Угроза пандемии гриппа. Перспективы лечения и профилактики

Закономерности эпидемического процесса при гриппе в настоящее время:

- снижение частоты напряженных эпидемий гриппа с нарастанием активности прочих респираторных вирусов;
- одномоментная циркуляция вирусов гриппа разных серотипов: А (H3N2), А (H1N1) и В;
- одномоментная циркуляция разных штаммов вирусов гриппа одного и того же серотипа (новые штаммы не вытесняют из циркуляции предыдущие);
- наиболее частое, чем раньше, подключение к эпидемическим событиям штаммов вируса гриппа В.

Не исключена возможность появления в ближайшее время нового (шифтового) варианта вируса гриппа, способного коренным образом изменить эпидемиологическую ситуацию.

Признаками гриппозной пандемии:

- Глобальное распространение в течение 1-2 лет.
- Весенне-летняя первичная волна.
- Поражение всех возрастных групп населения.
- Низкий уровень, а чаще – отсутствие популяционного иммунитета.
- Постепенное вытеснение вируса-предшественника.
- Повышение заболеваемости в 3-4 раза в сравнении с текущими эпидемиями.
- Повышенная частота клинически тяжелых форм инфекции, осложненных пневмониями.
- Повышение смертности в 5-10 раз.
- Существенные экономические затраты.

Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ)

прогнозирует появление в ближайшие годы нового антигенного варианта вируса гриппа, что может привести к развитию

крупной пандемии гриппа

с 4-5 кратным. ростом заболеваемости

5-10 кратным ростом смертности.

ВОЗ определила ситуацию по гриппу как межпандемическую (по новой классификации).

План по борьбе с гриппозной пандемией «Повышение готовности к пандемическому гриппу и реагирования на него»

(принят резолюцией 58 Сессии Всемирной ассамблеи здравоохранения п.13.9 от 23.05.2005)

Межпандемический период

Фаза 1

Не зарегистрированы случаи заболеваний вызванные новым гриппозным вирусом у людей. Вызывавший заболевание у людей вирус гриппа может обнаруживаться у животных. Если обнаруживается у животных, риск передачи людям или заболевания людей считается низким.

Приоритетные задачи органов здравоохранения

Усиление готовности по борьбе с пандемией гриппа на глобальном, региональном, национальном и субнациональном уровнях

Фаза 2.

Не зарегистрированы случаи заболеваний у людей, вызванных новым подтипом вируса. Однако подтип, циркулирующий у животных, с достаточной вероятностью может вызвать заболевания людей.

Приоритетные задачи органов здравоохранения

Минимизировать риск передачи людям; если передача случиться быстро выявлять и сообщать

План по борьбе с гриппозной пандемией (продолжение):

ПЕРИОД УГРОЗЫ ПАНДЕМИИ

Фаза 3.

Зарегистрирован(ы) случай(и) заражения людей новым подтипом, но нет передачи вируса от человека к человеку или, в очень редких случаях, передача происходит среди близких контактов.

Приоритетные задачи органов здравоохранения

Уверенная быстрая характеристика нового подтипа вируса, раннее выявление случаев, уведомление и адекватный ответ при выявлении новых заболеваний

Фаза 4

Небольшой(ие) очаг(и) с редкой передачей вируса от человека человеку и локальное распространение. Предполагается, что вирус недостаточно адаптирован к человеку.

Приоритетные задачи органов здравоохранения

Удержать новый вирус в пределах очага или задержать его распространение, чтобы иметь время на проведение противоэпидемических мероприятий, включая разработку вакцины

Фаза 5

Увеличивающийся(еся) очаг(и), передача от человека к человеку локальна, вирус адаптирован к человеку, но еще не является полностью передаваемым (значительный риск пандемии)

Приоритетные задачи органов здравоохранения

Максимизировать усилия по ликвидации очагов или задержанию передачи до прекращения пандемии, использовать время для проведения противоэпидемические мероприятия

План по борьбе с гриппозной пандемией (окончание):

Период пандемии

Фаза 6

Пандемия : увеличивающаяся и продолжающаяся передача вируса среди всего населения

