


# ОРВИ и Грипп в период пандемии COVID19



Курманова Гаухар Медеубаевна  
д.м.н, зав. кафедрой клинических дисциплин Высшей школы медицины  
Факультета медицины и здравоохранения КазНУ им аль-Фараби



# ОРВИ



- **Особая группа заболеваний, которая по своему удельному весу занимает одно из ведущих мест, и может быть вызвана более чем 200 вирусами 4 семейств РНК и 2 семейства ДНК вирусов.**
- **ОРВИ составляют около 85,9% всех случаев инфекционных заболеваний**

## Вирусы, вызывающие ОРВИ

	Количество видов	Доля
Грипп	3 (А, В, С)	15% (А-12%)
Парагрипп	4	50%
РС вирус	1	4%
Аденовирус	13	5%
Коронавирус	7 (4+ <b>3*</b> )	
Герпес-вирусы H. simplex, VEB	2	
Энтеровирусы	19	1,2%
Риновирусы	> 100	
Смешанные		23%



# Типы вируса гриппа

- Тип А - вызывает заболевание средней или сильной тяжести. Вирусы гриппа А «ответственны» за появление тяжелых эпидемий. Подвержен изменчивости. В настоящий момент циркулируют подтипы вируса А - H1N1 и H3N2).
- Тип В не вызывает пандемии обычно является причиной локальных вспышек и эпидемий. Вспышки гриппа типа В могут совпадать с таковыми гриппа типа А или предшествовать ему. Подвержен меньшей изменчивости
- Тип С не вызывает эпидемий и не приводит к серьезным последствиям. Не подвержен антигенной изменчивости





**Чем для нас актуальны ОРВИ ?**

# ОРВИ и грипп опасны

- **Осложнения:** ЛОР-патология, пневмонии, бронхиты, ИМТ
- **Обострение или утяжеление хронических заболеваний:**

Кардиоваскулярной патологии (ИБС, нарушения мозгового кровообращения, астма, ХОБЛ, заболевания почек, ревматические заболевания, СД)

- **Беременность**
- **Причина летальности**
- **Формирование иммунодефицитного состояния (ИДС)**

# Беременность и грипп

- **Предыдущие пандемии (США)**
  - 1918: 27 - 45% смертность; 52% смерть плода во время беременности
  - 1957: до 1/2 смертей среди женщин репродуктивного возраста
- **19 летние наблюдения:**


**в 3-м триместре число сердечно-лёгочных госпитализаций увеличивалось с 7.5 на 10 000 на 21.7 в период эпидемии гриппа, при наличии сочетанных заболеваний до 110.4.**



# Влияние вируса на плод

- Вирус оседает на слизистых оболочках, выделять токсины. Проходя через плаценту, вирус способен ее повреждать и попадать в кровь плода.
- В первом триместре - вирус гриппа повреждает сердечно-сосудистую и центральную нервную систему, вызывая различные пороки и аномалии развития; внутриутробная смерть плода или ранняя неонатальная гибель.
- Во втором и третьем триместрах -
  - плодово-плацентарная недостаточность,
  - маловодие
  - синдром задержки развития плода.






# Осложнение заболевания

- Трахеобронхит (до 10—12 дней)
- Пневмония
- синусит
- миокардит
- Отит
- Резкая слабость, снижение слуха, бессонница, заторможенность, появляются напряжение затылочных мышц, судороги, расстройства речи, походки, мимики
- Гипотония
- У беременных женщин тяжелые поражения сердца, легких, свертывающей системы крови могут привести к преждевременной отслойке плаценты.

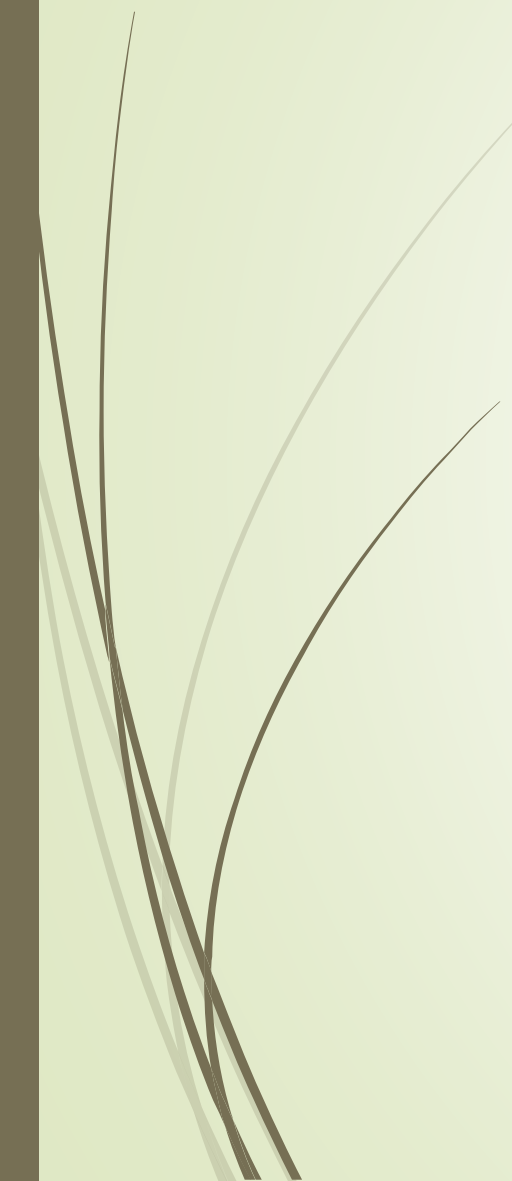


# Особенности течения гриппа у беременных

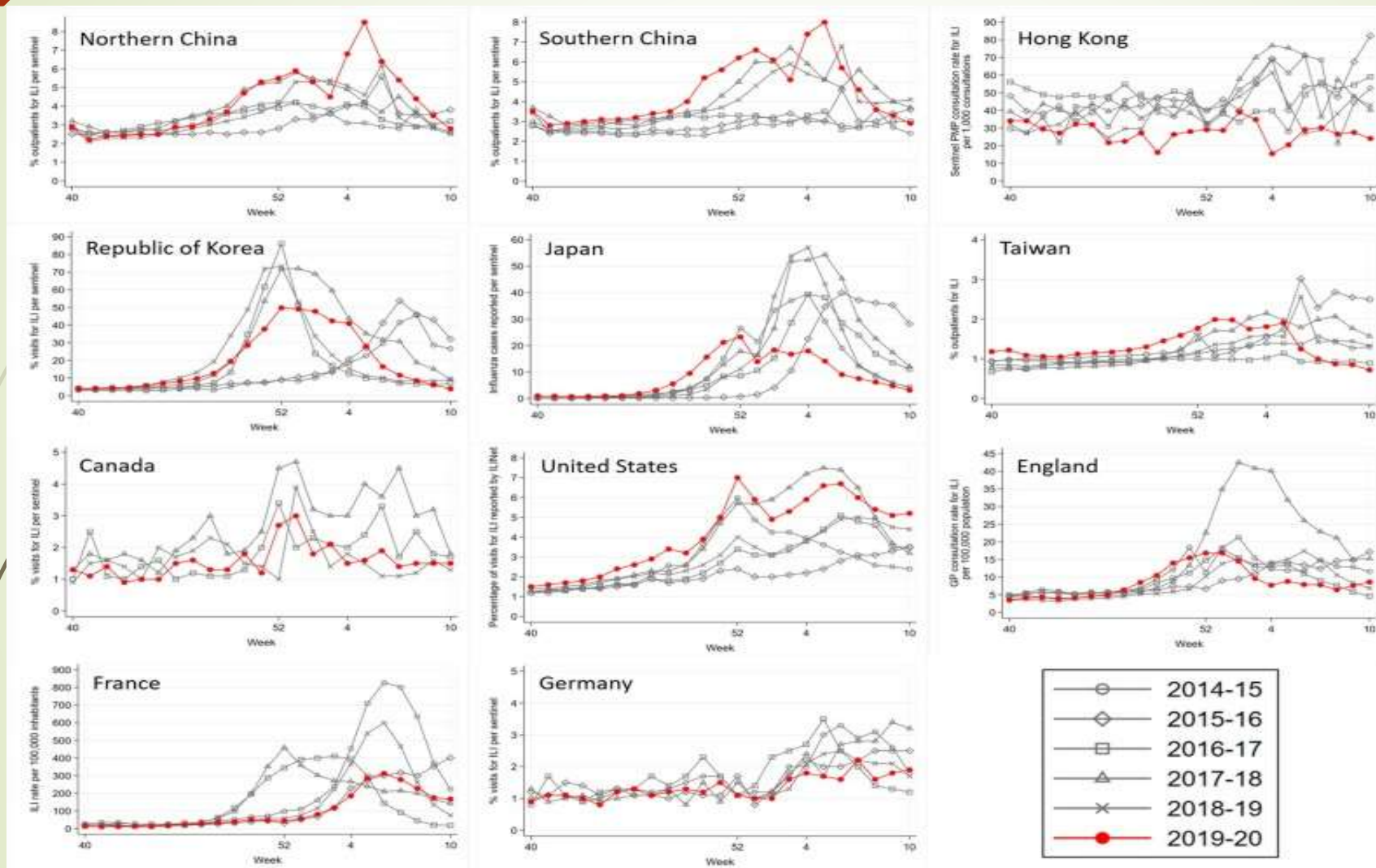
- В последние месяцы беременности и перед родами грипп протекает тяжелее, дает больше осложнений
- Если женщина перенесла грипп в первом триместре и при этом не возникла угроза прерывания беременности, то вероятность благоприятного исхода велика.
- Роды в остром периоде гриппа, особенно преждевременные, оказывают неблагоприятное воздействие на плод и новорожденного, ведет к формированию у него ИДС




# Как может сложиться ситуация с ОРВИ и гриппом в период пандемии COVID19?

- ▶ Путь распространения инфекции – воздушно-капельный и аэрогенный, а также контактный – поэтому меры, принимаемые для COVID19 эффективно должны снизить заболеваемость всеми ОРВИ
  - ▶ Так ли это?
- 

# Влияет ли инфекция COVID-19 на тенденцию заражения сезонным гриппом? 11 стран и регионов, с 2014 по 2020 годы





# Как может сложиться ситуация с ОРВИ и гриппом в период пандемии COVID19?

- ▶ В тех странах, где были предприняты жесткие карантинные меры со стороны правительства, а население отличается высокой комплаентностью (приверженностью) наблюдалось значительное снижение случаев ОРВИ и гриппа.
- ▶ Пример: в Японии снижение заболеваемости гриппом и связанные с этим госпитализации снизились на 30% весной 2020.
- ▶ Но Китай и США не демонстрировали подобную тенденцию
- ▶ **Вопрос:** не связано ли снижение заболеваемости гриппом и ОРВИ со снижением обращений за медицинской помощью по не-COVID19 случаям и избыточной нагрузкой на систему здравоохранения?

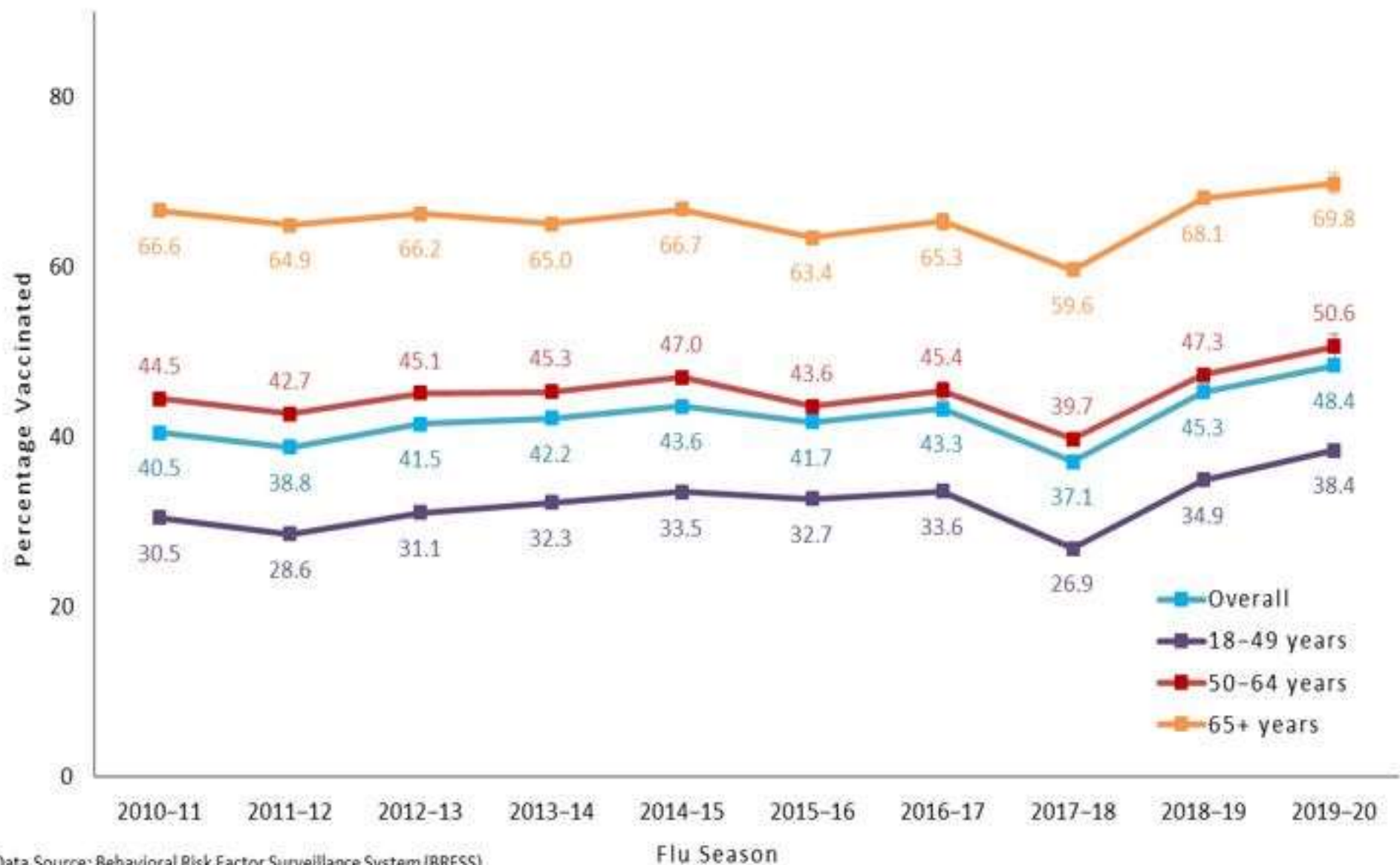




# Влияние вакцинации от гриппа

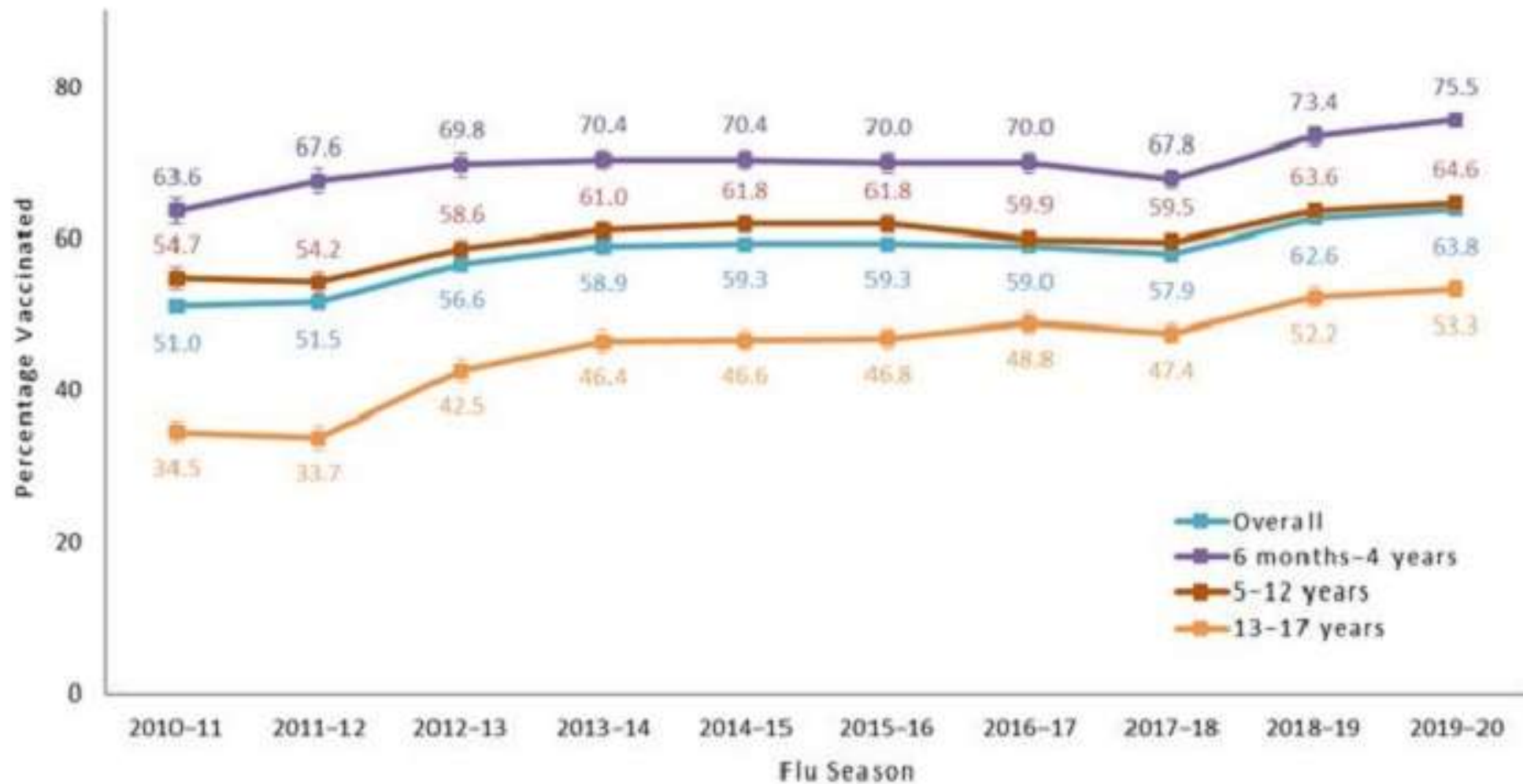
- ВОЗ настоятельно рекомендует вакцинацию от гриппа в этом сезоне.
- Число людей, добровольно провакцинировавшихся от гриппа действительно увеличилось.
- В 2019–2020 годах эффективность противогриппозной вакцины в Соединенных Штатах составляла 45%
- Охват вакцинацией против гриппа в прошлом сезоне среди взрослого населения США составлял лишь 45%, несмотря на рекомендацию о всеобщей вакцинации – эффективность тесно связана с охватом

Figure 4. Flu Vaccination Coverage by Age Group, Adults 18 years and older, United States, 2010–2020



Data Source: Behavioral Risk Factor Surveillance System (BRFSS)  
Error bars represent 95% confidence intervals around the estimates.

Figure 1. Flu Vaccination Coverage by Age Group, Children 6 months–17 years, United States, 2010–2020



Data Source: National Immunization Survey-Flu (NIS-Flu)  
Error bars represent 95% confidence intervals around the estimates.

