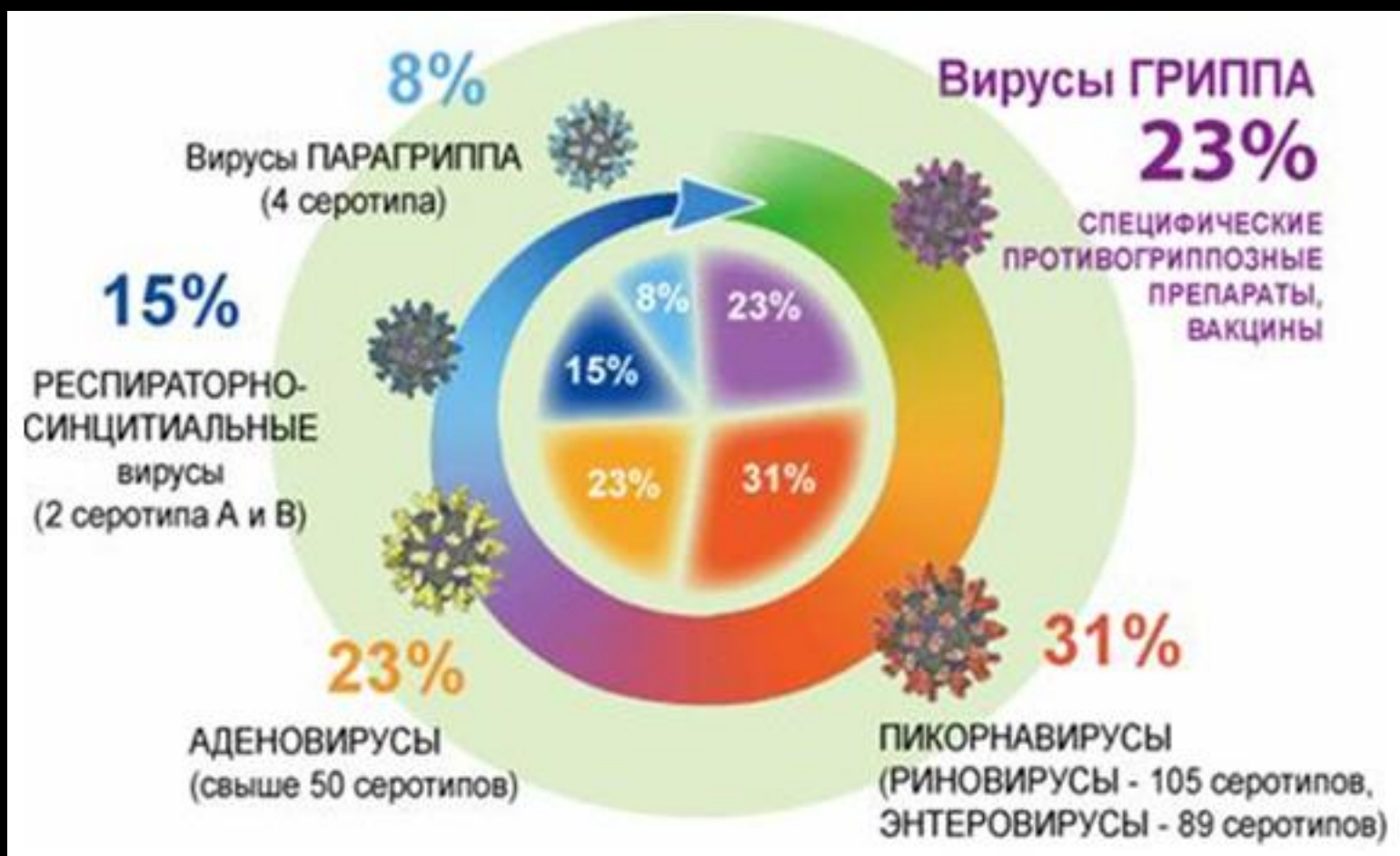


ОРВИ. ГРИПП. ЕЩЕ РАЗ О СТАРОЙ ПРОБЛЕМЕ.

