ГРИПП: клиника, диагностика и лечение

ХАЕРТЫНОВ Х.С.

Эпидемическая ситуация по ОРВИ

- За неделю с 10.10.16 г. по 16.10.16 г. в Республике Татарстан зарегистрировано 13823 случая заболевания ОРВИ, показатель составил 35,8 на 10 тысяч населения.

- Уровень заболеваемости среди совокупного населения ниже эпидемического порога на 39,6%.

http://16.rospotrebnadzor.ru

Этиология ОРВИ и топика поражения респираторного тракта

ОРВИ вызывают более 200 вирусов:

- **РНК-содержащие:** ортомиксовирусы, парамиксовирусы, короновирусы, пикорнавирусы
- **ДНК-содержащие:** аденовирусы, герпесвирусы, энтеровирусы

Наибольшую актуальность представляют:

- ***Вирусы гриппа*** – трахеит, ларинготрахеит
- ***Вирусы парагриппа*** – ларингит, ларинготрахеит
- ***Аденовирусы*** – любой участок респираторной системы
- ***РС-вирусы (РСВ)*** – бронхит, бронхиолит
- ***Риновирусы, реовирусы*** – ринит, назофарингит
- ***Микоплазмы, хламидии*** – бронхиты, пневмонии
- ***Короновирусы*** – БВРС (MERS)

Грипп: этиология, эпидемиология

- **Грипп** (франц. grippe), инфлуэнца — острая высококонтагиозная респираторная вирусная инфекция с воздушно-капельным механизмом передачи, вызываемая вирусами **гриппа типа А, В и С** (семейство *Orthomyxoviridae*, род *Influenzavirus*).

- **Грипп** имеет склонность к эпидемическому распространению, поражает все возрастные группы населения в различных географических условиях.

- **Пандемии гриппа**

Год	Субтипы вируса гриппа
1918	$H_{sw}N1$; возможно свиной грипп
1947	H1N1
1957	H2N2; азиатский вариант
1968	H3N2; вариант «*Гонконг*»
1977	H1N1

