



ЦЕНТР ГРОМАДСЬКОГО
ЗДОРОВ'Я МОЗ УКРАЇНИ

ДИФЕРЕНЦІАЛЬНИЙ ДІАГНОЗ, ЗАБІР ЗРАЗКІВ ТА ДІАГНОСТИЧНІ ТЕСТИ

Тренінг з надання екстреної допомоги при
важкій гострій респіраторній вірусній
інфекції (ГРВІ)

лютий 2020

Мета навчання

Наприкінці цієї лекції ви будете в змозі:

- Ставити диференціальний діагноз пацієнтам з важкою пневмонією
- Виявляти пацієнтів з ВГРІ, які можуть мати респіраторний вірус з пандемічним потенціалом
- Охарактеризувати коли та які зразки збирати для постановки лабораторного діагнозу
- Описати характеристики діагностичних тестів для респіраторних вірусних інфекцій



Диференціальний діагноз важкої пневмонії

- 1 Респіраторні віруси, включаючи ті, які мають пандемічний потенціал
- 2 Бактеріальні причини:
 - Позалікарняні патогени: відповідно до місцевих епідеміологічних закономірностей та показників пацієнта
 - Внутрішньолікарняні патогени: якщо виникнення ВГРІ відбулося після госпіталізації до лікарні у зв'язку з іншим захворюванням або внаслідок дії медпрацівника. Відповідно до місцевих епідеміологічних заходів та показників пацієнта



Респіраторні віруси з пандемічним потенціалом

Сезонний грип А чи В:

коли відомо чи є підозра, що відбувається спалах вірусів грипу в суспільстві

Інфекція зоонозного грипу А (H5N1, H5N6, H7N9):

якщо є ризик контакту

Близькосхідний респіраторний синдром (MERS), Важкий гострий респіраторний синдром (SARS):

якщо є ризик контакту

Нові респіраторні віруси: 2019-nCoV

якщо присутні клінічні та епідеміологічні ознаки

Інші респіраторні віруси

Розповсюджені патогени:

респіраторний синцитіальний вірус (РСВ), вірус парагрипу, риновіруси, аденовірус, ентеровірус (EVD68), метапневмовірус людини, бокавірус

Менш розповсюджені, які, тим не менш, становлять ризик:
вітряна віспа, коронавірус людини, хантавірус

У випадку імуносупресивних станів (напр. ЛЖВ):
цитомегаловірус, вірус простого герпесу на додачу до зазначених вище

Позалікарняні: бактеріальні патогени

Найбільш розповсюджені патогени:

Streptococcus pneumoniae, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Legionella pneumophila*, non-*pneumophila* *Legionella*, *Chlamydia pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Klebsiella pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*

Менш розповсюджені, окрім випадків ризику чи для країн з високою розповсюдженістю:

Mycobacterium tuberculosis, *Burkholderia pseudomallei*, *Rickettsial infections*, *Coxiella burnetti* (Q fever), *Leptospira* spp, *Chlamydia psittaci*, *Bordetella pertussis*. *Salmonella* sp

Внутрішньолікарняні: бактеріальні патогени

Фактори ризику для мультирезистентних патогенів*:

- внутрішньовенна антибактеріальна терапія за період < 90 днів
- госпіталізація із закладу надання стаціонарної допомоги

До резистентних патогенів належать:

- метицилен-резистентний золотистий стафілокок (MRSC)
- неферментери як синьогнійна паличка, акінобактерія Бауманна
- продуценти бета-лактамази розширеного спектру (БЛРС), як кишкова паличка, клебсієлла, ентеробактер

Пневмонії, пов'язані з патогенними грибками

У ЛЖВ чи з іншими імуносупресивними станами:

Пневмоцистна пневмонія, пеніцильоз, аспергільоз,
криптококкоз, мукоромікоз, фузаріоз

Ендемічні інфекції:

Гістоплазмоз, кокцидіоїдоз, бластомікоз, паракокцидіоїдоз,
споротріхоз

Якщо є підозра щодо нової інфекції, яка становить загрозу міжнародному громадському здоров'ю:

- ізолюйте пацієнтів та проведіть відповідні заходи профілактики та інфекційного контролю
- проведіть забір зразків
- розпочніть підтримуюче лікування
- розпочніть емпіричні заходи лікування на основі ширшого диференціювання якнайшвидше
- оповістіть медпрацівників



ЦЕНТР
ГРОМАДСЬКОГО
ЗДОРОВ'Я

Забір зразків

Проведіть забір правильних біологічних зразків

Керуючись диференціальним діагнозом та можливостями лабораторії:

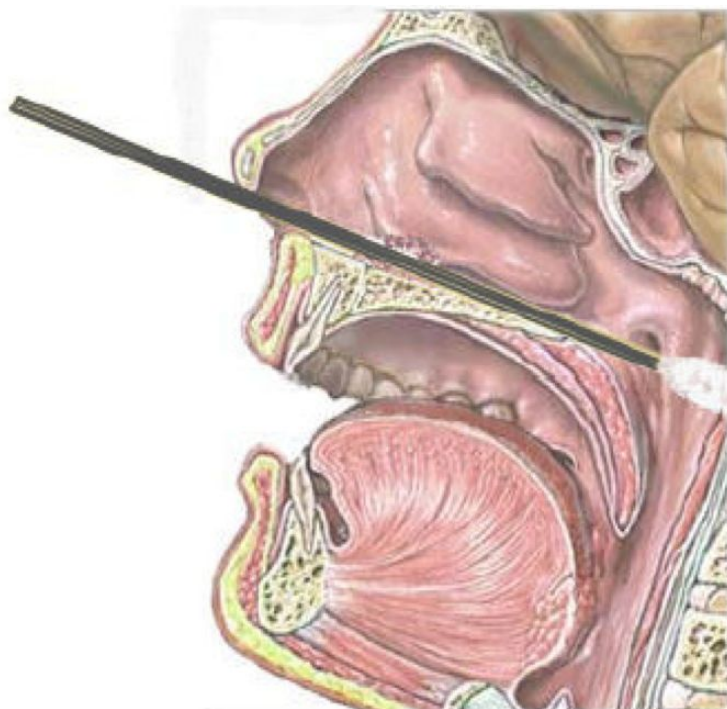
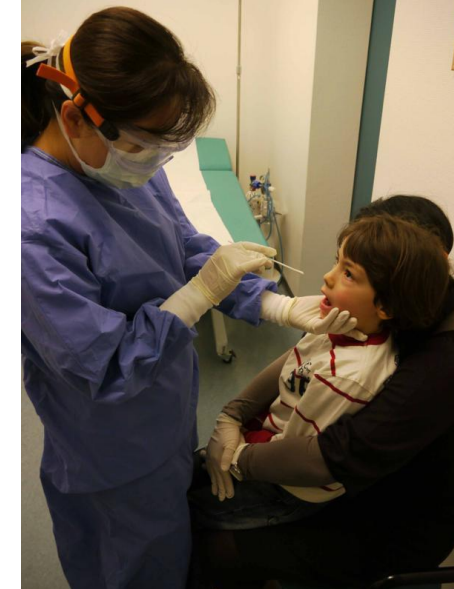
- проведіть забір зразків перед антибактеріальною терапією за умови, що це не затримає проведення лікування більш ніж на 45 хв.
- повідомте уповноважені органи громадського здоров'я та лабораторії, якщо є підозри щодо нових патогенів чи патогенів, які становлять високий ризик
- використовуйте результати для кращого та більш уважного клінічного ведення
- використовуйте результати для інтервенцій органів громадського здоров'я