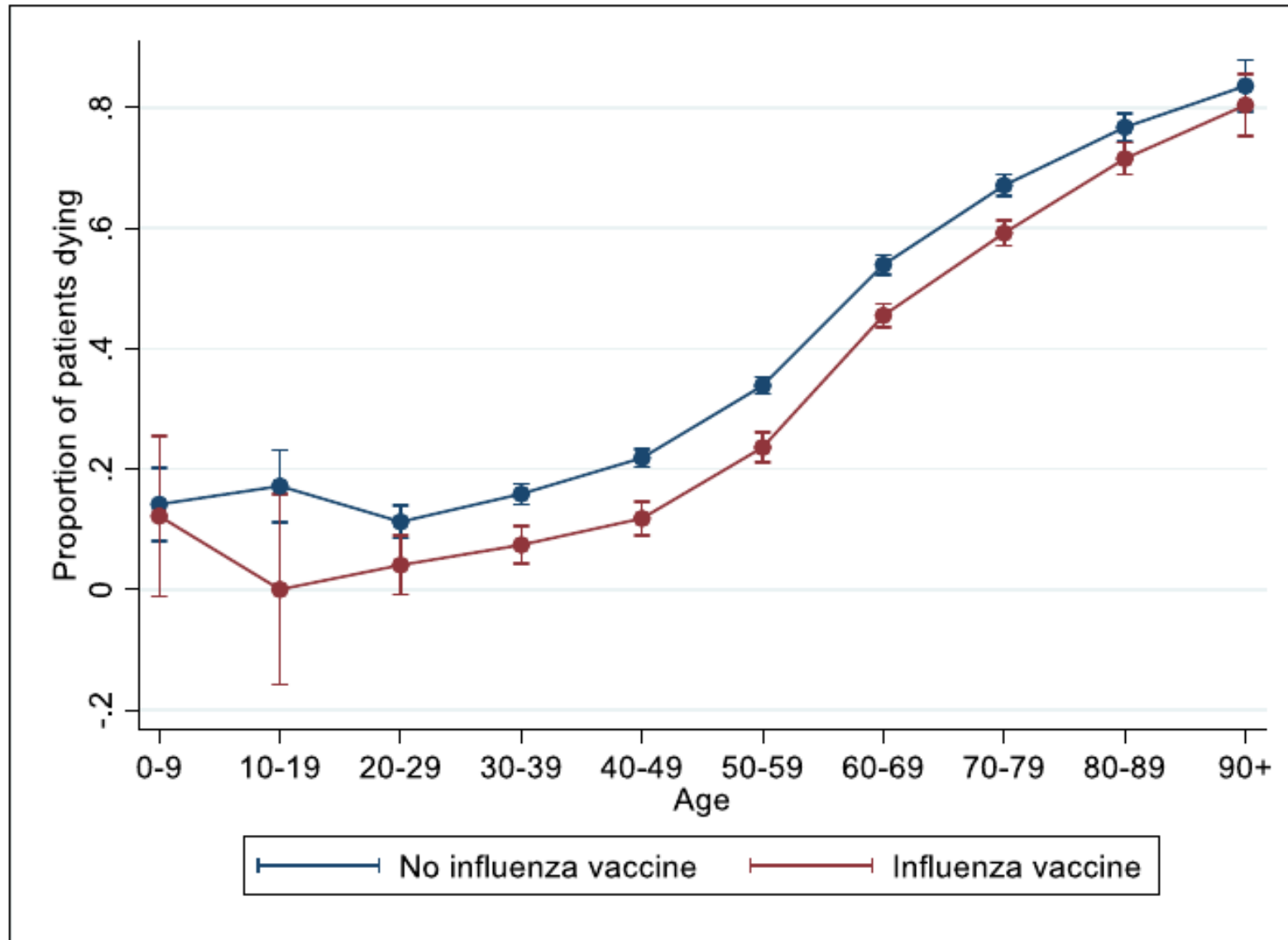
# Влияние вакцинации от гриппа

- Снижает ли вакцинация от гриппа и других инфекций (например БЦЖ) риск заражения или развития более тяжелых форм COVID19?

## **Есть косвенные эффекты:**

- Вакцинация обеспечивает наилучшую защиту от гриппа в группах риска
- способствует сокращению обращений за медицинской помощью в связи с гриппом, и уменьшит нагрузку на медицинскую службу;
- способствуют снижению вероятности заражения COVID-19 во время обращения за медицинской помощью или госпитализации в связи с гриппом;
- способствуют снижению заболеваемости среди медицинских работников и других лиц, задействованных в оказании помощи пациентам

**Figure 1: Covid-19 mortality by age and vaccination status**

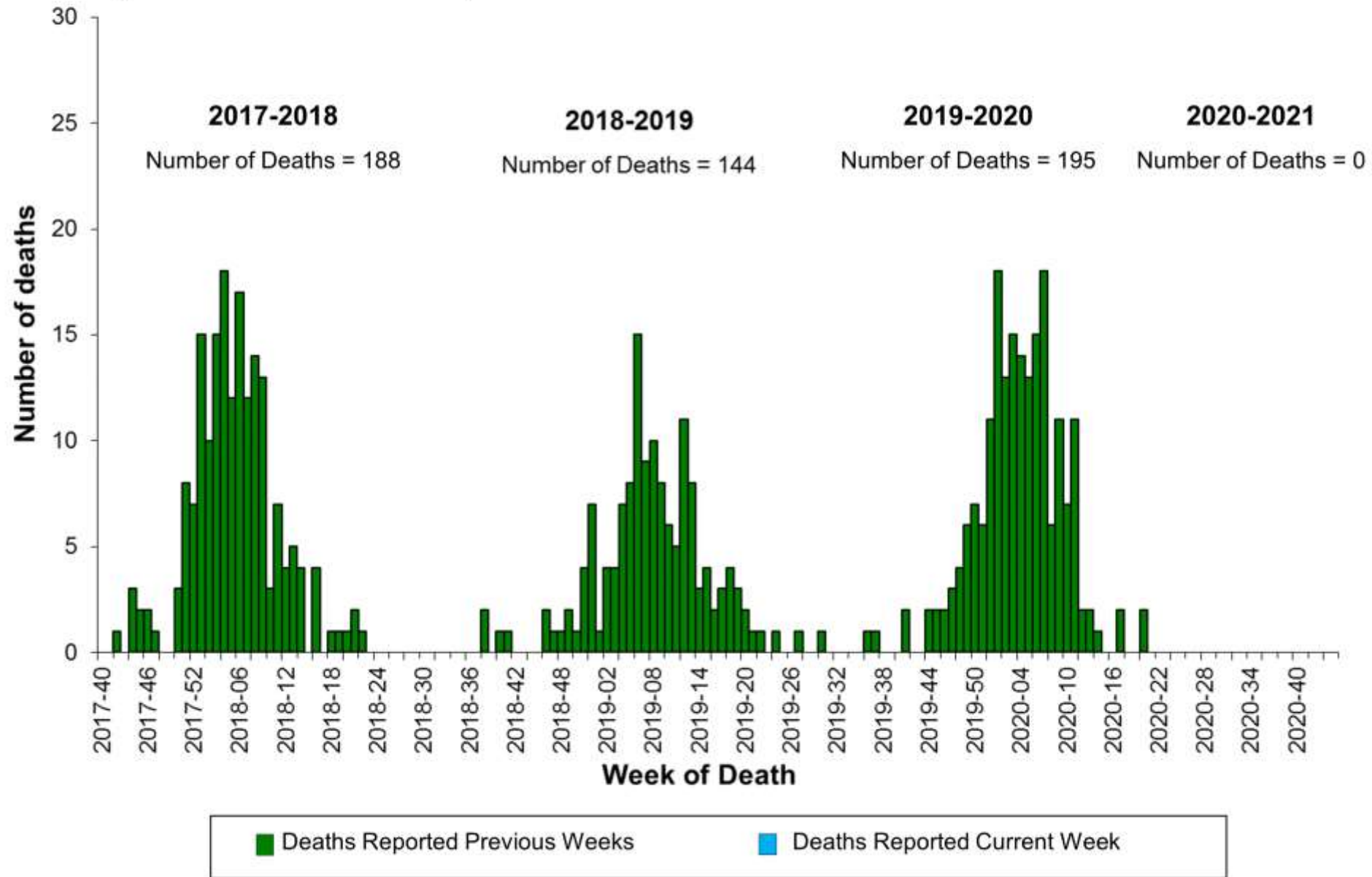




# Группы риска для целевой вакцинации от гриппа

- ▶ Медицинские работники
- ▶ Лица старшего возраста
- ▶ Беременные женщины
- ▶ Больные с хронической патологией: ИБС, АГ, ХСН; ХОБЛ и БА, сахарный диабет, ХПБ, ожирение
- ▶ Больные, получающие иммуносупрессивную терапию
- ▶ Дети – от 6 месяцев и старше - меньше риск COVID19, выше риск гриппа
- ▶ Больные, перенесшие COVID19 – с ранними и поздними осложнениями

# Influenza-Associated Pediatric Deaths by Week of Death, 2017-2018 season to 2020-2021 season



# COVID19-ассоциированная патология -1

- ▶ а) Патология, связанная с репликацией вируса непосредственно в клетках, его прямым цитопатическим действием
- ▶ и/или SARS-CoV-2 коагулопатией с развитием венозных и артериальных тромбозов крупных, средних, мелких сосудов:
- ▶ миокардиты, энцефалиты, энцефаломиеелиты, нефрозо-нефриты и т.п.
- ▶ В этом случае персистенция вируса в организме наблюдается значительно более длительный период – до 78-80 дней ,
- ▶ в этих случаях иммунная система не в состоянии обеспечить быстрое подавление репликации вируса и его элиминацию.

# COVID19-ассоциированная патология-2

- ▶ в) Аутоиммунно-подобные синдромы, где SARS-CoV-2 выступает как триггер, запускающий каскад иммунных событий.
- ▶ В этом случае действие вируса опосредовано через девиации иммунного ответа, нарушения иммунорегуляции с реализацией генетически-детерминированных нарушений аутоиммунного характера
- ▶ Развивающаяся патология может либо разрешиться с полной элиминацией вируса и его антигенов (специфично для SARS-CoV-2) – мультивоспалительный синдром – MIS-C
- ▶ Антигенная нагрузка в виде острого инфекционного заболевания способствует манифестации уже имеющегося иммуно-зависимого заболевания (которое уже подспудно развивалось, но не проявлялось клинически) – ревматоидного артрита, системного васкулита, системной красной волчанки, бронхиальной астмы и т.п. В этом случае действие вируса не специфично

# COVID19-ассоциированная патология-3

- с) Развитие иммунодефицитного состояния, на фоне которой легко идет манифестация инфекций, для которых характерна неинфекционная персистенция (герпес, ВЭБ, ЦМВ),
- а также возможно повторное развитие COVID19 (в виду несостоятельности специфического иммунитета и/или при инфицировании новым штаммом), иногда с более тяжелым развитием событий, присоединение бактериальных инфекций.
- Более тяжелое и непредсказуемое течение сезонного гриппа в случае отказа от вакцинации
- В этом случае наиболее значимым фактором является выраженная и длительная лимфопения – она может сохраняться до 12-16 недель.



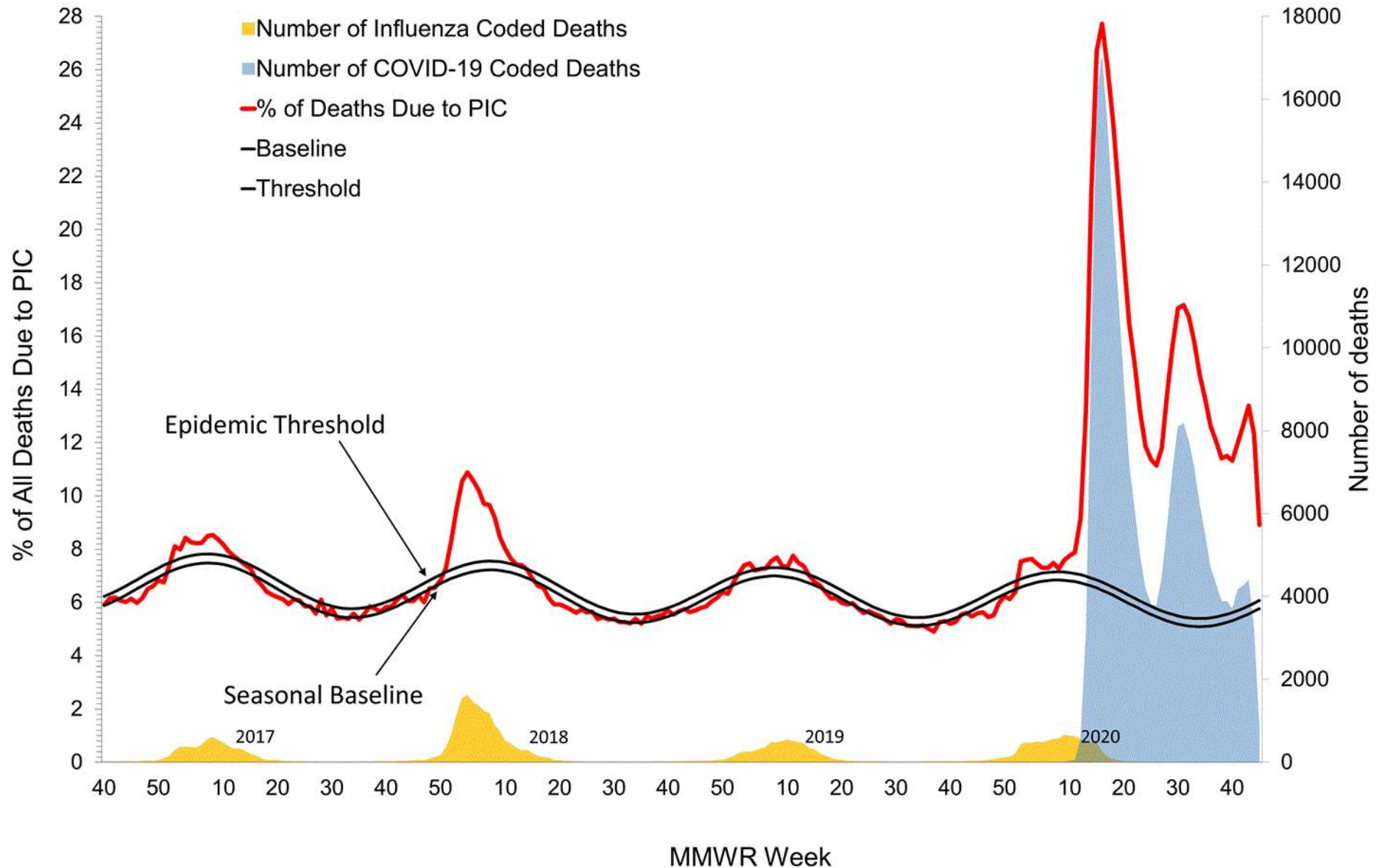



# Ко-инфекция COVID19 + другие респираторные вирусы

- ▶ Данные варьируются в широких пределах – от 2% до 20%
- ▶ Реальное число установить сложно – сходство клинической картины, не полностью налаженная лаб.диагностика в начале пандемии
- ▶ Самая высокая частота ко-инфекции COVID19+грипп (лабораторно подтвержденный) – в Северной Калифорнии

# Pneumonia, Influenza, and COVID-19 Mortality from the National Center for Health Statistics Mortality Surveillance System

Data through the week ending November 7, 2020, as of November 12, 2020





**Почему не срабатывает феномен  
интерференции вирусов?**



# Иммунный ответ при гриппе и COVID19

# Иммунитет к вирусным инфекциям

- ▶ *Первая линия защиты* - **кожа и слизистые**
- ▶ *Вторая линия защиты* – неспецифические факторы защиты – **интерферон и натуральные киллеры, базовая воспалительная реакция**, развиваются сразу после проникновения возбудителя (бета-ИНФ – через 30 мин)
- ▶ *Третья линия защиты* – **цитотоксические Т-лимфоциты** уничтожение инфицированных клеток,

В-лимфоциты – выработка антител, клетки памяти – обеспечение иммунного ответа в будущем, развивается спустя несколько дней



