



ГРИПП: ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ И СТАНДАРТЫ ОКАЗАНИЯ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ В УКРАИНЕ



*Профессор ГОЛУБОВСКАЯ Ольга Анатольевна
Главный внештатный инфекционист
МЗ Украины*

Киев, 2016

***Грипп – хорошо изученная и
наименее понятая из
болезней.***

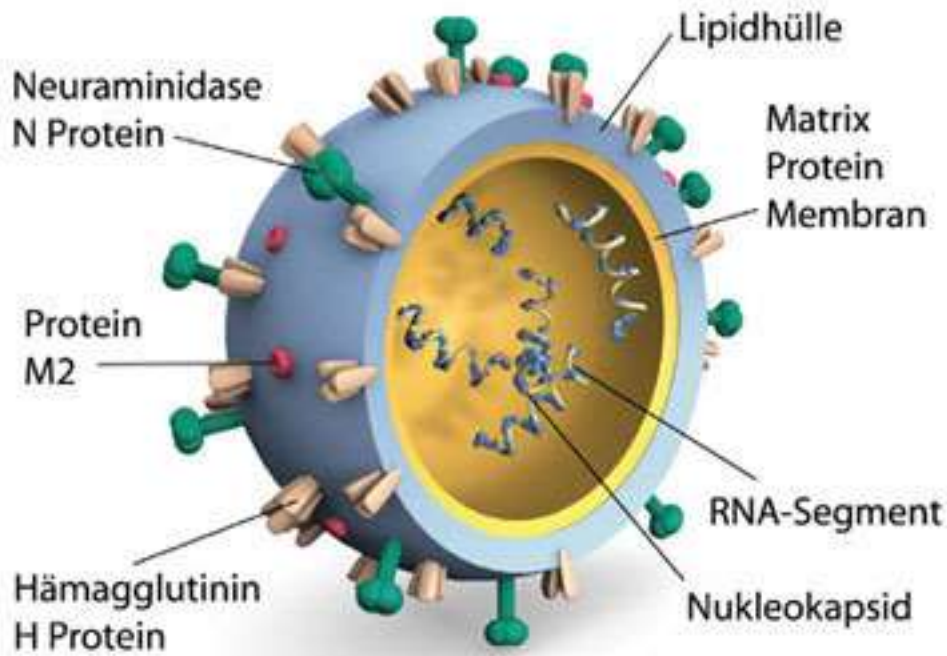
E. Kilbourne, 1978г.



- **Грипп – это тяжелая вирусная инфекция, которая в холодное время года поражает до 15% населения Земного шара. Ежегодно в мире болеет до 500 млн. человек, 2 миллиона - умирают.**
- **Эпидемии гриппа обходятся ежегодно в сумму до 167 миллиардов долларов США**
- **Ущерб от птичьего гриппа в странах Юго-Восточной Азии превысил 10 млрд. долларов США**

