



**ФГБУ "НИИ гриппа" Минздрава России
Санкт-Петербург**

Достижения и проблемы борьбы с гриппом и ОРВИ

А.В. Васин

Д.А. Лиознов

Л.М. Цыбалова

Грипп в мире

ВОЗ

- 10-15 % населения Земли ежегодно болеют гриппом.
- 3-5 млн случаев тяжелого течения заболевания.
- 250-500 тыс. летальных исходов.

Грипп и ОРВИ в России, 2016 г.

до 90% в структуре инфекционной заболеваемости

21 120 763 случаев гриппа и ОРВИ

60,5 случаев гриппа на 100 тыс. населения (2015 г. - 34,01 на 100 тыс.)

83% от всего экономического ущерба, наносимого 35 наиболее распространенными инфекционными болезнями в 2016 г.

Экономическое бремя гриппа

- Прямые экономические потери на лечение амбулаторных и стационарных больных гриппом и ОРВИ:

Выборочная оценка прямого экономического ущерба от гриппа и ОРВИ в 2016 г.

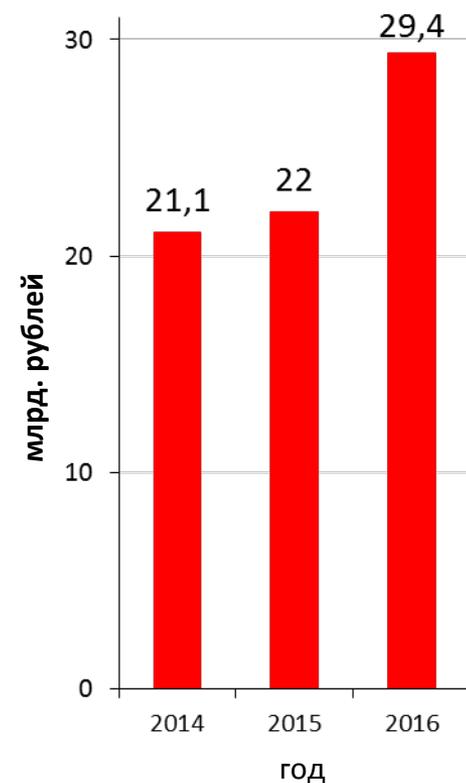
Данные о затратах Территориальных фондов обязательного медицинского страхования

59 городов

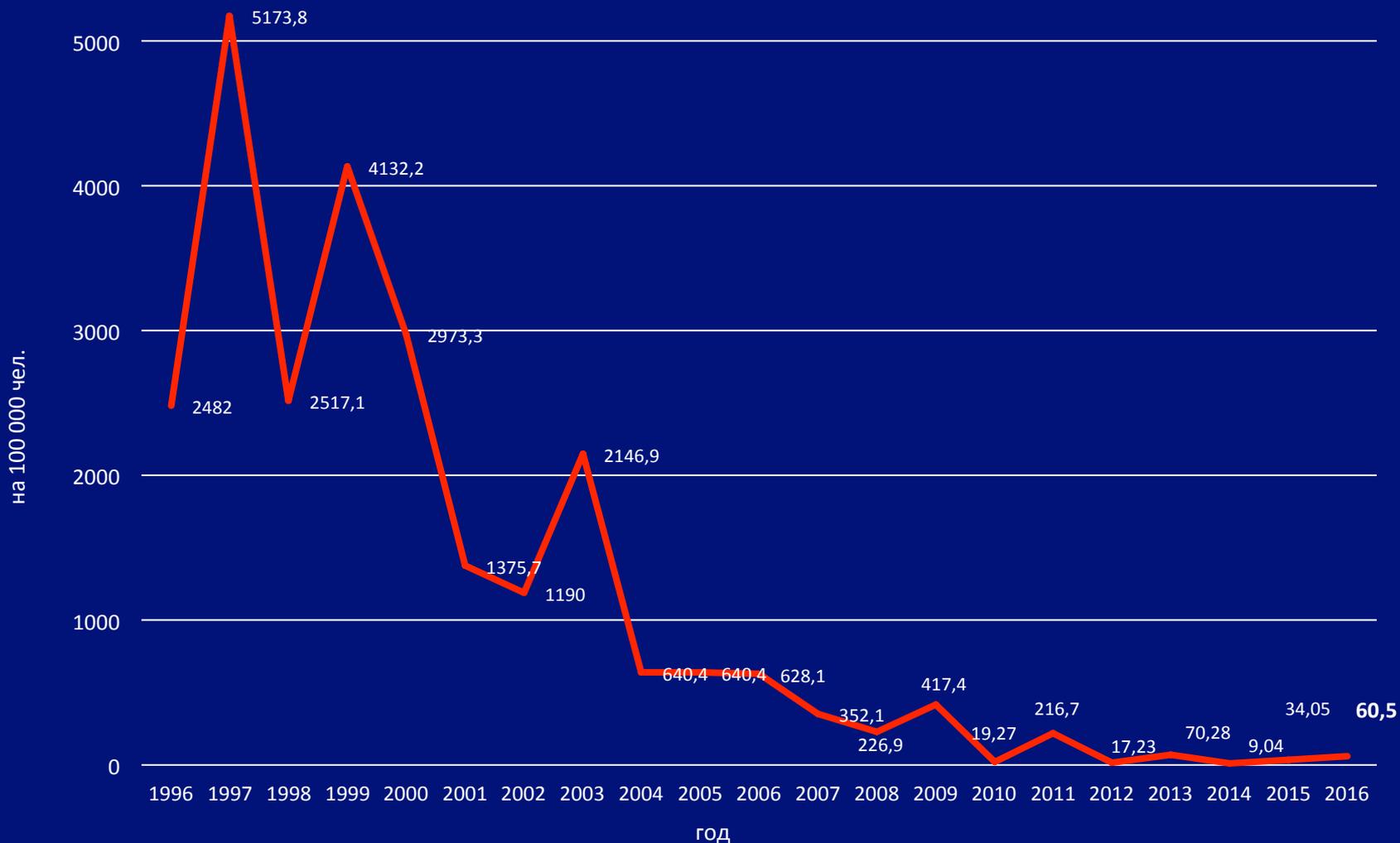
Население около 51 млн человек



29,4 миллиардов рублей



Заболеваемость гриппом в РФ в 1996-2016 гг.



Глобальный надзор за гриппом

- Осуществляет ВОЗ в рамках Глобальной системы эпиднадзора за гриппом и принятия ответных мер (ГСЭГО, GISRS).
- **Старейшая и самая успешная программа ВОЗ.**

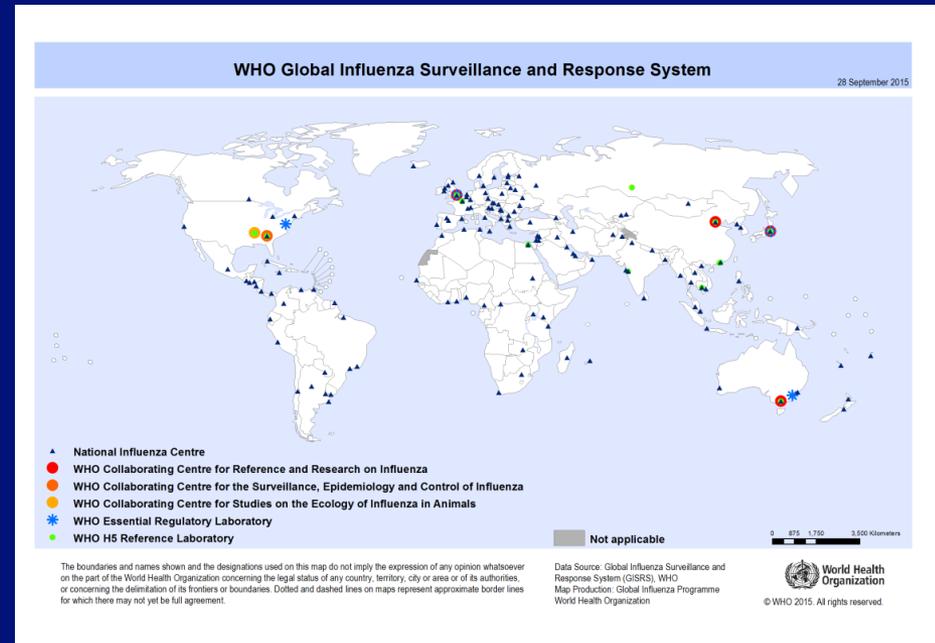
114 стран мира

144 Национальных центра по гриппу

6 Сотрудничающих центров ВОЗ

13 Референс-лабораторий по гриппу птиц H5.