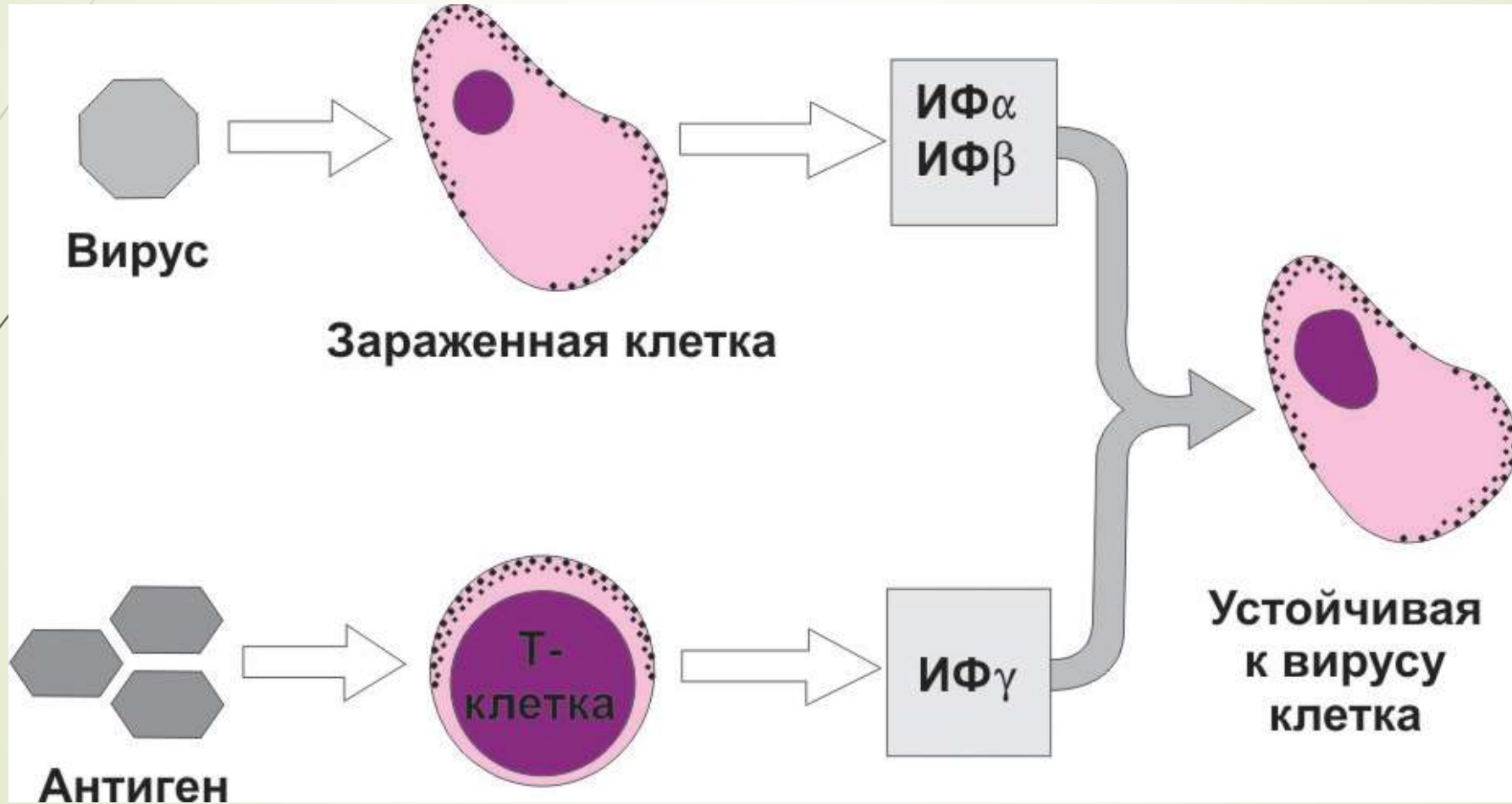
# Система интерферона

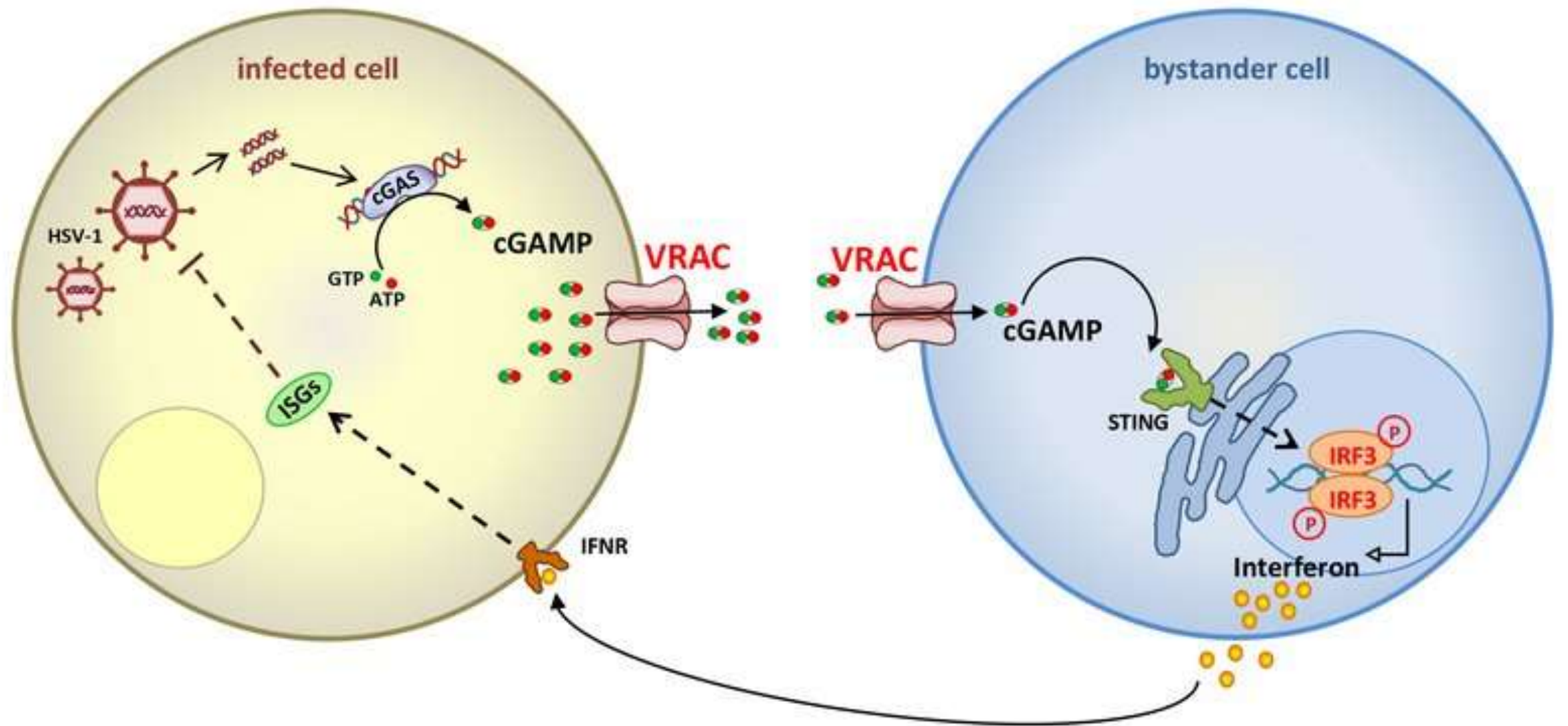
- $\beta$ -интерферон – фибробласты, через 30 мин после инфицирования, действует место
- $\alpha$ -интерферон – макрофаги и лимфоциты, действие системное

## Действие интерферона

- Противовирусное состояние клетки – защита интактных клеток
- Индукция белка Мх – блокирует репликацию вируса
- Усиление активности натуральных киллеров
- Иммуномодулирующий эффект
- Индукция лихорадки – через активацию макрофагов и продукцию ИЛ-1, прямое действие на центр терморегуляции

# Противовирусное состояние клетки индуцированное интерферонами





# Система интерферона

## **γ-интерферон**

Продукция через несколько часов после встречи с антигеном натуральными киллерами после активации или сенсibilизированными Т-лимфоцитами после повторной встречи с Аг

## **Действие**

- Цитокин 1 типа иммунного ответа – активирует Тц
- Самый сильный активатор макрофагов
- Повышает продукцию цитокинов – ИЛ-1, ИЛ-2, ФНО – цитокин-зависимое подавление вирусной репликации
- Усиливает активность натуральных киллеров
- Усиливает действие других интерферонов
- Модулирует антителообразование
- Индуцирует способность эпителиоцитов к презентации Аг
- Подавляет активность Тх2

# Натуральные киллеры

**Натуральные киллеры** – составляют 15% от всех циркулирующих лимфоцитов

Основная их функция – **иммунный надзор** – распознавание и уничтожение всех клеток, у которых нарушена экспрессия белков МНС I класса – инфицированные вирусом, атипичные, чужеродные клетки

## На этапе неспецифического иммунного ответа

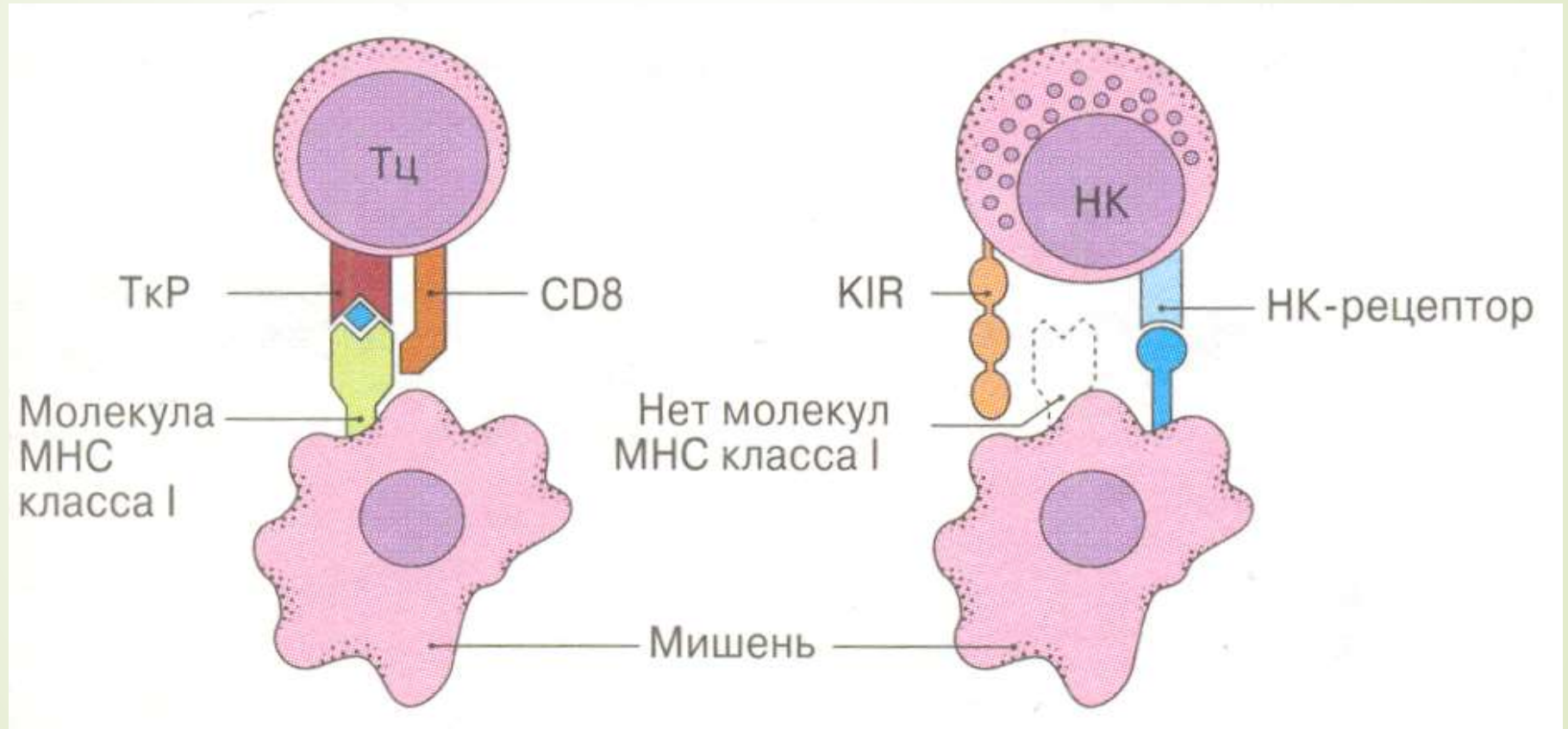
– уничтожают инфицированные вирусом клетки, неэкспрессирующие белки МНС I класса

## На этапе специфического иммунного ответа

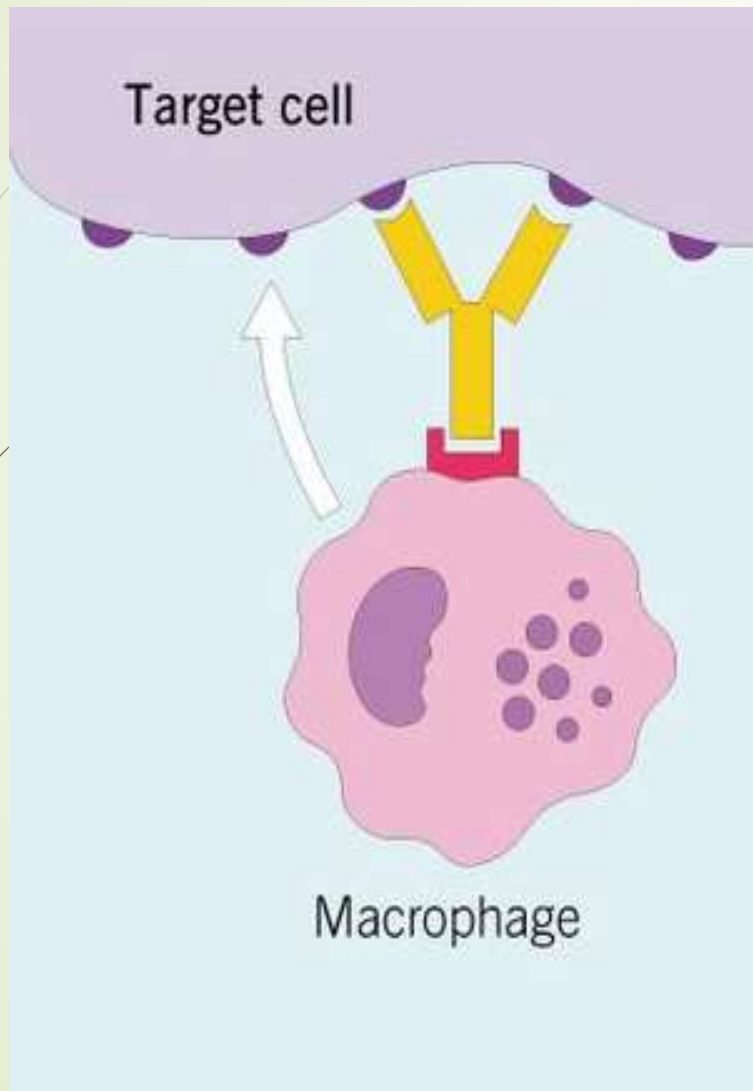
- ЛАК – активированные ИЛ-2 и интерферонами – в 5-6 раз более активные, действующие более избирательно
- АЗКЦТ – распознавание клеток-мишеней при помощи Аг и уничтожение



