

GRIPA DE TIP NOU A(H1N1)

Liviu Iarovoi, Consatntin Andriuță, Tiberiu Holban, Valentina Potîng-Raşcov
Catedra Boli infecţioase, tropicale și parazitologie medicală

Summary

The Novel Flu A(H1N1)

The Novel Flu A(H1N1) is an extremely contagious respiratory illness, which is caused by the new Influenza A and has never been met in people before. This new virus appeared suddenly in human population. It was first detected in the USA in April 2009. The outbreak intensified rapidly from that time spreading over more and more countries and continents. By spring 2010 the number of those infected has dropped sharply, but the emergence of the second wave of epidemic is not excluded yet. This paper brings the most current information about new influenza A (H1N1) infection.

Rezumat

Gripa de tip nou A(H1N1) este o maladie respiratorie acută foarte contagioasă, cauzată de virusul gripal neîntâlnit anterior în circulația umană. Acest virus de tip nou a apărut la oameni și pentru prima dată a fost detectat în aprilie 2009 în SUA. Erupția epidemică a evoluat vertiginos, răspândindu-se în mai multe țări și continente sub forma de pandemie. Către primăvara anului 2010 numărul celor infectați a scăzut brusc, însă apariția celui de-al doilea val epidemic nu se exclude. Lucrarea aduce cea mai actuală informație despre infecția cu virusul gripal de tip nou A(H1N1).

Actualitate

Impactul unei pandemii de de gripă depinde de virulența agentului patogen, de existența imunității populației, de protecția formată de anticorpii apăruiți în urma gripei sezoniere și de alți factori, ce țin de gazdă (21). Gripa pandemică de tip nou A(H1N1), ce a avut o răspîndire globală și a impus nivelul 6 pandemic, declarat de OMS, a dus cu sine numeroase vieți omenești, a necesitat o mobilizare financiară și umană fără precedent (11). Practica emergențelor gripale anterioare indică, că apariția celui de-al doilea val pandemic nu poate fi exclusă.

Etiologie. Inițial virusul gripal nou A(H1N1) a fost denumit virus porcine, din motivele depistării mai multor gene din genomul virusurilor gripale, care infectează în mod obișnuit porcii din America de Nord. Însă studiile ulterioare au demonstrat, că acest virus foarte mult diferă de acel ce circulă obișnuit în populația porcine din America de Nord. S-a stabilit, că virusul gripal nou A(H1N1) este rezultatul unei recombinări genetice provenite de la 4 virusuri diferiți: porcine nord-american; gripal aviar nord-american, gripal uman tip A subtip H3N2 și gripal porcine euroasiatic.

Caracteristica genetică preliminară a demonstrat, că hemaglutinina acestui virus este similară virusului gripei porcine prezent în SUA după 1999, însă neuraminidaza și matricea proteică sunt asemănătoare variantelor găsite în izolatele gripei porcine europene. Sub aspect antigenic virusul gripal de tip nou A(H1N1) mult diferă de acel gripal sezonier uman A(H1N1), de aceea vaccinurile antigripale umane sezoniere nu pot acorda protecție contra gripei de tip nou A(H1N1).

Virusul în cauză poate fi distrus la temperaturi de +75+100°C. Încă nu există studii, privind supraviețuirea virusului în apă. Totuși, cercetările referitoare la virusul gripal aviar A(H5N1) au demonstrat, că nivelul clorului liber, utilizat în mod obișnuit pentru tratarea apei, este suficient pentru a inactiva virusul gripal aviar înalt patogen A(H5N1) (2).

Epidemiologie. Virusul gripal de tip nou A(H1N1) este contagios și se transmite de la om la om în aceeași modalitate ca și virusurile gripei sezoniere, de obicei prin tuse și strănut de la persoanele bolnave de gripă. Uneori oamenii se pot îmbolnăvi indirect prin atingerea suprafețelor, obiectelor infectate cu virusuri gripale și ulterior atingând mucoasele oculare, bucale și nazale (3,14). Rezistența virusului gripei de tip nou A (H1N1) în mediul ambiant este

aceeași, ca și în cazul tuturor virusurilor gripale de tip A și B: supravieșuește timp de 24-48 ore pe suprafețele dure și netede, 8-12 ore - pe suprafețele poroase și 5 minute - pe pielea omului (6). Nu există risc de infectare cu acest virus prin consumarea cărnii și produselor din porc bine preparate termic. De asemenea, utilizarea apei din surse sigure, dezinfectată prin metodele corespunzătoare, nu poate fi un factor de risc în transmiterea virusurilor gripale. Bolnavii pot fi contagioși cu o zi înaintea apariției simptomelor de gripă și 7 zile de la debutul maladiei. Copiii, în special acei mici, pot fi contagioși mai multe zile (21).