- Традиционная система надзора
- Сигнальный надзор



- Надзор за зоонозным гриппом – в сотрудничестве ВОЗ с международными ветеринарными организациями (сеть OFFLU).

НЦГ в России: Санкт-Петербург и Москва

1. Информация о НЦГ

Petr Grigorievich Deryabin
Elena Ivanovna Burtseva
D.I. Ivanovsky Research Institute of Virology
FSBI "N.F. Gamaleya FRCEM"
Ministry of Health of the Russian Federation
Gamaleya str. 18
Moscow
Russian Federation
Fax: +7 (499) 193 61 83

Статус признания со стороны ВОЗ в 2015/2016 г.:

- Сохранен: НЦГ соответствует установленным требованиям
 Условно сохранен: НЦГ отвечает не всем установленным требованиям

2. Информация о НЦГ

Anna A. Sominina
Research Institute of Influenza
Ministry of Health of the Russian Federation
Prof. Popov str. 15/17
St. Petersburg
Russian Federation
Fax: +7(812) 234 59 73, (812) 346 1270

Дата признания со стороны ВОЗ: 21 марта 1969

- Сохранен: НЦГ соответствует установленным требованиям
 Условно сохранен: НЦГ отвечает не всем установленным требованиям



+ Референс-центр по гриппу птиц H5 (ФГУН ГНЦ ВБ «Вектор», Новосибирск)

Организация мониторинга гриппа и ОРВИ на территории России

Надзор - система оперативного эпидемиологического и этиологического мониторинга за гриппом на территории страны.

Традиционный эпидемиологический надзор

*60 опорных баз в городах РФ
ТУ Роспотребнадзора (с 1968 г.)*

- Еженедельные данные по заболеваемости
- Данные иммунофлуоресцентного анализа и ПЦР-диагностики

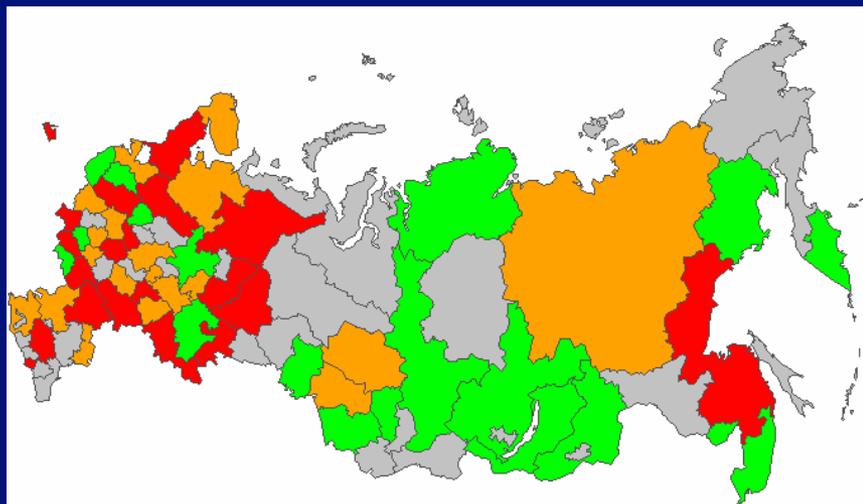
Сигнальный надзор (клинико-лабораторный)

*33 клинические базы
в 10 городах РФ*

- Стандартное определение случая ТОРИ и ГПЗ/ОРИ
- Клинико-anamnestические данные
- Данные ПЦР-диагностики

Федеральный центр по гриппу Национальный центр ВОЗ по гриппу на базе ФГБУ «НИИ гриппа» Минздрава России

