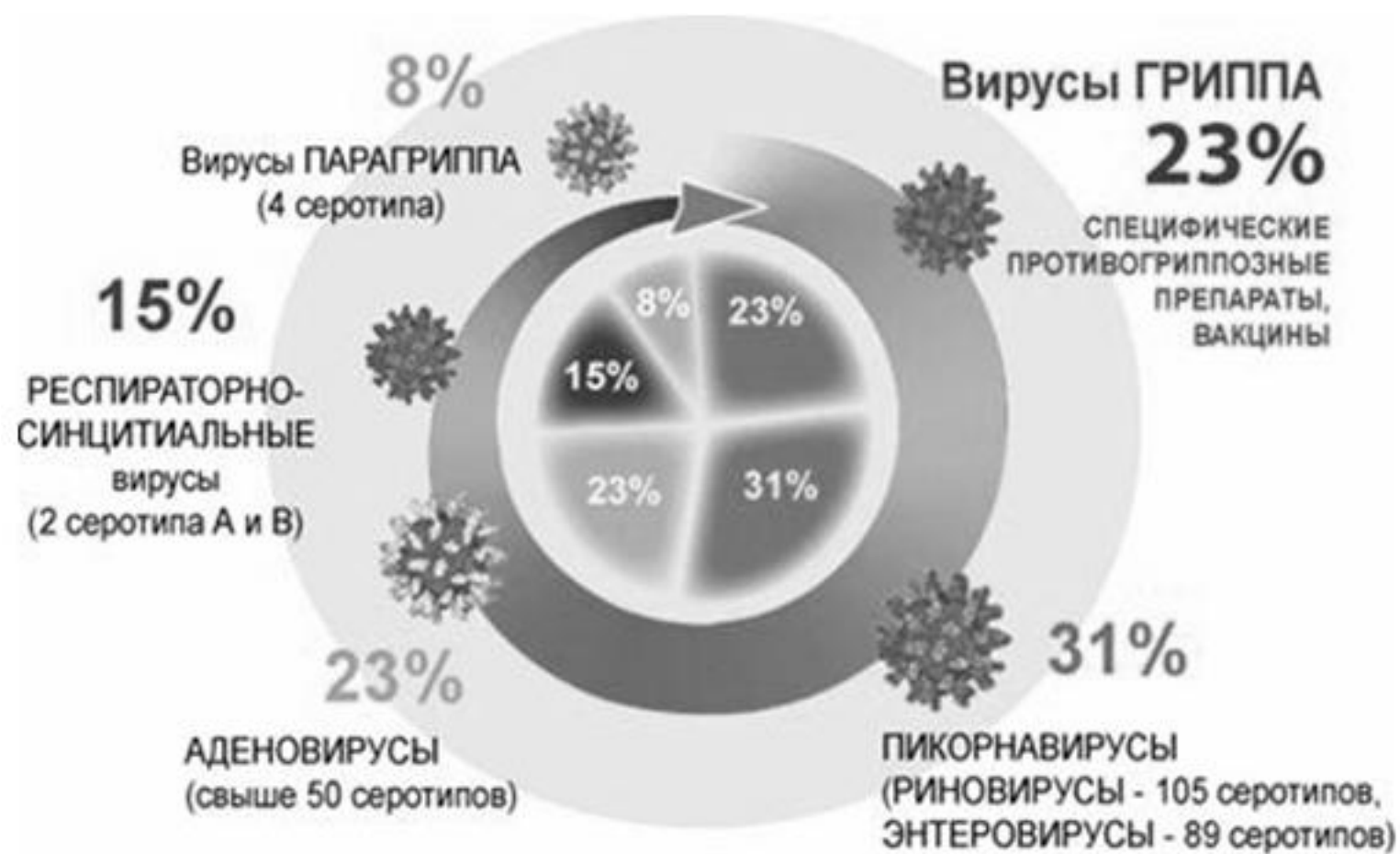


Ближневосточный респираторный синдром (БВРС, MERS). Грипп.

д.м.н., профессор И.А.Карпов

Минск 2015

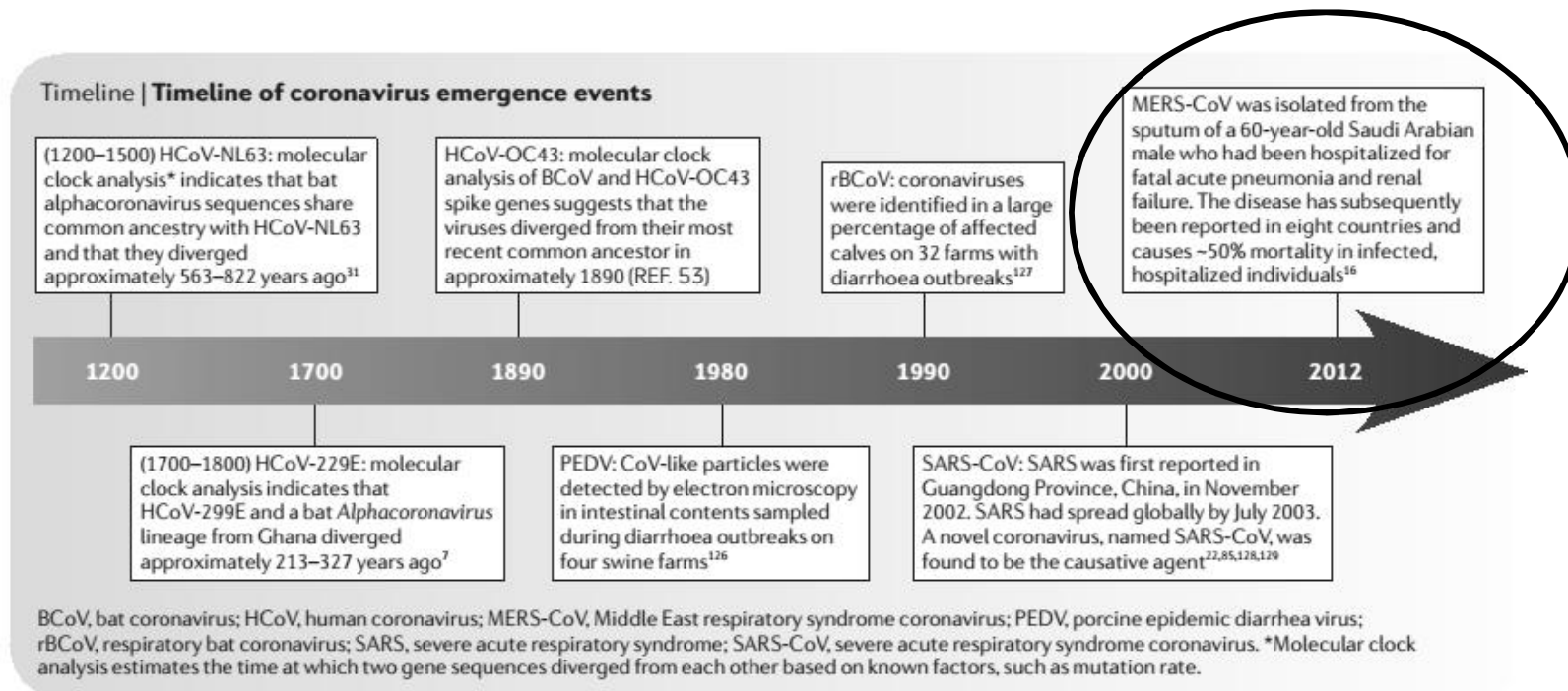


За прошедшее десятилетие

- ТОРС 2003
 - H5N1 1999- 2004 год и далее
 - Пандемический грипп 2009 год
 - H7N9 2013
 - Эбола 2014
 - MERS 2012-2015
-
- В настоящее время – послепандемический период

Коронавирусы

- 6 коронавирусов способны вызвать заболевание у человека:
 - HCoV-229E
 - HCoV-OC43
 - HCoV-NL63
 - HCoV-HKU1
 - SARS-CoV (severe acute respiratory syndrome coronavirus) – впервые описан в 2003 г. в Китае, летальность – 9%
 - MERS-CoV (Middle East respiratory syndrome coronavirus) – впервые описан в Саудовской Аравии в сентябре 2012 г., летальность ~ 40%



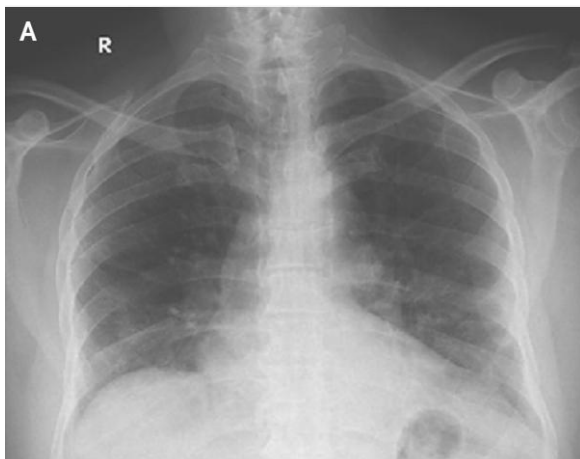
Isolation of a Novel Coronavirus from a Man with Pneumonia in Saudi Arabia

N Engl J Med 2012;367:1814-20.

Ali Moh Zaki, M.D., Ph.D., Sander van Boheemen, M.Sc., Theo M. Bestebroer, B.Sc.,
Albert D.M.E. Osterhaus, D.V.M., Ph.D., and Ron A.M. Fouchier, Ph.D.

Июнь, 2012 г.

- пациент 60 лет поступил в госпиталь в Джедахе, Саудовская Аравия
- лихорадка, кашель с мокротой, одышка в течение 7 дней
- прогрессирующие РДСВ и почечная недостаточность, смерть на 11 день
- клинически значимых патогенов не выделено



Р-грамма ОГК на момент поступления



Р-грамма ОГК два дня спустя

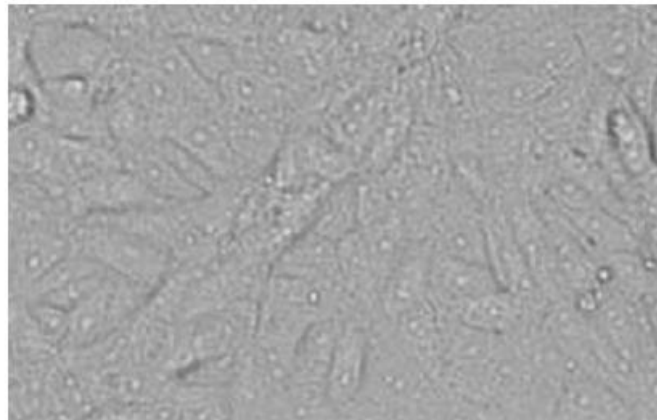
Isolation of a Novel Coronavirus from a Man with Pneumonia in Saudi Arabia

N Engl J Med 2012;367:1814-20.