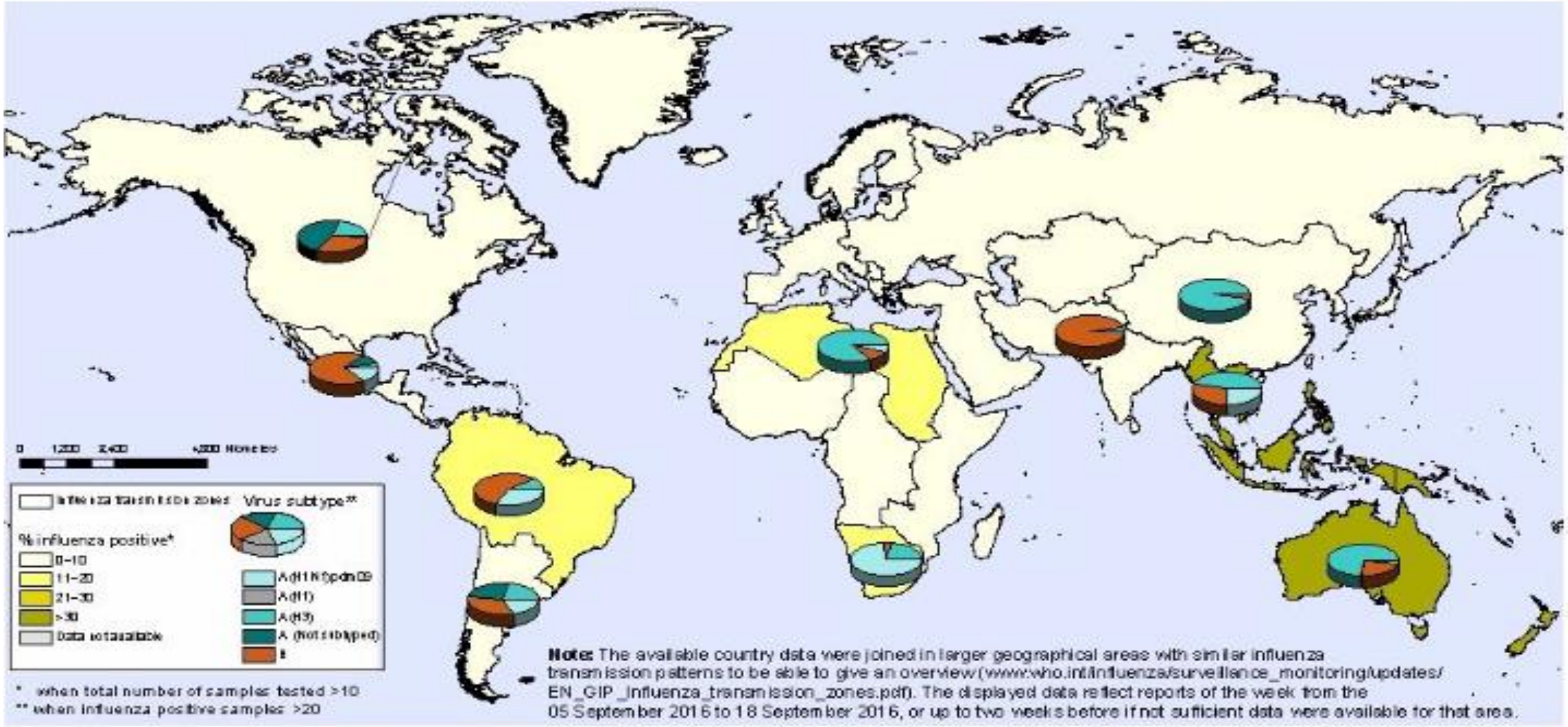
Грипп: эпидемиология

- **Источник инфекции:** больной человек в остром периоде заболевания, в том числе с легкой или бессимптомной формой, реже - реконвалесценты, выделяющие вирус в течение двух недель от начала заболевания.

- Возможно инфицирование людей вирусами гриппа животных или птиц. Наиболее значительные вспышки такого рода зарегистрированы в Нью-Джерси (1976) и Гонконге (1997). Первая была вызвана вирусом гриппа свиней A(HswN1) среди военнослужащих, вторая - птичьим вирусом гриппа A(H5N1).

Percentage of respiratory specimens that tested positive for influenza
By influenza transmission zone

Status as of 30 September 2016



The boundaries and names shown and the designations used on this map do not imply the expression of any opinion whatsoever on the part of the World Health Organization concerning the legal status of any country, territory, city or area or of its authorities, or concerning the delimitation of its frontiers or boundaries. Dotted and dashed lines on maps represent approximate border lines for which there may not yet be full agreement.

Data Source: Global Influenza Surveillance and Response System (GISRS), FluNet (www.who.int/flunet).

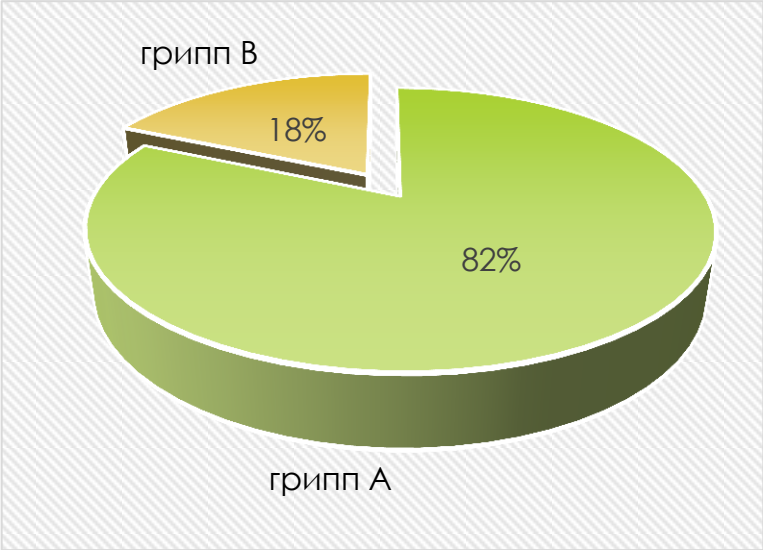
World Health Organization

©WHO 2016. All rights reserved.