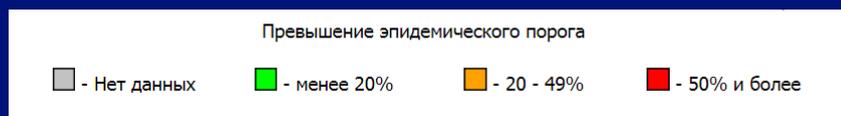
Эпидемиологическая ситуация



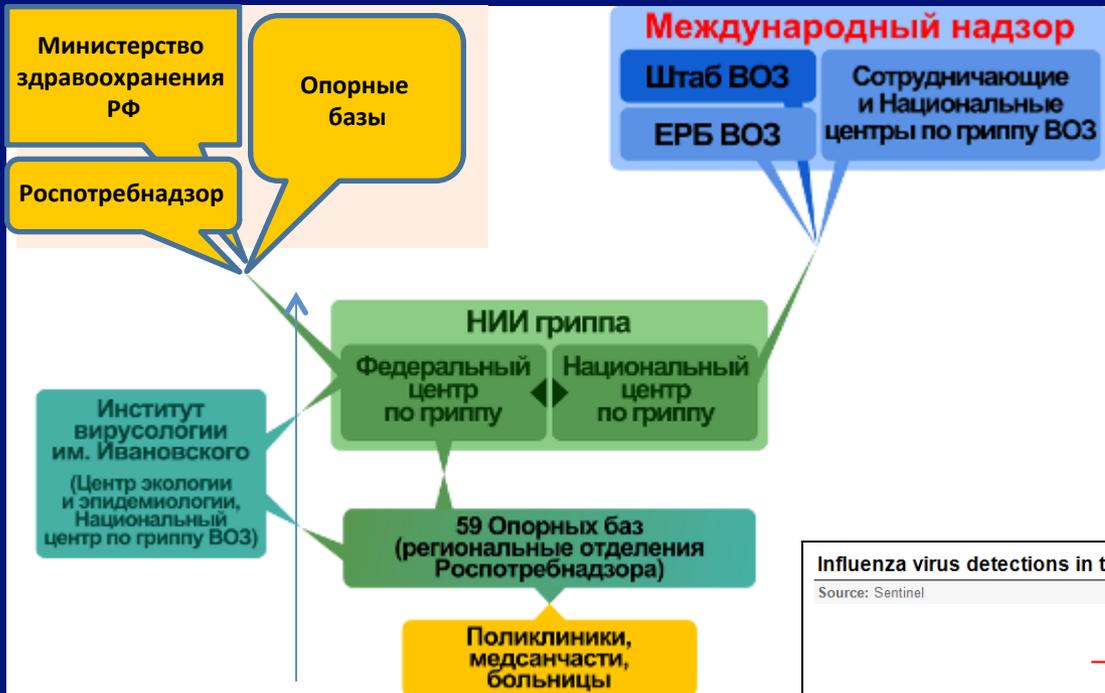
Лабораторная диагностика



Данные за неделю с 26.12.2016 по 01.01.2017

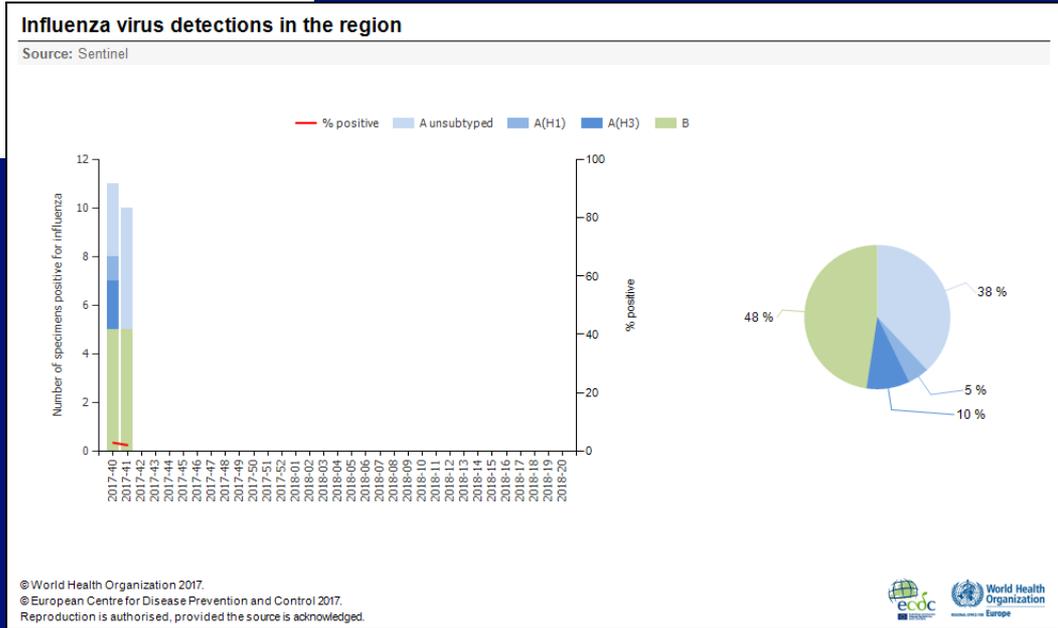


Обмен и представление информации ФГБУ «НИИ гриппа» Минздрава России



Национальные центры по гриппу предоставляют результаты эпидемиологического и лабораторного надзора в стране в еженедельном режиме в онлайн базу данных ВОЗ.

Интегрированные данные доступны на сайте ВОЗ и ее региональных отделений (напр., Европейского региона).



Сигнальный надзор

Рекомендован ВОЗ для стандартизации надзора во всех странах

Осуществляется с эпидсезона 2010-2011 гг.

Данные об этиологии, характеристике заболевания, частоте и факторах риска развития тяжелых острых респираторных инфекций (ТОРИ)



1. Возможность быстрого выявления нового возбудителя пандемии.
2. Стандартизация надзора в разных странах = одинаковые расчеты бремени болезни, ущерба и других параметров по методике ВОЗ ---> сравнение с мировыми показателями

Необходимо расширение географии надзора
– 5-6 опорных баз в каждом Федеральном округе.

Тяжелое течение гриппа и ОРВИ

Сезон 2016-2017 гг.

Сигнальный надзор - за всеми больными ТОРИ и выборочно за больными ГПЗ/ОРИ.

19 стационаров в 10 городах

14 амбулаторных ЛПУ в 7 городах

Стандартные определения случаев ТОРИ, ГПЗ и ОРИ в соответствии с Руководством ВОЗ по надзору за гриппом у людей (2011 г.), индивидуальные карты больных ТОРИ, ГПЗ/ОРИ.

ТОРИ - тяжелая острая респираторная инфекция (с госпитализацией).

ГПЗ/ОРИ – гриппоподобное заболевание / острая респираторная инфекция (амбулаторное наблюдение).

Федеральные округа	Города
Северо-Западный	Калининград
	Санкт-Петербург
Центральный	Москва
	Липецк
Приволжский	Самара
Северо-Кавказский	Ставрополь
Сибирский	Новосибирск
	Чита
Дальневосточный	Хабаровск
	Владивосток

3 581 больных, включая

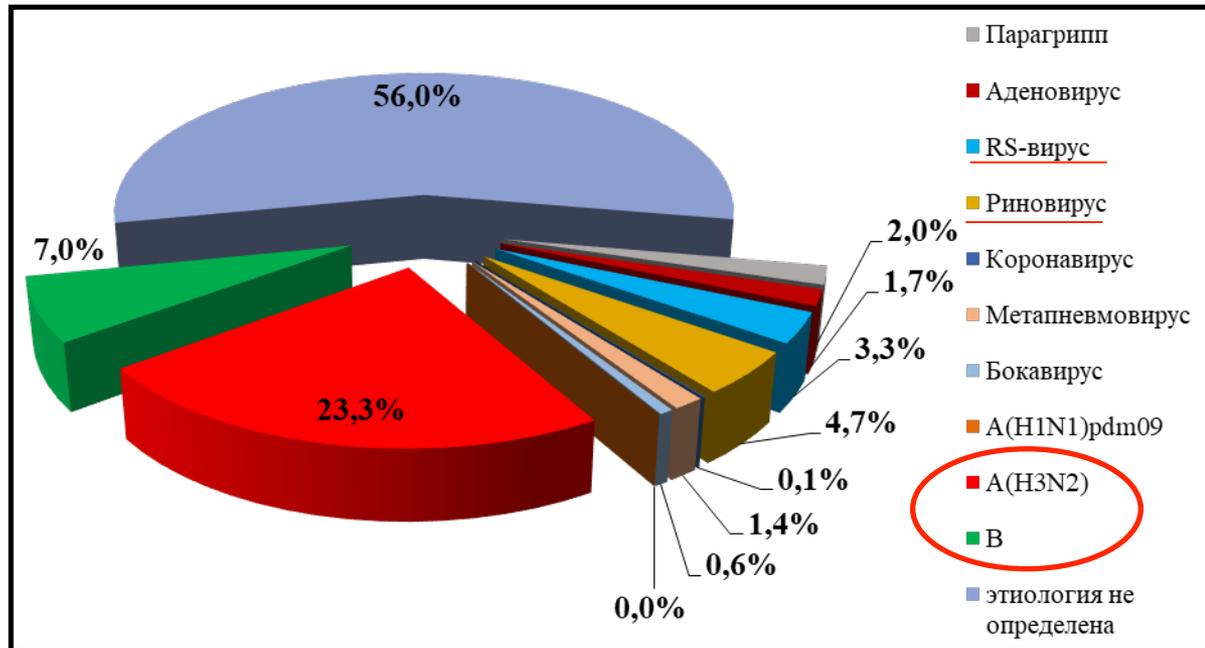
- 1 453 больных ТОРИ и
- 2 128 больных ГПЗ/ОРИ.



Этиологическая структура ОРВИ

- Расшифрована в
 - 44% случаев у больных ТОРИ
 - 47% случаев у больных ГПЗ/ОРИ.

ТОРИ



Вакцинированы от гриппа

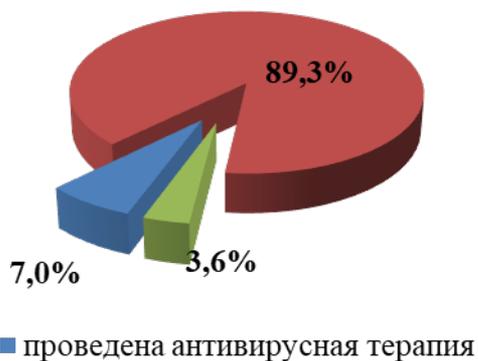
- 3,0% (14 чел.) больных ТОРИ гриппозной этиологии.
- 9,0% амбулаторных больных ГПЗ/ОРИ с подтвержденной гриппозной этиологией заболевания.



Противовирусную
терапию
получали:

- 7% больных ТОРИ гриппозной этиологии
- 14,3% больных ГПЗ/ОРИ, вызванных вирусом гриппа.