Зразки з верхніх дихальних шляхів

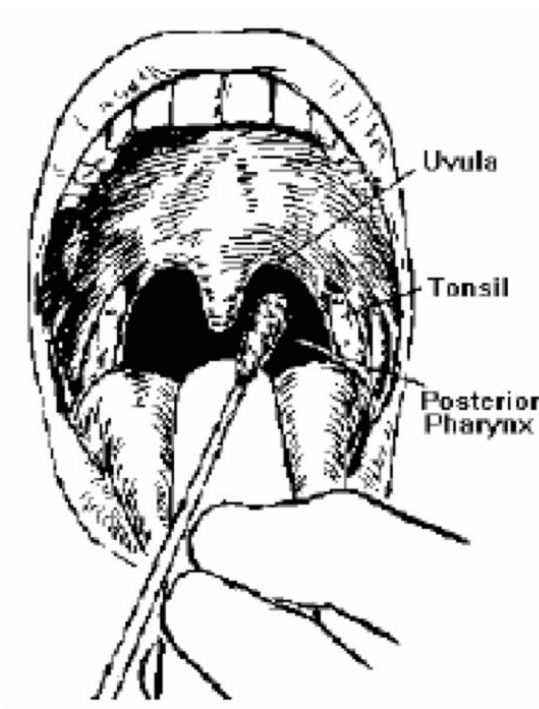
- Використовуйте відповідні ЗІЗ під час процедури забору (халат, маска, перчатки та захист очей)
- Мазки з носу чи носоглотки мають найвищу результативність у виявленні вірусів сезонного грипу А чи В
- Також проведіть забір мазків з горла для покращення результативності випадків підозри на нові чи зоонозні віруси (напр. nCoV)
- Виконуйте забір зразків якнайшвидше



Використовуйте стерильний дакрон чи віскозні тампони. Не користуйтеся ватними тампонами чи дерев'яними стержнями, оскільки вони можуть взаємодіяти зі зразками ПЛР РЧ



