

Свиной грипп.

Особенности клиники, лечения и профилактики

Дьячков А.Г.

Ассистент кафедры инфекционных болезней
ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова

Врач-инфекционист
КИБ им. С.П. Боткина



ОРВИ и сердечно-сосудистые заболевания

- 41% взрослых пациентов, госпитализированных по поводу гриппа в 2015-2016 гг., страдали от сердечно-сосудистых заболеваний*
- Glezen с коллегами продемонстрировали рост числа смертей от сердечно-сосудистых заболеваний через 2 недели после пика эпидемии гриппа**
- Исследование случай-контроль (1922 и 7649 случаев соответственно) продемонстрировали большую частоту ОРВИ в течение 10 дней до развития первого ОИМ (54 [2.8%] vs 72 [0.9%]), относительный риск 2.7 (1.6-4.7)***

* <https://www.cdc.gov/flu/heartdisease/index.htm>

** Glezen WP, et al. Mortality and influenza. J Infect Dis. 1982 Sep; 146(3):313-21.

*** Meier CR et al. Acute respiratory-tract infections and risk of first-time acute myocardial infarction. Lancet 1998 May 16;351(9114):1467-71.

ОРВИ и сердечно-сосудистые заболевания

- В 2000 Naghavi M. et al. продемонстрировали снижение риска ОИМ на 67% после вакцинации от гриппа*
- Nichol K.L. et. al. наблюдали 288,238 пациентов старше ≥ 65 лет в период эпидемии гриппа. В случае проведения вакцинации от гриппа снижение риска госпитализации в связи **:
- ССС заболеваниями - 19%; $P < 0.001$
- Цереброваскулярными заболеваниями - 16%–23%; $P < 0.018$
- Снижение общей летальности - 48%–50%; $P < 0.001$)

* Naghavi M. et al. Association of influenza vaccination and reduced risk of recurrent myocardial infarction. Circulation. 2000 Dec 19; 102(25):3039-45.

**Nichol KL et al. Influenza vaccination and reduction in hospitalizations for cardiac disease and stroke among the elderly, N Engl J Med. 2003 Apr 3; 348(14):1322-32.

Сезонность различных ОРВИ

JAN	FEB	MAR	APR	MAY	JUN	JUL	AUG	SEP	OCT	NOV	DEC
		RHINOVIRUS									
CORONAVIRUS					ENTEROVIRUS						
ADENOVIRUS											
		PIV-3					PIV2,3				
RSV										RSV	
INFLUENZA											
MPV											
GROUP A STREPT											

Пандемии, вызванные гриппом А

- 1918 г. – H1N1 - «испанка», 99% смертей до 65 лет.
- 1957 г. – H2N2 - «азиатский грипп», типичная картина, группа риска дети и пожилые люди.
- 1968 г. - H3N2 – «гонконгский», невысокая летальность, у лиц старше 77 лет антитела к H3
- 1977 г. - Fort Dix, New Jersey, вспышка гриппа А H1N1 и неудачная кампания по вакцинации
- 2009 г. - H1N1 – «свиной грипп»*

*По официальным данным, из 531 случаев смерти от лабораторно подтверждённого гриппа 79,4% приходилось на возраст 18-53года, 4,5% - на детей 0-17 лет, 3,0% - на лиц 65 лет и старше.



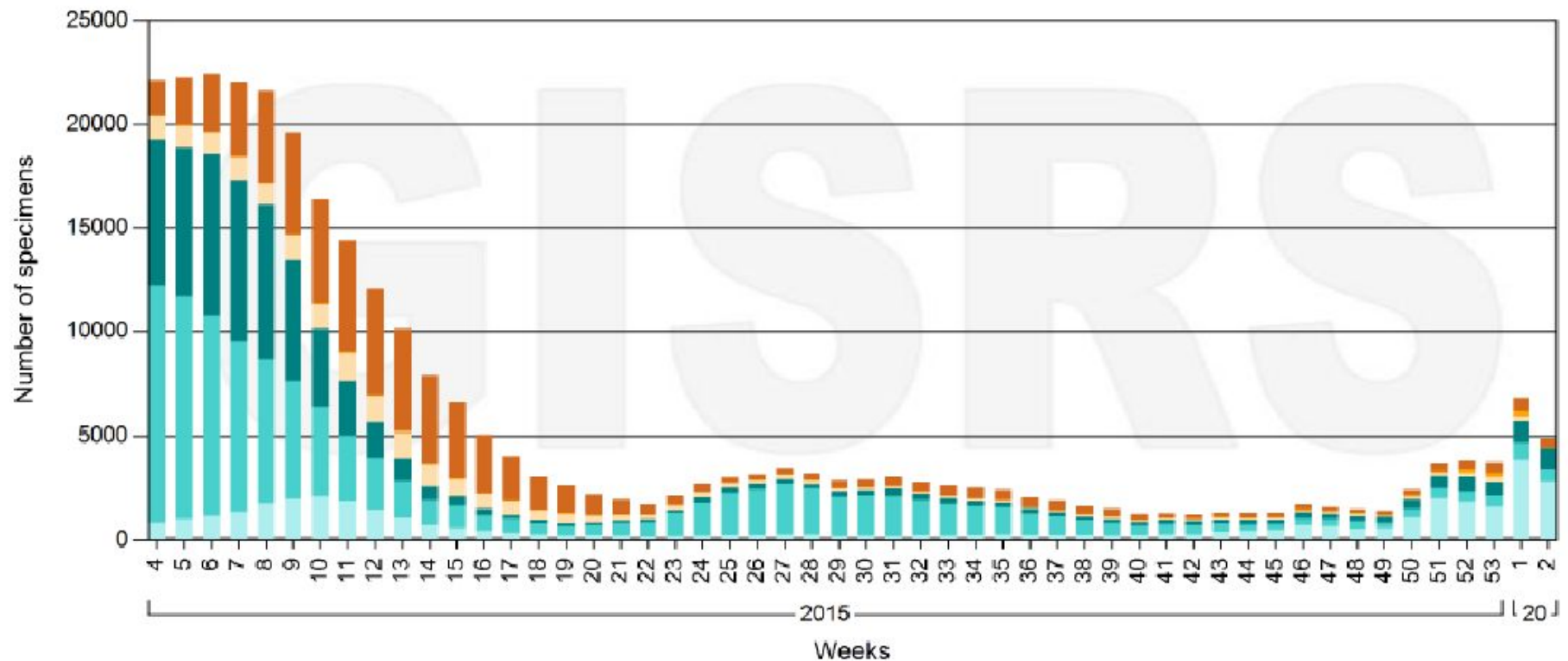
Influenza Laboratory Surveillance Information

