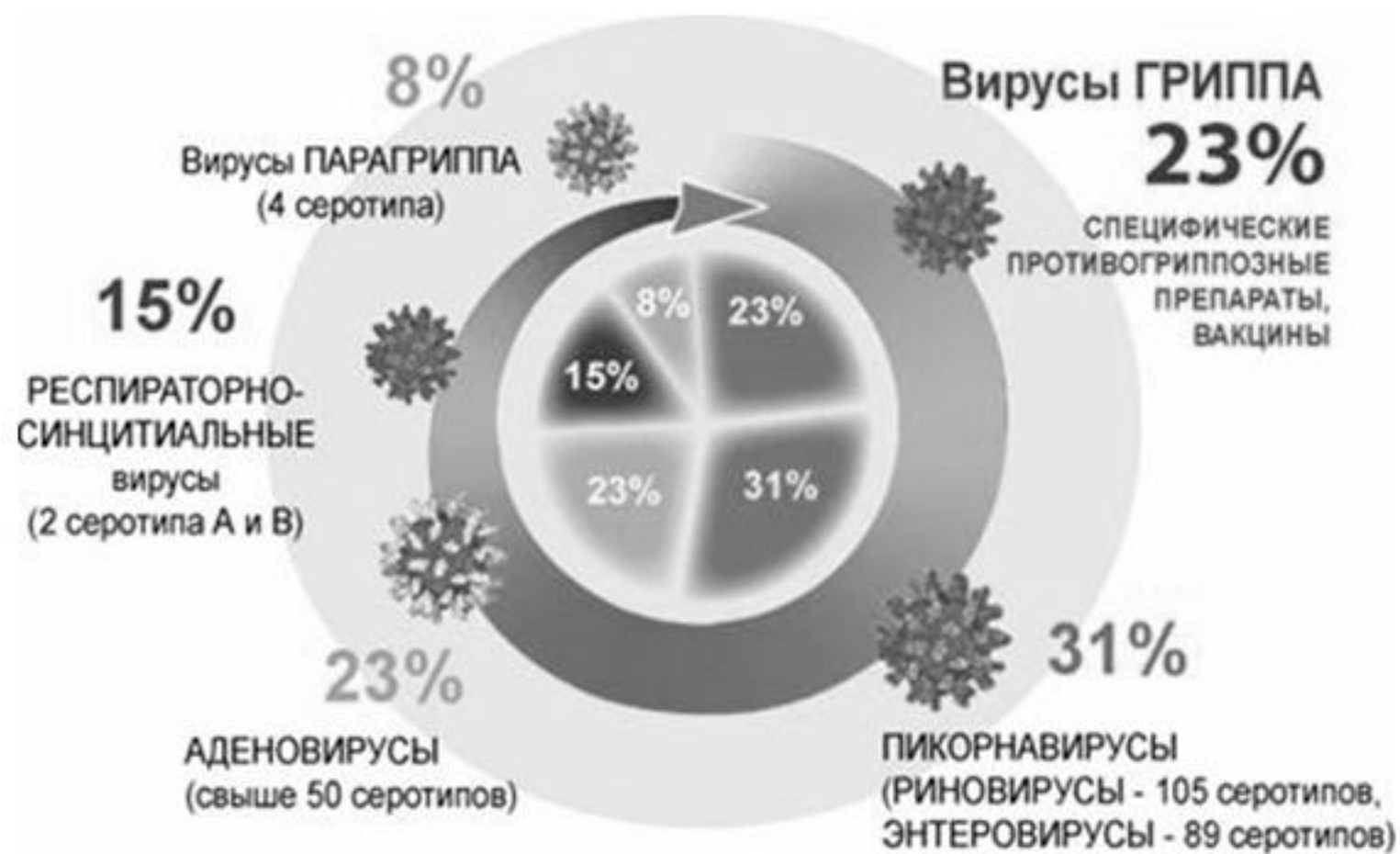


ОРВИ. ГРИПП.

