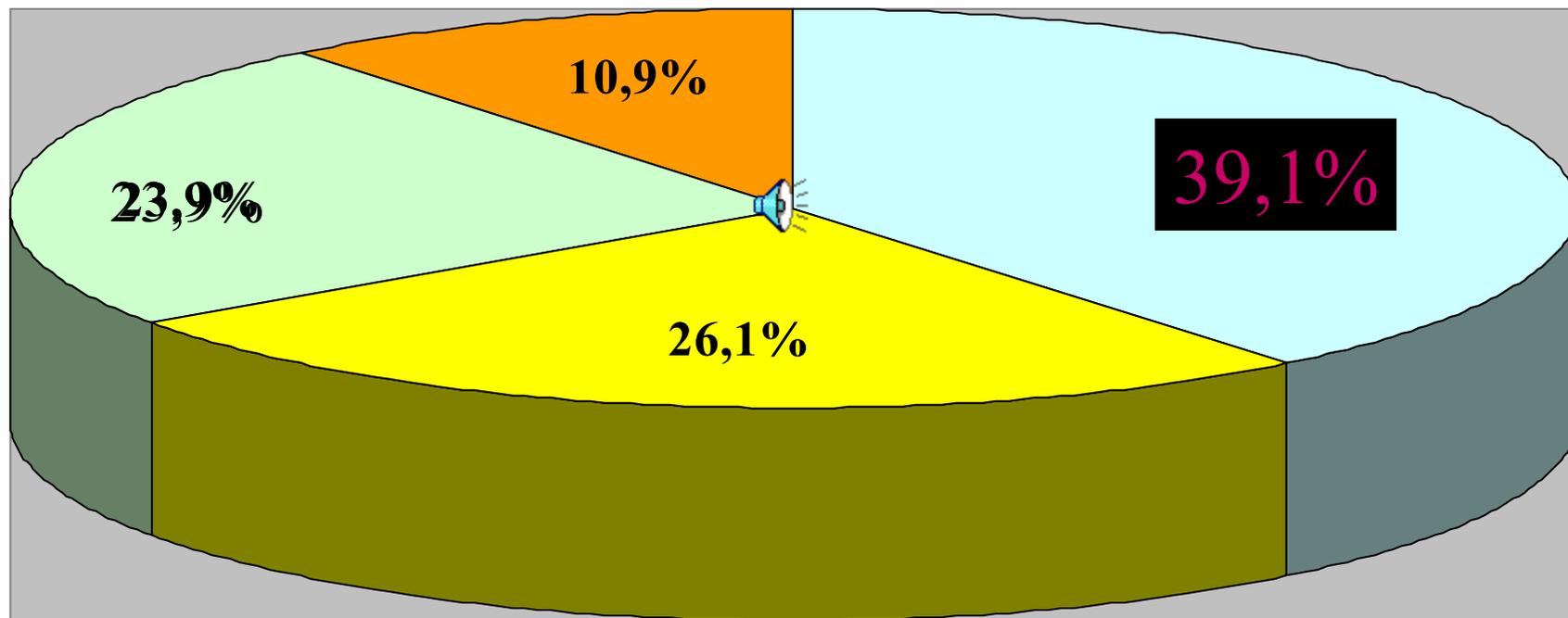


Грипп 2009 года:  
эпидемиология, клиника,  
молекулярная генетика,  
лечение, прогноз на вторую  
половину года



Академик РАМН, профессор, д.м.н.  
Александр Григорьевич Чучалин  
Москва, 1 сентября, 2009г.

# Вирусный дисбиоз кишечника у пациентов с АС.



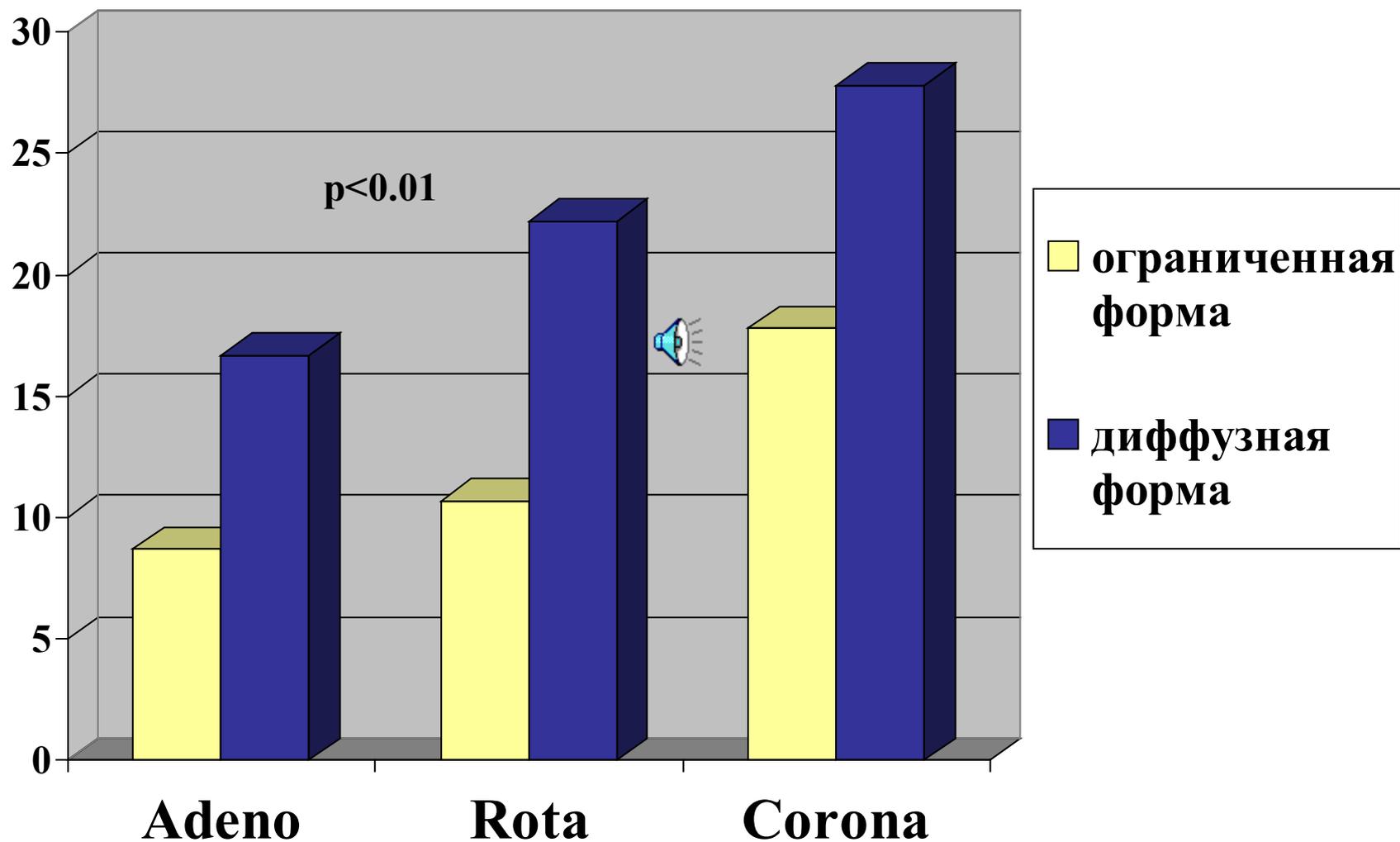
corona

rota

adeno

не обнаружены

# Вирусный дисбиоз кишечника при различных формах АС.



# Пандемия гриппа А (H1N1), 1918 – 1919 гг.



**Умерло около 40 миллионов человек**

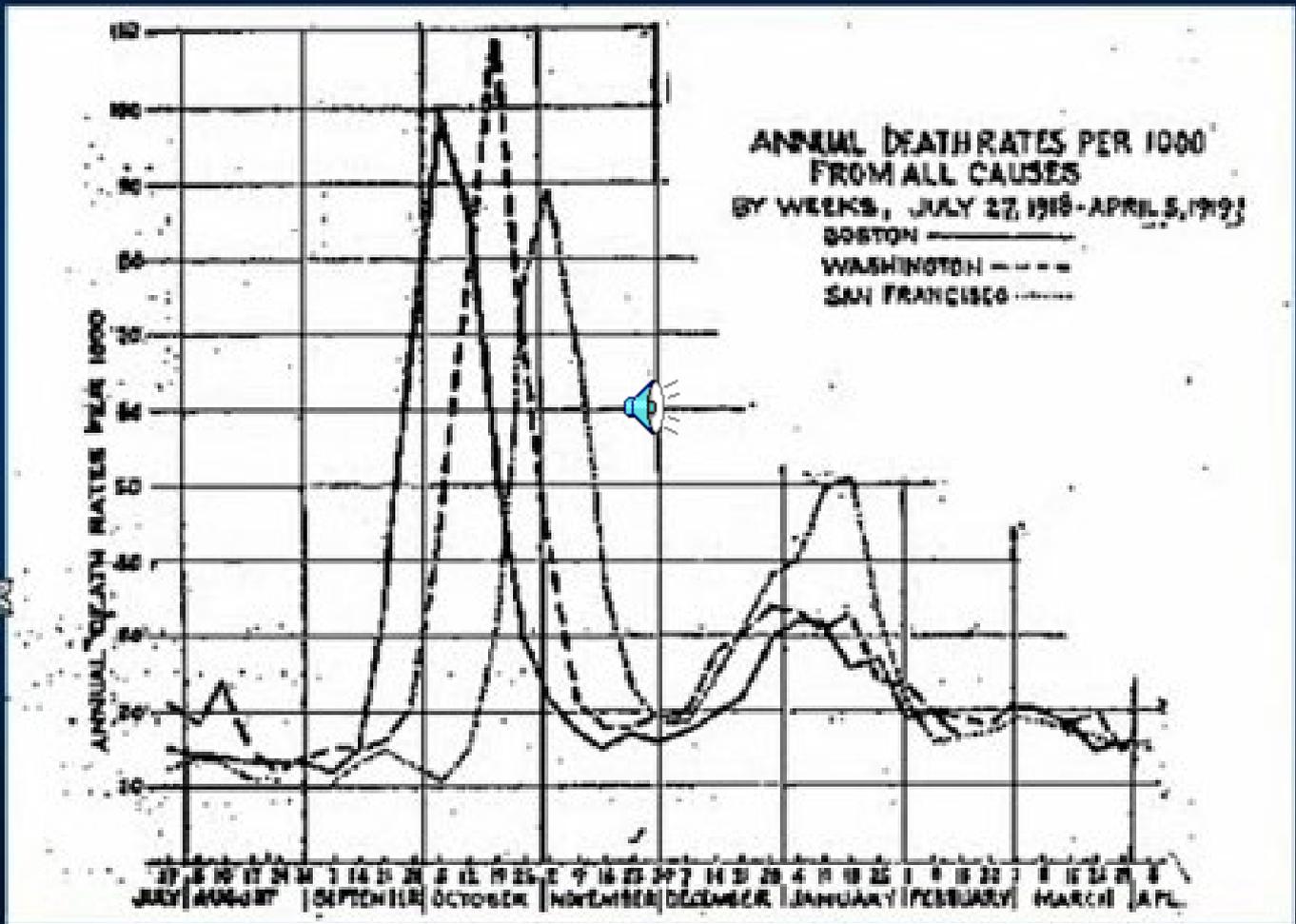
## Пандемия гриппа А (H1N1), 1918 – 1919 гг.

Весна 1918 г. грипп протекал в легкой форме – первая волна

Летом 1918 г. тяжелые формы гриппа стали наблюдаться среди молодых людей – вторая волна

Осень и зима 1918 -19 гг. высокий уровень заболеваемости и смертности – третья волна

# Смертность H1N1 1918



20

# Пандемия гриппа А (H2N2), 1957г., «азиатский грипп»

Конец  
1956  
Китай  
Гуиджоу

США,  
июнь

Зима 1958 г.,  
третья волна



Сингапур  
Февраль  
1957г

Гонг –  
Конг,  
апрель

**Умерло около  
4 миллионов человек**

# Пандемия гриппа А (H3N2) 1968 г., Гонг - Конг

13 июня,  
Гонг - Конг

Сентябрь,  
Калифорния,  
Европа

Зима, 1969г. –  
третья волна



Июль,  
Сингапур

Август,  
Индия,  
Филлип.

