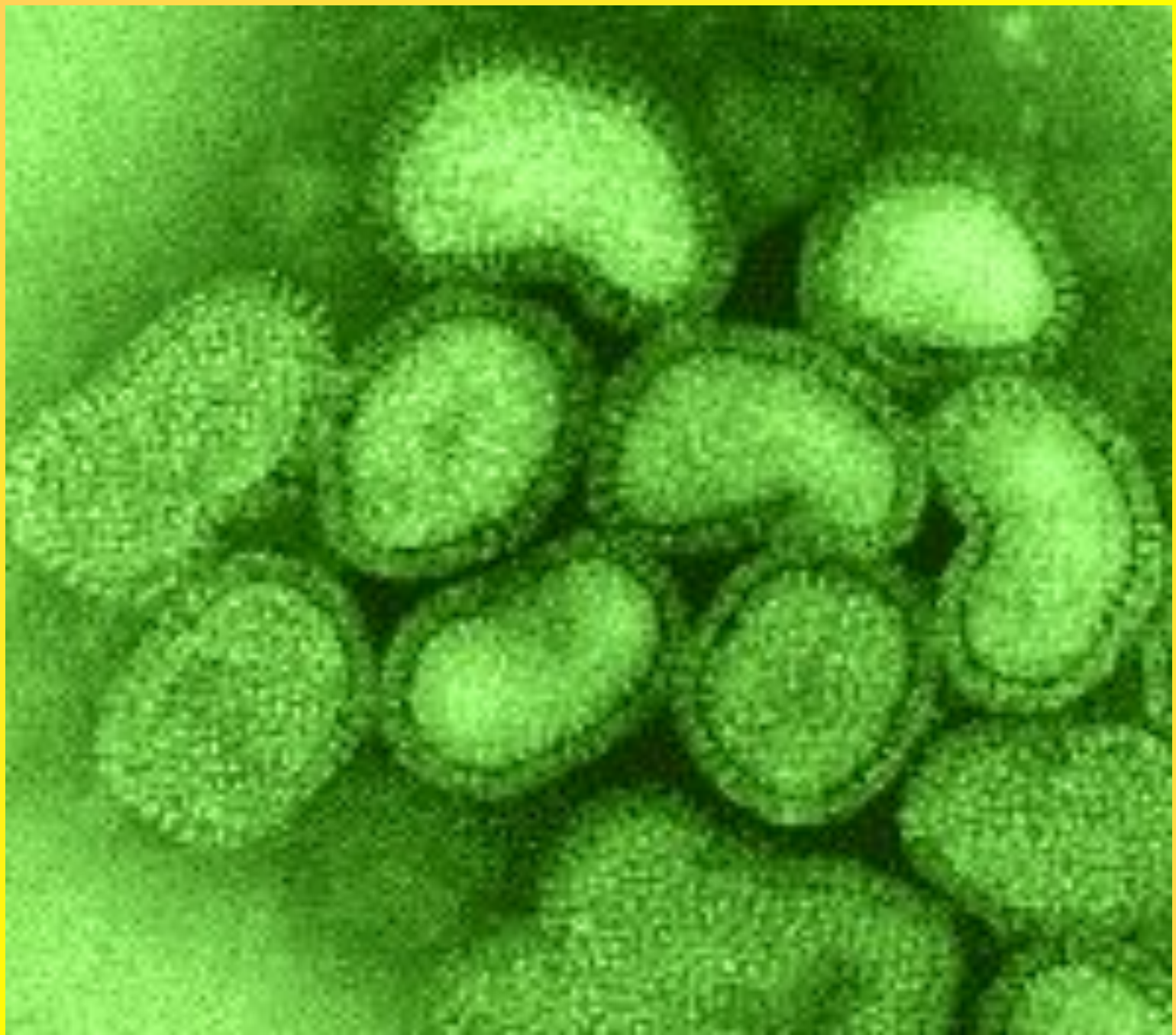


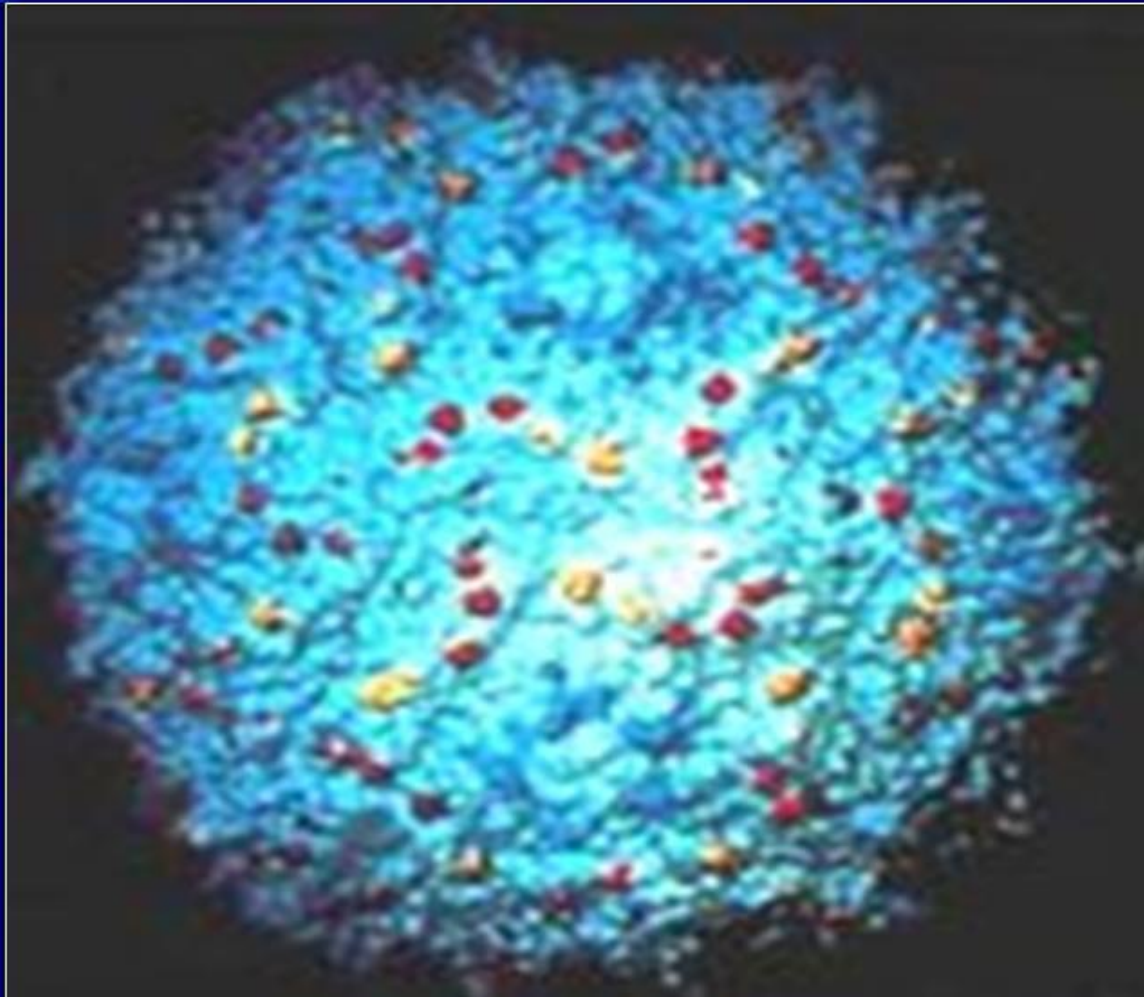
# Грипп птиц: возможности вакцинопрофилактики