Больные ТОРИ с
диагнозом грипп



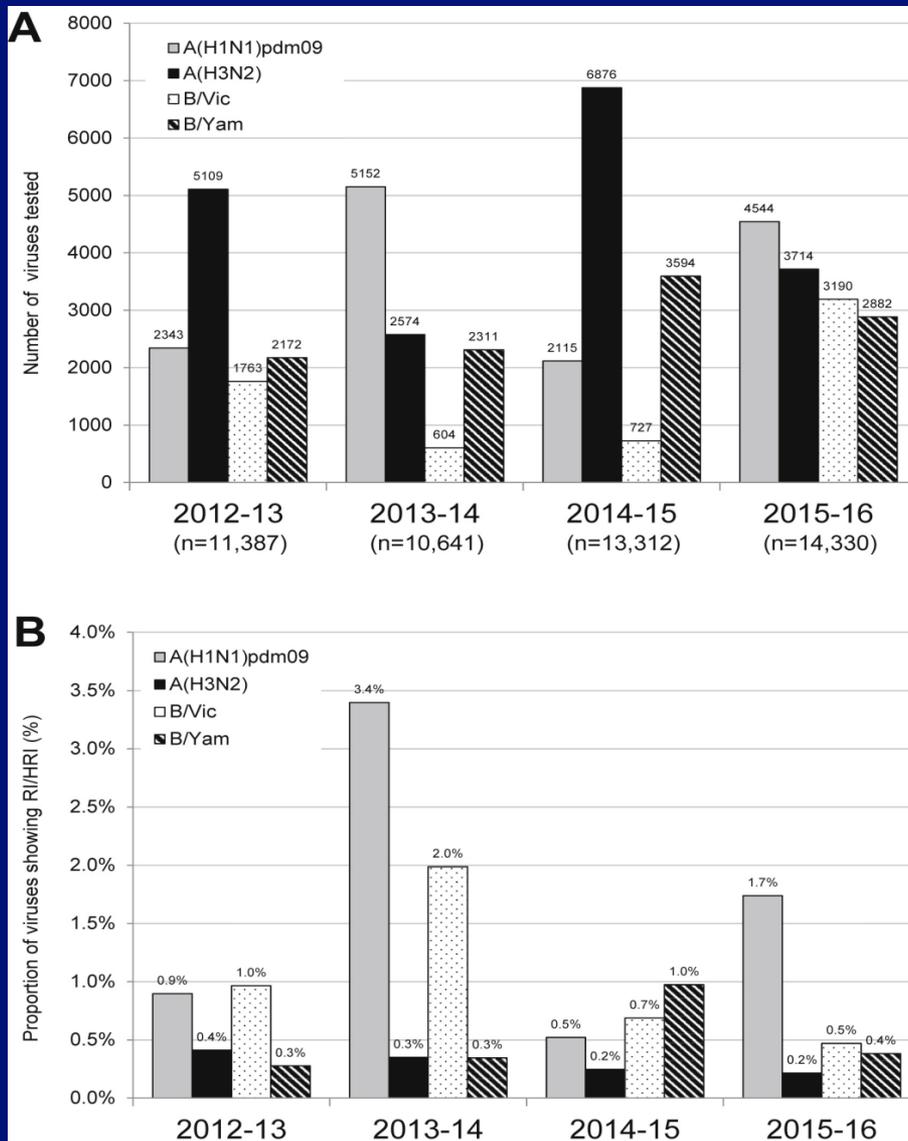
Больные ГПЗ/ОРИ с
диагнозом грипп



Противовирусные препараты

- Рекомендованы ВОЗ:
 - Ингибиторы нейраминидазы
 - Озельтамивир (Зарегистрирован в РФ)
 - Занамивир (Зарегистрирован в РФ)
 - Перамивир
 - Ланинамивир
- В перспективе:
- ингибиторы вирусной полимеразы
 - фавипиравир T-705 и аналоги

Устойчивость к ингибиторам нейраминидазы (1)



Данные по устойчивости вирусов гриппа человека к противовирусным препаратам по миру за период 2012-2016 гг. (Gubareva et al., 2017)

По данным ВОЗ в феврале-сентябре 2017 г. протестировано 7595 вирусов гриппа, из них **11** были устойчивы к ингибиторам нейраминидазы (0,14 %).

Устойчивость к ингибиторам нейраминидазы (2)

Россия, 2016 г.

223 изолята вирусов гриппа А и В

Чувствительны к ингибиторам нейраминидазы (озельтамивир, занамивир).

Полностью резистентны к ремантадину.

Рекомендованы к применению для терапии гриппа в клинической практике: Тамифлю (озельтамивир) и Релензы (занамивир).

Лабораторная диагностика

- Дифференциальная диагностика и назначение специфических противовирусных препаратов
- Расшифровка природы эпидемических вспышек и проведение противоэпидемических мероприятий.
- ПЦР-диагностика
- Экспресс-тесты на вирусы гриппа А и В (иммунохроматографические и др.)
- Аппаратная диагностическая система (Финляндия, США, и др.) для оперативной идентификации возбудителей респираторных инфекций
 - одновременный анализ шести образцов на наличие антигенов восьми респираторных вирусов (вирусов гриппа А и В, аденовирусов, РСВ, метапневмовируса, вирусов парагриппа 1-3-го типов).
 - предварительный результат через 20 мин, окончательный – через 2 ч.



Профилактика



- Вакцинация - наиболее эффективная мера профилактики гриппа.
- 2016 г. в России привито наибольшее количество населения за всю историю вакцинопрофилактики гриппа (!)



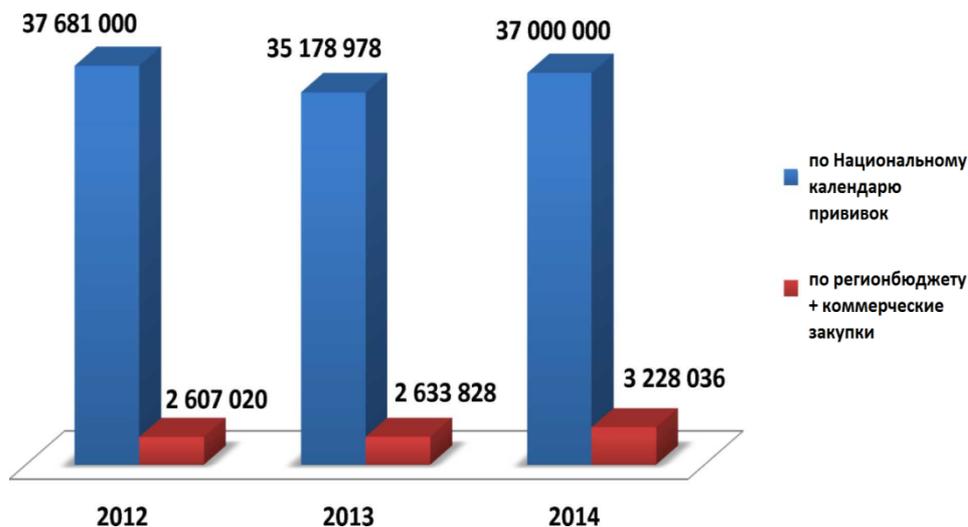
– 55,9 млн человек, в том числе > 15 млн детей