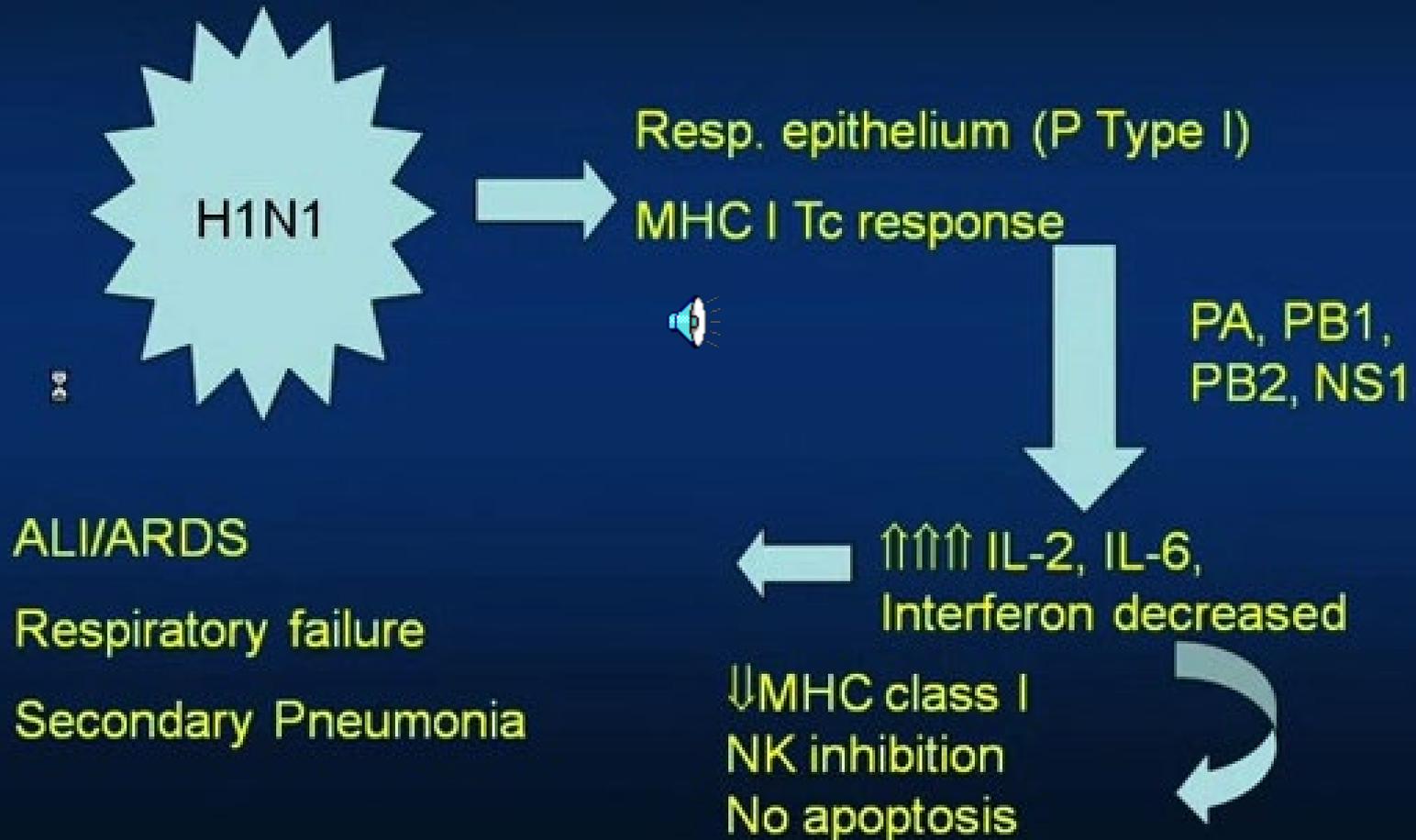
Октябрь,  
высокая  
смертность

**Умерло около 1 миллиона человек**

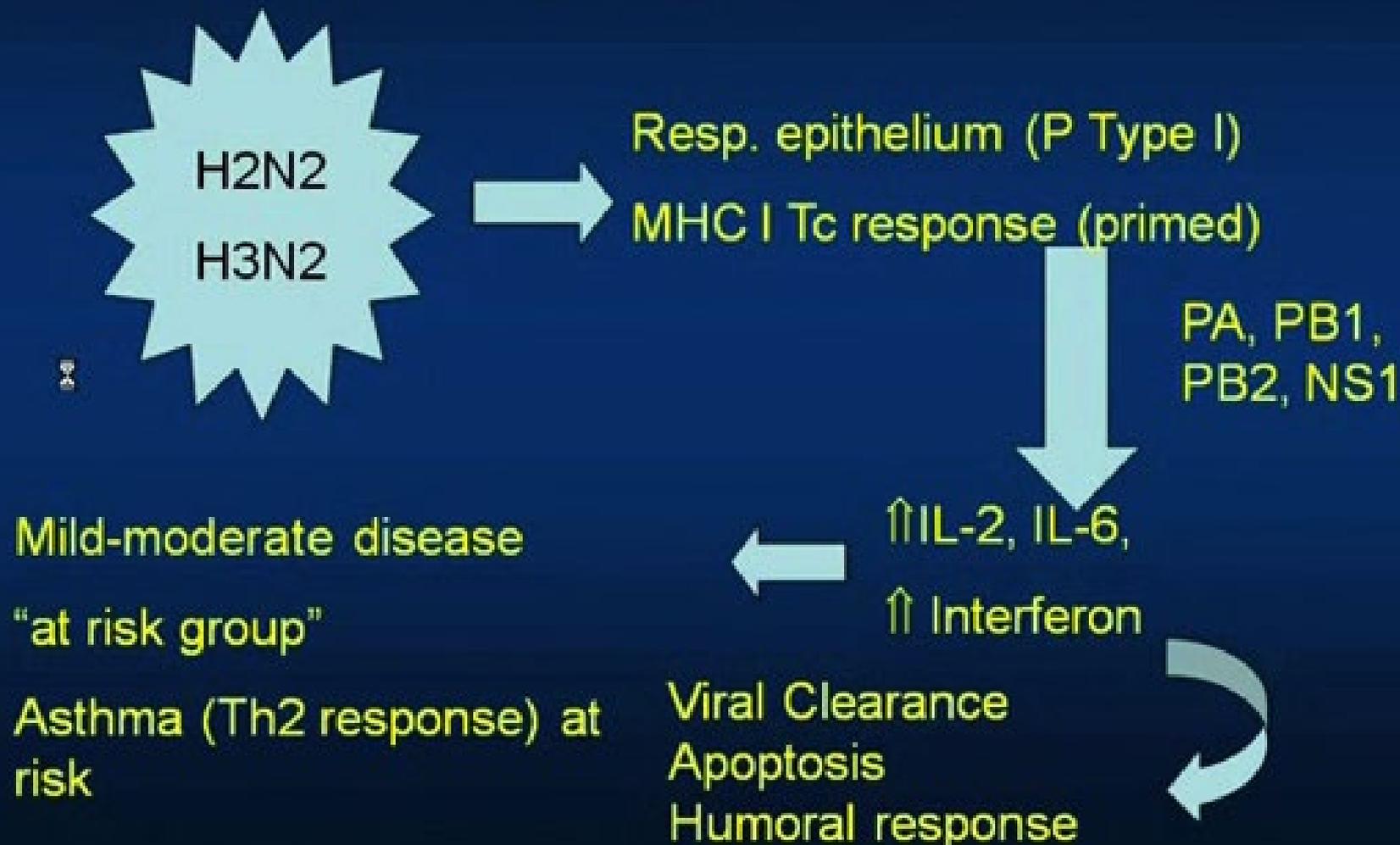
# Пандемия гриппа А (H2N2) и (H3N2)

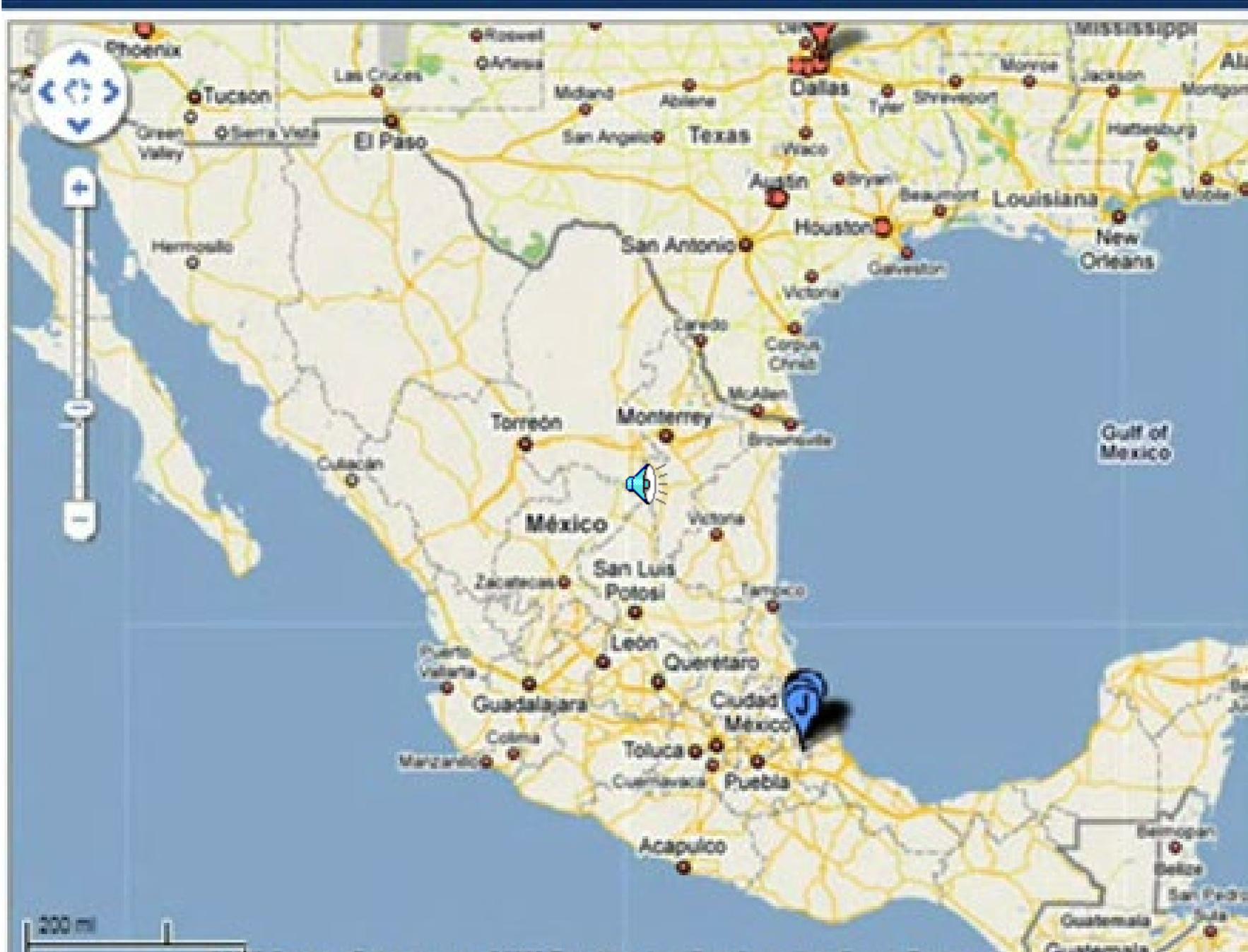
- Начинались поздней зимой, преимущественно легкие формы – первая волна.
- Увеличение числа  больных с тяжелыми формами во всех возрастных группах – вторая волна
- Превышение уровня заболеваемости и смертности у больных с сопутствующими заболеваниями – третья волна

# 1918 H1N1 Influenza



# H2N2 and H3N2 Influenza





**New Influenza A (H1N1),  
Number of laboratory confirmed cases and deaths as reported to WHO**

**Status as of 18 May 2009  
6:00 GMT<sup>5</sup>**



The boundaries and names shown and the designations used on this map do not imply the expression of any opinion whatsoever on the part of the World Health Organization concerning the legal status of any country, territory, city or area or of its authorities, or concerning the delimitation of its frontiers or boundaries. Dotted lines on maps represent approximate border lines for which there may not yet be full agreement.

Data Source: World Health Organization  
Map Production: Public Health Information and Geographic Information Systems (GIS)  
World Health Organization



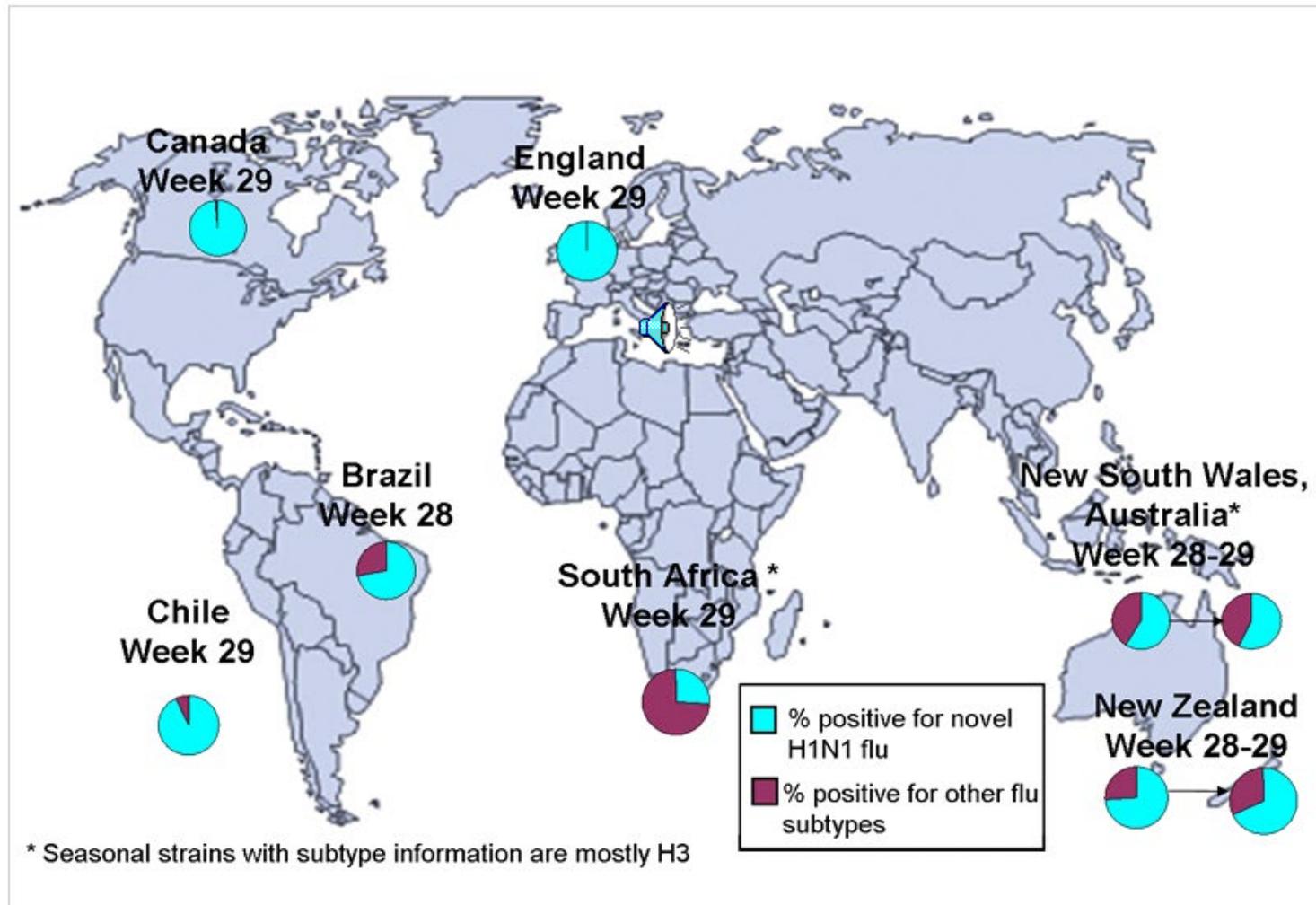
© WHO 2009. All rights reserved

Map produced: 18 May 2009 6:10 GMT



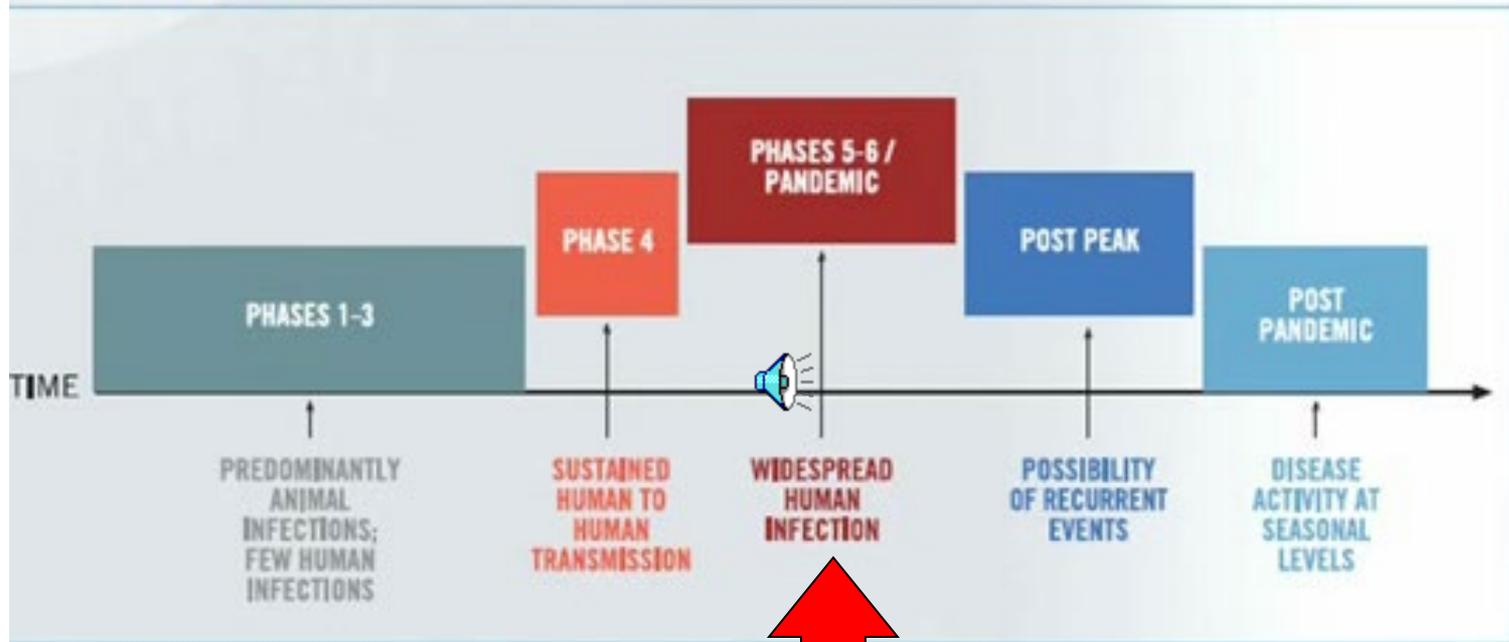
# Map: International Co-circulation of Novel and Seasonal Influenza

(As of July 28, 2009; posted July 31, 2009, 11:00 AM ET)



# Фазность эпидемиологического процесса

FIGURE  
PANDEMIC INFLUENZA PHASES



# Взаимодействие



Коммуникации

Образование

Исследование

Оборудование и  
оснащение

# Пандемия гриппа 2009 – 10 гг. (сценарий «азиатского гриппа»)

- Число заболевших превысит 40 мил. человек.  
Врачебная помощь потребуется более  
25 миллионам человек.