д.м.н., профессор И.А.Карпов

Минск 2015



- ~~ТОРС 2003~~ ^{За прошедшее десятилетие}
 - H5N1 1999- 2004 год и далее
 - Пандемический грипп 2009 год
 - H7N9 2013
 - Эбола 2014
 - MERS 2012-2015
-
- В настоящее время – послепандемический период

Острые респираторные вирусные инфекции: от субклинического течения до фатальных осложнений



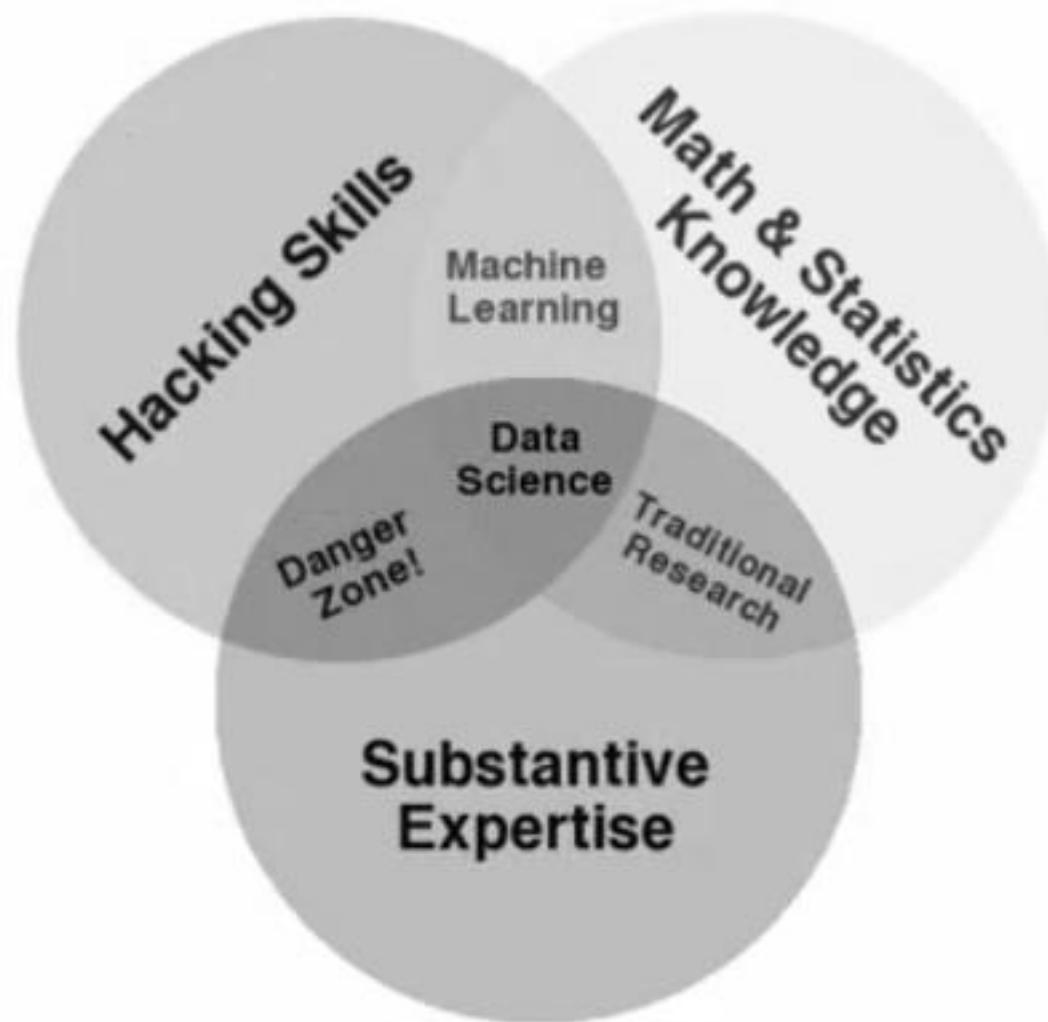


TABLE 61-1 Causative Agents of Acute Pneumonia**Bacterial****Common***Streptococcus pneumoniae**Staphylococcus aureus**Haemophilus influenzae*