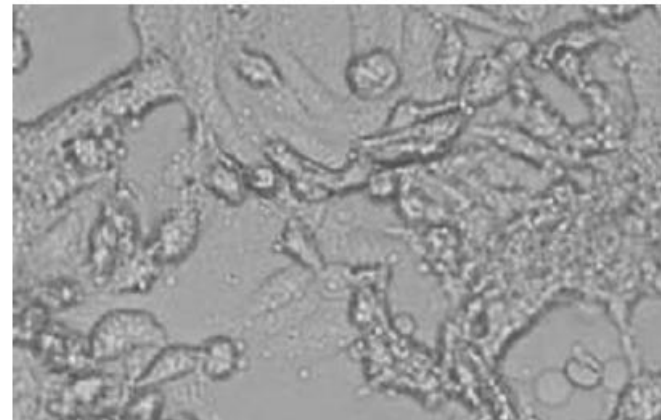
Ali Moh Zaki, M.D., Ph.D., Sander van Boheemen, M.Sc., Theo M. Bestebroer, B.Sc.,
Albert D.M.E. Osterhaus, D.V.M., Ph.D., and Ron A.M. Fouchier, Ph.D.

- вирусоподобный цитопатогенный эффект на клеточной культуре Vero
- ПЦР позволила выявить фрагмент, характерный для коронавирусов
- полногеномное секвенирование следующего поколения (NGS) супернатанта клеточной культуры – новый коронавирус (первоначально обозначен как HCoV-EMC/2012, затем – как HCoV-MERS)

Vero



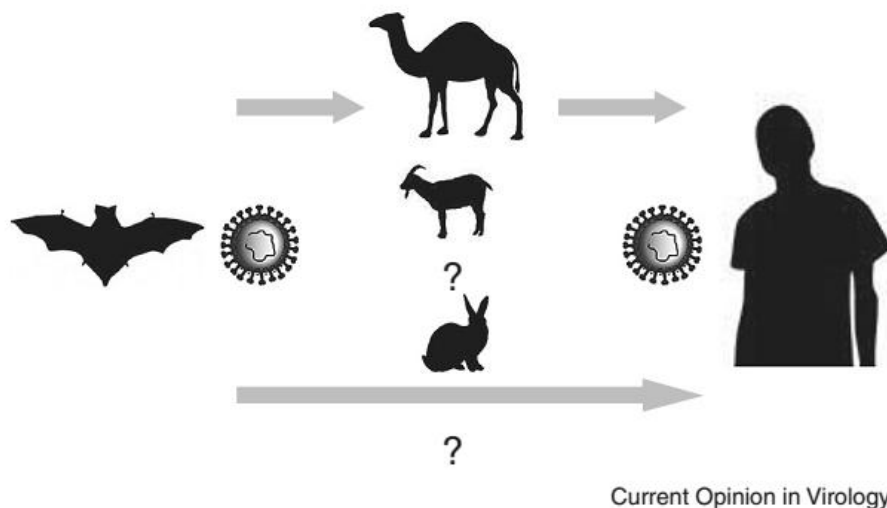
Vero HCoV-EMC



Ретроспективный анализ вспышки тяжелой респираторной инфекции неясной этиологии в Иордании в апреле 2012 г. – также HCoV-MERS!

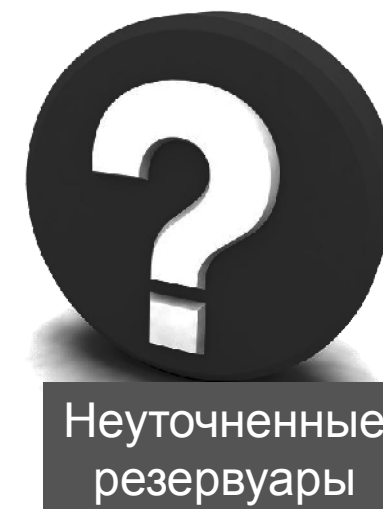
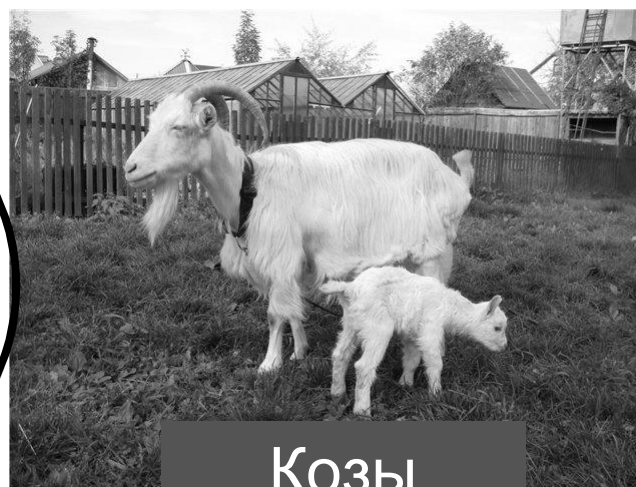
- апрель 2012 г. – 13 случаев пневмонии среди медперсонала в госпитале г. Эз-Зарка, Иордания (2 закончилось летально)
- несмотря на разнообразие используемых диагностических методов этиологию заболевания установить не удалось
- идентификация HCoV-MERS в Саудовской Аравии позволила ретроспективно исследовать серологически сыворотки реконвалесцентов в Иордании и образцы умерших пациентов методом ПЦР и выявить HCoV-MERS

Происхождение HCoV-MERS



- Источник большинства человеческих коронавирусов – летучие мыши
- HCoV-MERS имеет филогенетическое родство с коронавирусами летучих мышей *Pipistrellus* *Pipistrellus* - CoV-HKU4 и CoV-HKU-5

- промежуточными резервуарами и потенциальными источниками заражения для человека могут быть также:



Филогенез коронавирусов

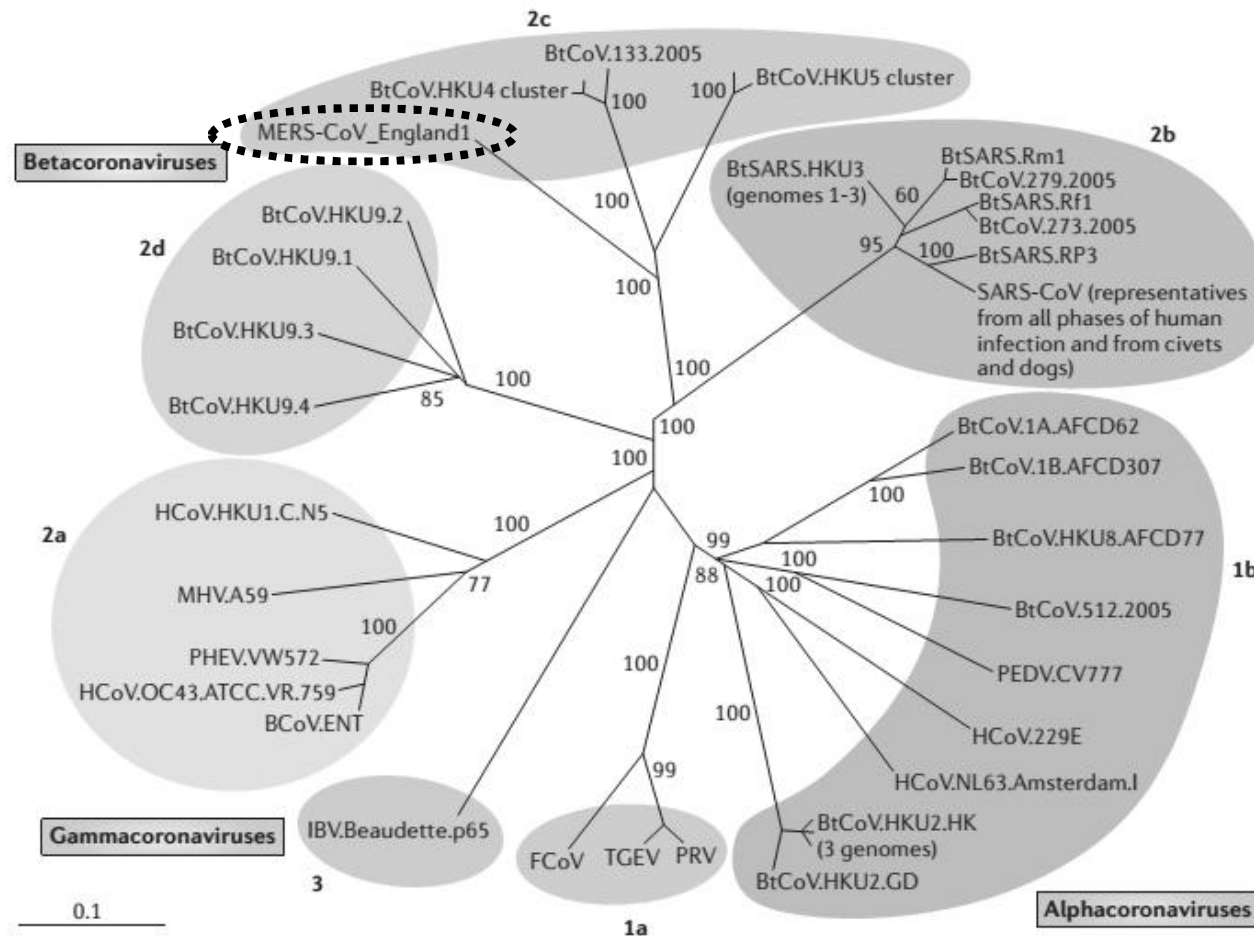


Figure 1 | **Whole-genome phylogeny of representative coronaviruses.** The full genomic sequences of 50 coronaviruses were aligned and phylogenetically compared. Three distinct phylogenetic groups are shown: alphacoronaviruses (green), betacoronaviruses (blue) and gammacoronaviruses (orange). This taxonomical nomenclature replaced the former group 1, 2 and 3 designations, respectively. Deltacoronaviruses are newly characterized and are not shown. Classic subgroup clusters are marked as 2a–2d for the betacoronaviruses and 1a and 1b for the alphacoronaviruses. The tree was generated using maximum likelihood with the PhyML package. The scale bar represents nucleotide substitutions. Only nodes with bootstrap support above 70% are labelled.