---

Джавадов Эдуард Джавадович Академик РАН



Вирион *Mixovirus influenzae*

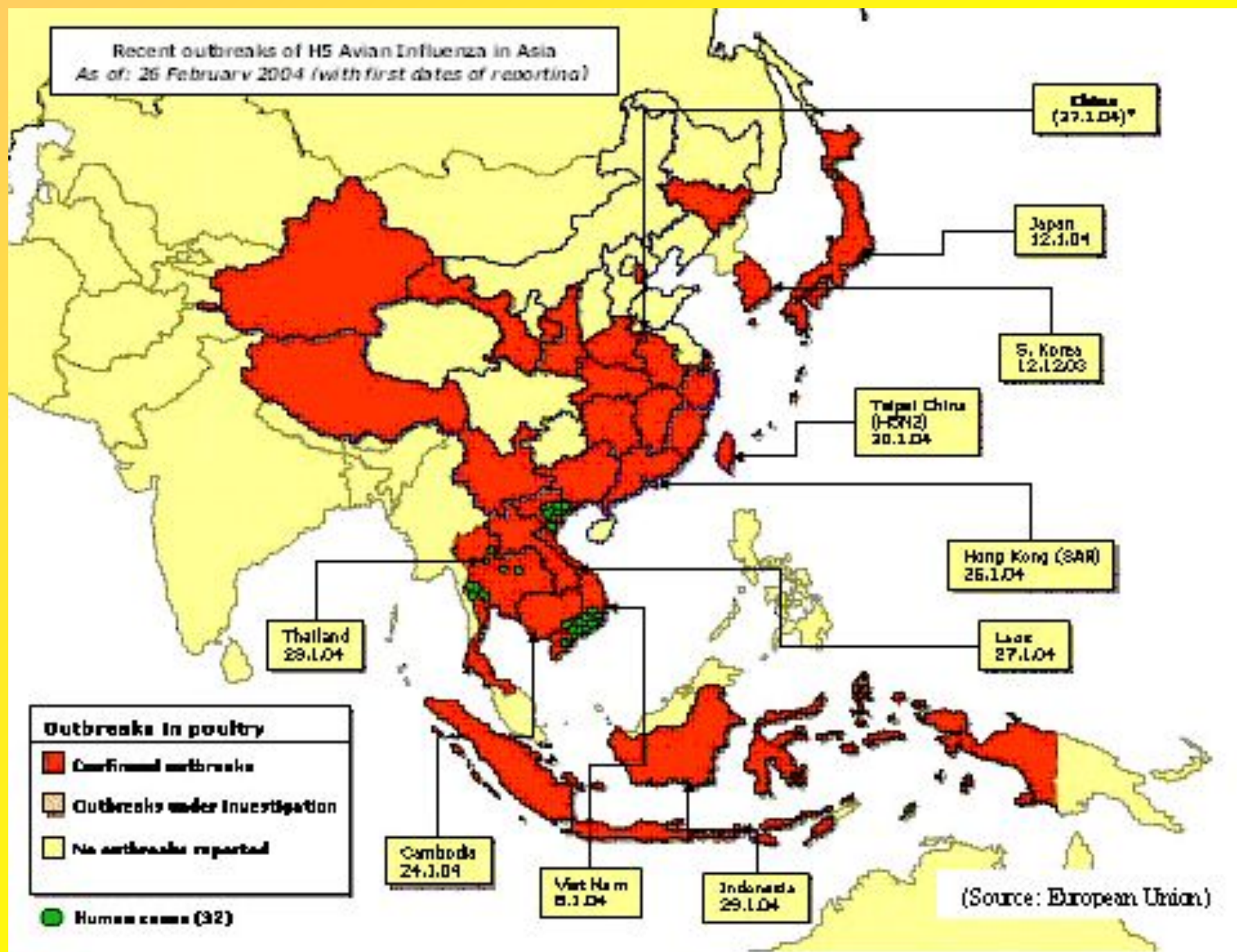