– 38,2 % от численности населения

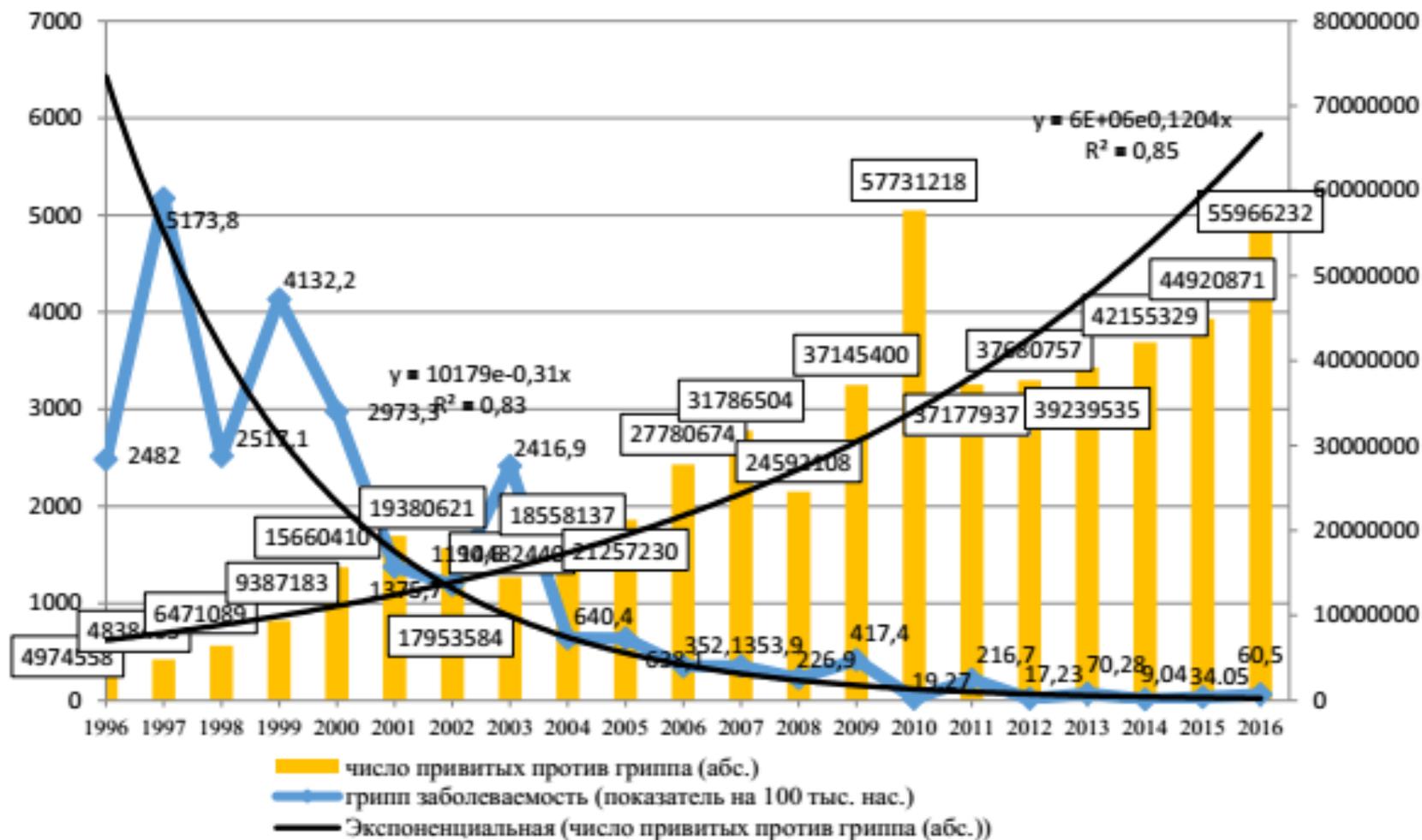
Отечественные вакцины (млн доз), примененные в рамках Национального календаря профилактических прививок в 2006-2016 гг.

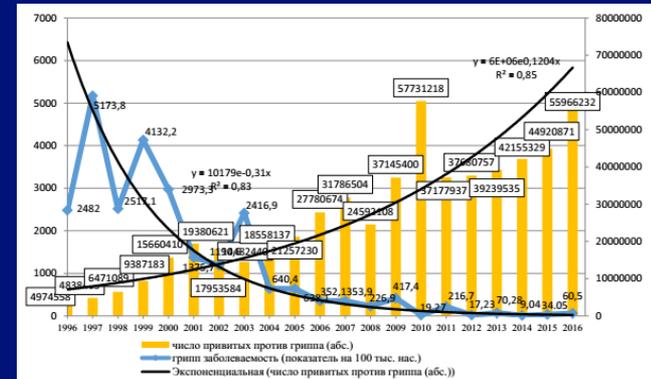
	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016
Гриппол®	22	25,4	18	20,9	16,9	19	20,5	22,3	25,1	8,5	9,6
Гриппол®Плюс				6,7	11,3	13,2	13	13,4	13,6	13,6	8,5
Ультрикс®										2,2	2,5
Совигрипп®										15,2	27,2
ВСЕГО	22	25,4	18	27,6	28,2	32,2	33,5	35,7	38,7	39,5	47,8

Объем рынка гриппозных вакцин РФ (кол-во доз) 2012 – 2014 гг.



Заблеваемость гриппом и охват вакцинопрофилактикой в РФ в 1996-2016 гг.





2011-2015 гг. прививалось:

~ 40 млн человек в год = ~ 27% населения страны

По расчетным данным вакцинация снижает

вероятность
заболеть гриппа

в 2,7 раза

вероятность
тяжелого течения гриппа

11,2 раза

Отношение населения к вакцинации

** Опрос, сентябрь 2017 г.*

500 жителей Москвы и Московской области, от 16 лет.

40% - «скептически настроены по отношению к вакцинации»

- 12% - категорически против вакцинации – «прививки вредят здоровью ребенка».
- 27% - не считает нужным делать детям все прививки, предусмотренные Национальным календарем.

60% - убеждены, что прививки необходимо делать в обязательном порядке в соответствии с календарем прививок (в основном лица старше 55 лет).

Противники вакцинации

Помощь психолога | Тренинги | Публикации | Организации | Форум | Вход | Регистрация

Правда о прививках

[Блоги / Полезная информация](#)

От автора: Все родители сталкивались с проблемой прививок. Не все задумывались при этом. А задуматься следует. Предлагается информация к размышлению.

Все родители сталкивались с проблемой прививок. Не все задумывались при этом. А задуматься следует. Предлагается информация к размышлению.

7 сентября 1998 года был принят Федеральный Закон “Об иммунопрофилактике инфекционных болезней”, но знают об этом немногие, а, если кто и знает, то не понимает важности этого Закона. <http://docs.cntd.ru/document/9...>

Принятие его дало нам право самим решать, делать ли прививки не только себе, но и своим детям, дало право отказа!

МЫ И ТОЛЬКО МЫ РЕШАЕМ ЭТО! ВРАЧ НЕ ИМЕЕТ ПРАВА ПРИКАЗЫВАТЬ!!!

Почему это так важно? Поговорим об этом.

Опубликовал



Клементьев Андрей
Психолог, Ведущий тренингов
г. Санкт-Петербург
2 года и 1 месяц на сайте,



Информация о том, что вакцины не эффективны, а их применение небезопасно, тщательно скрывается от родителей.



Для пропаганды прививок характерны утаивание их осложнений и безудержное восхваление прививок!

Осложнения прививок скрывают следующими способами:

- срок наблюдения за привитыми сделали минимальным, чтобы только не регистрировать осложнения, а они могут возникать через много лет (это доказано);
- возникшие осложнения скрывают под другими диагнозами;
- прививки, понижая иммунитет в целом, приводят к возникновению других заболеваний, но их не фиксируют, скрывая, что ПРИЧИНА ИХ – ПРИВИВКИ!

Все сомнения в отношении прививок трактуются в пользу фармацевтов!



«Коровья оспа или Неожиданные эффекты новой прививки»
Англия, 1802 г.

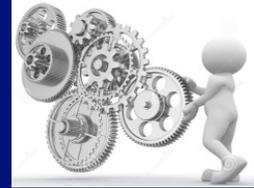
ВОЗ рекомендует ежегодную вакцинацию, прежде всего, лиц из групп высокого риска:

- дети в возрасте от 6 месяцев до 5 лет
- беременные женщины в любом периоде беременности
- пожилые люди
- лица с хроническими заболеваниями
- работники здравоохранения



❖ **Общее население**

Порядок подготовки гриппозных вакцин



ВОЗ

В Российской Федерации

конец февраля - начало марта

Объявление штаммов для включения в состав гриппозных вакцин для северного полушария

С 3 по 10 марта

Заседание Комиссии по гриппозным вакцинным и диагностическим штаммам Минздрава России (на базе ФГБУ «НИИ гриппа» МЗ РФ).