Число больных, направленных в стационары –  
400 тысяч человек

Число больных блоков интенсивной терапии  
превысит 100 тысяч человек

Число больных на вентиляции 40 тысяч человек

Число смертельных исходов превысит  
100 000 человек

# Пандемия гриппа 2009 – 10 гг. (сценарий «испанки»)

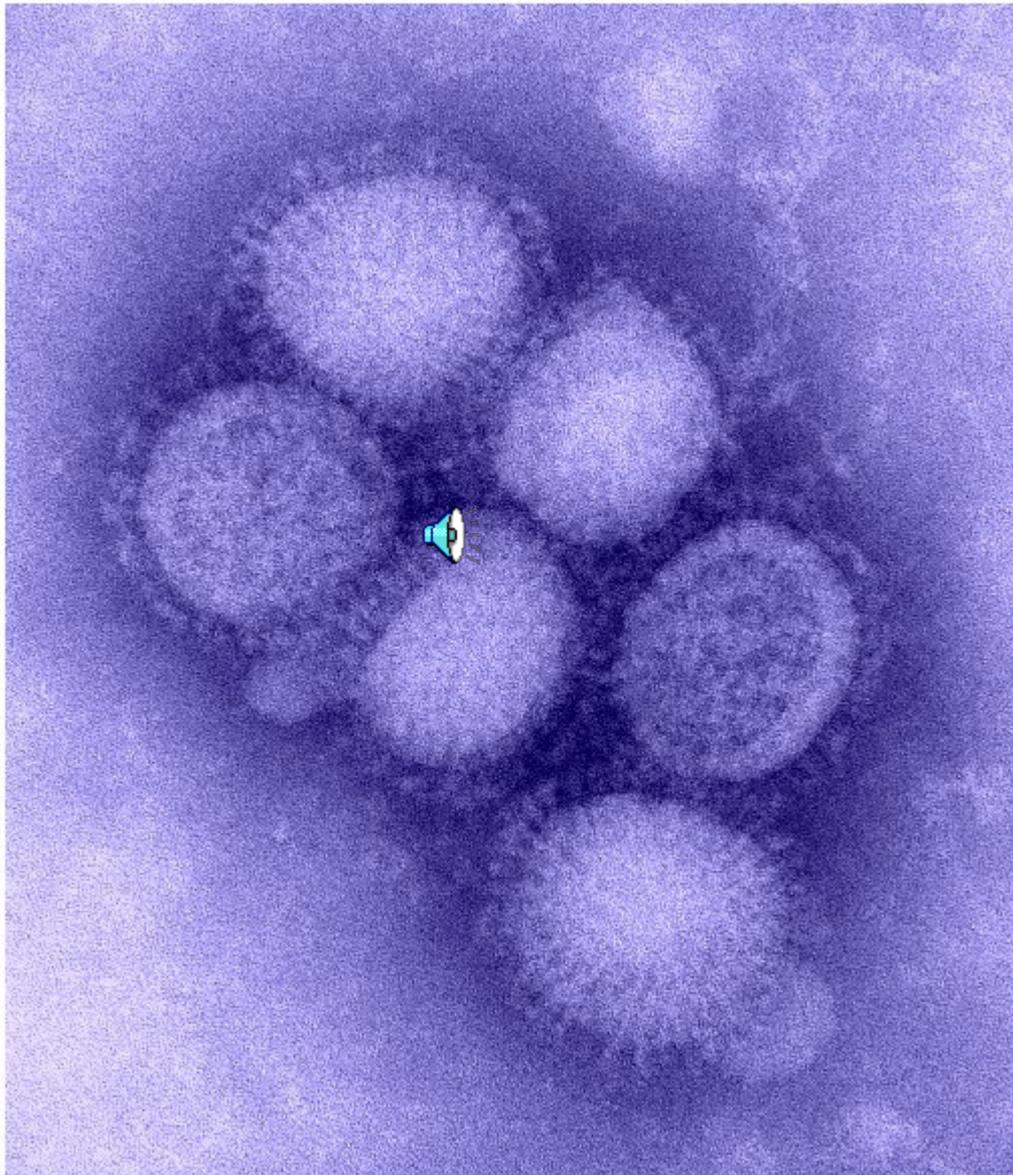
- Число заболевших – 40 миллионов чел.
- ▲ Обращение за медицинской помощью –  
25 миллионов человек
- ▲ Около 4 миллионов госпитализированных  
Около 1 миллиона - больные блоков  
интенсивной терапии  
Около 200 000 человек потребуются  
проведение искусствен. вентиляции
- ▲ Смертность составит около 1 мил. человек

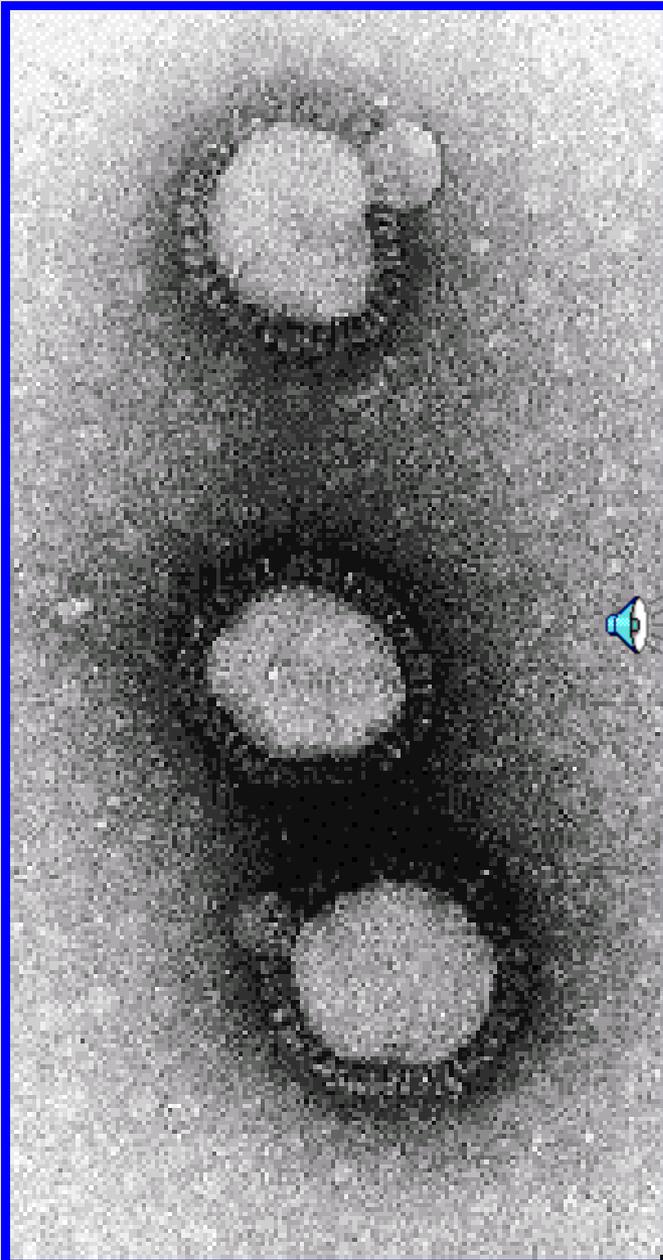
# Индекс тяжести пандемии

• Летальность

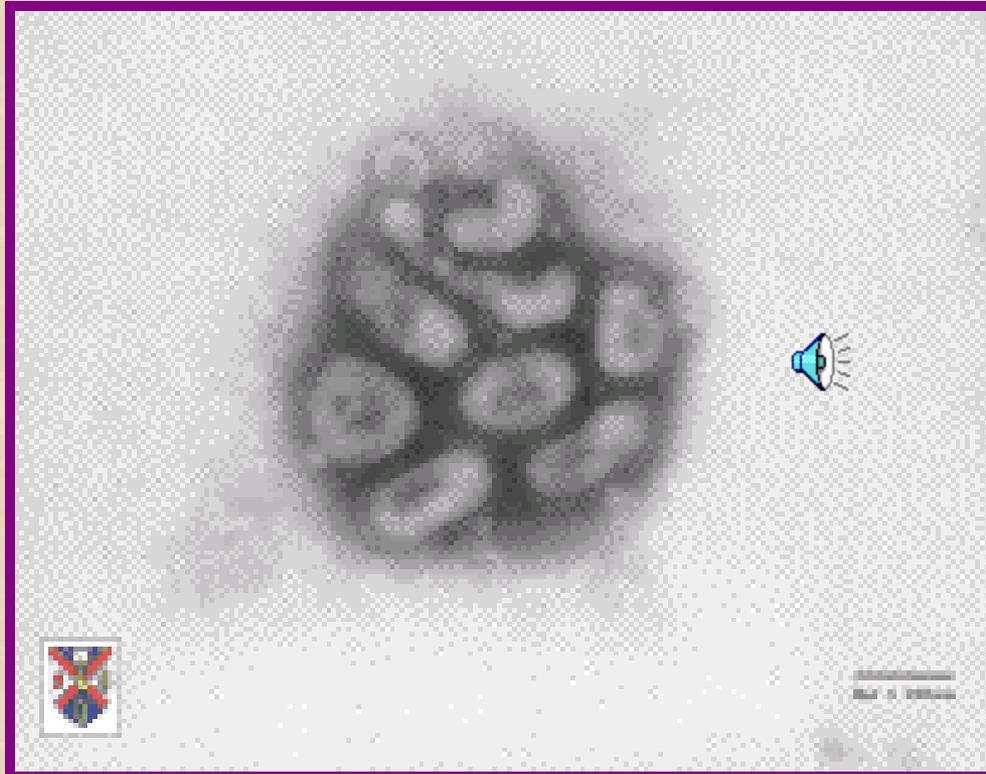
Популяция (США)

<u>Категория</u>		
> 2%	5	> 1,800,000
1,0 < 2,0%	4 	900,000 – 1,800,000
0,5 < 1,0%	3	450,000 - 900,000
0,1 – 0,5%	2	90,000 – 450,000
<0,1%	1	< 90,000





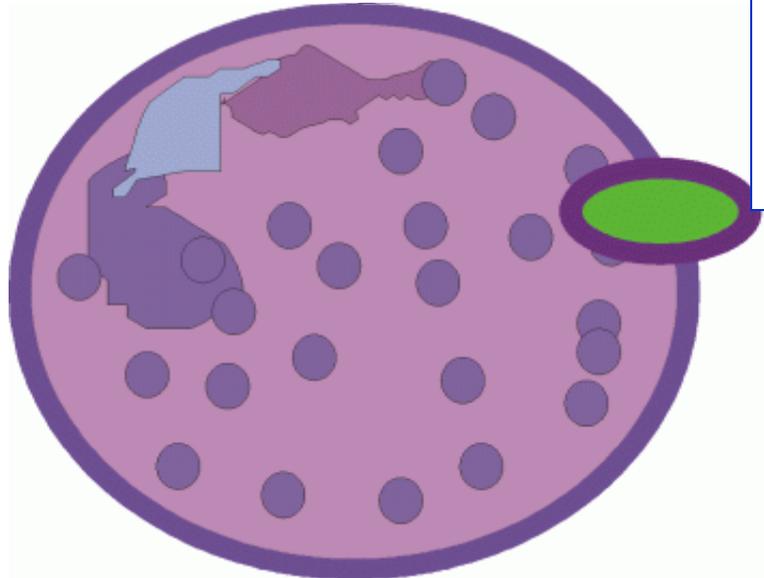
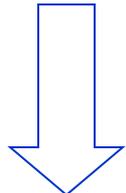
several human  
influenza virus  
particles