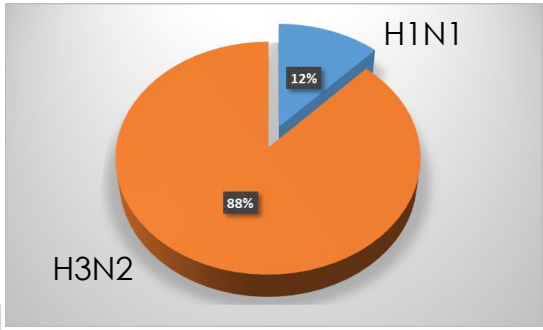
Грипп 2016

http://www.who.int/influenza/surveillance_monitoring

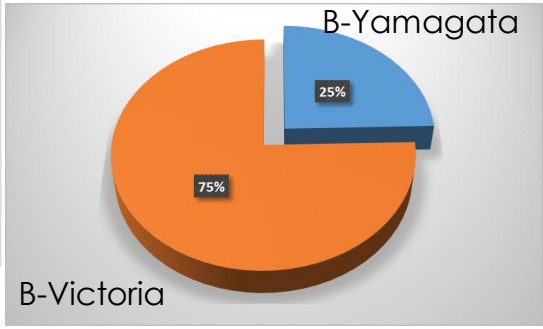
- **Национальные Центры по изучению Гриппа** из 73 стран в период с 5 по18 сентября 2016 г. провели исследования по типированию выделенных от людей вирусов гриппа.
- В 81.8% случаев был выделен вирус гриппа А, в18.2% - вирус гриппа В.
- Субтипирование вируса **гриппа А** показало преобладание **субтипа H3N2 (88%)**, доля субтипа H1N1pdm09 сосавила 12%.
- Субтипирование вируса гриппа В: 24.6% - B-Yamagata и 75.4% - B-Victoria.



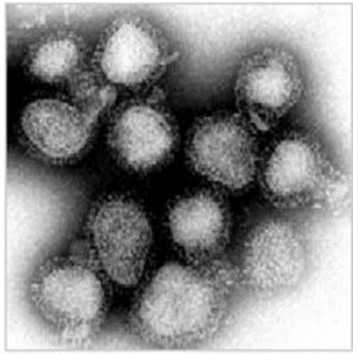
грипп А



грипп В



Вирус гриппа «Гонконг»



- В 1957-1958 годах с Дальнего Востока пришёл «Азиатский грипп» (H2N2). Грипп прошёл по всему миру и добрался до США, где и погибло наибольшее количество людей. Всего «Азиатский грипп» унёс жизни 70 тысяч человек.

- В 1968—1969 гг. произошел средний по тяжести «Гонконгский грипп», вызванный вирусом H3N2. Пандемия началась в *Гонконге* в начале 1968 г. Наиболее часто от вируса страдали пожилые люди старше 65-летнего возраста. В США число погибших от этой пандемии составило 33 800 человек.

Клинические синдромы гриппа

- **Инкубационный период** при гриппе колеблется от нескольких часов до 7 дней, чаще всего она составляет 2-3 дня.

- **Интоксикация:** лихорадка озноб, головная боль, ломота в суставах, боль в мышцах и при движении глазных яблок
- **Катаральный синдром:** сухость слизистых верхних дыхательных путей, першение в горле
- **Респираторный синдром**: саднение или боли за грудиной, сухой кашель (трахеит)
- **Геморрагический:** сыпь, кровотечения (носовые и др.)

- В большинстве случаев грипп протекает доброкачественно в течение 2-5 дней.

Критерии тяжести

а) выраженность интоксикации - лихорадки

б) дыхательная недостаточность (причины развития: стенозирующий ларинготрахеит, ОРДС, пневмония) – тахипноэ, участие в акте дыхания вспомогательной мускулатуры

в) неврологические проявления (причины развития: токсическая энцефалопатия – нейротоксикоз, менингоэнцефалит, синдром Рея) – нарушения сознания, судороги, менингеальные знаки, очаговая неврологическая симптоматика

г) геморрагический синдром – геморрагическая сыпь, носовые кровотечения

д) гемодинамические нарушения – мраморность, цианоз, симптом белого пятна более 2 сек

Осложнения гриппа

- Пневмония
- ОРДС
- Миокардит
- Энцефалит
- Синдром ДВС

Пневмонии при гриппе

- *По данным ВОЗ, примерно у 10% всех заболевших и у 50% госпитализированных пациентов с гриппом развивается пневмония.*
- В США сопутствующая гриппу пневмония регистрировалась у 40% госпитализированных пациентов.