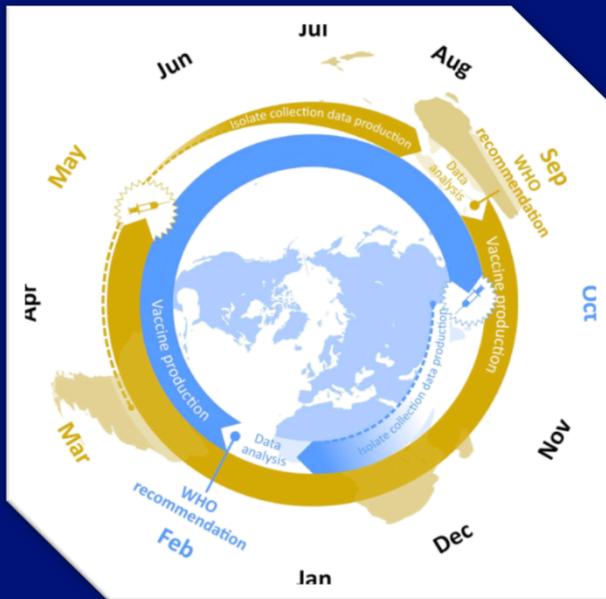
апрель – июль*

Производство вакцин, проведение контроля качества на всех этапах производства.

Длительность процесса - 4-5 месяцев

к августу

Проверка вакцины на реактогенность и иммуногенность.



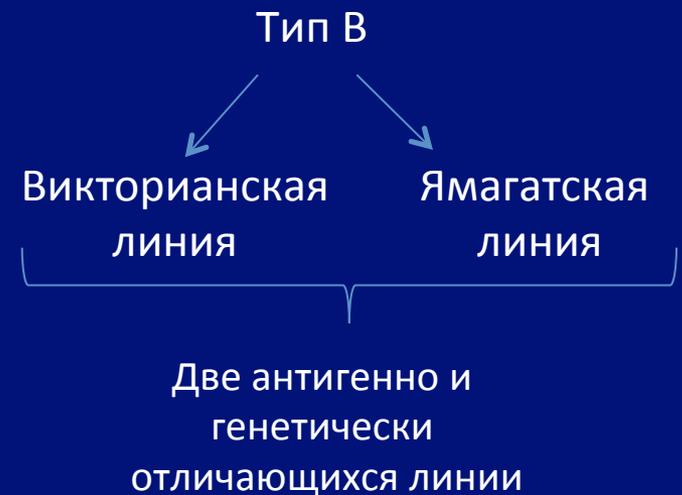
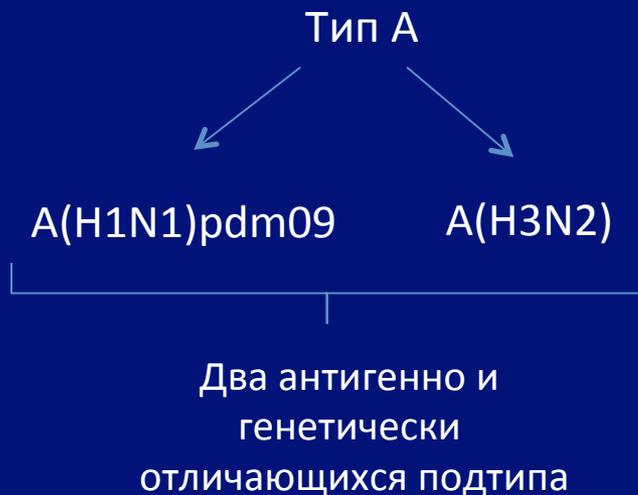
В ПЕРИОД С СЕНТЯБРЯ ПО НОЯБРЬ - МАССОВАЯ ВАКЦИНАЦИЯ НАСЕЛЕНИЯ

*Вакцинные штаммы для ИГВ производители получают из Национального института биологических стандартов и контроля (The National Institute for Biological Standards and Control, Лондон); Штаммы для производства ЖГВ получают из отдела вирусологии им. А.А. Смородинцева ИЭМ (руководитель отдела проф. Руденко Л.Г.).

Прогноз на эпидемический сезон 2017-2018 гг. в РФ

Эпидемия смешанной этиологии:

- возврат в циркуляцию вирусов гриппа подтипа A(H1N1)pdm09,
- социркуляция вирусов гриппа A(H3N2) и вирусов гриппа В (разных генетических линий)



Прогноз на эпидемический сезон 2017-2018 гг. в РФ

Прогноз:

1. Более высокие показатели *заболеваемости, госпитализации и летальности*, характерные для эпидемий с участием A(H1N1)pdm09.

2. Рост заболеваемость гриппом В (прежде всего, Ямагатской разновидности).

Рекомендации ВОЗ по штаммовому составу вакцин на сезон 2017-2018 гг. для Северного Полушария

Рекомендации ВОЗ по штаммовому составу вакцин на сезон 2018 гг. для Южного Полушария

- A/Michigan/45/2015 (H1N1)pdm09-подобный
- A/Hong Kong/4801/2014(H3N2)-подобный
- B/Brisbane/60/2008-подобный (Victoria lineage)

Для квадριвалентных вакцин дополнительно:

- B/Phuket/3073/2013-подобный (Yamagata lineage)

- A/Michigan/45/2015 (H1N1)pdm09-подобный
- A/Singapore/INFIMN-16-0019/2016(H3N2)-подобный
- B/Phuket/3073/2013-подобный (Yamagata lineage)

Для квадριвалентных вакцин дополнительно:

- B/Brisbane/60/2008-подобный (Victoria lineage)

- В состав тривалентной вакцины включен вирус Викторианской разновидности.
- В 2016-2017 гг. в Европе и Китае циркулировали вирусы гриппа В Ямагатской разновидности, в отличие от России → в России возможна большая активность вирусов Ямагатской линии в сезоне 2017-2018 гг.



Рост заболеваемость гриппом В

Квадривалентная вакцина против гриппа

- 5 производств мире: Германия, Франция, США, Канада, Австралия.
- Живая (Q/LAIV) и инактивированная (I/QIV).
- Россия
 - инактивированные

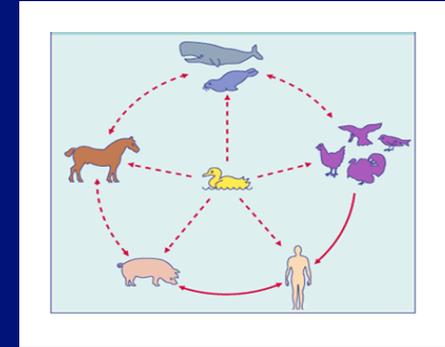
Гриппол Квадривалент	ФлюМ-Квадро
Прошла клинические испытания	Подготовлена к КИ I фазы
Подана на государственную регистрацию в МЗ РФ	
~ доступна для вакцинации в сезон гриппа 2018-2019 гг.	

«Пандемический грипп»

- Пандемия гриппа – глобальная эпидемия, вызванная новым вирусом гриппа, против которого в человеческой популяции нет исходного иммунитета или он весьма низок.
- Возникновение пандемий гриппа невозможно прогнозировать (НАДЗОР!)
- Бывают легкими или характеризуются тяжелыми формами заболеваний.
 - Тяжелые формы возникают в определенных группах риска, которые могут совпадать с аналогичными группами риска в отношении тяжелых форм сезонного гриппа.
 - У здоровых лиц, не входящих в группы риска, во время пандемии чаще возникают более тяжелые формы заболевания по сравнению с сезонным гриппом.
- Последняя пандемия
 - в 2009 г.
 - вызвана вирусом гриппа А (H1N1).
 - от 100 000 до 400 000 случаев смерти только за первый год.

Зоонозный грипп

- Вирусы гриппа животных могут преодолевать барьер между животным и человеком и инфицировать людей.
- Являются новыми для человека и потенциально могут представлять угрозу пандемии.