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

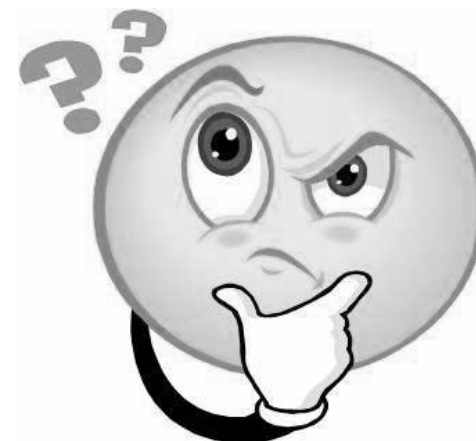
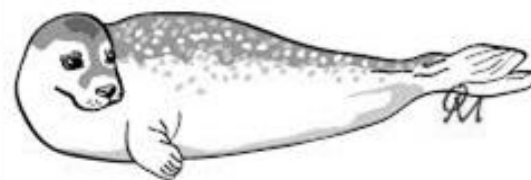
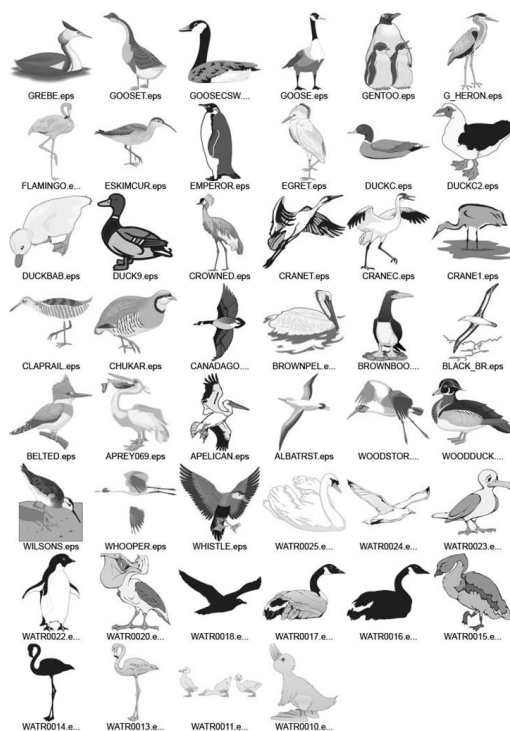
H1N1



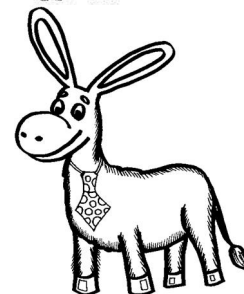
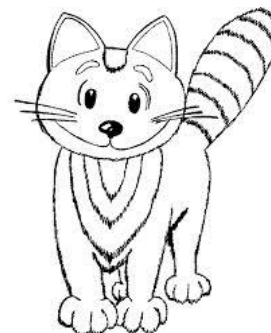
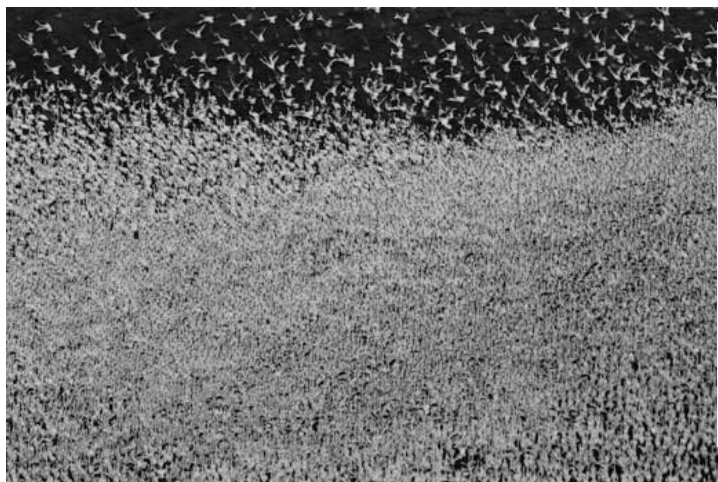
ГРИПП А,