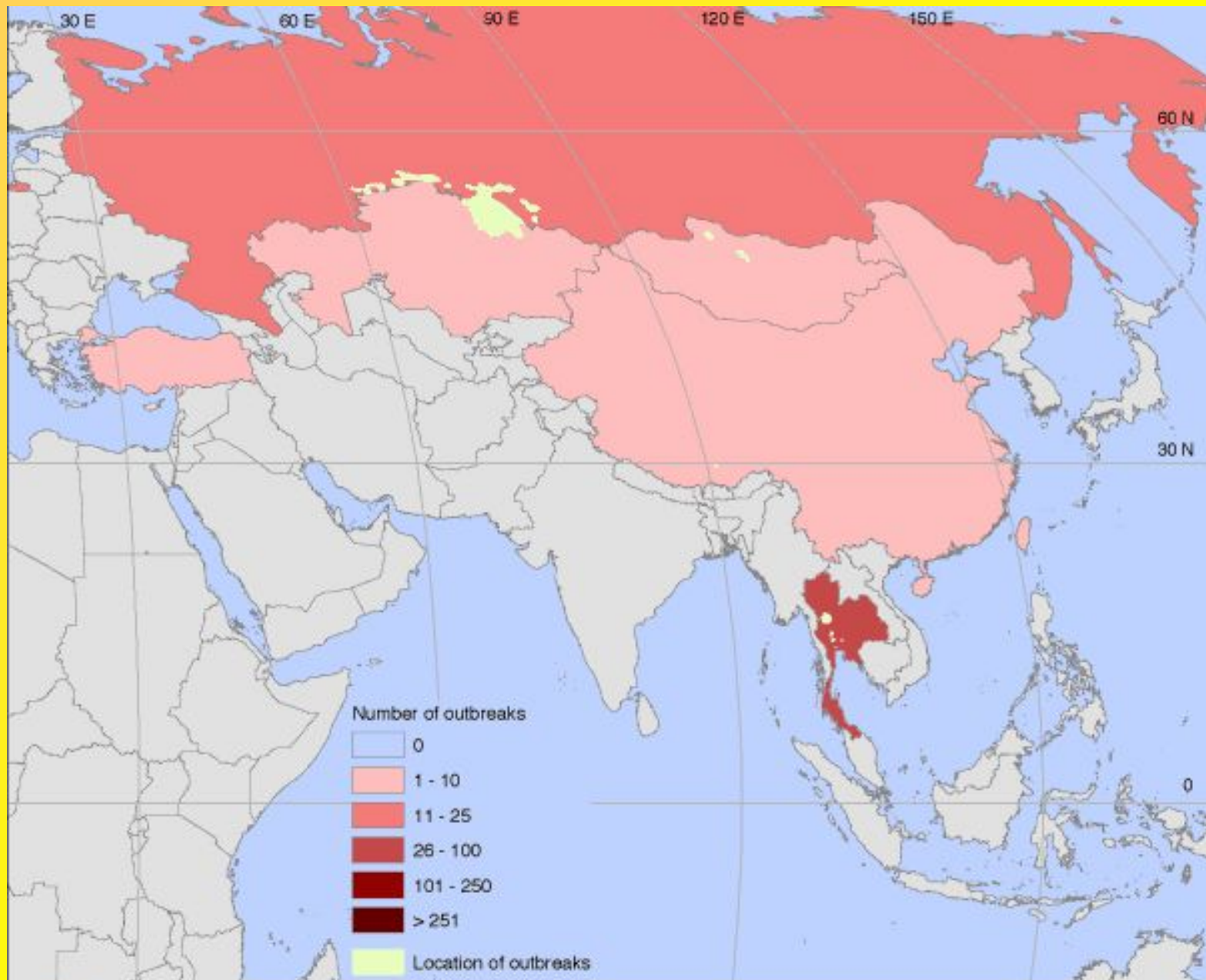
# Вспышки высокопатогенного гриппа птиц в мире в 1994-2006гг.