generated on 22/01/2016 11:40:30 UTC

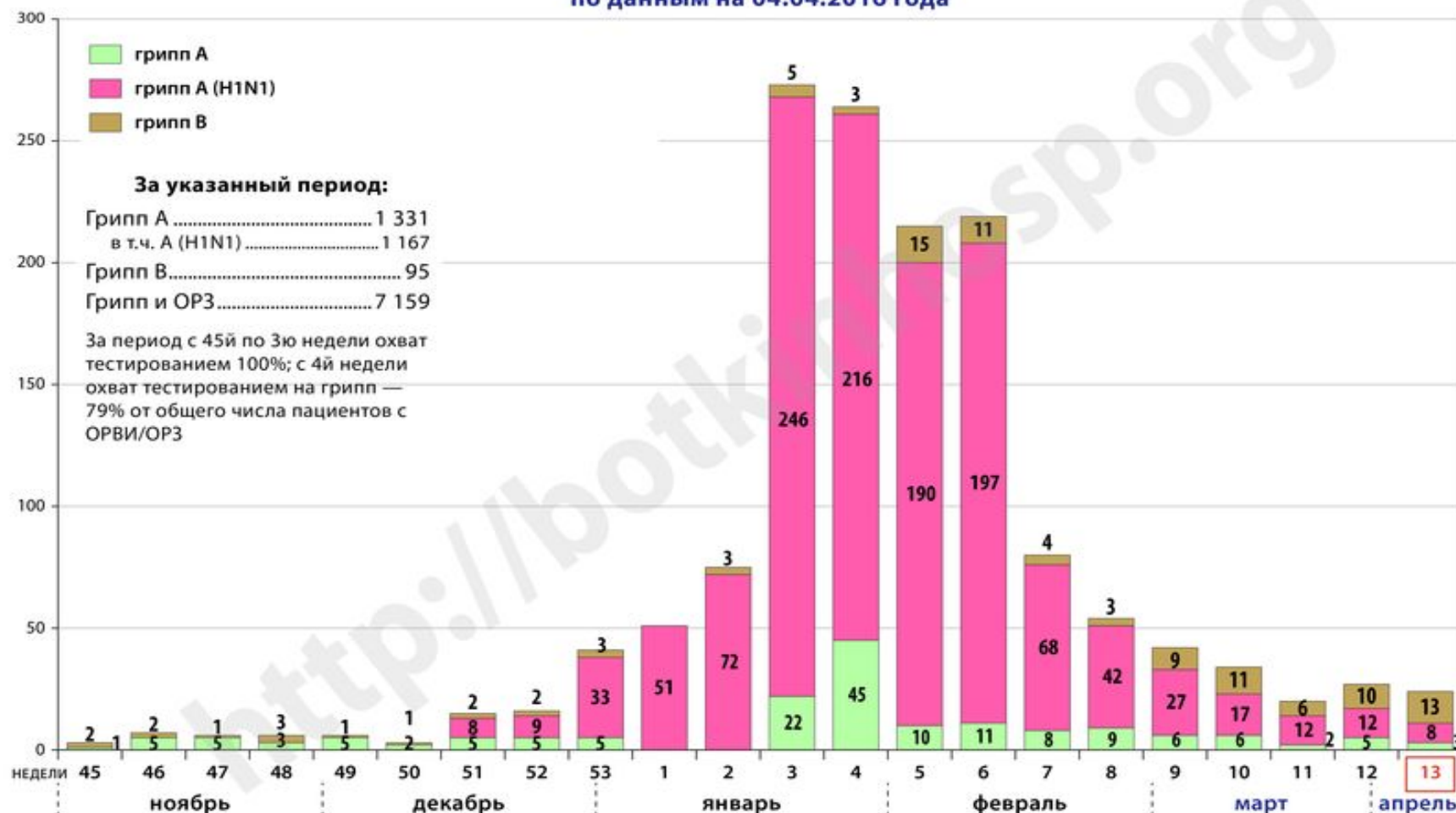
by the Global Influenza Surveillance and Response System (GISRS)