# Распознавание клеток-мишеней Тц и НК



# АЗКЦТ макрофага



**Лизосомальные ферменты**

**Продукты кислородного  
взрыва**

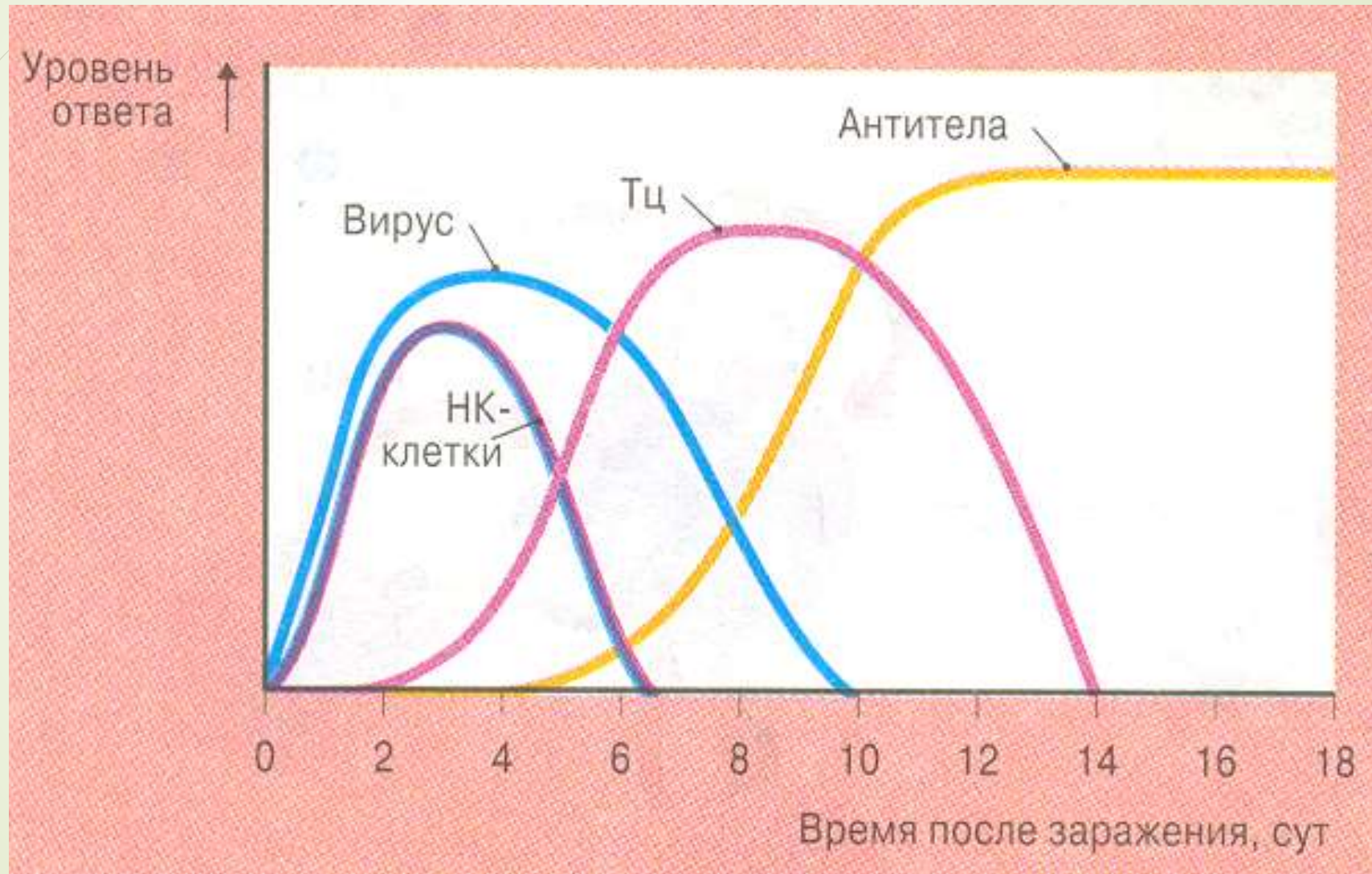
**Катионные белки**

**Цитокины ( $\alpha$ ФНО)**

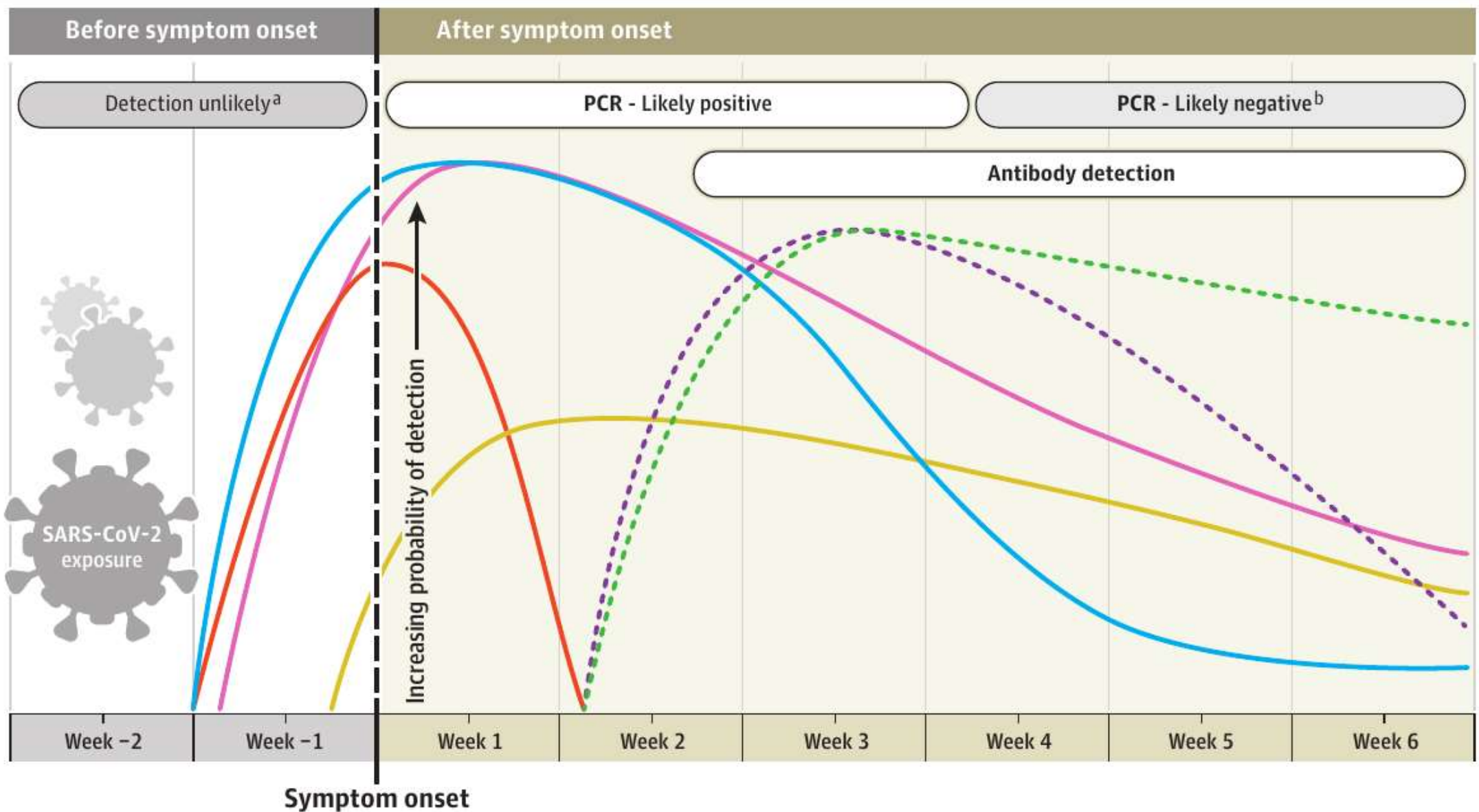
**Нужны АТ**

**Регуляция Тх1**

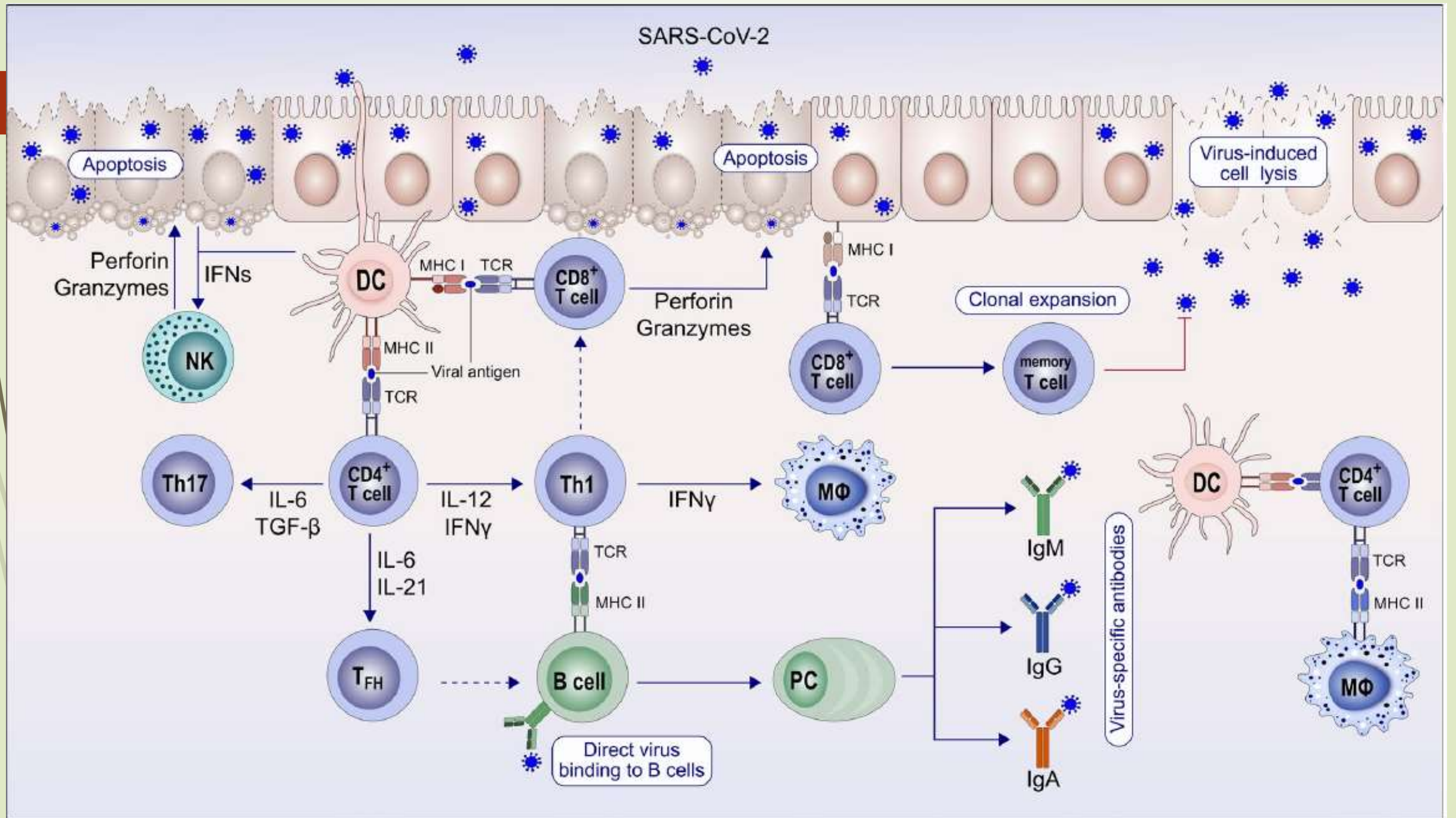
# Динамика активности факторов иммунитета при типичной острой вирусной инфекции







- Nasopharyngeal swab PCR
- Virus isolation from respiratory tract
- Bronchoalveolar lavage/sputum PCR
- Stool PCR
- - - IgM antibody
- - - IgG antibody





# Девияция иммунного ответа при COVID19

- ▶ Белки SARSCov2 (Nsp13, Nsp15) способный **ингибировать продукцию  $\beta$ -интерферона** зараженной клеткой и  **$\alpha$ -интерферона** лимфоцитами путем блокирования пути RIG I и IRF3/7 на разных уровнях, что приводит к срыву противовирусного ответа.
- ▶ Белки вируса Nsp13 и Orf9 вызывают избыточную активацию NF- $\kappa$ B с запуском **гиперпродукции провоспалительных цитокинов** и, возможно, приводят к избыточному активационному апоптозу лимфоцитов, прежде всего В-лимфоцитов.
- ▶ В результате вместо высокого уровня интерферонов и активации натуральных киллеров наблюдается гиперпродукция (в основном макрофагами, но также эпителиальными и, возможно, эндотелиальными клетками) **ИЛ6, ИЛ1 $\beta$ , ИЛ17 и ИЛ18**.
- ▶ Уровень **ИЛ6** особенно коррелирует с тяжестью течения COVID19.

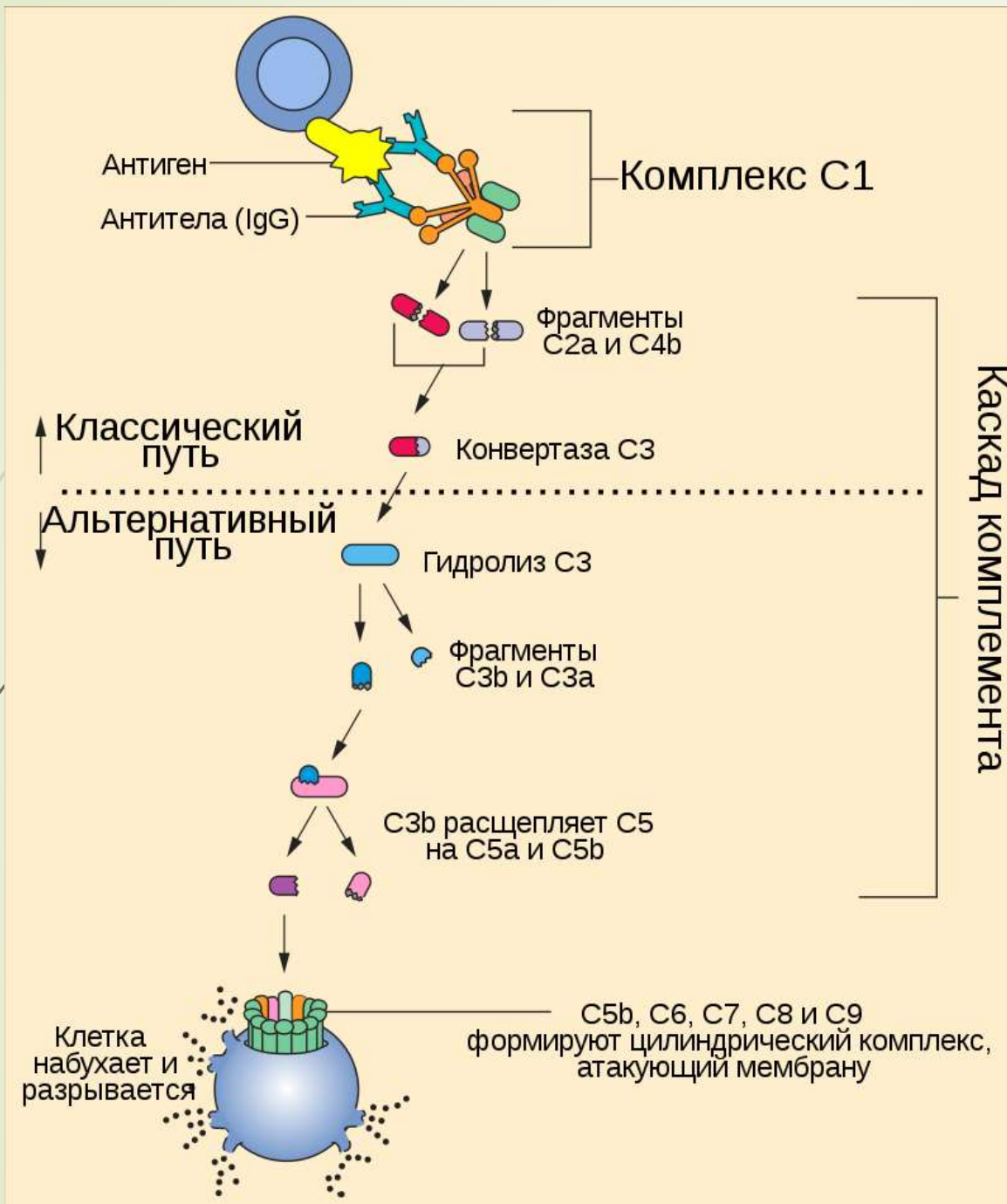


Laboratory Findings	Normal Range	All Patients (N = 452)	Nonsevere (n = 166)	Severe (n = 286)	P
<b>Blood routine</b>					
Leucocytes, $\times 10^9/L$	3.5–9.5	5.3 (3.9–7.5)	4.9 (3.7–6.1)	5.6 (4.3–8.4)	<.00
Neutrophils, $\times 10^9/L$	1.8–6.3	3.9 (2.6–5.8)	3.2 (2.1–4.4)	4.3 (2.9–7.0)	<.00
Neutrophil percentage, %	40.0–75.0	74.3 (64.3–83.9)	67.5 (57.8–75.8)	77.6 (68.9–86.5)	<.00
Lymphocytes, $\times 10^9/L$	1.1–3.2	0.9 (0.6–1.2)	1.0 (0.7–1.3)	0.8 (0.6–1.1)	<.00
<b>Inflammatory cytokines</b>					
Tumor necrosis factor- $\alpha$ , pg/mL	0.0–8.1	8.6 (6.9–10.9)	8.4 (6.9–10.4)	8.7 (7.1–11.6)	.03
Interleukin-1 $\beta$ , pg/mL	0.0–5.0	5.0 (5.0–5.0)	5.0 (5.0–5.0)	5.0 (5.0–5.0)	.96
Interleukin-2R, U/mL	223.0–710.0	714.5 (514.5–1040.3)	663.5 (473.3–862.8)	757.0 (528.5–1136.3)	.00
Interleukin-6, pg/mL	0.0–7.0	21.0 (6.1–47.2)	13.3 (3.9–41.1)	25.2 (9.5–54.5)	<.00
Interleukin-8, pg/mL	0.0–62.0	16.7 (10.2–27.0)	13.7 (8.9–21.0)	18.4 (11.3–28.4)	<.00
Interleukin-10, pg/mL	0.0–9.1	5.4 (5.0–9.7)	5.0 (5.0–7.0)	6.6 (5.0–11.3)	<.00
<b>Immunoglobulins</b>					
Immunoglobulin A, g/L	0.82–4.53	2.21 (1.65–2.79)	2.14 (1.66–2.71)	2.26 (1.57–2.89)	.28
Immunoglobulin G, g/L	7.51–15.60	11.75 (9.70–13.60)	11.85 (10.13–13.40)	11.7 (9.53–13.8)	.55
Immunoglobulin M, g/L	0.46–3.04	0.95 (0.70–1.31)	1.02 (0.77–1.37)	0.90 (0.69–1.28)	.03

# IL-6 индуцирует продукцию белков острой фазы воспаления

- ▶ С-реактивный белок,
- ▶ манан-связывающий лектин,
- ▶ белки системы комплемента, пропердин,
- ▶ фибриноген и другие белки системы свертывания крови,
- ▶ транспортные белки (ферритин, церулоплазмин, трансферрин)

превышает даже уровни, характерные для тяжелого бактериального сепсиса.



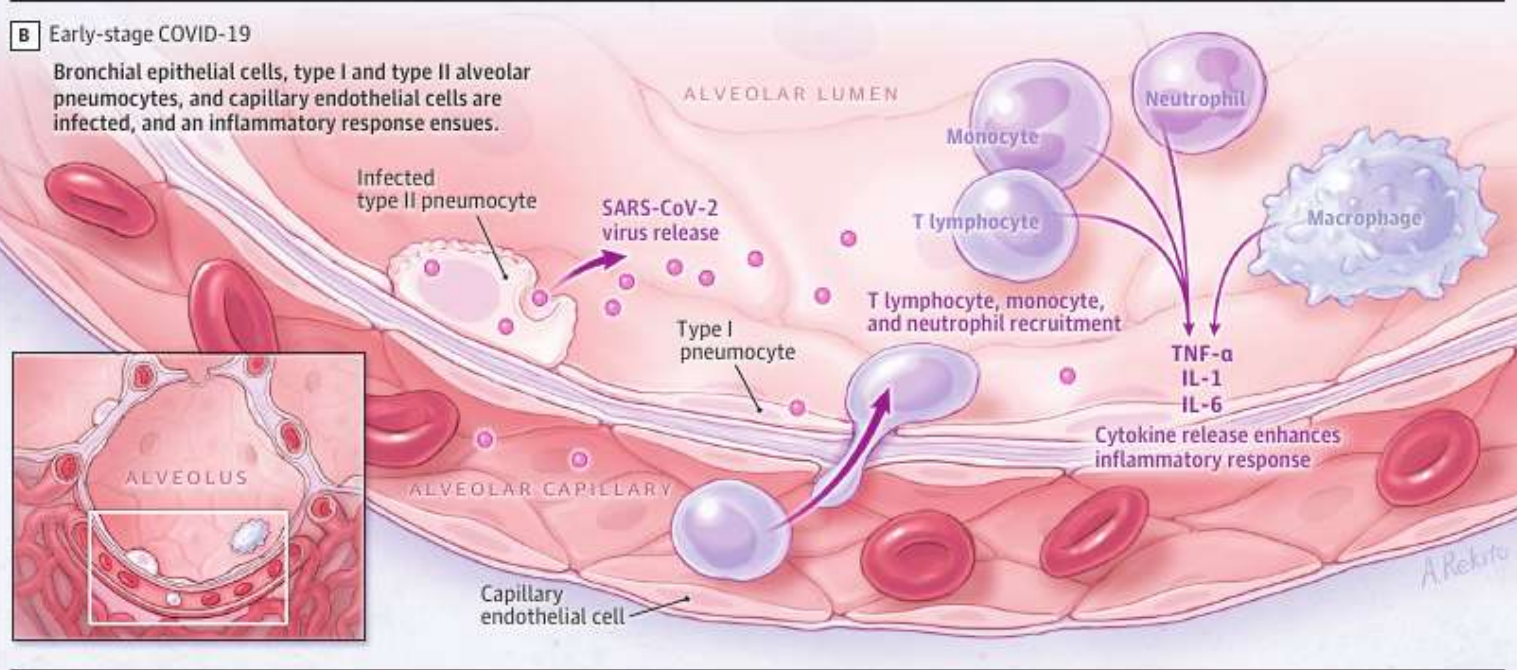
Белки острой фазы при вирусной инфекции имеют только вспомогательную роль

Чтобы их задействовать в элиминации вируса нужен адаптивный иммунитет - антитела



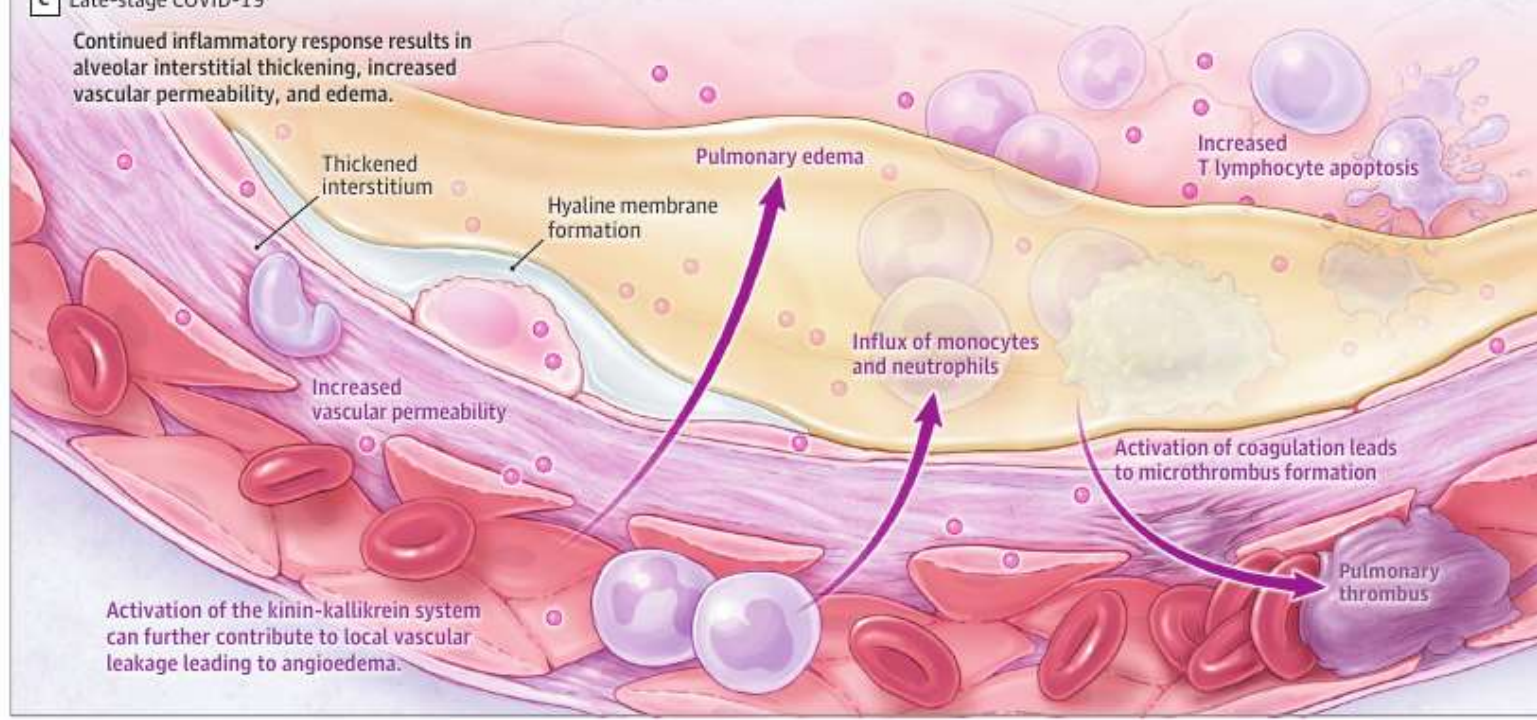
**B** Early-stage COVID-19

Bronchial epithelial cells, type I and type II alveolar pneumocytes, and capillary endothelial cells are infected, and an inflammatory response ensues.



