

ГРИПП

*«Современный король вирусов –
вирус гриппа ... сменил на троне
ликвидированный вирус оспы и пока не
собирается без боя оставлять свое место»*

В.М. Жданов

Белорусский государственный медицинский университет
Кафедра инфекционных болезней
Доцент Светлана Петровна Лукашик

ИСТОРИЧЕСКАЯ СПРАВКА

- 412г. до н.э. – описано гриппоподобное заболевание (Гиппократ)
- 1931 г. - открыт вирус гриппа (Richard Shope)
- 1933 г. - выделен вирус гриппа А (Smith, Andrews и Laidlaw)
- 1936 г. - выделен вирус гриппа В (Francis)
- 1947 г. - выделен вирус гриппа С (Тейлор)

СОВРЕМЕННЫЙ ЭТАП

- Высокая заболеваемость
- Высокий процент осложнений
 - Высокая смертность
- Высокие экономические потери

СТРОЕНИЕ ВИРУСА ГРИППА

- Семейство *Orthomyxoviridae*
- $d=80-120$ нм
- *S-антиген*
- *V-антиген*
 - 8 фрагментов однонитчатой РНК
 - Белковая оболочка
 - Гемагглютинин (НА)
 - Нейраминидаза (N)

ФУНКЦИИ **НА** ВИРУСА ГРИППА

- Кодирован 4 (высоковариабельным) сегментом РНК вируса
- Распознает клеточный сиалопроteidный рецептор
- Определяет АГ свойства вируса
- Индуцирует выработку защитных АТ

ФУНКЦИИ **NA** ВИРУСА ГРИППА

- Кодируется 5-м (у некоторых штаммов — 6-м) сегментом РНК
- Обеспечивает способность вируса
 - проникать в ДП
 - высвобождать образованные вирионы от рецепторов клетки хозяина
 - преодолевать вирусную агрегацию

ПОДТИПЫ ВИРУСА ГРИППА А

- Люди: H1N1, H3N2, H1N2, H2N2
- Куры, индюки: H4,5,6,7,9,10, H1,2,4,7
- Дикие водоплавающие птицы: H1,16, N1,9
- Водоплавающие животные: H7, N7, H4, N5, H4, N9, H3, N3, H3, N2, H13, N9
- Собаки: H3, N9
- Лошади: H3, N9, H9, N9
- Свиньи: H1, N1, H3, N2, H1, N2, H3, N1

ИПОСТАСИ ГРИППА А У ЧЕЛОВЕКА

1. Сезонный: H1N1, H3N2, B
 2. Птичий: H5N1, H7N7
 3. Пандемический: H1N1, H2N2, H3N2,
H1N1
-

МЕХАНИЗМЫ ИЗМЕНЧИВОСТИ ВИРУСА ГРИППА А

- **АНТИГЕННЫЙ ДРЕЙФ** – *точечные мутации в гене HA или NA с частичным обновлением антигенных детерминант HA или N в пределах одного подтипа, что сопровождается появлением новых штаммов вируса*
 - *Сезонная эпидемия*

МЕХАНИЗМЫ ИЗМЕНЧИВОСТИ ВИРУСА ГРИППА А

- **АНТИГЕННЫЙ ШИФТ** – полное замещение фрагмента генома, кодирующего синтез только НА или НА и N, что сопровождается появлением нового подтипа вируса гриппа А
 - Образование новых АГ подтипов вируса - пандемия
-

Новый вирус гриппа А/Н1N1– РЕАССОРТАНТ

2009 «Калифорнийский» грипп

- *A/California/7/2009*
 - 90% умерших в возрасте до 65 лет
 - Смертность соответствовала сезонному гриппу
-

КОНТАГИОЗНОСТЬ

- *Взрослые*
 - 1 день до начала заболевания + 5-10 дней после начала заболевания
- *Дети*
 - несколько дней до начала заболевания + 10 и > дней после начала
 - Обычно длиннее, чем у взрослых
- *Иммунокомпрометированные*
 - могут выделять вирус в течение недель и месяцев
- 90% трансмиссии при домашних контактах