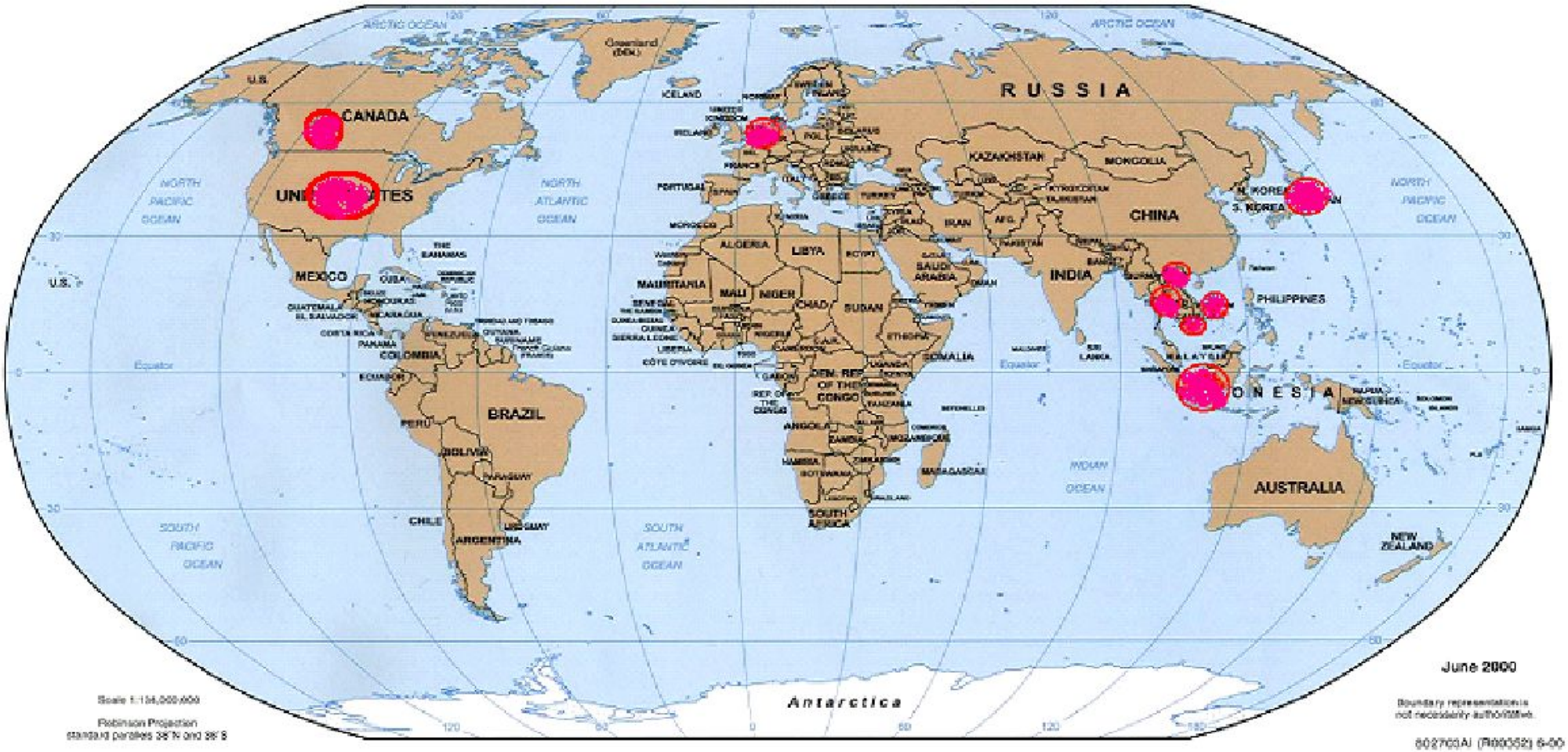
Приоритетные задачи органов здравоохранения

Минимизировать потери от пандемии

Массовые эпизоотии, вызываемые высоко патогенными вирусами «птичьего» гриппа в 2003 (декабрь) – 2004 гг.

- Нидерланды – A(H7N7)
- Пакистан – A(H7), A(H9)
- США - A(H7N2), A(H7N3), A(H5N2)
- Канада - A(H7N3)
- Таиланд - A(H5N1)
- Вьетнам - A(H5N1)

Эпидемические проявления заболевания гриппом людей вызванных вирусом A(H5N1)



Канада, США, Нидерланды, Япония, Вьетнам, Таиланд, Сингапур, Индонезия

С 1997 года вирусы гриппа птиц H5N1, H7N7 и H9N2

в результате мутаций резко изменили свои биологические свойства и приобрели способность не только преодолевать хозяйский барьер с непосредственным инфицированием людей (минуя промежуточного хозяина), но и вызывать чрезвычайно тяжелые клинические формы заболеваний, значительная часть которых заканчивается летальными исходами.

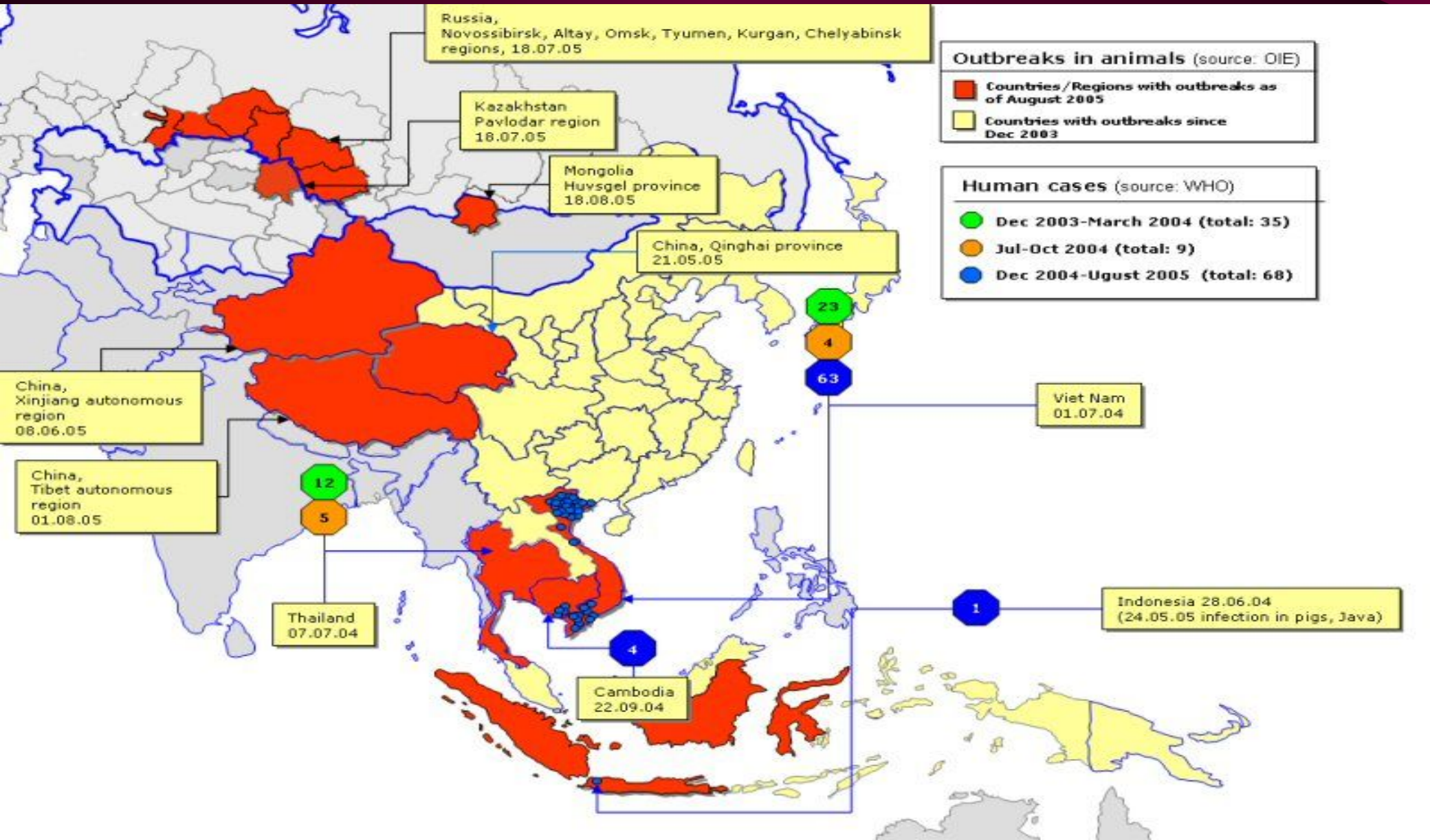
Вирус гриппа A/H5N1/ в процессе циркуляции (с 1997 г.) приобрел ряд необычных свойств:

- высокая патогенность для людей (более 50% летальность);
- способность непосредственно инфицировать людей;
- устойчивость к воздействию интерферона;
- способность вызывать гиперпродукцию провоспалительных цитокинов, сопровождающуюся развитием острого респираторного дистресс-синдрома;
- способность вызывать мультиорганные нарушения, включая поражения мозга, печени, почек и других систем.

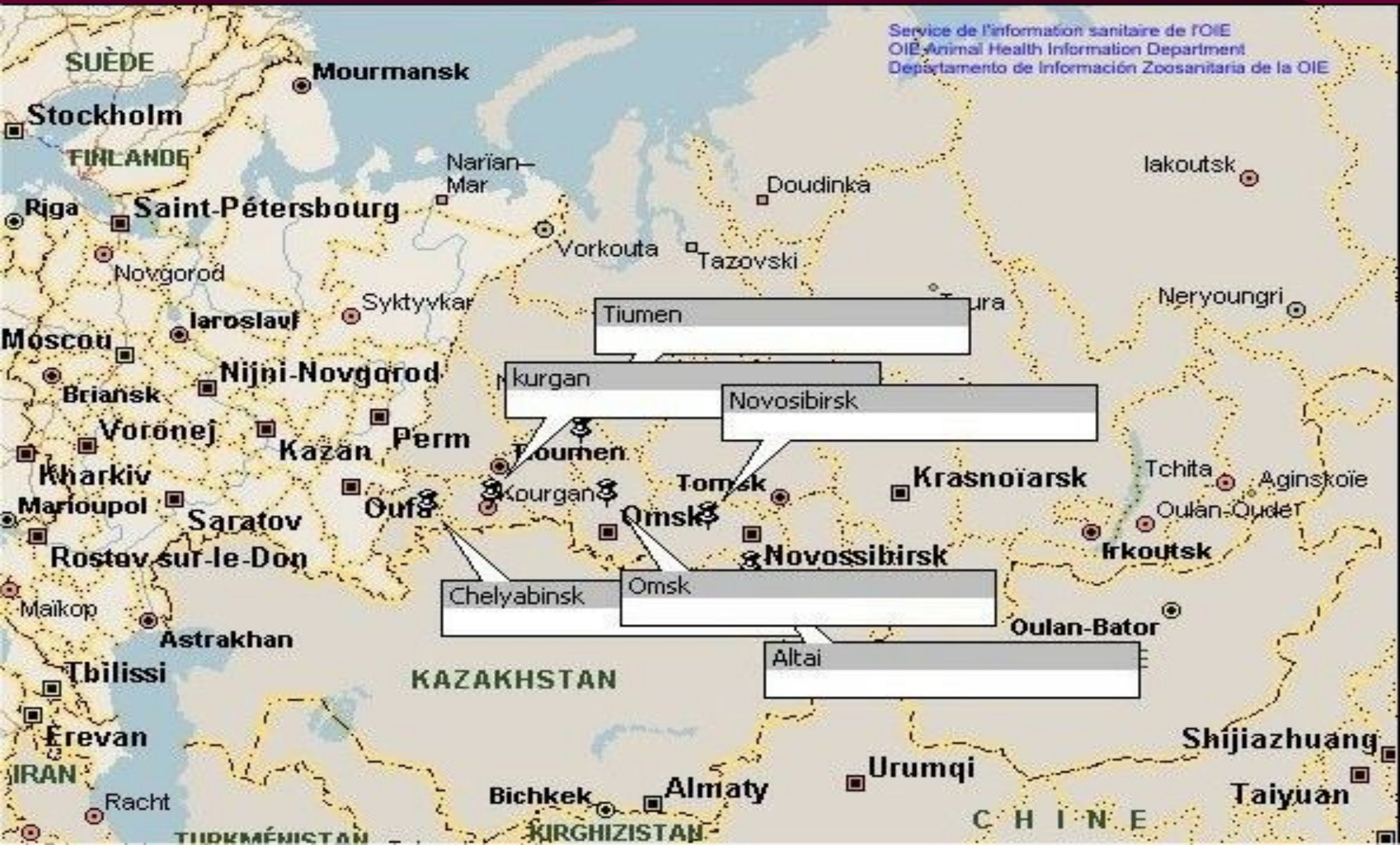
Число случаев заболевания птичьим гриппом людей

Даты	Индонезия		Вьетнам		Таиланд		Камбоджа		Всего	
	случаев	из них летальных	случаев	из них летальных	случаев	из них летальных	случаев	из них летальных	случаев	из них летальных
26.12.03-10.03.04	0	0	23	16	12	8	0	0	35	24
19.07.04-08.10.04	0	0	4	4	5	4	0	0	9	8
16.12.04- наст. вр.	1	1	63	20	0	0	4	4	68	25
Итого	1	1	90	40	17	12	4	4	112	57

Вспышки птичьего гриппа у животных (данные OIE)
Случаи заболеваний птичьим гриппом у людей (данные ВОЗ)