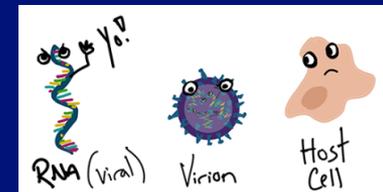


- Международные медико-санитарные правила (2005) предписывают обязательное оповещение ВОЗ о любом случае заражения человека новым вирусом гриппа.
- ВОЗ осуществляет надзор и выполняет ежемесячную оценку риска вирусов гриппа в контексте взаимодействия между человеком и животным.
- Зоонозные вирусы гриппа, вызывавшие заражение человека:
 - высокопатогенный птичий грипп **A(H7N9)**, **A(H5N1)** и **A(H5N6)**;
 - низкопатогенный птичий грипп **A(H7N2)**, который передавался от кошки;
 - свиной грипп **A(H1N2)v**.



Новые горизонты в исследовании гриппа

- Новые типы вакцин
- Противовирусные препараты – поиск, разработка и производство
 - Химиотерапия и химиопрофилактика
 - Моноклональные антитела - к поверхностному белку гемагглютинуину (блокировка проникновения вируса в клетку)
 - Воздействие на клеточные мишени вируса
- Исследования эффективности вакцин и противовирусных препаратов на зараженных добровольцах.



Пути усовершенствования вакцин

1. Включение в состав гриппозных вакцин новых адъювантов

- повышение иммуногенности
- снижение антигенной нагрузки на организм

2. Разработка новых технологий получения антигенов

- переход от традиционной аллантоисной технологии к наработке вируса на клеточных линиях

- ✓ Долгий срок производства (от выбора штамма до вакцинации – 6 месяцев)
- ✓ Аллергия на белок куриного яйца
- ✓ Мутации штаммов H3N2 при культивировании вирусов → низкая эффективность вакцин

3. Разработка новых технологий производства вакцин

- без консервантов
- вирусомальные вакцины
- векторные вакцины
- ДНК-вакцины

4. Новые пути введения (трансдермальные вакцины)



Диаметр 1 см
250 микроигл из гиалуроновой кислоты
Спрессованный компонент вакцины против гриппа

Создание новых улучшенных гриппозных вакцин

ВОЗ сформирована концепция создания новых улучшенных гриппозных вакцин и определены предпочтительные характеристики продукта¹ (2017 г.)

Вакцина будущего должна отвечать нескольким критериям:

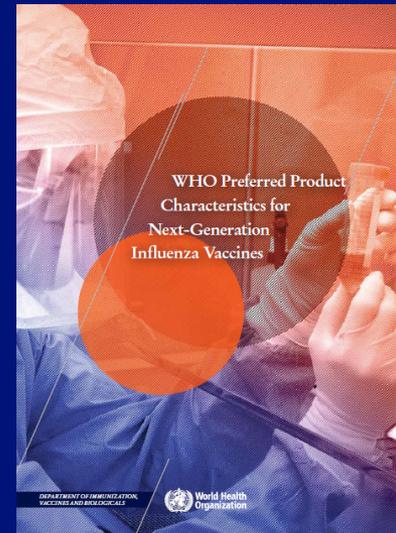
1) Быть **безопасной и эффективной** в отношении антигенно **отклонившихся штаммов** вируса гриппа **в течение 3-5 лет**².

2) Наиболее предпочтительным вариантом является создание **универсальной гриппозной вакцины**, защищающей в случае как антигенного дрейфа, так и шифта вируса гриппа³.

3) На первом этапе внедрения универсальная вакцина может применяться в качестве **вакцины резерва** при появлении **нового пандемического штамма**.

4) В дальнейшем, такая вакцина может быть использована и **для профилактики сезонного гриппа**, если ее эффективность будет аналогичной или превышающей эффективность сезонных поливалентных вакцин.

5) Новые гриппозные вакцины должны быть **легко производимы** в необходимых количествах и иметь **приемлемую себестоимость**.



1. World Health Organization. WHO Preferred Product Characteristics (PPCs) . World Health Organization (2017).

2. WHO, 2017. Immunization, Vaccines and Biologicals http://www.who.int/immunization/research/meetings_workshops/welinar_ppc_next_gen_influenza_vaccines/

3. Ortiz J.R. WHO Initiative for Vaccine Research WHO efforts to promote next-generation influenza vaccines, with particular focus on low- and middle-income countries. 2016. http://www.who.int/immunization/research/meetings_workshops/Justin_Ortiz_Chicago_August_2016.pdf?ua=1

Универсальные гриппозные вакцины

- обеспечивают одновременную защиту от вирусов гриппа А различных подтипов, включая пандемические варианты.
- Зарегистрированных вакцин нет
- Российские универсальные гриппозные вакцины

Универсальная гриппозная вакцина **«Унифлю»**
на основе «химерных» белков вируса гриппа М2е (инактивированная)



КЛИНИЧЕСКИЕ
ИССЛЕДОВАНИЯ

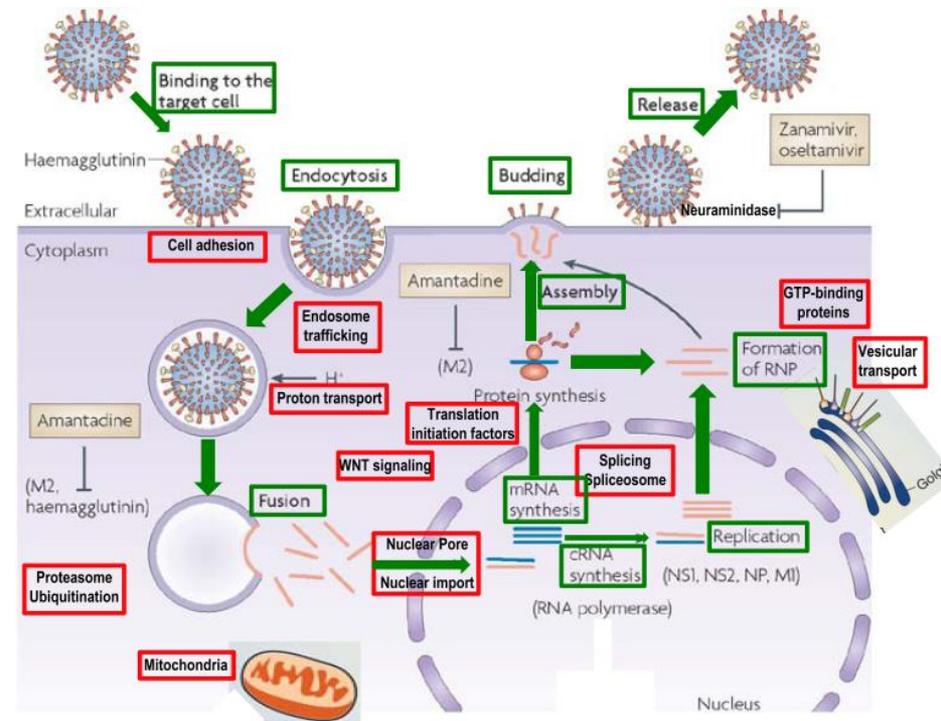
2018 год

Универсальная векторная гриппозная вакцина **«Унифлювек»** на основе гриппозного вектора, экспрессирующего HA2 и NP (живая)

Универсальная гриппозная вакцина на основе аденовирусного вектора, экспрессирующего высококонсервативные антигены NP и M2

Воздействие на клеточные мишени вируса

- Жизненный цикл вируса достаточно изучен
 - Известны факторы организма человека, ответственные за репликацию вируса гриппа (~300)
- 
- Поиск и разработка молекул, воздействующих на клеточные мишени –
 - структурные элементы клетки человека, отдельные молекулы и процессы, участвующие в репликации вируса гриппа



Исследования эффективности вакцин и противовирусных препаратов на зараженных добровольцах

- Первое экспериментальное заражение добровольцев гриппом – 1936 г., Ленинград.
- Создание российской исследовательской (экспериментальной) клиники*
 - Заражение здоровых добровольцев вирусом гриппа**
 - Изучение патогенеза
 - Оценка эффективности противовирусных препаратов и вакцин