Мазки з носоглотки



Мазки з горла

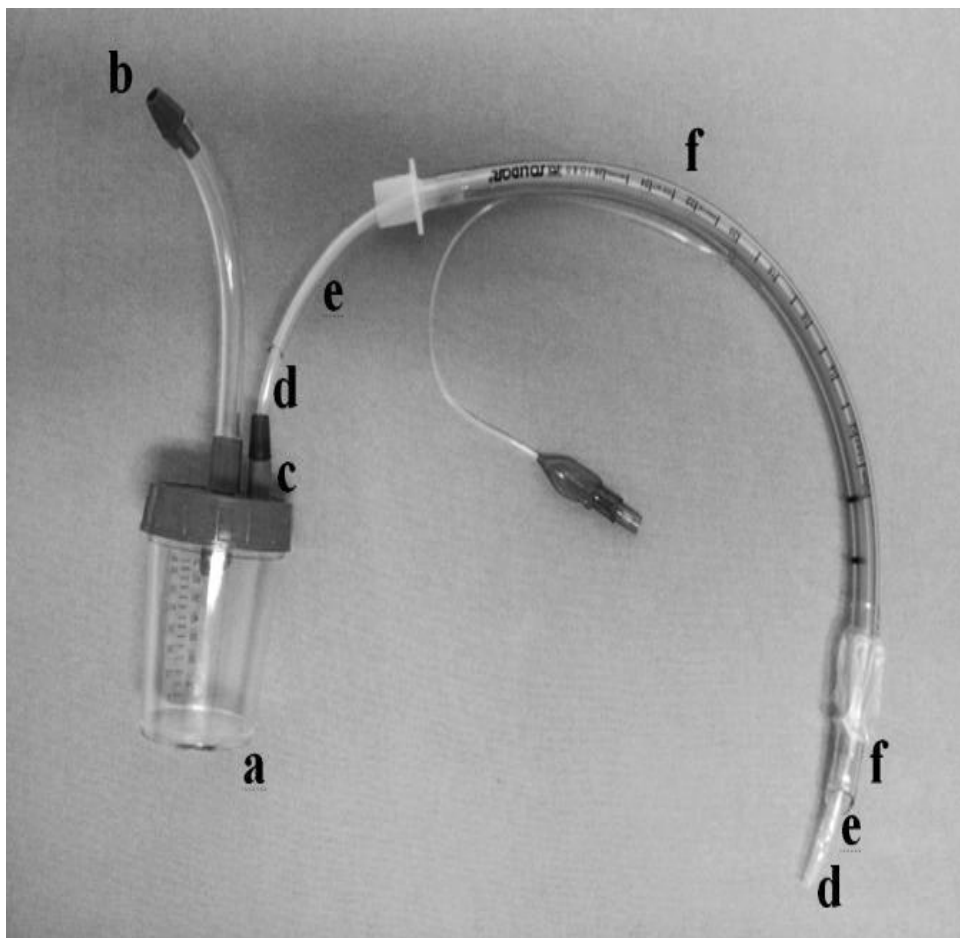
Зразки з нижніх дихальних шляхів

Також проведіть забір зразків з нижніх дихальних шляхів у пацієнтів з рентгенографічною ознакою чи клінічним діагнозом захворювання нижніх дихальних шляхів у відповідних ситуаціях, якщо результати вплинуть на клінічні інтервенції

- відкашляна мокрота
- трахеальні аспірати
- бронхоальвеолярний лаваж

Збір може призвести до створення аерозолів, тому використовуйте запобіжні заходи проти повітряно-крапельного поширення інфекцій під час процедури

В інтубованого пацієнта можна проводити забір трахеального аспірату



- Збір може призводити до аерозолів, тому використовуйте захист від повітряно-крапельних інфекцій
- Використовуйте стерильні уловлювачі для збору зразків
- Не надсилайте наконечник відсмоктуючого катетера в лабораторію

Переваги збору зразків з нижніх дихальних шляхів

- Вища чутливість ніж у зразків з верхніх дихальних шляхів для зоонозного вірусу грипу, коронавірусу MERS-CoV та інших нових респіраторних вірусів
- Збільшує діагностичну значущість для сезонного грипу, якщо зразки негативні чи тестувалися пізно
- Можуть також тестуватися щодо бактеріальних, грибкових чи паразитарних інфекцій (наприклад, туберкульоз М., пневмоцистна пневмонія)

Час та місце збору **мають значення**

Проведіть збір зразків якнайшвидше:

- В ідеалі, протягом 4 днів з прояву захворювання для сезонного грипу А чи В, оскільки значимість зменшується зі зменшенням виділення вірусу
- Можна проводити в пацієнтів з порушенням дихання шляхом відбору зразків з нижніх дихальних шляхів у будь-який час
- У дітей – орофарингеальні мазки в якості альтернативи*

Проведіть забір зразків з нижніх дихальних шляхів для зоонозного грипу та MERS:

Якщо ви проводите забір з верхніх дихальних шляхів на шостий день хвороби, ви можете не виявити цих вірусів, але все ж поставити діагноз шляхом перевірки ендотрахеального аспірату

Проведіть забір додаткових зразків для лабораторного діагнозу

- Проведіть аналіз крові на лейкоцити
- Мокрота на мікробіологію:

включаючи на туберкульоз, якщо в країні висока розповсюдженість, чи грибок для осіб з імуносупресією, тощо

- Зразки з інших місць, що можуть містити інфекцію та можуть виділяти патогени, - за клінічними показаннями:

сеча, спинномозкова рідина, кал, плевральна рідина, перитонеальна рідина тощо

- Два набори культури крові для бактеріологічного аналізу з двох різних місць (де це можливо) для пацієнтів із сепсисом

Додаткові зразки в цілях громадського здоров'я та для дослідження

Обговоріть з місцевими органами громадського здоров'я необхідність у додаткових зразках та інтервал повторного тесту, якщо є підозра на нову інфекцію:

- забір крові для виявлення вірусу може допомогти в прогнозуванні, профілактиці та інфекційному контролі
- повторні зразки можуть покращити розуміння принципів реплікації вірусу та реагування на експериментальні засоби лікування в дослідницьких цілях (використовуйте стандартний протокол)
- періодичний забір повинен стати частиною стандартизованого протоколу (наприклад, протокол ISARIC)



ЦЕНТР
ГРОМАДСЬКОГО
ЗДОРОВ'Я

Лабораторні дослідження

Діагностичні дослідження вірусу 2019-nCoV

Цей напрям роботи стрімко розвивається. ПЛР РЧ наразі рекомендується для діагностики пацієнтів з підозрою на захворювання вірусом **2019-nCoV**

Оскільки нещодавно стала доступною інформація послідовностей вірусу 2019-nCoV, тести ПЛР можуть бути пристосовані для виявлення цих послідовностей

Актуальну інформацію можна знайти в національній лабораторії та в рекомендаціях міністерства охорони здоров'я, а також в розділі вебсайту ВООЗ, що присвячений 2019-nCoV:

<https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019>

<https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/technical-guidance>

Діагностичні дослідження вірусу 2019-nCoV

- Лабораторії можуть надати перевагу тесту на пан-коронавірус для ампліфікації з наступним визначенням послідовностей з незаконсервативних регіонів для характеристики та підтвердження
- Важливість підтвердження результатів тестування перших зразків коронавірусу підкреслюється фактом, що чотири коронавіруси людини є ендемічними по всьому світу: HCoV-229E, HCoV-NL63, HCoV-NKU1, а також HCoV-OC43.
 - Останні два є бета-коронавірусами. Два інші бета-коронавіруси, які спричинили зоонозну інфекцію в людей - MERS-CoV, яким заражалися від контакту з одnogорбими верблюдами, та SARS, що розповсюдився від цивет та печерних кажанів-підковоносів

Діагностичні дослідження вірусу 2019-nCoV

- Як варіант, ампліфікація та виявлення специфічних послідовностей вірусу 2019-nCoV може діагностуватися без необхідності подальшого визначення послідовностей
- Якщо тестування не відбувається в експертній/референс-лабораторії, краще надіслати зразок для підтвердження до регіональної, національної чи міжнародної референс-лабораторії з можливостями виявлення пан-коронавірусів чи конкретно вірусу 2019-nCoV
 - ВООЗ може допомогти країнам-членам визначити лабораторії, які спроможні проводити такі заходи
- Якщо це необхідно для ведення випадку, проведіть скринінг інших розповсюджених причин респіраторних захворювань відповідно до місцевих настанов, оскільки можуть проявитися і супутні інфекції

ПЛР РЧ для виявлення грипу та інших респіраторних вірусів

ПЛР в реальному часі (ПЛР РЧ) є **рекомендованим** діагностичним тестом для своєчасного та точного діагностування вірусу грипу:

- виявляє присутність вірусної РНК в зразках дихальних шляхів (чи інших клінічних зразках)
- висока чутливість (86–100%) та висока специфічність
- може ідентифікувати вірус грипу А
- потребує специфічних праймерів та зразків для специфічної ідентифікації вірусів

Недоліки

потрібна спеціалізована лабораторія

зазвичай тестується серіями

для проведення тесту може знадобитися 6-8 годин; але результати можуть затримуватися через транспортування та лабораторні партії



Експрес-тести на грип

Цифрові імунотести та експрес тести ампліфікації нуклеїнових кислот є швидкими тестами діагностування грипу за допомогою аналізаторів.