<u>В зависимости от характера возбудителя выделяют:</u>

- первичное вирусное поражение легких,
- вторичную пневмонию (как правило, бактериальную)
- смешанное, вирусно-бактериальное поражение легких.

Группы риска развития тяжелых форм гриппа [**B**]:

- Младенцы и дети младшего возраста, особенно дети, младше 2 лет;
- Беременные женщины;
- Лица любого возраста с хронической болезнью легких (астма, ХОБЛ);
- Лица любого возраста с заболеваниями сердечно-сосудистой системы

(например, с застойной сердечной недостаточностью);

- Лица с нарушениями обмена веществ (например, с диабетом);
- Лица с хроническими заболеваниями почек, хроническими заболеваниями печени, с определенными неврологическими состояниями (включая нейромышечные, когнитивные нарушения, эпилепсию), гемоглобинопатиями или иммунодефицитами, либо в связи с вторичными состояниями, такими как прием лекарств, подавляющих иммунитет, или наличие злокачественных образований;
- Дети, получающие лечение аспирином по поводу хронических заболеваний;
- Лица в возрасте 65 лет и старше;
- Лица с ожирением

Особенности течения гриппа у беременных

- Беременные женщины, больные гриппом требуют госпитализации в 4 раза чаще, чем небеременные;
- Наиболее тяжело протекает грипп у пациенток в третьем триместре беременности;
- Более 8% госпитализированных беременных (преимущественно в третьем триместре заболевания) требуют проведения интенсивной терапии;
- Показатель летальности от гриппа среди пациенток в третьем триместре беременности максимален и достигает 16,9%, а уровень смертности среди всех госпитализированных взрослых составляет 6%;
- Преждевременные роды у беременных с гриппом наблюдаются в 3 раза чаще;
- Перинатальная смертность в 5 раз выше.

Показания к госпитализации при гриппе и ОРВИ

- Тяжелые формы
- Осложненные формы
- Прогрессирование заболевания

- Куда? → инфекционные больницы (ГАУЗ «РКИБ» и ГАУЗ «Набережно-Челнинская инфекционная больница», инфекционные отделения при ЦРБ

Показания к экстренной госпитализации:

- тахипноэ более 24 дыханий в минуту,
- гипоксемия (SpO_2 <95%),
- наличие очаговых изменений на рентгенограмме грудной клетки.

Признаки прогрессирования заболевания [C]:

- нарастание температуры тела или сохранение высокой лихорадки более 3 дней,
- появление одышки в покое или при физической нагрузке,
- цианоз,
- кровянистая или окрашенная кровью мокрота,
- боли в груди при дыхании и кашле,
- артериальная гипотония,
- гипоксемия по показаниям пульсоксиметра.

При появлении вышеперечисленных симптомов необходима специфическая антивирусная терапия и направление больного в специализированный стационар.

Обследование больного в приемном отделении стационара

- оценка выраженности клинических проявлений гриппа, в первую очередь характера поражения органов дыхания;
- оценка степени компенсации сопутствующих заболеваний;
- определение основных физиологических констант: частоты дыхания (ЧД), пульса, АД, насыщения крови кислородом (SpO_2), диуреза;
- проведение рентгенографии лёгких, ЭКГ.

Показания для перевода с гриппом в ОРИТ [B]:

- Клиническая картина быстро прогрессирующей острой дыхательной недостаточности (ЧД > 30 в мин, SpO2 < 90%, АДсист. < 90 мм рт.ст.)

- Другая органная недостаточность (острая почечная недостаточность, энцефалопатия, синдром ДВС и др.).