Вирус гриппа

Геном – сегментированная одноцепочечная РНК отрицательной полярности



1-3 сегменты – гены РНК транскриптазы и РНК репликазы

4 сегмент – *гемагглютинин*

5 сегмент – нуклеопротеин

6 сегмент – *нейраминидаза*

7 сегмент – мембранные и матрикс протеины

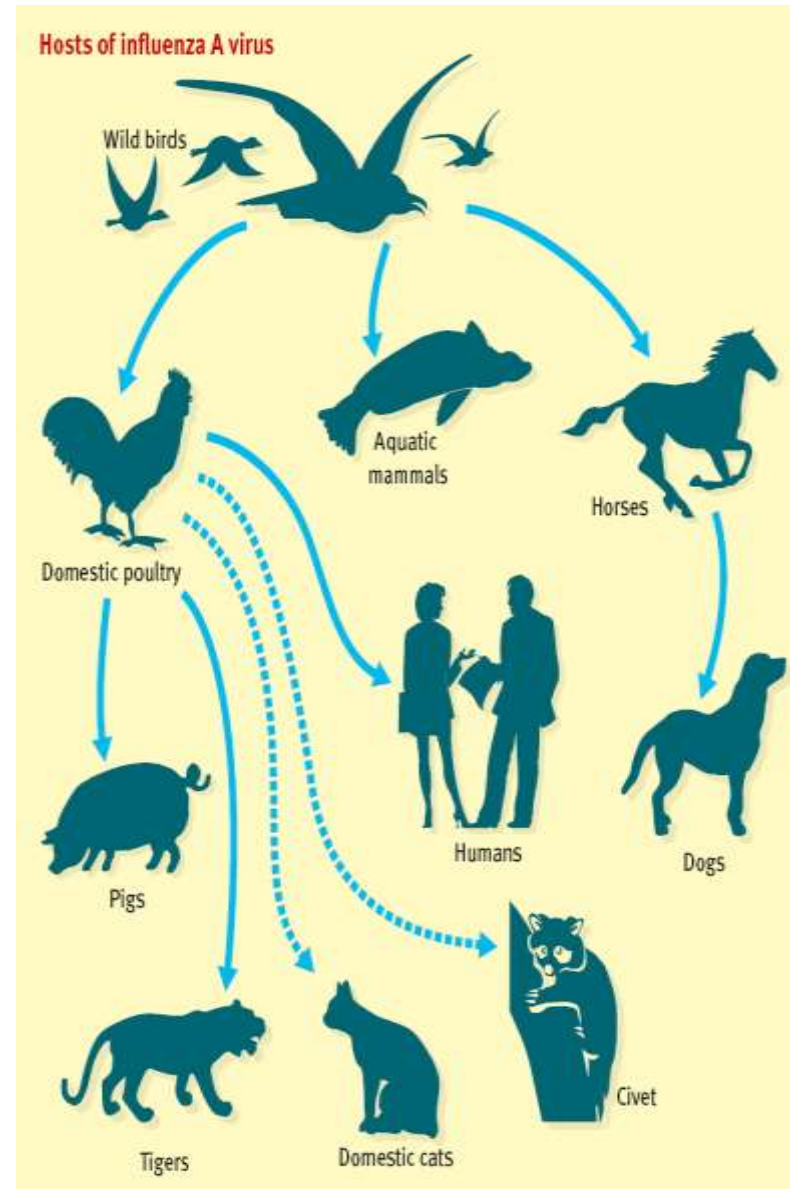
8 сегмент – неструктурные белки

Классификация Ortomyxoviridae род Influenza A, B, C

A- люди, птицы, свиньи и лошади, морские млекопитающие

B- только люди

C- люди и свиньи.

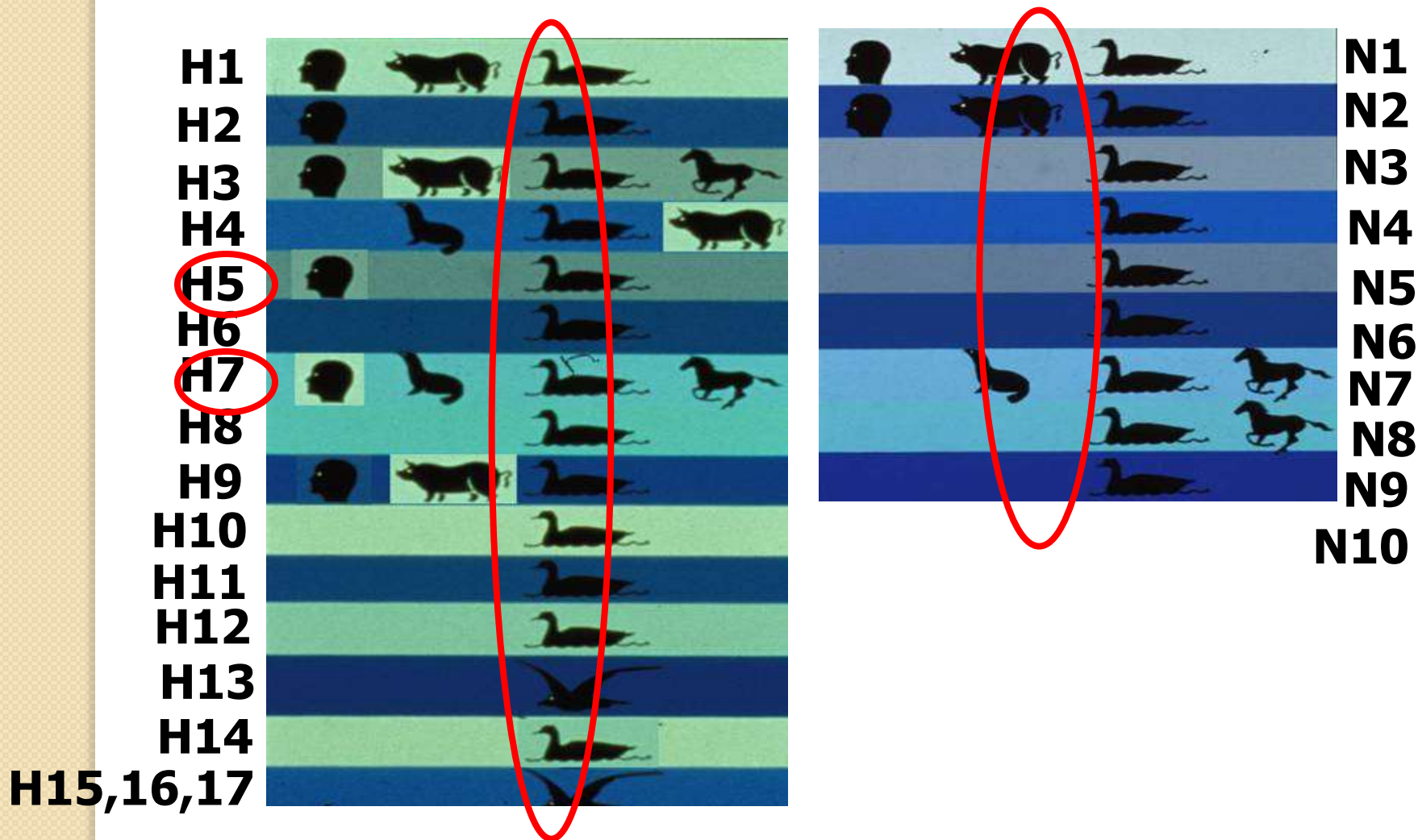


ВИРУСЫ ГРИППА ИМЕЮТ:

- **17 видов гемагглютининов (H1–H17), у птиц выявляются все типы, у человека – 1, 2 (3)**
- **10 подтипов нейраминидаз (N1–N10), у птиц выявляются все типы, у человека – 1, 2 (3)**

Некоторые разновидности вируса гриппа А (H5 и H7) ранее вызывали заболевание исключительно у птиц и, в редких случаях, у свиней.