**C** Late-stage COVID-19

Continued inflammatory response results in alveolar interstitial thickening, increased vascular permeability, and edema.







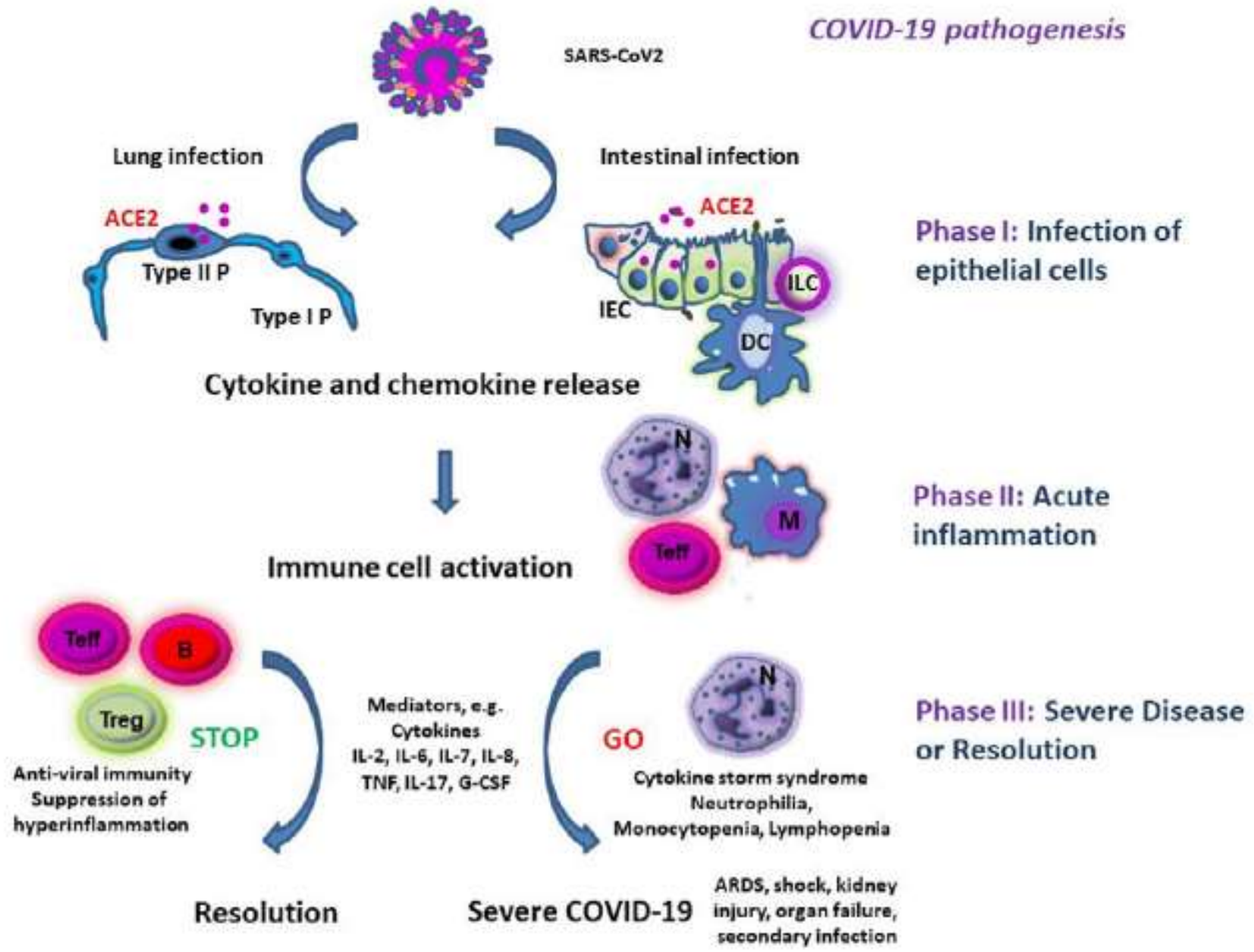
## ОАК избыточный апоптоз лимфоцитов

- ▶ Для средне-тяжелого, тяжелого и крайне-тяжелого течения характерен **лейкоцитоз и нейтрофилез** – не лейкопения (как при других вирусных инфекциях)
- ▶ Чем выраженнее **лимфопения**, и особенно **тромбоцитопения** – тем более тяжелое течение
- ▶ Для благоприятного течения – **лейкопения, моноцитоз**, который сменяется **лимфоцитоз**

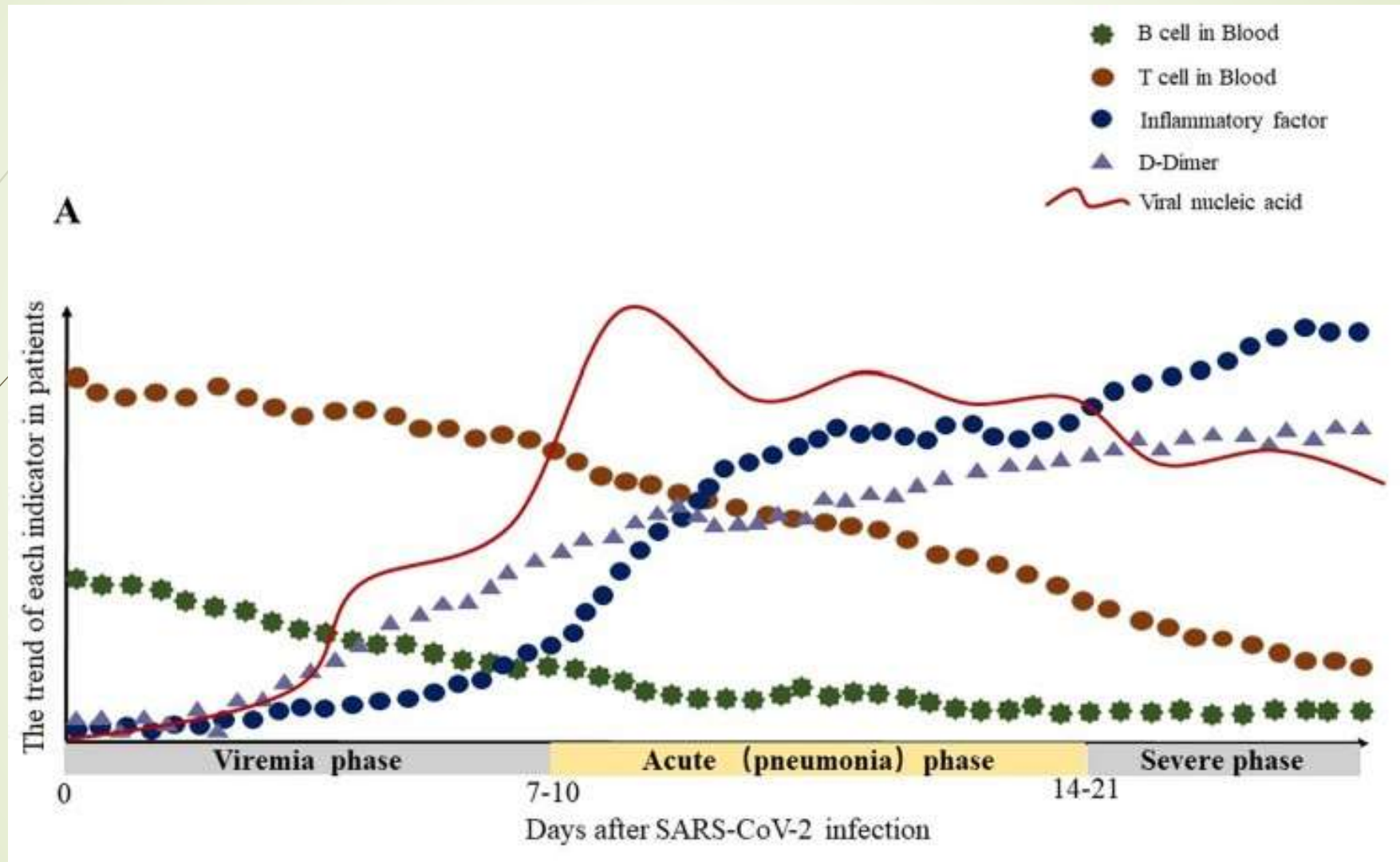
**TABLE 2** The percentage of lymphocytes is decisive for prognosis at the first and second visits<sup>48</sup>

Blood lymphocyte percentage	1st time point 10-12 d after symptom onset	2nd time point 17-19 d after symptom onset
>20%	Mild/Moderate	Recovering
5%-20%	Severe	Risky
<5%	Severe	Critically ill

COVID-19 pathogenesis

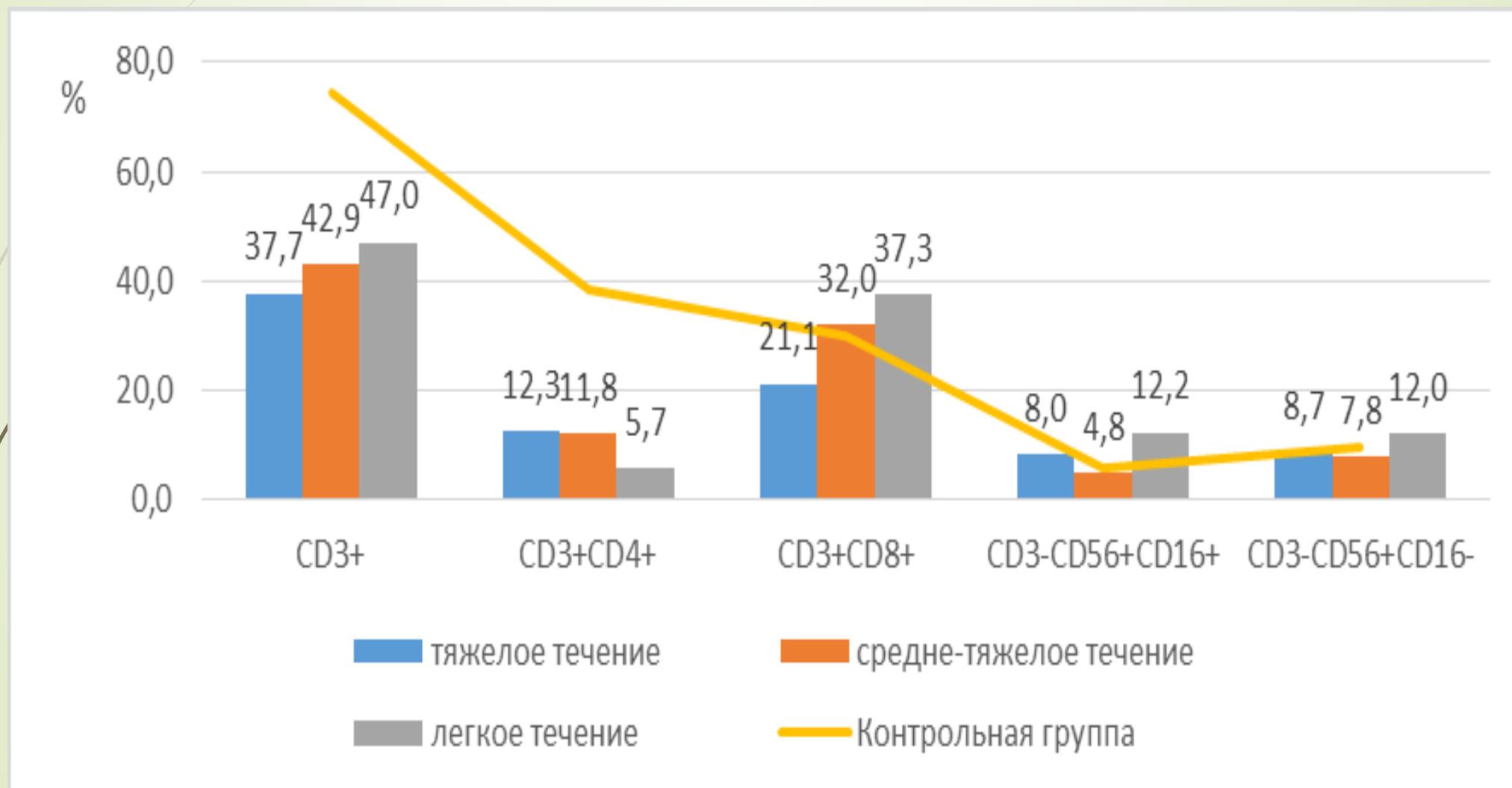


# Динамика при тяжелом течении вирусной пневмонии COVID19

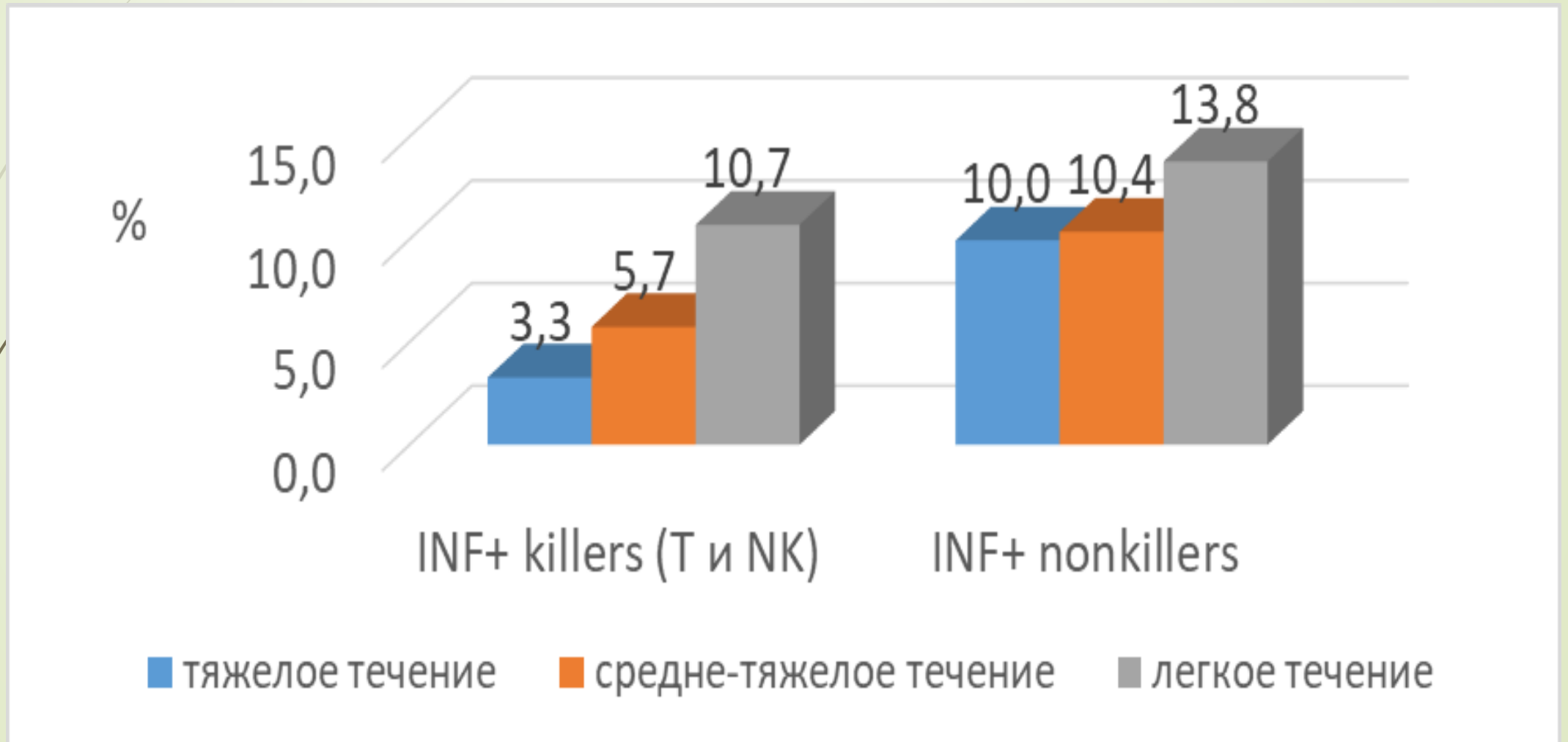




Относительное содержание суб/популяций лимфоцитов у больных COVID19 в зависимости от тяжести течения (собственные данные)



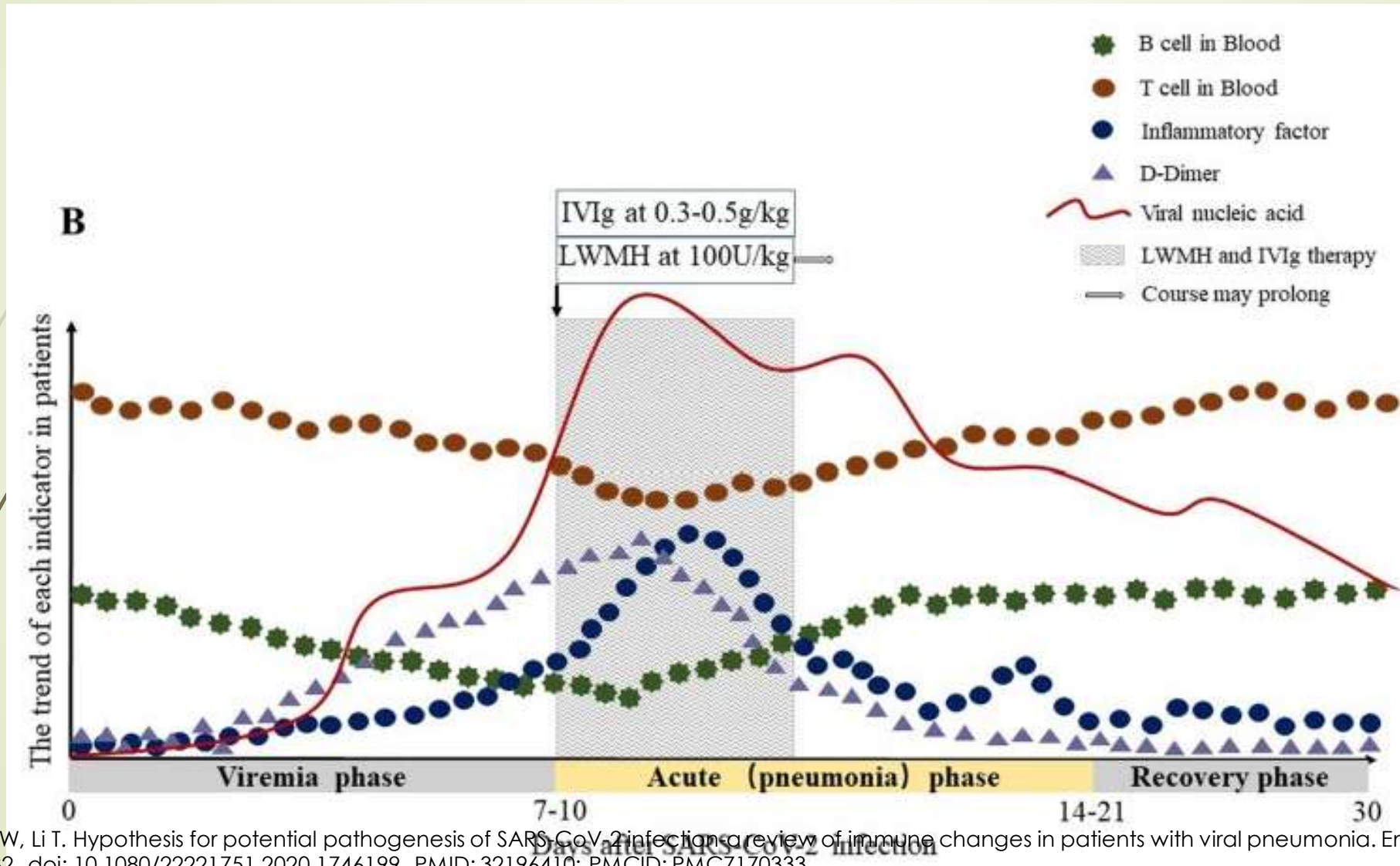
Внутриклеточное содержание  $\gamma$ -интерферона в киллерных (Т-киллеры и натуральные киллеры CD16+ и CD56+) и некиллерных лимфоцитах у больных COVID19 в зависимости от тяжести течения (собственные данные)