- доступні в клінічних умовах та надають результат протягом 30 хвилин
- нещодавній систематичний огляд відзначив, що новіші експрес тести на виявлення антигенів мають вищу чутливість для виявлення грипу А і В ніж експрес тести на діагностування грипу, які не використовують аналізаторів, у дорослих та дітей (91,6% проти 80% проти 54,4%, відповідно)

На відміну від цифрових імунотестів молекулярні експрес тести з вищою чутливістю для виявлення вірусів грипу в зразках дихальних шляхів є доступними для надання медичної допомоги в клінічних умовах, а останній систематичний огляд вказав сумарну чутливість на рівні 90,9%

Швидкі діагностичні тести для виявлення вірусу грипу

Швидкі, на основі антигенів тести на грип є практичними інструментами, але вони мають різну чутливість:

- швидкі, портативні
- результат доступний протягом 15–30 хв
- вказують на наявність грипу в суспільстві в ситуації потенційного спалаху

Якщо результат негативний, респіраторні зразки потрібно зібрати для тестування на грип за допомогою ПЛР РЧ

Недоліки

Змінна чутливість (10-70%), багато інфекцій не виявляється

Часто зустрічаються хибнонегативні результати

Не можуть розрізнити специфічний вірус грипу від іншого (деякі розрізняють грип А і В)

Хибнопозитивні результати часто можуть бути в сезон відсутності грипу. Потрібно тестувати зразки багатьох пацієнтів



Інші лабораторні методи

Тест	Метод	Час	Коментарі
ІФА	Виявлення антигенів	2-4 години	Середня чутливість, висока специфічність
Виділення вірусу	Виділення вірусу	дні	<ul style="list-style-type: none">• Середня чутливість, висока специфічність• Генетична характеристика• Анти-генетична характеристика• Чутливість до ліків
Серологія	Виділення антитіл	дні	<ul style="list-style-type: none">• Займає багато часу, результати зазвичай неважливі з клінічної точки зору за винятком якщо ПЛР РЧ діагностично неінформативна чи результатів доводиться чекати понад 14 днів)• Потрібні парні сироватки, з переривом в 14-21 день• Потрібна спеціалізована лабораторія

Емпіричне лікування пацієнтів з ВГРІ (1/2)

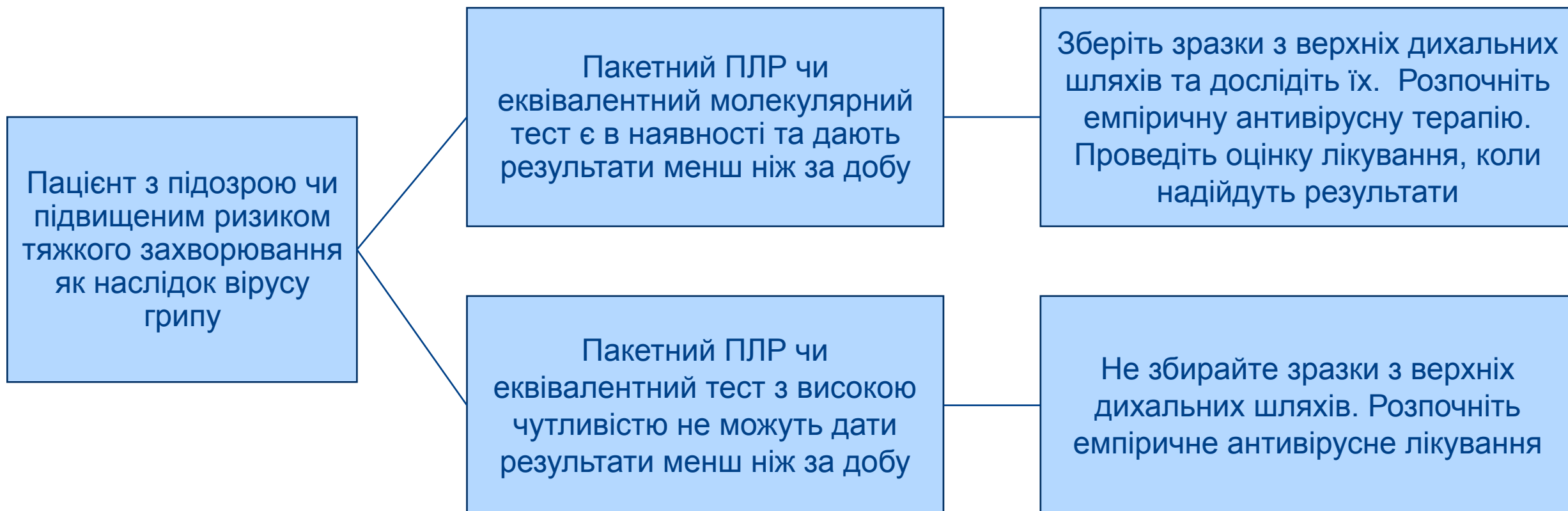
Пацієнти з ВГРІ можуть клінічно діагностуватися на сезонний грип на основі клінічних даних в контексті сезонного спалаху в суспільстві вірусу грипу А чи В