Global circulation of influenza viruses

Number of specimens positive for influenza by subtype

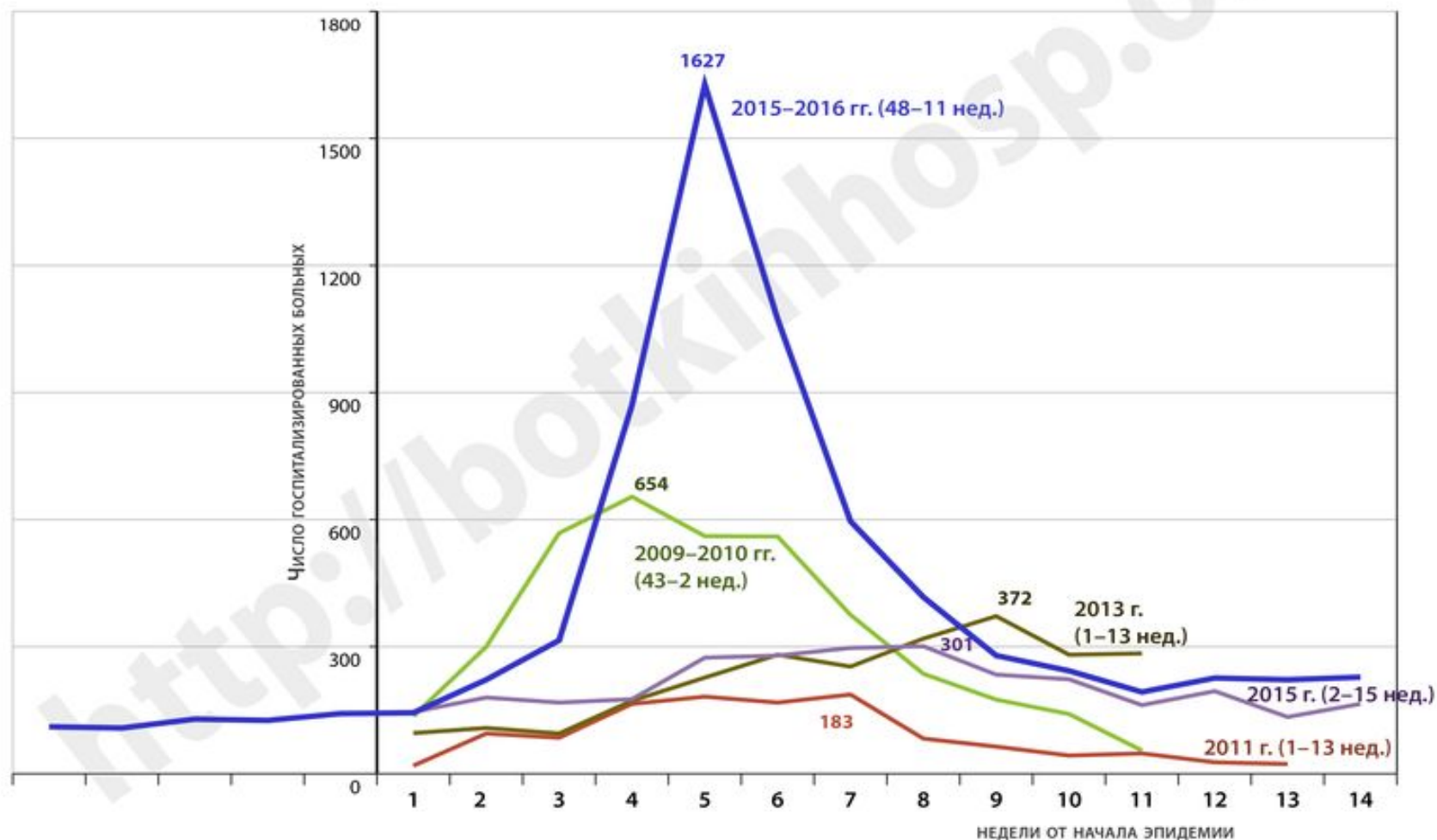


Динамика числа госпитализированных пациентов с гриппом за 2015–2016 гг. по данным на 04.04.2016 года



По материалам сайта Клинической инфекционной больницы имени С.П. Боткина
<http://botkinhosp.org/press-center/useful-information/140-gripp-v-sankt-peterburge-dinamika-chi-sla-statsionarnykh-bolnykh-2015-2016-gg>

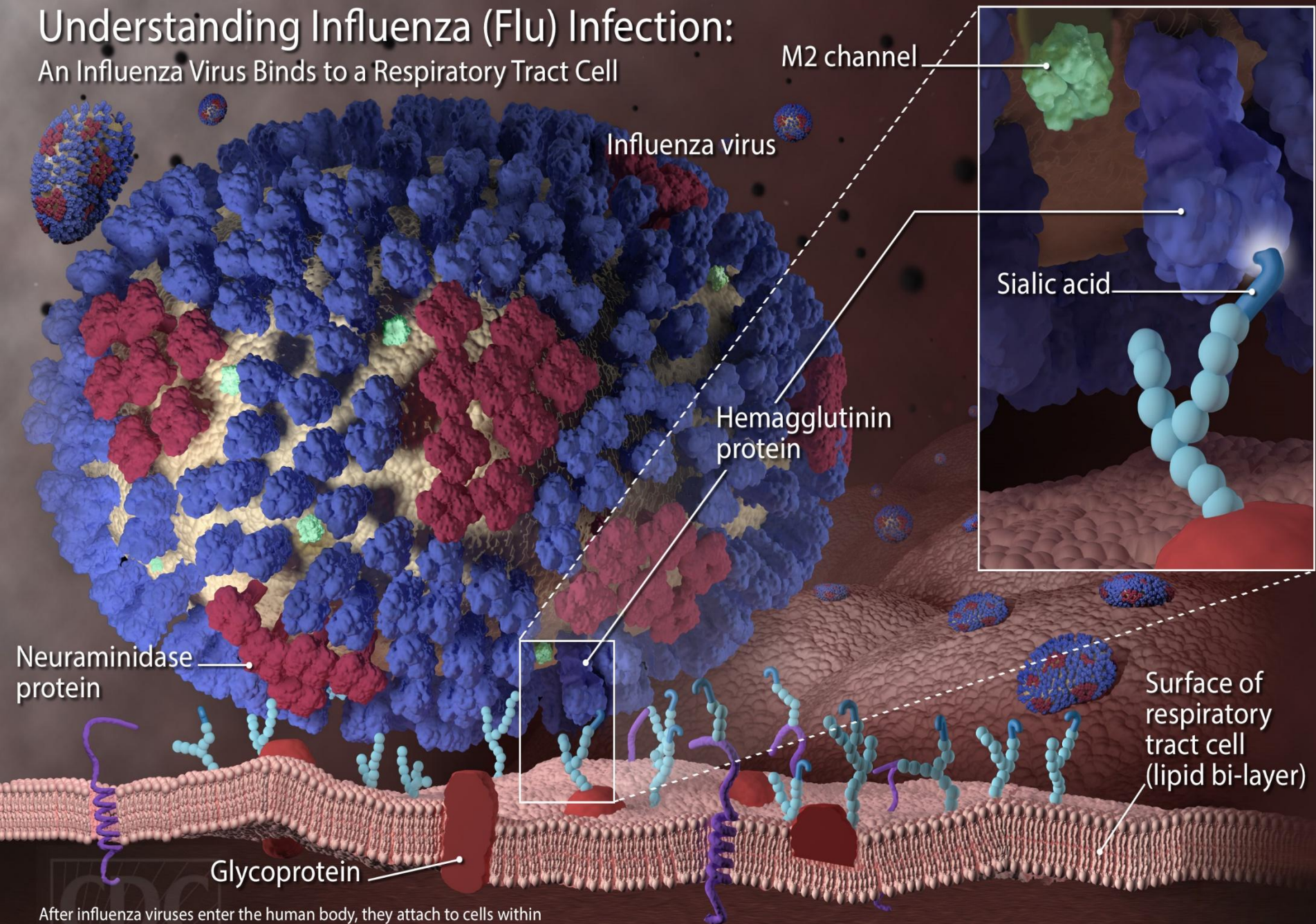
Динамика числа госпитализированных пациентов с гриппом и ОРЗ в 2009–2016 гг.
по данным на 04.04.2016 г.