# Гипотеза развития ОРДС при COVID19

- ▶ ОРДС как осложнение вирусной пневмонии известно при гриппе (особенно, птичий и свиной), а также при предыдущих заболеваниях, вызванных коронавирусами (SARS и MERS)
- ▶ Четких предикторов развития ОРДС не выделено – наиболее вероятно – особенности иммунного ответа к вирусам у индивидуума. Эти особенности обусловлены прежде всего иммуногенетикой.
- ▶ Другие факторы риска – ожирение, СД, ИБС. АГ, беременность – только создают определенный фон для реализации заложенных иммуногенетических особенностей
- ▶ В основе развития ОРДС лежит неадекватная гиперстимуляция **НЕСПЕЦИФИЧЕСКОГО** иммунного ответа – вместо активации системы интерферона и натуральных киллеров, идет активация нейтрофилов, макрофагом и гиперпродукция провоспалительных цитокинов – ИЛ6, ИЛ1 и ФНО
- ▶ Это приводит к гиперпродукции белков острой фазы и высокому нейтрофилезу в крови и в легких с активацией свертывающей системы и развитием ДВС-синдрома и ОРДС (из-за блока оксигенации)
- ▶ **Нейтрофилы и белки острой фазы не играют значимой роли в борьбе** с собственно вирусом – такой вариант реакции иммунной системы **неэффективен и чрезмерен**, по сути – бесполезен для борьбы с вирусом

# Динамика при тяжелом течении вирусной пневмонии COVID19 на фоне лечения гепарином и специфическим IgG

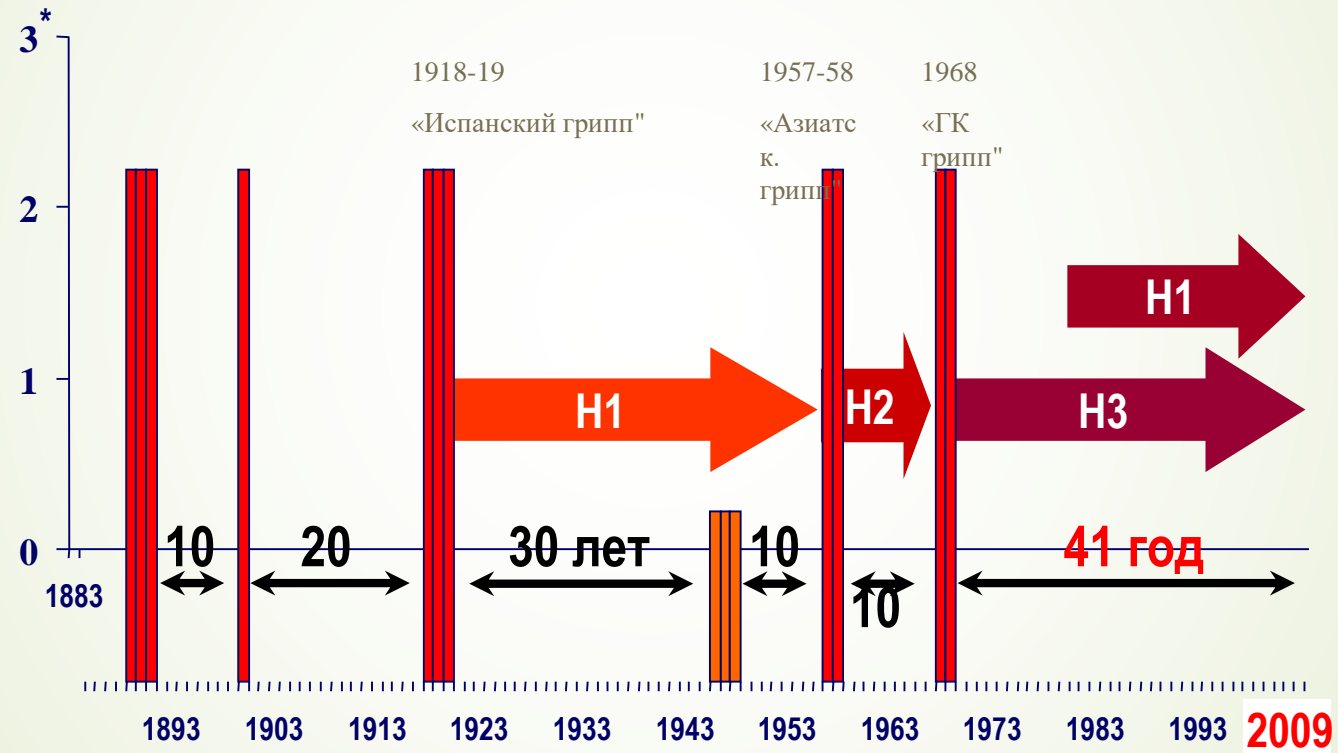






COVID19 или Грипп?

# Всегда существует реальная угроза пандемии гриппа



# Определение гриппа

**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*).

- имеет склонность к эпидемическому и пандемическому распространению
- характеризуется **коротким инкубационным периодом -1-2 суток**
- **острым циклическим течением**
- **наличием интоксикационного и катарального синдромов с преимущественным поражением эпителия слизистой оболочки верхних дыхательных путей**
- **тяжелое течение сопровождается поражением нижних дыхательных путей с развитием вирусной пневмонии с признаками ДН, ОРДС, ОССН, ОГМ, ИТШ, геморрагического синдрома (вирус гриппа эпителиотропен, ангиотропен и пневмотропен)**
- Иммуносупрессией и присоединением вторичных бактериальных осложнений

# Повышение температуры тела

- ▶ Лихорадка – от 1 до 4 дней, чаще 2-3 дневная, неправильного типа, послабляющая или интермиттирующая.
- ▶ 25% - субфебрильная, 20-30% - выше 39°C, 0,3-17% - температура нормальная. Снижение – критическое.
- ▶ Лихорадка свыше 4 дней – осложнение.
- ▶ Двугорбая лихорадка – 2-ая волна – осложнение или обострение фоновых заболеваний.



# Клиника

- **Кожа** – влажная, потливость. Часто лабиальный герпес
- **Органы дыхания:** ринит, фарингит, ларингит, трахеит, бронхит
- Гриппозная пневмония – в ранние сроки геморрагическая (ДВС-синдром)
- Пневмония в разгаре или в периоде реконвалесценции – осложнение, вызванная вторичной бактериальной инфекцией (*Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* или *Staphylococcus aureus*)

# Клиника

- ССС – «инфекционное» сердце. АД снижено, частота PS соответствует высоте температуры.
- Постгриппозная функциональная слабость сердца: сердцебиение, одышка, экстрасистолы, неприятные ощущения в области сердца после физической нагрузки

# Клиника

- ▶ Глаза – инъекция сосудов склер и конъюнктив. Боли при движении глазных яблок и надавливании на них
- ▶ Слух – евстахиит, катаральный и гнойный отит
- ▶ Обоняние – гипосмия, аносмия
- ▶ Вкус – снижение в разгаре болезни

# Клиника

- **Пищеварение** – снижен аппетит, задержка стула
- **Почки, мочевыводящая система** – лихорадочная протеинурия
- **Половые органы:** женщины – преждевременная менструация
- **Эндокринные железы:** снижение функции надпочечников (адинамия, гипотония)



# Клиника

- **ОАК:** лейкопения, нейтропения, относительный лимфоцитоз, СОЭ в норме. При осложнениях – лейкоцитоз
- Грипп провоцирует обострения всех фоновых хронических заболеваний

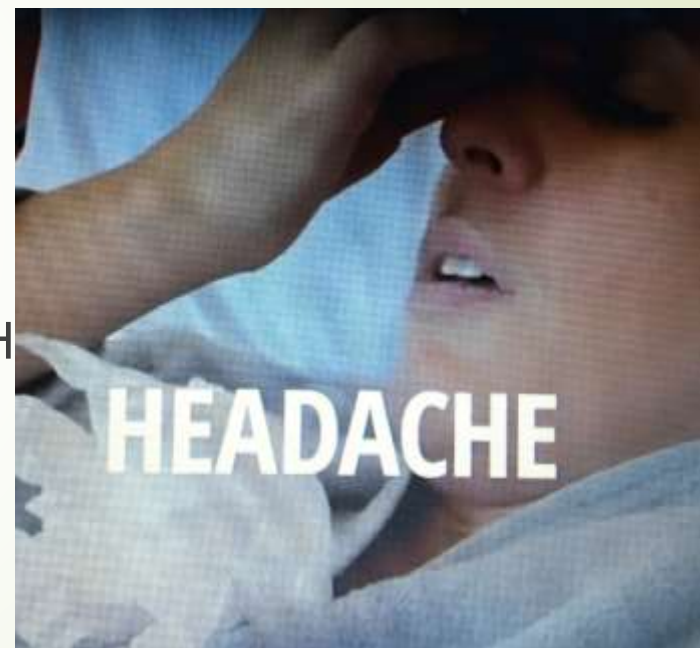
# Основные симптомы COVID19

- **Кашель** - 67.8%
- **Лихорадка** – 43,8% в начале и 88,3% - в дальнейшем. Лихорадка может быть не у всех и не всегда коррелирует с тяжестью!!!
- **Одышка** - 31% в начале заболевания
- **Миалгия и слабость** - 11–44%
- **Тошнота и рвота** - 5.0%
- **Диарея** - 3.8%



## Другие симптомы

- Мокрота 33.4%
- Першение в горле 13.9%
- **Головная боль**
- Озноб 11.4%
- Заложенность носа 4.8%, нарушен вкус и обоняния
- Кровохарканье 0.9%
- Конъюнктивит 0.8%
- СЫПЬ





# Факторы риска тяжелого и осложненного течения

## ГРИПП

## COVID19

- ▶ ОЖИРЕНИЕ – важнейший фактор риска
- ▶ 23.7% больных имели хроническое заболевание – артериальную гипертензию и/или ХОБЛ
- ▶ Другие группы риска – ИБС, ХРБС, сахарный диабет, курильщики
- ▶ Умершие – старше 66 лет и с коморбидностью
- ▶ Чем старше пациент и больше хронических заболеваний, тем тяжелее протекает Беременные –риск для ребенка – связан с гипоксемией, риск преждевременных родов





# Факторы риска тяжелого и осложненного течения

## ГРИПП

- ▶ Дети – группа высокого риска
- ▶ Чем младше ребенок – тем тяжелее
- ▶ Незрелость интерфероновой системы организма

## COVID19

- ▶ Доля детей до 15 лет – 2,4% от всех случаев – чем младше, тем реже – ниже уровень ACE2 рецепторов

# Вирусная пневмония

- ▶ Тяжелые формы обеих заболеваний протекают как вирусная пневмония, но средний срок ее развития – **8 суток медиана, 5-13 суток.** (при гриппе – первые **3 суток**)
- ▶ Важно – больной может отяжелеть в эти сроки **!!!**
- ▶ ОРДС – развивается в 17-29% случаев госпитализированных
- ▶ Вторичные инфекции – в 10%
- ▶ Нуждаются в кислородной поддержке – 23-32% от числа госпитализированных, в ИВЛ – 4-10%

Table 2. Comparison of Epidemiologic and Clinical Features of Patients Hospitalized With COVID-19, Influenza A, and Influenza B

Characteristic	COVID-19, No. (%) (n = 54)	Seasonal influenza								
		A and B			A			B		
		No. (%) (n = 291)	OR (95% CI)	P value	No. (%) (n = 143)	OR (95% CI)	P value	No. (%) (n = 148)	OR (95% CI)	P value
ICU admissions	18 (33)	98 (34)	1.0 (0.5-1.8)	1.0	59 (41)	0.7 (0.4-1.4)	.10	36 (24)	1.4 (0.7-2.7)	.30
Male	25 (46)	150 (52)	1.2 (0.7-2.2)	.50	77 (54)	0.7 (0.4-1.4)	.35	73 (49)	0.9 (0.5-1.7)	.70
Age, median (range), y	9.7 (0.06-23.20)	4.2 (0.04-23.10)	1.1 (1.1-1.2)	<.001	3.2 (0.07-23.2)	1.1 (1.1-1.2)	<.001	4.9 (0.04-22.1)	1.1 (1.0-1.2)	<.001
Symptoms present at the time of diagnosis										
Fever	41 (76)	159 (55)	2.6 (1.4-5.1)	.005	69 (48)	3.4 (1.7-6.8)	.001	90 (61)	2.0 (1.0-4.1)	.05
Cough	24 (48)	90 (31)	1.8 (1.0-3.3)	.05	40 (28)	2.1 (1.1-3.9)	.03	50 (34)	1.6 (0.8-3.0)	.17
Congestion or runny nose	9 (17)	52 (18)	0.9 (0.4-2.0)	.83	23 (16)	1.0 (0.5-2.4)	.92	29 (20)	0.8 (0.4-1.9)	.64
Sore throat	3 (6)	6 (2)	2.8 (0.7-11.5)	.16	2 (1)	4.1 (0.7-25.5)	.13	4 (3)	2.1 (0.5-9.8)	.34
Shortness of breath	16 (30)	59 (20)	1.7 (0.9-3.2)	.13	32 (23)	1.5 (0.7-2.9)	.29	27 (18)	1.9 (0.9-3.9)	.08
Acute respiratory distress	3 (6)	27 (9)	0.6 (0.2-2.0)	.38	18 (13)	0.4 (0.1-1.5)	.17	9 (6)	0.9 (0.2-3.5)	.89
Diarrhea or vomiting	14 (26)	36 (12)	2.5 (1.2-5.0)	.01	15 (10)	3.0 (1.3-6.7)	.01	21 (14)	2.1 (1.0-4.5)	.05
Headache	6 (11)	9 (3)	3.9 (1.3-11.5)	.01	2 (1)	8.8 (1.7-45.1)	.01	7 (5)	2.5 (0.8-7.9)	.11
Body ache or myalgia	12 (22)	20 (7)	3.9 (1.8-8.5)	.001	6 (4)	6.5 (2.3-18.4)	<.001	14 (9)	2.7 (1.2-6.4)	.02
Chest pain	6 (11)	9 (3)	3.9 (1.3-11.5)	.01	2 (1)	8.8 (1.7-45.1)	.01	7 (5)	2.5 (0.8-7.9)	.11

**Table S3. Summary characteristics of SARS-CoV-2, SARS-CoV, MERS-CoV and seasonal influenza**

<b>Clinical characteristics</b>	<b>SARS-CoV-2</b>	<b>SARS-CoV</b>	<b>MERS-CoV</b>	<b>Seasonal influenza*</b>
<b>Location</b>	Wuhan, China	Guangdong, China	Jeddah, Saudi Arabia	Worldwide
<b>Median and range of incubation period (days)</b>	4.0 (IQR: 2.0-7.0)	4.6 (2.0-14.0)	5.2 (2.0-13.0)	2.0 (1.0-7.0)
<b>Age (yrs)</b>	Mean: 47.0	Mean: 39.9	Median: 50	Mean: 23.4
<b>Adults (%)</b>	98.0	93.0	98.0	73.0
<b>Sex ratio (male: female)</b>	58.1%:41.9%	43.0%:57.0%	64.5%:35.5%	53.8%:46.2%
<b>Basic reproductive number</b>	2.2-2.68	2.0-3.0	<1.0	1.5
<b>Healthcare workers (%)</b>	3.6	23	9.8	NA
<b>Fever (%)</b>	83-98	99-100	98	36-100
<b>Cough (%)</b>	76-82	62-100	83	40-100
<b>Shortness of breath (%)</b>	31-55	40-42	72	7-100
<b>Diarrhea (%)</b>	2-3	20-25	26	4-25
<b>Any comorbidity (%)</b>	33	10-30	76	7.2-61
<b>Any chest radiograph abnormality (%)</b>	76.4	94-100	90-100	5.1-7.3
<b>Leukopenia (%)</b>	5-9	25-35	14	21
<b>Lymphopenia (%)</b>	35-63	68-85	32	68
<b>Thrombocytopenia (%)</b>	5-12	40-45	36	NA
<b>Abnormal liver function (%)</b>	5-37	20-30	11-14	8.8-10.1
<b>Needing mechanical ventilatory support (%)</b>	17-24	14-20	80.0	NA
<b>Time from onset of symptoms to ventilatory support (days)</b>	Mean: 9.3	Mean: 11.0	Median: 7.0	NA
<b>Time from onset of symptoms to death (days)</b>	Mean: 15.4	Mean: 23.7	Median: 11.5	NA
<b>Overall case-fatality rate (%)</b>	1.4-2.1	9.6	40.0	1.0-23.0 per 100,000
<b>Case-fatality rate with comorbidities (%)</b>	73.3	46.0	60.0	NA
<b>Factors associated with severe disease or death</b>	Greater disease severity, older age	Old age, males, high lactate dehydrogenase levels, high neutrophil count, comorbidities, lymphopenia	Immunocompromised, comorbidities, infection, low albumin, age >65 years	Increased age, pregnancy, Immunocompromised state, comorbidity, metabolic disorder



# Предикторы развития ОРДС или тяжелой вирусной пневмонии

- ✓ **Уровень С-реактивного белка (>100 mg/L, N<8)**
  - ✓ **Фибриноген – выше 6 г/л**
  - ✓ **Д-димер ( > 1000 ng/ml, N<500),**
  - ✓ **Ферритин >500 mcg/L – ОРДС**
  - ✓ **Интерлейкин – 6 - ОРДС**
- 
- **креатинфосфокиназа - (> 2 кратное повышение, норма – 150 ед**
  - **Не характерно повышение мочевины (повышение мочевины при бакт пневмонии – признак распада легочной ткани)**
  - **тропонин (> 2 кратное повышение при риске коронарного события или развитие острого миокардита)**

Острофазовые белки – за их повышение отвечают ИЛ6, ИЛ-1 и ФНО-  
**Признаки цитокинового шторма**

# Клиническая картина ОРДС

- ОРДС чаще возникает в первые 12—48 часов от начала гриппа (в случаях COVID-19 **через 5—7 дней**).
- Больной может жаловаться на **одышку**, дискомфорт в грудной клетке, сухой кашель – имейте в виду **silent hypoxemia!!!**
- При его осмотре выявляют тахипное, тахикардию, участие вспомогательных мышц в дыхании, диффузный цианоз.
- При аускультации можно выявить ослабленное дыхание, иногда (редко) крепитацию или влажные двусторонние хрипы

# Нарушение газообмена

☹️ **Гипоксемия:** даже при кислородной поддержке

В клинической практике – это важнейший критерий – больной получает кислород, но сатурация или не растет, или растет незначительно!!!