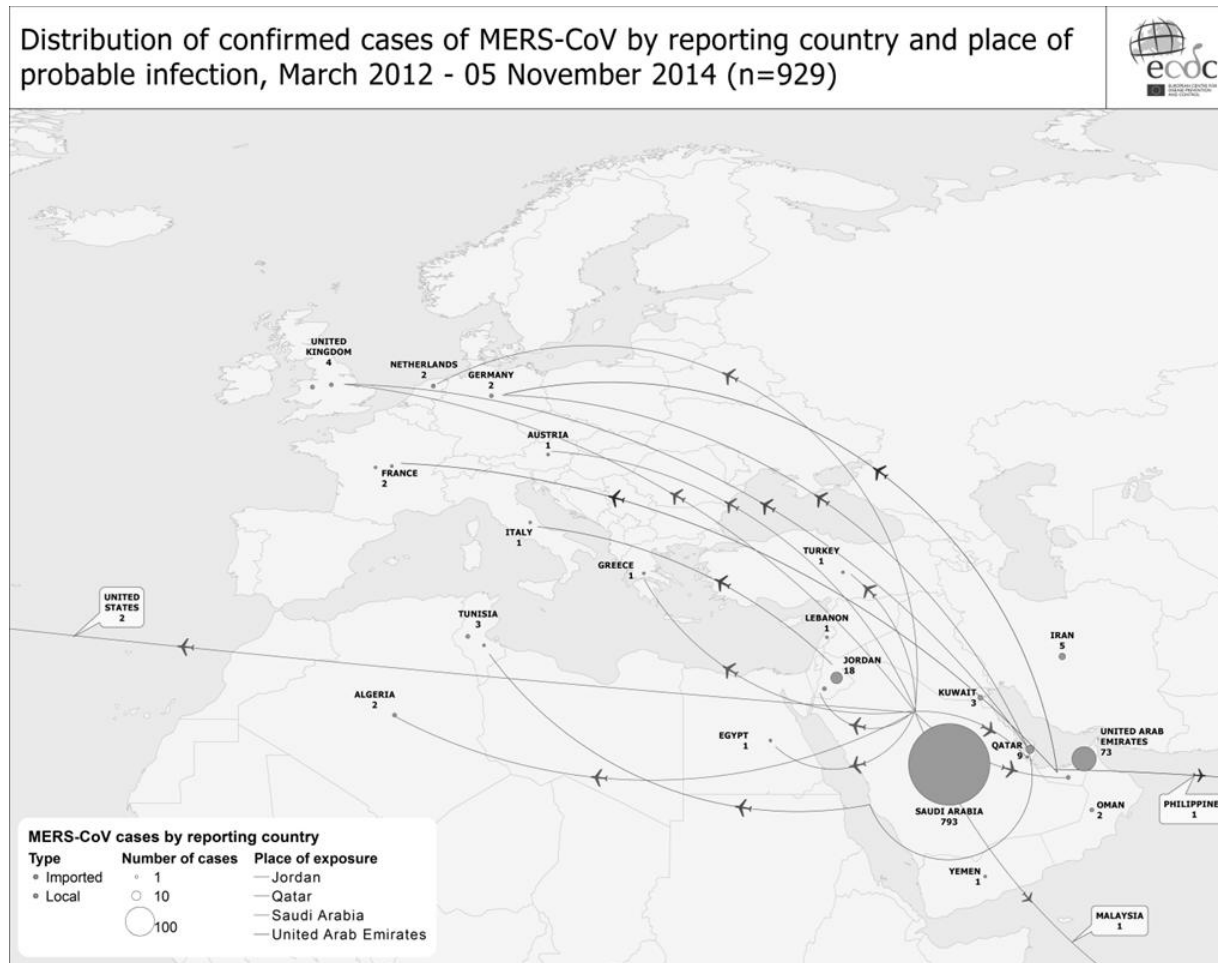
Регионы, эндемичные по БВРС



- Саудовская Аравия (>85% всех случаев)
- Объединенные Арабские Эмираты
- Катар
- Оман
- Иордания
- Кувейт
- Йемен
- Ливан
- Иран

Available at: <http://www.cdc.gov/coronavirus/mers/>

Импортирование БВРС в первоначально неэндемичные регионы



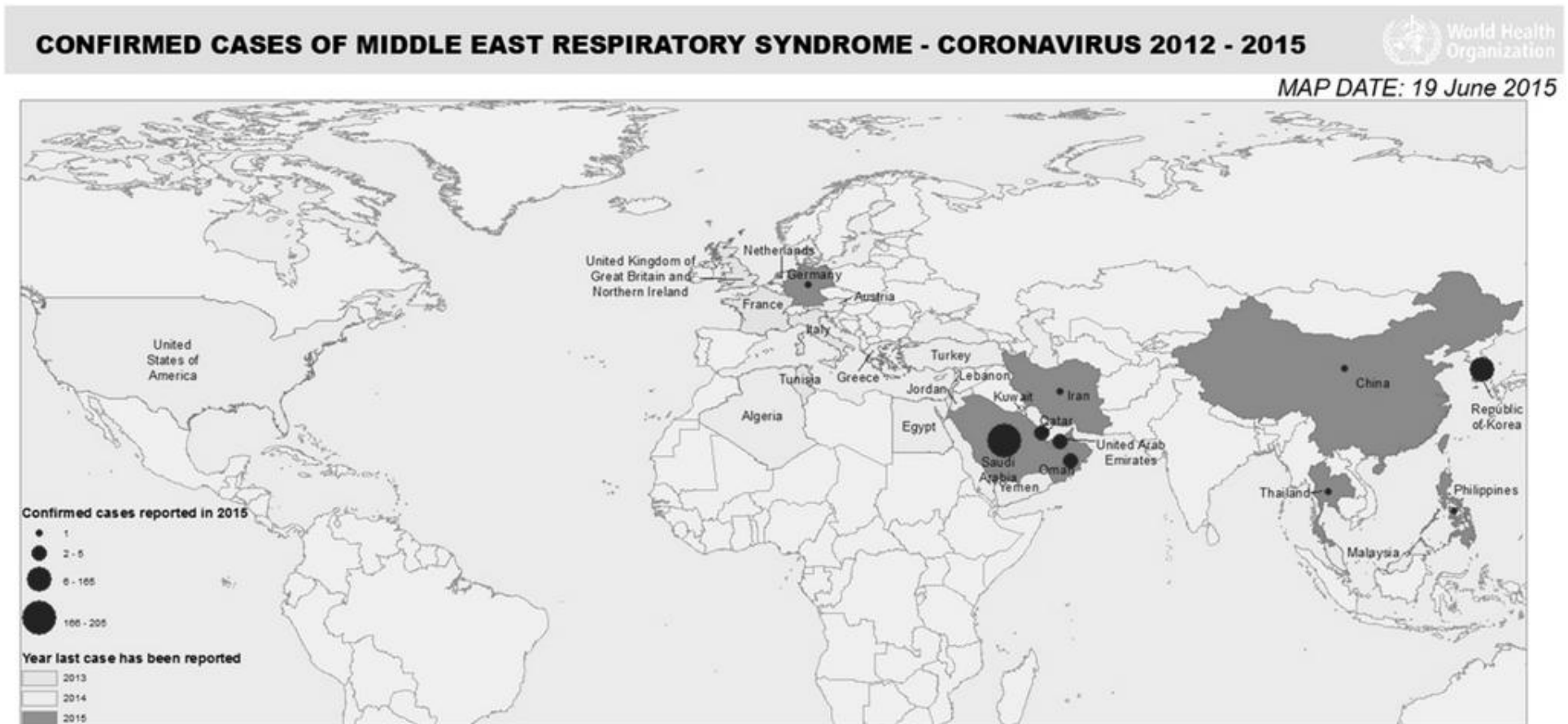
- Южная Корея
- Великобритания
- Франция
- Тунис
- Италия
- Малайзия
- Филиппины
- Греция
- Египет
- США
- Нидерланды....
(около 25 стран)

Available at: http://ecdc.europa.eu/en/press/news/layouts/forms/News_DispForm.aspx?List=8db7286c-fe2d-476c-9133-18ff4cb1b568&ID=1102

Эпидемиология БВРС

- пути передачи – достоверно не известны (воздушно-капельный? контактный? фекально-оральный?)
- резервуар в природе – одnogорбые верблюды
- большинство случаев заболевания – первичное инфицирование ОТ ЖИВОТНЫХ
- потенциальные пути инфицирования от животных:
 - прямой контакт с инфицированными животными и их биологическими жидкостями
 - употребление непастеризованного молока верблюдов
 - употребление в пищу термически недостаточно обработанного мяса верблюдов
- передача БВРС-КоВ от человека к человеку ограничена, большинство случаев зарегистрировано при тесных контактах:
 - в семьях заболевших пациентов
 - в стационарах при оказании медицинской помощи заболевшим пациентам без использования средств индивидуальной защиты

Ситуация в мире по БВРС на 19 июня 2015 г.



- всего по данным ВОЗ на 24.07.2015 – 1374 лабораторно-верифицированных случаев БВРС в мире
- 490 летальных исходов (35,5%)

Доступно: <http://www.who.int/emergencies/mers-cov/mers-cov-republic-of-korea-and-china-risk-assessment-19-june-2015.pdf?ua=1>



С мая 2015 г. вспышка БВРС
началась в Южной Корее



Текущая ситуация по БВРС в Южной Корее и
Китае на 24 июня 2015 года

Всего
подтверждено:
187

Южная
Корея: 186

Китай: 1

Летальный исход:
36 (18,1%)

<http://www.who.int/emergencies/mers-cov/en/>

Кто является подозрительным на наличие БВРС?

Лица с лихорадкой, кашлем и клиническими симптомами тяжелой пневмонии или острого респираторного дистресс-синдрома, подтвержденных физикально и/или рентгенологически, ПРИ УСЛОВИИ пребывания пациента в странах, эпидемиологически неблагополучных по БВРС, в предшествующие 14 дней до заболевания

Пациенты с острым респираторным заболеванием любой степени тяжести, которые в течение предшествующих 14 дней заболевания находились в тесном контакте с симптомным пациентом с предполагаемым или подтвержденным случаем БВРС

Острые респираторные вирусные инфекции: от субклинического течения до фатальных осложнений



Клинические особенности HCoV-MERS

- Инкубационный период 5-14 дней
- Средние сроки от начала болезни до госпитализации 3-4 дня, от госпитализации до поступления в ОРИТ и неблагоприятного исхода – 5 и 11,5 дней, соответственно
- В структуре заболевших преобладают мужчины (3/4) и лица старшего возраста (>50% старше 50 лет)
- У заболевших часто коморбидная патология (СД – у 68%, ХБП - у 49%, поражения сердечно-сосудистой системы – у 28% и т.д.)
- Наиболее характерны высокая лихорадка, озноб, головная боль, непродуктивный кашель, одышка и миалгии; у 1/3 пациентов в дебюте заболевания могут быть рвота, диарея, боли в животе
- ОАК: иногда лимфопения, тромбоцитопения, БАК: повышение уровня ЛДГ и аминотрансфераз
- R-графия ОГК: билатеральные инфильтраты, чаще в нижних и средних отделах легких, впоследствии мультифокальная билатеральная инфильтрация с быстрой прогрессией до РДСВ
- Летальность варьирует от 30 до 70% в разных исследованиях (в зависимости от степени диагностики субклинически и легко протекающих случаев)

Осложнения БВРС

- основное - вирусная пневмония с тяжелой дыхательной недостаточностью/РДСВ
- почечная недостаточность
- печеночная недостаточность
- ДВС-синдром
- перикардит
- судорожный синдром и т.д.