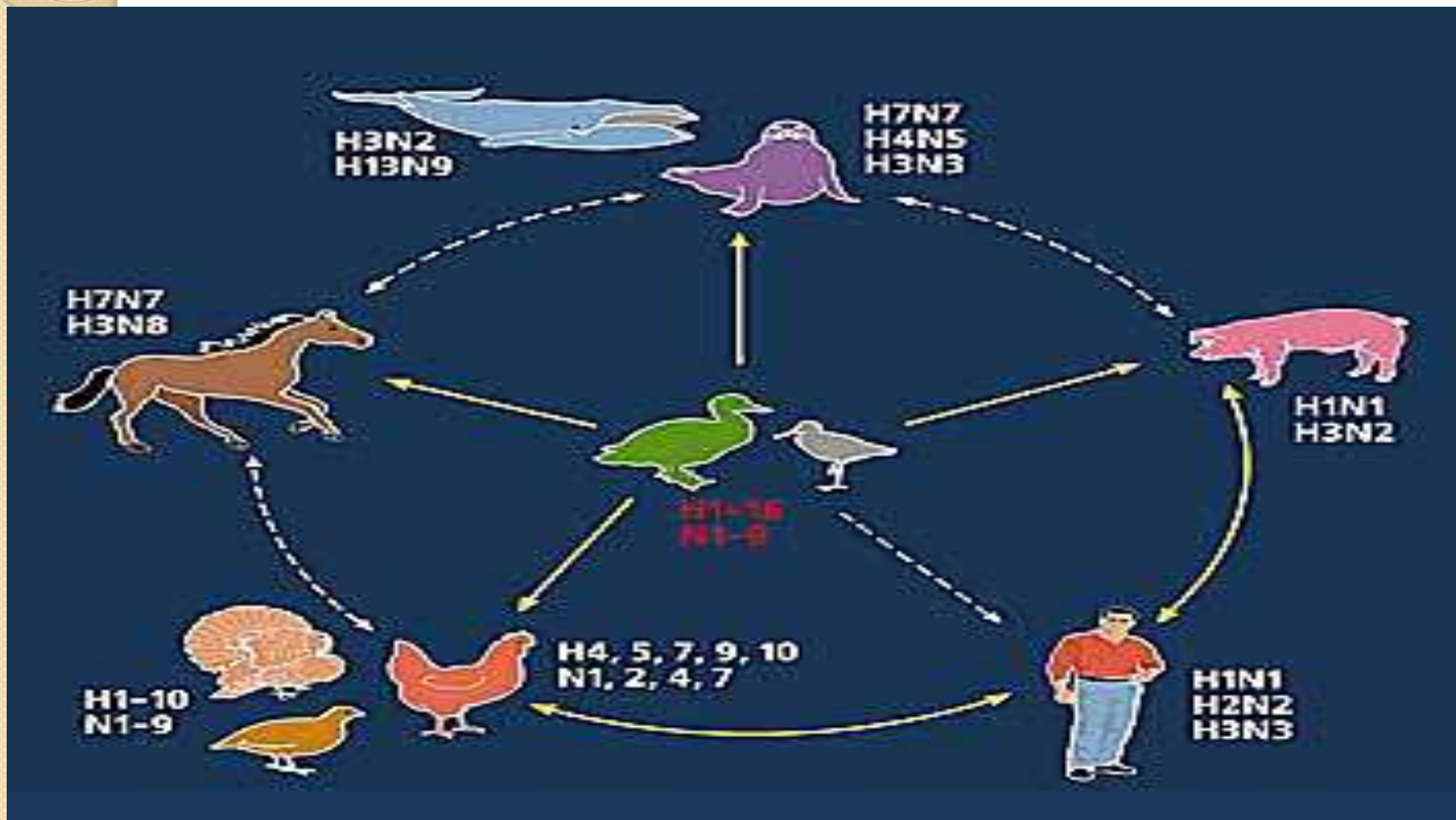
Спектр потенциальных хозяев различных субтипов вируса гриппа А





**В настоящее время
большую проблему
представляют
вирусы,
преодолевшие
межвидовой
барьер, например,
птичий грипп –
*H5N1, H5N6, H7N9***

При одновременном заражении клетки двумя разными штаммами вирусов сегменты их реплицирующихся геномов смешиваются в любых сочетаниях, поэтому новые вирионы содержат разные наборы генов, заимствованные от каждого из исходных вирусов. Такое комбинирование сегментов вирусной РНК называют генетической перетасовкой, или **реассортацией**

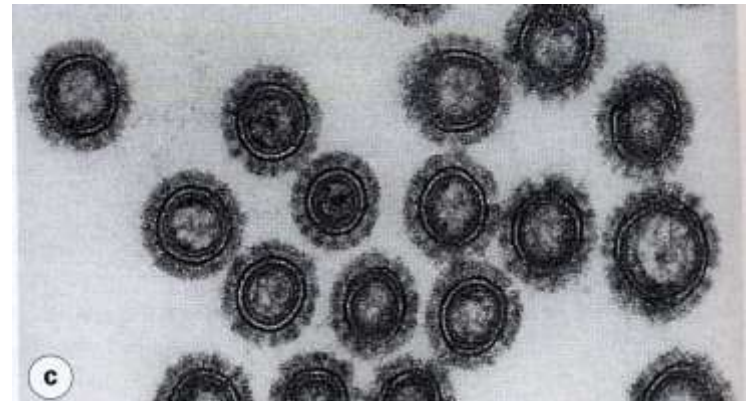




Дрейф и шифт

■ Антигенный дрейф

- точечные мутации в вирусной РНК
- непрерывный процесс
- приводит к ежегодным эпидемиям
- вакцины ежегодно обновляются



■ Антигенный шифт

- замещение Н или Н + N (т.е. новый подтип)
- происходит спонтанно
- может привести к пандемии

ПАНДЕМИИ XX-XXI ВЕКА

В XX веке были тщательно изучены и зарегистрированы три пандемии гриппа типа А:

- **1. 1918 – 1919 (H1N1).**
- **2. 1957 – 1968 (H2N2).**
- **3. 1968 – 1969 (H3N2).**
- **4. 2009 – 2010 (H1N1/Калифорния)**

Пути передачи сезонного гриппа

- Прямое инфицирование аэрозолем, слизистых дыхательных путей при чихании, кашле.
- Опосредованное инфицирование через контаминированные предметы, людей, руки с последующим контактным занесением вируса в нос и глаза



ИММУНИТЕТ

- *Три типа гриппа не вызывают перекрестной защиты.*
- *Когда происходит антигенный дрейф, человек с наличием антител к первоначальному штамму может перенести более мягкую форму с новым штаммом.*
- *Последовательное инфицирование или иммунизация усиливают антительный ответ на первый подтип гриппа, перенесенный годами ранее, и данное явление называется “первородный антигенный грех” .*
- *Иммунитет может не защитить от нового заражения, бывают случаи повторного заражения тем же вирусом.*

ПАТОГЕНЕЗ ОСНОВНЫХ КЛИНИЧЕСКИХ СИМПТОМОВ

1. Головная боль, головокружение, явления менингизма – *прямое токсическое действие вируса и метаболитов на нервные клетки. Гиперпродукция ликвора, повышение внутричерепного давления.*
2. Лихорадка – *пирогенное действие вируса.*
3. Кашель, саднение и боль за грудиной – *некроз эпителия трахеи*

КЛИНИКА

Инкубационный период – от нескольких часов до 3-х, но может длиться до 7 дней.

Начало острое: повышение Т тела, головная боль, парестезии.

Длительность температуры – чаще 3 – 5 дней (реже 6 – 7 дней)

ХАРАКТЕРНЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ СИМПТОМЫ СРЕДНЕТЯЖЕЛОГО И ТЯЖЕЛОГО ГРИППА, ОТЛИЧАЮЩИЕ ЕГО ОТ ДРУГИХ ОРВИ

- 1. Быстрое повышение температуры тела до фебрильных цифр (несколько часов); степень повышения температуры тела коррелирует с тяжестью течения заболевания.**
- 2. Выраженный общеинтоксикационный синдром.**
- 3. Боль или саднение за грудиной.**
- 4. Практически отсутствие насморка и кашля в первые дни болезни.**
- 5. Симптом Морозкина.**
- 6. Различные проявления геморрагического синдрома (носовые кровотечения, кровоизлияния в склеры).**



ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ ГРИППА У ИММУНОКОМПРОМЕНТИРОВАННЫХ ЛИЦ

1. Температура тела не коррелирует с тяжестью течения заболевания и выраженностью общеинтоксикационного синдрома.
2. Ранние гемодинамические расстройства, лабильность пульса.
3. Нарастающее поражение дыхательных путей (одышка, цианоз) – отрицательная динамика на протяжении суток.


Грипп у любого человека может протекать в тяжелой или осложненной форме.

ЧТО НЕОБХОДИМО ПОМНИТЬ?

- У пациентов с изначально неосложненным течением гриппа состояние может прогрессивно ухудшаться с развитием тяжелой формы заболевания.
- В тяжелых случаях ухудшение обычно начинается примерно на 3-й – 5-й день после начала клинических проявлений.
- При первичной вирусной пневмонии, ухудшение может развиваться стремительно: в течение 24 часов наступает прогрессирующее развитие ДН.

ОСЛОЖНЕНИЯ ГРИППА

Связанные с непосредственным действием вируса	Связанные с активацией вторичной бактериальной инфекции
Первичная вирусная пневмония	Вторичная бактериальная пневмония
Острый бронхит	Острый бронхит
Энцефалит	Обострение хронических заболеваний дыхательных путей
Полинейропатии	Острый тонзиллит
Синдром Guillain–Barré	Острый средний отит
Миелит	Синуситы
Миокардит, гломерулонефрит	Абсцесс легкого
Миозит	Сепсис
Фебрильные судороги	Легочной аспергиллез



**ОСОБЕННОСТИ ПАТОГЕНЕЗА И
КЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ НОВОГО
ГРИППА А(Н1N1) pdn 2009**

ОСОБЕННОСТИ ПАТОГЕНЕЗА

1. Показана двойная специфичность к 2,3 сиаловым кислотам ротоглотки и 2,6 сиаловым кислотам нижних дыхательных путей.
2. Т.о. вирус способен вызывать первичные вирусные пневмонии, сопровождающиеся высокой летальностью и резистентностью к антибактериальной терапии.
3. **Избирательные группы риска.**

ОСОБЕННЫЕ ГРУППЫ РИСКА ТЯЖЕЛОГО ТЕЧЕНИЯ

1. **Бронхиальная астма.**
2. **Заболевания сердца.**
3. **Сахарный диабет,
инсулинорезистентность.**
4. **Ожирение.**
5. **Беременность.**
6. **Иммунодефицитные состояния.(ВИЧ,
сахарный диабет и т.д.)**
7. **Длительная терапия
ацетилсалициловой кислотой.**

