



Лабораторная диагностика социально-значимых инфекционных заболеваний

***Профессор кафедры биохимии и молекулярной
биологии с курсом клинической лабораторной
диагностики СибГМУ,
доктор мед. наук Т.Т. Радзивил***

Причины роста инфекционной заболеваемости

- **Дестабилизация социально-экономических условий жизни населения**
- **Ослабление иммунопрофилактики**
- **Возрастание роли условно-патогенных микроорганизмов (ЦМВ, токсоплазма, микоплазма, герпеса и др.)**
- **Появление новых, ранее неизвестных болезней («emerging»), которые характеризуются высокой летальностью (болезнь легионеров, геморрагические лихорадки, СПИД и др.)**

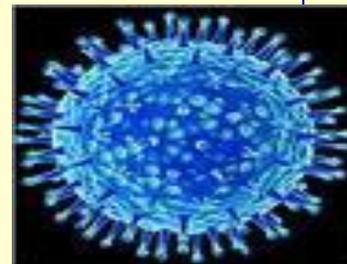
ВОЗ

**Новые инфекции
emerging**

**Вновь появившиеся
инфекции
reemerging**

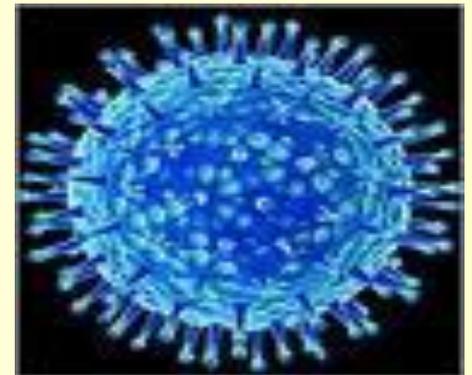
**Вирусные
гепатиты, ВИЧ-
инфекция, болезнь
легионеров,
церсинеоз, болезнь
Лаима, атипичная
пневмония, птичий
грипп, губчатый
энцефалит коров,
геморрагические
лихорадки**

**Дифтерия, сифилис,
сыпной тиф,
туберкулез**



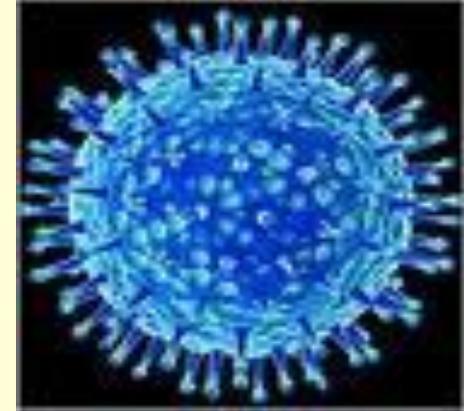
Группы инфекций

- **Инфекции, вызывающие высокую смертность среди детей (корь, малярия)**
- **Инфекции, склонные к эпидемическому распространению (чума, оспа)**
- **Распространенные инфекции, передаваемые половым путем**



**Перечень социально-значимых заболеваний
(постановление правительства РФ №715 от
01.12.2004г.)**

- **Туберкулёз**
 - **ИППП**
 - **Гепатит В**
 - **Гепатит С**
 - **ВИЧ**
- **Злокачественные новообразования**
 - **Сахарный диабет**
 - **Психические расстройства**
 - **Болезни, характеризующиеся
повышенным кровяным давлением**



Перечень заболеваний, представляющих опасность для окружающих

- ВИЧ

- Вирусные геморрагические лихорадки

- Гельминтозы

- Гепатит В

- Гепатит С

- Дифтерия

- ИППП

- Лепра

- Малярия

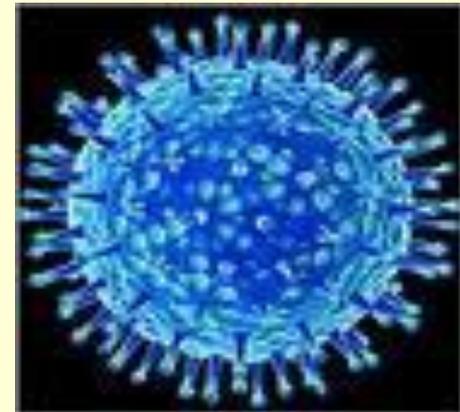
- Педикулез

- Сап

- Сибирская язва

- Холера

- Чума



ТОРС, атипичная пневмония, SARS

- **Первый случай этого заболевания был зафиксирован в *ноябре 2002 г.* в китайской провинции Гуандун**
- **Возбудителем атипичной пневмонии является коронавирус ТОРС (SARS-CoV), *новый вид коронавирусов***
- **Уровень смертности от ТОРС - около *10%***
- **Последний случай заболевания ТОРС был зафиксирован *в июне 2003***
- **Всего было отмечено *8437* случаев заболевания, из которых *813* закончились летальным исходом**

ТОРС, атипичная пневмония

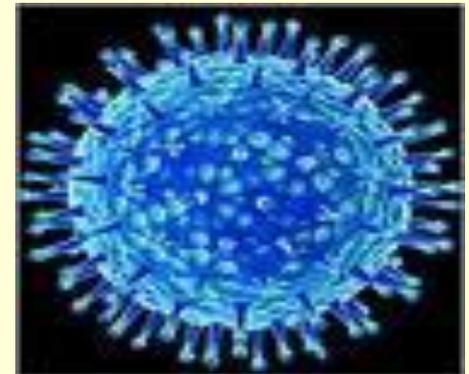
- **Произошёл «перескок» вируса от животных к человеку**
- **Пальмовые *цветты* и енотовидные собаки являются природными резервуарами коронавируса, которые родственны для коронавируса человека**
- **Появление высокопатогенного для человека *ТОРС-коронавируса в Китае*, возможно связано с употреблением в пищу мяса этих экзотических животных**
- **Появление метапневмовируса связывают также с мутациями какого-либо вируса животных**
- **Новые вирусы появились в результате привлечения человеком новых животных в пищу, либо в качестве домашних любимцев**
- **И на этом история появления новых вирусов, наверняка не кончается**

ТОРС, атипичная пневмония

- **Короновирусы - РНК-содержащие вирусы, имеющие периферические короноподобные выросты**
- **У животных короновирусы вызывают достаточно серьёзные заболевания**
- **Наиболее популярной теорией возникновения ТОРС-АКВ у человека является спонтанная мутация короновируса, патогенного для животных**
- **Источник возбудителя - больной ТОРС, а не животное**
- **Механизм передачи - аэрозольный (воздушно-капельный и воздушно-пылевой)**

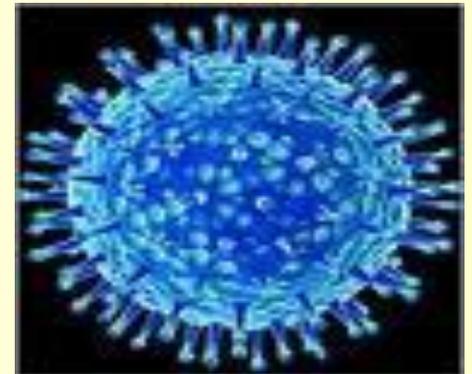
Факторы, способствующие передаче вируса

- **Искусственная вентиляция легких (ИВЛ)**
- **Пожилой возраст**
- **Низкий социальный статус**
- **Длительный контакт с источником инфекции**



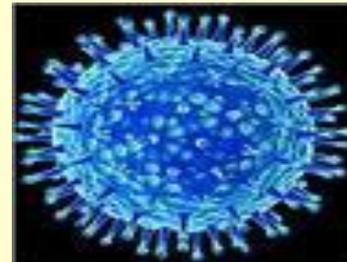
ТОРС-инфекция

- **Инкубационный период длится от 2-7 дней, может пролонгироваться до 10 дней**
- **Клиника:**
- **повышение температуры тела до 38.0° и выше, иногда с ознобом**
- **респираторный синдром (першение в горле, сухой кашель, диспноэ, ринит)**
- **миалгии, потливость**
- **головная боль**
- **тошнота, рвота, диарея**
- **боли в грудной клетке**



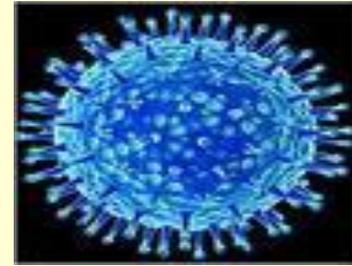
Устойчивость вируса в окружающей среде

- **Максимальный срок, на протяжении которого вирус вне организма способен вызывать заболевание, минимум 96 ч.**
- **Вирус чувствителен к действию ультрафиолетовых лучей, высоким температурам**
- **Данных об устойчивости вируса недостаточно**
- **Учитывая наличие 4 штаммов, не исключено, что они будут иметь некоторые особенности**
- **В дальнейших исследованиях будут определены сроки выживания ТОРС-АКВ на различных поверхностях и чувствительность к дезинфектантам**



Лабораторная диагностика ТОРС-инфекции

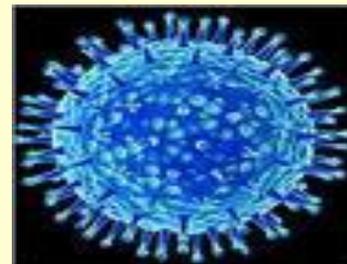
- **Молекулярные тесты - ПЦР с обратной транскриптазой (высокоспецифичный, но слабочувствительный тест)**
Отрицательный результат не исключает ТОРС
- **Серологические тесты - иммуноферментный анализ (определение уровней IgM и IgG в плазме крови)**
- **Непрямая реакция иммунофлюоресценции (определение содержания IgM)**
- **Выделение вируса в клеточной культуре**



Диагностические критерии при подозрении на ТОРС-инфекцию (ВОЗ)

Вероятный случай ТОРС

- **наличие тяжёлого респираторного синдрома неизвестной этиологии**
- **контакт с лицами с подозрением на ТОРС**
- **пребывание в регионе эпидемии**
- **лабораторные критерии - могут быть подтверждающими, отрицательными, неопределёнными**



Контроль за распространением ТОРС-инфекции (ВОЗ)

