

Проф. Татяна Червенякова

СБАЛИПБ „Проф. Иван Киров“ – ЕАД, София

Клинични аспекти на пандемията с нов грипен вирус А (H1N1) 2009

Резюме

Пандемията през 2009 г. от нов грипен щам А(H1N1) засегна много хора и в нашата страна. Основно това бяха децата и младата възраст, които не са боледували от него. Гастроинтестиналните симптоми (гадене, повръщане, диария) се срещат по-често, отколкото при сезонния грип. Най-честата причина за хоспитализациите е вирусна пневмония. Хоспитализацията в рисковата група на бременните е 7.1%. Най-добрият метод за начална диагноза е RT-PCR. Грипният вирус H1N1 2009 е чувствителен спрямо невраминидазните инхибитори оселтамивир и занамивир.

Ключови думи: грип, 2009 H1N1 пандемичен вирус, бременни, клинична картина.

Clinical aspects of Pandemic 2009 influenza A(H1N1) virus infection

Tatyana Cherveniakova

SHIPD „Proff. Ivan Kirov“, Sofia

Abstract

In 2009 the influenza pandemics, caused by the new virus strain gripe A (H1N1) involved many people in our country as well. These were mainly children and young adults, which had not experienced infection with it. Gastrointestinal symptoms (nausea, vomiting, diarrhea) were encountered more commonly than seasonal influenza infection. Hospitalization among the risk group of pregnant women was 7,1%. The best laboratory examination for initial diagnosis is RT – PCR. 2009 H1N1 influenza virus is susceptible to neuraminidase inhibitors oseltamivir and zanamivir.

Key words: gripe, 2009, H1N1, pandemic virus, pregnant, clinical course.

Увод

През пролетта на 2009 г. нов грипен вирус със свински произход – тип А (H1N1), предизвика остро респираторно заболяване сред хора в Мексико.⁶ Бързото разпространение сред човешката популация в Америка и Канада беше последвано от глобално разпространение на вируса H1N1 и обявяване от СЗО на пандемия. До 10 август 2010 г., когато СЗО официално обяви, че пандемия 2009, причинена от грипен вирус А (H1N1), преминава в след-пандемична фаза, почти всички страни съобщават за заболявания. Повече от 17 700 са леталните случаи сред лабораторно потвърдените в света, а за САЩ оценката е повече от 59 милиона заболявания, 265 000 хоспитализации и 12 000 починали.

Пандемични грипни вируси

Новите пандемични подтипове възникват най-често в резултат на генетични процеси, като реасортиране на сегменти от генома на птици и човешки грипни вируси или мутация на гени на птици грипни вируси. Смята се, че свинете играят ролята на смесителен съд, където става обменът на птиците и човешките вируси при едновременна инфекция. Това е така, защото сиало-

киселинните рецептори по повърхността на клетките им разпознават специфичните места за свързване с рецепторите както на птиците, така и на човешките грипни вируси.

Свинският грип е зооноза, забелязана за пръв път по време на пандемията от грип у хората през 1918 г. (така нар. испански грип, H1N1). Грипният вирус подтип H1N1, изолиран от свине през 1930 г., се счита за прерафиниран човешки пандемичен грипен вирус. Свинете се инфектират по естествен път с грипни вируси от подтип H1N1, H3N2 и H1N2. Това са H1N1, причиняващ грип при свинете, H1N1 – от птици произход и рекомбинантен H1N2, където H1 е от човешки произход. Грипни вируси, антигенно подобни на човешките H3N2, инфектират прасетата и причиняват заболяване с клинични симптоми. Известни са данни за пренасянето на различни варианти на човешките H3N2 грипни вируси у свинете от 1968 г. досега.

Пандемичният 2009 H1N1 щам е получен от част на човешкия грипен вирус тип А (подтип H1N1), част от два или три щамата на вируса на грипа по свинете (подтипове H1N2, H3N1, H3N2), както и на птичия грип. Този нов щам е с потенциал за предаване от човек на човек, бързо разпространение, развитие на пандемия и висока

смъртност сред заболялите. Пандемичният 2009 H1N1 в антигенно отношение е различен от известните човешки и свински грипни вируси A(H1N1) и реасортиране с човешки грипни вируси не е известно до днес.⁷