IV. Диагностика гриппа и ОРВИ

4.1. **Для подтверждения диагноза "грипп" и ОРВИ** используются различные стандартизованные в Российской Федерации методы, позволяющие подтвердить наличие вирусов или идентифицировать инфекционный агент ОРВИ, в том числе:

- обнаружение РНК или ДНК вирусов гриппа и ОРВИ (РС вирус, вирусы парагриппа, коронавирусы, риновирусы, аденовирусы, бокавирус) при исследовании мазков из носоглотки и задней стенки глотки методом ПЦР;

- выявление антигенов вируса гриппа при исследовании мазков из носоглотки методами иммунофлюоресцентного и иммуноферментного анализов;

- выделение вирусов гриппа методом заражения куриных эмбрионов или перевиваемых культур из отделяемого слизистой носа вирусологическим методом;

- диагностически значимое увеличение уровня (титра) специфических антител во второй сыворотке (по сравнению с первой) в 4 и более раз при одновременном исследовании в стандартных серологических тестах парных сывороток крови больного (при условии соблюдения сроков сбора сывороток крови: первая - в день постановки диагноза, вторая - через 2 - 3 недели) при использовании серологического метода.

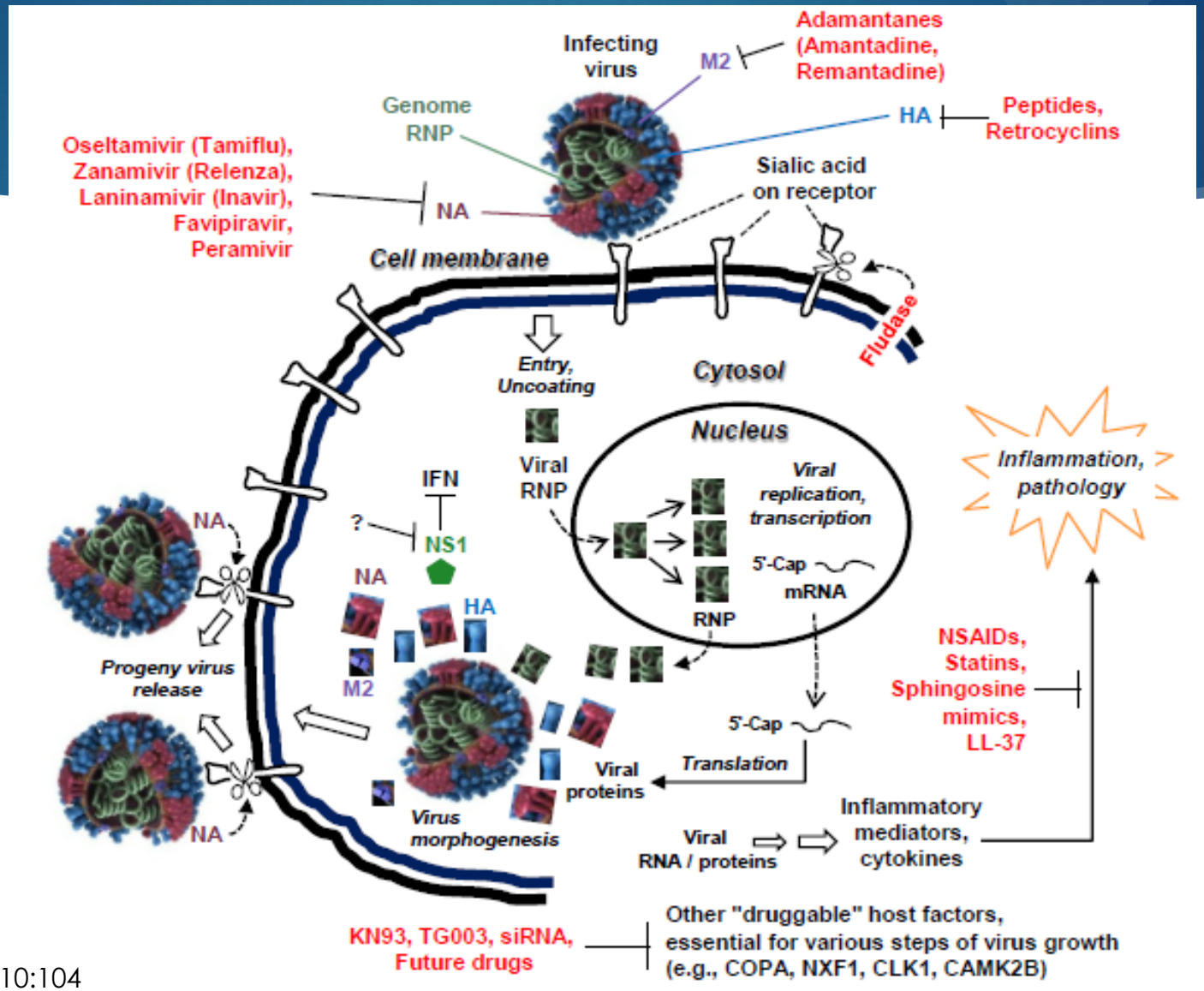
Ключевые положения клинического ведения пациентов с тяжелыми формами гриппа