д.м.н., профессор И.А.Карпов

Минск 2016

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



Исследованы 109 образцов, взятых с мобильных телефонов
медицинского персонала взрослых и детских отделений, а
также парамедицинских служб

Образцы исследованы методом ПЦР на наличие
распространённых кишечных и респираторных вирусов

- Выявлен 41 положительный образец
- Из них в 38 случаях выявлялся ротавирус, в 2 RSV, в 1 метапневмовирус
- Чаще телефон использовали медики во взрослых отделениях
- Чаще телефоном пользовался медицинский персонал
- Исключение контаминации телефона - важный фактор внутрибольничной гигиены

**Исследовано биопсии 148 детей после
эндоскопических исследований и 143 ребёнка,
перенёсших трансплантацию костного мозга**

**Во время эндоскопических исследований детей в
31% образцов выявлен аденовирус. Основное
место персистенция- лимфоидная ткань
кишечника, в основном в терминальном отделе
тонкого кишечника**

**У пяти пациентов после пересадки костного мозга
аденовирус определялся в эпителиальных
клетках кишечника**

**Данные свидетельствуют о репликации вируса на
фоне иммунодепрессии у детей после
трансплантации костного мозга**

Острые респираторные вирусные инфекции: от субклинического течения до фатальных осложнений

Субклиническое
течение

Симптоматика «обычной
простуды» (common cold)

Осложненное
течение



Факторы макроорганизма:

- Генетические особенности
- Функция иммунной системы
- Возраст
- Сопутствующие заболевания

Характеристики вируса:

- Тип вируса
- Вирусная нагрузка

Факторы среды:

курение, загрязнители,
перенаселенность,
стресс

Грипп. Ключевые понятия.

1. Вирус распространяется с аэрозольными каплями, которые некоторое время могут персистировать на руках и даже находиться на предметах обихода
2. В основе патогенеза лежит воспаление респираторного эпителия и лизис поражённых клеток
3. Инфекция, обычно, не распространяется вне респираторного тракта, учитывая ограниченное распространение тканевых протеаз, участвующих в активации гемагглютинаина
4. Системные симптомы гриппа обусловлены цитокинами , выбрасываемые, как следствие воспалительного ответа организма
5. Возраст, коморбидность и вакцинальный статус - три особенности, определяющие заболеваемость и тяжесть течения гриппа

Грипп. Ключевые понятия.

6. С учетом того, что пожилые люди теряют 2-3% мышечной силы за день постельного режима, грипп является серьезным дестабилизирующим фактором
7. Пандемии гриппа и высокая летальность от гриппа H5N1 свидетельствует о потенциальной опасности гриппа для неиммунных лиц
8. Врачебная осведомленность является ключевым фактором своевременной диагностики гриппа. Врачи первого звена должны быть хорошо осведомлены о необходимых действиях и эпидситуации
9. Ранняя диагностика и терапия позволяют избежать тяжёлых осложнений инфекции

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

3 ипостаси гриппа

- Сезонный H1N1, H3N2, В, H2N2



- Птичий H5N1, H7N7, H9N1, H7N9 и еще
H5N2



- Пандемические

H2N2

H3N8

H1N1

H2N2

H3N2

H1N1

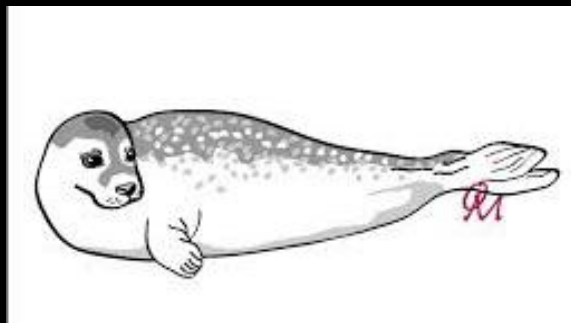


ГРИПП

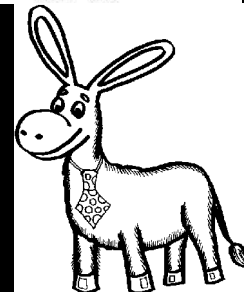
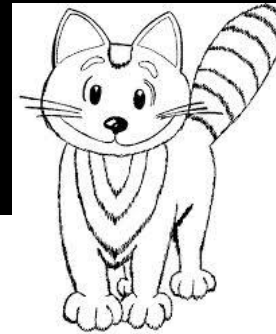
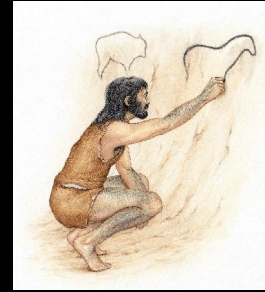
А,