ПАЦИЕНТЫ С ВЫСОКИМ РИСКОМ ОСЛОЖНЕНИЙ И ЛЕТАЛЬНОГО ИСХОДА (1)

- Дети < 5 лет
 - Дети < 2 лет – высокий риск госпитализации, осложнений, смерти
 - Иммуносупрессированные лица (ВИЧ, медикаменты)
 - Беременные женщины
 - Лица домов престарелых
 - Хронические заболевания (ИБС, диабет, ХОБЛ, астма)
 - Аборигены и этнические меньшинства (40% ранее совершенно здоровых людей)
-

ПАЦИЕНТЫ С ВЫСОКИМ РИСКОМ ОСЛОЖНЕНИЙ И ЛЕТАЛЬНОГО ИСХОДА (2)

- Пациенты после пересадки клеток костного мозга - очень высокая летальность, особенно при позднем лечении (Taplitz R., 2010)
- Пациенты после трансплантации органов значительно чаще поступали в ОРИТ (Kumar D. Lancet, 2010)

ДИАГНОСТИКА ГРИППА

Метод	Время постановки	Преимущества	Недостатки
Вирусологический	Дни — недели	Высокая специфичность, возможность дальнейшей работы с вирусом, возможность получения вакцинного штамма	Необходимость большого количества материала, необходимость забора материала в первые 1–3 дня заболевания, взятие материала от больных, не принимавших этиотропную терапию, длительность, трудоемкость и сложность исследования

Иммуноферментный	Часы — 1 день	Быстрота, приемлемость для труднокультивируемых вирусов, дешевый метод, возможность количественного определения антигенов, исследование большого количества образцов	Менее чувствительный (обнаружение инфекционного агента в 50–70% случаев)
Иммунофлюоресцентный	Часы — 1 день	Быстрота, дешевый метод, приемлемость для труднокультивируемых вирусов	Возможность получения ложноположительного результата, трудоемкость
Серологический	Недели	Определение иммунного ответа на вирусы, приемлемость для труднокультивируемых вирусов	Длительность, возможность перекрестных реакций, во многих случаях необходимы парные сыворотки, положительные результаты у лиц, перенесших заболевание в прошлом
ПЦР-диагностика	Часы	Высокоспецифичный, высокочувствительный, позволяет обнаружить всего несколько копий вирусной РНК, разработан вариант количественной ПЦР	Вероятность ложноположительных и ложноотрицательных результатов, высокие требования к качеству реактивов

СПЕЦИФИКА ДИАГНОСТИКИ ГРИППА (1)

- **RT-PCR** – наиболее чувствительный и специфичный тест
 - результат - через 4-6 часов
- Вирусные изоляты – **стандартная культура**
 - результат в течение как минимум нескольких дней
- Коммерческие **экспресс тест-системы**
 - результат в течение 10 – 30 минут
 - меняется специфичность и чувствительность в зависимости от тестового комплекта и лабораторного опыта
 - **МОГУТ ДАВАТЬ ОТРИЦАТЕЛЬНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ** (это не должно влиять на лечение и принятия решения по мерам инфекционного контроля)

СПЕЦИФИКА ДИАГНОСТИКИ ГРИППА (2)

- **Патологический материал** - назофарингиальный аспират или мазок
 - Серологические тесты не рекомендуются для идентификации вируса
 - **Сбор образцов:**
 - не позднее 5 дня от начала симптомов
 - хранить образцы в холоде и тестировать на вирусы гриппа как можно скорее
 - пациенты с иммунодефицитом могут выделять вирус в течение недель и месяцев
-

ОБЩИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

- На начальном этапе тактика ведения пациентов должна быть основана на анализе клинической картины и эпидемиологических данных
 - Нельзя откладывать назначение лечебных вмешательств до получения результатов лабораторных методов исследования
-

ЛЕЧЕНИЕ пандемического ГРИППА

Противовирусное лечение рекомендуется

- Всем пациентам с установленным, возможным или подозреваемым диагнозом**
- Пациентам с высоким риском осложнений**