Интересен факт е, че нивото на белодробната репликация на 2009 H1N1 е по-високо от тази на сезонния грипен вирус H1N1 в експериментално инфектирани животни, но при 2009 пандемичните щамове липсват мутации, свързани с увеличена патогенност, както при грипните вируси.⁷

Епидемиология

Заболяванията, причинени от 2009 H1N1 вирус, протеклоха като остри и самоограничаващи се. Най-засегнатите групи бяха децата и младата възрастова група между 20–30 години. Сравнително по-слабо беше засегнатата възраст над 60 години. Това най-вероятно се дължи на предишна среща в миналото при тези хора с антигено близки щамове на пандемичния вирус с развитието на кръстосан имунитет и наличието на протективни антители. Съответно тежко протичане с усложнения бе отчетено сред децата и младата възраст с около 90% леталитет във възрастта под 65 години. Процентът от хоспитализации и смъртност зависи от страната, но основната част от хоспитализираните са деца под 5-годишна възраст, а за САЩ 32–45% от хоспитализираните пациенти са под 18 години.⁹ По данни на Louie и съавт. между 9 и 31% от хоспитализираните са постъпвали в секторите и отделенията за интензивно лечение, където регистрираната смъртност сред заболялите е от 14 до 46%.⁹

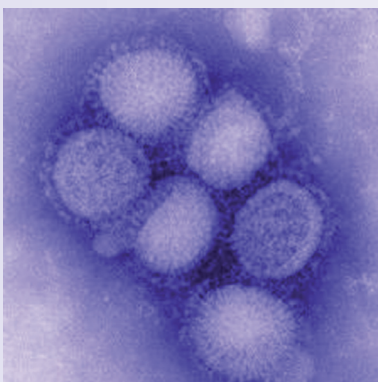
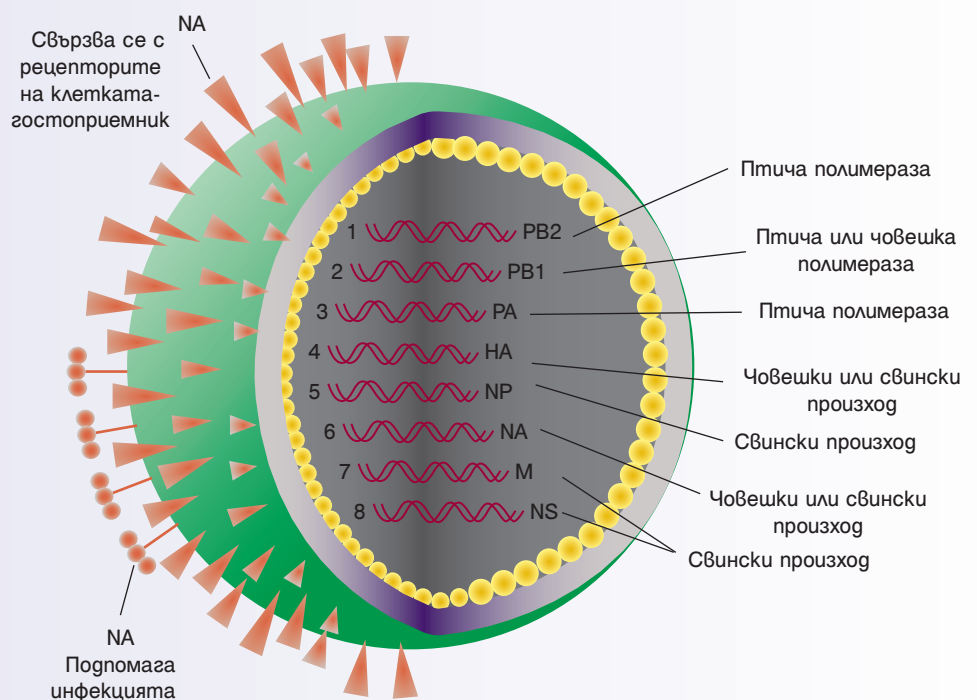
Рискови групи и фактори за тежко протичане на заболяването. Приблизително $\frac{1}{4}$ до $\frac{1}{2}$ от хоспитализираните пациенти и завършилите летално нямат документирани съпътстващи заболявания.^{5, 8, 9, 13} Основните съпътстващи хронични заболявания обаче, при които се развиват усложнения в хода на сезонен грип, са рискови за усложнения и тежки форми и от 2009 H1N1 вирусна

инфекция. Тежки усложнени форми по време на пандемията се наблюдаваха при бременните (особено във втория и третия триместър на бременността), родилки (по-малко от две седмици след раждането), имunosупресирани пациенти, такива с неврологични разстройства и др. Затлъстяването (BMI повече от 40) и свързаните с него кардиоваскуларни заболявания и диабет допринасят за тежкото протичане на грипната инфекция от новия щам.