Страна, регион	Год	Подтип	Количество пораженных птиц	Стратегия борьбы
Мексика	1994	H2N2	Точно не известно	Вакцинация
Пакистан	1995	H7N3	3 200 000	Вакцинация
Китай	1997	H5N1	1 400 000	Уничтожение
Австралия	1997	H7N4	1 600 000	Уничтожение
Италия	1997	H5N2	7 000	Уничтожение
Италия	1999	H7N1	140 000 000	Уничтожение
Чили	2002	H7N3	540 000	Уничтожение
Нидерланды	2003	H7N7	25 600 000	Уничтожение
Бельгия	2003	H7N7	2 400 000	Уничтожение
Германия	2003	H7N7	84 000	Уничтожение
Юго-Восточная Азия	2003-2004	H5N1	100 000 000	Уничтожение, вакцинация
Россия	2005-2006	H5N1	2 000 000	Уничтожение

Recent outbreaks of H5 Avian Influenza in Asia  
 As of: 26 February 2004 (with first dates of reporting)

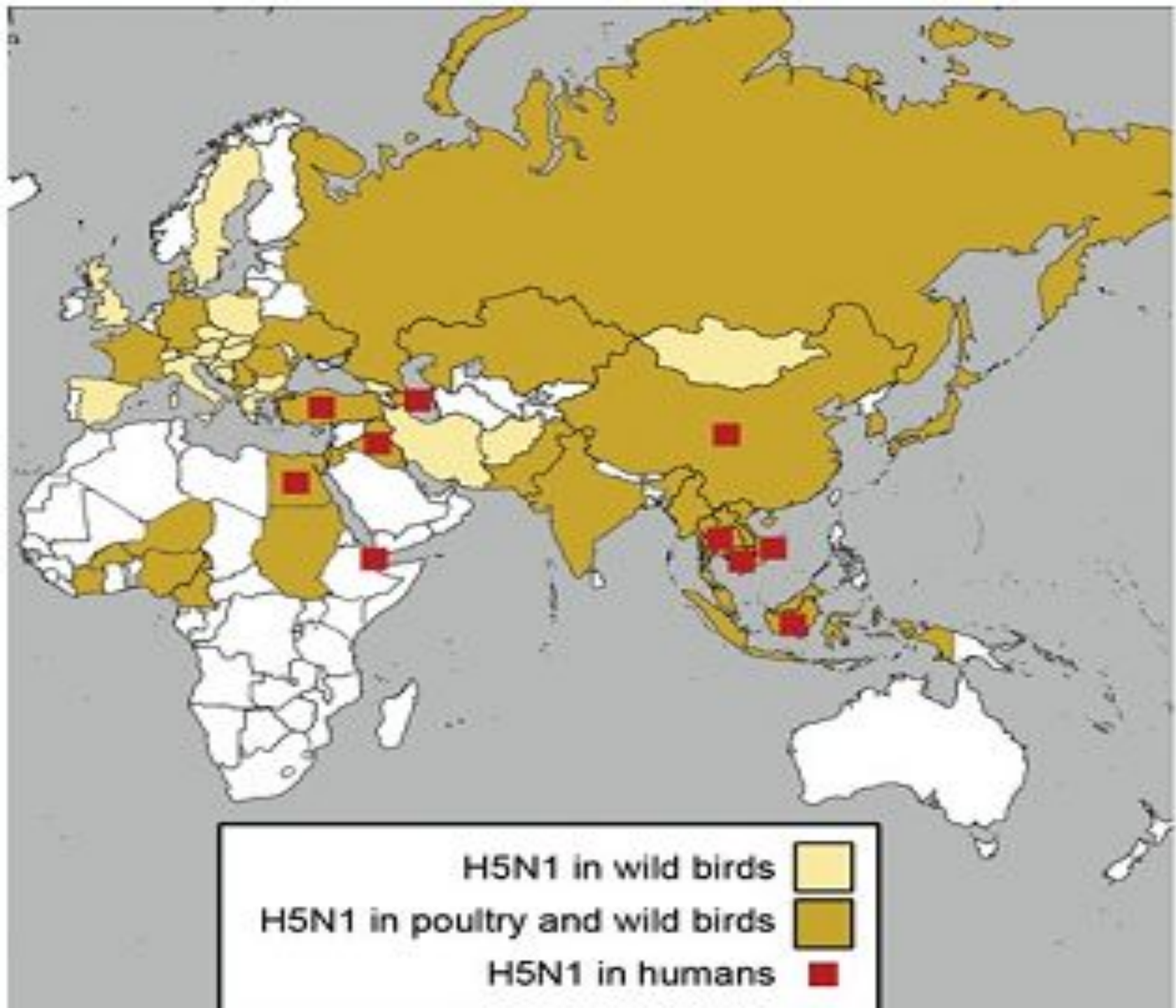


(Source: European Union)