Противовирусные препараты оптимально назначать в первые 48 ч. после появления симптомов

- Госпитализированные пациенты – доказан эффект при назначении и после 48 часов**
-

Ингибиторы M2-каналов

	Адамантаны	
	ремантадин	амантадин
Показания к применению	Инфекция, вызванная вирусом гриппа А	
Начало терапии	В первых 48 ч с момента начала заболевания	
Показатели эффективности	↓ продолжительности симптомов ↓ риска развития осложнений	
Дозы (после еды)	100-200мг/д до клинич. улучшения (3-5 дн.)	100мг/д до клинич. улучшения (3-5 дн.)
Побочные эффекты	Нарушение ЖКТ, ЦНС (<4%)	Нарушение ЦНС (5-30%), ЖКТ
Резистентность	10 – 20% случаев	

ИНГИБИТОРЫ НЕЙРАМИНИДАЗЫ

	Оселтамивир (Тамифлю)	Занамивир (Реленза)
<i>Показания к применению</i>	Инфекция, вызванная вирусом гриппа А и В	
<i>Начало терапии</i>	В первых 36-48 ч с момента начала заболевания	
<i>Показатели эффективности</i>	↓ продолжительности симптомов ↓ риска развития осложнений	
<i>Дозы (после еды)</i>	75 мг 2 р/день x 5 дней	2 ингаляции (2 x 5мг) x 2 р/день x 5 дней
<i>Противопоказания</i>	•ОПН, нет данных о фармакокинетике при нарушении функции печени	

РЕЗИСТЕНТНОСТЬ

- H275Y сезонный H1
- N295S - H5N1
- H275Y пандемический H1
- I223R пандемический H1

- **Встречаются нечасто**, даже в странах с широким использованием озельтамивира
 - Япония до 1,5% – обычно цифры 0,1-0,4% резистентных штаммов
- Сохраняется чувствительность к занамивиру
- Появляется, главным образом, у пациентов с иммунодефицитом, реже - у получавших терапию и профилактику

РЕТРОСПЕКТИВНАЯ ОЦЕНКА ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ЭТИОТРОПНОЙ ТЕРАПИИ

Снижение

- вирусной нагрузки
- риска развития пневмонии
- риска смерти при тяжелых формах
- риска смерти у беременных
- риска госпитализации пациентов, в том числе в отделения интенсивной терапии

Осложнения сезонного гриппа

Дыхательные пути	ЛОР-органы	Нервная система	Сердечно-сосудистая система	Другие осложнения и синдромы
Бронхиальная астма (обострение)	Ангина	Первичные и вторичные менингиты	Миокардит	Пиелонефрит
Бронхит	Острый ринит	Нейротоксический синдром	Перикардит	Гломерулонефрит
Ларинготрахеобронхит	Острый средний отит	Синдром Рейя	ДВС-синдром	Инфекции мочевыводящих путей
Стеноз гортани (у детей)	Синуситы	Менингоэнцефалит серозный	Кровоизлияния головного мозга	Абдоминальный синдром (боли в животе, рвота)
Пневмония	Гайморит	Первичный хориоэпендимит	Геморрагический отек легкого	Септическое состояние
Хроническая обструктивная болезнь легких (обострение)		Фебрильные судороги		
		Невриты		
		Невралгии		

Осложнения пандемического гриппа *H1N1*

- ✓ ОРДС
- ✓ Пневмонии вирусные
- ✓ Пневмонии бактериальные (14-46% - непосредственная причина смерти)

- ✓ Энцефалиты
- ✓ Рабдомиолиз
- ✓ Тромбоэмболические осложнения
- ✓ Шок, полиорганная недостаточность
- ✓ Обострения основного заболевания

ТАКТИКА ВЕДЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ВНЕБОЛЬНИЧНОЙ ПНЕВМОНИЕЙ