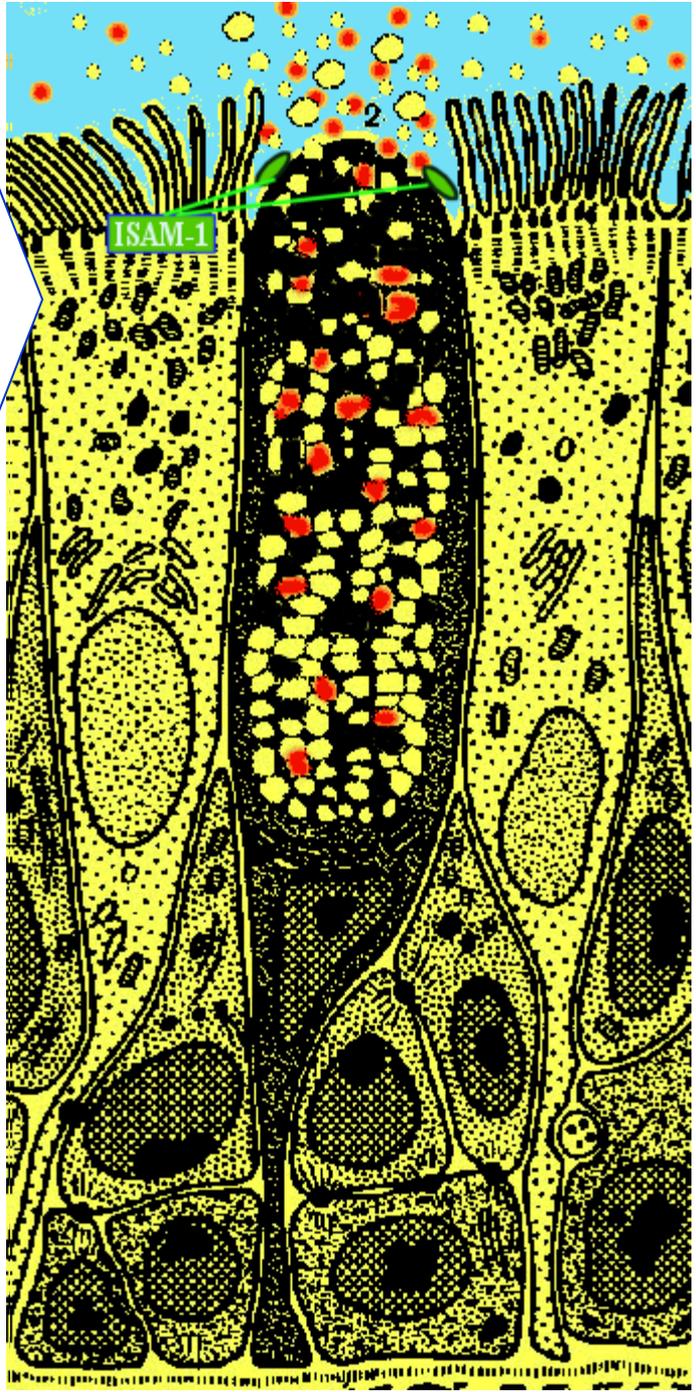
animal influenza virus

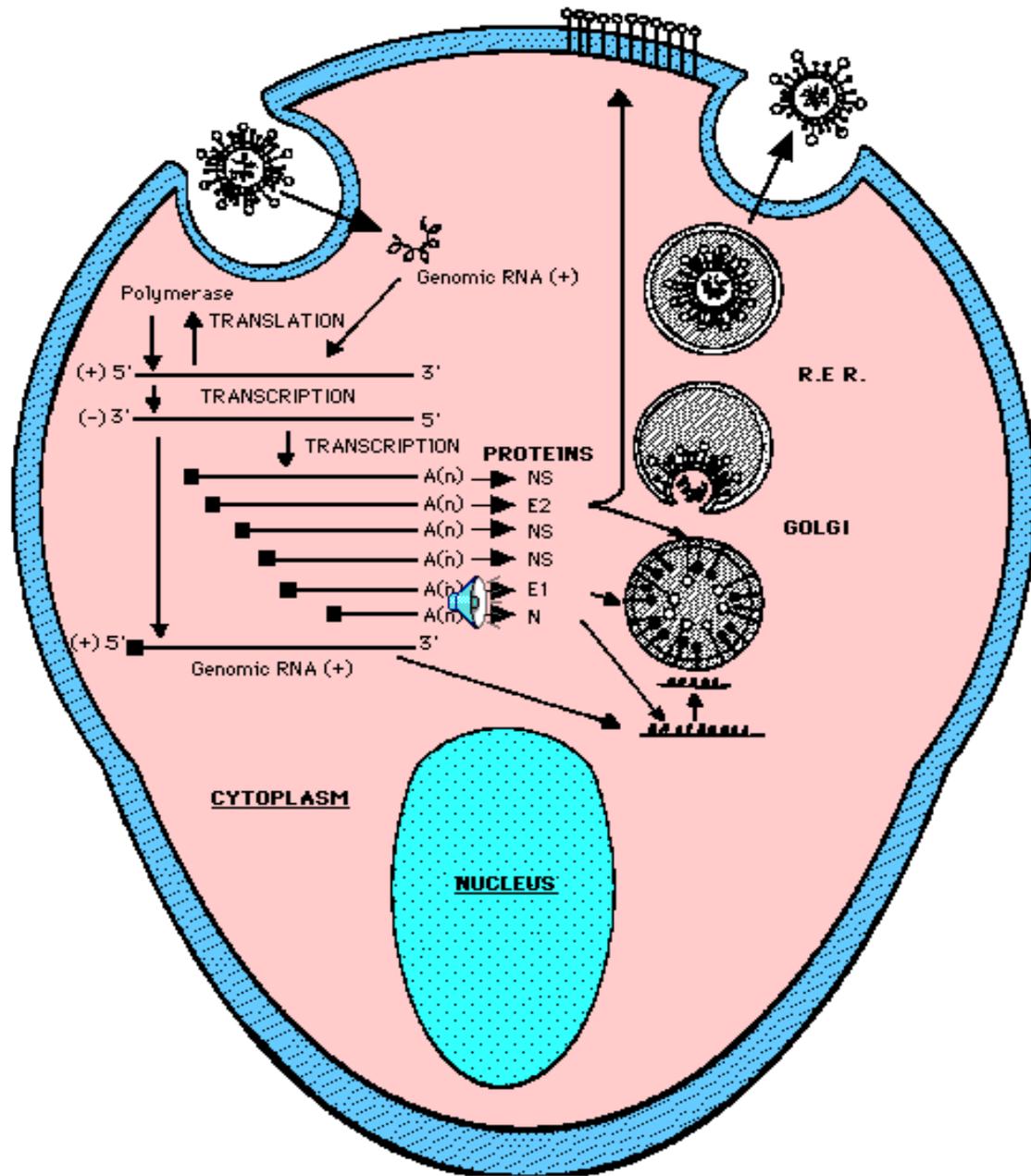
# Механизм дегрануляции бокаловидных клеток

ИЛ-8



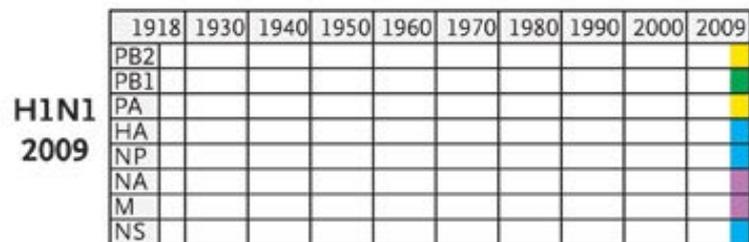
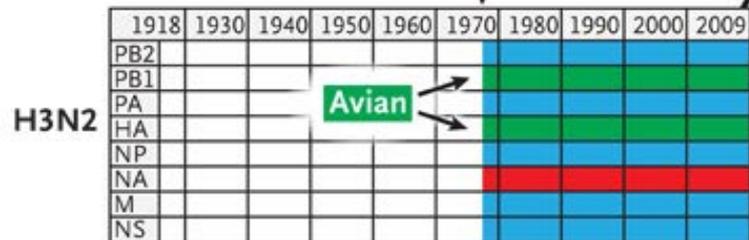
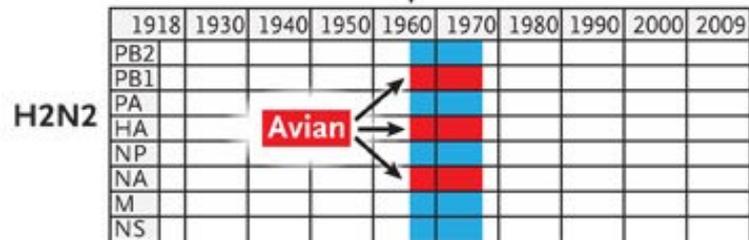
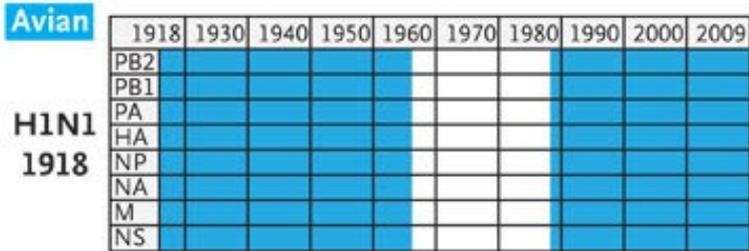
HE



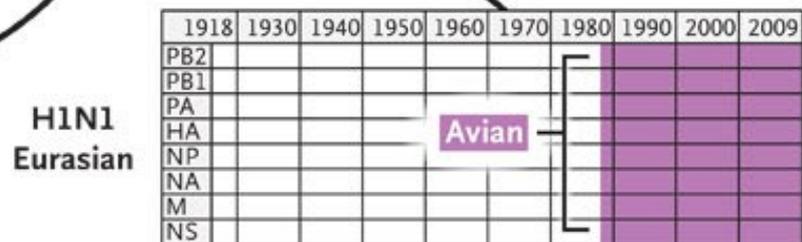
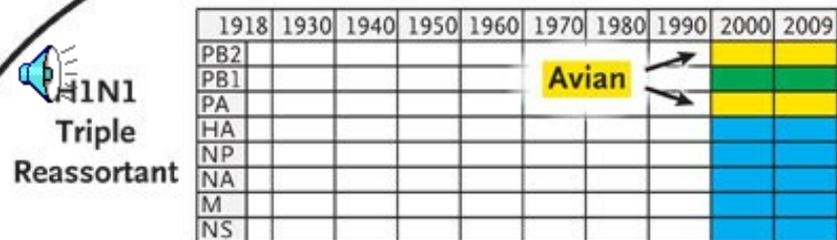
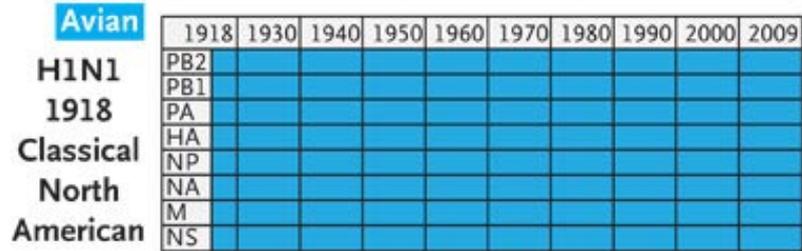




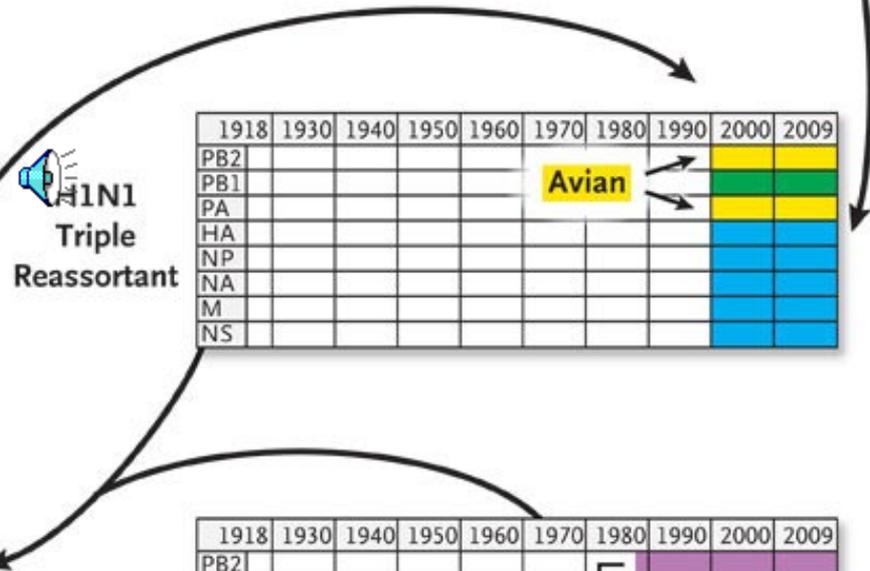
### Human Influenza Lineages

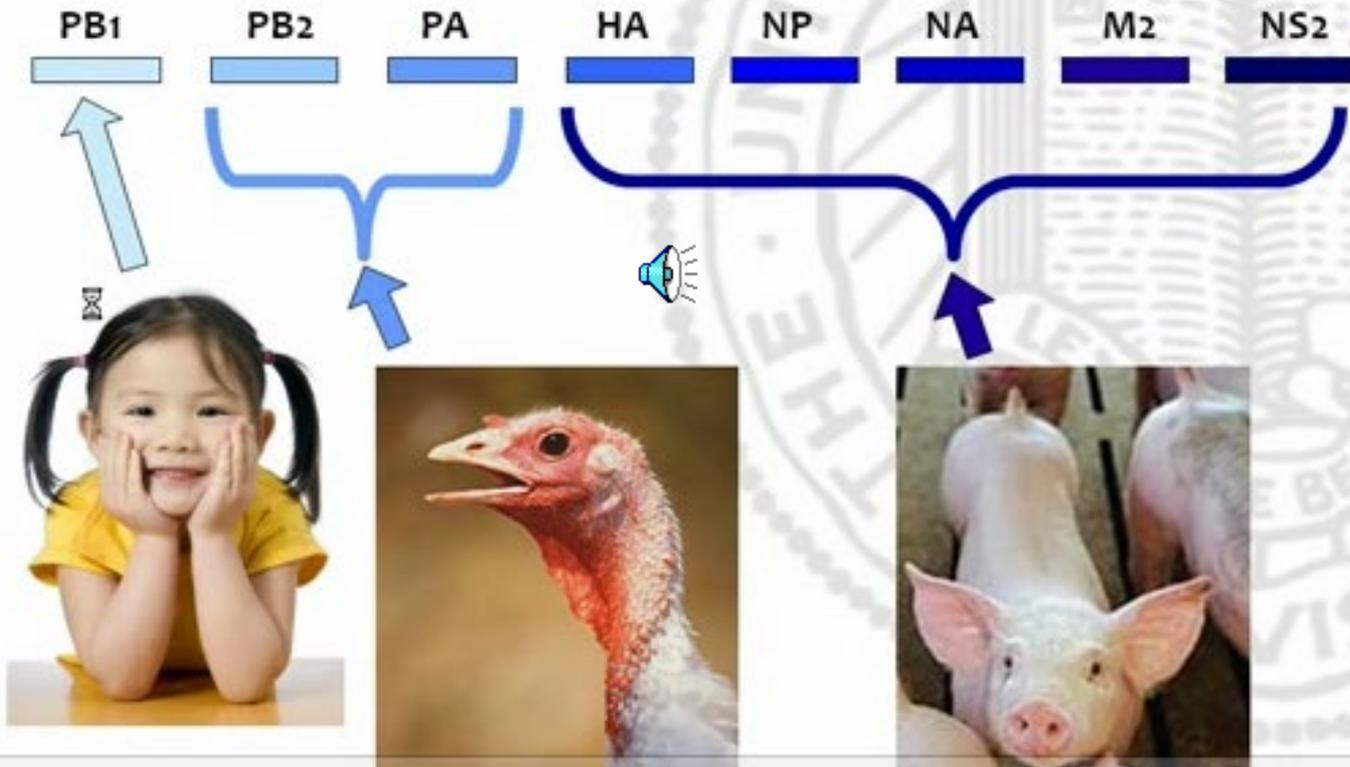


### Swine H1N1 Lineages



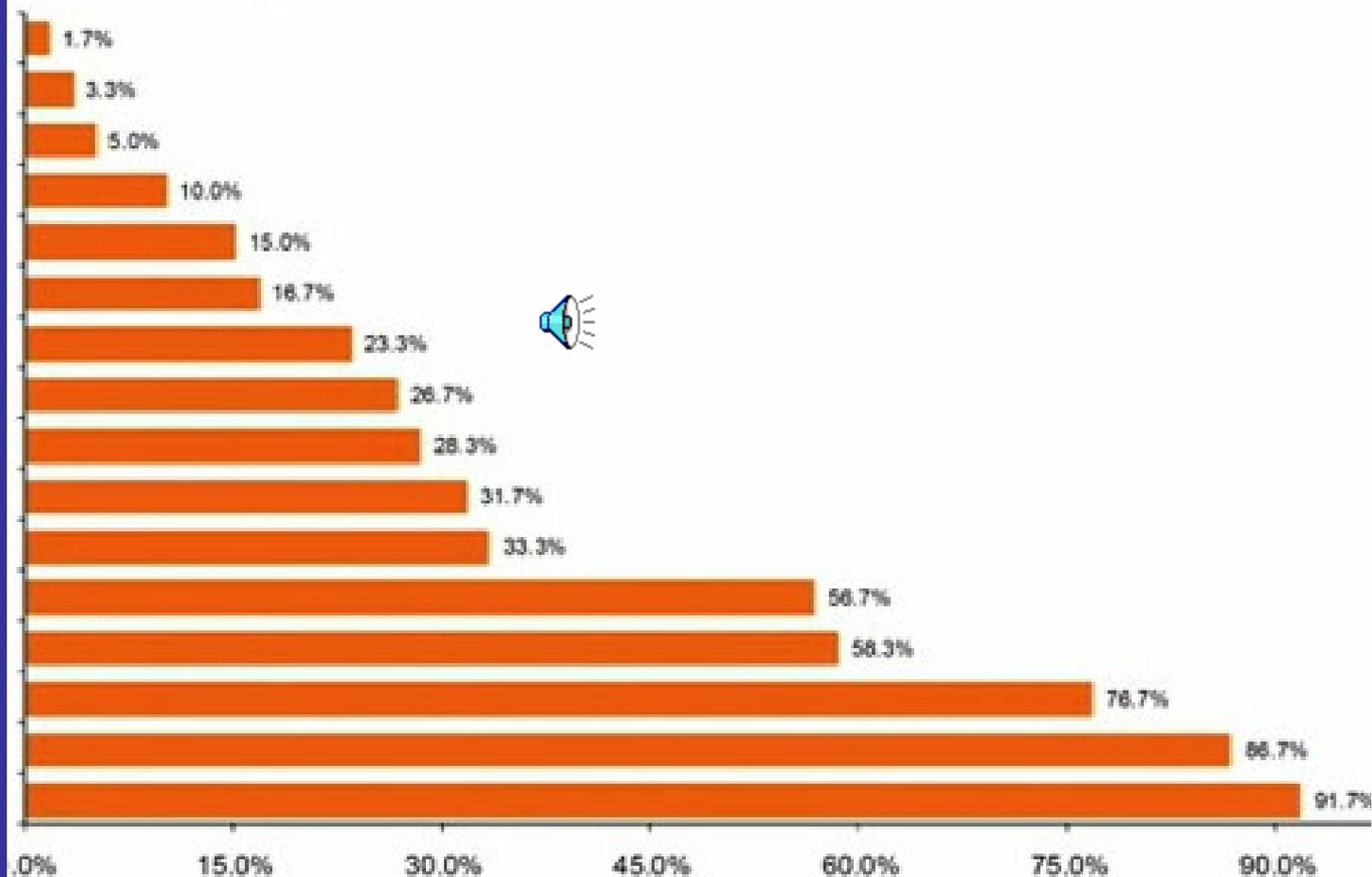
H1N1 Eurasian





# Клинические проявления гриппа

Диарея  
Конъюктив.  
Насморк  
Рвота  
Одинофагия  
Боль в груди  
Головная б.  
Кровохарк.  
Ринорея  
Цианоз  
Миалгия  
Ознобы  
Мокрота  
Одышка  
Кашель  
Температура