Обичайно броят на бременните съставлява само 1–2% от популацията. По време на пандемията сред пациентите с вирус 2009 H1N1 техният брой достигна до 7–10% от хоспитализираните, до 6–9% от пациентите, нуждаещи се от интензивно лечение, и до 6–10% от завършилите със смърт.¹ Висок риск беше отчетен сред инфектираните по време на третия триместър от бременността, особено при HIV-положителните пациенти.¹

Патогенеза

Пандемичният вирус H1N1 се адаптира добре към млекопитаещи гостоприемници и има висока репликативна способност в човешкия бронхиален епител и в белодробната тъкан. Това може да обясни острите вирусни пневмонии в хората.⁷ При неусложнените форми нивото на вирусната РНК е най-високо по времето на началните клинични симптоми и постепенно намалява с отзвучаването им. Вирусната репликация обаче може да е по-дълга и продължителна в сравнение с репликацията при сезонния грипен щам и към 8 ден при неусложнените форми в назофарингеалната смив има достатъчно ниво вирусна РНК и около 13% от пациентите все още са източник на инфекция.^{4, 14} При болните с пневмония, при



интубирани болни вирусна РНК от долните дихателни пътища може да бъде определена до 28 ден от началото на острата пневмония и дълго време персистира при имunosупресирани.² Много рядко вирусна РНК може да бъде изолирана от фекална маса, урина или от кръвта на болния.²

Пандемичният, както и сезонният грипен вирус, индуцират производството на подобни медиатори на възпалението, като интерлевкини, интерферон- γ и др., но активацията на антивирусния отговор в човешките гендритни клетки и макрофагите е слаба.¹⁰ Увеличени са плазмените нива на интерлевкин-6, интерлевкин-10, интерлевкин-15 при пациентите с ARDS и тези, завършили летално, като интерлевкин-6 може да бъде маркер за влошаване на заболяването. Титърът на серумните задържащи хемаглутинацията и неутрализиращи антитела е увеличен в края на заболяването при имунокомпетентните пациенти, но симптоматична реинфекция се съобщава в литературата.¹¹

Патоанатомични промени

Хистопатологичните промени варират от дуфузни алвеоларни увреждания с хиалинни мембрани, септален оток, трахеит и некротизиращ бронхолит. Белите дробове са кръвонапълнени, често се наблюдават алвеоларни хеморагии. Вирусните антигени могат лесно да бъдат определени при пациенти, завършили летално до 10 дни след началото на клиничните симптоми. Аутопсионно се откриват хемофагоцитоза, белогробен тромбоемболизъм и хеморагии, миокардит. Бронхопневмония с белези на бактериална коинфекция се открива между 26–38% от фаталните случаи.¹²

Клинична картина

Инкубационният период е подобен както при сезонния грип – 1.5–3 дни и рядко продължава до 7 дни. Клиничните симптоми варират в широк спектър – от афебрилен катар на горните дихателни пътища до фулминантна вирусна пневмония. Леко протичане на болестта без фебрилитет се отчита от различни автори в границите от 8 до 32% от инфектираните. По-голямата част от пациентите обаче са с типичната клинична картина на грип – висока температура, суха, гразнеща кашлица, хрема, гърлобол.³ Гастроинтестинални симптоми като гадене, повръщане и диария се наблюдават много по-често, особено при възрастни пациенти, в сравнение със сезонния грип. Наличието на диспнея, тахипнея при децата, продължителен висок фебрилитет или повишаване на температурата след нейното нормализиране, промяна в съзнанието, дехидратация и повторната поява на симптоми от страна на долните дихателни пътища след първоначално подобрене са белези за прогресията към тежко протичане или усложнения. Повод за хоспитализация е вирусната пневмония с остра хипо-

ксемия, ARDS, понякога развитието на шок и бъбречна недостатъчност. Симптомите бързо прогресират към 4–5 ден от началото на заболяването и обикновено до 24 часа след приема в болница се стига до интубация. Рентгенологично са налице интерстициални и алвеоларни инфилтрати.