В,

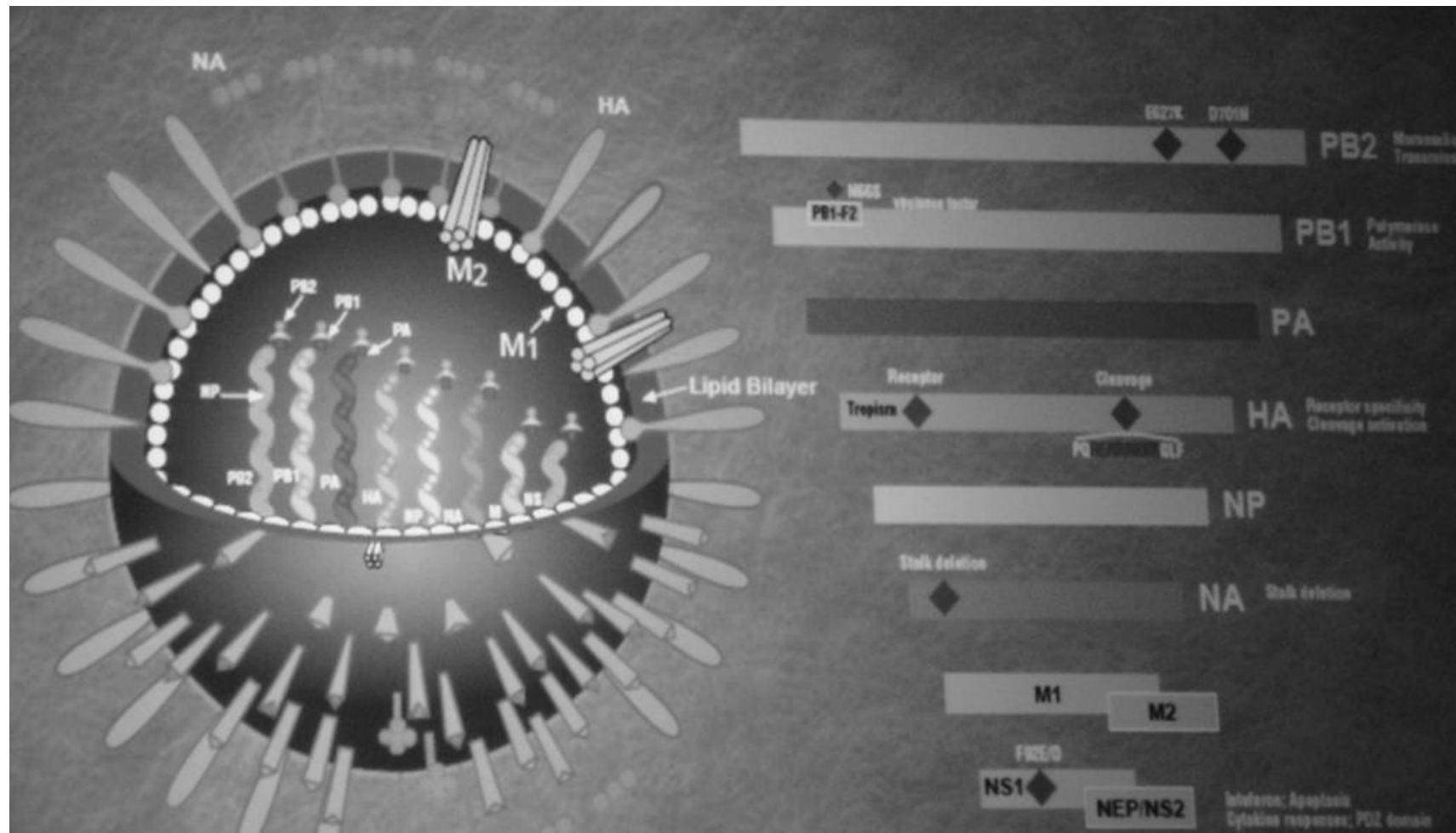
СС



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 воздушно-капельной передачи**

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 снизилась 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**

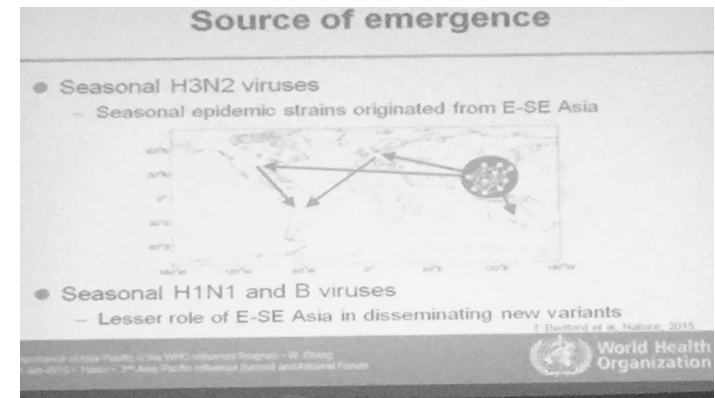
Asia-Pacific



Importance of Asia-Pacific in the WHO Influenza Program - W. Zhang
1 Jun 2015 - Hanoi - 7th 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

птичий 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**

Птичий 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:

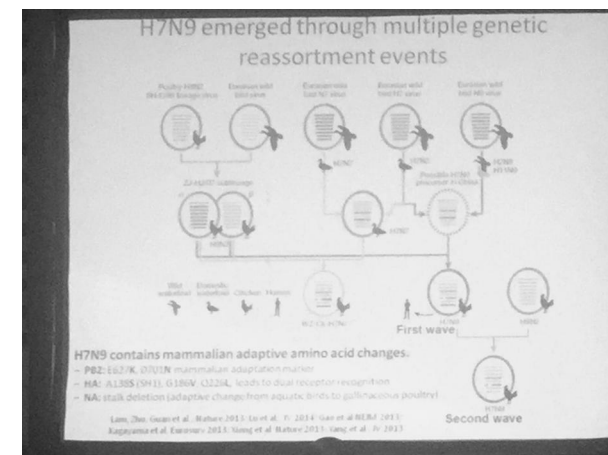
H9N2 - 3 Китай 2; Египет 1

H10N8- 1 Китай

H1N2v - 2 Швеция

H3N2v - 3 США

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

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 - дикie птицы в ноябре- декабре 2014 года

**Канадский вариант - рессортант 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 рессортантом H5N8 (PB2, HA, NP, M). И Североамериканского вируса (PB1, PA, NA, NS).