В,

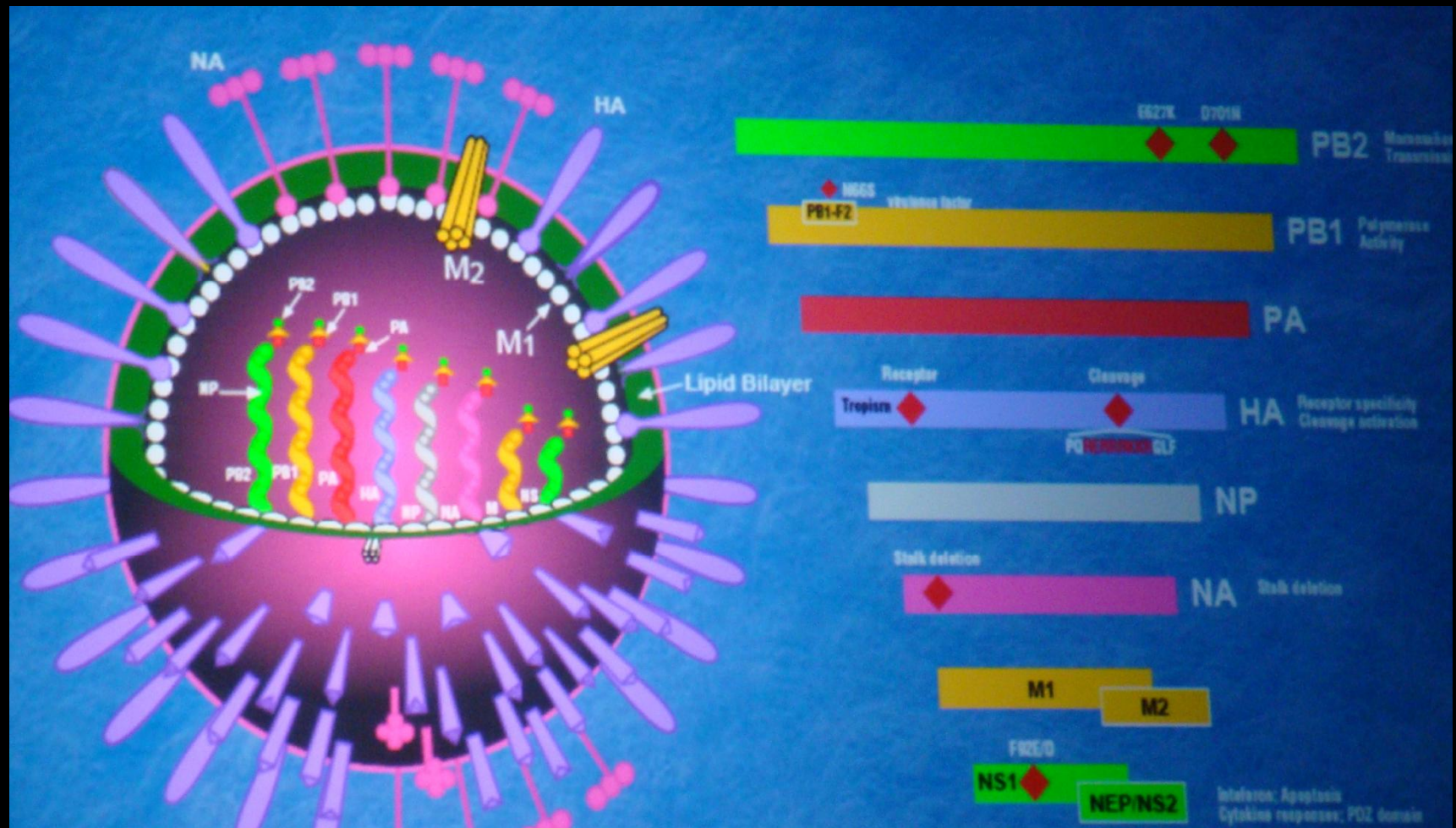
С



Птичий грипп



- | RNA segment (no. of nucleotides) | Gene product (no. of amino acids) | Molecules per virion |
|----------------------------------|-----------------------------------|----------------------|
| 1 (2341) | Polymerase PB2 (759) | 30–60 |
| 2 (2341) | Polymerase PB1 (757) | 30–60 |
| 3 (2233) | Polymerase PA (716) | 30–60 |
| 4 (1778) | Hemagglutinin. (566) | 500 |
| 5 (1565) | Nucleoprotein (498) | 1000 |
| 6 (1413). | Neuraminidase (454) | 100 |
| 7 (1027). | Matrix protein M1 (252) | 3000 |
| | Matrix protein M2 (97) | 20–60 |
| 8 (890) | Non-structural proteins | |
| NS1 (230) | | |
| NS2 (121) | | |