По материалам сайта Клинической инфекционной больницы имени С.П. Боткина
<http://botkinhosp.org/press-center/useful-information/140-gripp-v-sankt-peterburge-dinamika-chi-sla-statsionarnykh-bolnykh-2015-2016-gg>

Understanding Influenza (Flu) Infection:

An Influenza Virus Binds to a Respiratory Tract Cell



After influenza viruses enter the human body, they attach to cells within the nasal passages and throat (i.e., the respiratory tract). The hemagglutinin (HA) surface proteins of the influenza virus bind to the sialic acid receptors on the surface of a human cell like a key to a lock. The influenza virus is then able to enter and infect the cell. This marks the beginning of a flu infection.

- Три типа вируса гриппа: А, В и С
- 16 подтипов гемагглютинина
- 9 подтипов нейраминидазы

Подтипы гемагглютинина		Подтипы нейраминидазы	
HA ₁	  	NA ₁	  
HA ₂	 	NA ₂	  
HA ₃	   	NA ₃ -NA ₉ *	
HA ₄ -HA ₁₅ *			

Рис. 1. Классификация вирусов гриппа А и виды животных и птиц - промежуточные и конечные хозяева в цепи передачи инфекции к человеку.

Антигенный дрейф

- Постоянный процесс связанный с мутациями вирусов гриппа (А и В), в результате которых вирус приобретает новые антигенные свойства
- Тип С более стабилен
- Не требуется коинфекция несколькими типами вируса

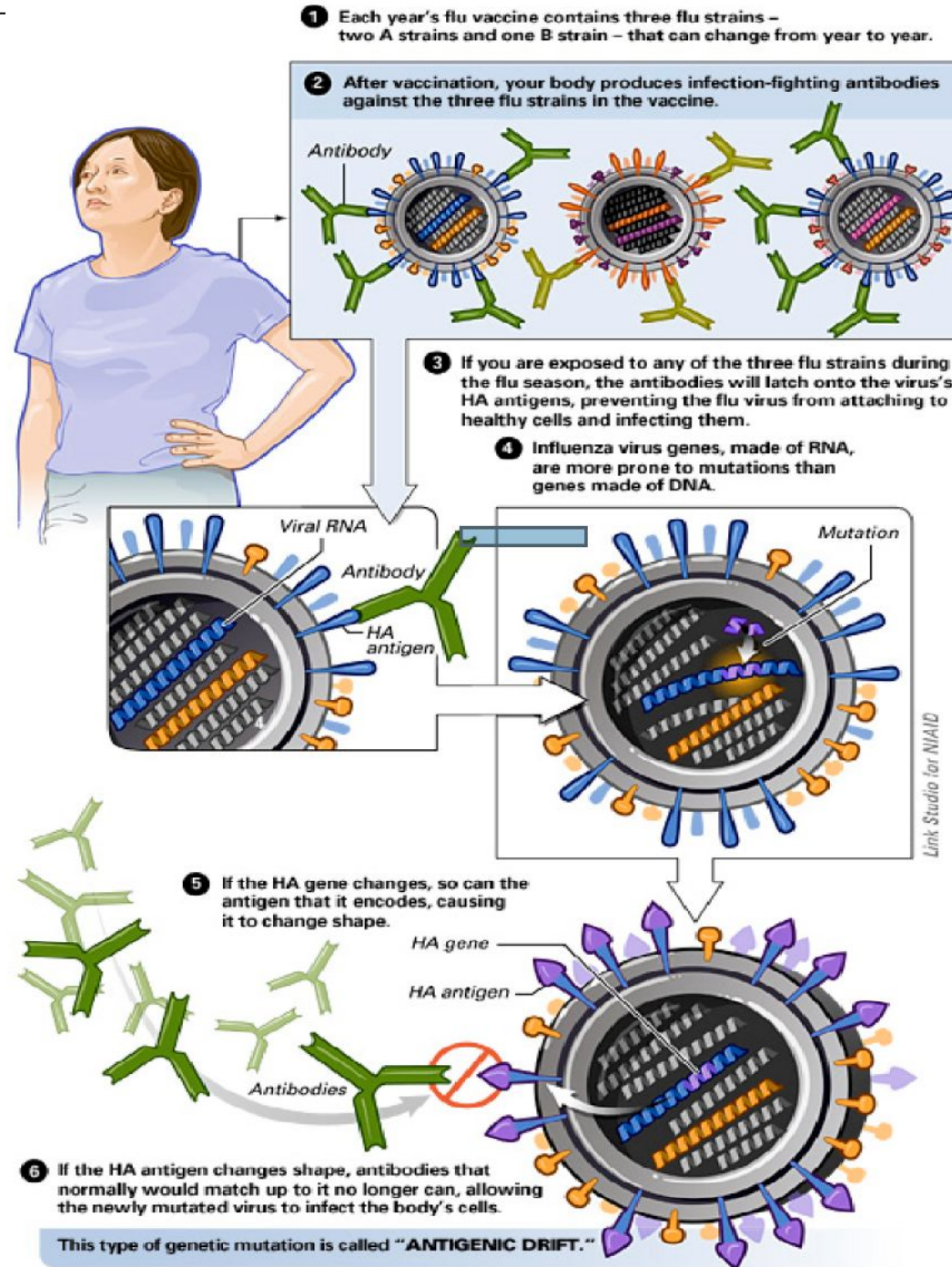


Figure 1. Antigenic drift. Courtesy: National Institute of Allergy and Infectious Disease