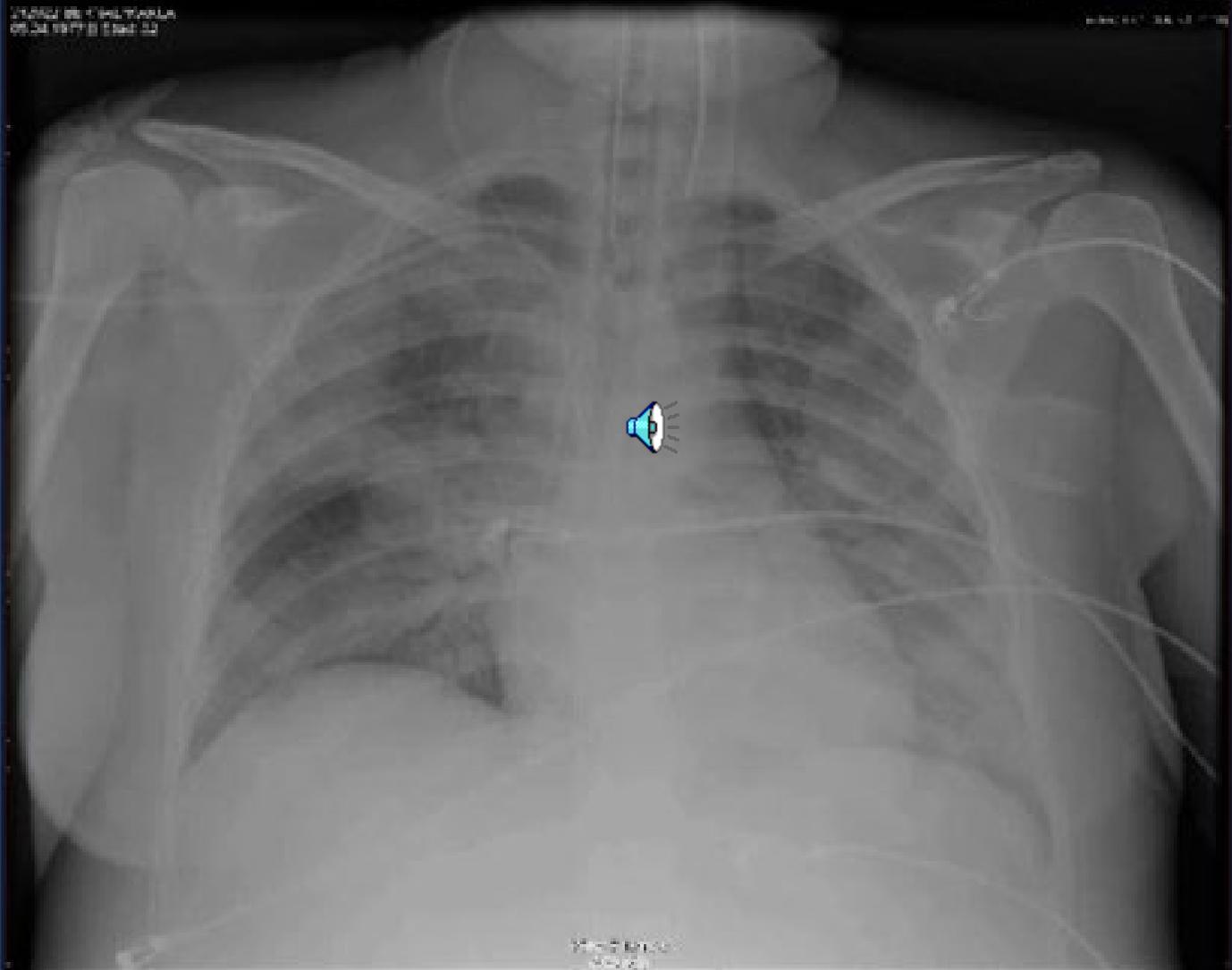
32 years O 242922  
Acc: 1020236401  
21/04/2009

2688x2208  
CR

Mag: 0.26x

DR: 0001 001 1001 1001  
09.04.1977 B 1001 10

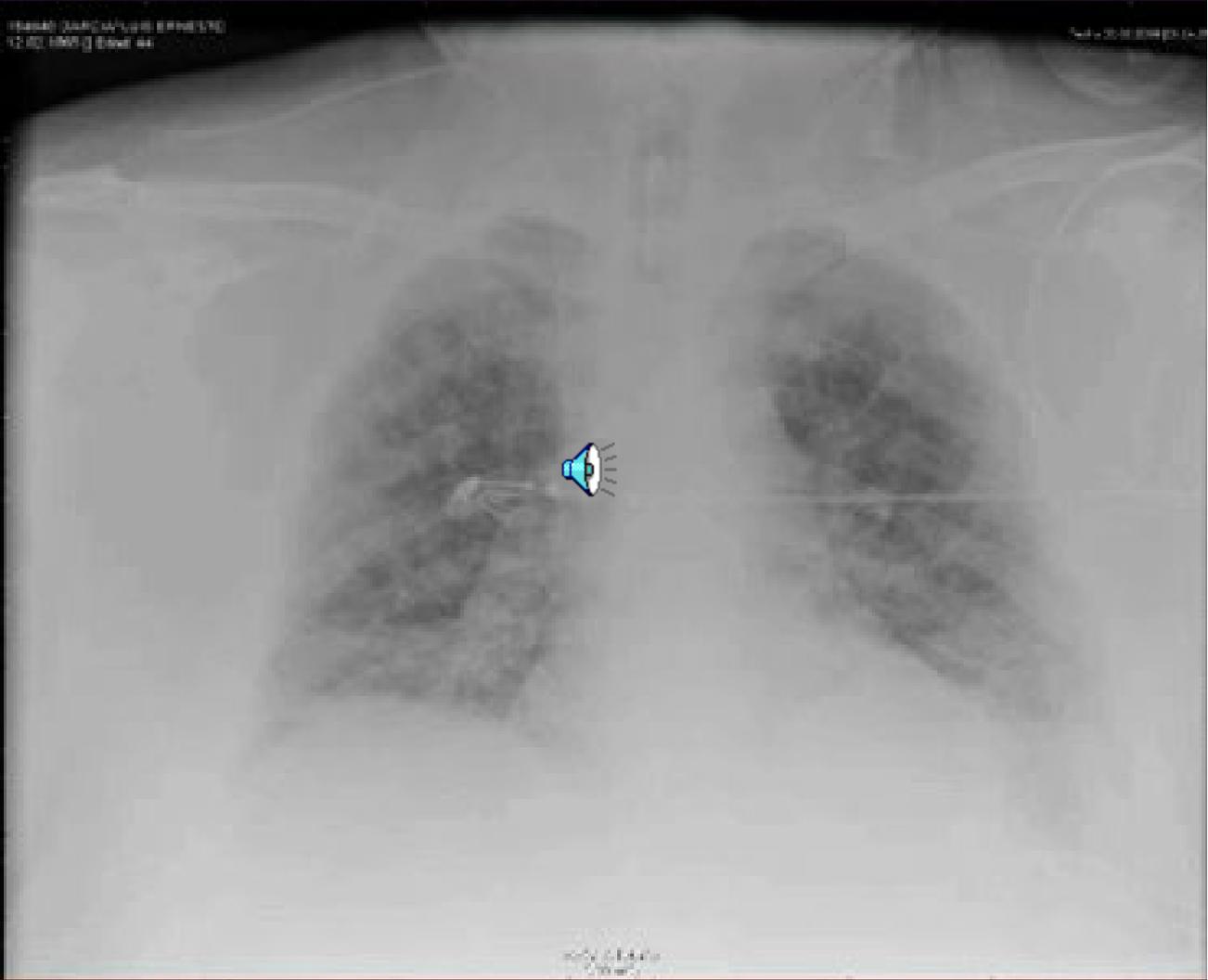
09.04.1977 B 1001 10



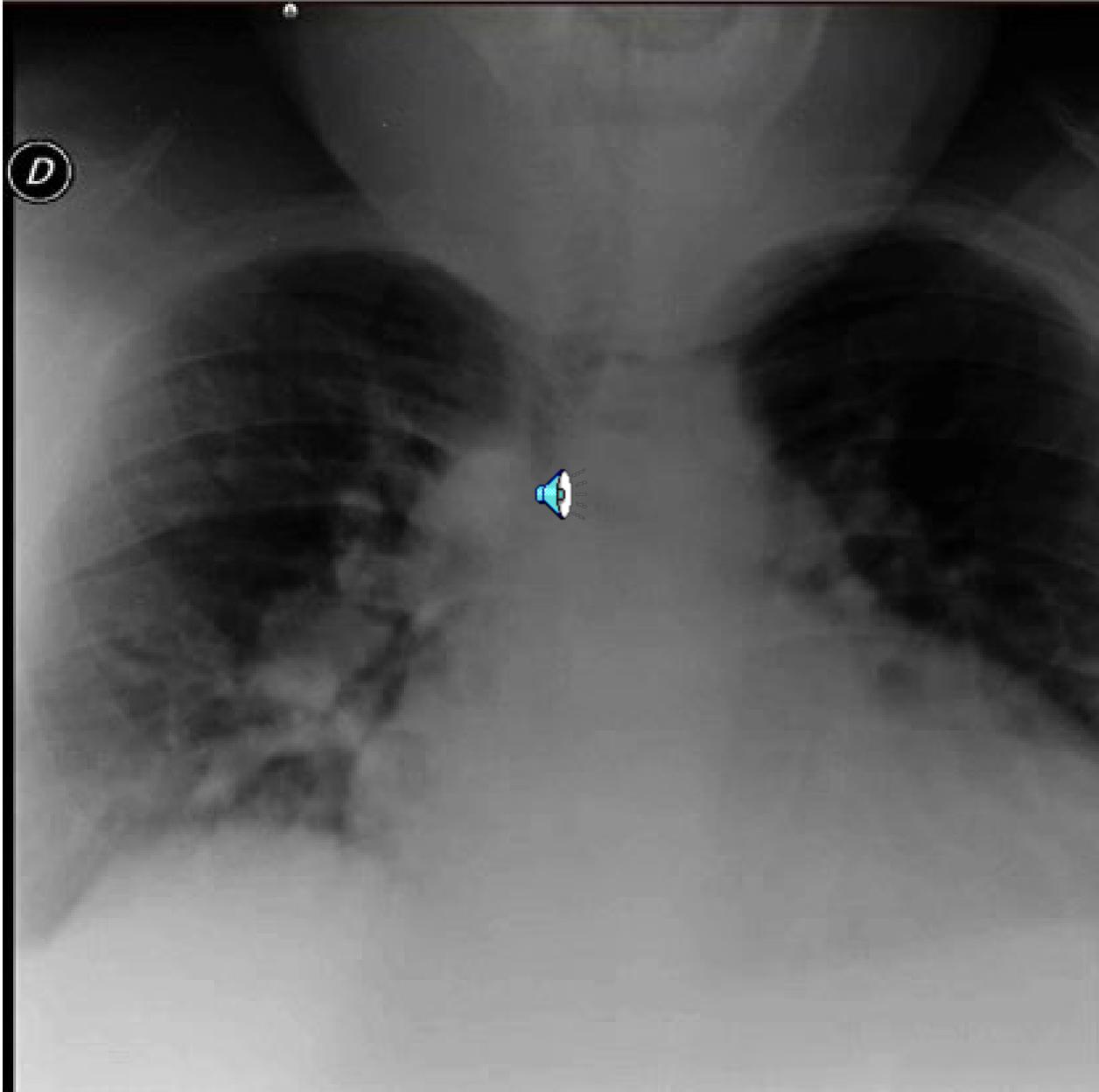
Printed on 09/04/2009

12/02/2005 10:00:00 AM  
12/02/2005 10:00:00 AM

12/02/2005 10:00:00 AM



12/02/2005 10:00:00 AM



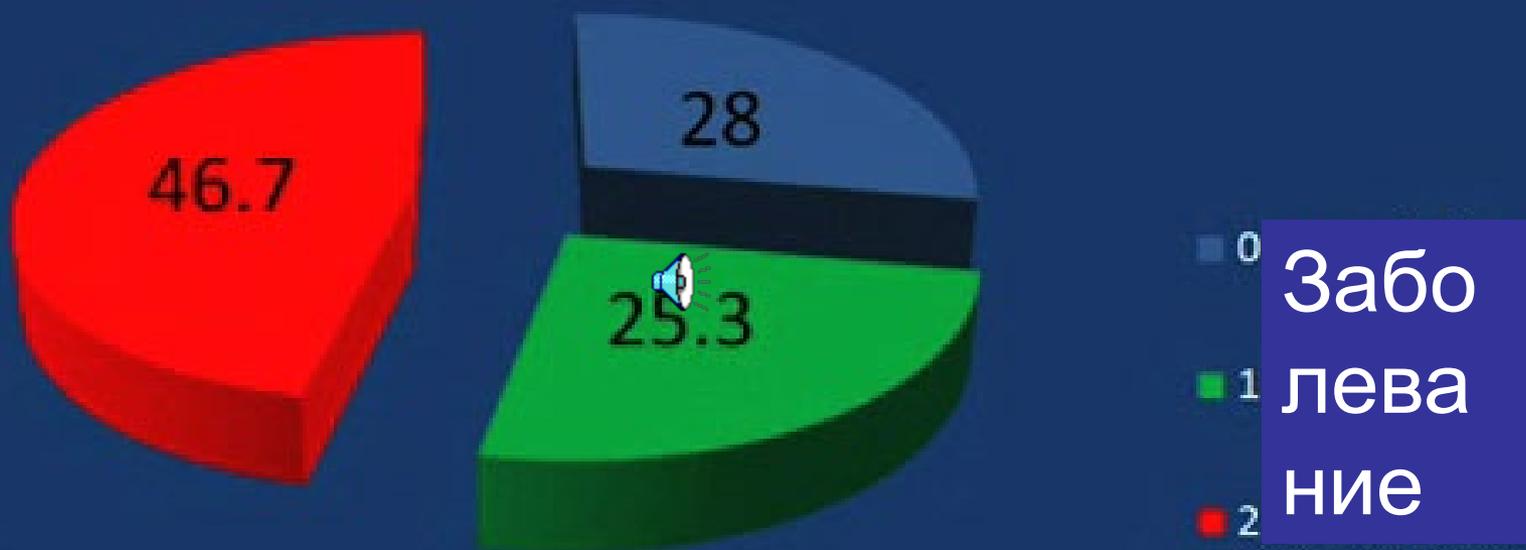




# Характеристика больных

- 11.7% Курящие
- 45.1%  Вакцинация против сезонного гриппа
- 24.4% Контакт с животными

## Сопутствующие заболевания



Наиболее частыми заболеваниями были:  
сахарный диабет, ожирение, гипертония

# Психическое здоровье и пандемия гриппа

- Несчастье, скорбь
- Крушение надежд
- Стресс 
- Истощение
- Тревога, опасение
- Раздражение
- Страх

# Стратегия борьбы с пандемией

- Профилактика
- Готовность 
- Ответ
- Восстановление

# Механизмы борьбы

- Коммуникация 
- Координация
- Взаимодействие

# Механизмы борьбы

- Команда
- Контроль 
- План действий  
(менеджмент)

# Ресурсы здравоохранения в период пандемии

- Число терапевтических  
коек  $> 19\%$  
- Число коек блоков интенсивной  
терапии  $> 46\%$
- Вентиляторов  $> 20\%$

# Medical Treatments Received

Treatment	N (%)
Oseltamivir (Tamiflu)	20 (69)
Zanamivir (Relenza)	5 (25)
Amantadine (Symmetrel)	6 (25)
Rimantadine (Flumadine)	1 (5)
Antibiotics	29 (97)
Corticosteroids	18 (69)
Influenza Vaccination	0 (0)
Recombinant Activated Protein C	1 (5)

ОСОАВИАХИМ — ОПОРА МИРНОГО ТРУДА  
ОБОРОНЫ С.С.С.Р.