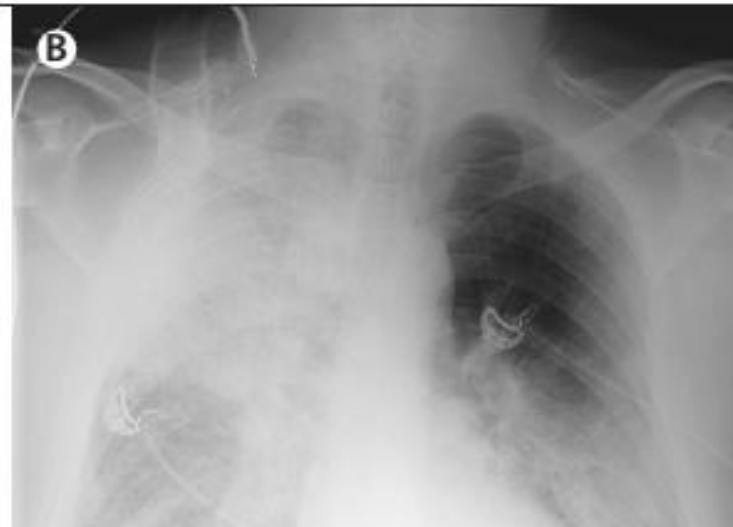
Более тяжелое течение, осложнения и неблагоприятный исход
характерны для:

- ✓ лиц, инфицированных от животных
- ✓ лиц пожилого возраста
- ✓ пациентов с иммунодефицитными состояниями,
- ✓ пациентов с онкогемобластозами
- ✓ лиц с сахарным диабетом
- ✓ пациентов с хроническими заболеваниями дыхательных путей
- ✓ лиц с сопутствующими инфекциями

БВРС-ассоциированная пневмония / РДСВ



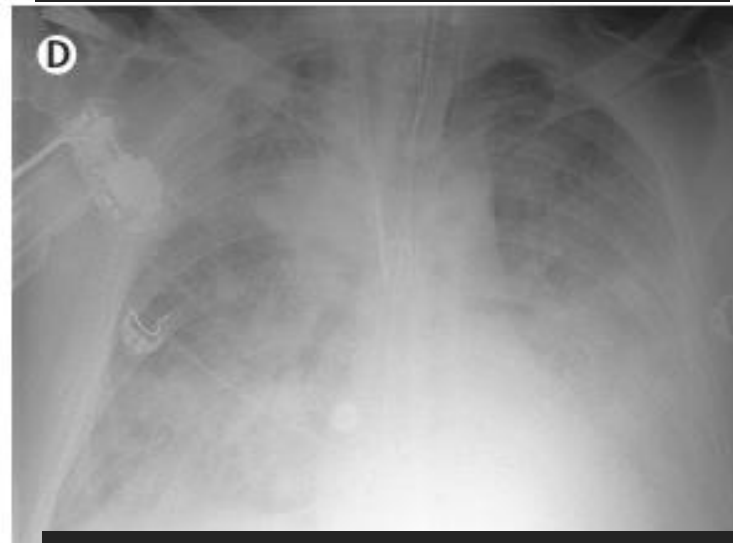
2-ой день заболевания



5-й день заболевания



8-й день заболевания



10-й день заболевания

Сравнительная характеристика вирусных пневмоний

Признак	MERS-HCoV	SARS-HCoV	pdmH1N1
Доминирующий возраст пациентов	Средний: 50 лет (1-94 лет)	Средний: 40 лет (1-91 года)	Молодые взрослые
Влияние коморбидности на летальность	+++	-	-
Гриппоподобное заболевание	+++	-	+++
Двухволновое течение	-	+	-
Бактериальная коинфекция	-	-	±
Средний инкубационный период	5,2 дня (1,9-14,7 дней)	4,6 дня (3,8-5,8 дней)	2 дня (1-7 дней)

Сравнительная характеристика вирусных пневмоний

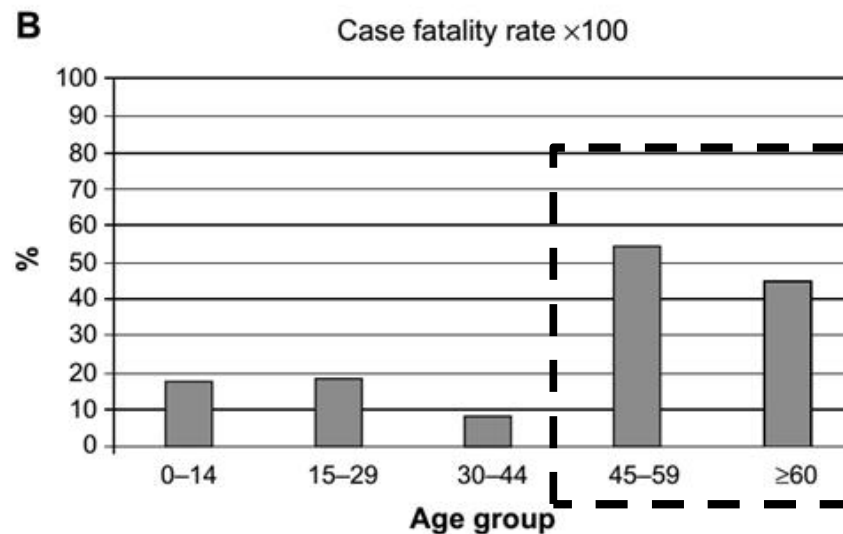
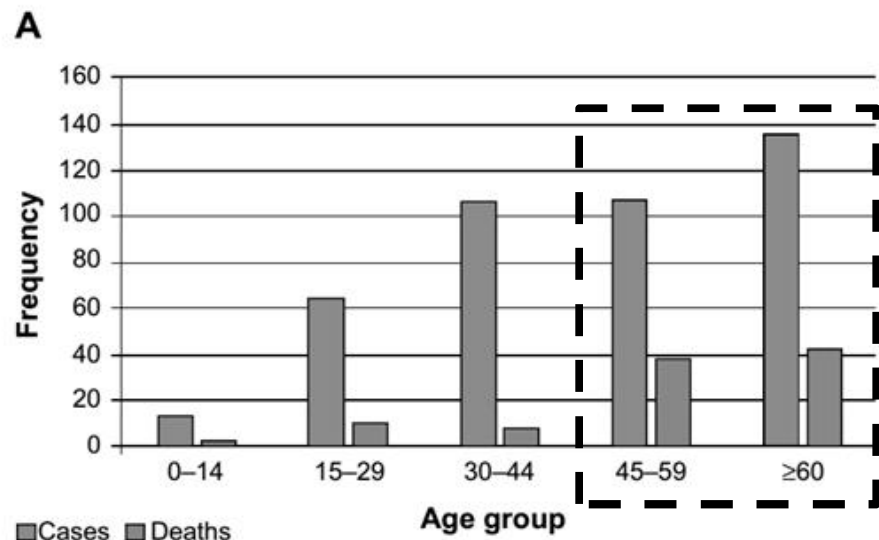
Признак	MERS-HCoV	SARS-HCoV	pdmH1N1
Симптомы			
Головная боль	+	++	+++
Лихорадка и озноб	+++	++	+++
Выраженная слабость	+	-	+++
Миалгии	++	+++	+++
Сухой кашель	+++	++	+++
Одышка	+++	++	+++
Боли в горле	+	+	±
Тошнота, рвота	+	+	±
Диарея	±	±	±
Боли в животе	±	-	-
Кровохарканье	±	-	±
Тахикардия	+	+	+
Инъекция конъюнктив	+	-	-
Ослабленное легочное дыхание	+	+	+
Острая почечная недостаточность	±	-	-

Сравнительная характеристика вирусных пневмоний

Признак	MERS-HCoV	SARS-HCoV	pdmH1N1
Лабораторно-инструментальные данные			
Нормальное значение лейкоцитов	-	+	+
Лейкопения	+	++	-
Относительная лимфопения	+++	+++	+++
Тромбоцитопения	++	±	+++
Повышение трансаминаз	+	++	±
Повышенная ЛДГ	+	++	-
Повышенная КФК	++	-	+++
Норма/минимальная инфильтрация в базальных отделах при R ОГК (рано)	-	+	+
Односторонняя инфильтрация (рано)	+	-	-
Двухсторонняя инфильтрация (поздно)	+++	++	+++
Плевральный выпот	+	-	±
РДСВ (в тяжелых случаях)	+++	+	+++

Летальность среди пациентов с HCoV-MERS

- Саудовская Аравия, 06.06.2013-14.05.2014, 425 случаев заболевания
- Заболеваемость выше среди мужчин (62%) по сравнению с женщинами (38%) и максимальна в возрастных группах 45-59 и ≥ 60 лет
- Летальность выше среди мужчин (52%) по сравнению с женщинами (23%) и максимальна в возрастных группах 45-59 и ≥ 60 лет
- Общая летальность – 28% (может достигать 35-40%)

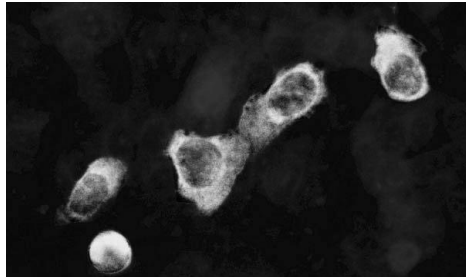


Отличительные черты БВРС по сравнению с ТОРС

- группы риска: более старший возраст, преимущественно мужчины, чаще всего с одним или несколькими коморбидными состояниями
- более частая передача от человека к человеку; меньше случаев, ассоциированных с путешествиями заболевших лиц
- более быстрое нозокомиальное инфицирование других пациентов уже в течение 1-ой недели заболевания (для ТОРС – чаще во 2-ую неделю)
- более быстрое прогрессирование до РДСВ
- более высокая летальность (до 35% по сравнению с 10%)
- разные терапевтические подходы (для БВРС возможная терапия: ИФН ± рибавирин и микофеноловая кислота, для ТОРС – ингибиторы протеазы и ИФН)

Потенциальные методы диагностики БВЛР

ПРЯМЫЕ МЕТОДЫ



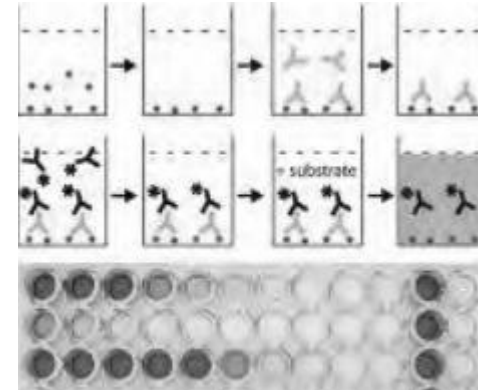
Электронная микроскопия
Клеточные культуры

Не культуральные методы



Молекулярно-
генетическая
диагностика (ПЦР)

НЕПРЯМЫЕ МЕТОДЫ



Серологическая
диагностика (часто
ретроспективная)