Антигенный шифт

- Способность вируса кардинально менять антигенную структуру, преодолевая популяционный иммунитет
- Только грипп А
- Необходима коинфекция одной клетки
- Может происходить в организме человека, животных, птиц

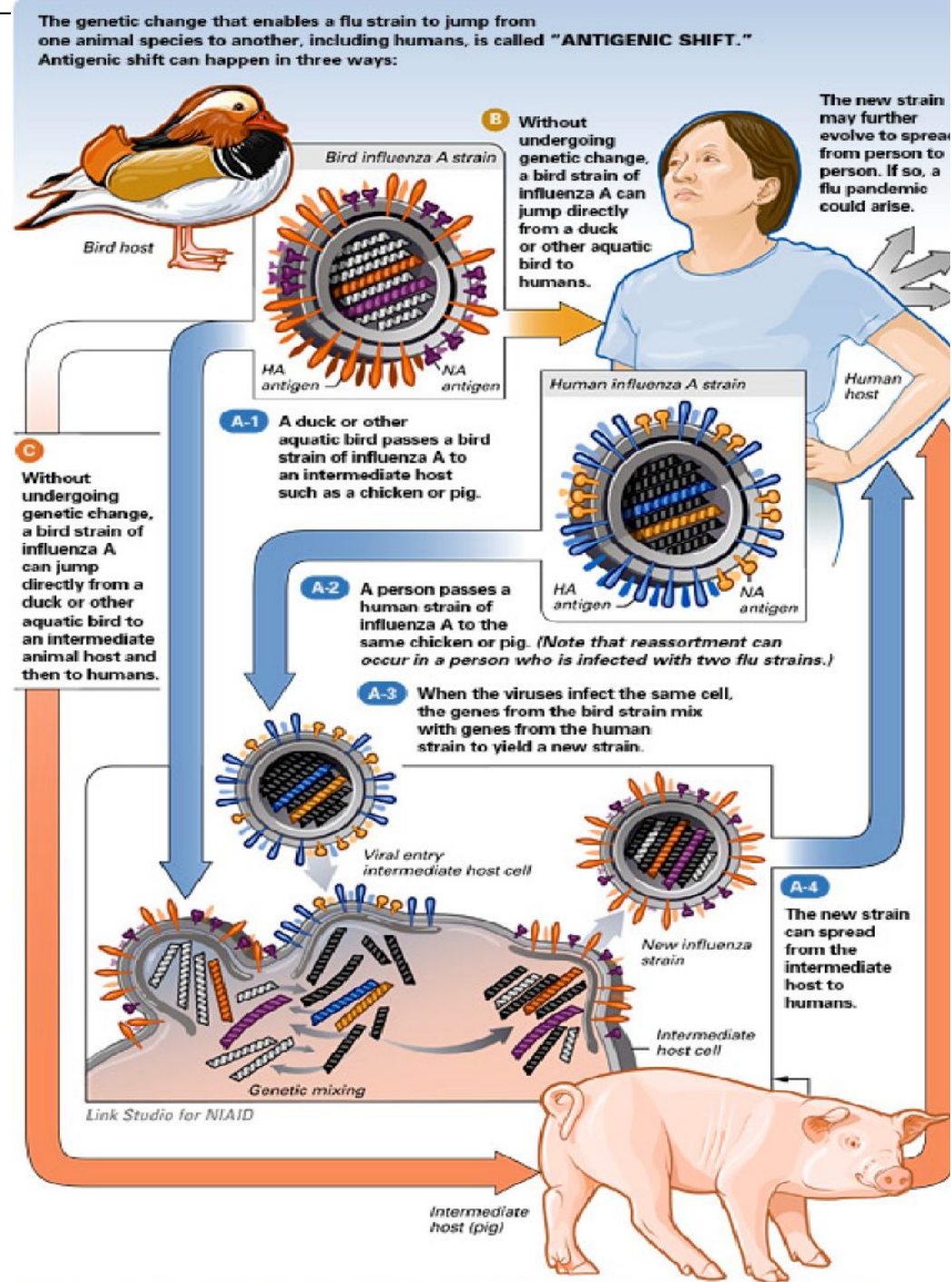


Figure 2. Antigenic shift. Courtesy: National Institute of Allergy and Infectious Disease

Патогенез и иммунный ответ

- Вирус тропен к респираторному эпителию
- Обладает цитопатическим эффектом
- Вызывает цитокиновый шторм в легких (эффективность статинов?)
- Раннее развитие вирусной пневмонии 2-3-и сутки
- Длительное выделение вирусов (взрослые 5 дней, дети 10 дней, тяжелые больные и иммуносупрессивные пациенты – недели и месяцы)

Клиника свиного гриппа Осложнения свиного гриппа

- высокая температура (97%),
- кашель (94%),
- насморк (59%),
- боль в горле (50%),
- головная боль (47%),
- учащенное дыхание (41%),
- боли в мышцах (35%),
- конъюнктивит (9%),
- тошнота, рвота (18%),
- диарея (12%).
- вирусная пневмония,
- вторичная бактериальная пневмония,
- РДСВ,
- шок,
- обострение хронических заболеваний.

«Красные» флаги:

- Кровохарканье,
- Одышка,
- Цианоз,
- Нарушения сознания.