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

H5N8

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

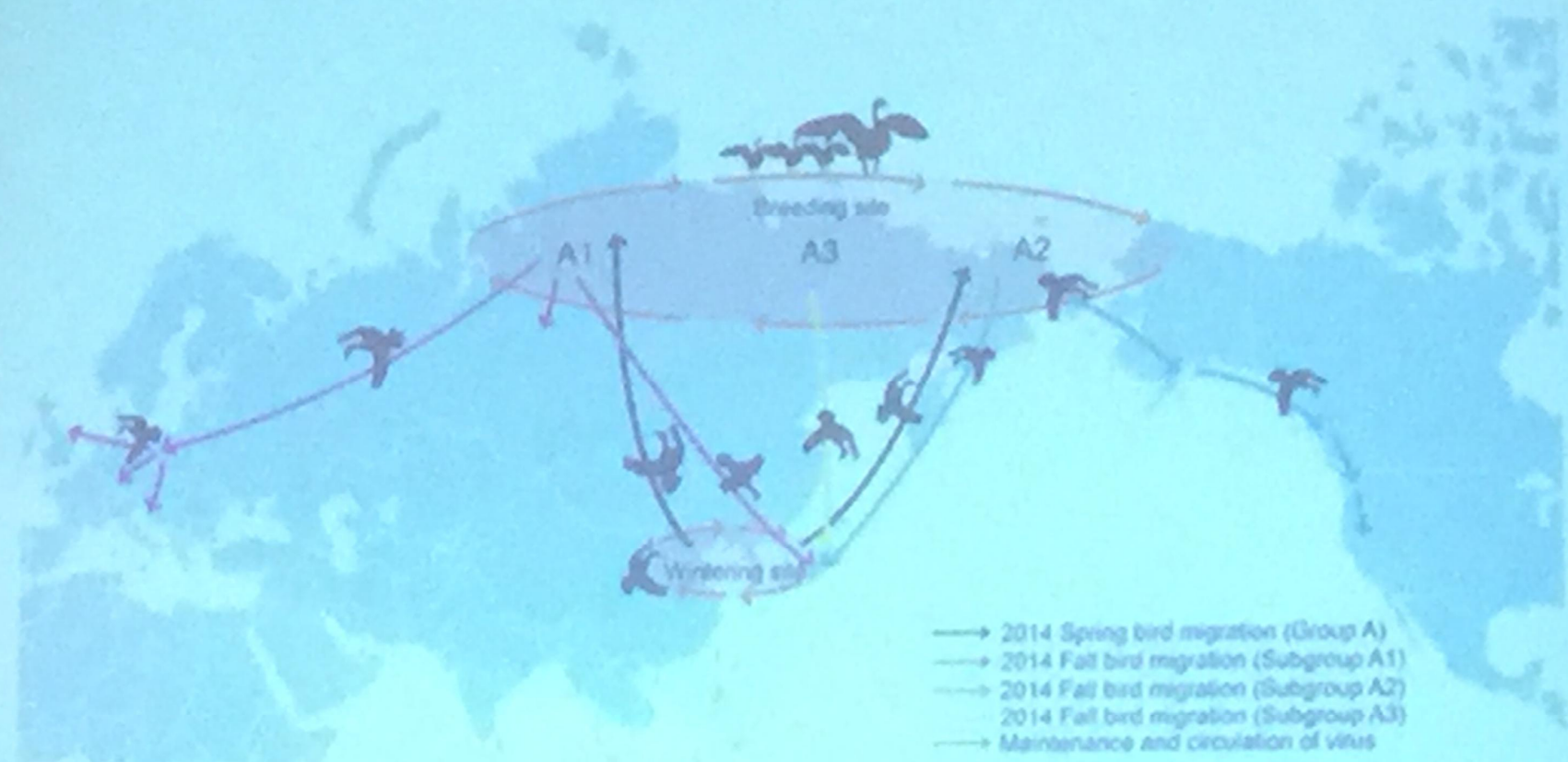
Впервые описан в начале 2014 года в Южной Корее и Японии. Отмечен в Европе (Нидерланды, Германия, Великобритания, Италия в ноябре 2014, США в декабре 2014

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 HPAIV in Asia, Europe, and North America in relation to regional waterfowl migration routes. Duthoit, is from Wikipedia Commons (http://commons.wikimedia.org/wiki/File:Blank_Map_Pacific_World.svg).