Сила рекомендаций	Методы терапии	Стратегия
A	Противовирусная терапия	**Рекомендуется** ранее его начало с применением осельтамивира и занамивира. Продленное лечение осельтамивиром (по меньшей мере, в течение 10 дней) и увеличенные дозы (до 150 мг для взрослых два раза в день) следует предусматривать при лечении случаев тяжелого заболевания. При отсутствии ответа на первичную терапию, возможно назначение двойной антивирусной терапии: Ингавирин® + осельтамивир.
C	Антибиотики	При подозрении на развитие вирусно-бактериальной пневмонии антибактериальная терапия должна проводиться **в соответствии с принятыми рекомендациями по ведению больных с внебольничной пневмонией**. В случае использования антибиотиков при подозрении на сопутствующую бактериальную инфекцию у пациентов с гриппом, необходимо, по возможности, руководствоваться результатами микробиологических исследований.
B	Глюкокортикостероиды	Назначать дозу системных кортикостероидов от умеренной до высокой **не рекомендуется** в качестве дополнительного средства лечения при гриппе H1N1. Их польза не доказана, и их воздействие может быть потенциально вредным.
D	Нестероидные противовоспалительные средства, жаропонижающие средства	Парацетамол или ацетаминофен, назначаемые перорально или в виде свечей. **Избегать назначения салицилатов** (аспирина и продуктов, содержащих аспирин) детям и молодежи (моложе 18 лет) вследствие риска развития синдрома Рейе.
C	N-ацетилцистеин (NAC)	Назначение больным ОРДС высоких доз NAC (40-150 мг/кг веса в сутки) **ускоряет разрешение ОРДС**, повышает индекс оксигенации и уменьшает длительность респираторной поддержки

Ключевые положения клинического ведения пациентов с тяжелыми формами гриппа

Сила рекомендаций	Методы терапии	Стратегия
D	Кислородотерапия	Контролировать насыщение кислородом и поддерживать SpO_2 на уровне 88-95% (при беременности -92-95%). Высокая концентрация кислорода может потребоваться при тяжелой форме заболевания.
A	Механическая вентиляция легких	При развитии ОРДС применяется протективная вентиляция легких, с использованием малых V_T и подхода «открытого легкого» (целевые V_T ≈6 мл/кг, P_{PLAT} < 30-35 см H_2O).
C	Неинвазивная вентиляция легких	НВЛ не рекомендуется в качестве альтернативы инвазивной вентиляции для больных с пневмонией/ОРДС, вызванными вирусом гриппа, т.е. при тяжелой гипоксемической ОДН.
C	Экстракорпоральная мембранная оксигенация (ЭКМО).	Крайне тяжелые случаи ОРДС могут потребовать проведения ЭКМО. ЭКМО проводится в отделениях, имеющих опыт использования данной технологии: стационары, в которых есть специалисты, в т.ч. хирурги, перфузиологи, владеющие техникой канюлизации, настройкой ЭКМО.

«Мишени» этиотропной терапии



Barik S. BMC Medicine 2012, 10:104

МЕТОДИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ ГРИППА МЗ РФ; 2016

Этиотропная терапия гриппа и ОРВИ

- *Ингибиторы нейраминидазы* (Осельтамивир, Занамивир),
- *Ингибитор гемаглютинина (*Умифеновир*)*,
- *Интерфероны* (Виферон)
- Индукторы *интерферонов* (Ингавирин),