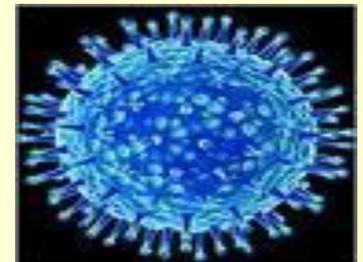
- **Стандартные меры предосторожности
- гигиена рук**
- **Использование халатов, защитных
очков, перчаток при непосредственном
контакте с больным подозрительным на
ТОРС-инфекцию**
- **Меры по ограничению воздушно-
капельного распространения инфекции -
отрицательное давление в комнатах,
где находятся пациенты, использование
одноразовых респираторов**

ТОРС-инфекция

- **Мировому сообществу удалось добиться первой победы над эпидемией ТОРС**
- **Главные условия победы над эпидемией ТОРС очевидны - это создание эффективной вакцины, разработка высокоспецифичных и чувствительных диагностических тестов и прерывание цепочки передачи инфекции**

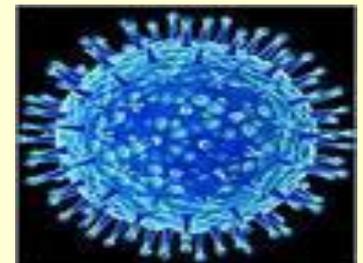
Грипп

- **Грипп был известен еще во времена Гиппократа, название "инфлуэнца" это заболевание получило в XIV веке от итальянского "Influenza di Fredo"**
- **В России ежегодно заболевают гриппом 10 % населения, а прямые медицинские расходы от ежегодных эпидемий обходятся обществу более, чем в 10 млрд. рублей**



Грипп

- **Первое описание гриппа было сделано Жюсье в 1729 г.**
- **В 1768 г. Вольтер писал: "Продвигаясь по планете, грипп прошел через нашу старую Сибирь и оставил след на моем дряхлом и худом лице".**
- **Подмеченная Вольтером закономерность сохраняется и по сей день - основным "поставщиком" гриппа для европейских стран остается Азия**

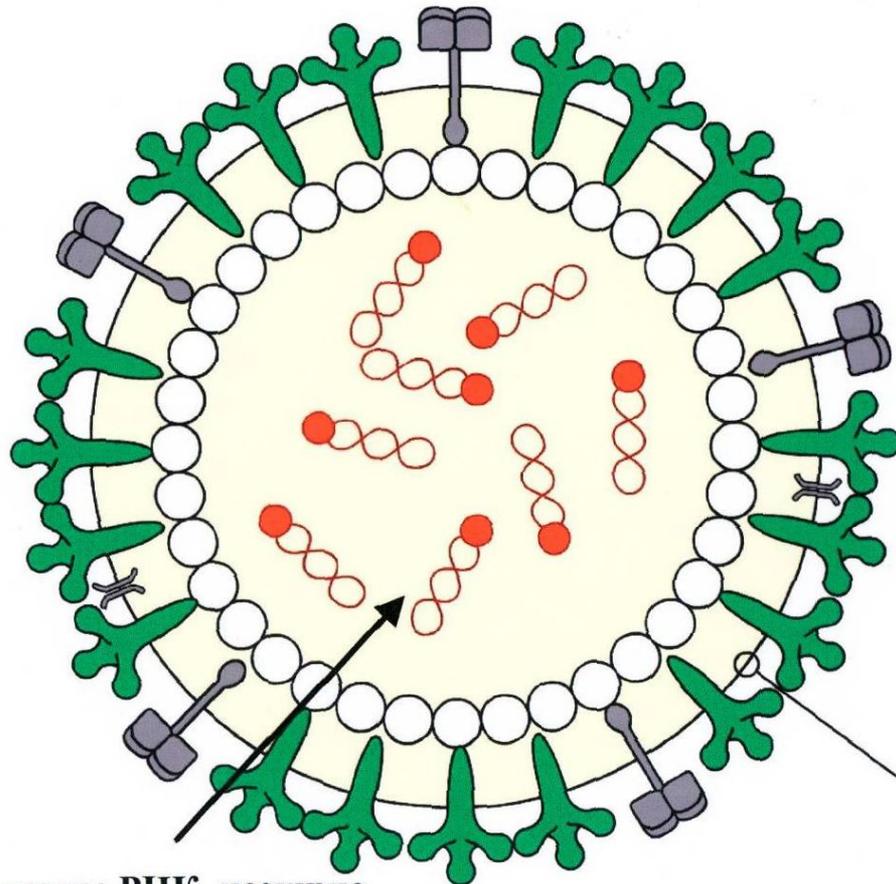
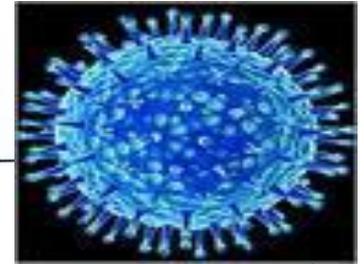


Год	Время циркуляции	Тип вируса	Название	Летальность в США	Комментарии
1889	28 лет	H3N?	-	высокая	В Европе летальность около 360 млн
1918	39 лет	H1N1	Spanish, swine	548 000	Источник –птицы. В Европе летальность около 24 млн
1957	11 лет	H2N2	Asian	86000	Источник –птицы
1968	До настоящего времени	H3N2	Hong-Kon_g	34000	Источник –птицы
1977	До настоящего времени	H1N1	Russia	незначительно	Соответствует ранее циркулировавшему вирусу
	До				

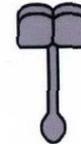
Грипп

- **Вирус гриппа – РНК-содержащий вирус.** Относится к семейству *Orthomyxoviridae*, которое включает роды *Influenza A, B, C*
- Дальнейшее деление проводится согласно подтипам (серотипам) поверхностных белков **гемагглютинина (HA)** и **нейраминидазы (NA)**
- В настоящее время известно 16 подтипов HA и 9 подтипов нейраминидазы - NA
- Выявлено более 2000 вариантов вируса гриппа, различающиеся между собой антигенным спектром
- Эпидемическое значение для людей имеют вирусы, содержащие три подтипа HA - **(H1, H2, H3)** и два подтипа NA **(N1, N2)**

Вирус гриппа



Гемагглютинин



Нейраминидаза (NA)



M2 протеин



M1 протеин

Реактогенные белки, связанные с побочными эффектами

Липидная мембрана

Сегменты РНК, несущие генетическую информацию

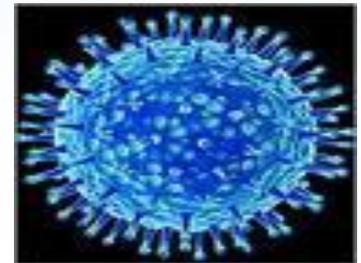
Серотипы вирусов гриппа

серотип А – идентифицирован в 1933 г.

dr.Smith, Lawdley, Andrews

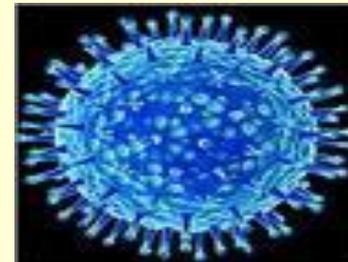
серотип В – идентифицирован в 1940 г.

серотип С – идентифицирован в 1947 г.



Серотипы вируса гриппа

- **Серотип А** – вызывает самые **тяжелые формы гриппа**
- **Серотип В** - более опасный, он часто **вызывает эпидемии регионального масштаба**
- **Серотип С** - самый безобидный, **болезнь протекает легко и без осложнений**



Серотипы вируса гриппа

- **Всемирные эпидемии вызываются вирусами гриппа А**
- **Эпидемии гриппа, вызванные серотипом А, возникают примерно каждые 2-3 года**
- **Эпидемии гриппа, вызванные серотипом В - каждые 4-6 лет**
- **Серотип С не вызывает эпидемий, только единичные вспышки у детей и ослабленных людей**

Грипп

- **Пандемия** – глобальная эпидемия охватывающая большинство населения мира
- Пандемии случаются в среднем каждые 30-40 лет
- В настоящее время вирус гриппа А (H3N2) циркулирует уже более 30 лет
- Поэтому пандемия может начаться практически в любой момент

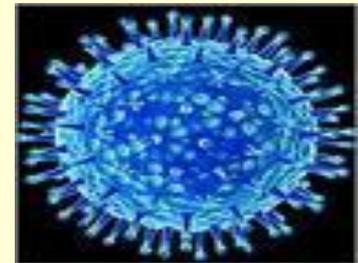
Грипп

- **Чтобы вирус стал пандемическим, он должен нести в себе помимо «человеческих» генов кусочки генома вируса гриппа животных**
- **Вирусы гриппа птиц – это тоже вирусы группы А, поэтому РНК вируса «человеческого» гриппа может меняться участками генома с РНК вируса птичьего гриппа**
- **Иногда пандемический вирус возникает в результате мутаций в вирусе гриппа птиц**