Птичий грипп на территории РФ



Результаты исследований, проведенные в региональной лаборатории для работы с высоко патогенными вирусами гриппа

ФГУП ГНЦ ВБ «Вектор»

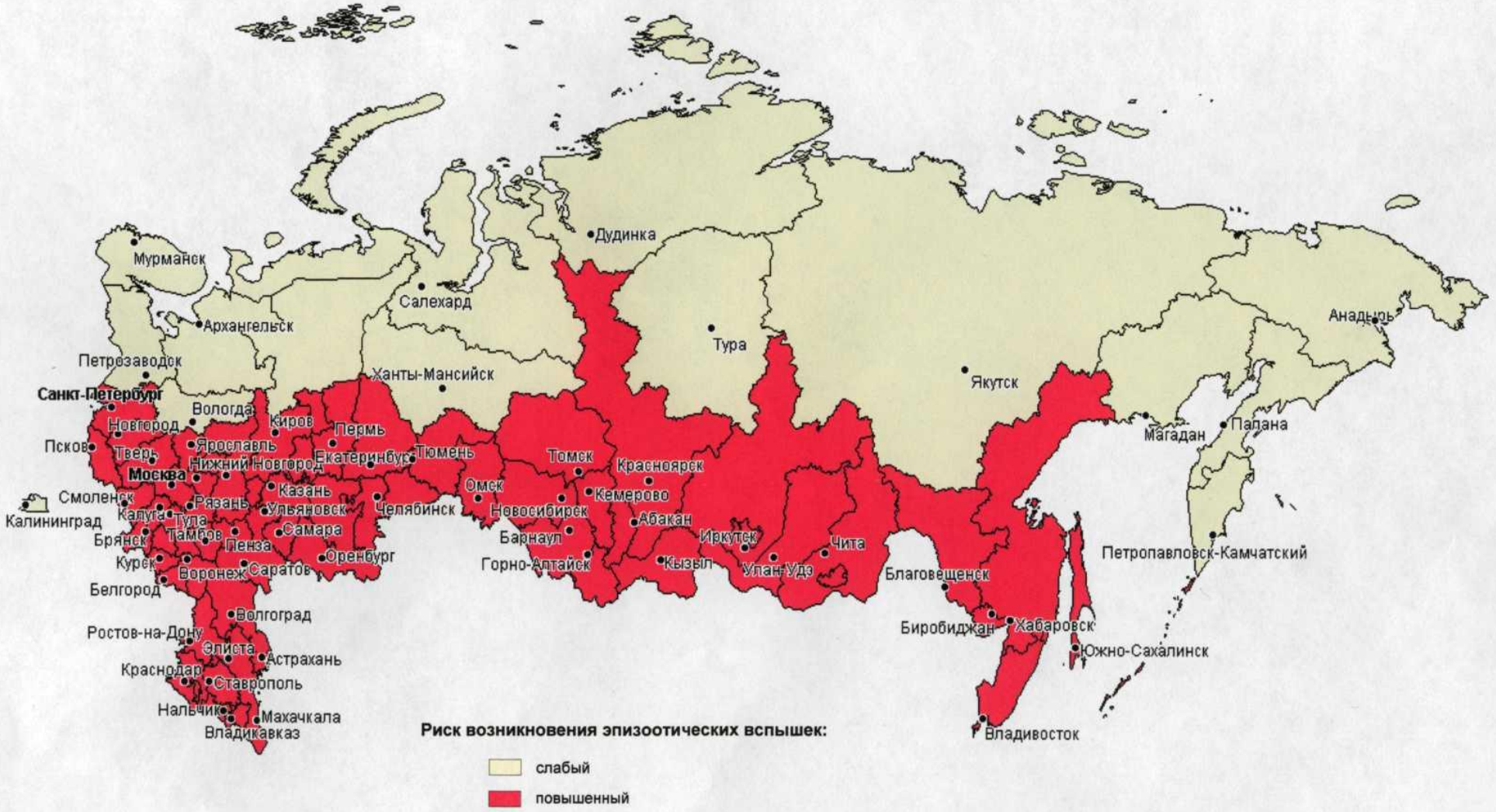
1. Образцы от погибшей птицы из с.Суздалка и из Купинского р-на Новосибирской области имеют подтип H5N1;

2. Отмечена потенциально высокая патогенность для цыплят и людей;

3. Выявлена амантадин-чувствительность исследуемых изолятов (таким образом производные амантадина можно использовать для экстренной профилактики этой инфекции среди домашних птиц и на птицефермах);

4. Изолят от индюшки из с.Суздалка наиболее близок к изолятам, выделенным от диких птиц с места весенней вспышки вируса гриппа птиц на озере Цинхай в Китае в 2005 году., к изолятам от цыпленка из Шанту, Китай, 2004 и от вороны в Осаке, Япония, 2003 года.

Зоны риска распространения гриппа птиц на территории Российской Федерации в период осенней и весенней миграций перелетных птиц



Комплекс противоэпидемических (профилактических) и ветеринарно-санитарных мероприятий, проводимый в пострадавших районах

- Созданы оперативные штабы для координации деятельности по предотвращению распространения эпизоотии птиц;
- Проведены заседания комиссии по чрезвычайным ситуациям, противоэпизоотической комиссии;
- Разработаны планы ветеринарно-санитарных мероприятий с целью локализации и ликвидации очагов падежа птицы;
- Издан ряд распорядительных документов по субъектам Российской Феджерации;
- Введены режимы ветеринарного карантина в пораженных эпизоотией населенных пунктах;
- Запрещен вывоз из частных подворий за пределы населенных пунктов продуктов птицеводства, живой птицы, кормов;
- Предусмотрено уничтожение всех видов домашней птицы в пострадавших населенных пунктах бескровным методом с соблюдением правил безопасности;
- В ряде регионов разработан механизм компенсационных выплат населению пострадавших сел за уничтоженную птицу;
- Проводятся подворные обходы в населенных пунктах, где зарегистрирован падеж птиц с целью раннего выявления заболевших;
- Выделен дополнительный медицинский персонал, усилен надзор за водоснабжением и продуктами питания, реализуемых населению;
- Специалистами ТУ Роспотребнадзора осуществляется контроль за соблюдением техники безопасности, обеспечением средствами защиты лиц, принимающих участие в утилизации забиваемой и павшей птицы, проведением комплекса дезинфекционных мероприятий в целях предотвращения возможного инфицирования;
- Ведется активная разъяснительная работа с населением о мерах профилактики заражения.