Схемы лечения гриппа для взрослых: *среднетяжелые, не осложненные формы*

Препарат	Схема лечения
Осельтамивир	75 мг 2 раза / сут. в течение 5 дней (суточная доза 150 мг)
Занамивир для ингаляций	ингаляции (2 × 5 мг) 2 раза / сут. в течение 5-7 дней (суточная доза 20 мг); Может развиться бронхоспазм и/или ухудшение функции дыхания, в том числе без предшествующих заболеваний в анамнезе.
Ингавирин	90 мг 1 раз / сут. в течение 5-7 дней
Арбидол	200 мг 4 раза / сут. в течение 5-7 дней (суточная доза 800 мг)

Лечение взрослых больных тяжелыми и осложненными формами гриппа

Препарат	Схема назначения
Осельтамивир (Тамифлю®)	150 мг 2 раза / сут в течение 5-10 дней (суточная доза 300 мг)
Занамивир (Реленза®)	2 ингаляции по 5 мг два раза в день в течение 5 дней (только у спонтанно дышащих пациентов!)
Осельтамивир (Тамифлю®) в комбинации с имидазолилэтанамид пентадидовой кислотой (Ингавирином®)	150 мг 2 раза / сут в течение 5-10 дней (суточная доза 300 мг); 180 мг 1 раз / сут в течение 5-10 дней

Применение противовирусных препаратов (пвп) в период беременности и в послеродовый период при лечении гриппа

Название препарата	Тяжесть течения	Схема лечения
Осельтамивир	Легкое и средней тяжести, не осложненное Тяжелое	75 мг капсула или 75 мг суспензии х 2р в день (5-7 дней) 150 мг х 2р в день (7-10 дней)
Занамивир Может развиться бронхоспазм и/или ухудшение функции дыхания, в том числе без предшествующих заболеваний в анамнезе.	Легкое и средней тяжести, не осложненное	две ингаляции по 5-мг (10 мг) х 2р в день в течение 5-7 дней
Виферон® (суппозитории ректальные) (после 14 недель беременности) или в комбинации с Осельтамивиром	Тяжелое	500000 МЕ х 2р в день в течение 7-10 дней 150 мг х2р в день, 7-10дней

Противовирусные препараты для лечения гриппа и ОРВИ у детей

Лекарственная группа	Лекарственные средства	Показания	Уровень* доказательности
Ингибиторы нейраминидазы (J05AH)	Осельтамивир	Клинические проявления гриппа. Применяется с 1 года.	1++
	Занамивир	Клинические проявления гриппа Применяется с 5 лет.	1++
Противовирусный препарат-иммуномодулятор (L03AX)	Умифеновира гидрохлорида моногидрат	Клинические проявления гриппа Применяется с 3 лет	3
Интерфероны (L03AB01)	Интерферон α2b (капли,спрей, мазь, суппозитории, гель,)	Клинические проявления гриппа применяется в любом возрасте	3
Интерфероны в комбинациях (L03AB05)	Интерферон α2b + таурин (капли, спрей , суппозитории,)	Клинические проявления гриппа	3
	Интерферон α2b +дифенгидрамин		
Прочие противовирусные препараты	Меглюмина акридонацетат	Клинические проявления гриппа. Применяется с 4 лет,	2+
	Тилорон	Клинические проявления гриппа. Применяется с 7 лет,	
Иммуномодуляторы (LO3AX).	Дезоксирибонуклеат натрия	Клинические проявления гриппа Применяется в любом возрасте	2+
	Кагоцел	Клинические проявления гриппа. Индуцирует продукцию интерферона Применяется с 3 лет	2+

Антибактериальная терапия

- В случаях развития внебольничной пневмонии ВБП

Всем пациентам с ТВП показано назначение системных антимикробных препаратов (АМП) и адекватная инфузионная терапия, по показаниям - респираторная поддержка.