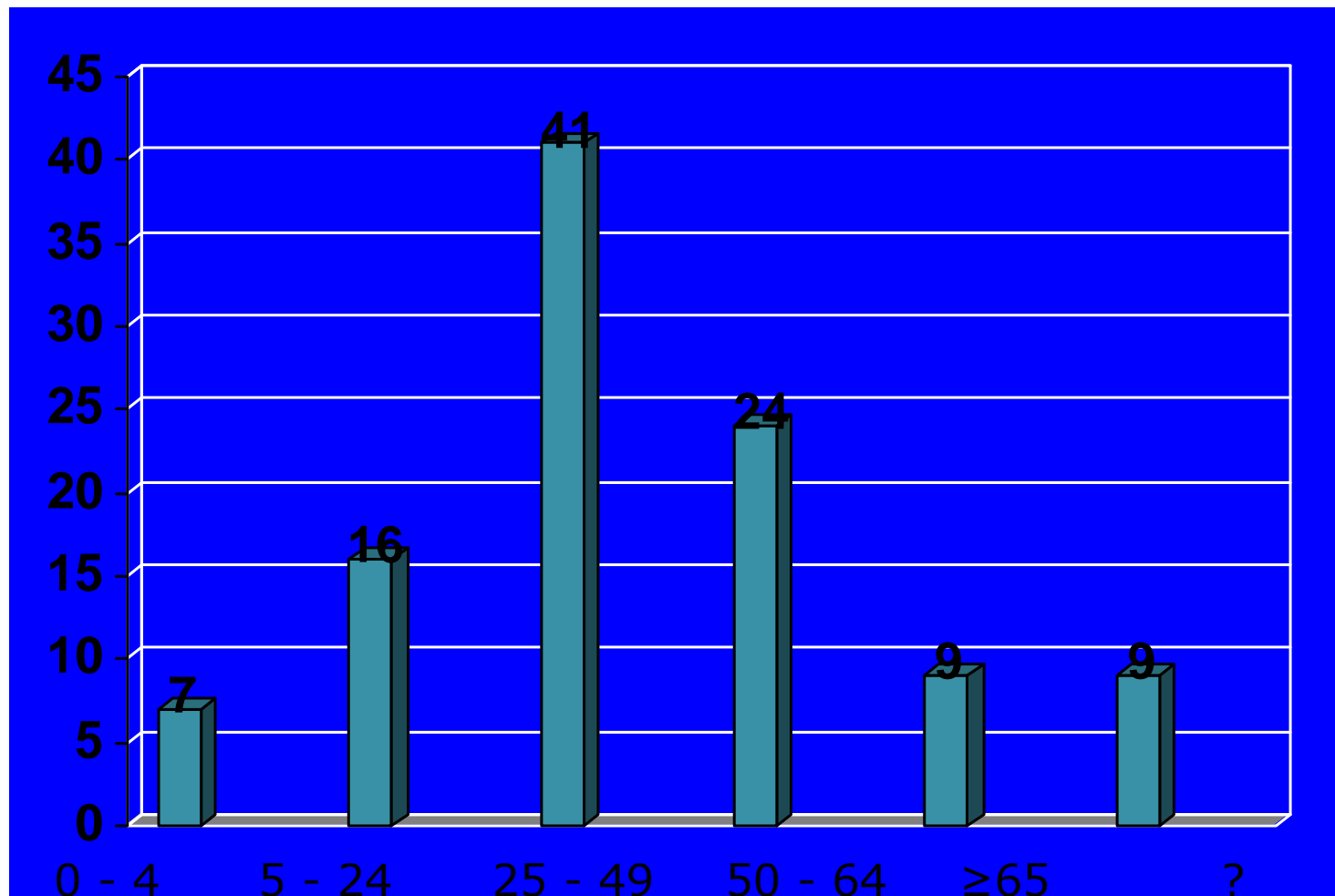
СИМПТОМЫ

Симптомы нового H1N1 гриппа у людей подобные таким при сезонном гриппе.

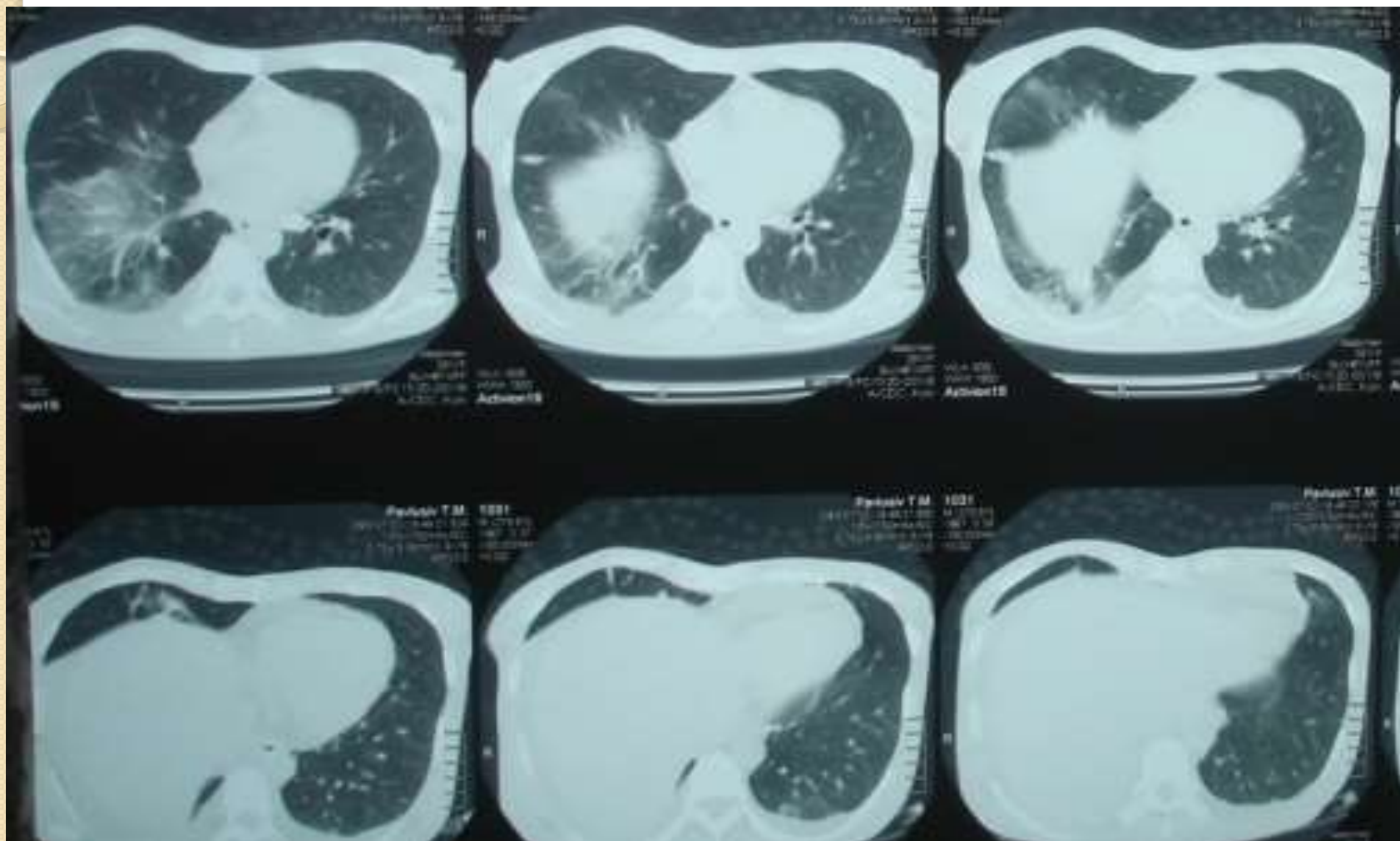
- Температура
- Кашель
- Боль в горле
- Насморк или заложенность носа
- Ломота тела
- Головная боль
- Озноб
- Недомогание
- Дополнительно отмечались рвота (25%) и диарея (25%). (более высокий уровень, чем при сезонном гриппе)