Нормативно-методические документы Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека

- Постановление Главного государственного санитарного врача РФ от 11.08.2005г. № 20 «Об усилении мероприятий по профилактике гриппа птиц»;
- Методические рекомендации «Критерии расчета запаса профилактических и лечебных препаратов для субъектов Российской Федерации на период пандемии гриппа»,
- Методические рекомендации по защите людей, контактирующих с инфицированной птицей и участвующих в массовом забое животных, потенциально инфицированных вирусами гриппа птиц,
- Рекомендации по клинике, дифференциальной диагностике и лечению птичьего гриппа» (разработаны НИИ гриппа РАМН и Минздравсоцразвития России);
- Информационно-аналитические письма: «О мерах по защите населения, проживающего в эпизоотически неблагоприятных по гриппу районах», «О мероприятиях по профилактике гриппа птиц», письмо «Об усилении надзора за птицеводческими и птицеперерабатывающими предприятиями» (совместное с Федеральной службой по ветеринарному и фитосанитарному надзору) и др.

Приоритетные блоки плана по подготовке к предстоящей пандемии :

- **Мониторинг циркулирующих вирусов среди популяции человека, домашних и диких животных.**
- **Разработка современных методов выделения, диагностики и идентификации вирусов гриппа.**
- **Проверка (по отношению к вирусам гриппа) и производство антивирусных препаратов (ремантадин, тамифлю).**
- **Получение кандидатов в вакцинные штаммы и налаживание производства вакцины из пандемических штаммов.**
- **Готовность служб здравоохранения к функционированию в условиях пандемии.**

В Российской Федерации разработан *«Региональный план подготовки к гриппозной пандемии».*

Основная задача :

- **повышение готовности местных органов здравоохранения к появлению и пандемическому распространению новых высокопатогенных вирусов гриппа и предотвращению (или снижению) ущерба здоровью населения и экономике региона.**

Птичий грипп (эпидемиология)

Источники инфекции:

- Больные домашние птицы:

-куры, цыплята, утки[x]

- Дикие водоплавающие и околоводные птицы.

[x]наиболее опасны в эпидемиологическом отношении внутренности больных птиц – в замороженном инфицированном мясе птиц, в яйцах вирус сохраняется около 1 года. Достаточная термическая обработка легко убивает вирус.

Птичий грипп (эпидемиология)

Механизм передачи инфекции:

- Фекально-оральный.

Пути передачи инфекции:

- ***Пищевой*** – при поедании мяса больных птиц, не подвергнутых или с недостаточной термической обработкой;
- ***Контактный*** – при разделки тушек больных птиц;
- ***Водный*** – при купании в водоемах, загрязненных фекалиями больных птиц.

Птичий грипп у человека (клиника)

- **Инкубационный период:**

-от 1 до 7 дней;

-в среднем 2-3 дня.

- **Начало:**

-острое.

Птичий грипп у человека (клиника)

- Симптомы типичной гриппозной интоксикации (слабость, недомогание, озноб, жар, головная боль, ломота в мышцах и суставах, снижение аппетита, нарушение сна);
- Лихорадка гиперпиретическая постоянного типа,;
- симптомы острого респираторного заболевания (характерно поражение нижних отделов дыхательных путей, пневмония).

Птичий грипп у человека (клиника)

- Проявления пантропизма вируса птичьего гриппа:

-поражение глаз (конъюнктивит);

-поражение сердца (миокардит);

-поражение почек (креатининемия, ОПН – 30%);

-поражение печени (трансаминаземия, гепатит)

-поражение нервной системы (менингит, энцефлит, менингоэнцефалит).

Птичий грипп у человека (клиника)

- Проявление пантропизма вируса птичьего гриппа – изменение со стороны крови:

-лейкопения (< 1,0 10^9/л);

-лимфопения;

-тромбоцитопения.

Диагностика птичьего гриппа

- Учет клинических данных

-острое начало;

-гиперпиретическая лихорадка;

-преобладание поражения нижних дыхательных путей (пневмония);

-диарея;

-поражение нереспираторных органов.

Диагностика птичьего гриппа

- Учет эпидемиологических данных:

-наличие сообщений о вспышках птичьего гриппа в регионе проживания среди популяции животных (г.о. птиц) или случаев падежа домашней птицы;

-контакт с больным, у которого подтверждено инфицирование вирусом гриппа за 7 дней до появления первых клинических признаков;

-контакт с больным ОРЗ неясной этиологии, в т.ч. закончившимся летально, за 7 дней до появления первых клинических признаков;

-указание больного о выезде в страну (регион), где имеются сообщения о вспышках птичьего гриппа;

-учет профессионального риска инфицирования.