птичий грипп

H5N1

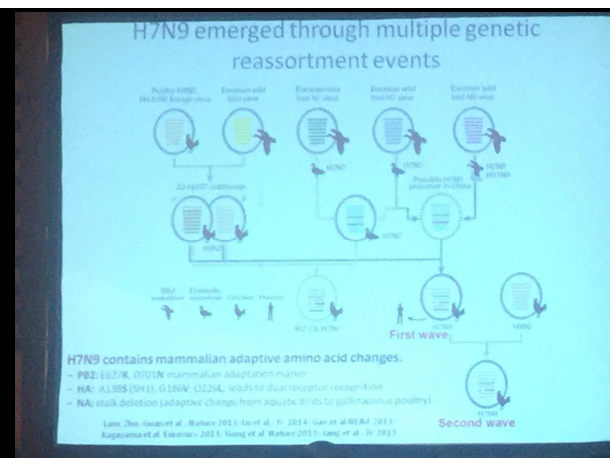
**С 2003 года 840 случаев с 443 летальными исходами
/53%**

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**

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

Asia-Pacific



Importance of Asia-Pacific in the WHO Influenza Program - W. Zhang
11 Jun 2015 - Hanoi - 7th Asia-Pacific Influenza Summit and Antiviral Forum
11 Jun 2015



World Health
Organization

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

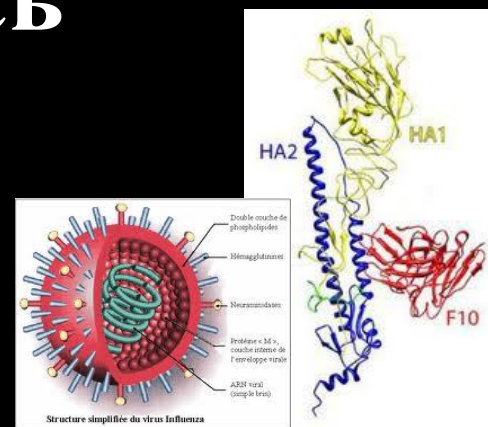


НЕ ВСЕ ПАНДЕМИИ ОДИНАКОВЫ?

- 1918 – более 100 млн жизней
- 1957 – около 4 млн жизней
- 1968 – около 2 млн жизней
- 2009 – более 500 000 _____
- 1918 и 2009 гг. Преобладала молодежь
- 1957 и 1968 гг. Все возрастные группы
- Различная преобладающая клиническая симптоматика

Что надо помнить клиницисту про сезонную ипостась

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

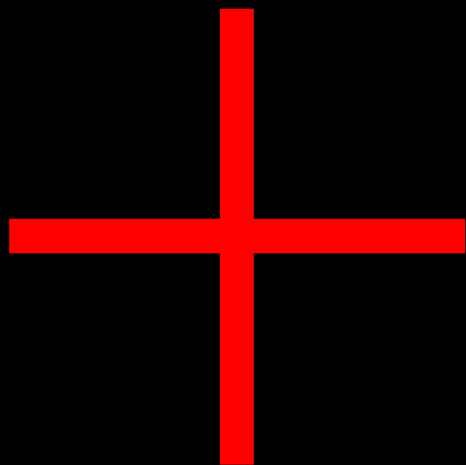


Преобладают среднетяжелые и легкие клинические формы, но может быть и тяжелый грипп



«Грипп страшен своими осложнениями» !!!!!

Ожидаемые контингенты риска



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



Весь сезонный грипп одинаков?

- 1947, 1980, 1999 – тяжелый сезонный грипп
- При гриппе H1 в ранние постпандемические годы чаще вовлекается молодежь
- В этот период не суть важно установить вирусологическую форму инфекции, надо понимать, что при развитии тяжелой клинической картины В ЭТОТ ПЕРИОД НУЖНО подозревать грипп

Сезонный грипп не одинаков в различные годы

- 1947 год – очень тяжелый сезонный грипп
- 1999 год – тяжелая, набирающая вирулентность инфекция
- Вирус может отличаться по вирулентности на различных территориях
- Важно отслеживать ситуацию и ее оперативно оценивать

- 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.

- ВО ВРЕМЯ ЭПИДЕМИИ ГРИППА
ВАЖНО НЕ ЗАНИМАТЬСЯ
ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ
ДИАГНОСТИКОЙ РАЗЛИЧНЫХ
ЭТИОЛОГИЧЕСКИХ ФОРМ ОРВИ.
- ВАЖНО ВЫЯВИТЬ, А ЕЩЕ ЛУЧШЕ,
СПРОГНОЗИРОВАТЬ ТЯЖЕЛЫЕ
ФОРМЫ ЗАБОЛЕВАНИЯ!!!