Мокрота, эндотрахеальный
аспират, бронхоальвеолярный
лаваж, сыворотка крови

Лабораторная диагностика БВРС

- Оптимально выполнять ПЦР в материале из нижних дыхательных путей (мокрота, ЭТА, БАЛ), а также сыворотке крови
- При отсутствии клинических признаков поражения нижних дыхательных путей, невозможности получить мокроту допустимо выполнить ПЦР смывов из носоглотки и ротоглотки (образцы из двух данных локусов должны быть помещены в один контейнер и исследованы вместе)
- Если первоначальный результат ПЦР, выполненный в смывах из носо- и ротоглотки, отрицательный и сохраняется клиническое подозрение на БВРС, необходимо повторить ПЦР образцов материала из нижних дыхательных путей (предпочтительнее) или повторно исследовать смывы из носо- и ротоглотки

Терапия HCoV-MERS

- Потенциально активные средства, изучавшиеся *in vitro* и *in vivo*:
 - интерферон альфа 2a и 2b
 - лопиновир/ритонавир
 - рибавирин
 - ингибиторы циклофиллина (циклоспорин А, микофеноловая кислота)
 - ингибиторы MERS-CoV клеточного рецептора (DPP4)
 - MERS-CoV моноклональные нейтрализующие антитела
- Ни одно из исследованных на сегодня средств не обладает должной клинической эффективностью – необходим поиск новых терапевтических опций
- Терапия пациентов с HCoV-MERS – патогенетическая и симптоматическая

Momattin H. et al. Int J Infect Dis 2013; 17: e792
Al-Tawfiq et al. Curr Opin Infect Dis 2014; 27:411
Alsolamy S. Crit Care Med 2015; 43:1283

Профилактика инфицирования БВРС-КоВ

При посещении неблагополучных по БВРС регионов:

- ✓ избегать прямого контакта с верблюдами и другими животными
- ✓ соблюдать общие меры гигиены (в частности, гигиену рук)
- ✓ не употреблять в пищу недостаточно термически обработанные продукты животного происхождения (включая непастеризованное молоко)

Медицинскому персоналу при работе с пациентами, подозрительными на БВРС, следует использовать средства индивидуальной защиты (халат, перчатки, респиратор, очки).

Контактные лица с подтвержденным или предполагаемым источником БВРС должны как можно скорее обратиться за медицинской помощью в случае появления лихорадки, симптомов поражения дыхательных путей в последующие 14 дней от момента контакта.

При обращении таких пациентов за медицинской помощью, они должны доставляться в приемные отделения инфекционных больниц территориального назначения для осмотра врачом-инфекционистом и определения дальнейшей тактики ведения.

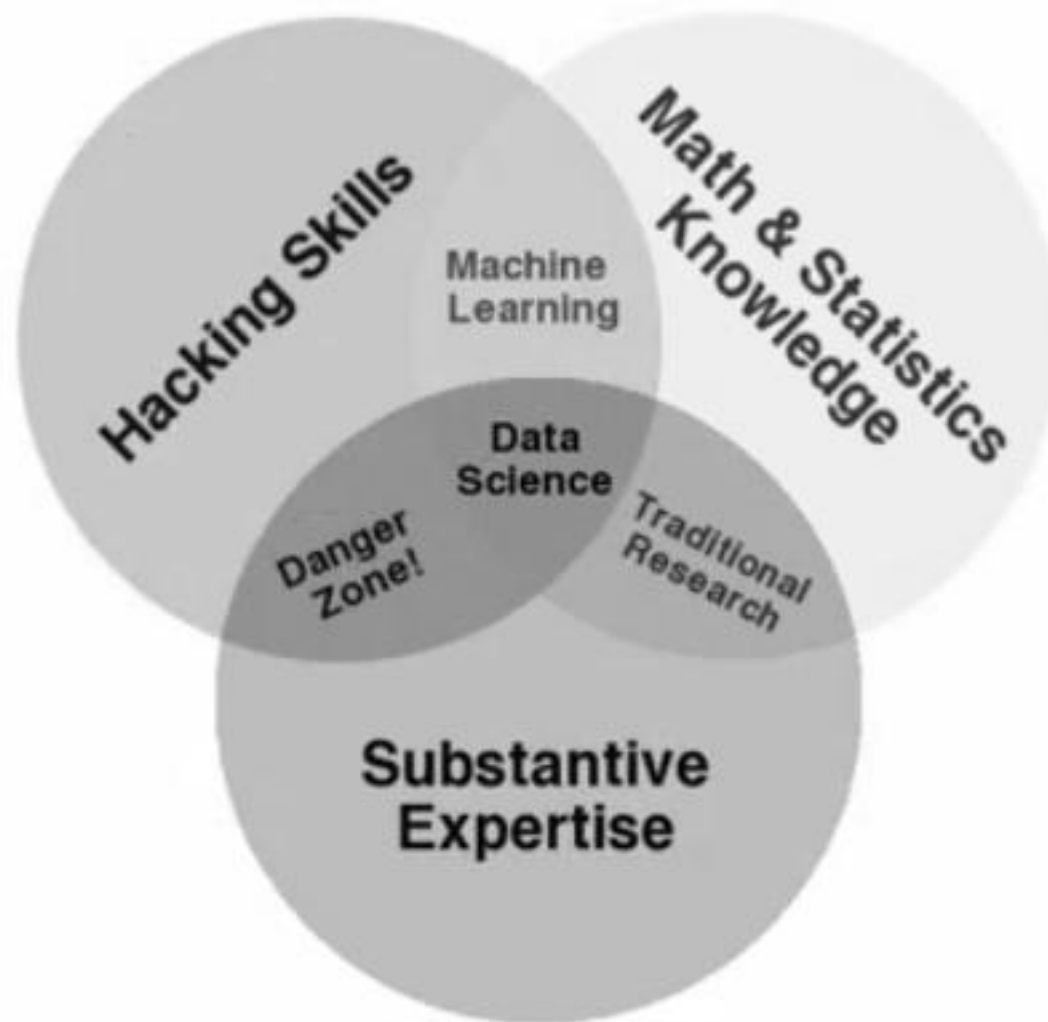


TABLE 61-1 Causative Agents of Acute Pneumonia**Bacterial****Common***Streptococcus pneumoniae**Staphylococcus aureus**Haemophilus influenzae*

Mixed anaerobic bacteria (aspiration)

Bacteroides spp.*Fusobacterium* spp.*Peptostreptococcus* spp.*Peptococcus* spp.*Prevotella* spp.

Enterobacteriaceae

*Escherichia coli**Klebsiella pneumoniae**Enterobacter* spp.*Serratia* spp.*Pseudomonas aeruginosa**Legionella* spp. (including *L. pneumophila* and *L. micdadei*)**Uncommon***Acinetobacter* var. *anitratus**Actinomyces* and *Arachnia* spp.*Aeromonas hydrophila**Bacillus* spp.*Moraxella catarrhalis**Campylobacter fetus**Eikenella corrodens**Francisella tularensis**Neisseria meningitidis**Nocardia* spp.*Pasteurella multocida**Proteus* spp.*Pseudomonas pseudomallei**Salmonella* spp.*Enterococcus faecalis**Streptococcus pyogenes***Fungal***Aspergillus* spp.*Candida* spp.*Coccidioides immitis**Cryptococcus neoformans**Histoplasma capsulatum*

Agents of mucormycosis

Rhizopus spp.*Absidia* spp.*Mucor* spp.*Cunninghamella* spp.**Rickettsial***Coxiella burnetii**Rickettsia rickettsiae***Mycoplasma and Chlamydia***Mycoplasma pneumoniae**Chlamydophila psittaci**Chlamydia trachomatis**Chlamydophila pneumoniae* (TWAR)**Mycobacterial***Mycobacterium tuberculosis*

Nontuberculous mycobacteria

Parasitic*Ascaris lumbricoides**Pneumocystis carinii**Strongyloides stercoralis**Toxoplasma gondii**Paragonimus westermani***Viral****CHILDREN****Common**

Respiratory syncytial virus

Parainfluenza virus types 1, 2, 3

Influenza A virus

Uncommon

Adenovirus types 1, 2, 3, 5

Influenza B virus

Rhinovirus

Coxsackievirus

Echovirus

Measles virus

Hantavirus

ADULTS**Common**

Influenza A virus

Influenza B virus

Adenovirus types 4 and 7 (in military recruits)

Uncommon

Rhinovirus

Adenovirus types 1, 2, 3, 5

Enteroviruses

Echovirus

Coxsackievirus

Poliovirus

Epstein-Barr virus

Cytomegalovirus

Respiratory syncytial virus

Varicella-zoster virus

Parainfluenza virus

Measles virus

Herpes simplex virus

Hantavirus

Human herpesvirus 6

Metapneumovirus

Coronavirus (SARS)

SARS, severe acute respiratory syndrome.

3 ипостаси гриппа

- Сезонный H1N1, H3N2, B, H2N2



- Птичий H5N1, H7N7, H9N1, H7N9 и еще



- Пандемические

H2N2

H3N8

H1N1

H2N2

H3N2

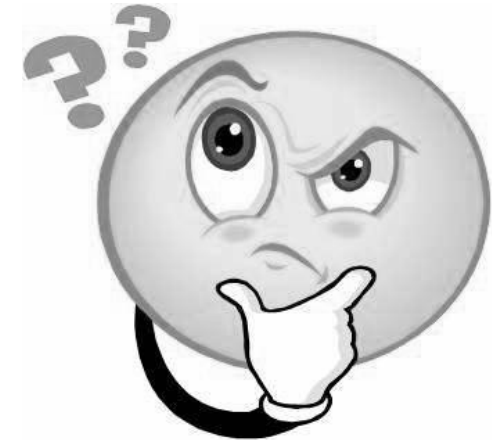
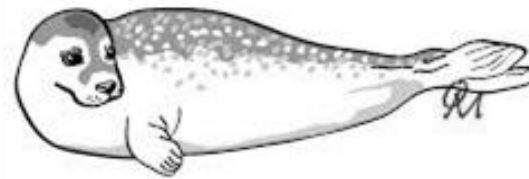
H1N1



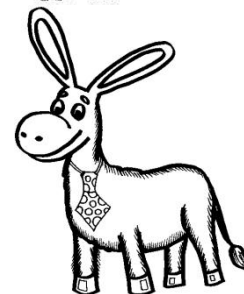
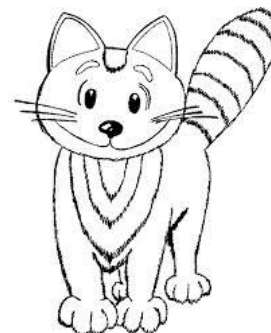
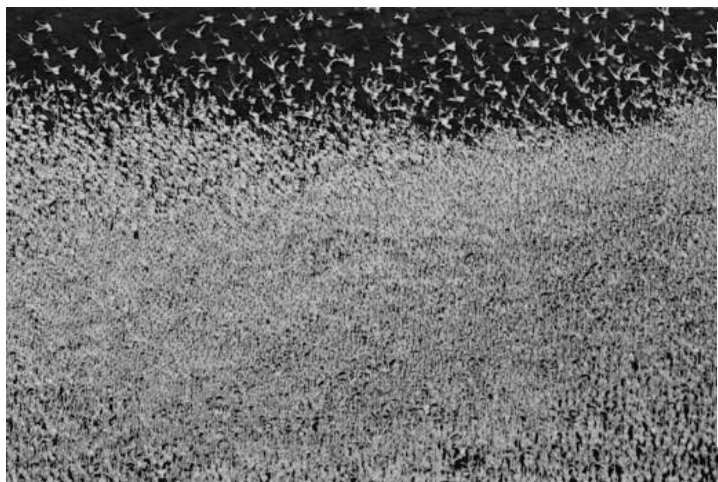
ГРИПП А,