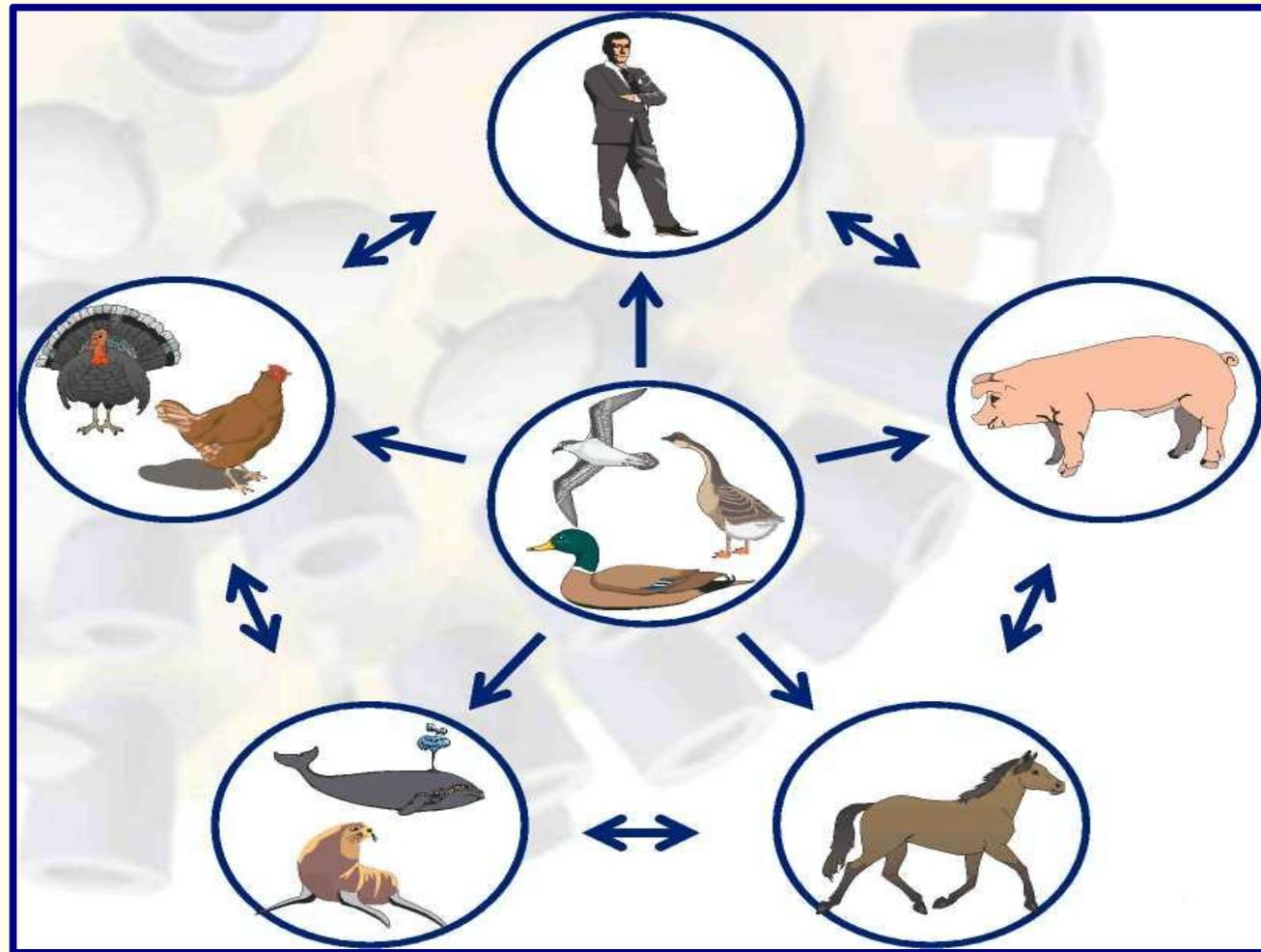
Грипп

Вирус-«химера» способен размножиться в организме человека, но антитела к нему не вырабатываются из-за наличия птичьих генов

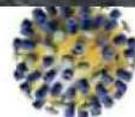
Против него оказываются бессильны все имеющиеся противовирусные вакцины



Резервуары вируса гриппа в природе







Роль НА в патогенезе ГРИППА (Schutz-Cherry S., Hinshaw V.S. 1996)

НА осуществляет прикрепление и проникновение вируса и активирует клеточный транскрипционный фактор NF- κ B, который запускает

***Синтез
цитокинов***

***Активация
молекул
адгезии***

***Синтез белков
острой фазы***

***Роль NA в патогенезе ГРИППА
(Schutz-Cherry S., Hinshaw V.S. 1996)***

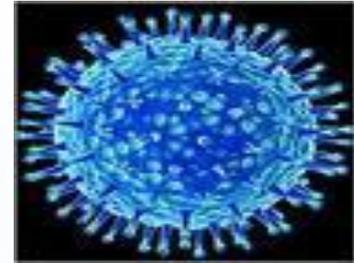
NA осуществляет

***выход вируса
из клетки***

***Быстрое
распростра-
нение
по респиратор-
ному тракту***

***Стимулирует
продукцию
моноцитами
IFN- α и IL-1
острой
фазы***

Патогенез



Инкубационный период
(в среднем 48 часов)

Стадия репродукции вируса

Вирус размножается в эпителиальных клетках верхних дыхательных путей (носоглотка, трахея, бронхи)

Стадия распространения вируса

Вирус распространяется через верхние дыхательные пути. Возможно проникновение вируса в другие органы и системы гематогенным путем (ЦНС, сердце, мышечная система)

Группы риска по осложнениям вследствие гриппа

- **Пожилые в возрасте старше 65 лет**
- **Дети, часто болеющие ОРВИ**
- **Лица с хроническими заболеваниями сс и дыхательной систем, включая БА**
- **Беременные, 2 или 3 триместр у которых совпадает по времени с сезонной эпидемией гриппа**
- **Медицинский персонал**
- **Воинские контингенты**
- **Работники сферы обслуживания, транспорта, учебных заведений**

Грипп птиц

- **Острая зоонозная инфекционная болезнь с преимущественно фекально-оральным механизмом передачи возбудителя**

Характеризуется:

- **выраженным лихорадочно-интоксикационным синдромом,**
- **поражением легких с развитием РДС**
- **высокой летальностью**

Грипп птиц – H5N1

- **Классическая чума птиц - острая инфекционная вирусная болезнь птиц, характеризующаяся поражением органов пищеварения, дыхания, высокой летальностью**
- **Природным резервуаром вируса являются мигрирующие птицы, чаще всего дикие утки. В диких популяциях птиц, в отличие от домашних, высока устойчивость к вирусу гриппа**
- **Впервые грипп птиц был выявлен в Италии более ста лет назад Эдуардо Перрончито под названием **куриный тиф****

- **1878 г.** – итальянский ветеринар

Э.Перрончито объявил о вспышке заболевания среди кур в окрестностях Турина - название «птичья чума»

- **При этой форме болезни вирус не только поражает дыхательные пути. Из-за массивных внутренних кровоизлияний эту болезнь также называют "куриная лихорадка Эбола"**
- **С 1901 г. считали, что болезнь имеет вирусную природу**
- **1955 г. – Шефер (Schafer) доказал, что вирус, вызывающий «птичью чуму» является вирусом гриппа типа А**

Грипп птиц – H5N1

- **Возбудитель гриппа птиц — РНК-содержащий вирус *Influenza virus A*, относящийся к семейству *Orthomyxoviridae*, родственен вирусу гриппа А человека и животных**
- **У вируса гриппа типа А известно 16 вариантов структуры гемагглютинина (HA1-16) и 9 нейраминидазы (NA1-9)**
- **Именно комбинации этих двух гликопротеинов и определяют подтип вируса**
- **Теоретически возможны 144 таких комбинации, 86 из которых реально обнаружены в природе**
- **Для птиц наиболее патогенны варианты **H5** и **H7****

Птичий грипп – инфекционная болезнь животных (птиц, реже свиней)

Вирусы гриппа А1:

- **16 подтипов Н (Н1-Н16)**
- **9 подтипов N (N1-N9)**



Вирусы Н5 и Н7 (низко патогенная форма)

взъерошенные перья, уменьшение количества откладываемых яиц

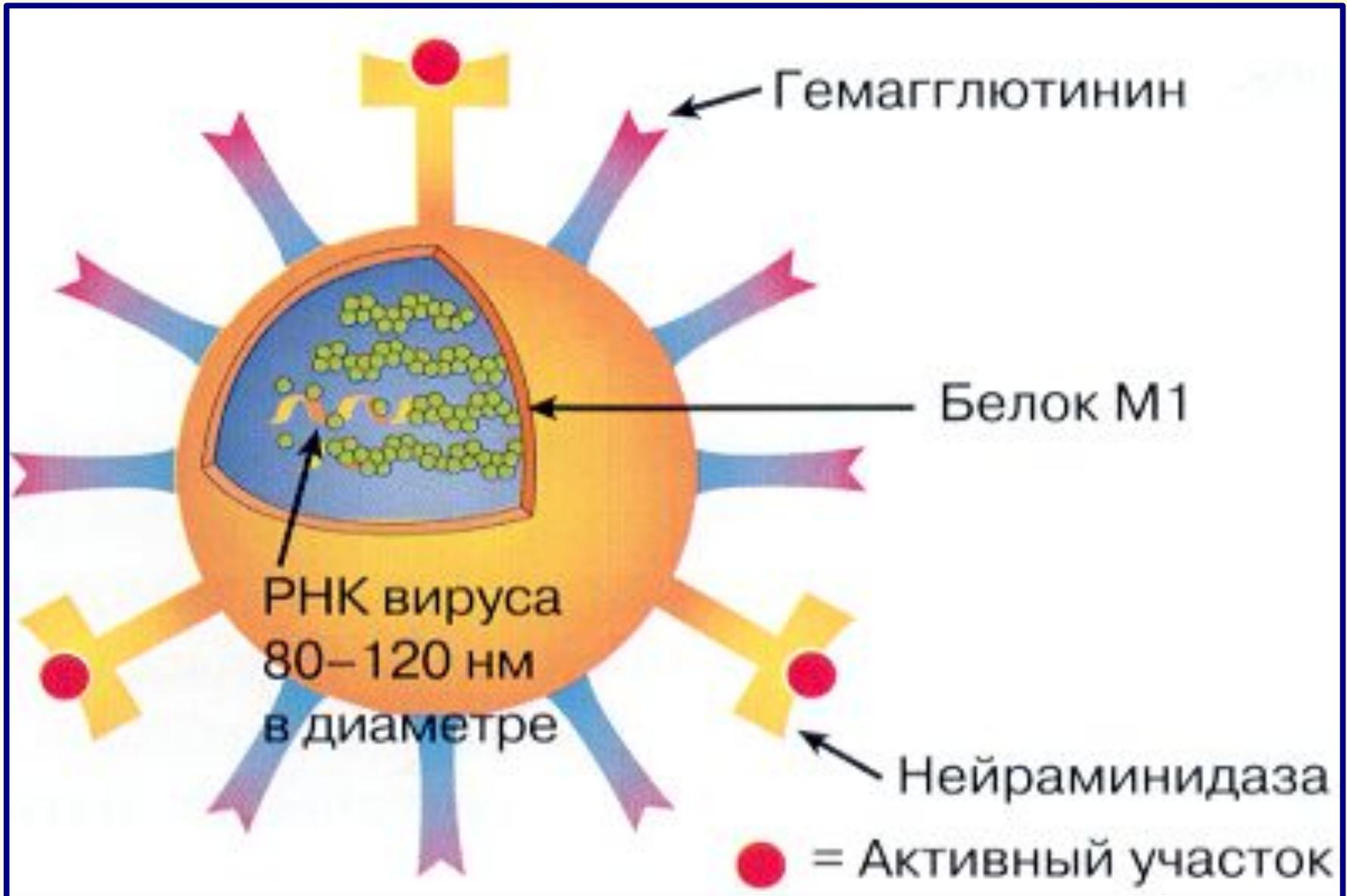
Циркуляция в популяциях домашних птиц

Мутация в течение нескольких месяцев

быстрое распространение, смертельный исход почти в 100 % случаях, часто в течение 48 ч