- В клинике не осложненного гриппа всегда присутствуют **два синдрома**.
- Первый, так называемый **интоксикационный** связан с неспецифическим воспалительным ответом.
- 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.

- **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.

- **Лихорадка, являющаяся основным симптомом и мерилом тяжести на амбулаторном этапе, может отсутствовать или температура может быть субфебрильной у пациентов пожилого и старческого возраста. ОПАСНОСТЬ:**
- **ВЫСОКИЙ УРОВЕНЬ ИНТОКСИКАЦИИ.**
Фульминантное течение при бактериальных и вирусных заболеваниях может развиваться **при условном показателе 39,7С.**
- Должен настораживать факт **«РЕЗИСТЕНТНОСТЬ К АНТИПИРЕТИКАМ».**
- Необходимо также с осторожностью оценивать этот симптом у взрослых молодого или среднего возраста, в анамнезе которых не удастся обнаружить случаи заболеваний с высокой лихорадкой.
- **ОПАСНОСТЬ У КОНТИНГЕНТОВ РИСКА**

- 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.

- **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!!!!**

- 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.**
- **НЕ КУПИРУЕМЫЙ КАШЕЛЬ**
- **ОДЫШКА**
- **ПОЯВЛЕНИЕ ХРИПОВ**

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

Пандемия. Выводы по противовирусной терапии

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

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

M2 ингибиторы

Amantadine	Symmetrel	Oral
Rimantadine	Flumadine	Oral

Ингибиторы нейраминидазы

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

- У пациентов после пересадки клеток костного мозга очень высокая летальность, особенно при запоздалом лечении – до 22% из 27 человек (Taplitz R. 2010)
- Больные с пересадкой органов существенно чаще поступали в реанимацию (Kumar D., Lancet, 2010)

- В начале пандемии прошло несколько работ о значении бактериальной флоры
- Подавляющее большинство тяжелых больных получали антибиотики широкого спектра
- У 25-56% имеется подтверждение значимой роли бактериальной инфекции при тяжелом гриппе
- Непосредственной причиной 14-46% случаев смерти

**вторичная (поздняя)
бактериальная или
вирусно-бактериальная
пневмония (чаще всего
вызываемая Streptococcus
pneumoniae,
Staphylococcus aureus, H.
influenzae). При
нахождении пациента в
стационарах и, особенно,
в отделениях интенсивной
терапии, необходимо
учитывать возможность
присоединения
нозокомиальной флоры.**