1. ПРЕДСКАЗАТЬ **ЭТИОЛОГИЮ**
ЗАБОЛЕВАНИЯ
 2. ПРЕДСКАЗАТЬ **ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ**
ВОЗМОЖНОГО **ВОЗБУДИТЕЛЯ**
-

ЭТИОЛОГИЯ ПНЕВМОНИИ

- **Вторичная (поздняя) бактериальная или вирусно-бактериальная пневмония чаще вызывались**
 - **Streptococcus pneumoniae**
 - **Staphylococcus aureus**
 - **Haemophilus influenzae**
- При лечении пациентов в стационарах (особенно, в ОРИТ) - **нозокомиальная** флора (синегнойная палочка)

Внебольничная пневмония

СТАРТОВАЯ АНТИМИКРОБНАЯ ТЕРАПИЯ В ПОЛИКЛИНИКЕ

СТАРТОВАЯ ТЕРАПИЯ

```
graph TD; A[СТАРТОВАЯ АНТИМИКРОБНАЯ ТЕРАПИЯ В ПОЛИКЛИНИКЕ] --> B[СТАРТОВАЯ ТЕРАПИЯ]; A --> C[ПРИ АЛЛЕРГИИ К β-ЛАКТАМНЫМ АНТИБИОТИКАМ]; B --> D[Аминопенициллины]; D --> D1[Амоксициллин]; D --> D2[Амоксициллин/клавуланат]; D --> D3[Ампициллин/сульбактам]; C --> E[Макролиды]; E --> E1[Кларитромицин]; E --> E2[Спирамицин]; E --> E3[Азитромицин]; E --> E4[Эритромицин]; C --> F[Респираторные ФХ]; F --> F1[Левифлоксацин];
```

- **Аминопенициллины**

- Амоксициллин

- Амоксициллин/клавуланат
- Ампициллин/сульбактам

ПРИ АЛЛЕРГИИ К β- ЛАКТАМНЫМ АНТИБИОТИКАМ

- **Макролиды**

- Кларитромицин
- Спирамицин

- Азитромицин
- Эритромицин

- **Респираторные ФХ**

- Левифлоксацин

Внебольничная пневмония

СТАРТОВАЯ АНТИМИКРОБНАЯ ТЕРАПИЯ В СТАЦИОНАРЕ

- **Защищенные
аминопенициллины**
- Амоксициллин/клавулана
- Ампициллин/сульбактам

или

- **Цефалоспорины II-III**
 - Цефуроксим
 - Цефтриаксон
 - Цефатоксим
 - Цефоперазон/сульбактам

или

- **Карбопенемы**
(не обладающие
антисинегнойной активностью)
 - Эртапенем

- **Макролиды**
- Кларитромицин
- Спирамицин
- Азитромицин
- Эритромицин

- **Респираторные ФХ**
- Левофлоксацин

АНТИМИКРОБНАЯ ТЕРАПИЯ У ПАЦИЕНТОВ ОРИТ, особенно находящихся на ИВЛ > 5 суток

- **Антисинегнойные цефалоспорины**
 - Цефипим
 - Цефтазидим
 - Цефоперазон/сульбактам

ИЛИ

- **Карбопенемы**
(обладающие антисинегнойной активностью)
 - Имипенем/циластатин
 - Меропенем
 - Дорипенем

- **Макролиды**

- Кларитромицин
- Спирамицин
- Азитромицин
- Эритромицин

- **Респираторные ФХ**

- Левофлоксацин

- **Аминогликозиды**

(усиление антисинегнойного эффекта)

- Нетилмицин
- Амикацин

ПРОФИЛАКТИКА ГРИППА

- Вакцинация
 - Медикаментозная профилактика
 - Неспецифические методы
-

ВЫВОДЫ

УСПЕШНОСТЬ ТЕРАПИИ ГРИППА ЗАВИСИТ ОТ

- Своевременности назначения адекватной **противовирусной терапии**
- **Рациональной антибиотикотерапии** вирусно-бактериальной или вторичной бактериальной пневмонии
- Вовремя проведенных **профилактических мероприятий**