ВЫСОКО ПАТОГЕННАЯ ФОРМА

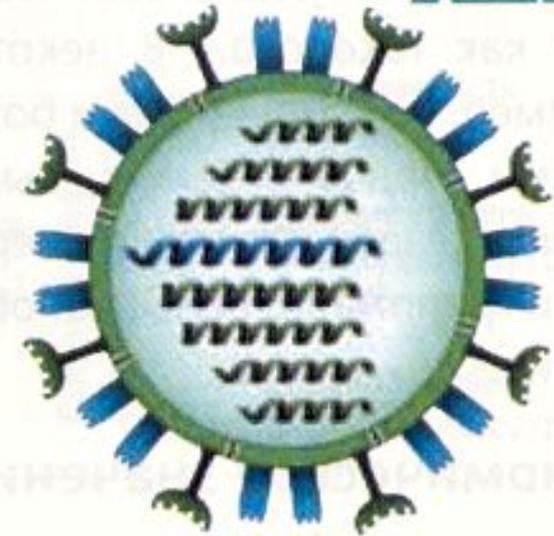
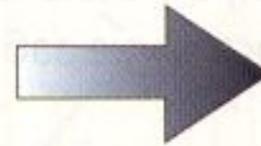
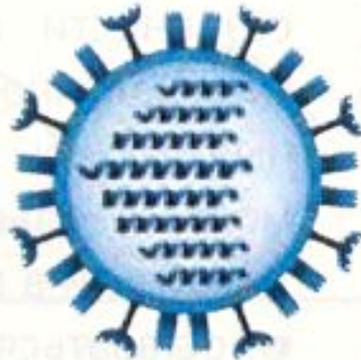
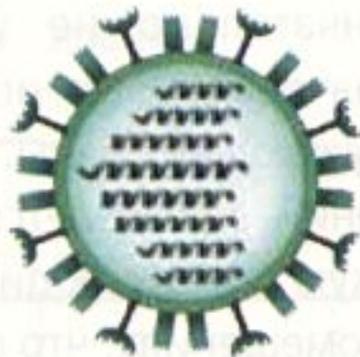
Структура вируса гриппа типа А



Грипп птиц – H5N1

- **ВОЗ считает, что птичий грипп H5N1 может перерасти во всемирную пандемию, если вирус подвергнется рекомбинации генов с вирусом гриппа человека, т.е. приобретёт новые свойства (способность передаваться от человека к человеку и др.)**
- **Перестройка может случиться, если природный хозяин H5N1, скажем свинья, послужит т.н. передаточным звеном или живой окружающей средой, в которой смогут перемешаться широко распространённый субтип гриппа типа А (например H1N1, H1N2, или H3N2) и высоко патогенный субтип гриппа типа А H5N1**
- **Этот процесс создал бы новый контагиозный субтип гриппа типа А, сохраняющий смертоносный характер вируса H5N1**
- **Врождённой невосприимчивости против этого нового субтипа гриппа среди людей не было бы вообще**

Антигенный шифт



Новый подтип гемагглютинаина или нейраминидазы из вирусов птичьего гриппа встраиваются в вирус гриппа

Образуется новый штамм вируса, который может вызвать пандемию

Возможно одновременное заражение как человеческим, так и животным вирусами. Это может привести к обмену генетическим материалом между ними и, как результат, к возникновению **нового вируса**

Объяснение механизма антигенного шифта (гипотеза)



Распространение птичьего гриппа



Индюки,
куры



H5N1

**1 г навоза больной птицы –
заражение более 1 млн кур**



**Место происхождения вируса птичьего
гриппа *H5N1* — юго-восток Китая**

- **Эти выводы получены в результате анализа десятков тысяч генетических проб, взятых у птиц в течение 1,5 лет**

СТРАНЫ, ОХВАЧЕННЫЕ ВСПЫШКАМИ БОЛЕЗНИ У ПТИЦ

- **Вспышки высоко патогенного птичьего гриппа у домашних птиц раньше считались редкими**
- **С 1959 г. - 24 вспышки высоко патогенного птичьего гриппа. 14 из них произошли за последние десять лет**
- **Большинство вспышек имело ограниченное географическое распространение и лишь одна вспышка имела международное распространение**
- **Все крупные вспышки болезни нанесли большой ущерб сельскому хозяйству, а их ликвидация была трудным процессом**

Грипп птиц – H5N1

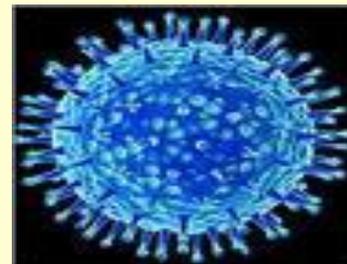
- **Заражение человека впервые зарегистрировали в Гонконге в 1997г во время вспышки гриппа у домашней птицы.**
- **Заболело 18 человек, 6 умерли**
- **Был выявлен штамм вируса — H5N1, установлено, что вирус передавался от птиц человеку**
- **К августу 2005 года зарегистрировано 112 случаев заболевания человеком птичьим гриппом во Вьетнаме, Таиланде, Камбодже, Индонезии, из них 64 смертельных исходов; не установлена передача вируса от человека к человеку**
- **По данным ВОЗ, с февраля 2003 года по февраль 2008 года из 361 подтвержденного случая заражения людей вирусом птичьего гриппа 227 стали смертельными**
- **Последняя смерть человека от птичьего гриппа зафиксирована 20 января 2009 г. в Китае**

СТРАНЫ, ОХВАЧЕННЫЕ ВСПЫШКАМИ БОЛЕЗНИ У ПТИЦ

- **С 2003 г. - в 9 азиатских странах: Республике Корея, Вьетнаме, Японии, Таиланде, Камбодже, Лаосской Народно-Демократической Республике, Индонезии, Китае и Малайзии. (выдел. - свободны от гриппа птиц)**
- **В конце июля 2005 г. вирус стал распространяться за пределы Азии и поразил домашних и диких птиц в РФ и прилегающих к ней районах Казахстана, Монголии**
- **В октябре 2005 г. вирус был зарегистрирован в Турции, Румынии и Хорватии**
- **В начале декабря 2005 г. о первой вспышке болезни среди домашних птиц сообщила Украина**
- **Страны, лежащие на пути перелета птиц из центральной Азии могут постоянно сталкиваться с опасностью внедрения вируса в стаи домашних птиц**

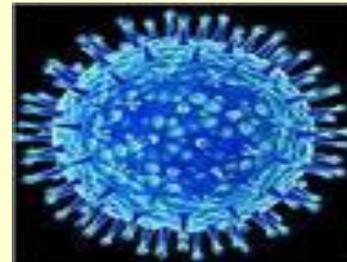
Факторы, способствующие распространению птичьего гриппа на фермах

- **Высокая контагиозность**
- **Передвижение живых птиц, людей (обувь и одежда), загрязненных машин, оборудования, кормов и клеток**
- **Высокая выживаемость вирусов H5N1 во внешней среде**



Физические свойства вируса H5N1

- В птичьей помете сохраняет свои свойства – до 35 дней при **низкой температуре (4°C)**
- При **высокой температуре (37°C)** – в течение **6 дней**



Природный резервуар H5N1

- **Некоторые водоплавающие распространяют вирус (быстро погибают от заболевания вирусом H5N1)**
- **Птицы семейства воробьиных (заражаются, но не болеют данным заболеванием, высокая корреляция вспышек заболевания среди домашней птицы и воробьиными миграциями)**

Остаются вопросы?

- **Что является основой для поддержания вспышек?**
- **Существует ли природный резервуар H5N1?**
- **Каким образом вирус передается между домашними и дикими птицами?**

Наиболее эффективный способ снижения циркуляции вируса – контроль вспышек среди домашних птиц

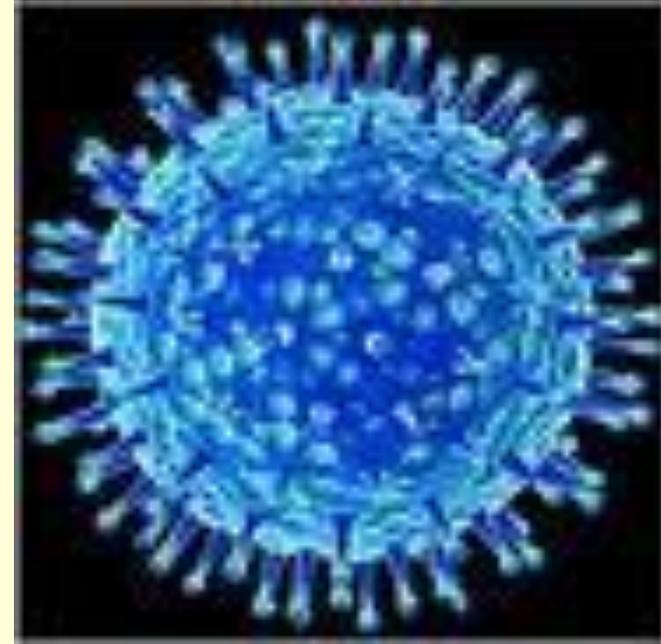
**В случае мутации H5N1 в штамм,
передающийся от человека к
человеку,
пандемия может унести
150 млн жизней**



Д.Набарро, координатор ООН по проблеме птичьего гриппа

Вирус птичьего гриппа H5N1

- ***Новый вирус гриппа типа А, является причиной инфекции людей, но пока не передается с легкостью от одного человека к другому***