H5N8

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

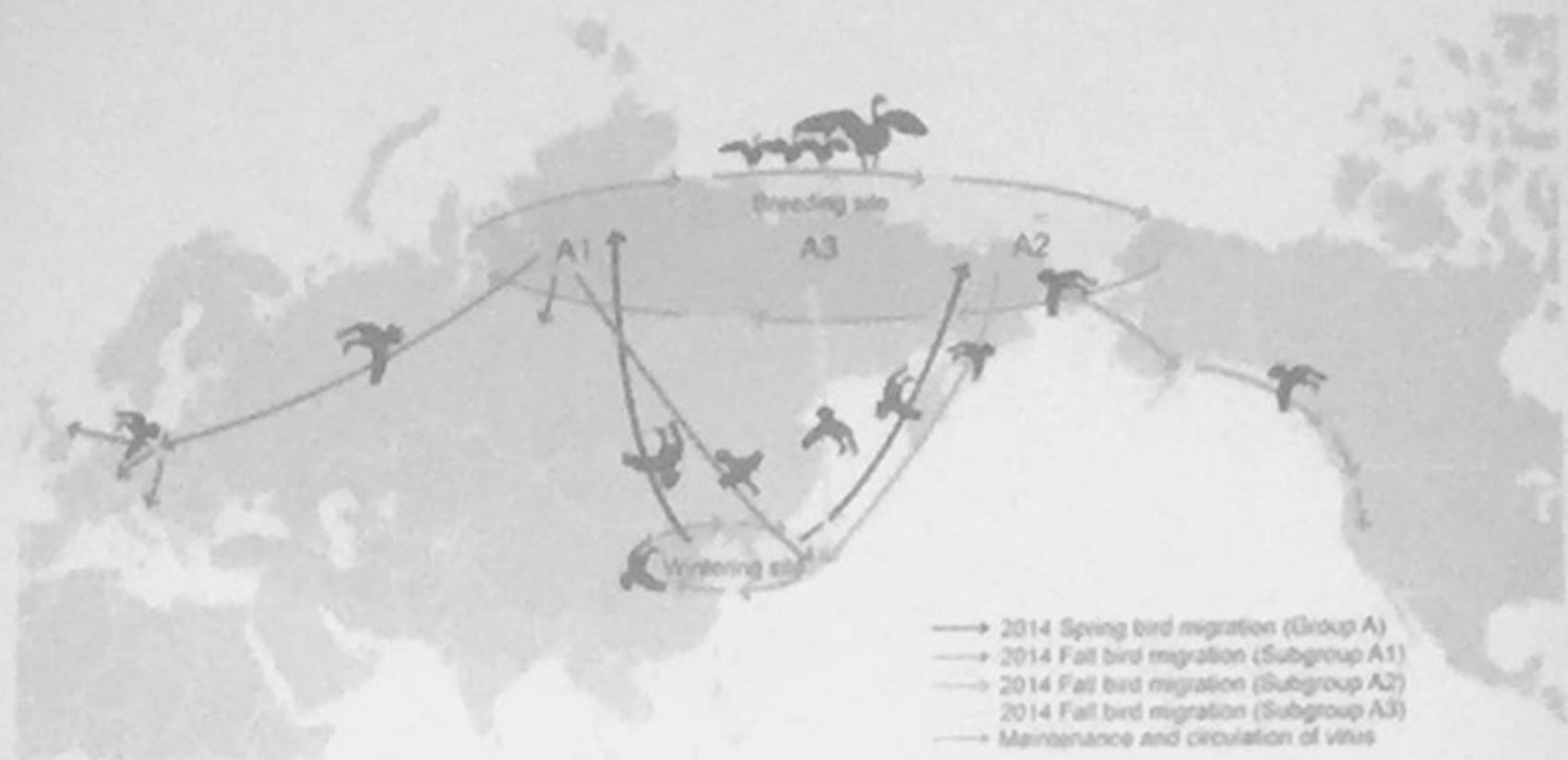
Впервые описан в начале 2014 года в Южной Корее и Японии. Отмечен в Европе (Нидерланды, Германия, Великобритания, Италия в ноябре 2014, США в декабре 2014

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

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

HA, 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: HA - A135T, K137R, S138A. M1- N30D, T215A. NS1-P42S.