СМЕРТНОСТЬ ОТ ГРИППА А Н1Н1 pnd09



КТ больного с пневмонией, вызванного вирусом гриппа А Н1N1

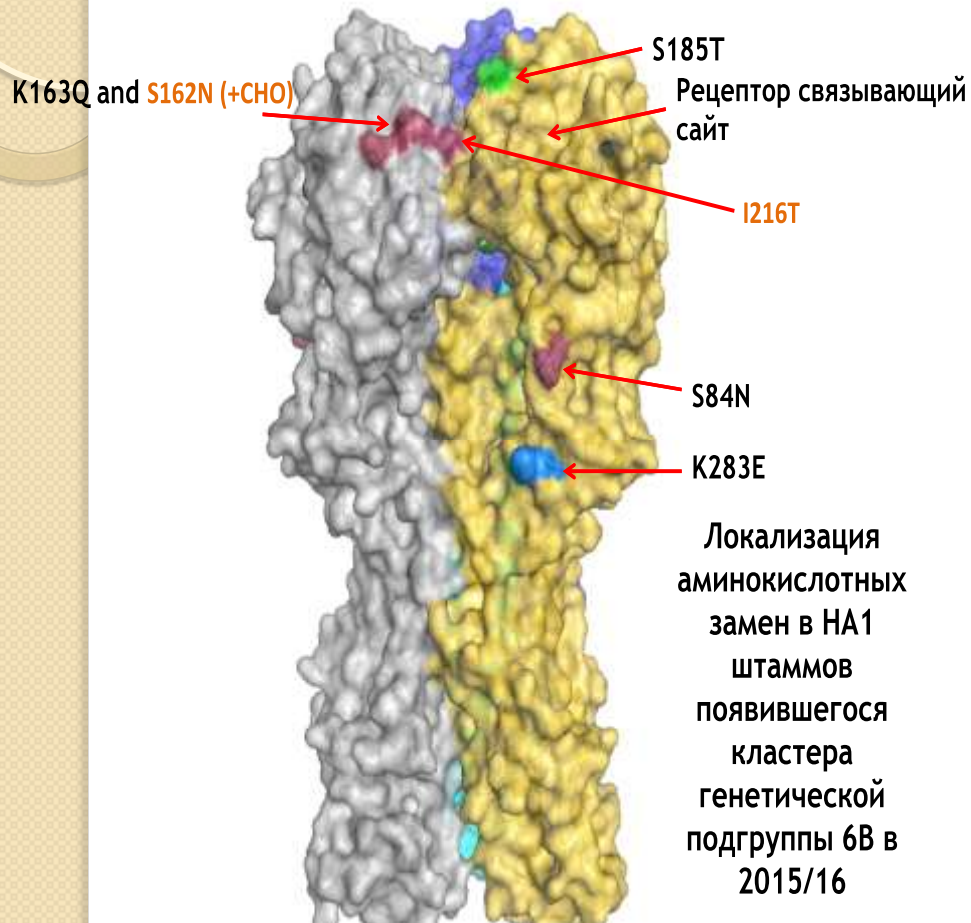


ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ ПНЕВМОНИЙ

1. Скудность физикальных данных.
2. Несоответствие клинических, рентгенологических данных и результатов определения сатурации крови, а именно, при незначительных физикальных данных в виде ослабления дыхания и непостоянных хрипов на рентгенограммах определяются признаки тотальной или субтотальной пневмонии.
3. Отсутствие ожидаемого эффекта на проводимую антибактериальную терапию.
4. Малая эффективность искусственной вентиляции легких (ИВЛ).
5. Сохраняющаяся лейкопения (или нормоцитоз) на фоне тяжелой пневмонии.