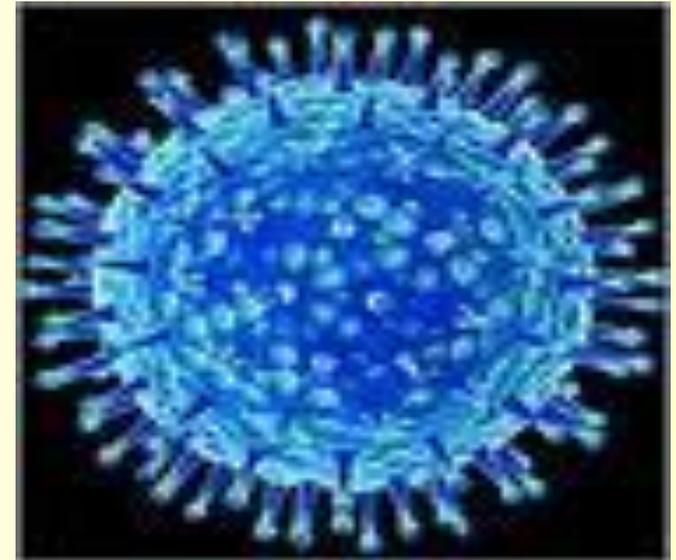


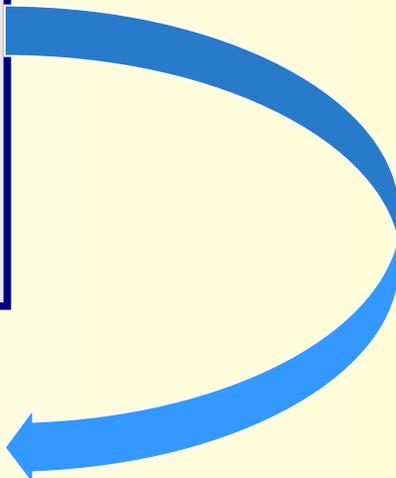
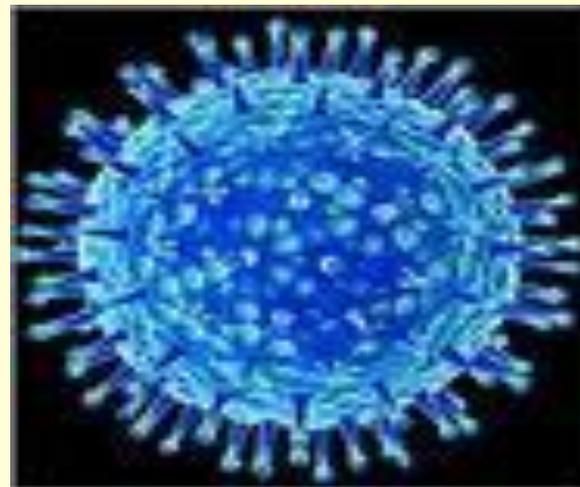
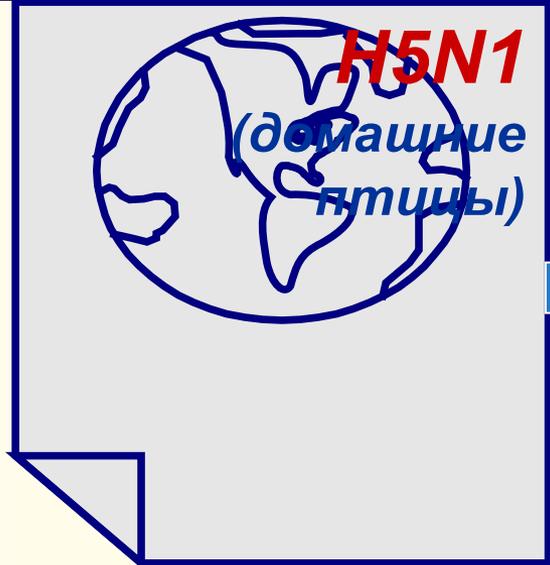
Пути инфицирования человека

- **Прямой контакт с инфицированными домашними птицами**
- **Контакт с поверхностями и предметами, загрязненными пометом птиц**

Наибольшая опасность

- **забой**
- **ощипывание**
- **разделка**
- **обработка птиц**





ЛЕТАЛЬНОСТЬ ~ 50-80%

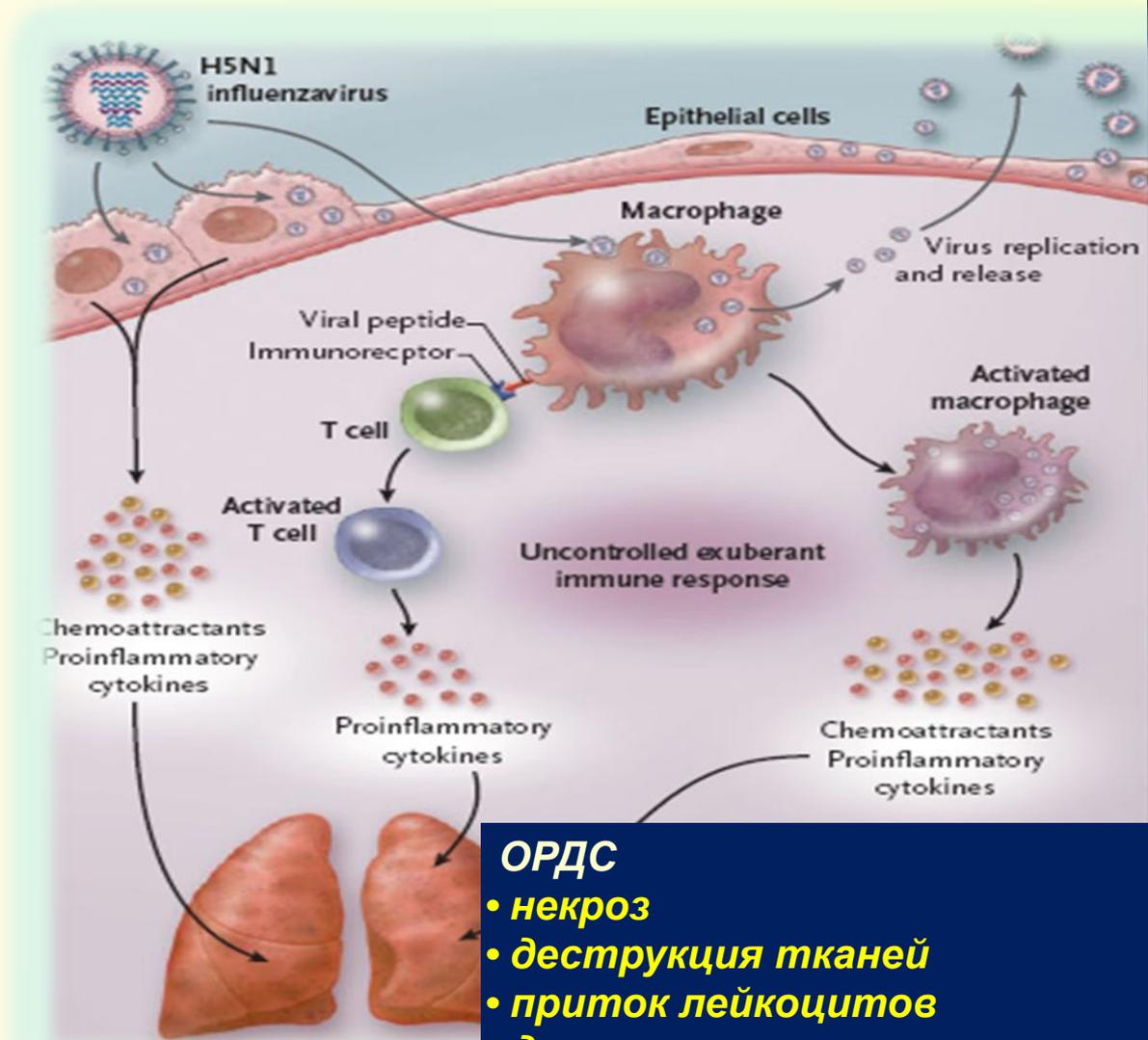
Предполагаемый патогенез цитокиновой бури, индуцированной вирусом гриппа

В основе ОРДС – воспалительный процесс

• **Клеточное звено** - адгезия, хемотаксис и активация Нфв, Мф и Лф

Гуморальное звено - повышение продукции и активация различных систем

• **Повышение цитокинов** – ФНО (TNF α), ИЛ (IL-1, 6, 8) – ассоциировано с низкой выживаемостью больных ОРДС

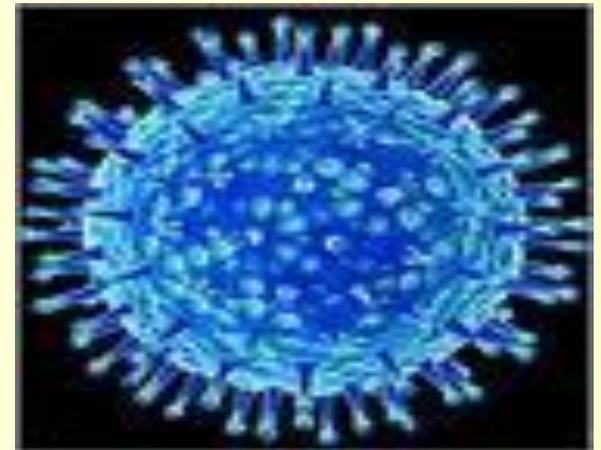


ОРДС

- **некроз**
- **деструкция тканей**
- **приток лейкоцитов**
- **дилатация кровеносных сосудов**

Основная причина смерти при гриппе H5N1

- **ОРДС, вызванный цитокиновым штормом**
- **Летальность при ОРДС – 15-40%, при ОРДС от птичьего гриппа – 57%**

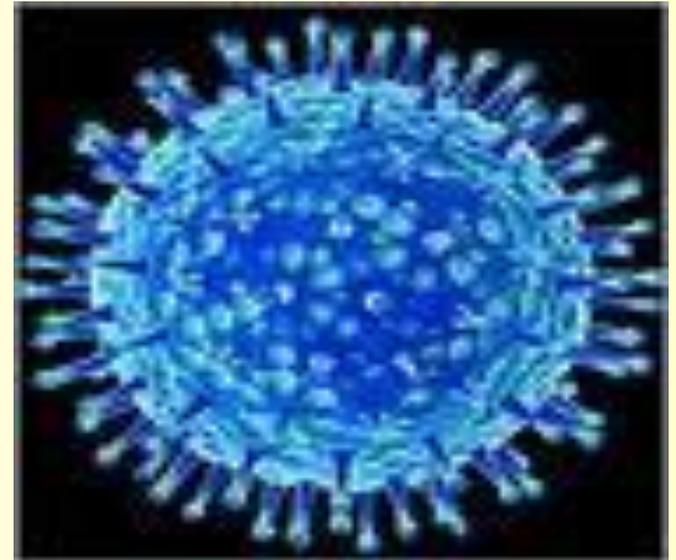


Наблюдение за контактными

- **Всем контактирующим с больными гриппом А (H5N1) показано медицинское наблюдение в течение 7 дней с измерением T тела 2 раза в день**
- **При повышении T -ры, появлении кашля и затрудненного дыхания – немедленно обратиться за медицинской помощью**