Грипп у беременных

Наиболее важными факторами риска, приводящими к госпитализации беременных, больных гриппом являются:

- обострение существовавшей ранее бронхиальной астмы
- ожирение
- сахарный диабет
- поздние сроки беременности

Высокая перинатальная смертность обусловлена

- Увеличением количества мертворождений
- Осложнениями гриппа со стороны беременной и
- Плода на поздних сроках гестации
- преждевременными родами

Грипп у детей

- От 4 до 11% госпитализированных детей нуждаются в лечении в условиях ОРИТ
- В одном из исследований из 1308 госпитализированных детей 1046 (80%) были младше 5 лет и 353 (27%) младше 6 месяцев
- Positive predictive value для сочетания кашля и лихорадки составили 83% для детей от 5 до 12 лет и 64% для детей младше 5 лет
- По результатам одного австралийского исследования неврологические осложнения развились у 49 из 506 детей (9.7%) (судороги (7.5%), энцефалит или энцефалопатия (1.4%), дезориентация (1.0%), потеря сознания (1.0%), паралич или синдром Гийена-Барре (0.4%))

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4098823/>

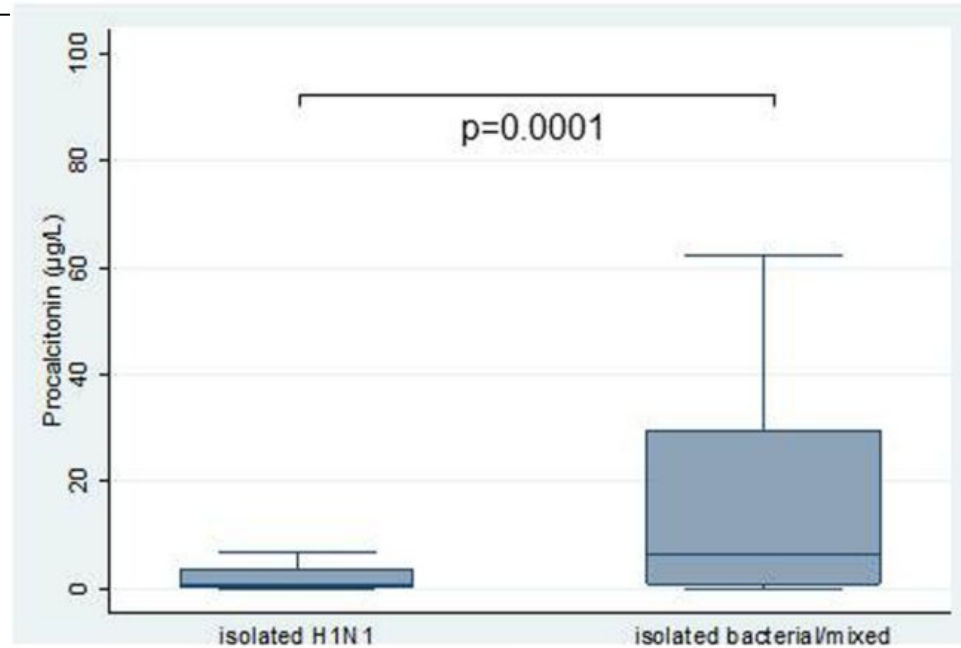
<http://www.cdc.gov/mmwr/pdf/rr/rr6001.pdf>

Диагностика гриппа

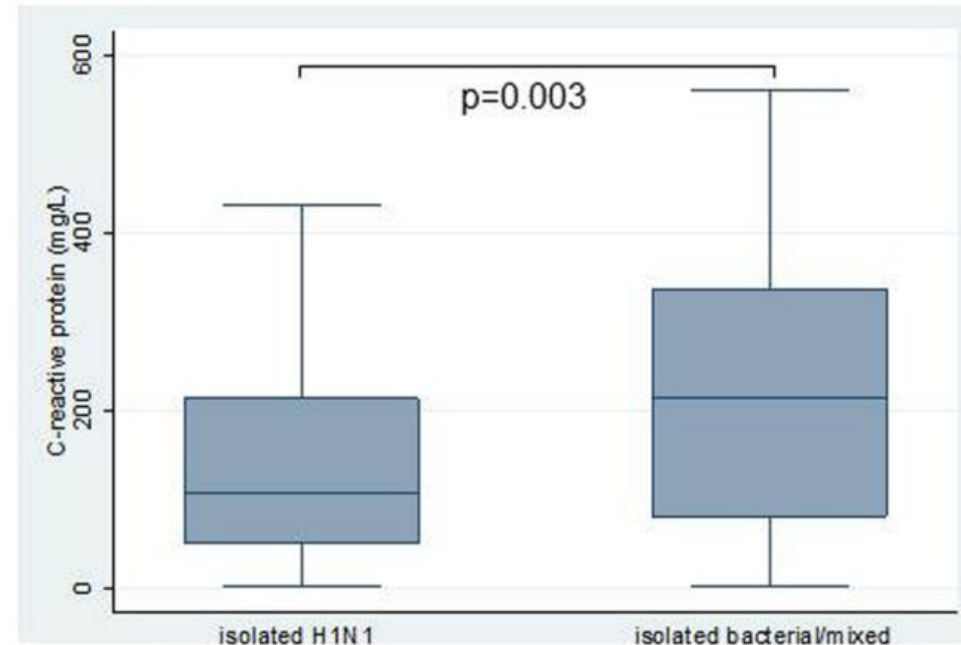
- Лейкопения
- Повышение СРБ при тяжелом течении
- Снижение SpO₂
- **ПЦР в мазках из носоглотки и/или бронхиальных смывах**
- **Наращение титра антител в реакции парных сывороток**
- Культуральные методы
- Определение антигенов вируса в респираторных секретах

Острофазовые показатели при осложненном и неосложненном гриппе

- Прокальцитонин превосходит СРБ в качестве маркера вторичной бактериальной пневмонии у больных свиным гриппом
- Negative predictive value 82%



A



B

Лечение. Этиотропная терапия.

- Дети до 2 лет
- Пациенты старше 65 лет
- Беременные и роженицы до 2 недель после родов
- Пациенты с факторами риска (ожирение, диабет, бронхиальная астма, сердечно-сосудистая патология (кроме изолированной ГБ), заболевания центральной и периферической нервной системы, психиатрические заболевания, иммуносупрессия, включая ВИЧ-инфекцию, онкологические заболевания)
- Тяжелое течение гриппа (дыхательная недостаточность, вирусная пневмония, нарушения сознания, шок)

Лечение. Этиотропная терапия.