- В 2010 г. ВОЗ объявила постпандемический период.
- С тех пор ежегодно в мире циркулируют разнообразные штаммы гриппа: рndН1N1, Н3N2 и В.
- Удельный вес гриппа рndН1N1 в разные годы разный, иногда он доминировал, однако количество первичных пневмоний, связанных с ним, было гораздо меньше.

ЧТО СЕГОДНЯ?



Филогенетический анализ современных вирусов гриппа H1N1 выявляет новый 'кластер' в генетической подгруппе 6В

НОВЫЙ КЛАСТЕР:

- На основе данных секвенирования HA, представленных в GISAID, 'первый' определен в США (6 августа 2015: A/New York/61/2015), Япония и Соединенное Королевство – через месяц
- Появился в Саудовской Аравии в сентябре
- В Соединенном Королевстве случаи связаны с поездками в октябре
- В Иране, стал причиной значительной проблемы в ноябре (продолжает вызывать озабоченность)
- Во многих странах Европы, Японии, США, Австралии

Диагностика

- На индивидуальном уровне при наличии циркуляции вируса гриппа в сообществе неосложненный грипп можно диагностировать на основе клинической симптоматики.
- Наиболее чувствительным методом, обеспечивающим точное и быстрое выявление инфекции, является полимеразная цепная реакция с обратной транскриптазой (ОТ-ПЦР).
- Экспресс-тесты на грипп ("тесты по месту оказания помощи") могут давать быстрые результаты, в течение 15 минут или менее, однако имеется значительный процент ложноотрицательных тестов.
- Отрицательные результаты экспресс-тестов **не должны влиять на лечение и принятие решений по мерам инфекционного контроля!**

ЛЕЧЕНИЕ

В настоящее время для лечения и профилактики гриппа используются препараты нескольких групп, среди которых:

- **ингибиторы M2-каналов (ремантадин);**
- **ингибиторы нейраминидазы (озельтамивир, занамивир, перамивир).**

ЛЕЧЕНИЕ (ОСНОВНЫЕ ПОЛОЖЕНИЯ)

- Пациенты с тяжелым, прогрессирующим или осложненным течением болезни должны получать ингибиторы нейраминидазы как можно скорее **независимо от наличия сопутствующих патологических состояний и даже после 48 часов от начала симптомов.** При возможности надо начинать лечение до госпитализации!
- Жаропонижающие – **избегать назначение салицилатов.**
- Амантадин и римантадин неэффективны против всех циркулирующих в настоящее время вирусов гриппа.

УСТОЙЧИВОСТЬ К ОЗЕЛЬТАМИВИРУ

На сегодняшний день 98,5% штаммов чувствительны.

- Считается, что риск возникновения резистентности более высокий у людей, которые принимали озельтамивир в качестве так называемой «постэкспозиционной профилактики» после контакта с больным гриппом, но у которых все же возникли симптомы болезни.
- Также считается, что более высокий риск возникновения резистентности есть у пациентов с угнетенным иммунитетом, которые болели на протяжении длительного времени, проходили лечение озельтамивиром (особенно длительно), но все еще имеют признаки вирусной репликации.

УНІФІКОВАНИЙ КЛІНІЧНИЙ ПРОТОКОЛ ПЕРВИННОЇ МЕДИЧНОЇ ДОПОМОГИ ДОРΟΣЛИМ ТА ДІТЯМ

Наказ Міністерства охорони здоров'я
України 16 липня 2014 р. № 499

Промотун: «Seasonal Influenza in Adults and Children – Diagnosis, Treatment, Chemoprophylaxis, and Institutional Outbreak Management: Clinical Practice Guidelines of the Infectious Diseases Society of America» (2009)

http://www.dec.gov.ua/mtd/_gryp_gri.html

- Целью УКПМП – рациональный подход семейных врачей к антибиотикотерапии при ОРЗ; содержит стратегии назначения антибиотиков, выделены группы пациентов, которые склонны к осложнениям, показания к госпитализации.
- *Поскольку рассматриваются ОРЗ, склонные к самоизлечению, в большинстве случаев нет необходимости верифицировать диагноз.* Врач выставляет топический диагноз и решает вопрос симптоматической терапии и стратегии антибиотикотерапии.

Показания к госпитализации

- ✓ ЧД >30/мин, ЧСС > 130/хв.
- ✓ АД (систолическое) <90 мм рт.ст., или АД (диастолическое) < 60 мм рт.ст. (если это не норма для данного больного).
- ✓ Сатурация < 92%, или центральный цианоз (если нет в анамнезе хронической гипоксии).
- ✓ Любые нарушения сознания.
- ✓ Дыхательная недостаточность \geq II ст.
- ✓ **Температура тела $\geq 38,5^{\circ}$ С.**
- ✓ Пациенты ≥ 65 лет.
- ✓ По эпид. показаниям.