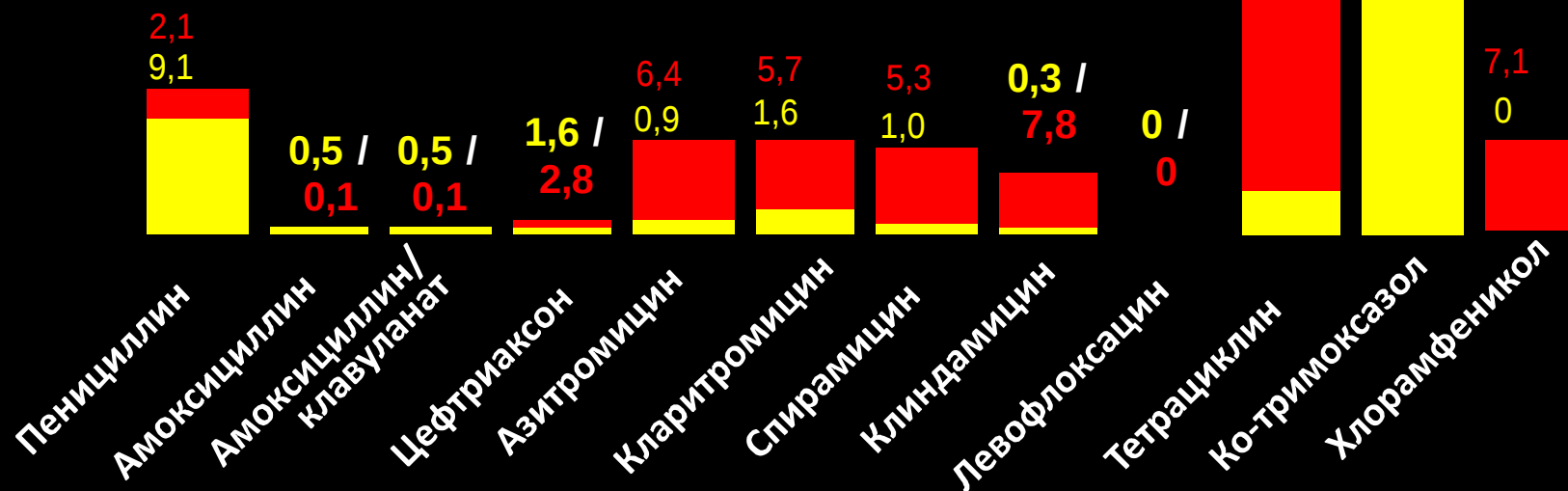


**“Сюрпризы” с
непредвиденной
резистентностью
внебольничной
флоры – редкость.**

Частота (%) умереннорезистентных и резистентных *S. pneumoniae* (2007-2009 гг.)

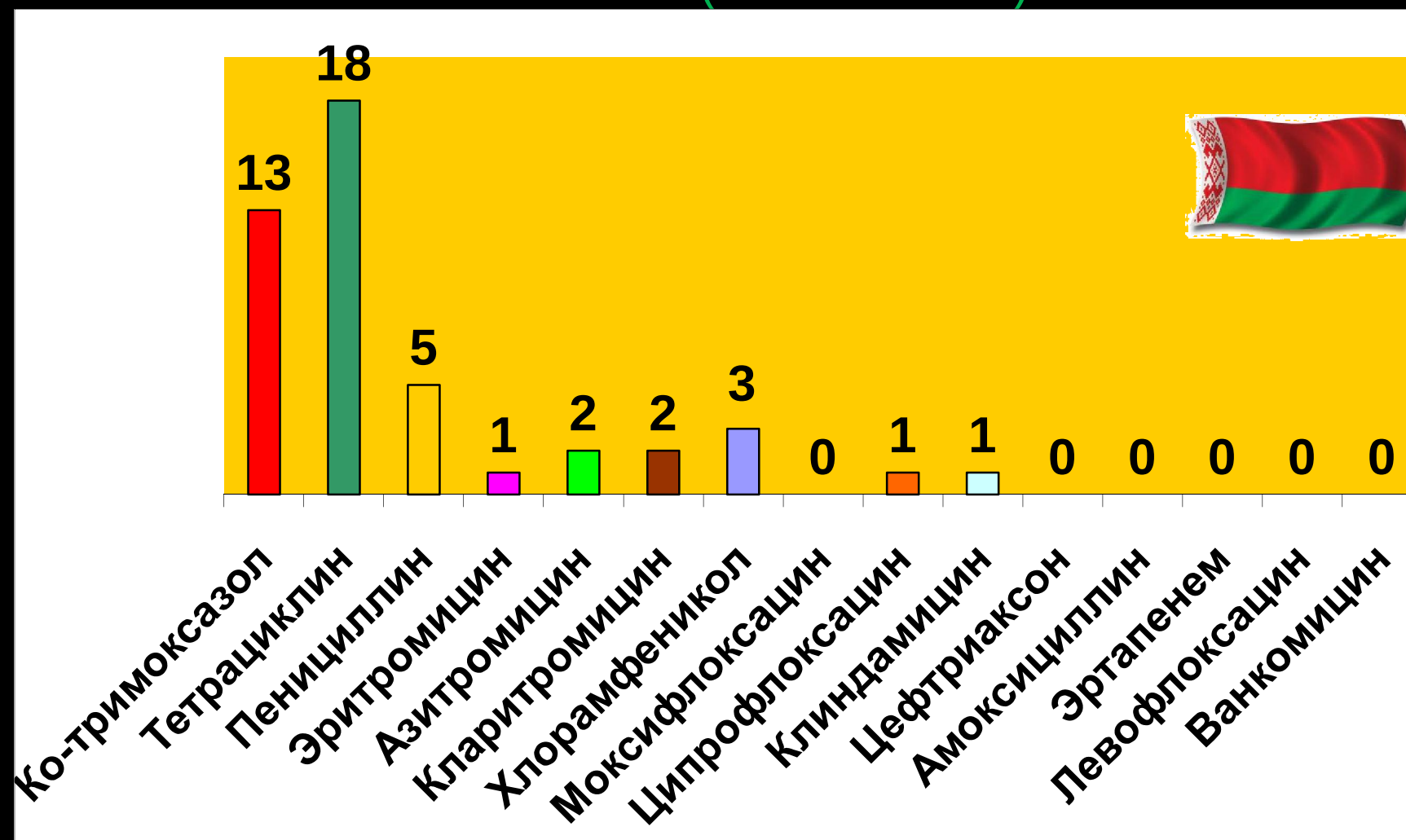
Число штаммов – 715 (ПегАС-III)