☹️ Повышение капиллярной проницаемости

- ☞ Интерстициальный и альвеолярный отек
- ☞ Повреждение сурфактанта
- ☞ Снижение ЖЕЛ и ФЖЕЛ
- ☞ Нарушение диффузии кислорода и шунтирование справа налево

# Нарушение газообмена – важнейшее проявление ОРДС

## В отличие от отека легких

- Жидкость при ОРДС – это экссудат, в котором в очень большом количестве присутствуют **остро-фазовые белки** (СРБ, фибриноген, манан-связывающий лектин, ферритин и т.п.), поэтому его вязкость очень высокая
- Эти белки создают своего рода пленку, через которую **кислород не проходит**
- **Жидкость при отеке легких – транссудат!!!**

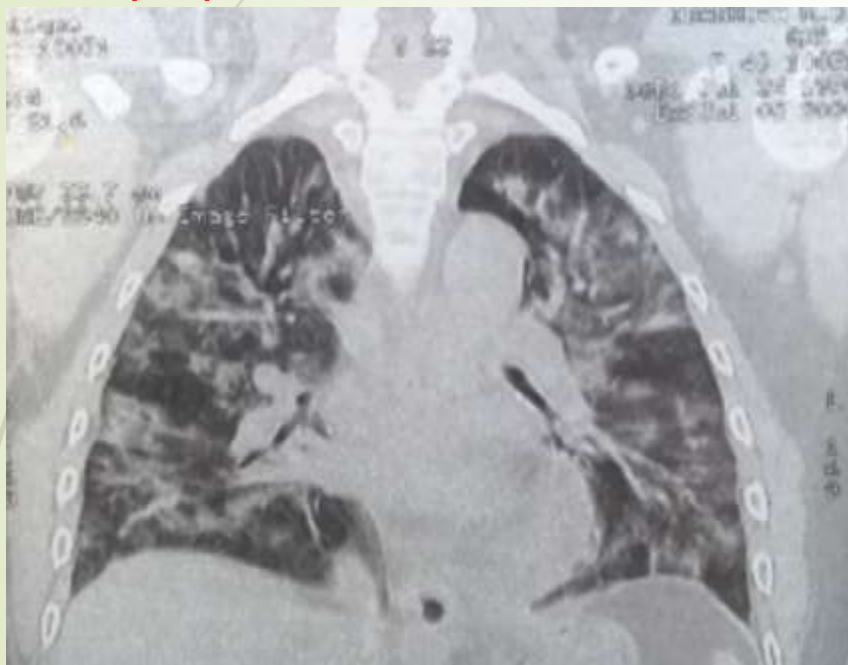
## Отличие от вирусной пневмонии

- При собственно пневмонии воспаление носит интерстициальный характер, выпот в альвеолы незначительный (поэтому на КТ – матовое стекло)
- Клеточная инфильтрация представлена макрофагами и лимфоцитами
- При ОРДС – **нейтрофилы** в большом количестве присутствуют в лаважной жидкости
- Выпот представлен **белками острой фазы**, продуценты этих белков – макрофаги и клетки печени



# ОРДС versus вирусная пневмония на КТ

обширность поражения не так важно, как  
эффективность оксигенации!!!




У пациентки слева – **вирусная пневмония крайне тяжелого течения**, но без ОРДС, сатурация >93% на кислороде

У пациентка справа – объем поражения сравнительно меньше, но при поступлении сатурация 40%, на кислороде 69%, сатурацию удалось поднять после метилпреднизолона 250 мг пульс – **ОРДС** (КТ сделан за день до развития ОРДС)



# Что страшнее – грипп или COVID-19?

- ВОЗ: гриппом заболевают ~1 млрд в год
- Всего ежегодно от гриппа и его осложнений умирает 650 000 людей
- Уровень смертности – менее 1%, но учитываются все случаи, в том числе легкие
- **NB!** Заболеваемость гриппом у школьников и дошкольников достигает 20-40%
  
- Есть вакцина
- Есть противовирусные препараты



# Лечение гриппа – противовирусные препараты

## Специфические против вируса гриппа

➤ **Осельтамивир**

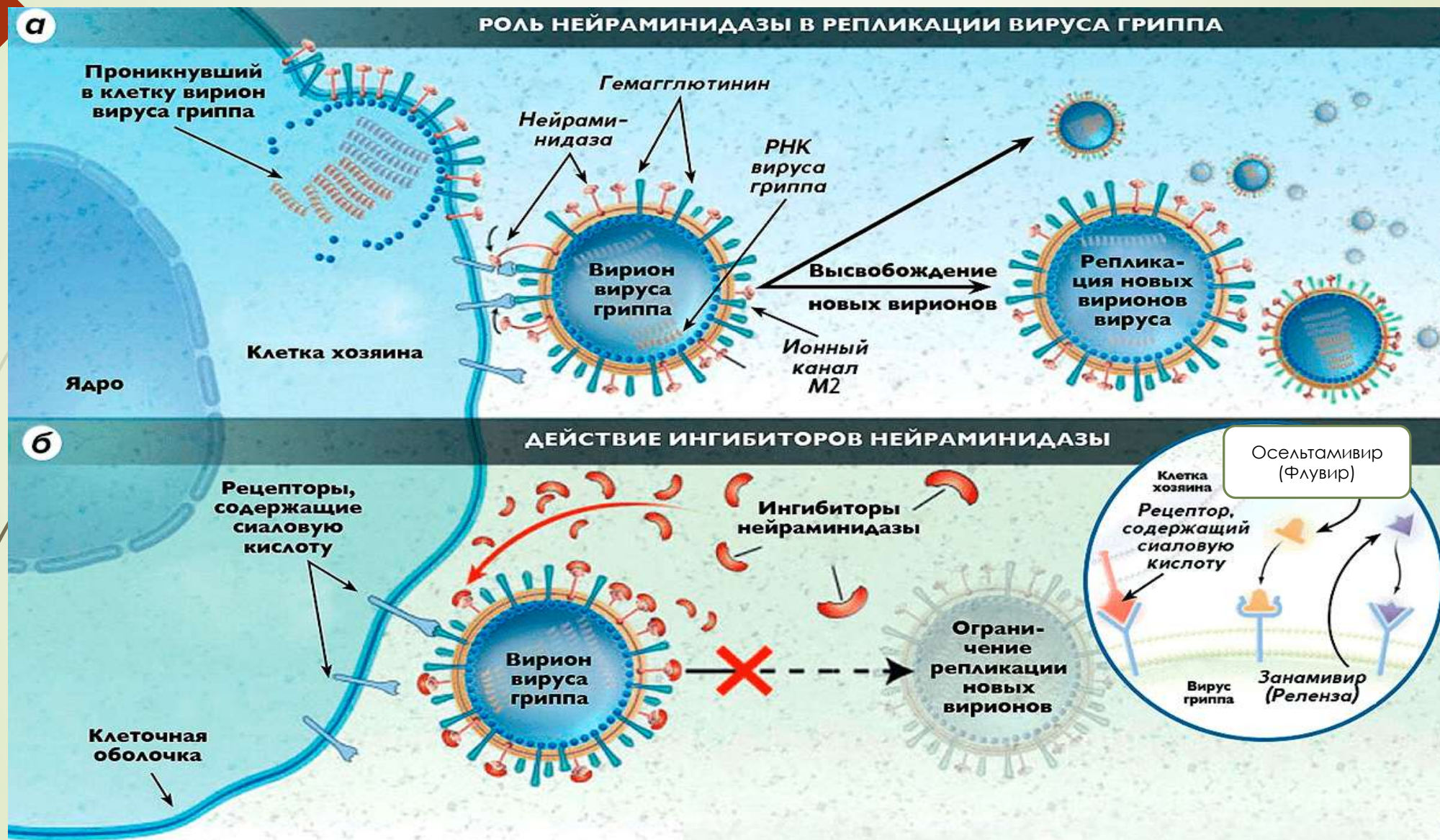
➤ **Занамивир**

## Новые противовирусные препараты для гриппа

- **baloxavir marboxil** prevents replication by inhibiting cap-dependent endonuclease activity of the viral polymerase
- The US Food and Drug Administration (FDA) has approved baloxavir marboxil tablets (*Xofluza*, Shionogi) for the treatment of acute uncomplicated influenza in people age 12 years and older who have been symptomatic for no more than 48 hours.
- **Peramivir** – новый ингибитор нейраминидазы



# Механизм действия ингибиторов нейраминидазы



# Осельтамивир

- Противовирусный препарат
- Ингибитор нейраминидазы вируса гриппа
- Действует на вирусы гриппа А и В
- Подавляет репликацию вируса гриппа
- Лечение нужно начинать в первый или второй день появления симптомов гриппа

## ФЛУВИР



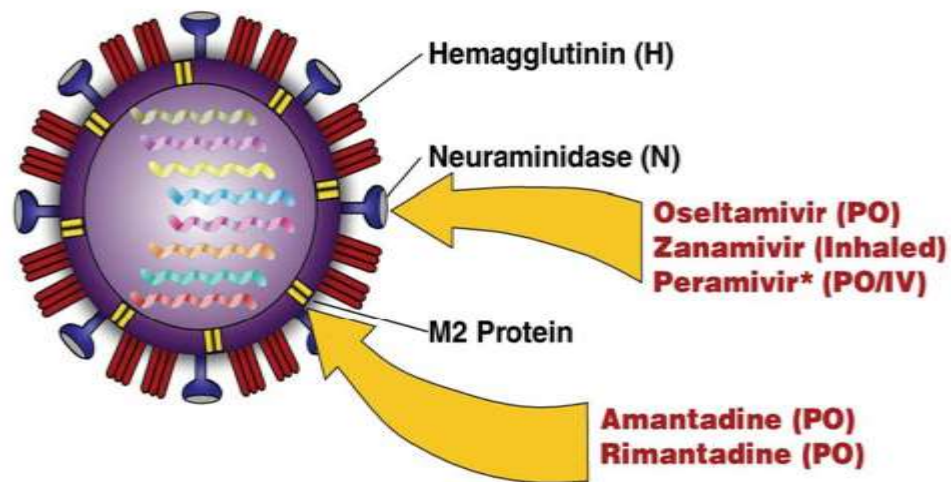
- 150 мг в день на 2 дозы в течение 5-10 дней,
- с целью профилактики – 75 мг 1 раз в день.



# Осельтамивир : оригинальный противирусный препарат **прямого действия** (только при гриппе!!!)



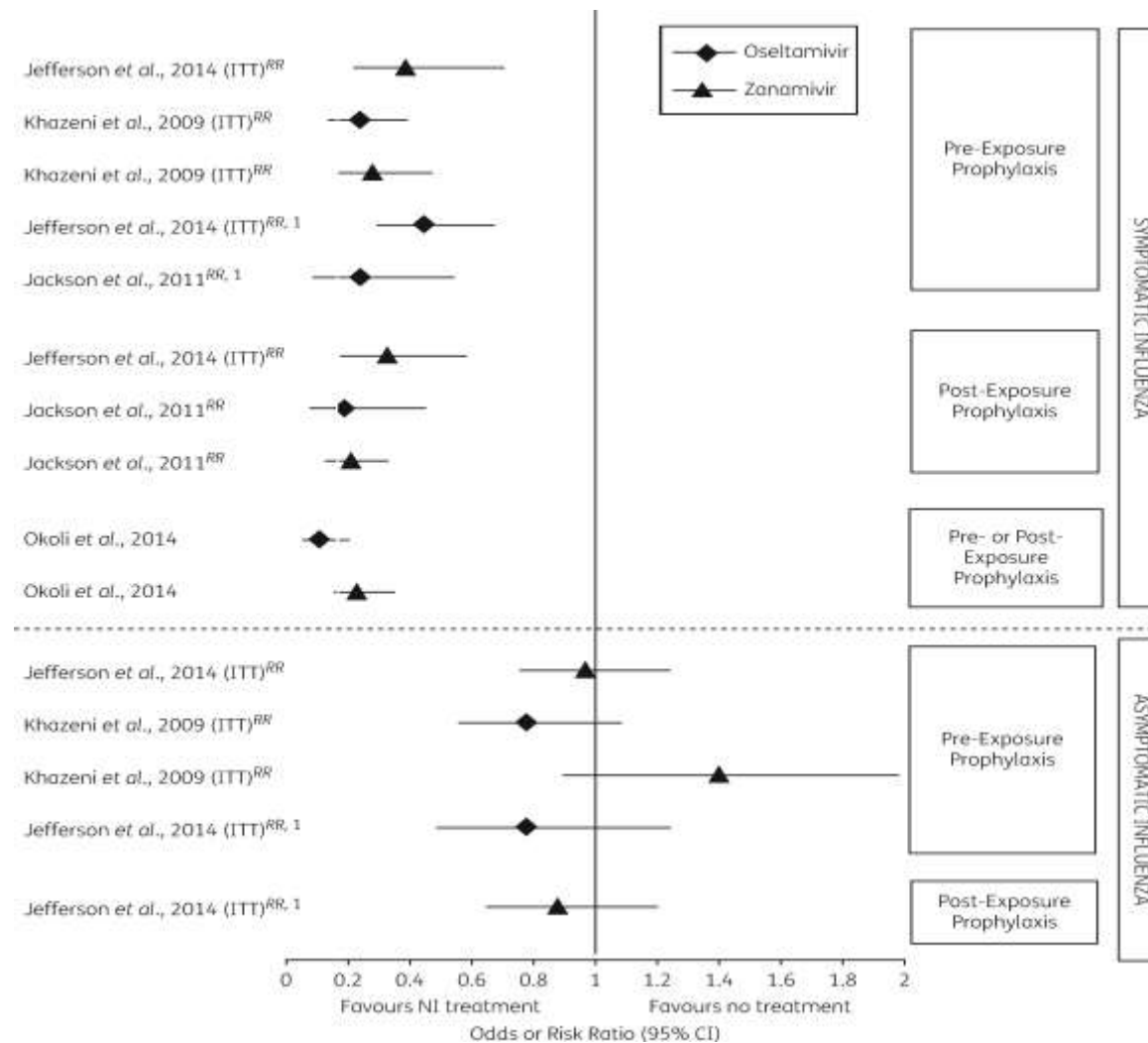
## Antiviral Therapies for Influenza



\*investigational

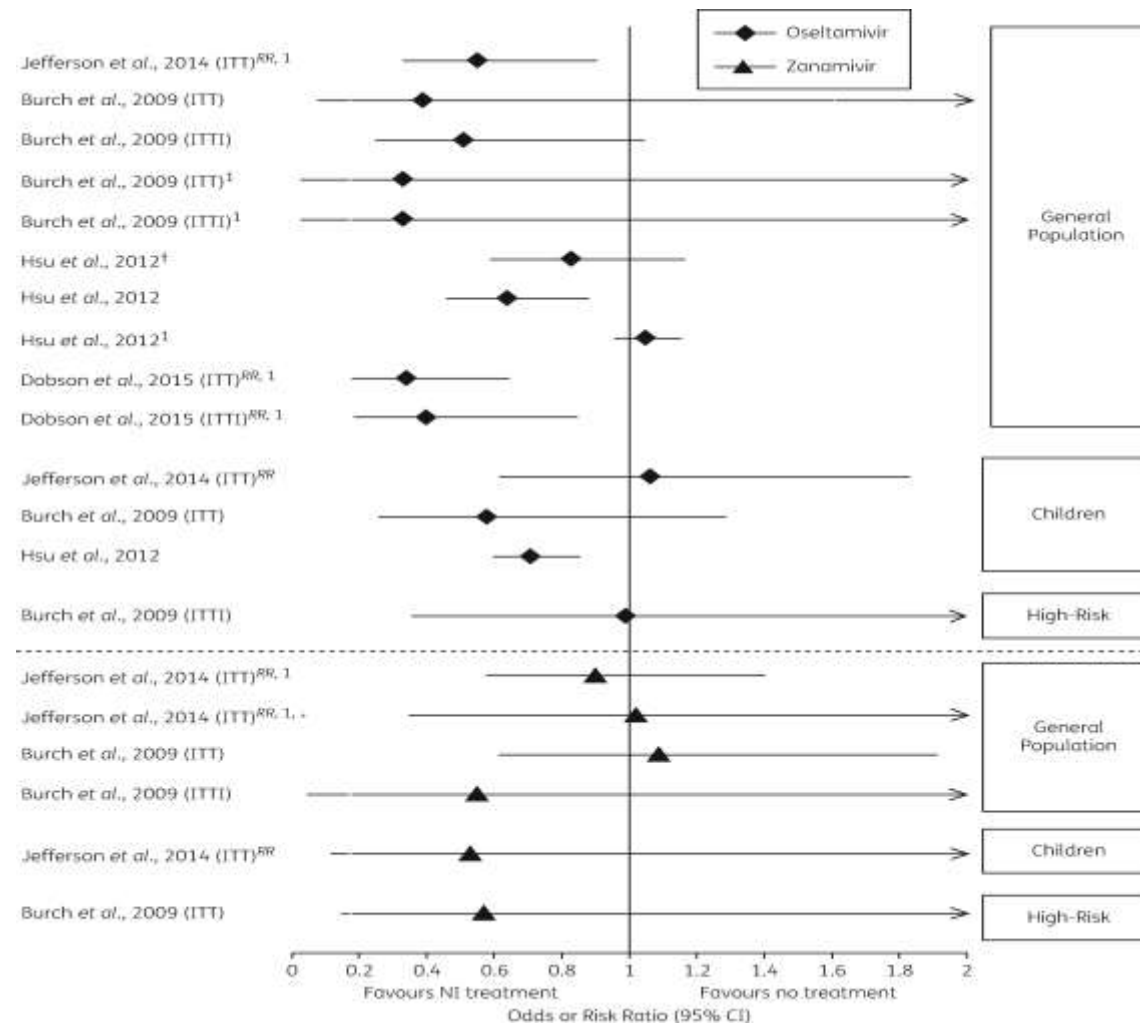
- ▶ **результаты рандомизированных исследований:**
- ▶ Сокращение длительности заболевания
- ▶ уменьшение тяжести симптомов
- ▶ снижение частоты госпитализаций
- ▶ сокращение частоты осложнений со стороны нижних дыхательных путей
- ▶ Раннее начало обеспечивает лучшие результаты лечения у взрослых пациентов
- ▶ Раннее назначение увеличивает **выживаемость** у госпитализированных пациентов
- ▶ устойчивость к осельтамивиру связана с конкретной мутацией в гене нейраминидазы H274Y
- ▶ **Эффективность и безопасность у беременных**

**Figure 7.** The odds or risk of symptomatic or asymptomatic laboratory-confirmed influenza comparing neuraminidase (NI) ...