© United Nations Food and Agriculture Organization 2005. All rights reserved. Compiled by FAO AGAH, EMPRES Programme.  
 The figure represents the number of districts that officially reported AI outbreaks, not necessarily the exact number of outbreaks.  
 Data sources: OIE, FAO and Government sources. FAO assumes no responsibility for errors and omissions in the data provided.









# Высокопатогенный грипп птиц

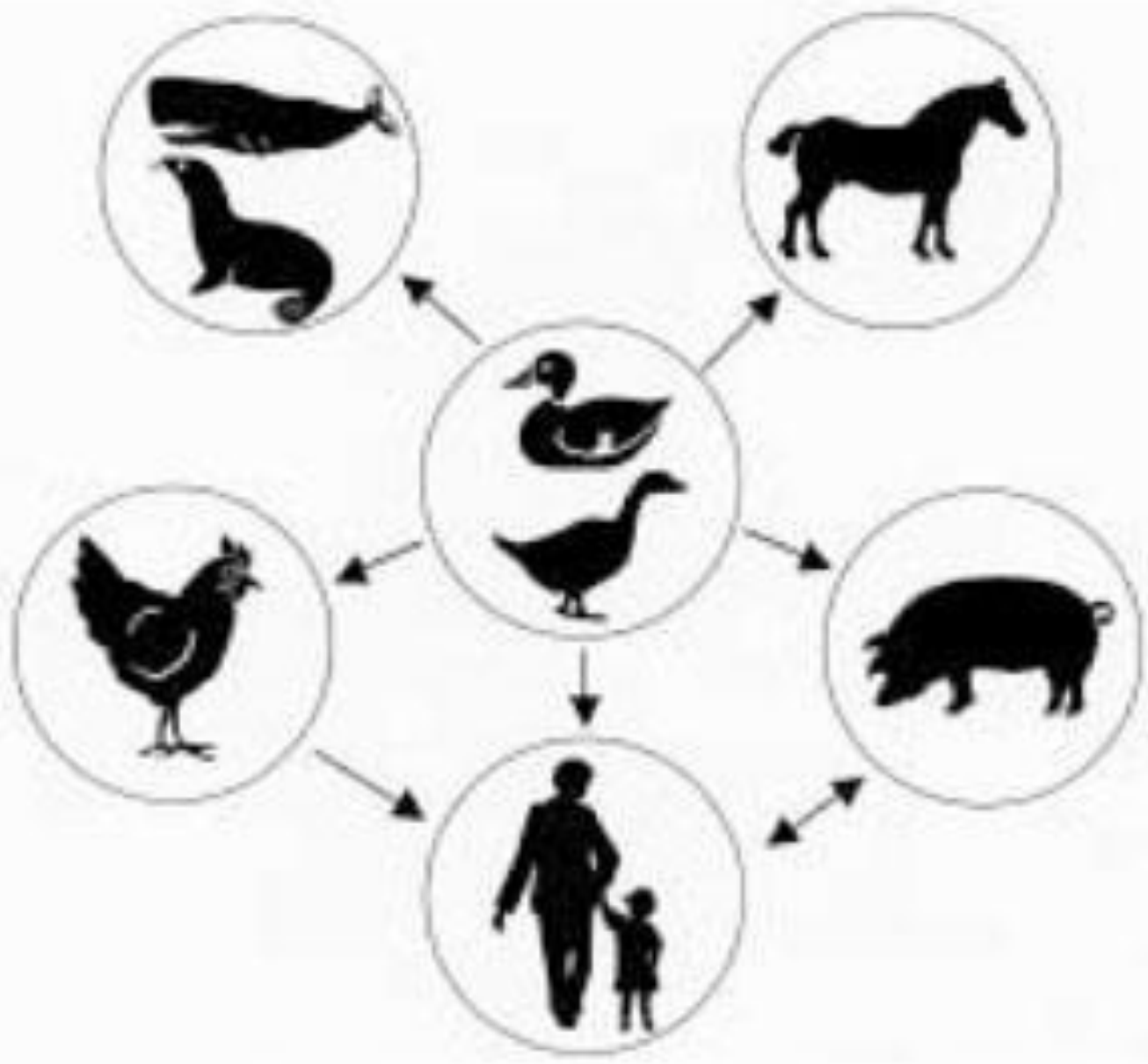
## Краткая характеристика заболевания и возбудителя