- - Умереннорезистентные штаммы
- - Резистентные штаммы



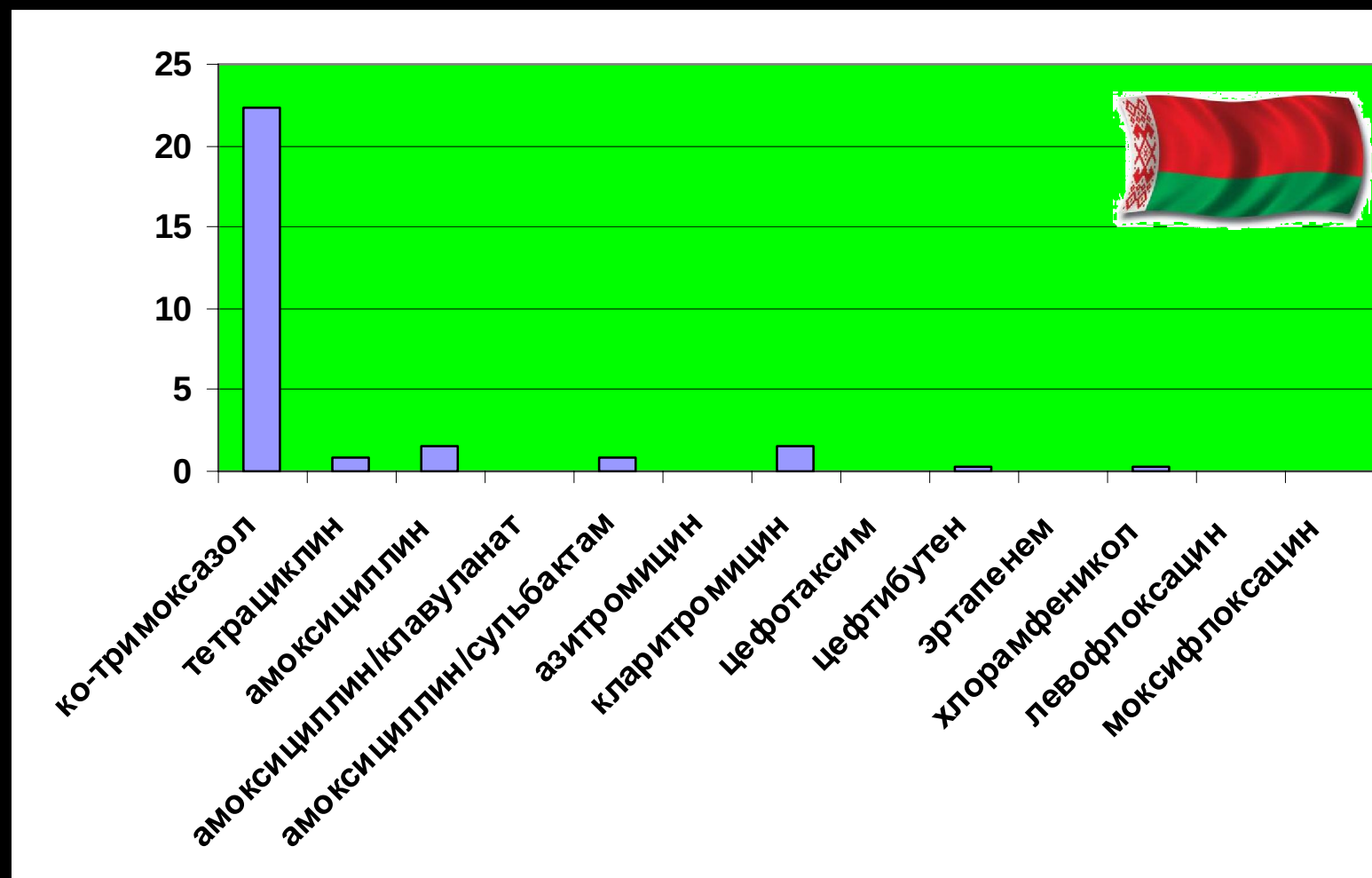
Резистентность (%) пневмококков в Беларуси (исследование ПеГАС-III, 2006-09 гг.)

262 штамма (носительство)



Резистентность *H. influenzae* в Республике Беларусь

326 штаммов



СПАСИБО ЗА ВНИМАНИЕ!