Лабораторная диагностика птичьего гриппа

Методы детекции вируса в респираторных секретах и других клинических образцах:	Ретроспективная диагностика по приростам титров антител в парных сыворотках:
Выделение вируса на клетках MDCK или куриных эмбрионах (>48 час)	Метод микронейтрализации – при использовании штамма из очага заболеваний необходимо соблюдение режима BSL3 (96 час)
Выявление нуклеопротеина вируса гриппа А с использованием иммунохроматографической или мембранной технологии ИФА (0,5 час)	РСК – для всех подтипов вируса гриппа, не идентифицирует грипп Н5 (24-48 час)
Выявление нуклеопротеина вируса гриппа А методом иммунофлуоресценции (2 час) и при положительном результате специфическое определение Н1, Н3 и Н5 антигенов (2час)	Вестернблот с рекомбинантным Н5, экспрессируемым бакуловирусом, для подтверждения наличия нейтрализующих антител к компоненту Н5
ОТ-ПЦР к М гену (для всех подтипов вируса гриппа) и при положительном результате субтипоспецифическая детекция генов Н1, Н3 и Н5 (>24 час). Real time PCR (0,5-1 час).	РТГА (не всегда эффективный тест индикации антител к последним изолятам Н5N1)

Диагностика птичьего гриппа (сложности)

1. *Отсутствие специфических симптомов у птичьего гриппа;*

2. *Во время вспышки 1997 года анализ ингибирования гемагглютинации (РТГА), стандартный для серологического определения инфекции гриппа у человека, показал низкую чувствительность при определении антител к вирусу птичьего гриппа.*

Лечение больных птичьим гриппом

1. *Режим – стационарный (больные могут быть выписаны из стационара не ранее 7 дня нормализации температуры тела);*

2. *Диета – 2 (в острый период), 15 (в период реконвалесценции);*

3. *Специфическая терапия (противовирусная, + антибактериальная – при пневмониях);*

4. *Патогенетическая терапия.*

Лечение больных птичьим гриппом (специфические препараты)

1. Производные адамантана:

Ремантадин, альгирем, амантадин

2. ***Ингибиторы активности нейраминидазы:***

Озельтамивир – тамифлю, занамивир - реленза.

3. Препараты интерферона (ИФН) и их индукторы:

Гриппферон, виферон, реаферон, амиксин, циклоферон, неовир, кагоцел, ларифан, ридостин

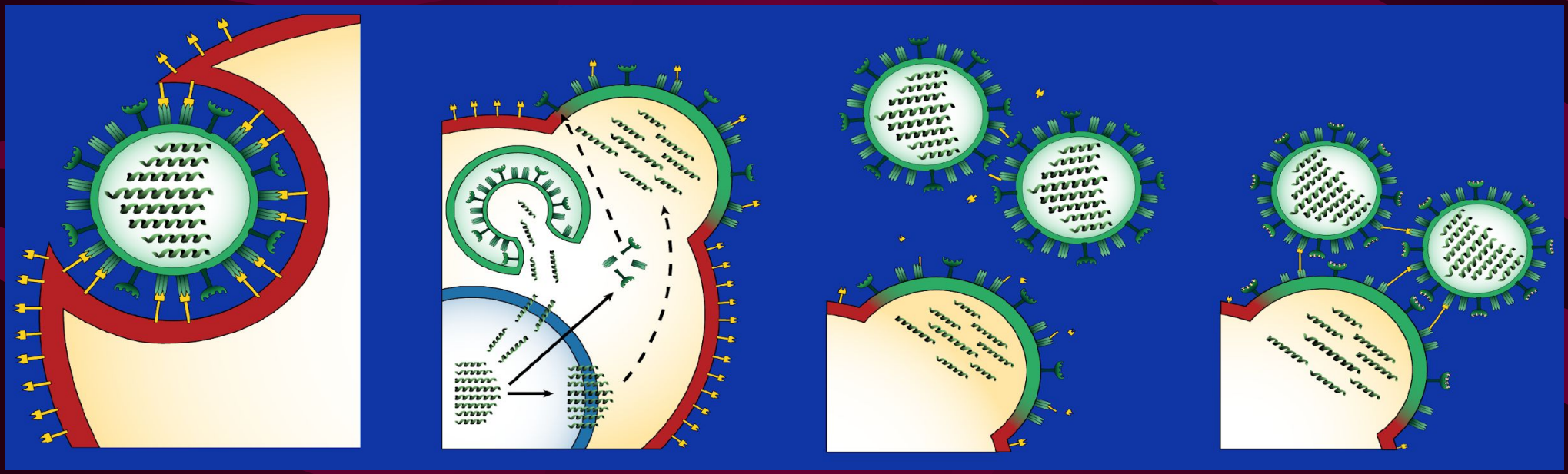
Ингибиторы нейраминидазы – новое поколение антивирусных препаратов