**КРЕСТЬЯНИН!  
КРЕПИ ОБОРОНУ.**

# СЮПОМ ПО ЧЕМБЕРЛЕНУ

**ТОВАРИЩИ — КРЕСТЬЯНЕ!**

В последние время углубилось положение империалистической буржуазии страны против трудящихся и крестьян Советского Союза.

Капиталисты хотят свергнуть Советскую Власть, сломать и разгромить армию, фабрику и школу и установить свою власть по-американски и фашистски.

На нас нападет буржуазия на вооруженных угнетенных, оборонно-инженерных и мирных тружениках.

**НА ВОИСК ТРУДОВОЙ КРЕСТЬЯНСКОЙ РАБОЧЕЙ ГУБЕРНИИ ПРИНЬТЬ АКТИВНОЕ УЧАСТИЕ В УСИЛЕНИИ ОБОРОНЫ СТРАНЫ.**

Вступайте в члены Общества Содействия Обороне и Антиимпериалистическому Сопротивлению СССР (ОСОАВИАХИМ).

Жарьте свои трудовые продукты в фонд помощи обороне страны!

Нельзя труситься своим рвом, пролом, шельм. Организуйте сбор на оборону не только хлеба но и трудовую оборону!

Капиталистам! Разгромите их своим оружием «СЮПОМ ПО ЧЕМБЕРЛЕНУ» — КРЕСТЬЯНИН! Если враги ударят рабочим оружием по Чебарулю, Помощь, и каждый шаг будет даным той партией, которая не стесняется для победы не только вооруженной борьбы но СССР.

ДАВНО.РУ

Губерния СОСЛАВКА

Губерния ВАСИЛ

ГУ НИИ вирусологии им. Д.И. Ивановского РАМН

**Инфекционная клиническая больница  
№ 1 г. Москвы**

Результаты рандомизированного  
плацебо-контролируемого  
сравнительного исследования  
эффективности  и безопасности  
Ингавирина® при гриппе у взрослых  
(II – III фаза клинических исследований)

Главный исследователь: профессор *Л.В. Колобухина*  
профессор *Н.А. Малышев*



**Ингавирин®**



# Государственные испытания препарата Ингавирин® при лечении больных гриппом

- Протокол № 30 от 29.11.2007 заседания Бюро НЦ ЭСМП.

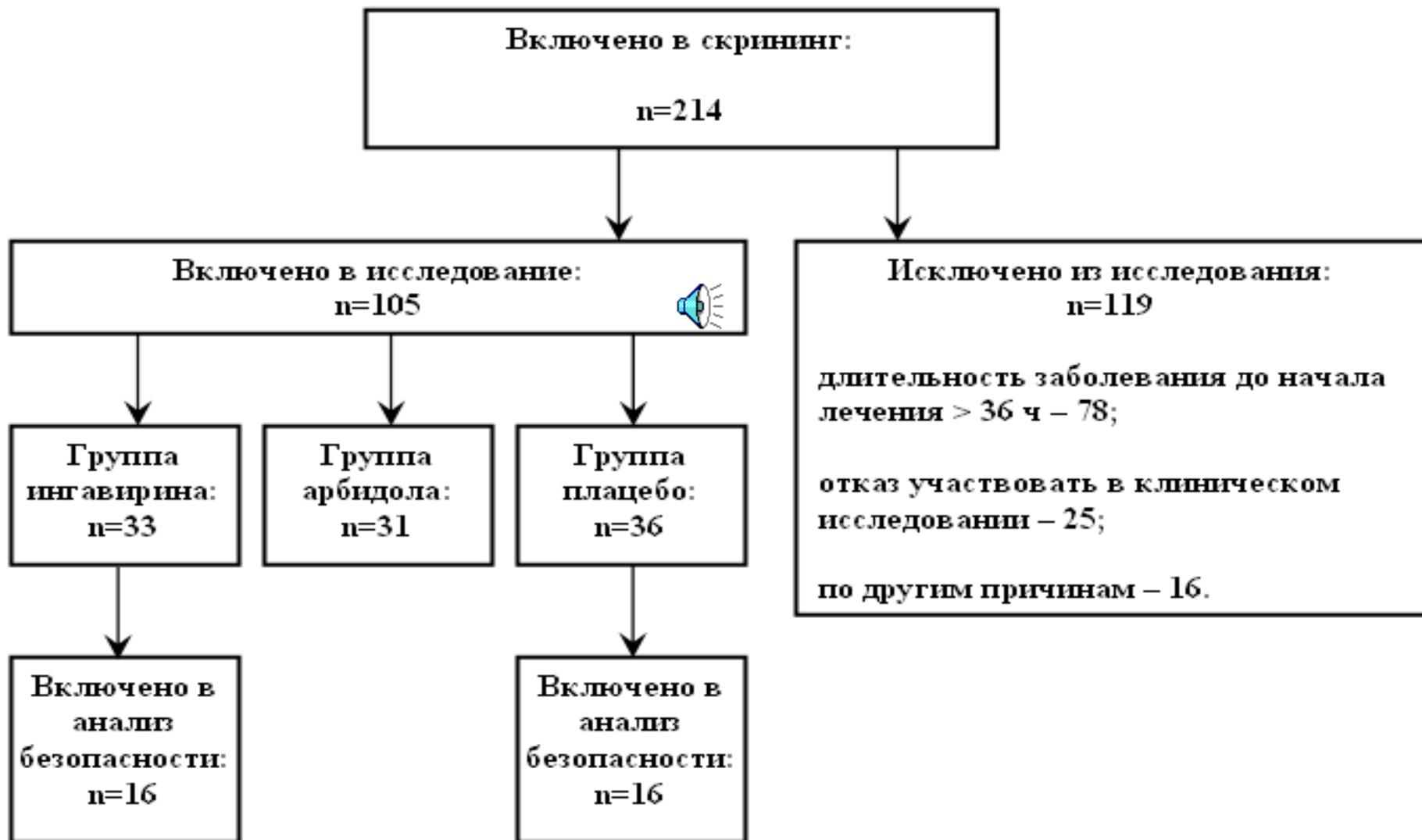


- Разрешение Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения и социального развития № 54 от 13.02.2008.

# Задачи исследования:

1. Изучить терапевтическую эффективность Ингавирина<sup>®</sup> в сравнительном аспекте с Арбидолом<sup>®</sup> в рандомизированном простом слепом плацебо-контролируемом исследовании при  лечении больных гриппом.
2. Изучить безопасность и переносимость Ингавирина<sup>®</sup>.

# Распределение участников исследования



# Подтверждение диагноза гриппа:

## МЕТОДЫ

1. иммунофлуоресценции для детекции антигенов вирусов гриппа А / H1N1, H3N2, гриппа В, парагриппа, аденовируса, РС-вируса в мазках со слизистой оболочки носа;
2. твёрдофазного ИФА для детекции антигенов вирусов гриппа А / H1N1, H3N2, гриппа В, парагриппа, аденовируса в назальных смывах;
3. изоляции вирусов гриппа на культуре клеток MDCK;
4. определения титров антител в РТГА.

# Результаты вирусологических исследований

**Грипп А / Н1N1 – 47 больных (44.8 %);**

**Грипп А / Н3N2 – 49 больных (46.7 %);**

**Грипп В – 9 больных (8.5 %).**

**Штаммы, изолированные на культуре клеток MDCK, были подобны эталонным:**

**А/Новая Каледония/20/99,**

**А/Висконсин/67/05, В/Малайзия/2506/04,**

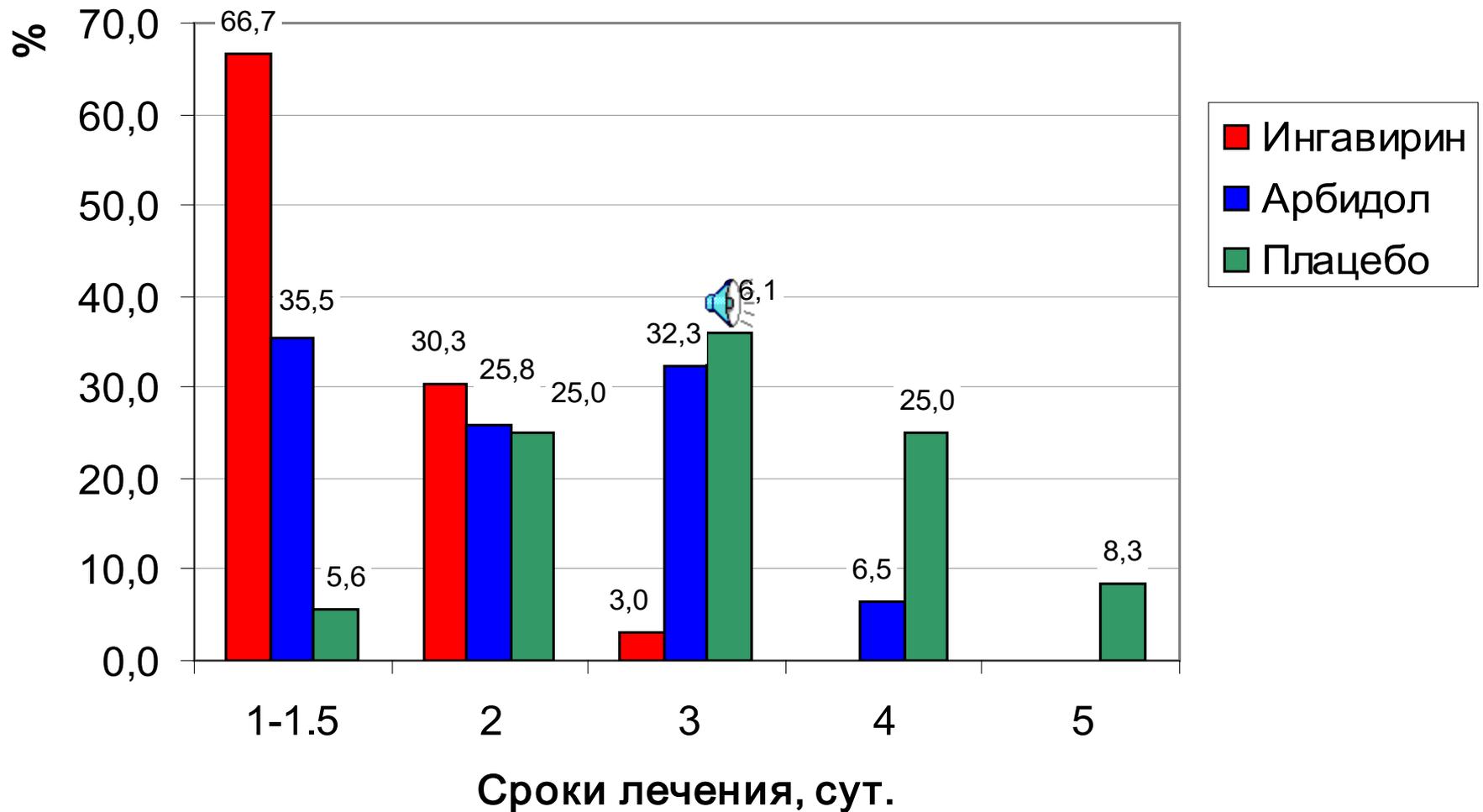
**В/Шанхай/361/02, В/Флорида/4/06.**

# Критерии эффективности препарата:

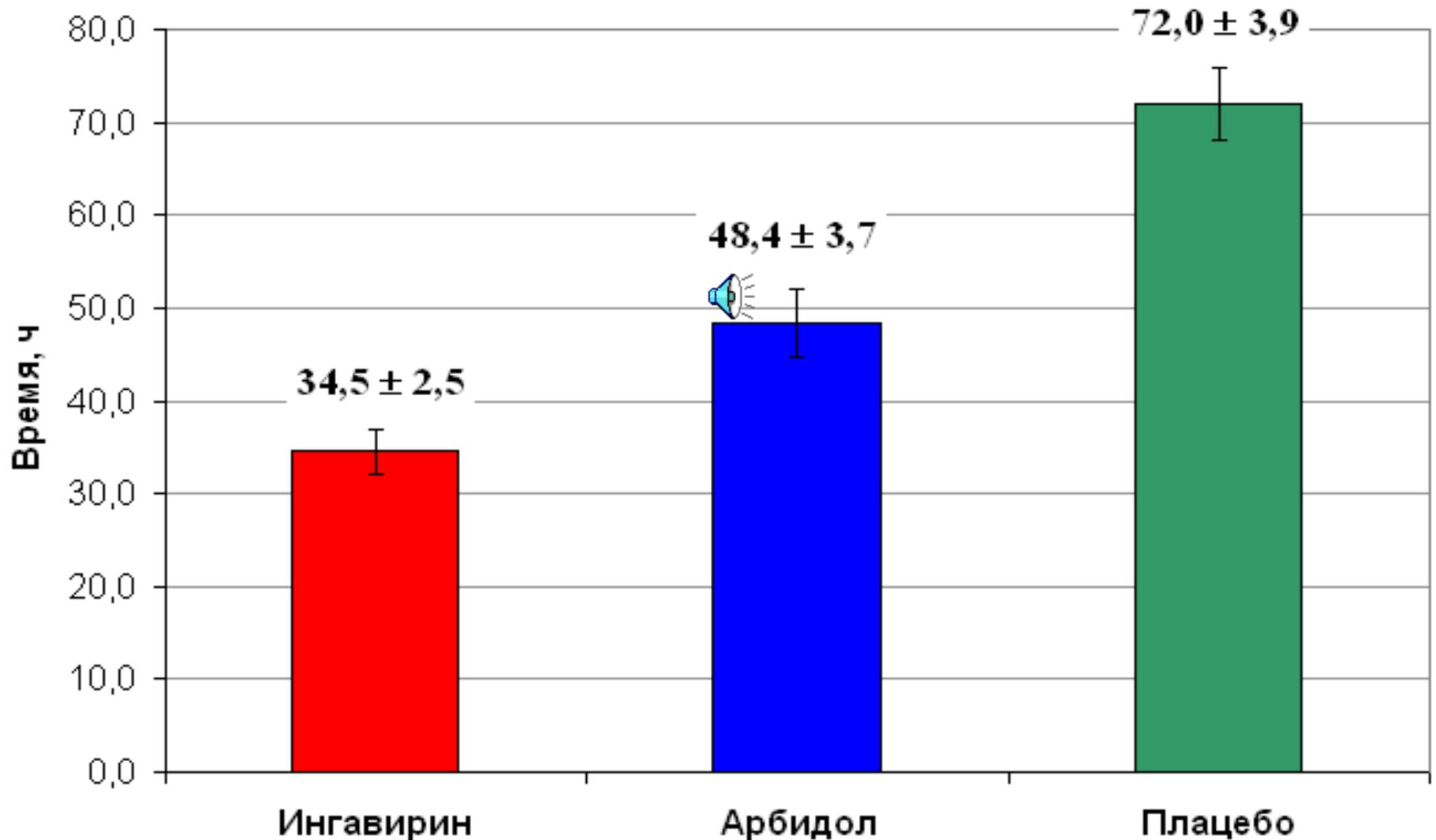
1. Время нормализации температуры и сроки исчезновения/уменьшения основных симптомов интоксикации (лихорадка, головная боль, головокружение, слабость).
2. Сроки обратного развития катаральных симптомов (кашля, ринита, трахеита).  