Много важно е обострянето на хроничните белодробни заболявания и астма по време на инфекцията с грип, вторичните бактериални пневмонии, етиологично свързани със стафилококус ауреус, често метицилин-резистентни щамове и стрептококус пневмоние.

Спорадични случаи с неврологични прояви по време на пандемията с H1N1 са отбелязани и клиничната изява е с нарушено съзнание, гърчове, енцефалопатия и енцефалит. Описани са и миокардити, но при фулминантните форми.

Малките деца с 2009 H1N1 вирус са разгрозителни, сънливи, отпуснати, често с дехидратация, водеща понякога до шок и гърчове. Усложнени и тежко протичащи форми са бактериалната коинфекция, енцефалопатията и енцефалитът (поякога некротизиращ), диабетна кетоацидоза. Бронхолитът при кърмачета и круп при малките деца налагат понякога хоспитализация, но рядко се стига до дихателна реанимация.

Подозираната трансплацентарна трансмисия на 2009 H1N1 вирус е описана, както и респираторно предаване на вируса от болна майка към новороденото в периода след раждането.

Бременните жени са застрашени от спонтанни абортти, преждевременно раждане и фетален дистрес.

Диагноза

Клиничната диагноза е лесна по време на епидемия или пандемия. Широкият клиничен спектър на 2009 H1N1 вирусната инфекция и наличието на симптоми, припокриващи се (overlap) със симптоми при други често срещани инфекциозни заболявания (легионелоза, менингококцемия, лептоспироза, денга, малария) понякога води до грешки. Коинфекцията с респираторни вируси, като парагрип, респираторно синцитиален вирус, трябва да се подозира при тежко протичаща инфекция. Съобщават се и случаи на 2009 H1N1 вирус и коинфекция със сезонен грипен вирус.

Определянето на вирусната РНК с конвенционалния или RT-PCR остава най-добрият метод за първоначална диагноза на 2009 H1N1 вирусната инфекция. Назофарингеален аспират или смив, взет в началото на болестта, са най-подходящите материали. Комерсиалният бърз тест за определяне на грипен антиген на H1N1 вируса е със слаба чувствителност (11 до 70%) и не диференцира субтипове на А вируса. Други методи за диагноза са директната и индиректната имуофлуоресценция (с по-малка чувствителност от RT-PCR), серологичните методи (за ретроспективна диагноза) и изолация на вируса върху клетъчни култури, за което са необходими няколко дни.

Лечение

Пандемичният вирус 2009 H1N1 показва чувствителност към невраминидазните инхибитори оселтамивир и занамивир и резистентност към амантадин и ремантадин. Лечението с невраминидазни инхибитори е от особено значение при пациенти с рискови фактори за тежко протичане, напр. бременни и при тези с остро прогресиращо заболяване. Ранното започване на терапията с противовирусните препарати намалява продължителността на хоспитализациите, риска от усложнения и летален изход. Интравенозният занамивир (перамивир), неотдавна разрешен за употреба в САЩ и Япония, намира приложение при хоспитализирани пациенти с документирана или подозирана резистентност спрямо оселтамивир.

Клинични аспекти на пандемията с нов грипен вирус А (H1N1) 2009 по данни на Специализирана болница за активно лечение по инфекциозни и паразитни болести „Проф. Ив. Киров“ - София

За периода 01.09.2009–31.12.2009 по време на грипната пандемия в Специализираната болница са хоспитализирани 240 пациенти (деца и възрастни) с клинична картина на грип и показания за болнично лечение.

През месец септември са хоспитализирани 11 души, през октомври – 73, през ноември 141 пациенти, а през декември само 15 човека, т.е. очертан е пикът на високата хоспитализация през месец ноември, което се дължи на тежко протичане на грипната инфекция при първа среща с вируса и по-малко на вторични бактериални усложнения. Разпределени по възраст за месеците октомври и ноември, данните показват: за октомври хоспитализираните до 18 години са 49.3%, а най-възрастният пациент е на 55 години. През следващия месец децата до 18 години са

45.3%, последвани от възрастта от 19 до 35 години с 36.2%. Единични са болните във възрастта над 60 години. Епидемиологичната характеристика за преобладаваща млада възраст сред заболялите съответства на описаните в литературата данни за липса на среща с антигените на H1N1 сред по-младата човешка популация.