- Осельтамивир (Тамифлю, Номидес)
98,4% 75 мг * 2 раза в день, 5 дней
- Занамивир (Реленза) 100% 2 ингаляции * 2 раза в день, 5 дней
- Римантадин – только грипп А. Не рекомендуется к применению CDC (в США 92% штаммов резистентны к амантадину) 100 мг * 2 раза в день, 5 дней
- Осельтамивир и Занамивир максимально эффективны в течение 48 часов от начала заболевания, но могут снижать риск тяжелого течения и на поздних сроках
- Тамифлю в дозе 150 мг *2 раза в день показал эффективность при лечении тяжелых случаев птичьего гриппа (H5N1)

Лечение. Этиотропная терапия.

- В 2014 году FDA одобрило к применению первую инъекционную форму ингибитора нейраминидазы для пациентов старше 18 лет (Peramivir)
- Однократная инфузия в течение 30 минут (при тяжелом течении 5 дней)
- В сравнении с плацебо купирование лихорадки на 12 часов быстрее, другие симптомы – на 21 час быстрее
- НЕ зарегистрирован в Российской Федерации

Now available

***First-and-Only One-Dose
IV Treatment for Influenza¹***

Immediate drug delivery in your hands

<http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm427755.htm>

<http://www.cdc.gov/flu/professionals/antivirals/intravenous-antivirals.htm>



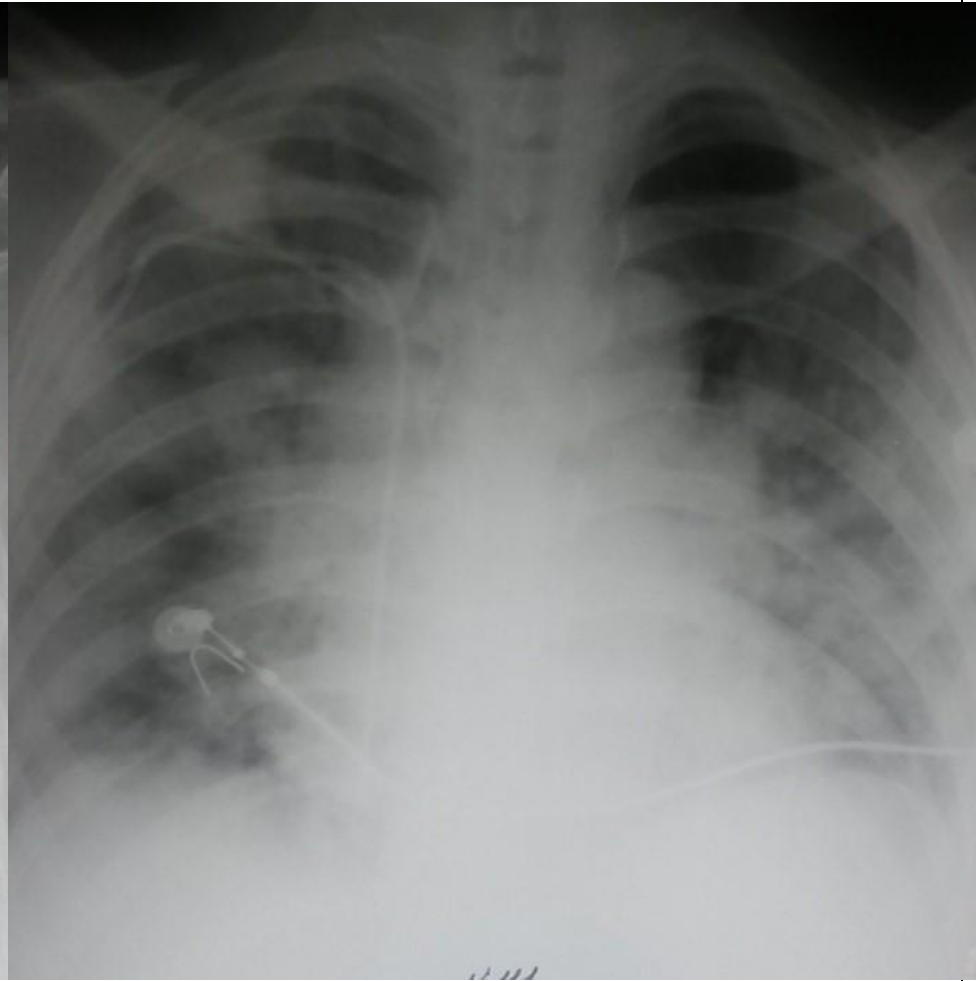
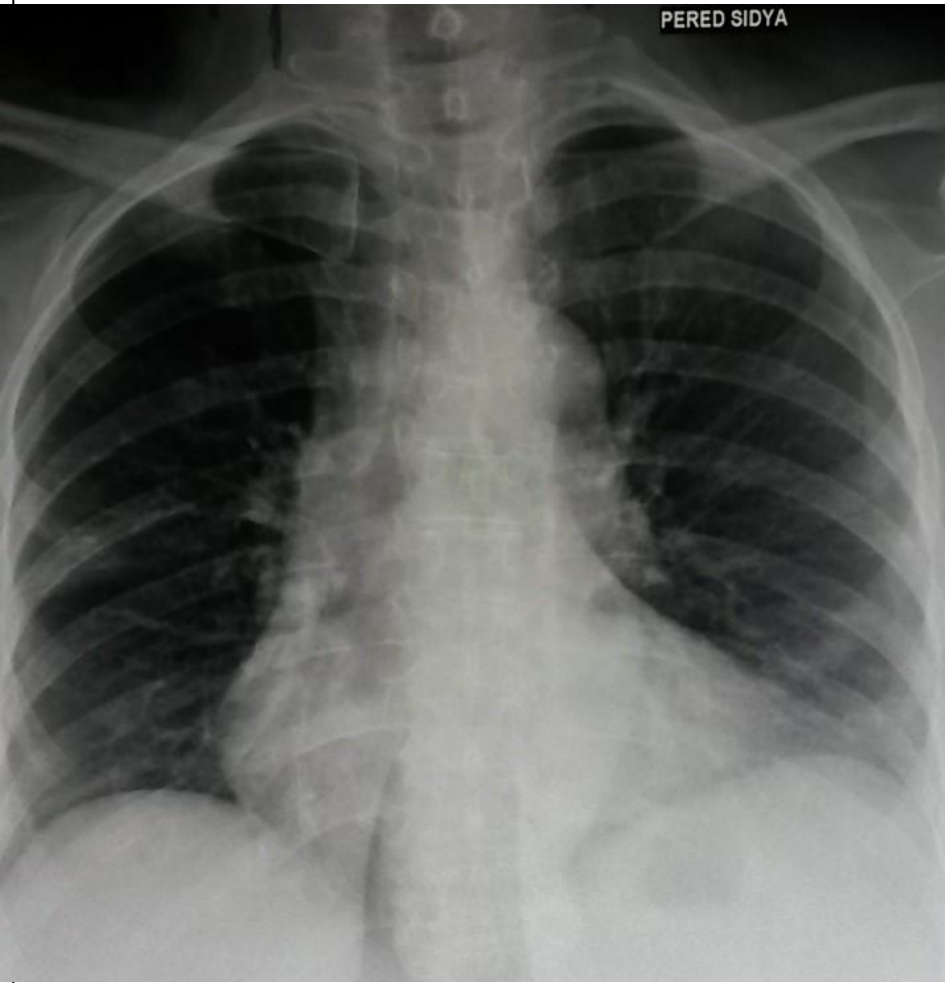
Резистентность вируса гриппа к противовирусным препаратам