Tabloul clinic. Perioada de incubație constituie cel mai des 1-2 zile, cu maxima de 5 zile. Gripa cu virusul nou A(H1N1), spre deosebire de cea sezonieră, se manifestă clinic preponderent la persoane tinere, anterior sănătoase (10). Manifestările clinice sunt asemănătoare cu acelea din gripa sezonieră. Pacienții prezintă semne clinice caracteristice sindromului respirator acut, ce include cel puțin două din următoarele simptome: febră, tuse, dureri în faringe, mialgii generale, cefalee (mai des frontală), frisoane (1). Folosind datele CDC (Centrul de Control a Infecțiilor), tabelul 1 demonstrează modul în care probabilitatea de gripă variază în dependență de prevalența maladiei, indicii fiind calculați în conformitate cu teorema Bayes (17):

Tabelul 1

Combinări de semne clinice pentru diagnosticarea gripei								
Combinări de semne clinice	Sensibilitate	Specificitate	În caz de focare locale (probabilitate de 66%)		În cadrul sezonului gripal (probabilitate de 25%)		În afara seșonului gripal (probabilitate de 2%)	
Febră și tuse	64%	67%	79%	49%	39%	15%	4%	1%
Febră, tuse și dureri în gât	56%	71%	79%	45%	39%	17%	4%	2%
Febră, tuse și congestie nazală	59%	74%	81%	48%	43%	16%	4%	1%

După cum se observă din tab.1, cea mai mare probabilitate (81%) de gripă este în cadrul unui focar local, în prezența febrei, tusei și congestiei nazale.

Frecvența atestării sindromului disepctic (11-38%) este mai mare, decât în gripa sezonieră. Durata bolii în majoritatea cazurilor se menține 4-6 zile, cu o maximă de 21 zile, fatigabilitatea și tusea persistând cel mai mult (21). Pe lângă semnele gripale clasice, frecvent înregistrate, se numără și angina. Totodată, mai mulți pacienți, care n-au necesitat spitalizare, n-au avut febră.

Gripa de tip nou A(H1N1), ca și gripa sezonieră, poate, în cazuri rare, provoca moartea bolnavilor prin 3 mecanisme diferite:

- prin suprainfectarea bacteriană, devenită rară în țările dezvoltate, datorită accesibilității antibioterapiei;
- prin infectarea pulmonară virală, cauzând sindromul detresei respiratorii acute, letal în 50%-60% cazuri;
- și, mai frecvent, prin agravarea maladiilor preexistente (8).

De obicei pneumoniile bacteriene au survenit la 4-14 zile de la debutul bolii (18). Într-un studiu din Spania 72% din radiografiile ce prezentau anormalități, indicau opacități alveolare în cuadrantii 3 și 4 (13). Cel mai frecvent suprainfectarea bacteriană s-a produs prin *Streptococcus pneumoniae*, mai rar - prin *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus mitis*, și *Haemophilus influenzae* (4). În cazul gripei sezoniere 90% din cazurile letale sunt consemnate în rândul persoanelor de până la 65 ani, iar în gripa recentă de tip nou A(H1N1), în plan global, decesul, ca regulă a afectat vârsta cuprinsă între 5 și 50 ani. Una din explicațiile acestor aparente contraverse este faptul, că virusurile gripale de tip H1N1 în abundență au circulat până în anii 1950. Necătfînd la nivelul scăzut de elaborare a anticorpilor neutralizanți prin reacția de încrucișare, adulții vîrstnici și bătrînii, care în mod repetat au fost expuși infectării cu virusurile sezoniere H1N1 au un avantaj imunologic de apărare sau fac forme moderate de gripă nouă A(H1N1) (17).

Cea mai grea evoluție a gripei de tip nou A(H1N1) a fost în Mexic, s-a remarcat prin pneumonii severe, cu multiple infiltrate și mai rar - cu opacități bazilare la examinarea radiografică, după care a urmat sindromul detresei respiratorii acute (SDRA), însoțit de insuficiență renală. Miocardita acută a fost suspectată la câțiva bolnavi. Mulți pacienți au făcut stop cardiac peste puțin timp după spitalizare. Durata mediană între apariția primelor semne clinice și deces a fost de 10 zile (între 2 și 33 zile). Rapoartele inițiale de autopsie din Mexic indicau patologii, ce corespundeau SDRA secundare unei pneumopatii virale primare cu leziuni alveolare difuze, infiltrate limfocitarte peribronșiale și perivasculare, hiperplazii ale căilor aeriene și bronșiolită obliterantă. Biopsiile musculare, aplicate în 2 cazuri au pus în evidență necroza mușchilor scheleatri (20).