В,

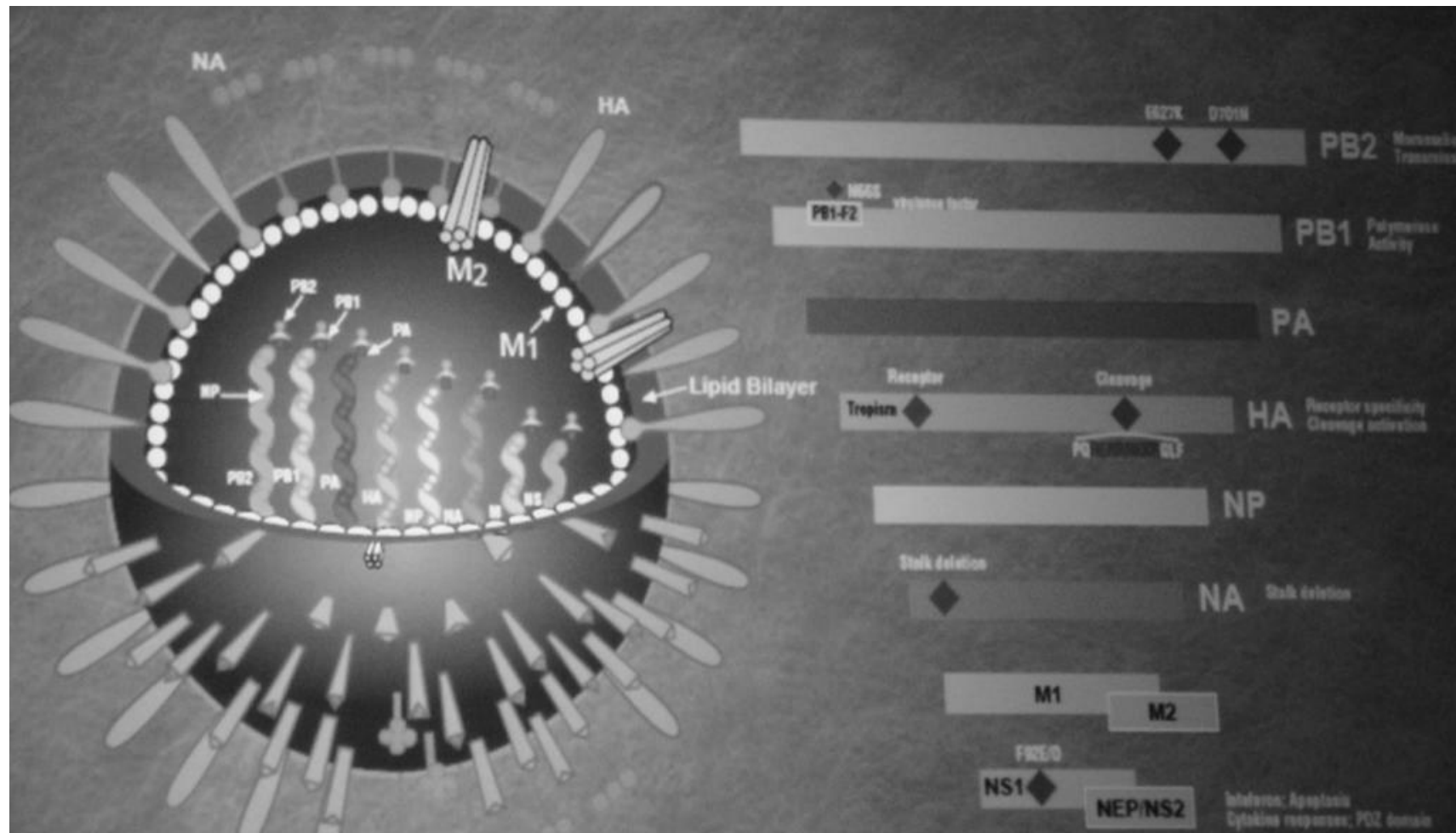
СС



Птичий грипп



Структура вируса гриппа



OUSTER HOLD A. APACI 2 FORUM

10 JUL. 2015

H10N7 - вспышка среди тюленей с 24% летальностью

Значительная часть животных переносит заболевание бессимптомно

Вирус циркулирует, как и другие подобные вирусы

MERS - передается от верблюдов. Летальность довольно высокая. Может передаваться от человеку к человеку в специфических условиях. Внутрибольнично.

Пассирование вируса через живые организмы - может привести к установлению передачи воздушно-капельной

OUSTER HOLD A. APACI 2 FORUM

10 JUL. 2015

Появление способности к воздушно-капельной передаче, чаще всего,
снижает вирулентность вируса

Это - замеченный факт, а не закон

Пока резистентность к озельтамивиру не является проблемой в Европе,
хотя отмечены групповые вспышки, в том числе и в Австралии

Перспективна разработка новых противовирусных препаратов

Необходимо наблюдать за тем, что происходит в животном мире

По данным ВОЗ для ЕС

Вакцинация целесообразна - почти вдвое
сокращаются визиты к врачам первичного звена

Почти в полтора раза госпитализация

Снижается летальность у контингентов риска

Вакцинация беременных практически исключает
тяжелую заболеваемость у детей первых полугода
жизни

Популяционные особенности

Население в 1927 году 2 млрд., в 2011 году 7 млрд, в 2050 году 11 млрд.

Рост мегаполисов с населением более 10 млн населения- со значительным удельным весом молодежи и бедноты

В трущобах азиатских городов плотность населения составляет до 111,325 на км²

На 150% выросла потребность в мясе, как в белковом ресурсе за 30 лет -с середины 60-х до середины 90-х

Домашняя птица с 4,3 млрд в 60-х до 21,5 млрд в 2010

Более 1млрд свиней в хозяйствах в 2015

Реальные условия, влияющие на распространение птичьего гриппа

Птицы выращиваются в условиях высокой плотности и тесноте

Стесненные жилищные условия приводят к содержанию птиц на заднем дворе

Рынки живой птицы могут служить местом передачи вируса как птице, так и
человеку

На некоторых плохо контролируемых рынках, отходы утилизируются
бесконтрольно, в том числе и мертвая птица

Домашняя птица часто является безальтернативным источником белка, поэтому в
пищу идут погибшие и больные птицы

Хорошо развитые трассы приводят к быстрому распространению инфекции

Низкий образовательный уровень населения и отсутствие элементарных
медицинских знаний

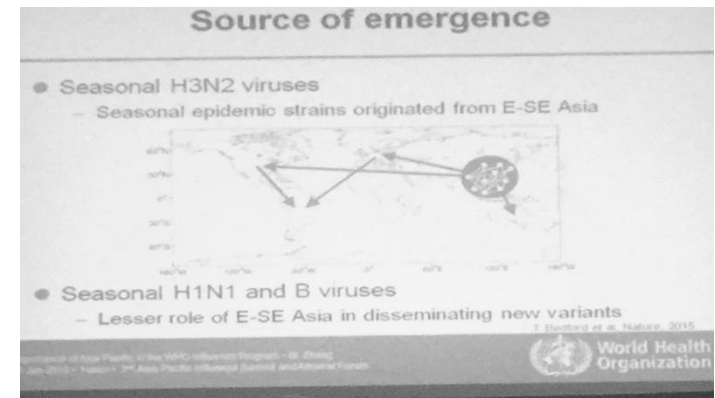
Asia-Pacific



Importance of Asia-Pacific in the WHO Influenza Program - W. Zhang
1 Jan 2015 - Hanoi - 2nd Asia-Pacific Influenza Summit and Annual Forum



World Health
Organization



Мутации вируса H3N2 возникают в Юго-Восточной Азии
Снижение роли региона в распространении H1N1 и вируса
В
Роль региона

Зоонозный грипп

H5N1

С 2003 года 840 случаев с 443 летальными исходами /53%

С января 2014 года, 177 случаев, 55 летальных /31%/

С января 2015 года, 125 случаев, 33 летальных /26%/

Наиболее свежая вспышка в Египте - октябрь 2014 - апрель 2015 -
165 случаев

ЗООНОЗНЫЙ ГРИПП

H5N6 с 2014 года

3 случая с 2 смертями в Китае

H7N9 с 2013 всего 657 случаев с 261 смертельными случаями /39,7%/

Другие несезонные вирусы с 2014:

H9N2 - 3 Китай 2; Египет 1

H10N8- 1 Китай

H1N2v - 2 Швеция

H3N2v - 3 США

H5N1к H5Nx в клайде 2.3.4.4

H5N6

Изолирован в Китае в 2013 году, затем во Вьетнаме 2014 и Лаосе, в Гон-Конге в 2015

3 случая у людей в Китае с 2014 года

H5N8

В Корее /январь 2014/ и Японии /апрель 2014/ впервые выявлены вирусы

Затем в Корее (утки) сентябрь 2014; Япония (октябрь 2014); Европа (Германия, Россия, Нидерланды, Великобритания, Италия) -ноябрь-декабрь 2014; Япония (ноябрь 2014- лебеди), США (декабрь 2014- дикие птицы), Тайвань (январь 2015 года - гуси).

H5N1к H5Nx в клайде 2.3.4.4

H5N2

Впервые выявлен в Китае в декабре 2013 года

Отмечен в Канаде (индейки), США - дикие птицы в ноябре- декабре 2014 года

Канадский вариант - реассортант H5N8 (PB2, PA, HA, M, NS) и Североамериканского вируса (PB1, NP и NA)

H5N3

Впервые описан в Китае в октябре 2014 (утки) и в Тайване (январе 2015 - гуси)

H5N1v?

описан в Канаде и США, является реассортантом H5N8 (PB2, HA, NP, M). И Североамериканского вируса (PB1, PA, NA, NS).