Прогноз

- ***Неблагоприятный***
- ***Летальность – 50-80% на 2-й неделе болезни***

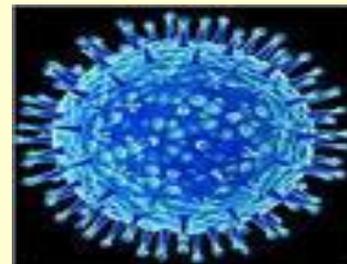


Рекомендации ВОЗ по личной защите от птичьего гриппа

- Не разрешайте детям играть с дикими птицами или с больной домашней птицей**
- Не трогайте руками и не используйте в пищу погибших или больных птиц**
- При обнаружении трупа мертвой птицы следует ограничить к нему доступ других людей, по возможности его нужно закопать, при этом необходимо защитить рот и нос маской или респиратором, а руки перчатками. После окончания работы тщательно вымойте руки и лицо с мылом и смените одежду**
- Нельзя употреблять сырое или плохо приготовленное мясо или яйца птиц**

Рекомендации ВОЗ по личной защите от птичьего гриппа

- **Мясо или яйца птиц нужно хранить в холодильнике отдельно от других продуктов питания**
- **При обнаружении больной птицы нужно срочно известить местного ветеринарного врача**
- **Если после контакта с птицей у вас возникло какое-либо острое респираторное (гриппоподобное) заболевание, нужно срочно обратиться к врачу**



Химиопрофилактика птичьего гриппа

- *Озельтамивир (Тамифлю)*
- *Ингарон + Альфарона*
- *Циклоферон, Амиксин, Ремантадин, Альгирем, Арбидол*

Химиопрофилактика показана

- *Среди подозреваемых на инфицирование вирусом гриппа H5N1*
- *Уборщиков и рабочих ферм, привлекаемых к массовому забою птиц*



- **Вирус H5N1 чувствителен к высокой температуре**
- **Не допускать "розовых" частей мяса курицы, яиц – жидкого желтка**
- **Тщательно мыть руки, мыть и дезинфицировать поверхности – горячая вода и мыло**

Что сейчас?

- Вирус продолжает осваивать новую географическую территорию
- H5N1 расширил своё протяжение по всей Юго-Восточной Азии, Китаю, проник в Индонезию, а теперь в Западную Европу и некоторые районы России, Турции, Румынии и Скандинавии
- Главным переносчиком (или вектором) инфекции в настоящее время считаются **дикие водоплавающие птицы** (например разные виды уток)
- Исследования и развитие **новой вакцины** против пандемического вируса продолжаются в России, США, Китае, и других странах

Система мониторинга

Врачи-наблюдатели во всех странах мира (сбор материала)



Национальные центры по изучению гриппа – 110 лабораторий более чем в 80 странах мира (выделение и первичная идентификация вируса)



Международные центры (4): США (Атланта), Великобритания (Лондон), Япония (Токио), Австралия (характеристика новых антигенных вариантов, культивирование новых штаммов для производства вакцин, приготовление эталонных реагентов)



ВОЗ (Женева)

Система мониторинга

ВОЗ (Женева)

(оценка эпидемиологической ситуации,
рекомендации по составу вакцин на предстоящий
сезон)



Компании-производители (производство вакцин)

Окончательный диагноз гриппа А (H5N1)



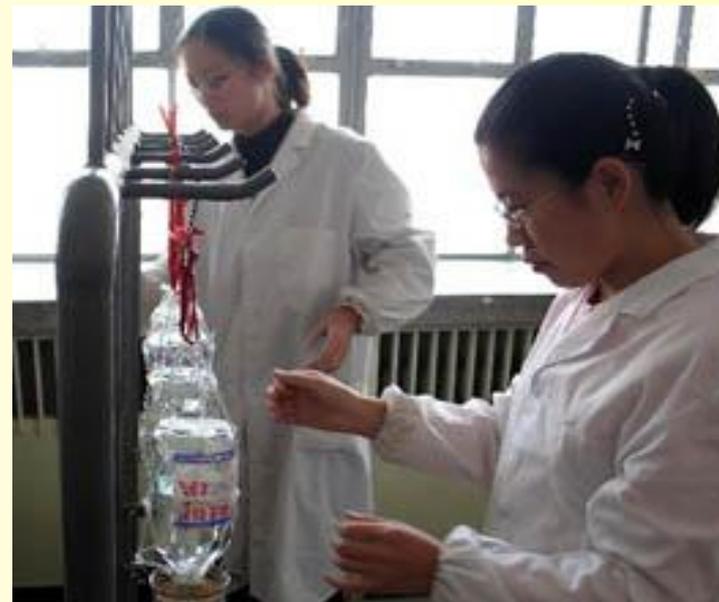
- **Иммунофлюоресцентный анализ на H5 - антиген с использованием H5-моноклональных антител**
- **Определение специфических H5-антител в парных сыворотках больного**
- **ПЦР на A/H5**
- **Выделение вируса (положительная вирусная культура на A/H5)**

Нозологическая форма: грипп, вызванный идентифицированным вирусом гриппа (грипп птиц)

Код по МКБ: J10

Профилактика птичьего гриппа

- ВОЗ рекомендует иммунопрофилактику инактивированной вакциной против гриппа в тех регионах, где зарегистрированы вспышки ВПГ H5N1 у домашней птицы



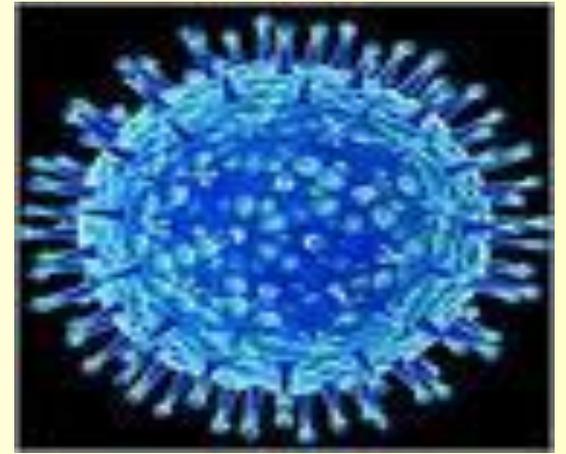
К группам риска, которым рекомендована иммунизация, относятся

- Все лица, предположительно контактировавшие с домашней птицей или птицефермами, подозреваемыми на заражение птичьим гриппом (H5N1)***
- Работники здравоохранения, вовлеченные в ежедневный уход за больными с предполагаемыми или подтвержденными случаями гриппа H5N1***

В России создана и прошла клинические испытания вакцина против вируса H5N1



- **Вакцина против птичьего гриппа прошла все испытания, в том числе и на людях**
- **Она дает хороший прирост антител и должна хорошо защищать от вируса гриппа птиц**
- **Но поскольку «человеческого» штамма вируса в природе еще нет (люди заражаются от птиц), то вакцина носит **название резервной****
- **В случае появления модификации вируса, который будет способен передаваться от человека к человеку, на ее основе должна быть создана вакцина уже против этого нового вируса**

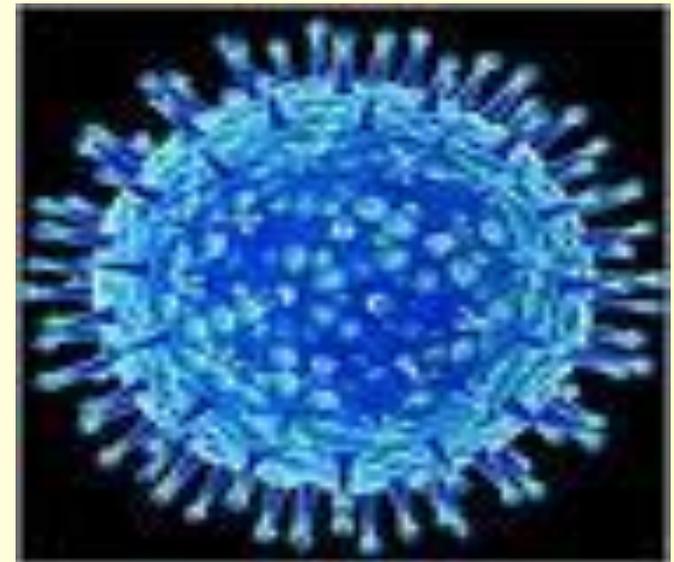


- ***Новый вирус гриппа А (H1N1)***
- ***"Мексиканский грипп" ...***
- ***Какая пандемия следующая?***

-

Грипп человека

- Сезонный грипп
(А: H3N2, H1N1; В)
- Пандемический грипп
(А: H1N1, H2N2, H3N2...?)
- Птичий грипп
(А: H7N7, H5N1...)