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

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



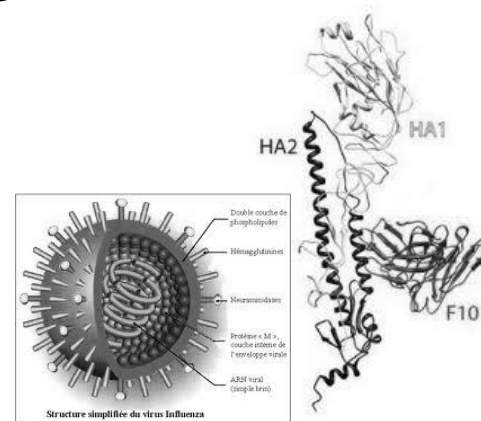
Что надо помнить клиницисту про пандемическую ипостась

- **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



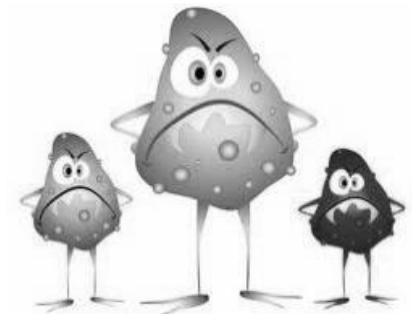
Преобладают среднетяжелые и легкие клинические формы, но может быть и тяжелый грипп



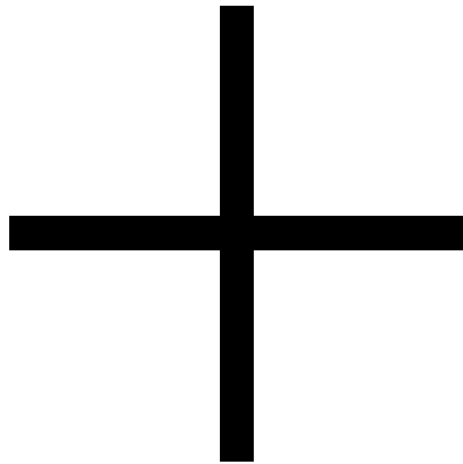
«Грипп страшен своими осложнениями» !!!!!

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



ПНЕВМОНИЯ

ВИРУСНАЯ

- НАРУШЕНИЕ СОСУДИСТОЙ ПРОНИЦАЕМОСТИ
- ПОВРЕЖДЕНИЕ АЛЬВЕОЛ
- ПОРАЖЕНИЕ РЕСПИРАТОРНОГО НЕЦИЛИАРНОГО ЭПИТЕЛИЯ
- ЭКСТРАПУЛЬМОНАЛЬНЫЕ ПОРАЖЕНИЯ

БАКТЕРИАЛЬНАЯ

- В ОСНОВЕ ПОРАЖЕНИЯ – ВОЗДЕЙСТВИЕ ЛИПОПОЛИСАХАРИДОВ
- ИНФИЛЬТРАЦИЯ
- ЛОКАЛЬНОСТЬ
- ЗАВИСИМОСТЬ ОТ ИММУНИТЕТА ТЯЖЕСТИ ТЕЧЕНИЯ

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

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

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

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 A275H (озельтамивир- резистентный)

Действие на парамиксовирус

Арбидол

- Показания: вирусы гриппа А и В
- ТОРС
- По 2 капсул – 3 раза в день

ИНГАВИРИН

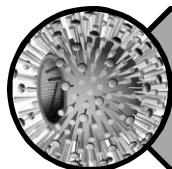
- Грипп
- РСВ
- Парагрипп
- Аденовирус

Кагоцел

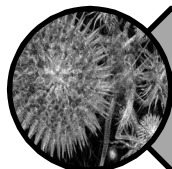
- Специфическое противовирусное воздействие
- В основе «интерфероногенный» эффект
- Воздействие на вирусы гриппа и респираторные вирусы

ГРОПРИНОСИН®

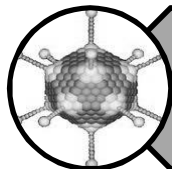
широкий спектр противовирусной активности



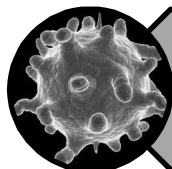
Вирусы гриппа А и В, парагриппа, адено-
риновирусы