3. Частота осложнений.
4. Сроки элиминации вируса со слизистой оболочки носа и динамика инфекционного титра штаммов, выделенных от больных в процессе лечения.

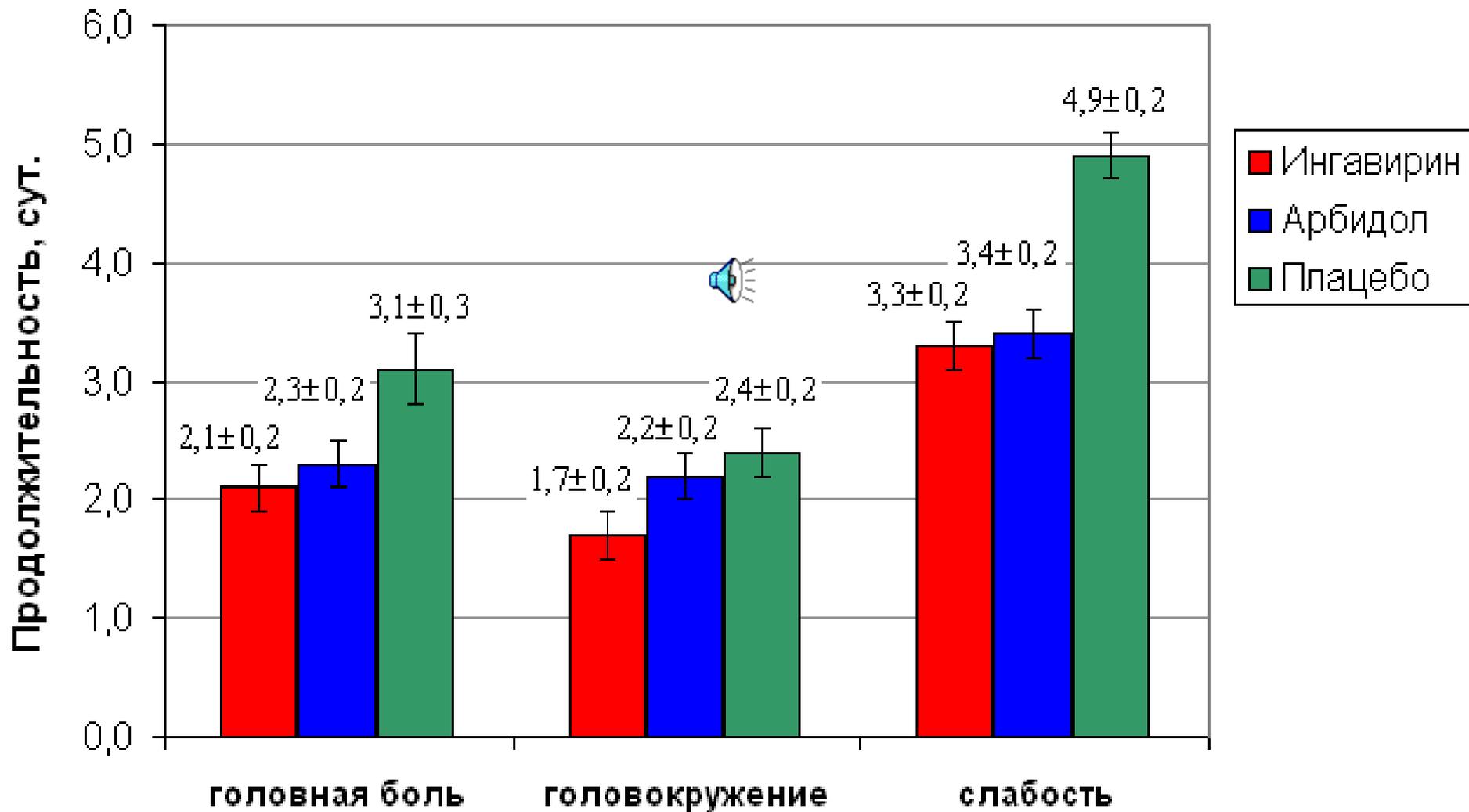
# Сроки нормализации температуры у больных гриппом на фоне различных видов терапии



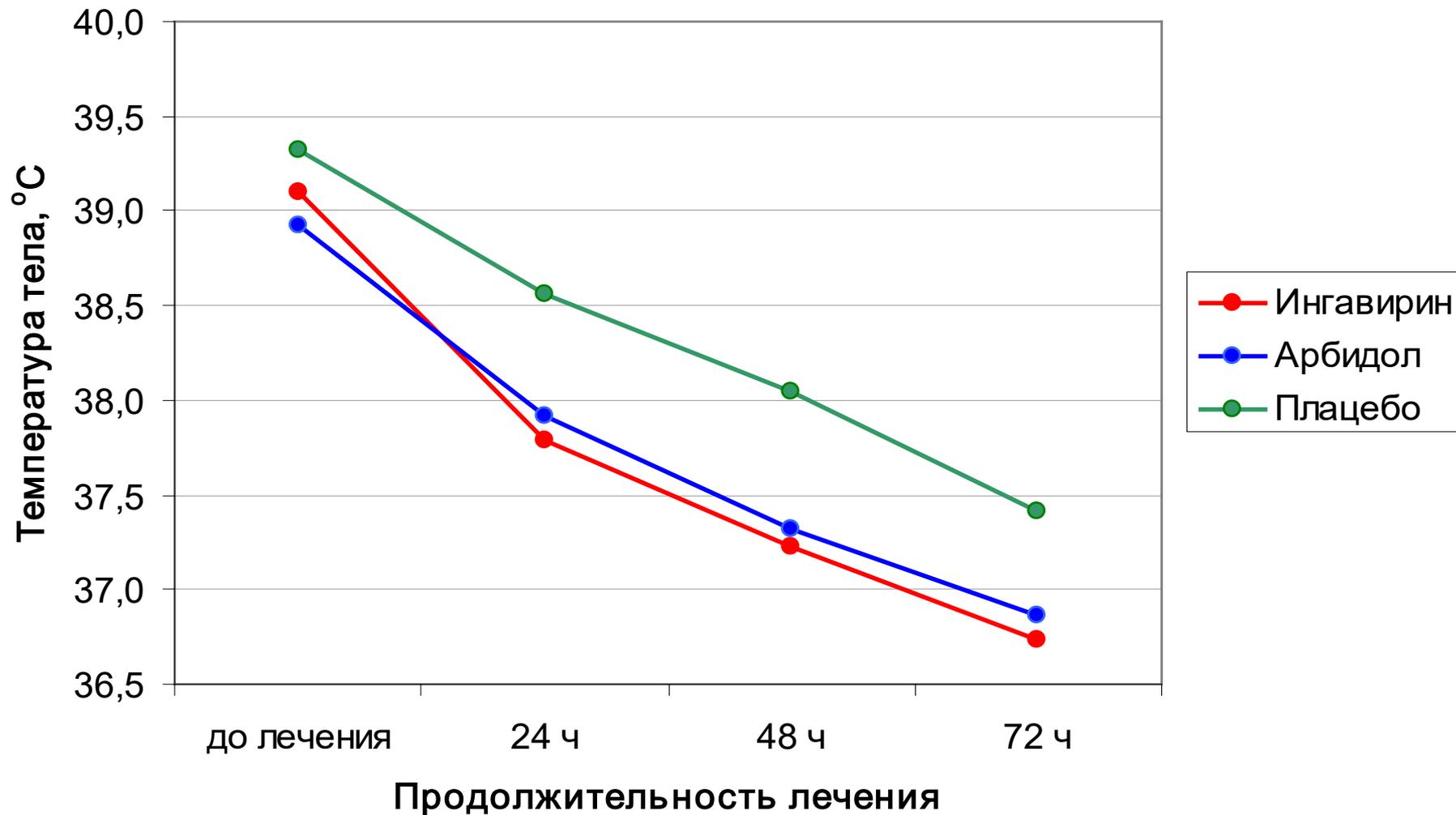
# Продолжительность лихорадочного периода у больных гриппом на фоне различных видов терапии



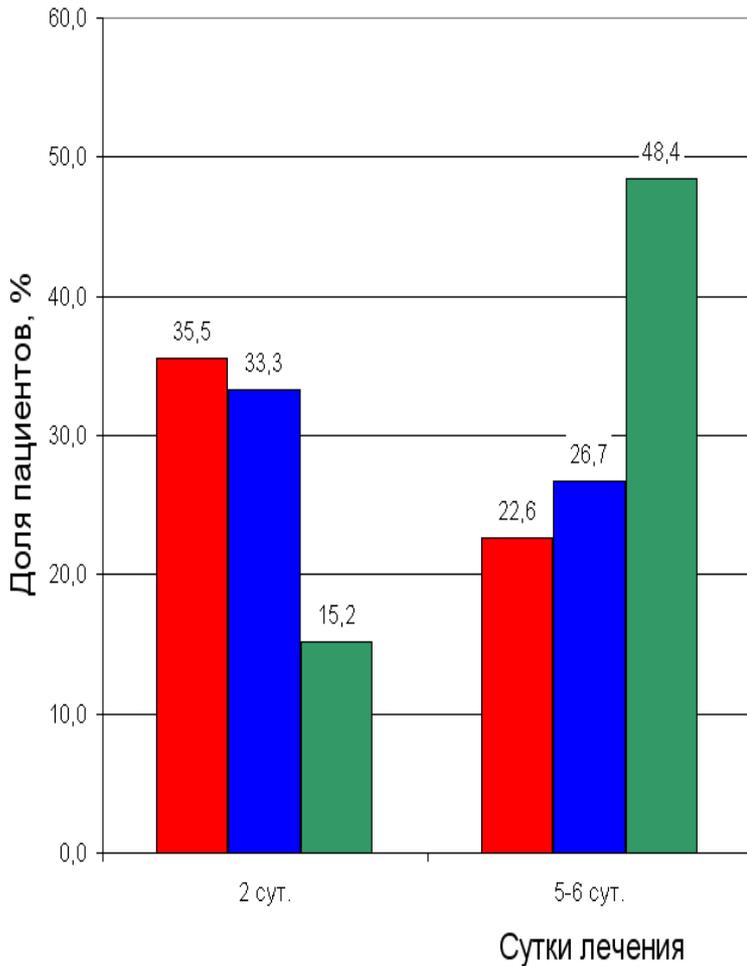
# Продолжительность основных симптомов интоксикации у больных гриппом на фоне различных видов терапии



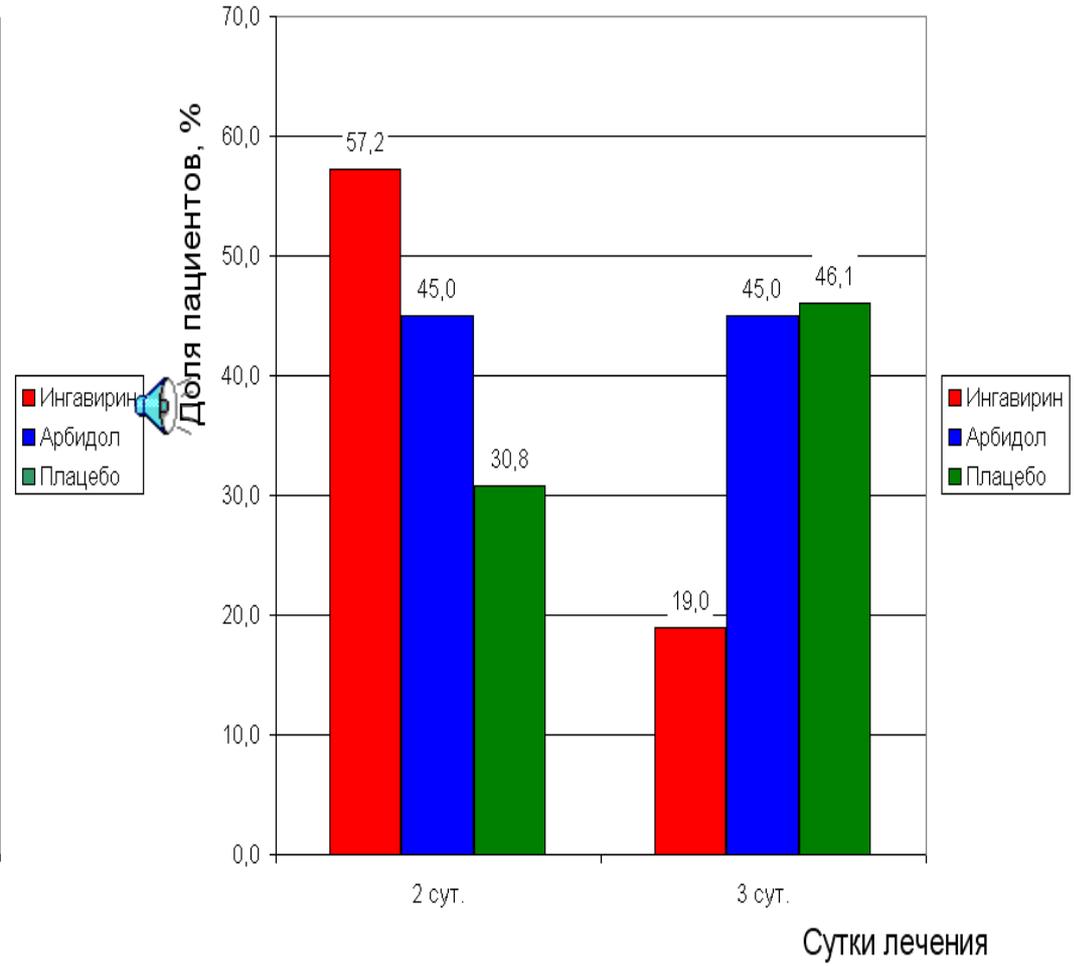
# Средняя максимальная температура у больных гриппом в динамике лечения



# Сроки исчезновения катаральных симптомов у больных гриппом при лечении Ингавирином®



*Кашель*



*Трахеит*

# Количество больных гриппом, осложнившимся бактериальной инфекцией

Осложнения	Вид лечения		
	Ингавирин® (n=33)	плацебо (n=39)	Арбидол® (n=33)
Лакунарная ангина	0	1 (2.6 %)	2 (6.1 %)
Пневмония	0	2 (5.1 %)	0
<b>Всего:</b>	<b>0</b>	<b>3 (7.7 %)</b>	<b>2 (6.1 %)</b>

# Результаты вирусологических исследований

**Ингавирин®** по сравнению с **Арбидолом®** оказывает более выраженное ингибирующее действие на репродукцию вирусов гриппа:  сокращает сроки элиминации вируса и снижает инфекционный титр.