Началото на заболяването при хоспитализираните деца (n=48) е остро, с висок фебрилитет до 39–40°C (100%); суха, гразнеща кашлица (75%); адинамия (65%); миалгия (40%), гастроинтестинални симптоми – гадене, повръщане, диария (64%); нарушено съзнание (8%). В по-голямата част от хоспитализираните деца (67.3%, n=72) заболяването протече без усложнения. Пневмония наблюдавахме в 7.1%, мозъчен оток с енцефалопатия в 2%, енцефалит при един болен. Честа причина за хоспитализация беше трахеобронхит – при 22% от приетите деца.

Седем бременни (7.1%) бяха хоспитализирани, като само при една имаше клинични и рентгенологични данни за бронхит, при останалите водещ беше токсико-инфекциозният синдром и катарът на горните дихателни пътища.

Диагнозата се поставяше с помощта на RT-PCR (Лаборатория по грип и ОРЗ, Р. Коцева), а в амбулаторията се използваша и комерсиални бързи тестове за определяне на грипен антиген за типове А и В.

Лечението се провеждаше със симптоматични средства и при показания с оселтамивир и занамивир. Амбулаторно лекувани с инхибитори на невраминидазата за двата месеца октомври и ноември са 628 пациенти. Това са пациенти, при които нямаше показания за хоспитализация, но налагаха противовирусно лечение поради риск от влошаване и усложнения.

В заключение, натрупаният опит от грипната пандемия 2009 с тип А (H1N1) е още една стъпка в изучаването на това заболяване и особено в прилагането и ефективността на противовирусните средства – невраминидазните инхибитори за лечение и профилактика.

Литература

1. Archer B, Cohen C, Naidoo D, et al. Interim report on pandemic H1N1 influenza virus infections in South Africa, April to October 2009; epidemiology and factors associated with fatal cases. *Euro Surveill* 2009; 14:pii19639.
2. Bermejo-Martin JF, Ortiz de Lejarazu R, Pumarola T, et al. Th1 and Th17 hypercytokinemia as early host response signature in severe pandemic influenza. *Crit Care* 2009; 13:R 201.
3. Cao B, Li X-W, Mao Y, et al. Clinical features of the initial cases of 2009 pandemic influenza A (H1N1) virus infections in China. *N Engl J Med* 2009; 361:2507–17.
4. De Serres G, Rouleau I, Hamelin M-E, et al. Contagious period for pandemic (H1N1) 2009. *Emerg Infect Dis* 2010 May (Epub ahead of print).
5. Donaldson Lj, Rutter PD, Ellis BM, et al. Mortality from pandemic A/H1N1 2009 influenza in England: public health surveillance study. *BMJ* 2009; 339: b5213.
6. Echevarria-Zuno S, M-Arangure JM, Mar-Obeso AJ et al. Infection and death from influenza A H1N1 virus in Mexico: a retrospective analysis. *Lancet* 2009; 374:2072–9.
7. Itoh Y, Shinya K, Kiso M, et al. In vitro and in vivo characterization of new swineorigin H1N1 influenzaviruses. *Nature* 2009; 460:1021–5.
8. Kumar A, Zarychanski R, Pinto R, et al. Critically ill patients with 2009 influenza A (H1N1) infection in Canada. *JAMA* 2009; 302:1872–9.
9. Louie JK, Acosta M, Winter K, et al. Factors associated with death or hospitalization due to pandemic 2009 influenza A/H1N1 infection in California. *JAMA* 2009; 302:1896–902.
10. Osterlund P, Pirhonen J, Ikonen N, et al. Pandemic H1N1 2009 influenza A virus induces weak cytokine responses in human macrophages and dendritic cell and is highly sensitive to the antiviral actions of interferons. *J Virol* 2010; 84:1414–22.
11. Perez CM, Ferres M, Labarca JA. Pandemic (H1N1) 2009 reinfection, Chile. *Emerg Infect Dis* 2010; 16:156–7.
12. Shieh WJ, Blau DM, Denison AM, et al. Pandemic influenza A (H1N1): pathology and pathogenesis of 100 fatal cases in the U.S. *Am J Pathol* (in press).
13. The ANZIC Influenza Investigators. Critical care services and 2009 H1N1 influenza in Australia and New Zealand. *N Engl J Med* 2009; 361:1925–34.
14. Witkop CT, Duffy MR, Macias EA, et al. Novel influenza A (H1N1) outbreak at the U.S. Air Force Academy: epidemiology and viral shedding duration. *Am J Prev Med* 2010; 38:121–6.