Предварительный анализ показал следующие проблемы, которые могут быть связаны со смертностью:

- **Позднее обращение граждан. Причины – недоверие к системам здравоохранения, недооценка опасности, особенно групп риска (слабая санпросвет работа).**
- **Позднее направление на стационарное лечение и неправильное ведение больных на амбулаторном этапе (специфическое лечение, жаропонижающие), особенно у групп риска.**
- **Ошибки в оказании мед. помощи на стационарном этапе**

История болезни

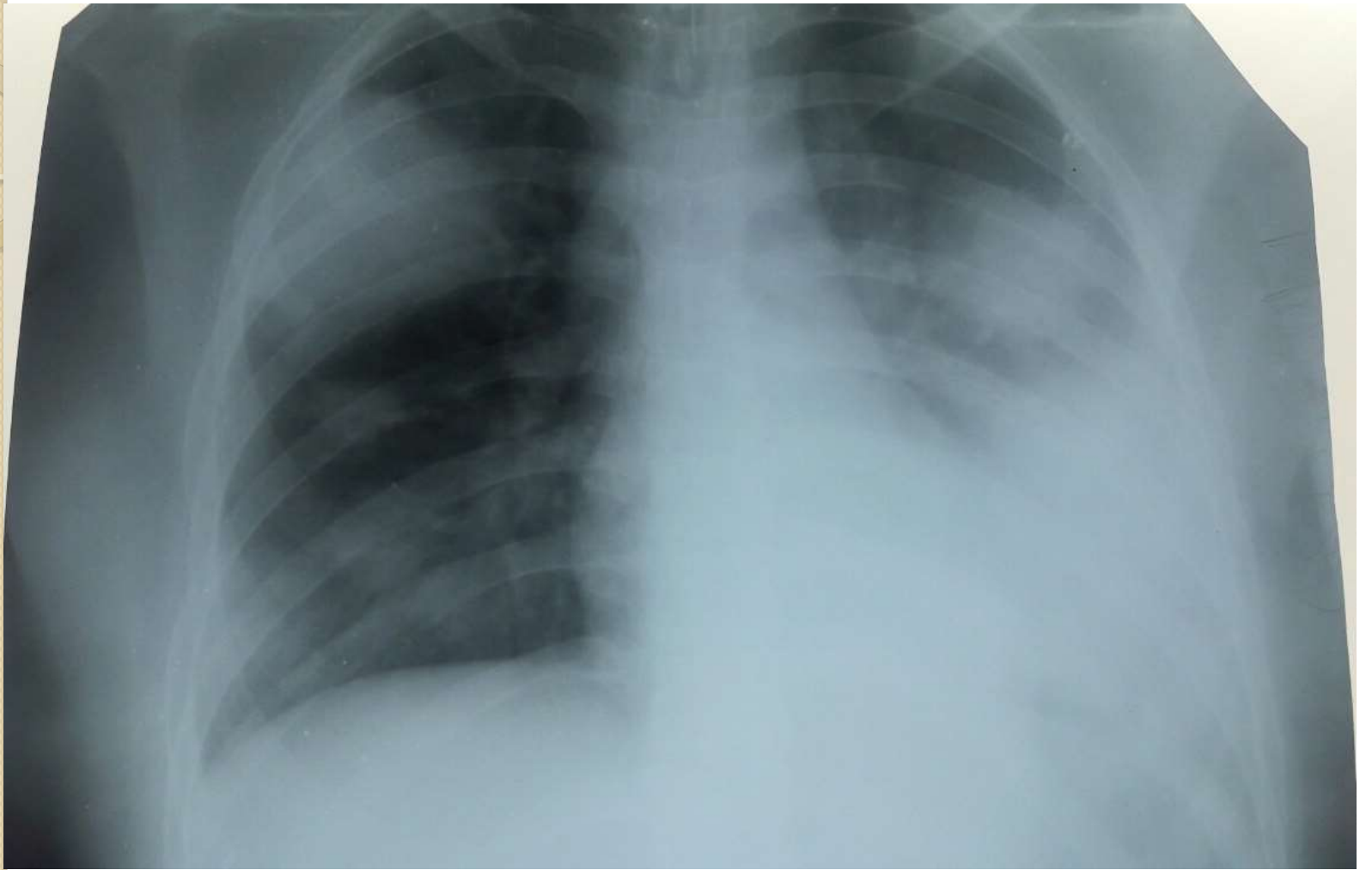
Больная К., 27 лет.

Заболела остро 08.01.16г. – Т-39,2° С, слабость, сухой кашель, **боли за грудиной**, через 2 дня появилась ржавая мокрота, одышка. К врачу не обращалась, принимала парацетамолсодержащие жаропонижающие (3-4 табл. в день).

При поступлении состояние тяжелое – Т - 35,6° С, АД 90/60 мм рт.ст., ЧСС-140 в 1 минуту, ЧД 20 – 22, сатурация 90%.

В общем анализе крови лейкоцитов – $0,4 \times 10^6 / л.$





ЛЕЧЕНИЕ

1. Тамифлю 150x2 раза.
2. Антибактериальная терапия.
3. Проводилась неинвазивная, потом инвазивная оксигенация.

**Больная поступила 14.01.16 г. в 9:15,
умерла 15.01.16 г. в 18:10**





В феврале 2015 г. ВОЗ рекомендовала включение следующих компонентов в трехвалентную вакцину против сезонного гриппа:

- **вирус, подобный A/California/7/2009 (H1N1)pdm09;**
- **вирус, подобный A/Switzerland/9715293/2013 (H3N2);**
- **вирус, подобный B/Phuket/3073/2013 (линия Yamagata).**

В четырехвалентные вакцины, содержащие два вируса гриппа B, рекомендуется, в дополнение к трем вышеуказанным вирусам, включить вирус, подобный B/Brisbane/60/2008 (линия Victoria).

**«Грипп—заболевание с
неизменяющейся
симптоматикой,
вызываемое вечно
изменяющимся вирусом»**

E.Kilbourne, 1978

(выдающийся американский ученый, член американской Национальной Академии наук, большую часть своей жизни посвятивший исследованию генетики, молекулярной эпидемиологии и патогенезу гриппа)

СПАСИБО ЗА ВНИМАНИЕ