# Безопасность и переносимость

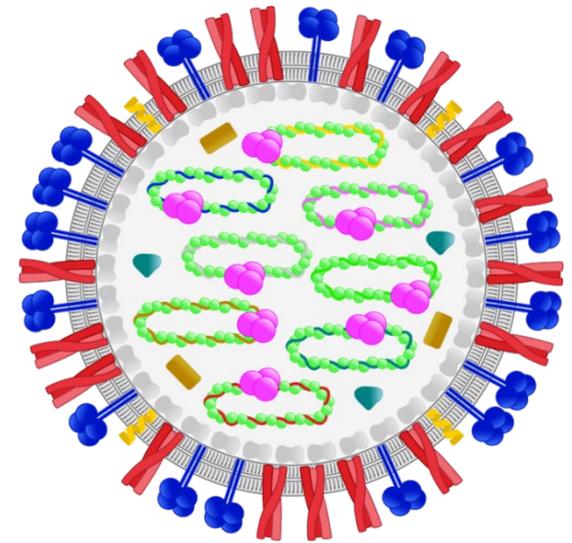
- Отмечена хорошая переносимость и безопасность Ингавирина®.
- Проведённый комплекс лабораторных исследований позволяет сделать заключение о том, что Ингавирин® в дозе 90 мг/сут. в течение 5 суток (курсовая доза 450 мг) не оказывает влияния на функцию печени и почек, не вызывает изменений в составе крови.
- Ни один из участников исследования не прекратил досрочно прием Ингавирина® в связи с возникновением нежелательных явлений.

# Заключение:

- Ингавирин<sup>®</sup> в дозе 90 мг/сут. в течение 5 дней оказывает более выраженный клинический эффект, чем Арбидол<sup>®</sup>, имеет высокую комплаентность.



- Ингавирин<sup>®</sup> может являться препаратом первого выбора в лечении гриппа у взрослых.



# Поиск терапевтических мишеней и исследование механизма противовирусной/антигриппозной активности препарата Ингавирин®

Небольсин В.Е.<sup>1</sup>, Желтухина Г.А.<sup>2</sup>,  
Чиров Г.Г.<sup>3</sup>, Строганов О.В.<sup>3</sup>, Новиков Ф.Н.<sup>4</sup>, Стройлов В.С.<sup>4</sup>, Семенова Н.П.<sup>5</sup>,  
Прокудина Е.Н.<sup>5</sup>

<sup>1</sup> ОАО «Валента фарм»

<sup>2</sup> МИТХТ им. М.В.Ломоносова

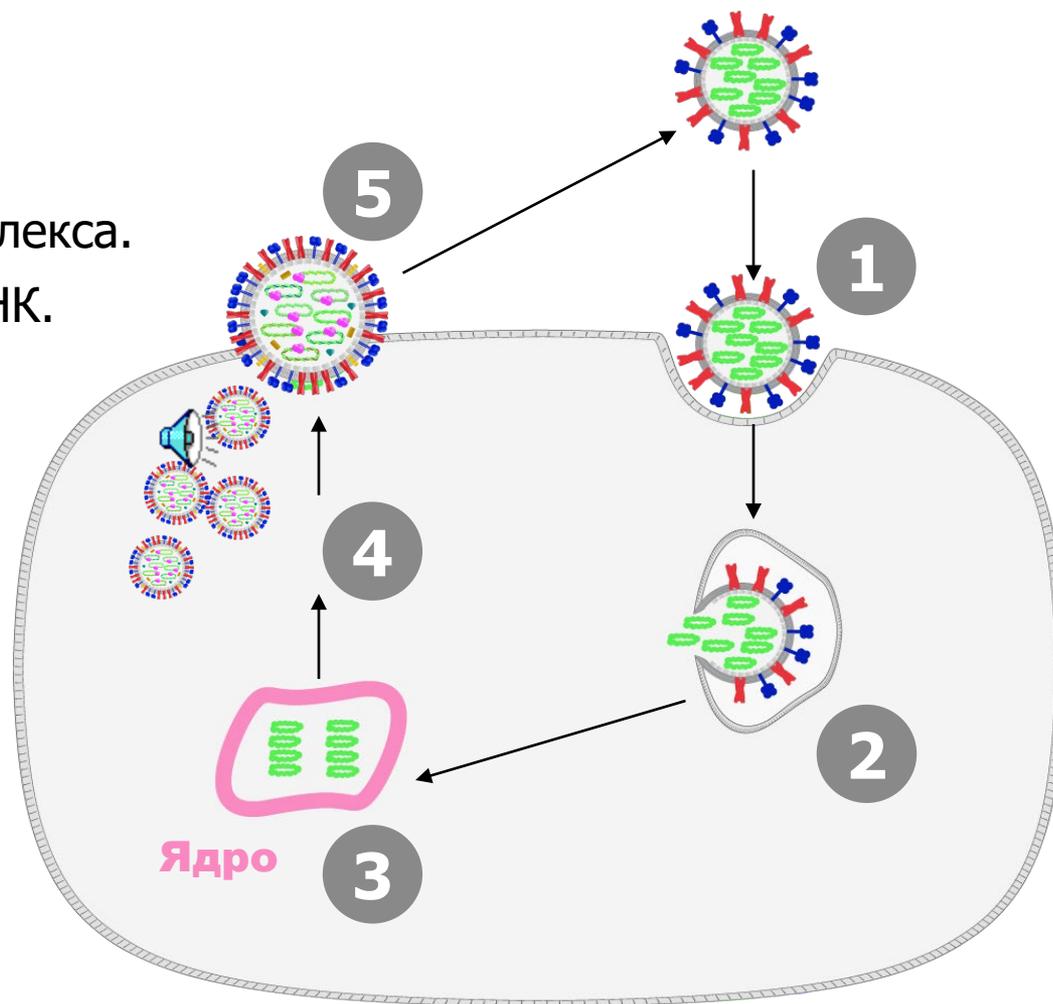
<sup>3</sup> ООО «Молекулярные Технологии»

<sup>4</sup> Факультет биоинженерии и биоинформатики МГУ

<sup>5</sup> ГУ НИИ вирусологии им. Д.И.Ивановского

# Жизненный цикл вируса гриппа

1. Адгезия.
2. Высвобождение РНП-комплекса.
3. Импорт в ядро и синтез РНК.
4. Эндонуклеарный экспорт и трансляция белков.
5. Сборка и выход



# Белки вируса гриппа А – терапевтические мишени

1957      Ионный канал



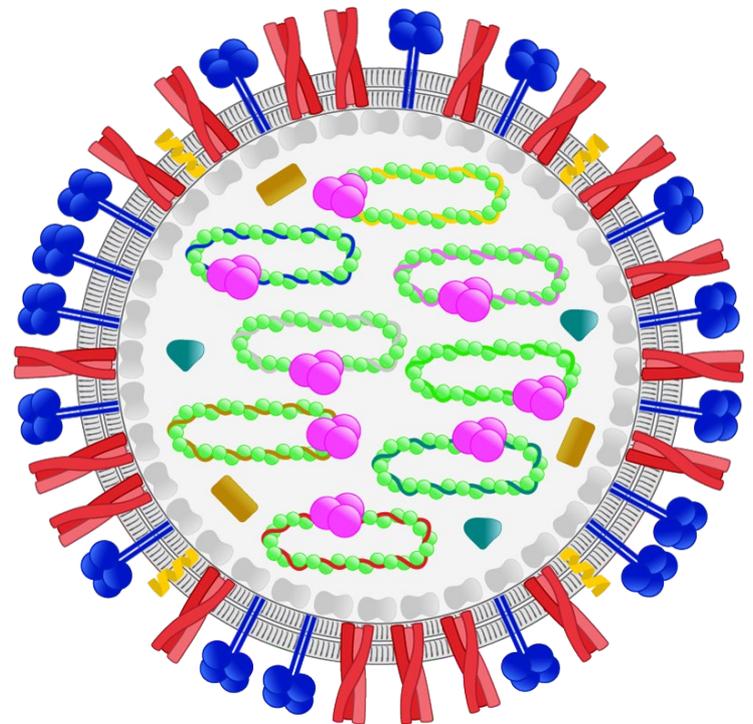
1983      Гемагглютинин



1999      Нейраминидаза

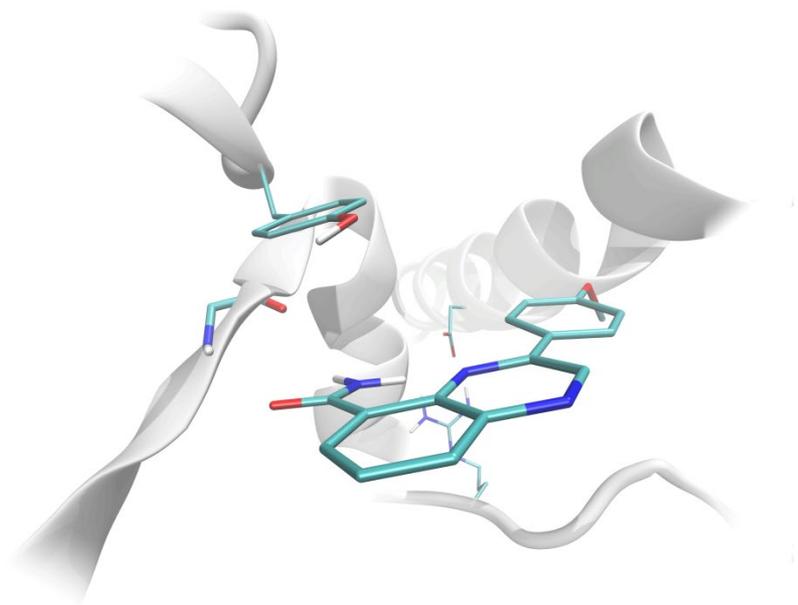


2007      Нуклеопротеин





# Моделирование взаимодействия потенциального лекарственного средства с белковыми мишенями вируса



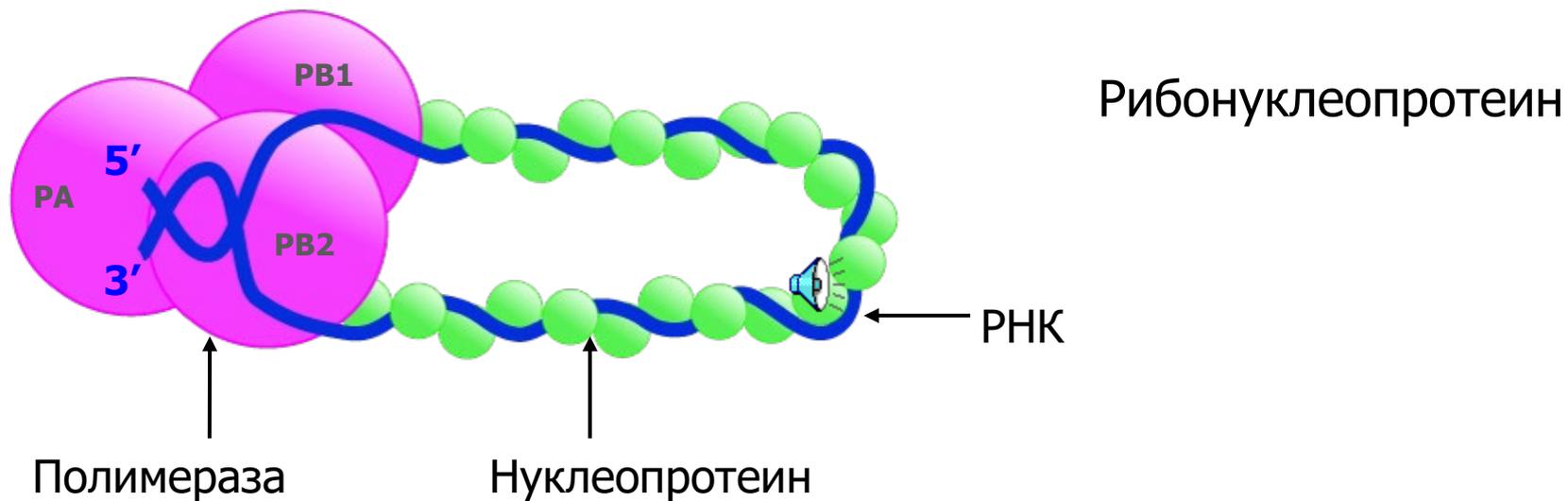
Трехмерная структура белка

Структура комплекса белок-лекарство

 Энергия комплекса белок-лекарство

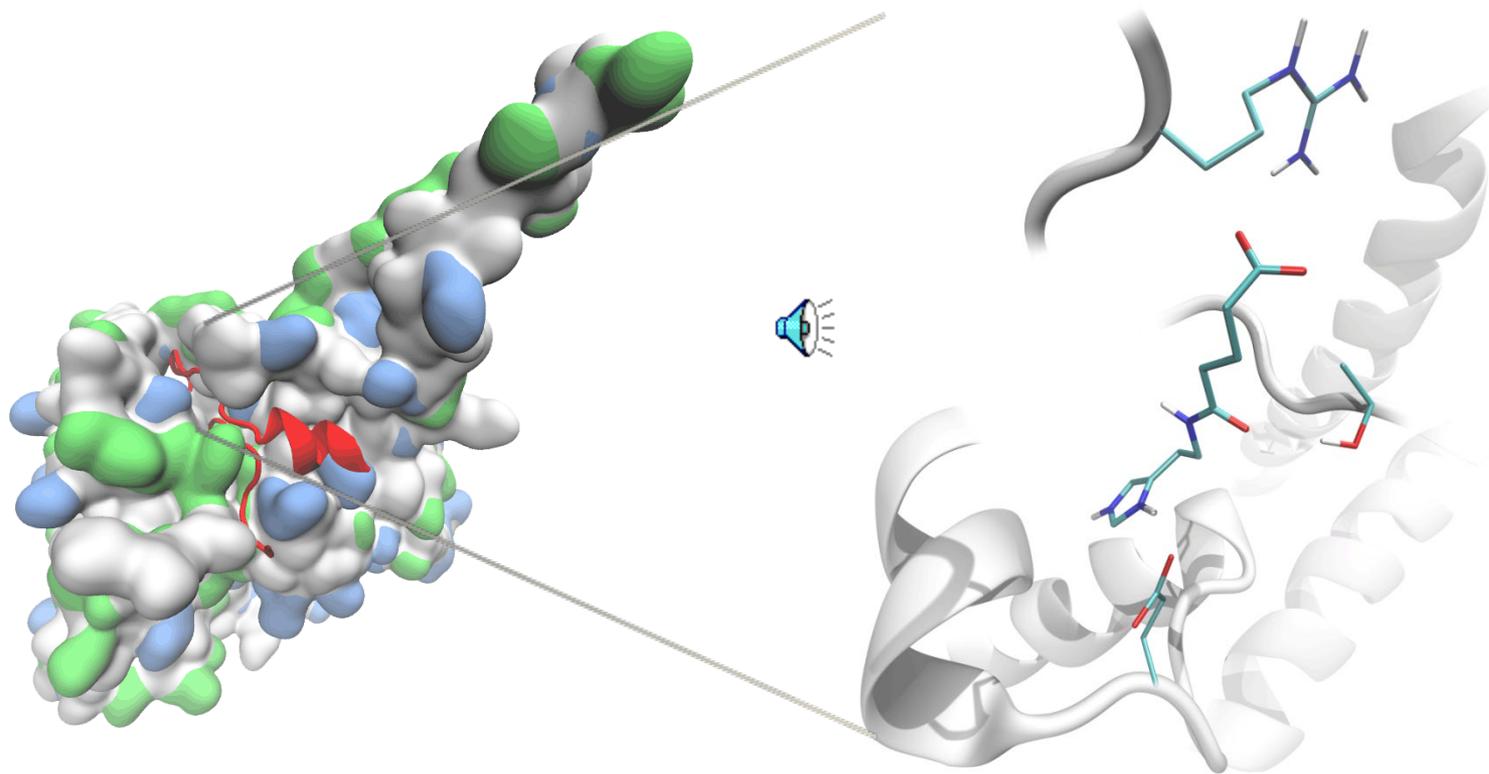
Оценка прочности связывания

# Моделирование взаимодействия Ингавирина<sup>®</sup> с нуклеопротеином



**Связывание Ингавирина<sup>®</sup> в зоне межсубъединичного контакта нуклеопротеина может препятствовать сборке зрелой вирусной частицы**

# Моделирование взаимодействия Ингавирина® с нуклеопротеином





# Моделирование взаимодействия Ингавирина® с нуклеопротеином