Diagnosticul de laborator. Testele standarde pentru diagnosticul gripei pandemice sunt: a) cultură virală; b) reacția de polimerizare în lanț; c) test serologic (creșterea de 4 ori și mai mult al titrelor de anticorpi specifici la virusul gripal nou A(H1/N1) în două seruri perechi)(2). Sensibilitatea acestor teste este de 63%-95% (4). Cea mai sensibilă dintre ele este reacția de polimerizare în lanț, egalînd la acest indice cultura virală (7). În 2009 au apărut în vânzare mai multe „teste rapide”, ce permit detectarea virusului gripal de tip A timp de 15 minute, însă sensibilitatea lor este de până la 69%, astfel rezultatul negativ al acestora nu semnifică absența acestei maladii(12).

La pacienții spitalizați mai des s-a constatat leucocitoza. În Mexic au fost întîlnite numeroase cazuri de hipertransaminazemie și a hiperlactatdehidrogenazemie (100% din 16 cazuri mortale), iar la unii bolnavi a crescut și activitatea creatininfosfokinazei (20).

Tratamentul. Terapia patogenetică și simptomatică prevede: pauză la pat, consum sporit de lichide, antitusive, antipiretice, analgetice (acetaminofen, antiinflamatoare nonsteroidiene) în caz de febră și mialgii pronunțate. La copii și adolescenți nu se indică aspirina din cauza riscului sporit al apariției sindromului Reye. În cazuri severe poate fi necesară administrarea intravenoasă a soluțiilor perfuzabile pentru detoxicare.

Efecte virusocide specifice sunt asigurate de **Oseltamivir (Tamiflu)** - un inhibitor de neuraminidază, eficient în tratamentul gripei de tip A și B. Pentru a fi eficient tratamentul antiviral trebuie inițiat nu mai târziu de 48 ore de la apariția primelor semne clinice. Se administrează a cîte 75 mg. de 2 ori pe zi. Durata recomandată a tratamentului este de 5 zile. În cazurile grave tratamentul antiviral ce administrează pe toată durata bolii, iar doza inhibitorului de neuraminidază poate fi dublată. Drept alternativă poate fi administrat Zanamivir (Relenza) și Peramivir (Rapiacta) (9) (tabelul 2).

Primul caz de rezistență la Tamiflu a fost consemnat la 29 iunie 2009. Pacientul s-a însănătoșit numai după tratamentul cu Relenza, care s-a dovedit a fi mai eficace (19). În noiembrie 2009, un pacient care s-a aflat 12 zile în spitalul din Haifa (Israel) într-o stare gravă, fiind deja la ventilare asistată, a fost supus tratamentului cu Peramivir – ameliorarea stării pacientului s-a produs imediat.

Tratamentul etiotrop antigripal

	Amantadin	Rimantadin	Zanamivir	Oseltamivir	Peramivir
Virus	AH1N1	AH1N1	AH1N1, AH3N2, B, pandemic A(H1N1)	AH3N2, B, pandemic A(H1N1)	Pandemic A(H1N1)
Calea de administrare	Orală	Orală	Inhalator, intravenos	Orală	Intravenos
Indicații de tratament conform vârstei	> 1 an	> 13 ani	> 5 ani	> 1 an	Adulți, copii
Indicații de profilaxie conform vârstei	> 1 an	> 1 an	> 5 ani	> 1 an	
Efecte adverse	Sistemul nervos central	Sistemul nervos central	Bronchospasm (rar)	Nausee, vome (mediu)	

În caz de hipoxie se utilizează oxigenoterapia și ventilarea mecanică. Atestarea pneumoniei implică necesitatea antibioterapiei, conform profilului de rezistență bacteriană la nivel de țară.

Profilaxia de post-expunere este indicată pentru persoanele care au avut contact apropiat cu bolnavul în perioada manifestărilor clinice, contactul având loc în ultimele 7 zile (Tabel 2).