А.А. Смородинцев

* В мире несколько клиник

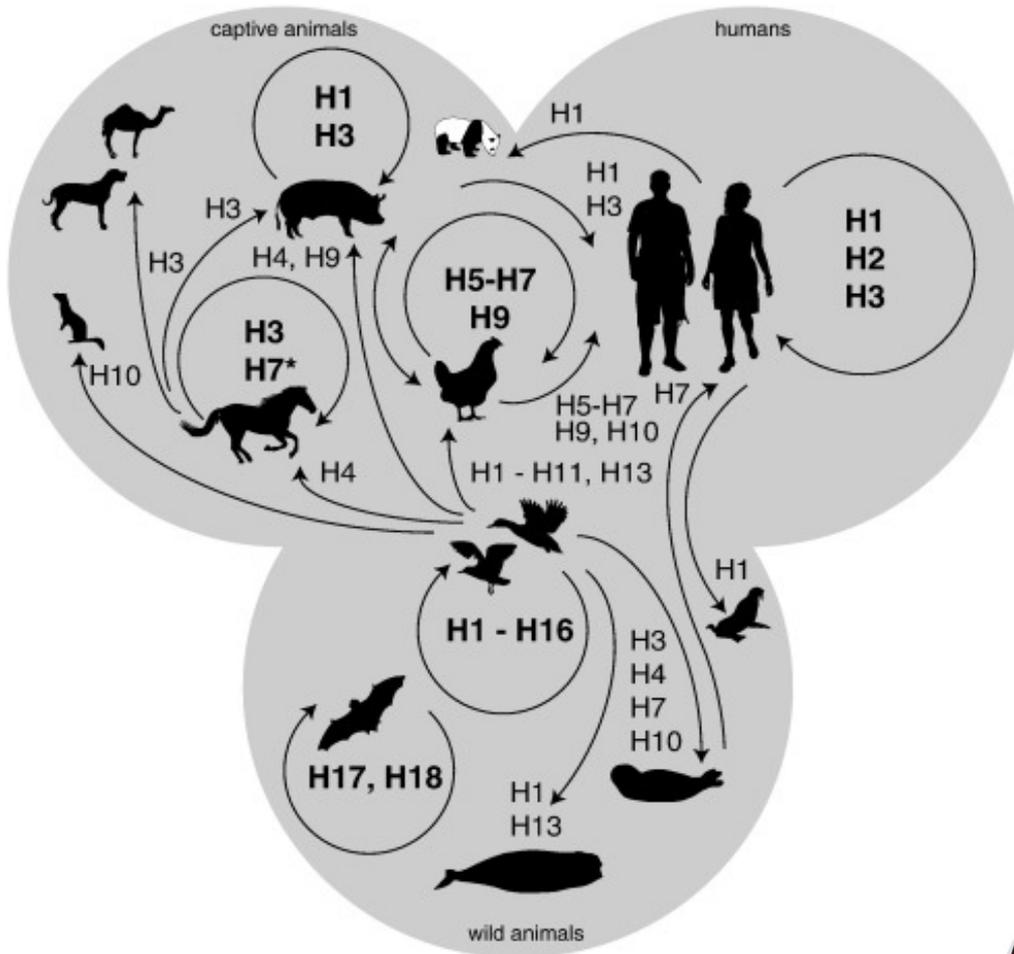
** Этически обосновано



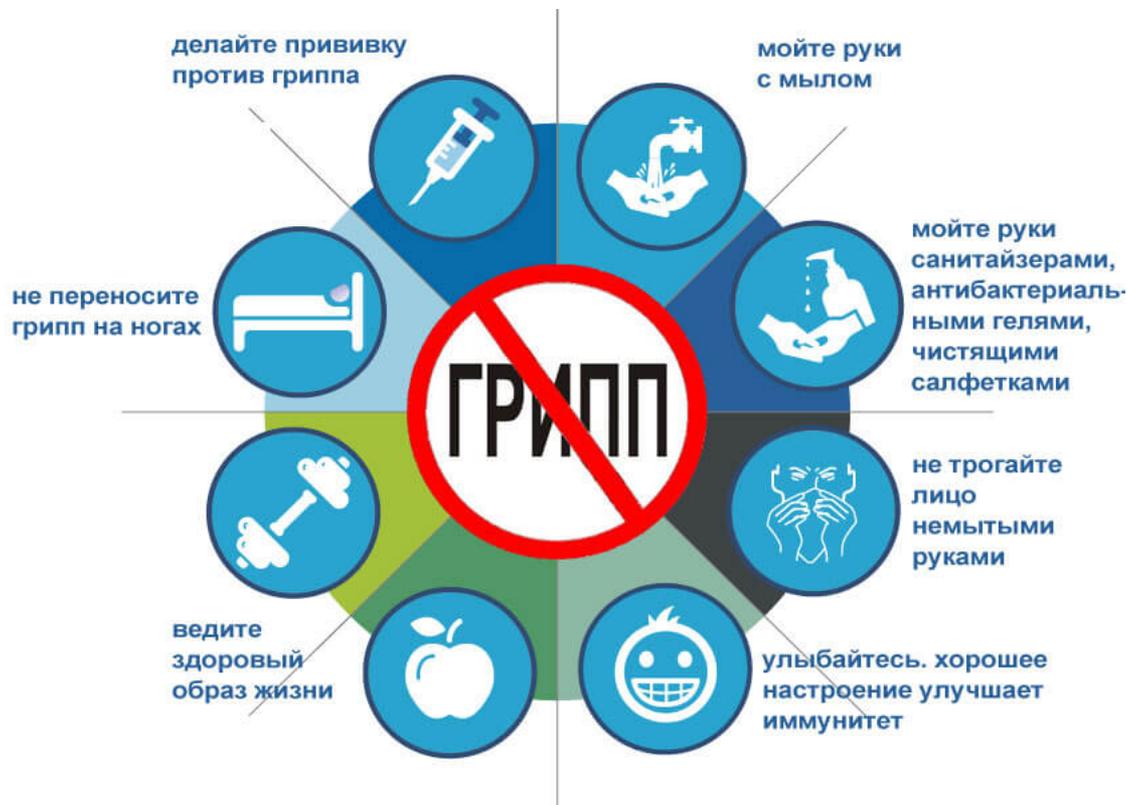
В будущем...

- Совершенствование надзора за гриппом и ОРВИ
- Лучшее понимание:
 - механизмом взаимодействия вируса и клеток мишеней
 - патогенеза гриппа
- Разработка:
 - совершенных вакцин
 - эффективных противовирусных препаратов
- Быстрый ответ на эпидемии / пандемии
- Но ...
 - новые вирусы гриппа





*Благодарю за
внимание!*



Вакцины против гриппа A/H1N1pdm09 и A/H5N1 в РФ

Зарегистрированные

Орнифлю (ФГУП «Микроген», Уфа)	A/H5N1
Ультрагривак (ФГУП «Микроген», Иркутск)	A/H5N2
Инфлювир (ФГУП «Микроген», Иркутск)	A/H1N1pdm09
Пандефлю (ФГУП «Микроген», Уфа)	
МоноГриппол (СПбНИИВС, Санкт-Петербург)	
МоноГриппол Нео (ФК «ПЕТРОВАКС», Москва)	
МоноГриппол плюс (ФК «ПЕТРОВАКС», Москва)	

Живые гриппозные пандемические вакцины*

Не зарегистрированы

Производство и регистрация в случае пандемии

A/17/дикая утка/Потсдам/86/92	H5N2
A/17/mallard/Нидерланды/00/95	H7N3
A/17/индюк/Турция/2005/133	H5N2
A/17/Калифорния/66/395	H2N2
A/17/Ануй/2013/61	H7N9

* Клинические испытания в ФГБУ "НИИ гриппа" Минздрава России