Свиной грипп – H1N1

- **Свиной грипп (англ. Swine influenza) — условное название заболевания людей и животных, вызываемого штаммами вируса гриппа**
- **Штаммы вируса гриппа А (H1N1, H1N2, H3N1 и H3N2) широко распространены среди свиней во всём мире, наиболее распространённый тип H1N1**
- **Свиной грипп распространён среди домашних свиней в США, Мексике, Канаде, Южной Америке, Европе, Кении, материковом Китае, Тайване, Японии и других странах Азии**
- **При этом вирус может циркулировать в среде людей, птиц и др. видов; этот процесс сопровождается его мутациями**

Особенности вируса «свиного» гриппа

- Большинство это реассортантные штаммы включающие в себя свиной и / или и /или человеческие и/или птичьи гены**
- Высоко контагиозное заболевание дыхательного тракта у свиней. Заболеваемость высока, но летальность низкая (1-4%)**
- В Европе состав генома вируса отличается от североамериканского**



Свиной грипп A(H1N1) : США 1976

- *Впервые вспышка свиного гриппа (H1N1) зарегистрирована в Fort Dix, New Jersey, USA*
- *>200 случаев тяжёлого течения заболевания и 1 смерть*
- *>40 млн было вакцинировано. Вакцинация запрещена после выявления >500 случаев синдрома **Guillain-Barre** (30 летальных исходов)*
- *Декабрь 2005 – февраль 2009:*
- *12 случаев свиного гриппа в 10 штатах US*
- *Выявлены случаи тяжёлого свиного гриппа реассортантными штаммами в Нидерландах*

Свиной грипп А(Н1N1)

- **Передача вируса от животного к человеку мало распространена**
- **Правильно приготовленная (термически обработанная) свинина не может быть источником заражения**
- **Передаваясь от животного к человеку, вирус не всегда вызывает заболевание и часто выявляется только по наличию антител в крови человека**
- **Люди, работающие со свиньями, подвергаются риску заражения этим заболеванием, тем не менее с середины двадцатых годов XX века было зарегистрировано всего лишь около 50 таких случаев**
- **Некоторые из штаммов, вызвавших заболевание у людей, приобрели способность передаваться от человека к человеку**

Свиной грипп А(Н1N1)

- **Свиной грипп вызывает у человека симптомы, типичные для гриппа и ОРВИ**
- **Прогноз течения заболевания условно благоприятный, при адекватном иммунном статусе и у лиц не входящих в группы риска время заболевания не превышает 2 недель и заканчивается полным выздоровлением**
- **При сниженном иммунитете, а также у лиц, входящих в группы риска, возможно развитие тяжелых, опасных для жизни осложнений**
- **Смертность при инфицировании данным вирусом не превышает смертность при поражении другими штаммами вируса**

Особенности А (H1N1)

- **Инкубационный период 1 - 7 дней**
- **Наибольшая контагиозность первые 5 дней заболевания, но дети и иммуносупрессивные лица контагиозны от 10 дней до 1-3 месяцев**

Диагностика

1. Экстренная

выявление АГ:

- НФ (непрямая флюоресценция)
 - РНГ (реакция непрямой гемадсорбции)
- результат через 1-3 часа

2. Ретроспективная

- а) вирусологические методы
- б) серологические методы
(РТГА, РСК, РНГА, ИФА)

Для подтверждения диагноза гриппа А (H1N1) необходимо подтверждение более, чем в 1 из перечисленных тестов

- ***Real-time RT-PCR***
- ***Выделение вируса***
- ***Не менее, чем 4 – х кратное нарастание титра антител к А(H1N1)***

Лечение сезонного гриппа

- **Дезинтоксикационная терапия**
- **Из препаратов, действующих на сам вирус и на его размножение доказана эффективность**
Осельтамивира (Тами-Флю)
- **При его отсутствии экспертами ВОЗ**
рекомендуется препарат Занамивир (Реленза)
- **Симптоматическая терапия**

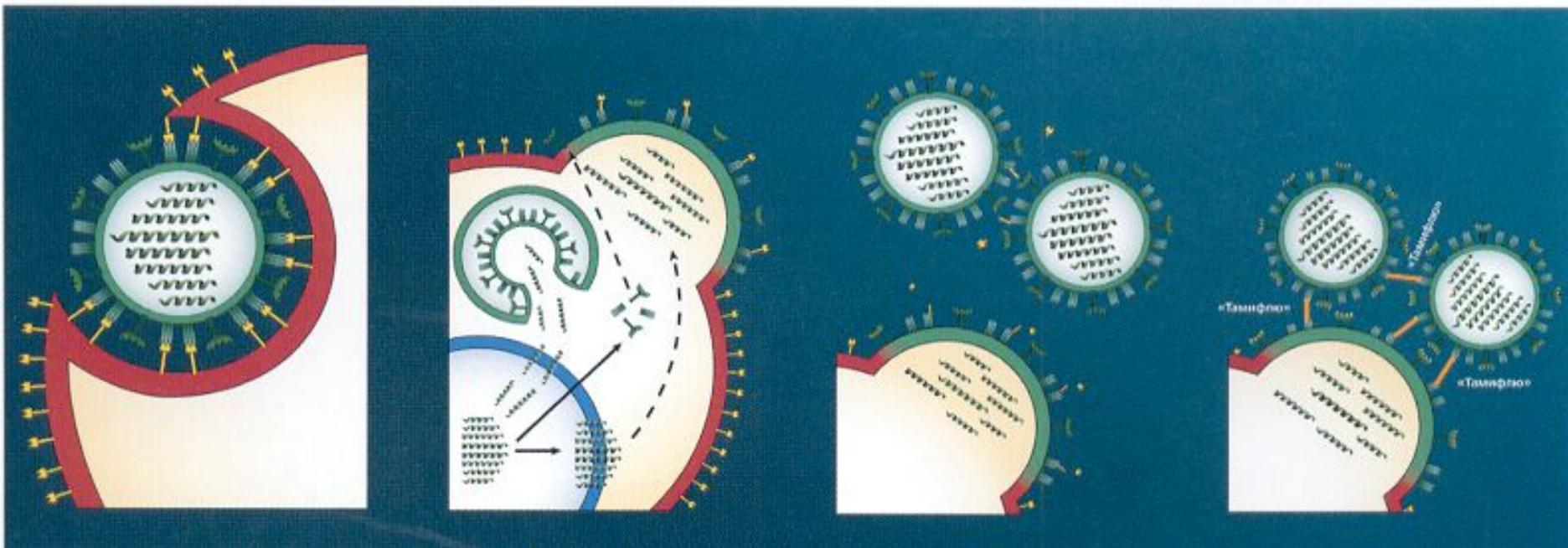
Тамифлю: механизм действия

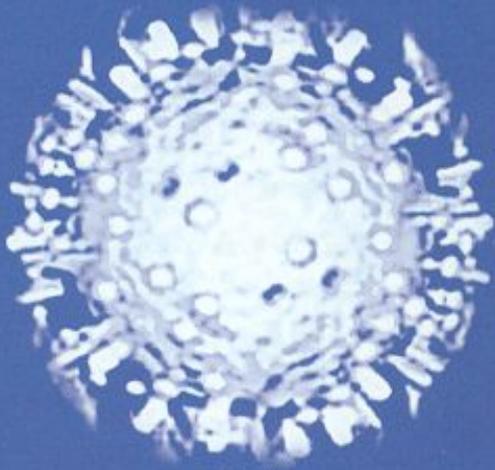
Вирус проникает в клетку

РНК реплицирует вирус в клетке

Нейраминидаза необходима для выхода новых вирусов из клетки

Ингибиторы нейраминидазы предотвращают выход вирусных частиц





Тамифлю



**75 мг × 2 р/сут
– 5 дней**

Вес тела

Рекомендованная доза в течение 5 дней

≤ 15 кг

30 мг два раза в сутки

> 15 - 23 кг

45 мг два раза в сутки

> 23 - 40 кг

60 мг два раза в сутки

> 40 кг

75 мг два раза в сутки

Тамифлю в лечении и профилактике сезонного гриппа

- **Показания**

- **Лечение гриппа типа А и В у взрослых и детей (≥ 1 года)**
- **Профилактика гриппа у взрослых и подростков (≥ 1 года)**

- **Лекарственные формы**

- **капсулы 75 мг**
- **порошок для приготовления суспензии 12мг/мл**
- **Активен в отношении всех клинически значимых штаммов вируса гриппа типа А и В**
- **Единственный в мире ингибитор нейраминидазы для приёма внутрь**

2007 – ВОЗ: “Тамифлю остается основным рекомендуемым противовирусным препаратом”

В августе 2007, ВОЗ обновила свои рекомендации по лечению инфекции, вызванной вирусом H5N1 у людей:

- **Тамифлю остается основным рекомендуемым противовирусным препаратом**
- **Данные наблюдений за лечением осельтамивиром на ранних стадиях заболевания позволяют предполагать его эффективность в уменьшении смертности от инфекции H5N1**



Clinical management of human infection with avian influenza A (H5N1) virus

Updated advice 15 August 2007

Introduction

Since late 2003 the widespread occurrence across several continents of infection among poultry and birds with the highly pathogenic avian influenza A(H5N1) virus has increased the risk of human exposure to the virus and resulted in growing numbers of A(H5N1) virus-infected persons (1). In June 2006 WHO published recommendations on the pharmacological management of A(H5N1) virus infections (2, 3). The current document reviews both commonly used pharmacological and supportive treatment modalities and provides advice on case management based on current knowledge of human influenza A(H5N1) virus infections. This guidance is based on information collected from publications as well as reports on A(H5N1) cases in affected countries that were presented at the first *WHO Consultation on Human H5N1 Infections*, Hanoi, Viet Nam, May 2005 (4) and at the *Second WHO Consultation on clinical aspects of human infection with avian influenza (H5N1) virus in Antalya, Turkey, March 2007* (5).

This document replaces the *WHO interim guidelines on clinical management of humans infected by influenza A(H5N1)* published in 2004 and serves as a supplement to the *WHO pharmacological management guidelines* (2, 3).

A working group was convened in the context of the Second WHO Consultation to provide advice and establish standards for clinical management of humans infected with the A(H5N1) virus. The group included experts in critical care medicine, pulmonary medicine, infectious diseases, paediatrics, and public health as well as clinicians with direct experience in treating A(H5N1) virus-infected patients. Due to limitations in the availability of data from human infections with the A(H5N1) virus, additional data and experience from human seasonal influenza, relevant animal models, other respiratory viral infections such as SARS, and associated syndromes, particularly acute respiratory distress syndrome (ARDS) due to other causes were used to supplement the basis of some of the recommendations.

