASKULARNOG I RESPIRATORNOG TRAKTA. TAKVE OSOBE TREBA DA SE VAKCINIŠU SVAKE GODINE.
- ▶ INTRAMUSKULARNO DAVANJE VAKCINE UZROKUJE MANJE LOKALNE REAKCIJE OD SUBKUTANE APLIKACIJE.
- ▶ „Žive atenuisane vakcine imaju potencijalnu prednost nad „ mrtvim“ vakcinama jer uzrokuju stvaranje i lokalnog imuniteta.
- ▶ SVE „ŽIVE“ VAKCINE IZAZIVAJU NEŠTO DUŽI IMUNITET OD MRTVIH!
- ▶ Upotreba interferona i egzogenog interferona u profilaksi i terapiji influence nije dala rezultate koji bi opravdali njegovu primenu u sprečavanju bolesti.
- ▶ U slučaju proizvodnje „žive,, vakcine protiv influence postoji značajan problem. Teško je postići podesnu atenuaciju vakcinalnog soja virusa u vremenu u kome je vakcina potrebna tj kada se već pojavi virus influence izmenjenog antigenskog oblika. Pre nego što se dokaže da je spravljena vakcina efikasna i da ne daje neželjene reakcije (ispitivanje na dobrovoljcima) virus se može ponovo antigeniski promeniti.

- ▶ Tretman influence svodi se na simptomatsko lečenje. Novija saznanja o mogućnosti davanja salicilata u akutnoj fazi influence čini frekventnijim nastanak Reye-ovog sindroma kod dece, nameće oprez kod davanja salicilata pogotovo deci.
- ▶ U cilju prevencije i terapije sekundarnih bakterijskih infekcija (pneumonija) praksa davanja antibiotika ima opravdanja pogotovo kod starih i hroničnih bolesnika. Međutim kod davanja antibiotika treba biti svestan da oni ne deluju kauzalno na virus nego deluju samo na sekundarne bakterijske infekcije ako ih ima. Svaki lekar treba da bude svestan činjenice da nekontrolisana primena antibiotika izaziva nastanak rezistentnih sojeva bakterija na ove moćne i efikasne lekove.
- ▶ Hemioterapeutik **Amantadin** je sintetski preparat koji deluje kauzalno sprečavajući razmnožavanje virusa influence A.
- ▶ Posebno efikasno deluje na podtipove A2 i A3.
- ▶ Ne deluje u slučaju infekcije virusom influence B.
- ▶ Lek ispoljava dejstvo u ranoj fazi razmnožavanja virusa, sprečavajući viropeksu i pogotovo penetraciju virusa u ćeliju. Najefikasnije deluje ako se da pre ekspozicije(smanjuje frekvencu infekcija) ili u fazi inkubacije (kliničku sliku i tok bolesti čini lakšim).
- ▶ Ne deluje na virus ptičjeg gripa H5N1
- ▶ Može dati neželjene neurološke simptome i gubitak koncentracije. Ovi simptomi se javljaju u prva 24 Sata od davanja leka
- ▶ Najveći problem u terapiji je potreba za ranim davanjem leka još u fazi inkubacije
- ▶ Rimantadin izaziva manje nuspojave od amantadina

- ▶ **Ribavirin**-sintetsko jedinjenje pokazalo se efikasno u sprečavanju replikacije mnogih virusa, na kulturi ćelija sprečava umnožavanje virusa influenzae tipa A i tipa B. Lek se dobro podnosi ali se smatra da deluje imunosupresivno pa zbog toga nije mnogo primenjivan u terapiji influence kod ljudi.
- ▶ Poslednjih godina pokušava se primena više antivirusnih jedinjenja u cilju postizanja njihovog sinergističkog delovanja. Sa ovakvim načinom lečenja svodi se na najmanju moguću meru nastanka rezistentnih sojeva virusa.
- ▶ Amantadin i ribavirin -smatra se da su inhibitori proteina M2, a Zanamivir i Oseltamivir su inhibitori neuraminidaze. Mogu se davati i kombinacije antivirusnih lekova i interferona.
- ▶ Najveće stručno opravdanje je u davanju antivirusne terapije starima, hroničnim bolesnicima i imunološki deficitarnim osobama koji iz bilo kog razloga ne mogu da prime vakcinu.
- ▶ Za vreme epidemije influence obično oboli 10-30 % stanovništva, a isti toliki procenat je inaparentno inficiran. Letalitet je srazmerno mali. U pandemijama nastalim usled pojave novog podtipa virusa , morbiditet i letalitet mogu biti veći.
- ▶ Virus influence A izaziva epidemije i pandemije pošto je antigenski veoma promenljiv, a tip B ovog virusa uzrokuje samo manje epidemije pošto je podložan manjim antigenkim varijacijama.

▶ ZAKLJUČAK

- ▶ INFLUENCA JE EPIDEMIJSKO OBOLJENJE KOJE POGAĐA SVE DOBNE SKUPINE I PO TOME SE RAZLIKUJE OD DRUGIH RESPIRATORNIH VIRUSNIH INFEKCIJA KOJE ČEŠĆE ZAHVATAJU DECU I OMLADINU.
- ▶ Epidemije se pojavljuju iznenada a dostižu vrhunac za nekoliko nedelja i iznenada prestanu.
- ▶ U poslednjih sto godina bile su četiri pandemije influence
- ▶ Opažanja pokazuju da virus influence A iz životinja i ptica može genetskom rekombinacijom ili/i adaptacijom da formira sojeve koji inficiraju ljude. Virusi influence životinja i ptica pomoću genetske rekombinacije sa humanim virusima postaju ne samo prenosivi na čoveka i prenosivi sa čoveka na čoveka , nego igraju značajnu ulogu kao rezervoar epidemijskih i pandemijskih sojeva virusa influence A u humanoj populaciji.
- ▶ Animalni i ptičiji sojevi virusa influence A nisu se često prenosili na čoveka a i kada su bili preneti izazivali su blage infekcije. Direktno prenošenje ptičjeg virusa influence A na čoveka opisano je u Hong Kongu prvi put sa vrlo virulentnim virusom H5N1 i teškom kliničkom slikom obolelih.

▶ LITERATURA

- ▶ Vera Jerant-Patić: Medicinska virusologija, Ortomedics, Novi Sad, 2007.
- ▶ Vladislav M. Varagić, Milenko P. Milošević; Farmakologija; XIX, prerađeno i dopunjeno izdanje; Elit medica, Beograd 2004.
- ▶ Tanja Jovanović, Ljubiša Marković; Virusologija, Medicinski fakultet Beograd, 2008.
- ▶ Emilija Dimić i Jovana Jovanović; Akutne infektivne bolesti, 3. Prerađeno izdanje- Medicinski fakultet, Novi Sad 2006.
- ▶ Milena Božić, Ljubiša Dokić, Svetlana Nikolić, Milorad Pavlović, Milan Šašić; Infektivne bolesti, Medicinski fakultet Beograd , CIBID, 2007
- ▶ Vesna Turkulov i Snežana Brkić; Infektivne bolesti, Medicinski fakultet Novi Sad, 2015.
- ▶ Josip Begovac, Dragomir Božinović, Miroslav Lisić, Bruno Baršić, Slavko Schonwald; Infektologija, Zagreb, 2006.