Возбудитель ГП – РНК-содержащий вирус из семейства Orthomyxoviridae. Схематически строение вируса представлено на рис. 1.

рис. 1.

- Нейраминидаза (N)
- Гемагглютинин (H)
- 8 РНК-содержащих сегментов с нуклеопротеином
- Матриксный протеин (M)
- Липидная мембрана







# Пути изменчивости и эволюции вируса гриппа А птиц

Процесс	Характер изменений	Степень инфекции
Мутации генов (антигенный «дрейф»)	Точечные изменения в структуре поверхностных белков (немагглютинина, нейраминидазы), не выводящие вирус за пределы подтипа – переход от низкопатогенных к высокопатогенным подтипам	Первичная эпизоотия
Реассортация генов (антигенный скачок или «шифт»)	Обмен генами вирусов у разных видов хозяев, что приводит к изменению поверхностных антигенов (гемагглютинин, нейраминидаза).	Эпизоотии, Панзоотии







Plush  
Cat.ru 

# Возбудители болезней птиц, связанные с патологией человека

Гельминты	Бациллы	Риккетсии
<b>Трематоды</b>	Clostridium perfringens	Rickettsia rickettsia
Schistosoma spp	Cl. Botulinum	R. sibirica
Echinostoma spp	Cl. Septicum	Coxiella burneti
Heterophyes heterophyes	Erysipelothrix rhusiopathiae	<b>Грибки</b>
Metagonimus yokogawai	Brucella melitensis (suis, abortus)	Microsporium spp
Clonorchis sinensis	Francisella nsitulares	Trichophitium spp
<b>Цестоды</b>	<b>Спиреллы</b>	Histoplasma capsulatum
Dlphyllobothrium dendriticum и некоторые другие	Vibrio metschnikovii	Aspergillius fumigatus
Splrometra spp	V. mereagridis	Candida albicans
<b>Простейшие</b>	V. columbae	<b>Вирусы</b>
Toxoplasma gondii	V. spp	Ортомиксовирусы
Sarcocystis lindemanni	V. fetus	Парамиксовирусы
<b>Бактерии</b>	Listeria monocytogenes	Тогавирусы
Pseudomonas aeruginosa	<b>Кокки</b>	Буньявирусы
Hemophilus gallinarum	Staphylococcus aureus	Реовирусы
Escherichia coli	St. pyogenes	Пикорнавирусы
Arizona hishewii	Streptococcus spp.	Аденовирусы
Salmonella gallinarum и др. (более 25 серотипов)	<b>Микоплазмы</b>	Коронавирусы
Pausterella multocida	Mycoplasma gallisepticum (melagridis, sinoviae)	Вирусы герпеса
P. anatipestifer	<b>Хламидии</b>	Вирусы оспы
Yersenia pseudotuberculosis	Chlamydia psittaci	Рабдовирусы
Y. pestis	<b>Спирохеты</b>	Парвовирусы
Mycobacterium avium	Borrelia anserina	Неклассифицированные
Corine bacterium perdicum	Leptospira interrogans	