Використовуйте діагностичний алгоритм на наступному слайді для діагностики

Пацієнти з ВГРІ можуть підозрюватися в інфікуванні вірусом пташиного грипу А (H5N1, H7N9), якщо нещодавно був контакт з птахами на ендемічній території; але необхідно отримати підтверджуючий діагноз

Пацієнти з ВГРІ можуть підозрюватися в інфікуванні вірусом 2019-nCoV, коли нещодавно вони відвідували район зараження (виявлення захворювання), але необхідно отримати підтверджуючий діагноз

Тестуйте і лікуйте: у відділенні невідкладної допомоги, коли відомо чи є підозра щодо розповсюдження грипу





Емпіричне лікування пацієнтів з ВГРІ (2/2)

Не затримуйте емпіричне противірусне лікування сезонного грипу чи зооозного грипу А (наприклад, вірус пташиного грипу А) та призначення антимікробних препаратів проти ймовірної позалікарняної пневмонії, поки очікуєте на результати діагностичних тестів

Підсумки

- У пацієнтів з ВГРІ та пневмонією/сепсисом диференціальний діагноз включає позалікарняні та внутрішньолікарняні патогени (бактеріальні, грибкові та вірусні патогени). Лікування має керуватися місцевою епідеміологічною ситуацією та особливостями пацієнтів
- Підозрюйте наявність респіраторних вірусів з пандемічним потенціалом, як то сезонні віруси грипу А і В, якщо в суспільстві відбувається спалах сезонного грипу. Підозрюйте наявність вірусів пташиного грипу А, MERS-CoV, 2019-nCoV чи інший новий вірус, якщо в пацієнта був ризик контакту з цими вірусами
- Не затримуйте заходи профілактики та інфекційного контролю та стандартні засоби лікування (емпіричні антимікробні препарати), поки очікуєте на результати діагностичних тестів
- Проведіть забір зразків з верхніх дихальних шляхів для тестування на віруси за допомогою ПЛР РЧ. Зразки з нижніх дихальних шляхів можуть бути корисними, якщо зразки з верхніх дихальних шляхів не допомогли встановити діагноз, чи якщо є підозра на зоонозний чи новий респіраторний вірус



Вдячність

Співавтори

Dr Cheryl Cohen, National Institute for Communicable Diseases (NICD), Johannesburg, South Africa

Dr Shabir Madhi, University of the Witwatersrand, Johannesburg, South Africa

Dr Niranjana Bhat, Johns Hopkins University, Baltimore, USA

Dr Tim Uyeki, Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, USA

Dr Fred Hayden, University of Virginia, USA

Dr Owen Tsang, Hospital Authority, Princess Margaret Hospital, Hong Kong, SAR, China Dr Leo Yee Sin,

Tan Tock Seng Hospital, Communicable Disease Centre, Singapore

Dr Janet Diaz, WHO Consultant, San Francisco CA, USA

Dr Vu Quoc Dat, Hanoi Medical University and National Hospital of Tropical Diseases, Hanoi, Viet Nam

Dr Natalia Pshenichnaya, Rostov State Medical University, Russian Federation