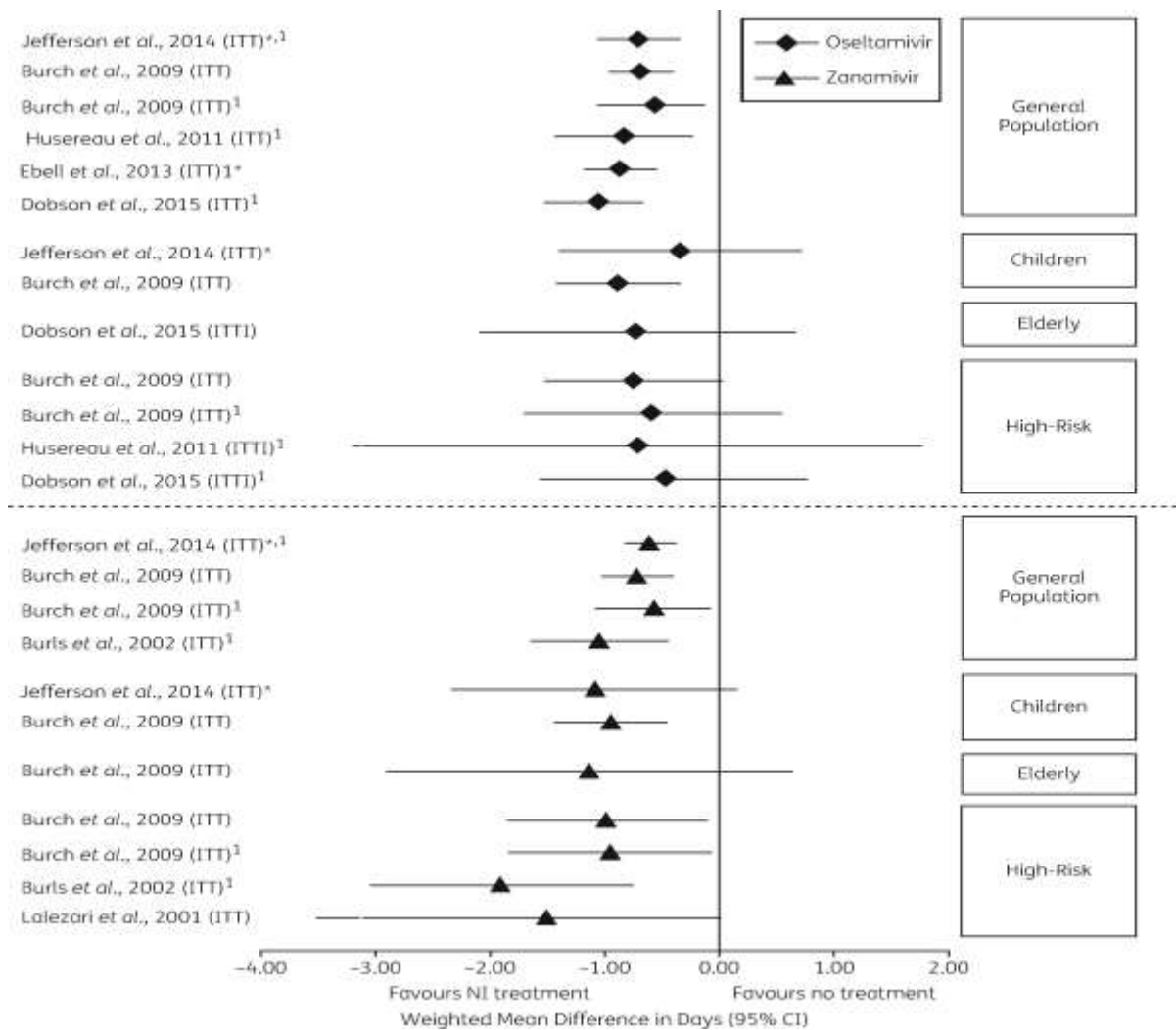




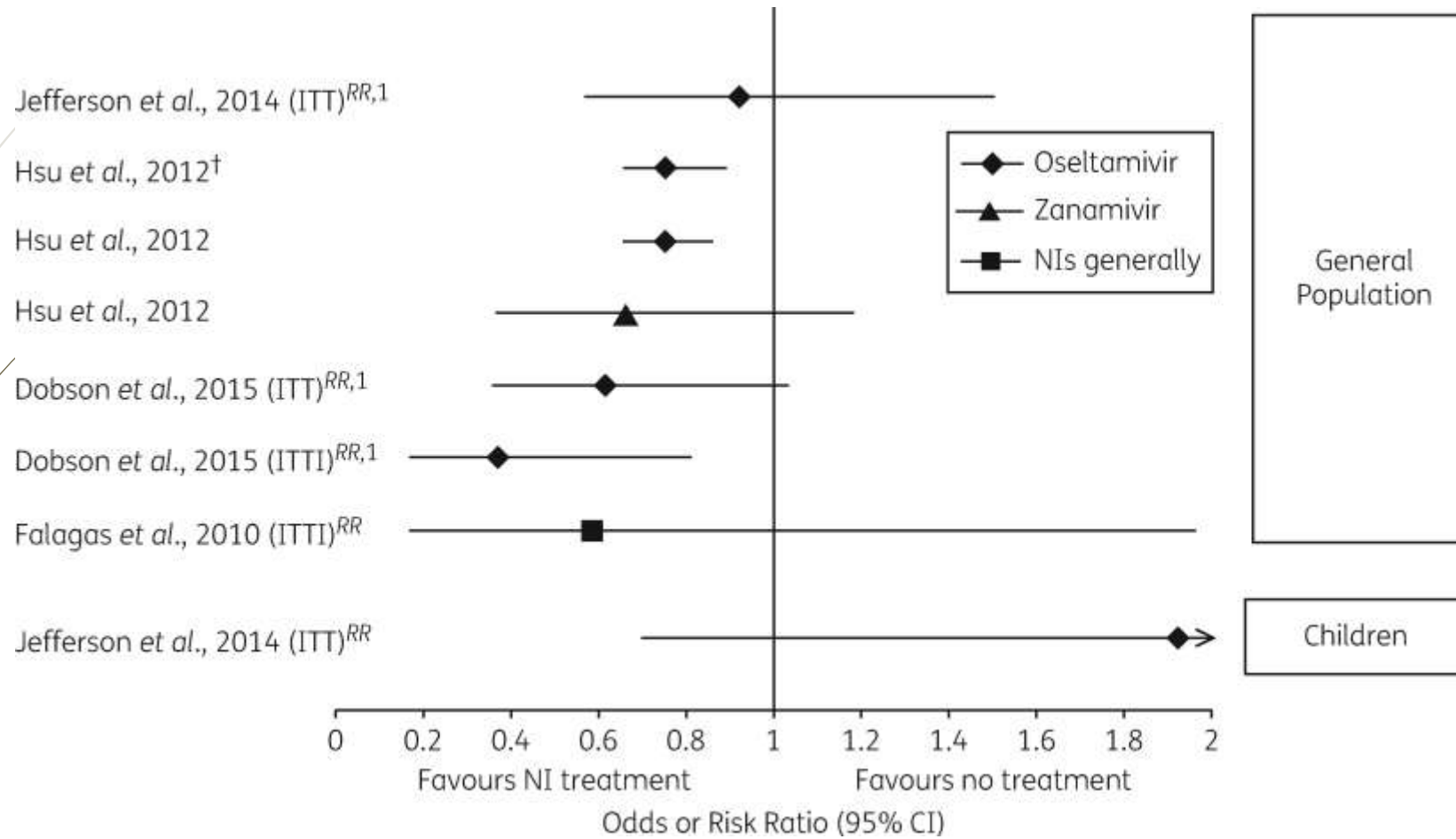
**Figure 5.** The odds or risk of pneumonia (inclusive of unverified, self or investigator-reported pneumonia) comparing ...



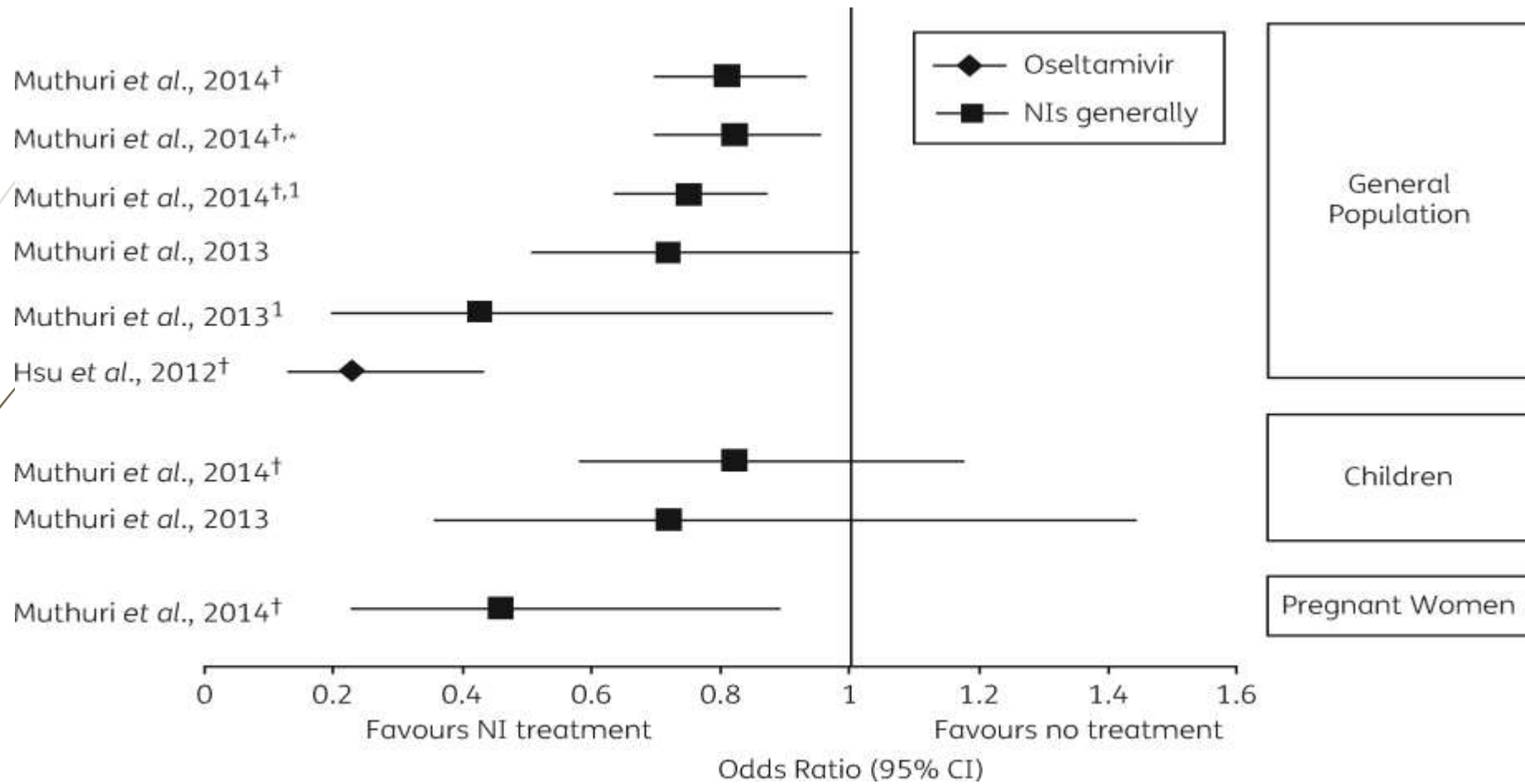
**Figure 6.** The difference in the time to alleviation of symptoms in days comparing neuraminidase inhibitor (NI) ...



**Figure 4.** The odds or risk of hospitalization comparing neuraminidase inhibitor (NI) treatment with no treatment among ...



**Figure 3.** The odds of mortality comparing neuraminidase inhibitor (NI) treatment with no treatment among hospitalized ...



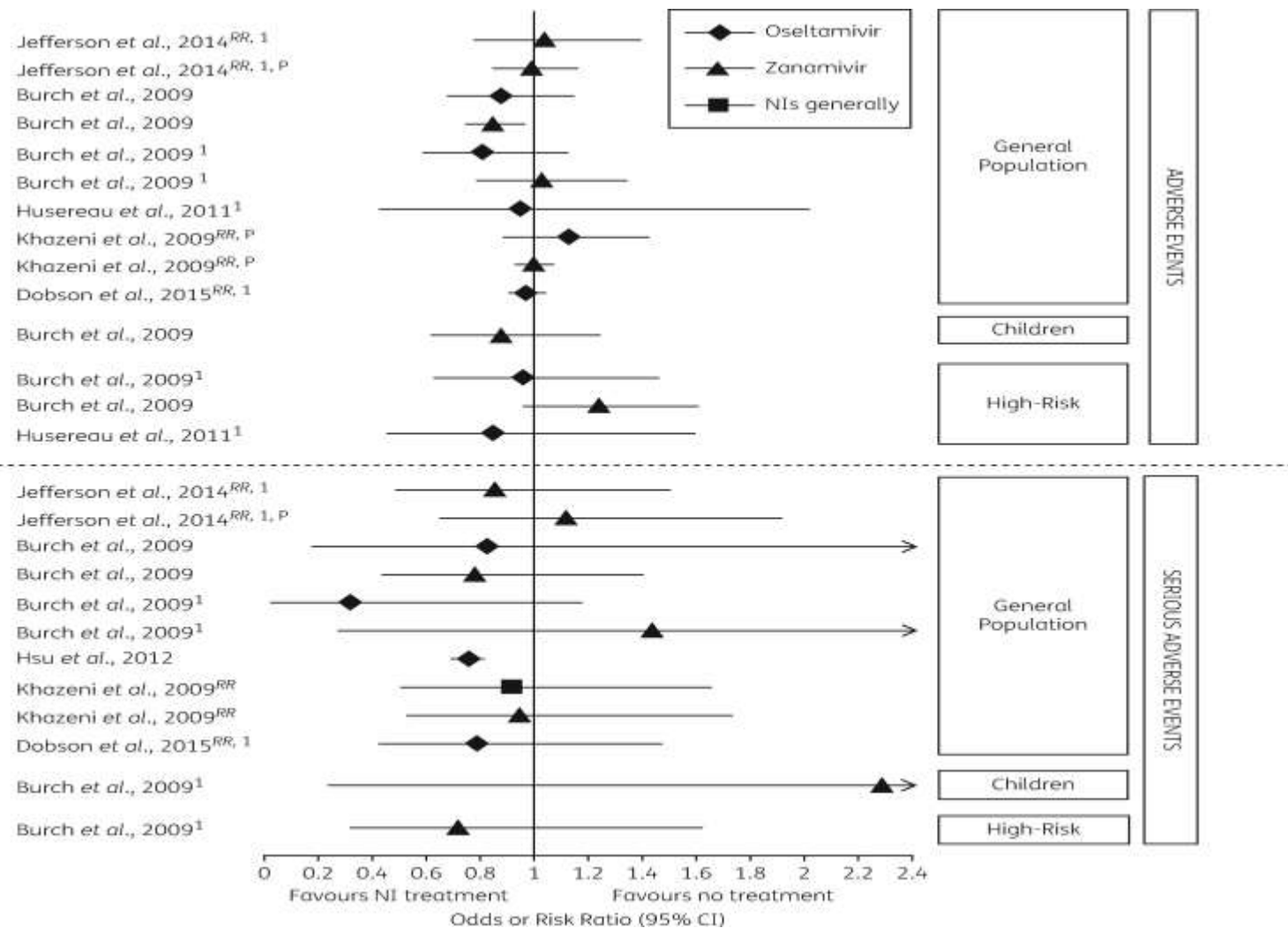


# Осельтамивир (ФЛУВИР)

- Ингибитор нейраминидазы вируса гриппа
- Действует на вирусы гриппа А и В
- Подавляет репликацию вируса гриппа
- Отличается очень высокой эффективностью
- Лечение нужно начинать в первые 40 часов появления симптомов гриппа.
- Самые частые нежелательные явления - тошнота и рвота.
- Проблема – развитие резистентности к осельтамивиру – 0,4%



**Figure 8.** The odds or risk of all and serious adverse events comparing neuraminidase (NI) use with no NI use; unless ...



## Лечение (ГРИППА и ОРВИ) на стационарном уровне (КП «Грипп и ОРВИ у взрослых, пересмотр 2019 г.)

- Противовирусные препараты – ингибиторы нейраминидазы:
- **Осельтамивир** 75 мг х 2 раза в сутки в течение 5 дней;  
при тяжелых формах по 150 мг х 2 раза в сутки в течение 10 дней;



## Особые указания по противовирусной терапии гриппа у беременных

- ▶ Лечение должно быть начато как можно раньше: в течение **(36 часов, ВОЗ)** от начала заболевания.
- ▶ При лечении не следует ожидать лабораторного подтверждения гриппа.
- ▶ **Осельтамивир – препарат выбора** 75 мг x 2 раза в день в течение 5 дней, при тяжелых/осложненных формах гриппа доза может быть увеличена до 150 мг x 2 раза в день с продлением курса лечения до 10 дней.
- ▶ Лечение противовирусными препаратами беременных с тяжелым или прогрессирующим течением заболевания при позднем их обращении **необходимо проводить и в более поздние сроки заболевания!**





# Применение и режим дозирования у детей

Педиатрия:



Возраст	Масса тела	Лечение гриппа - 5 дней, прием 2 раза в день	Профилактика гриппа - 10 дней, прием 1 раз в день
<b>Дети до 1 года: лечение - прием по 3 мг/кг массы тела 2 раза в день, с целью профилактики и прием 1 раз в день</b>	3 кг	9 мг X 2 р/день	9 мг X 1 р/день
	4 кг	12 мг X 2 р/день	12 мг X 1 р/день
	5 кг	15 мг X 2 р/день	15 мг X 1 р/день
	6 кг	18 мг X 2 р/день	18 мг X 1 р/день
	7 кг	21 мг X 2 р/день	21 мг X 1 р/день
	8 кг	24 мг X 2 р/день	24 мг X 1 р/день
<b>Дети от 1 года до 12 лет</b>	9 кг	27 мг X 2 р/день	27 мг X 1 р/день
	10 – 15 кг	30 мг X 2 р/день	30 мг X 1 р/в день
	15 – 23 кг	45 мг X 2 р/день	45 мг X 1 р/день
<b>подростки старше 13 лет</b>	23 – 40 кг	60 мг X 2 р/день	60 мг X 1 р/день
	40 кг и более	По 1 капсуле 75 мг X 2 раза в сутки	По 1 капсуле 75 мг X 1 раз в сутки
15 кг - 23 кг		45 мг 2 раза в день	3,8 мл 2 раза
23 кг – 40 кг		60 мг 2 раза в день	5,0 мл 2 раза
> 40 кг		75 мг (1 капсула) 2 раза в день	6,2 мл 2 раза