27 candidate vaccine viruses
- 23 from Asia-Pacific

H 5 N 8

Является реассортантом A/such/Jangsu/ k 1203/10 (H5N8) и H11N9 (PB2 и NS гены)

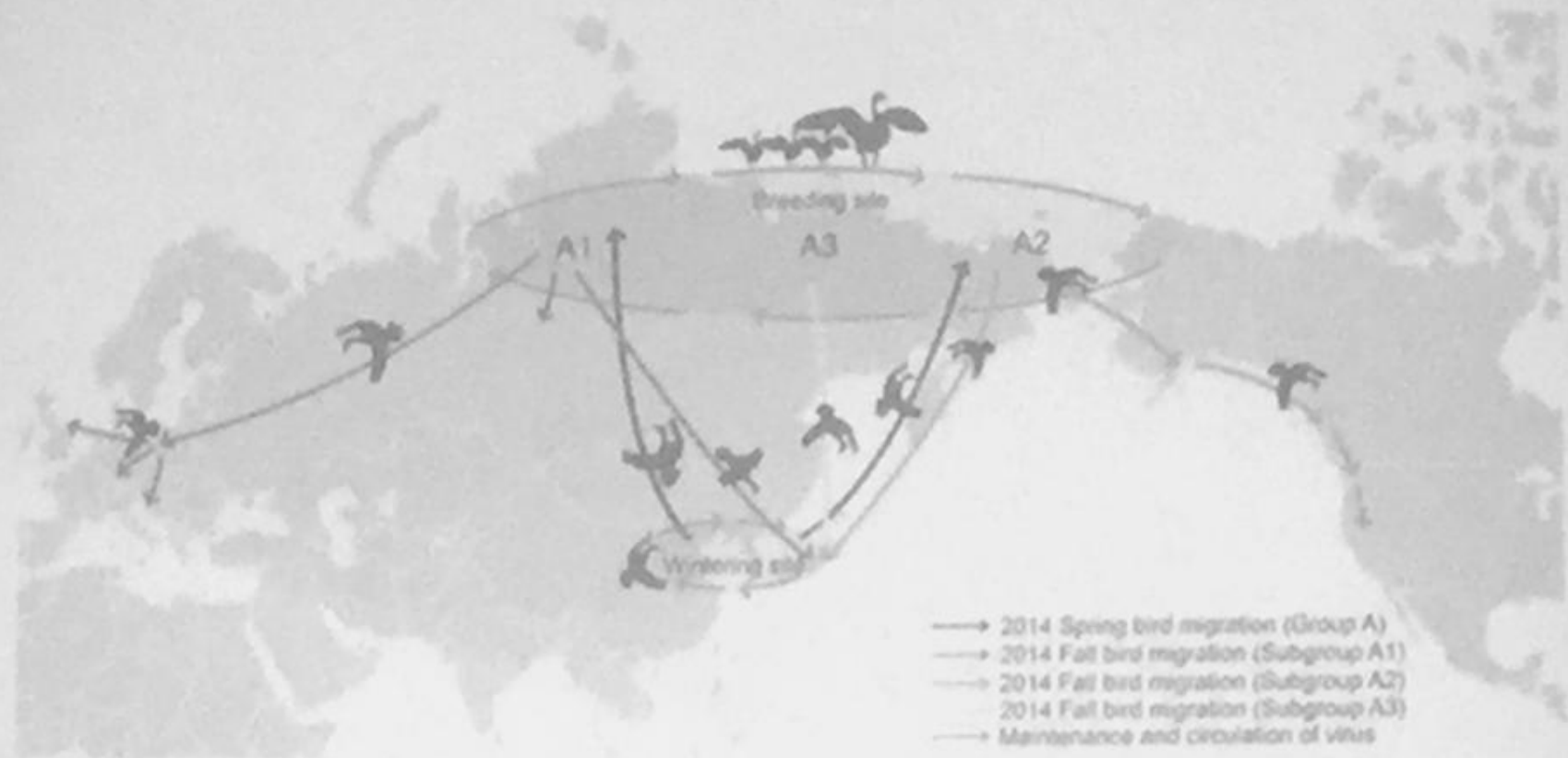
Впервые описан в начале 2014 года в Южной Корее и Японии. Отмечен в Европе (Нидерланды, Германия, Великобритания, Италия в ноябре 2014, США в декабре 2014)

Великобритания- геном вируса свидетельствует о значительно большей адаптации к птицам. Так, нет исчезновения последовательностей, в важнейшем участке NA, не исчезли фрагменты 80-84 в NS1, как у вируса H5N1, нет мутаций, свидетельствующих об адаптации к млекопитающим в PB2 - фрагменты 627 и 591.

Генетический сегмент вируса формировал новый N5N2 (PB2, HA, PA, M, NS) и H5N1 (PB2, HA, NP, M) в Северной Америке.

Средняя патогенность. Летальность 0-20% у домашних уток, естественная инфекция у собак (описана в Корее).

Spread of the H5N8 virus



Geographic map showing the movement of H5N8 H5AIV in Asia, Europe, and North America in relation to regional waterfowl migration routes. The map is from Wikipedia Commons (http://commons.wikimedia.org/wiki/File:Blank_Map_Pacific_World.svg).

H10N8

В ноябре 2013 - феврале 2014, в Китае 3 случая заболевания людей, 2 летальных в Jiangxi

Заболевания людей, вызванные H10:

H10N4, 1984 - в Швеции (Mink)

H10N7, 2004 - у 2 человек в Египте

H10N5, 2008, у поросят в Китае

H10N7, 2010, у 7 забойщиков в Австралии

H10N7, 2014, у морских котиков в заливе

Установлено, что вирусы с H10 преобладают на птичьих рынках после 2013 года, когда было осуществлено многократное проникновение вируса от диких уток к домашним, а затем к курам.

H10N8, H10N6, H10N3, H10N5, H10N7

NA&HA получены от диких птиц, "внутренние гены" от H9N2. Все три вируса, встретившиеся у людей, имеют сходный набор "внутренних генов", в то время, как у кур, имеет место определенное разнообразие ("созвездие").

Ma et al. J.Virol. 2015. Lio et al. Sci Rep. 2015.

H 1 0 N 8

НА данного вируса демонстрирует стойкое связывание с "птичьими" рецепторами. Появление мутаций Q226L/G228S или E190D/G225D не изменяют рецепторной специфичности

НА, содержащий мутацию Q220R, может увеличить РН проникновения

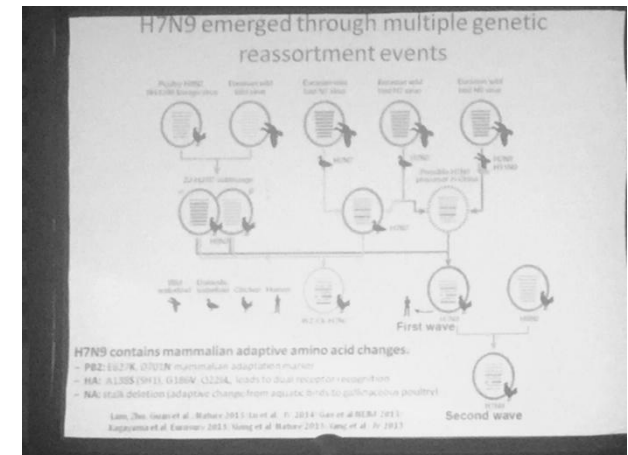
N8 не содержит "стволовых структурных" видоизменений

Ни один из H10N8 вирусов не имеет E627K или D701N мутаций, приводящих к адаптации PB2 протеина к млекопитающим. Один человеческий изолят содержал микст 627E и 627K с преобладанием последнего по мере прогрессирования заболевания

Отслеживаются мутации, приводящие к адаптации вируса: НА - A135T, K137R, S138A. М1- N30D, T215A. NS1-P42S.

Zhang et al. Cell Host&Microbe, 2015. Ma et al. J.Virol.2015,Chen et al. Lancet 2015.

H7N9



Птичий вирус H7N9 опасен наличием мутаций, адаптирующих его к млекопитающим

PB2 - E627K; D701N-характерны для вирусов млекопитающих

HA - A138S; G186V; Q226L - облегчают процесс связывания с рецепторами млекопитающих

NA - отсутствие локусов, специфичных для птичьих вирусов

Lam, Nature 2013; Lu, 2014; Gao 2013

R292K -мутация у вируса H7N9

Значительно снижается чувствительность к
озельтамивиру, перамивиру

Снижается чувствительность к занамивиру

Более 2000 изменений, связанных с
чувствительностью к озельтамивиру

Yen et al. a bio 2013

Пандемическая ипостась

- 1. Вирус, недавно появившийся в человеческой популяции
- 2. Обуславливающий массовую «пандемическую» заболеваемость
- 3. «Потерявший» сезонный характер
- 4. Способный занять доминирующее положение среди других вирусов гриппа
- 5. Обуславливающий основную заболеваемость в последующие (постпандемические) годы, как основной фактор сезонного гриппа.



Что надо помнить клиницисту про пандемическую ипостась

- Грипп, обуславливающий массовую «пандемическую» заболеваемость
- Значительное число тяжелых форм
- Грипп – один из немногих вирусов, способных поражать легкие здорового взрослого



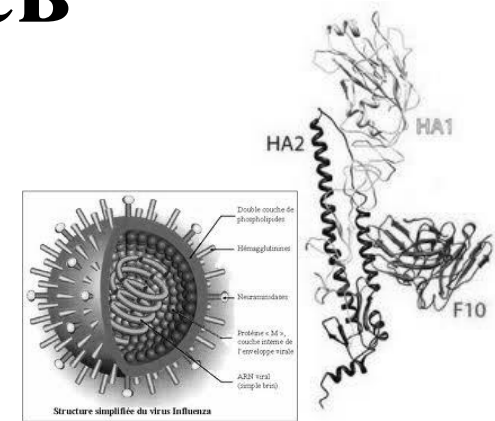
Что надо помнить клиницисту про пандемическую ипостась

- **Контингенты риска меняются**
- Беременные
- Люди с повышенным индексом массы тела
- Дети и молодежь



Что надо помнить клиницисту про сезонную ипостась

- В основе лежит вирусный дрифт-точечные мутации гемагглютини-на вируса



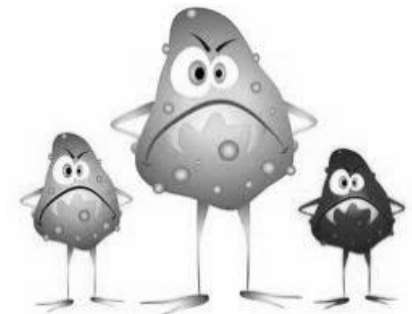
Преобладают среднетяжелые и легкие клинические формы, но может быть и тяжелый грипп



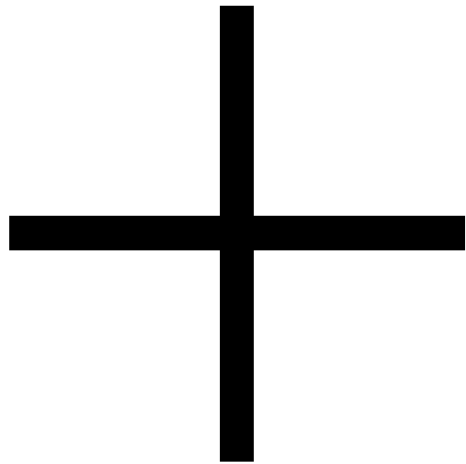
«Грипп страшен своими осложнениями» !!!!!