Вирус проникает в клетку

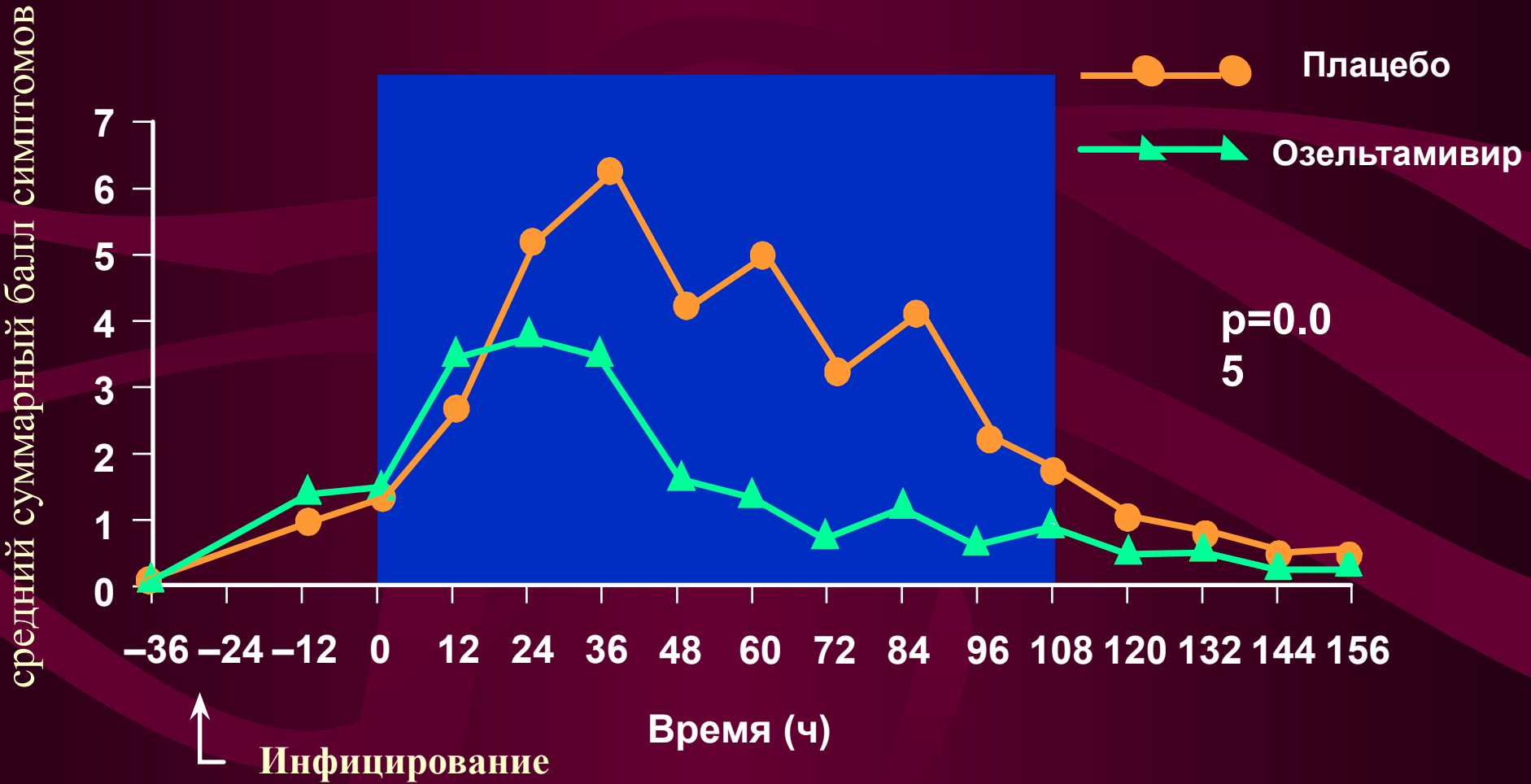
Репликация РНК

Нейраминидаза необходима для выхода новых вирусов из клетки

Ингибиторы NA снижают выход потомства и инфицирование новых клеток

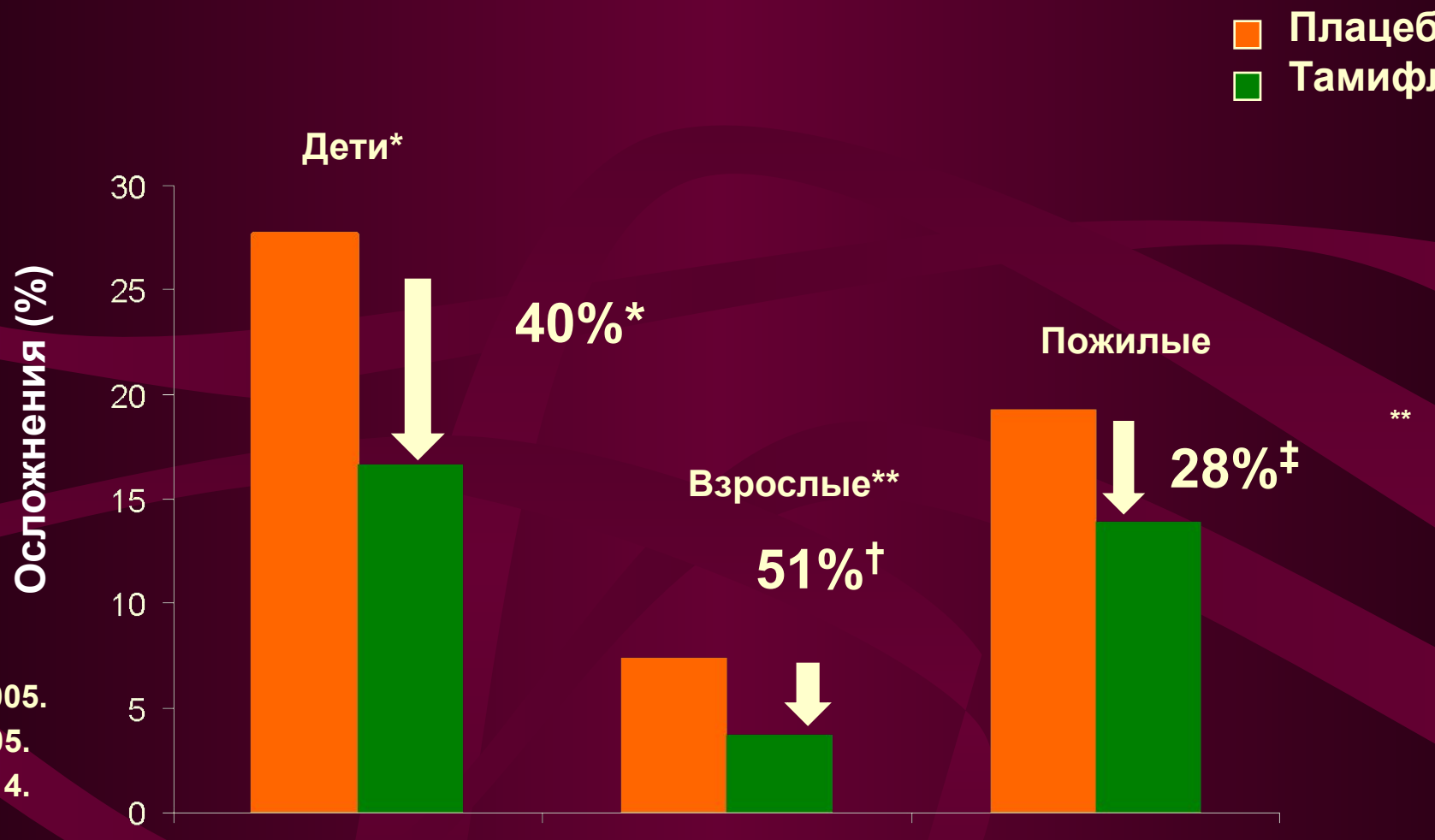


Лечение озельтамивиром (тамифлю): симптомы



Hayden *et al.* 1999a

Снижение частоты вторичных осложнений от гриппа в различных возрастных группах



*P = 0.005.
†P = 0.05.
‡P = 0.14.