Concluzii

1. Gripa pandemică de tip nou A(H1N1) a avut o răspândire globală și a impus nivelul 6 pandemic, declarat de OMS. A dus cu sine numeroase vieți omenești, necesitând o mobilizare financiară și umană fără precedent.
2. Virusul gripal de tip nou A(H1N1) este un reasortant cvadruplu, ce conține gene de origine porcină, aviară și umană. Agentul nominalizat se transmite de la om la om prin tuse și strănut, uneori prin atingerea suprafețelor, obiectelor infectate și prin contactul ulterior cu mucoasele oculare, bucale sau nazale ale pacientului.
3. Pe lângă semnele clinice clasice în gripa de tip nou A(H1N1) se înregistrează se mai înregistrează angina, diareea și voma, constatate în 25% cazuri. Altă particularitate a maladii constă în afectarea mai frecventă a persoanelor de vârstă adolescentă.
4. Cea mai sigură confirmare de laborator se face prin efectuarea metodei virusologice și a reacției de polimerizare în lanț. Majorarea numărului de leucococite în analiza generală a sângelui, activitatea sporită a alaninaminotransferazei, lactatdehidrogenazei și creatininfosfochinazei ajută la diferențierea timpurie a gripei de tip nou A(H1N1) de alte infecții respiratorii virale acute.
5. Pe lângă tratamentul patogenetic și simptomatic în gripa pandemică de tip nou A(H1N1) se administrează și terapia etiotropă cu oseltamivir, zanamivir și peramivir. Oseltamivir și zanamivir pot fi utilizate în profilaxia de postexpunere a maladii date.

Bibliografie

1. Andriuță C. Gripa provocată de virusul A(H1N1) sau pandemică nouă. Sănătate publică, economie și management în medicină; 1(32)/2010, p.46-47.

2. Anexa nr.1 la Ordinul MS RM nr. 119 din 30.04.2009 “Recomandări provizorii privind infecția cu Virusul Gripal Nou A(H1N1): etiologia, epidemiologia, tabloul clinic, definiția de caz standard, diagnosticul, tratamentul și profilaxia”.
3. Beyer WE. Heterogeneity of case definitions used in vaccine effectiveness studies--and its impact on meta-analysis. *Vaccine*. 2006 Nov 10;24(44-46):6602-4.
4. Centers for Disease Control and Prevention (CDC) Bacterial coinfections in lung tissue specimens from fatal cases of 2009 pandemic influenza A (H1N1)—United States, May-August 2009. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2009;58(38):1071-1074.
5. CDC. „Swine Influenza (Flu)”. Centers for Disease Control and Prevention. Accessed April 28, 2009.
6. Chris Ayres, Mexico outbreak traced to 'manure lagoons' at pig farm, *The Times*, 28 april 2009.
7. Harper SA, Bradley JS, Englund JA, File TM, Gravenstein S, Hayden FG et al. Seasonal influenza in adults and children--diagnosis, treatment, chemoprophylaxis, and institutional outbreak management: clinical practice guidelines of the Infectious Diseases Society of America.. *Clin Infect Dis* (2009), 48 (8): 1003-32.
8. info'pandémie grippale: par le site interministériel français et traitant des menaces pandémiques grippales.
9. From MedscapeCME Infectious Diseases Treatment: An Expert Interview With Anne Moscona, MD CME/CE Posted: 03/22/2010.
10. Iarovoii L., Andriuță C., Holban T., Cojocaru S. Infecția cu virusul gripal de tip nou A(H1N1). *Anale științifice USMF „N.Testemițanu”*, ediția a X-a, Vol.3, 2009: 292-296.
11. McNeil DG Jr. U.S. “Declares Public Health Emergency Over Swine Flu”. *New York Times*. April27,2009.
12. Recommandation de l'Afsset pour les entreprises, 11 juin 2009.
13. Rello J, Rodriguez A, Ibanez P, et al. H1N1 Semicuic Working Group Intensive care adult patients with severe respiratory failure caused by Influenza A (H1N1) in Spain, September 11, 2009. *Crit Care* 2009;13(5).
14. Rodriguez WJ, Schwartz RH, Thorne MM. Evaluation of diagnostic tests for influenza in a pediatric practice. *Pediatr Infect Dis J*. 2002 Mar;21(3):193-6.
15. Rothberg M, Bellantonio S, Rose D. Management of influenza in adults older than 65 years of age: cost-effectiveness of rapid testing and antiviral therapy.. *Ann Intern Med* (2003) 139 (5 Pt 1): 321-9.
16. Rothberg MB, Haessler SD, Brown RB. Complications of viral influenza. *Am J Med* 2008;121(4):258-264.
17. Seth J. Sullivan, MD, Robert M. Jacobson, MD, Walter R. Dowdle, PhD, and Gregory A. Poland. 2009 H1N1 Influenza *Mayo Clin Proc*. 2010 January; 85(1): 64–76.
18. Treanor JJ. Influenza virus. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, editors. , eds. *Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases* 6th ed. Philadelphia, PA: Elsevier Churchill Livingstone; 2005:2060-2085.
19. UAE bans import and sale of pork 'as a precaution against swine flu', *Gulf News*.
20. World Health Organization. „Influenza-like illness in the United States and Mexico. WHO Epidemic and Pandemic Alert and Response.” Accessed April 27, 2009.
21. WHO. Swine Influenza Frequently Asked Questions. World Health Organization. Accessed April 27, 2009.