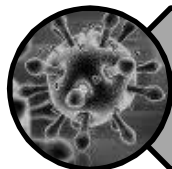
Herpes simplex I и II, Varicella zoster



Cytomegalovirus, вирус Эпштейн-Барр



Папилломавирусы



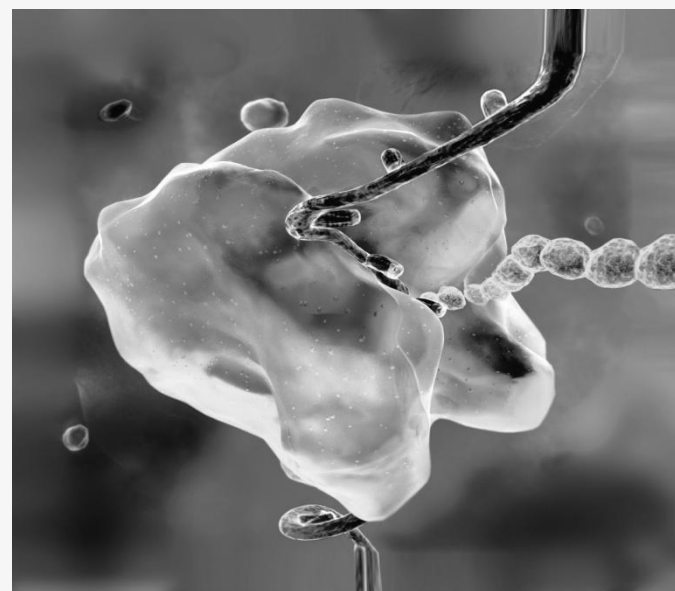
Вирусы гепатита

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!***

Активные вещества препарата Инфлюцид

- Аконит
- Бриония
- Эупаториум Перфолиатум
- Гельземиум
- Ипекакуана
- Фосфор



Инфлюцид

Компоненты	Действие
<i>Aconitum napellus</i> (Аконит аптечный)	Действует на дыхательный, сосудодвигательный центры, на парасимпатический центр терморегуляции, за счет чего устраняет лихорадку, нормализует температуру тела, быстро снимает воспаление слизистой оболочки дыхательных путей, ликвидирует насморк и сухой кашель в острой стадии заболевания
<i>Gelsemium sempervirens</i> (Гельземиум, жасмин вечнозеленый)	Действует на экссудативную стадию воспаления и процессы миграции лейкоцитов из сосудов в ткань. Устраняет головную боль, озноб, боли в конечностях, общую слабость, явления гриппозной астенизации, избавляет от насморка, облегчает дыхание
<i>Serphaelis Ipecacuanha</i> (Ипекакуана)	Применяется при сухом приступообразном кашле с чувством ссаднения. Обладает муколитическим и отхаркивающим действием
<i>Phosphorus</i> (Фосфор гомеопатический)	Мощный адаптоген, стимулирует неспецифическую резистентность организма, усиливает сопротивляемость к вирусным инфекциям
<i>Bryonia cretica</i> (Бриония)	Купирует сухой, раздражающий кашель, насморк. Устраняет чувство жжения слизистых оболочек дыхательных путей
<i>Eupatorium perfoliatum</i> (Евпаториум, посконник)	Устраняет озноб, кашель, ломоту в суставах, боли в глазах, костях и мышцах. Применяется при катаральных явлениях верхних дыхательных путей

Проспан капли! Но... почему???



Плющ - Механизм действия

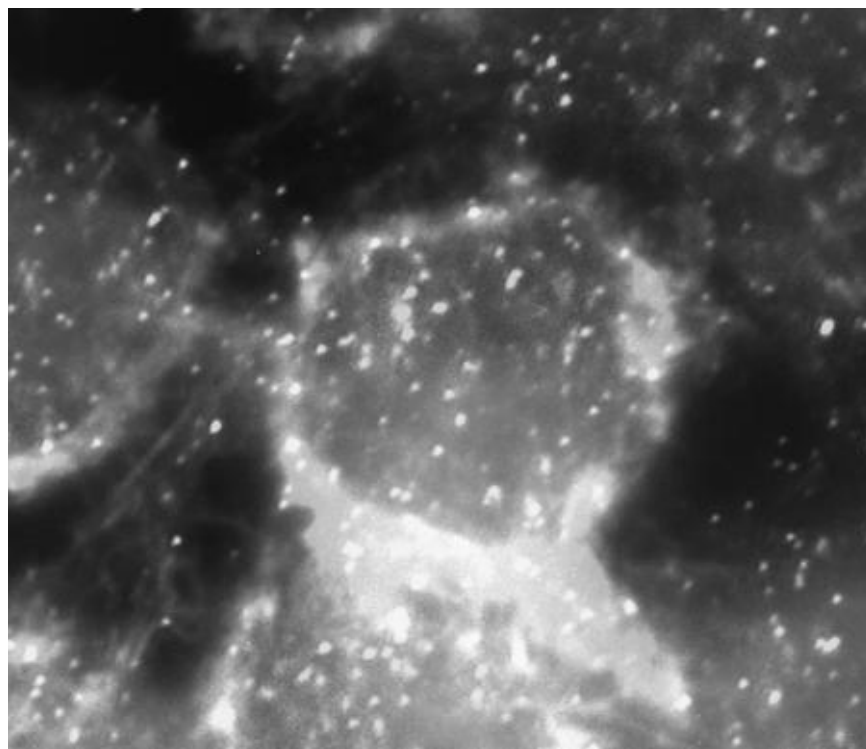
„Плющ: механизм действия доказан путем биологических исследований клетки“