* Whitley RJ *et al*. 2001
** Wood M *et al*. 2001

Результативность лечения озельтамивиром

- Пероральный прием озельтамивира эффективен в лечении гриппа у взрослых

  -- продолжительность заболевания на 30%
  -- тяжесть симптомов гриппа на 40%
  -- частота вторичных осложнений на 50%

- Пероральное лечение озельтамивиром в целом переносится хорошо

Профилактика птичьего гриппа (основные направления)

1. *Элиминация вируса A H5N1 из популяции домашних птиц – задача ветеринарной службы:*

-уничтожение птиц в эпизоотическом очаге;

-заключительная дезинфекция очага;

-карантинные меры.

Профилактика птичьего гриппа (основные направления)

2. Предупреждение заболеваний среди людей в эпизоотических очагах -своевременное выявление зараженных ПГ людей:

-раннее выявление и обследование больных с необычной и тяжелой клиникой ОРЗ, случаев смерти от ОРЗ неясной этиологии, больных с ОРЗ из очагов эпизоотии или контактировавших с больной птицей;

-санитарно-просветительская работа;

-подворные обходы;

-серологический контроль на наличие антител к вирусу гриппа птиц среди работников птицеводческих хозяйств;

-ношение специальной одежды;

-вакцинация инактивированными сезонными вакцинами против человеческого гриппа;

-проведение профилактики противовирусными препаратами (осельтамивир - тамифлю).

Разработка вакцин для людей против вируса гриппа A(H5N1)

Инактивированная вакцина против птичьего гриппа (Synovac Flu vaccine) для людей на основе штамма H5N1 (Sinovac Biotech Ltd. + Китайское Управление по качеству пищи и медикаментов (Chinese FDA)). Клинические испытания завершены в апреле 2004 г.

Убитая вакцина на основе штамма H5N1 птичьего вируса гриппа (Национальный Институт Аллергических и инфекционных заболеваний США (National Institute of Allergic and Infectious Diseases (NIAID), NIH, USA) - прошла успешные предварительные испытания на добровольцах возраста до 65 лет.

Рекомбинантная вакцина на основе белка M2 вируса гриппа (Компания Acambis из Кембриджа, США, при содействии и поддержке в виде лицензионного соглашения с бельгийским Институтом биотехнологии Фландрии (Flanders Interuniversity Institute for Biotechnology (“VIB")) на стадии разработки.

Компании Chiron Corporation, (Emeryville, USA), и Aventis Pasteur Inc. (Swiftwater, USA) заключили контракты с Национальным институтом здравоохранения США на **производство и клиническое испытание вакцин, основанных на вирусе гриппа птиц подтипа H5N1.** Будут использовать штамм вируса гриппа птиц H5N1, выделенный у вьетнамского пациента в феврале 2004 года.

Кандидатная генноинженерная вакцина разрабатывается в лаборатории д-ра Р. Уэбстера (St. Jude Children's Research Hospital in Memphis, Tennessee, USA) на основе H5N1-штамма вируса гриппа птиц, выделенного во Вьетнаме. Кандидатная прототипная вакцина уже прошла предварительные испытания на эффективность, генетическую стабильность и антигенную гомогенность; ведется подготовка к клиническим испытаниям.

Перспективы разработки вакцины против гриппа A(H5N1) в Российской Федерации

Основа:

реассортант вируса A/Вьетнам/1194/2004(H5N1) и PR8 (получен методом обратной генетики)

Этапы:

- Выпуск «пилотных» серий моновакцины

- Использование производственных мощностей ГУП «Иммунопрепарат», г. Уфа.

Резолюция 58-ой Всемирной Ассамблеи Здравоохранения

1. Разработать (откорректировать) и претворить в жизнь национальные планы обеспечения готовности к пандемическому гриппу;
2. Укреплять национальный потенциал в области эпиднадзора и лабораторий в связи с гриппом у человека и зоонозным гриппом;
3. Расширить охват вакцинацией всех групп населения высокого риска, что позволит обеспечить бóльшие глобальные мощности по производству вакцин во время пандемии гриппа;
4. Рассмотреть вопрос о создании национального потенциала по производству вакцин против гриппа или вести работу с соседними государствами по выработке региональных стратегий производства вакцин;
5. Обеспечить быстрое и прозрачное представление докладов о вспышках человеческого или зоонозного гриппа региональным бюро ВОЗ, а также Продовольственной и сельскохозяйственной Организации Объединенных Наций, Международному бюро по эпизоотиям и соседним странам и облегчать быстрый обмен клиническими образцами и вирусами через Глобальную сеть ВОЗ по эпиднадзору за гриппом;

Резолюция 58-ой Всемирной Ассамблеи Здравоохранения

6. Информировать работников медико-санитарной помощи и широкие слои населения о потенциальной угрозе пандемии гриппа, осуществлять обучение населения эффективным методам гигиены;
7. Укреплять связи и сотрудничество между национальными медицинскими, сельскохозяйственными и иными соответствующими органами в целях подготовки, в том числе путем мобилизации ресурсов, к вспышкам высоко патогенного птичьего гриппа и совместного реагирования на них;
8. Оказывать поддержку международной программе исследований с целью сокращения распространения и воздействия вирусов пандемического гриппа, разработки более эффективных препаратов и продвижения среди различных групп населения, особенно людей с иммунологической недостаточностью, таких как ВИЧ-инфицированные и больные СПИДом, мер политики и стратегий вакцинации в тесной консультации с соответствующими общинами;
9. Содействовать, укреплению программ ВОЗ, двусторонних страновых мероприятий и иных международных усилий с целью подготовки к пандемическому гриппу;
10. Во время глобальной пандемии принимать все необходимые меры для обеспечения своевременных и адекватных поставок вакцин и антивирусных препаратов.

Спасибо за внимание!