461 штамма выделенных по всему миру

с 1 мая по 10 сентября 2016 года

- 141 штамм гриппа А (H1N1)pdm09 (98 international and 43 U.S.), oseltamivir и peramivir – **2 штамма резистентны** к обоим препаратам (1,4%)
- 137 штаммов гриппа А (H1N1)pdm09, zanamivir – **резистентности не выявлено**
- Все штаммы гриппа А (H3N2) и гриппа В, oseltamivir, peramivir и zanamivir - **резистентности не выявлено**
- Адамантаны не рекомендуются из-за высокого уровня резистентности

Лечение тяжелой вирус-ассоциированной пневмонии



Лечение тяжелой вирус-ассоциированной пневмонии

- Этиотропная противовирусная терапия
- Антибактериальная терапия препаратами широкого спектра действия
- Искусственная вентиляция легких с положительным давлением в конце вдоха (ПДКВ, РЕЕР) и высоким инспираторным давлением по протоколу тяжелого РДСВ
- Постепенное снижение параметров вентиляции
- Медикаментозная синхронизация с аппаратом ИВЛ
- Целевое PaO_2 более 120 мм рт ст, но не менее 90 мм рт ст
- Тщательная санация трахеобронхиального дерева с сохранением закрытого контура
- ЭКМО?
- Сурфактант?

По данным ОРИТ КИБ им. С.П. Боткина

Доп. информация по РДСВ - <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/irv.12178/pdf>

Вакцинопрофилактика гриппа у иммунокомпрометированных пациентов

- Иммунизация проводится инактивированными гриппозными вакцинами
- Ежегодная вакцинация проводится пациентам с 6 месяцев, кроме пациентов получающих активную иммуносупрессивную терапию или получавших анти-В-клеточную терапию в течение предыдущих 6 месяцев
- Инактивированную гриппозную вакцину можно использовать у пациентов с дефицитом антител во время введения иммуноглобулинов
- После трансплантации костного мозга проводить вакцинацию можно через 6 месяцев, а в период эпидемии гриппа через 4 месяца после операции, начиная с 6-ти месячного возраста. Дети от 6 месяцев до 8 лет, прививаемые впервые, должны получить вторую дозу вакцины через 1 месяц.
- После пересадки органов вакцинация должна быть отложена не менее чем на 2 месяца, но в период эпидемии может этот срок может быть сокращен до 1 месяца.

2013 IDSA clinical practice guideline for vaccination of the immunocompromised host. <http://www.guideline.gov/content.aspx?id=47769>

Вакцинопрофилактика гриппа у беременных

- В Европе и США более 20 лет
- В российской Федерации вакцинация беременных регламентируется Приказом Минздрава России от 21.03.2014 № 125н "Об утверждении национального календаря профилактических прививок и календаря профилактических прививок по эпидемическим показаниям"
- Беременные на любых сроках включена в контингенты, подлежащие иммунизации против гриппа в РФ (с использованием инактивированной вакцины)

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
НАЦИОНАЛЬНАЯ АССОЦИАЦИЯ СПЕЦИАЛИСТОВ ПО КОНТРОЛЮ
ИНФЕКЦИЙ, СВЯЗАННЫХ С ОКАЗАНИЕМ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ
(НАСКИ)

Вакцинация беременных против гриппа
Федеральные клинические рекомендации

http://nasci.ru/_resources/directory/199/common/FKR_gripp.pdf

Химиопрофилактика гриппа

- Тамифлю (68%–89%) и Реленза (72%–82%) эффективны для постэкспозиционной профилактики гриппа А и В
- Обычная продолжительность составляет 10 дней со дня последнего контакта с больным гриппом
- Прием препаратов не влияет на эффективность инаktivированных противогриппозных вакцин
- Возможно применение для преэкспозиционной профилактики

Неспецифическая профилактика

- Изоляция больных
- Избегать массовых скоплений людей
- Частое и тщательное мытье рук с мылом
- Стараться не касаться глаз и слизистых руками
- Влажная уборка помещений и частое проветривание
- Использование индивидуальных масок при контакте с больным

СПАСИБО ЗА ВНИМАНИЕ!

Дьячков Андрей Георгиевич

+79516892903

cd4@inbox.ru