Prof Dr. Hanns Häberlein
Университет биологической химии
Бонн, Германия

Иммуноцитохимическое выявление β_2 -адренергических рецепторов

через анти- β_2 антитела в эпителиальных
клетках легких (A549)



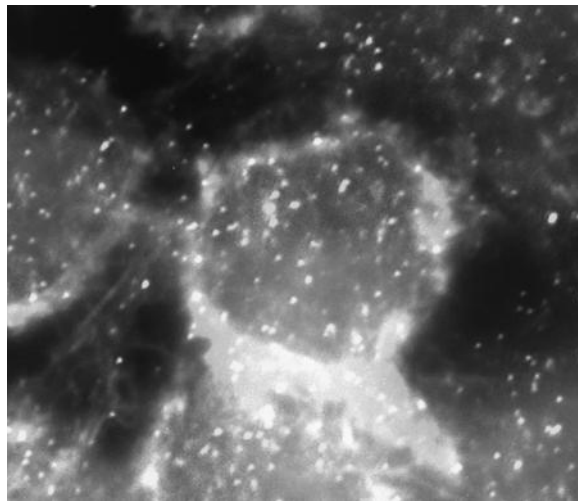
до лечения



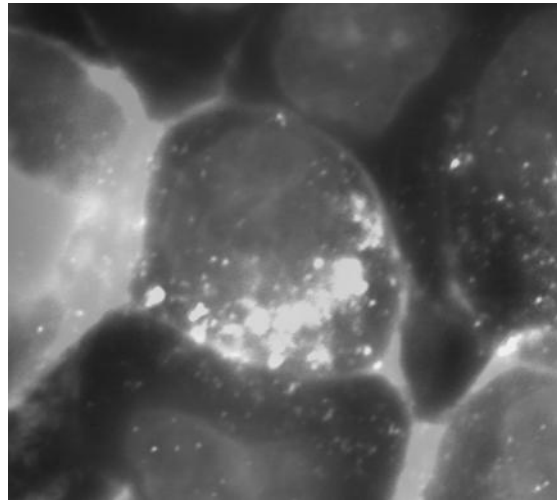
после инкубации
10 μ M тербуталина
(особый β_2 -агонист)

Ингибирование слияния β_2 -адренергических рецепторов

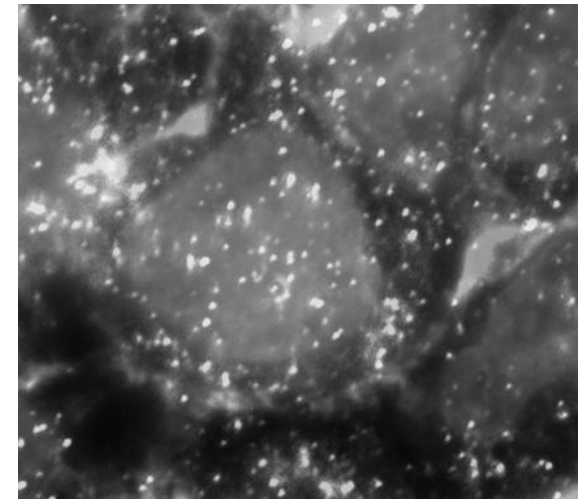
в эпителиальных клетках легких (A549)
под воздействием α -гедерина



контрольные,
необработанные



10 μ M тербуталин 20 мин



предварительное
лечение 1 μ M
 α -гедерином в течение
24 час., затем 10 μ M
тербуталин 20 мин.

Психологический феномен – отношение человечества к инфекциям

- Психология победителя – 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!