The present advice applies to the current situation of sporadic A(H5N1) virus human infection. This advice will be modified as appropriate as more data become available or should the disease patterns change.¹

¹ Please refer to the WHO EPR Publications web page to check for updated versions and new publications: <http://www.who.int/csr/resources/publications/en/index.html>

**Рекомендация по использованию
Осельтамивира (ВОЗ 17 марта 2006 г.)**

- **Для профилактики гриппа**
Взрослые и дети с 8 лет и старше:
По 1 капсуле (75 мг) один раз в день в течение всего периода эпидемии, но не менее 7 дней; (в среднем 1-6 недель)

Дети с 1-го года принимают суспензию 1 раз в сутки в дозе зависящей от массы тела

Режим дозирования/длительность терапии Тамифлю при пандемии H5N1

- 75 мг x 2 раза в сутки в течение 5 дней
(взрослые и дети старше 1 года)***
- В случае развития пневмонии или
прогрессирования заболевания
осельтамивир может применяться в
дозе 150 мг 2 раза в сутки более 5 дней***

Ингавирин в лечении и профилактике сезонного гриппа

- **Эффективен в отношении вирусов гриппа типов А и В, аденовирусной инфекции**
- **Прямое противовирусное действие в отношении вируса гриппа А (H1N1, H3N2, H5N1), В, аденовирусов**
- **Терапевтическая эффективность при гриппе проявляется в укорочении периода лихорадки, уменьшении интоксикации (головная боль, слабость, головокружение), катаральных явлений, снижении числа осложнений и продолжительности заболевания в целом**
- **Высокий профиль безопасности**

Реленза (Занамивир) порошок для ингаляций

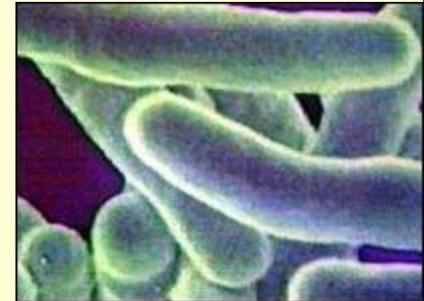
- Высокоселективный ингибитор всех известных подтипов нейраминидаз вируса гриппа А, В; блокирует репликацию, препятствует высвобождению новых вирусных частиц из клеток**
- Побочное действие: редко – аллергические реакции (бронхоспазм, одышка, крапивница)**
- С лечебной целью – 1 ингаляция (5 мг) 2 раза/сут 5 дней у детей старше 5 лет**
- Профилактически – 1 ингаляция 1 раз/сут – 10 дней**

Меры неспецифической профилактики

- ***Частое мытье рук с мылом, поскольку возбудитель инфекции инактивируется под действием дезинфектантов и моющих средств***
- ***Избегание контакта с больными гриппом***
- ***Для больных гриппом — прикрывание носа и рта во время кашля и чихания, избегание плевков***
- ***Ношение маски***

Туберкулез

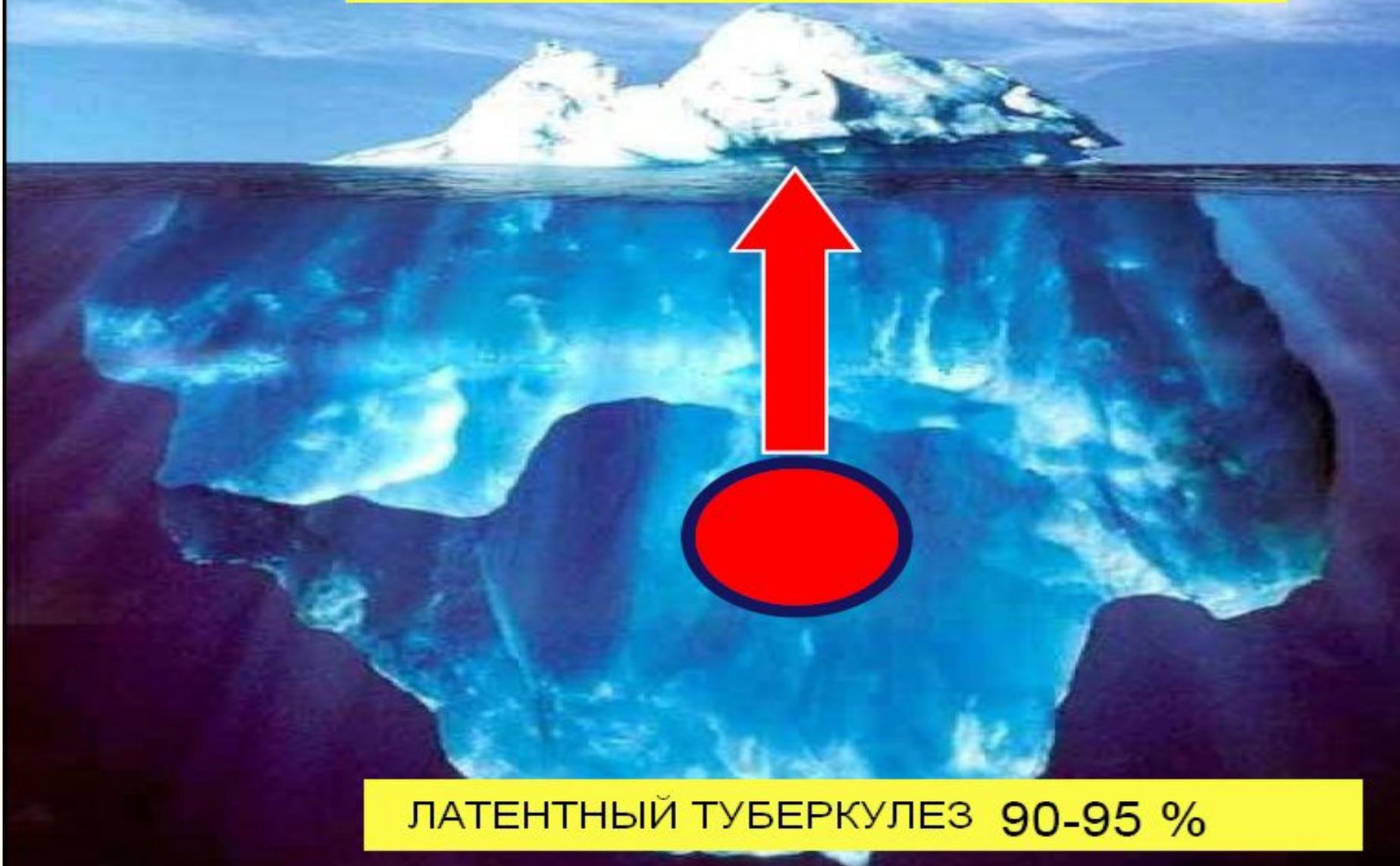
- **Туберкулез сегодня — это болезнь, от которой ежегодно погибает около 3 млн. человек**
- **Заболевание инфекционно-аллергического генеза, вызывается микобактериями**
- **Характеризуется поражением различных органов и тканей, появлением в пораженных органах (легких, лимфатических узлах, коже, костях, почках, кишечнике и др.) мелких бугорков со склонностью к так называемому «творожистому» некрозу**



Туберкулез

- **Путь передачи – главным образом воздушно-капельный при контакте с больными легочной формой ТВ**
- **Туберкулез - одна из основных причин заболеваемости и смертности во всем мире**
- **По оценкам ВОЗ в мире ежегодно фиксируется от 8,6 до 9,3 млн новых случаев ТВ и до 2,0 млн связанных с ним смертей**
- **По разным оценкам от 35 до 90 % людей в мире инфицированы *M. tuberculosis***

АКТИВНЫЙ ТУБЕРКУЛЕЗ 35-10 %



ЛАТЕНТНЫЙ ТУБЕРКУЛЕЗ 90-95 %

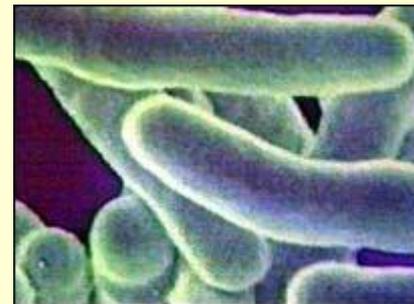
Туберкулез

- **Латентная туберкулезная инфекция – неконтагиозное бессимптомное состояние**
- **Активный туберкулёз может развиваться лишь спустя месяцы или годы при «пробое» иммунитета**
- **Инфицированный человек может заболеть ТВ через несколько недель или месяцев, но у большей части инфицированных людей заболевание не развивается в течение всей жизни**

Эпидемическая ситуация в России

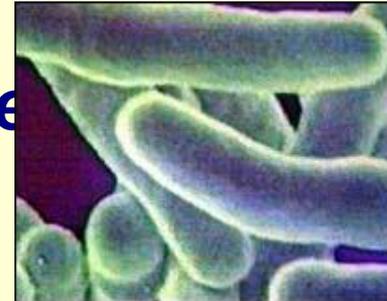
Поздняя диагностика туберкулеза, обусловленная недостаточным охватом населения регулярным диспансерным и флюорографическим обследованием

- Изменение типичной клинической картины заболевания**
- Изменения биологических свойств возбудителя туберкулеза, требующие нетрадиционных подходов для его обнаружения и идентификации**



Специфические методы лабораторной диагностики туберкулеза

- **Бактериологические** – бактериоскопия и посев на питательные среды
- **Молекулярно-биологические** – ПЦР-диагностика
- **Иммунохимические** – определение специфических антител к МБТ
- **Общеклинические** – анализ мокроты, бронхо-альвеолярного лаважа, плеврального выпота



- При бактериоскопии мазка, окрашенного по Цилю-Нильсену, МБТ могут быть обнаружены при наличии не менее **100.000 - 1.000.000** бактериальных клеток в 1 мл патологического материала
- Люминесцентная микроскопия при туберкулезе в настоящее время является эффективным бактериоскопическим методом лабораторной диагностики
- Чувствительность метода люминесцентной микроскопии **10.000 - 100 000 МБТ** в 1 мл материала

- **Культуральный метод** выявления МБТ дает положительные результаты при наличии в исследуемом материале от **20 до 100 жизнеспособных микробных клеток** в 1 мл
- **Недостаток** – медленно растущий материал – 2-3- мес
- **Биологический метод** применяется для выявления не только типичных, но и разнообразных, биологически измененных, форм возбудителя
- Позволяет диагностировать туберкулез при наличии в материале **1-5 микробных клеток**

- **Серьезными недостатками биологического метода являются его высокая стоимость, необходимость специальных условий, длительность проведения анализа**
- При использовании **ИФА** специфические антитела выявляются у 80% больных активным туберкулезом, в том числе и костно-суставным
- Однако образование антител меняется в зависимости от активности туберкулезного процесса, распространенности и давности заболевания, и в процессе противотуберкулезного лечения

- **Метод ПЦР** основан на ферментативной амплификации выбранных специфических участков генома бактерий рода *Mycobacterium tuberculosis*, их дальнейшей детекции и идентификации
- Аналитическая чувствительность метода, определяемая при последовательных разведениях суспензии бактериальных клеток, очень высока и составляет от **1 пг** микобактериальной ДНК, что эквивалентно выявлению **1-10 бактериальных клеток**

Недостаток метода ПЦР

- **Не найдена оптимальная маркерная последовательность в геноме *Mycobacterium tuberculosis*, обеспечивающая максимальную специфичность и чувствительность анализа, что препятствует широкому применению ПЦР с целью выявления МБТ в практическом здравоохранении**

***«Смысл нашей жизни – в нашей
связи с внешним миром»***

Альфред Адлер