Этиология ВБП:

- *Streptococcus pneumoniae (S.pneumoniae),*
- *Haemophilus influenzae (H.influenzae).*

Антибактериальная терапия ВП у пациентов в амбулаторных условиях

Группы больных	Наиболее частые возбудители	Препараты выбора	Альтернативные препараты	Комментарии
Первая. Нетяжелая ВП у пациентов в возрасте до 60 лет без сопутствующих заболеваний	*S. pneumoniae* *M. pneumoniae* *C. pneumoniae* *H. influenzae*	Амоксициллин внутрь или макролиды внутрь[1]	Респираторные фторхинолоны (левофлоксацин, моксифлоксацин, гемифлоксацин) внутрь[2]	–
Вторая. Нетяжелая ВП у пациентов 60 лет и старше и/или с сопутствующими заболеваниями	*S. pneumoniae* *H. influenzae* *C. pneumoniae* *S. aureus* *Enterobacteriaceae*	Амоксициллин/клавуланат внутрь или акоксициллин/сульбактам внутрь	Респираторные фторхинолоны (левофлоксацин, моксифлоксацин, гемифлоксацин) внутрь	Сопутствующие заболевания, влияющие на этиологию и прогноз при ВП: ХОБЛ, сахарный диабет, застойная сердечная недостаточность, цирроз печени, злоупотребление алкоголем, наркомания, дистрофия

Примечание. [1] Следует отдавать предпочтение макролидным антибиотикам с улучшенными фармакокинетическими свойствами (кларитромицин, азитромицин, спирамицин). Макролиды являются препаратами выбора при подозрении на «атипичную» этиологию ВП (*C. pneumoniae*, *M. pneumoniae*).

[2] Также может назначаться доксициклин, однако исключительно при подозрении на «атипичную» этиологию пневмонии, при этом следует учитывать высокий (>25%) уровень резистентности к нему пневмококков в России.

Внебольничная пневмония у взрослых: практические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике. Чучалин А.Г. и соавт., 2010

Рекомендации по эмпирической антимикробной терапии тяжелой ВП

Чучалин А.Г. И соавт. КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ДИАГНОСТИКЕ, ЛЕЧЕНИЮ И ПРОФИЛАКТИКЕ ТЯЖЕЛОЙ ВНЕБОЛЬНИЧНОЙ ПНЕВМОНИИ У ВЗРОСЛЫХ, 2014.

1. Пациенты без факторов риска инфицирования *P. aeruginosa*[1] и аспирации
Цефтриаксон, цефотаксим , амоксициллин/клавуланат, ампициллин/сульбактам, цефепим, цефтаролин, эртапенем в/в + азитромицин или кларитромицин в/в или Моксифлоксацин, левофлоксацин в/в + цефтриаксон, цефотаксим в/в
2. Пациенты с факторами риска инфицирования *P. aeruginosa*[1]
Пиперациллин/тазобактам, цефепим, меропенем, имипенем/циластатин в/в + + ципрофлоксацин или левофлоксацин в/в[2] или Пиперациллин/тазобактам, цефепим, меропенем, имипенем/циластатин в/в + аминогликозид II-III поколения[3] в/в + азитромицин или кларитромицин в/в или Пиперациллин/тазобактам, цефепим, меропенем, имипенем/циластатин в/в + аминогликозид II-III поколения[3] в/в + моксифлоксацин или левофлоксацин в/в

По мнению экспертов, при ТВП неуточненной этиологии продолжительность АБТ должна составлять 10 дней

Острая дыхательная недостаточность (ОДН)

- Главная задача лечения ОДН – обеспечение нормальной оксигенации организма, т.к. выраженная гипоксия обладает потенциально летальными эффектами.
- Согласно рекомендациям ВОЗ 2009 г, *«в ходе приема… и на регулярной основе во время последующего лечения госпитализированных пациентов необходимо, контролировать с помощью пульсоксиметра степень насыщения кислородом (SpO_2). В целях устранения гипоксемии следует производить терапию кислородом»* [**D**].
- Показаниями к O_2-терапии: PaO_2 < 60 мм рт ст. или $Sa(p)O_2$ < 90% (при FiO_2 = 0.21, т.е. при дыхании воздухом).
- Оптимальным является поддержание $Sa(p)O_2$ в пределах 88-95% или PaO_2 – в пределах 55-80 мм рт ст.
- У беременных целевой уровень $Sa(p)O_2$ может быть повышен до 92-95%.
- При проведении кислородотерапии, кроме определения показателей $Sa(p)O_2$ и PaO_2, желательно также исследовать показатели напряжения углекислоты в артериальной крови ($PaCO_2$) и pH.

Профилактика гриппа

- Специфическая: вакцинация
- Неспецифическая: противовирусные препараты, ИФН, индукторы ИФН, витамины

Спасибо за внимание!