Сезонный грипп

- Характеризуется сезонностью, в определенной степени **предсказуем**
- **Вне сезона** вирус, как причина ОРВИ встречается, но нечасто, **НЕ** характерны **тяжелые формы**
- В сезон гриппа циркулируют несколько вариантов вируса, с преобладанием последнего пандемического



Ожидаемые контингенты риска



Лекарства против гриппа

Адамантаны: амантадин; римантадин

Ингибиторы нейраминидазы: озельтамивир (внутрь и внутривенно), занамивир (ингаляционно и внутривенно), перамивир (внутривенно), ланинамивир (ингаляционно)

Другие лекарства в процессе производства:
противовирусные препараты, иммуномодуляторы

Hyden FG., 2012

Кохрановские исследования
2006
Jefferson, lancet, 2006, 367:303-313

Не прослеживается роль ингибиторов нейраминидазы в лечении сезонного гриппа. Соответственно, данная группа препаратов не эффективна при гриппоподобных заболеваниях

АВТОРЫ ИССЛЕДОВАЛИ ГРИППОПОДОБНЫЕ
ЗАБОЛЕВАНИЯ, А НЕ ПОДТВЕРЖДЕННЫЙ ГРИПП

Вследствие низкой эффективности препараты этой группы не могут быть использованы в качестве контроля над гриппом, а также серьезных вспышек пандемического гриппа и других подобных ситуаций

Пандемия. Выводы по противовирусной терапии

Раннее применение: снижает вирусную нагрузку, снижает вероятность тяжелых осложнений и наступления смерти у иммунокомпетентных и иммуносупрессивных пациентов

При позднем приеме: после 48 часов от начала заболевания - снижение летальности у госпитализированных пациентов

Хорошая резорбция препарата при приеме внутрь

Эффективен при профилактике, для предотвращения вторичной передачи инфекции

Противовирусные лекарства для лечения гриппа. Gurah et al. 2009.

Озельтамивир и занамивир снижают продолжительность
заболевания, однако весьма незначительно

Эффект наблюдался, прежде всего, у пациентов с тяжелыми формами
гриппа

Оба препарата оказывают влияние на потребление антибиотиков

Ожидаемое снижение расходов на лечение более значимо в группах
риска

Несмотря на некоторые противоречия, доказанным представляется
факт экономии средств при назначении ингибиторов
нейраминидазы в группах риска

Этиотропная терапия гриппа

М2 ингибиторы

Amantadine	Symmetrel	Oral
Rimantadine	Flumadine	Oral

Ингибиторы нейраминидазы

Zanamivir	Relenza	Inhaled, IV
Oseltamivir	Tamiflu	Oral
Peramivir	Rapivab	IV(IM)
Laninamivir	Inavir	Inhaled

Противовирусные против гриппа

Ингибиторы РНК-полимеразы

Favipiravir (T-305)	Avigan	Oral
---------------------	--------	------

Ингибитор рецепторов НА	Fludas	Inhaled
-------------------------	--------	---------

Иммуномодуляторы

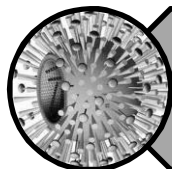
Nitazoxanide	Alinia	Oral
--------------	--------	------

DAS181 (FLUDAS)

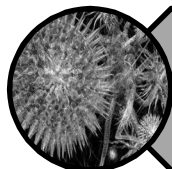
Сиалидаза конъюгированная, которая инактивирует
сиаловую кислоту из клеточных рецепторных
связей, специфичных для $\alpha 2,3$ рецепторов птичих
вирусов и $\alpha 2,6$ человеческих
Действует на ключевые вирусы пандемический,
птичий H5N1, H7N9, а также мутант A275N
(озельтамивир- резистентный)
Действие на парамиксовирус

ГРОПРИНОСИН®

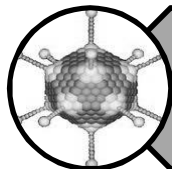
широкий спектр противовирусной активности



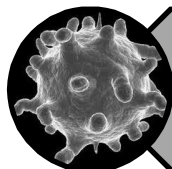
Вирусы гриппа А и В, парагриппа, адено-
риновирусы



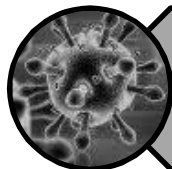
Herpes simplex I и II, Varicella zoster



Cytomegalovirus, вирус Эпштейн-Барр



Папилломавирусы



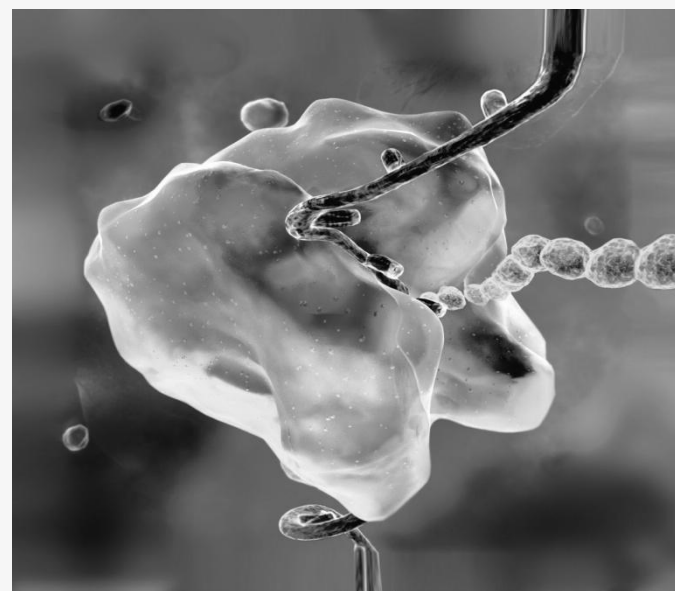
Вирусы гепатита

ГРОПРИНОСИН®

комплексное противовирусное действие

**Блокирует репродукцию
вирусов**

**Подавляет репликацию ДНК- и РНК-
геномных вирусов, посредством
связывания с рибосомой клетки и
нарушения синтеза вирусной и-РНК**



***СОЗДАН ПОБЕЖДАТЬ
ВИРУСЫ!***

Клинические особенности гриппа

- Клиника гриппа хорошо знакома не только медицинским работникам, но и каждому обывателю. Тем не менее, **не так уж редки диагностические ошибки, связанные со стремлением в период эпидемии все лихорадочные заболевания относить к гриппу, а также устанавливать этот диагноз при любых других острых респираторных заболеваниях у взрослых вне эпидемии.**
- Вне развития новой пандемии все клинически явные случаи гриппа в северном полушарии развиваются в холодное время года. Обычно их число достигает максимума во второй половине зимы.
- Спорадические случаи гриппа, редко встречающиеся в теплое время года, являются стертыми и субклиническими.

Клинические особенности гриппа

- В клинике не осложненного гриппа всегда присутствуют **два синдрома**.
- Первый, так называемый **интоксикационный** связан с неспецифическим воспалительным ответом. Он включает в себя лихорадку (38-40 ° C), умеренный озноб, нелокализованные мышечные боли, головную боль, ломоту во всем теле, общую слабость.
- Второй, так называемый, **катаральный**, связан с непосредственным воздействием вируса на клетки эпителия верхних дыхательных путей. Он характеризуется кашлем, насморком и болями в горле.
- Начало заболевания – острое. Чаще всего проявления легкого и среднетяжелого гриппа угасают в течение недели, но в ряде случаев астения и кашель могут сохраняться еще в течение 3 недель.

Клинические особенности гриппа

- **Головная боль** не является первой самостоятельной жалобой пациентов с гриппом и ее интенсивность чаще всего **пропорциональна уровню лихорадки.**
- **При адекватном питьевом режиме она практически полностью исчезает на фоне жаропонижающих.**
- Эти признаки позволяют проводить дифференциальную диагностику с бактериальными менингитами, заболеваемость которыми повышается в тот же период, что и заболеваемость гриппом.

Необходимо подчеркнуть особенности некоторых симптомов и их диагностическое и прогностическое значение.

- **Лихорадка, являющаяся основным симптомом и мерилом тяжести на амбулаторном этапе, может отсутствовать или температура может быть субфебрильной у пациентов пожилого и старческого возраста.**
- **Каков уровень лихорадки? Фульминантное течение при бактериальных и вирусных заболеваниях может развиваться при условном показателе 39,7С.**
- **Должен настораживать факт «невозможности снизить температуру».**
- **Необходимо также с осторожностью оценивать этот симптом у взрослых молодого или среднего возраста, в анамнезе которых не удастся обнаружить случаи заболеваний с высокой лихорадкой.**

Клинические особенности гриппа

- Диарея и рвота являются непостоянными симптомами гриппа и у взрослых встречаются очень редко, особенно, если строго подходить к определению диареи (жидкий стул более трех раз в сутки).
- Однако при пандемическом гриппе H1N1 эти симптомы встречались у 10-12% пациентов.

Клинические особенности гриппа

- **Миалгии** беспокоят практически всех больных гриппом, однако крайне редко поражением мышц доходит до миозита, и тем более **рабдомиолиза**.
- **Появление сильных локализованных болей в мышцах, усиливающихся при пальпации или движении, и особенно приводящих к адинамии** должны настораживать, и требовать дополнительного обследования для исключения стафилококкового **сепсиса**!!!!

Клинические особенности гриппа

- Важным дифференциальным признаком гриппа является катаральный синдром. За исключением детей раннего возраста этот синдром всегда присутствует в клинике гриппа, иногда отставая от лихорадки на несколько часов.
- Сухой мучительный кашель с саднением и болью за грудиной в сочетании с лихорадкой отличает грипп от многих других острых респираторных инфекций у взрослых.
- **Так называемый акатаральный грипп характеризуется отсутствием ринита и существенной гиперемии слизистых ротоглотки, а не отсутствием катарального синдрома вообще.**
- Для пандемического гриппа 2009 года была характерна сильная боль в горле, хотя гиперемия слизистых чаще всего была довольно слабой.

Психологический феномен – отношение человечества к инфекциям и инфекционным

- Психология ~~заболеваний~~ проблема инфекций нивелирована в развитых странах. Закрываются глаза на проблему: сепсис – самая частая причина госпитализации и одна из ведущих причин летальности в стационарах стран с высоким достатком.
- Там, где высокотехнологичная медицина, там оппортунистические и внутрибольничные инфекции. Новая специальность – инфекционист в онкогематологических отделениях.

Психологический феномен – отношение человечества к инфекционным заболеваниям

- Патологический страх перед инфекционными заболеваниями, который уходит корнями в многовековой практический опыт
- *После того, как была задержана информация о заболевании в Китае, болезнь распространилась в Гон-Конге и Вьетнаме в феврале 2003.*
- *Последний случай зарегистрирован в 2003 году. Всего 8437 заболевших и 813 смертей (летальность 9.636%).*

Спасибо за внимание!