<b>Вид птицы</b>	<b>Количество (в среднем), гол.</b>
<b>Гусеобразные</b>	
Кряква	2215429
<b>Воробьинообразные</b>	
Воробей домовый	54034549
Воробей полевой	15215759
Славка-черноголовка	21161336

## Обнаружение антигемагглютининов к вирусу гриппа А, подтипу H5 у воробьинообразных (Passeriformes)

ПТИЦ

Русское название	Латинское название	Число обследо- ванных	Возраст положительно реагирующих	
			> года	< года
<b>Семейство Ласточки (Hirundinidae)</b>				
Ласточка деревенская	<i>Hirundo rustica</i>	5		1
Ласточка городская	<i>Delichon urbica</i>	2		1
<b>Семейство Славковые (Sylviidae)</b>				
Славка-черного-ловка	<i>Sylvia atricapilla</i>	23	1	3
Славка серая	<i>S. communis</i>	4	1	1
Славка-завирушка	<i>S. curruca</i>	16	2	6
<b>Семейство Мухоловки (Muscicapidae)</b>				
Мухоловка-пеструшка	<i>Ficedula hypoleuca</i>	6		1
<b>Семейство Вьюрковые (Fringillidae)</b>				
Зяблик	<i>Fringilla coelebs</i>	83	2	10
<b>Семейство Воробьиные (Passeridae)</b>				
Воробей домовый	<i>Passer domesticus</i>	39	3	15
Всего:		178	9	38

# Клинические и патологоанатомические признаки заболевания

Инкубационный период заболевания ГП домашних птиц составляет от 1 до 21 дня, а при ВПГП – 1-7 дня.

Наиболее чувствительны к ВПГП куры, индейки и утки.

Различают сверхострое, острое, подострое, хроническое и субклиническое течение болезни. Симптомы и

патологоанатомические признаки гриппозной инфекции сильно варьируют в зависимости от патогенности вируса, внешних факторов, вида птицы, возраста, пола, сопутствующих иммуносупрессивных инфекций (особенно ИББ, болезни Марека, инфекционной анемии,

микотоксикозов и др.). Клиника включает один или несколько симптомов: потерю аппетита, вялость, взъерошенность пера, диарею, кашель, чихание, хрипы, синуситы, слезотечение, отек головы, поражение ЦНС с параличами, снижение яйценоскости (рис. 3, 4), (табл. 1).

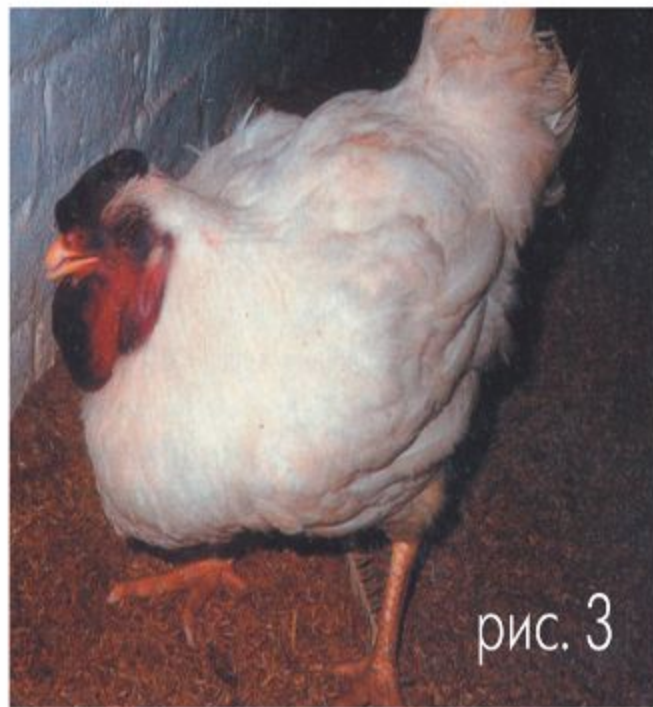


рис. 3



рис. 4



**ИПС в с. Мамонтово,  
Алтайского края**





# Симптомы у курицы













**ИПС в с. Мамонтово,  
Алтайского края**













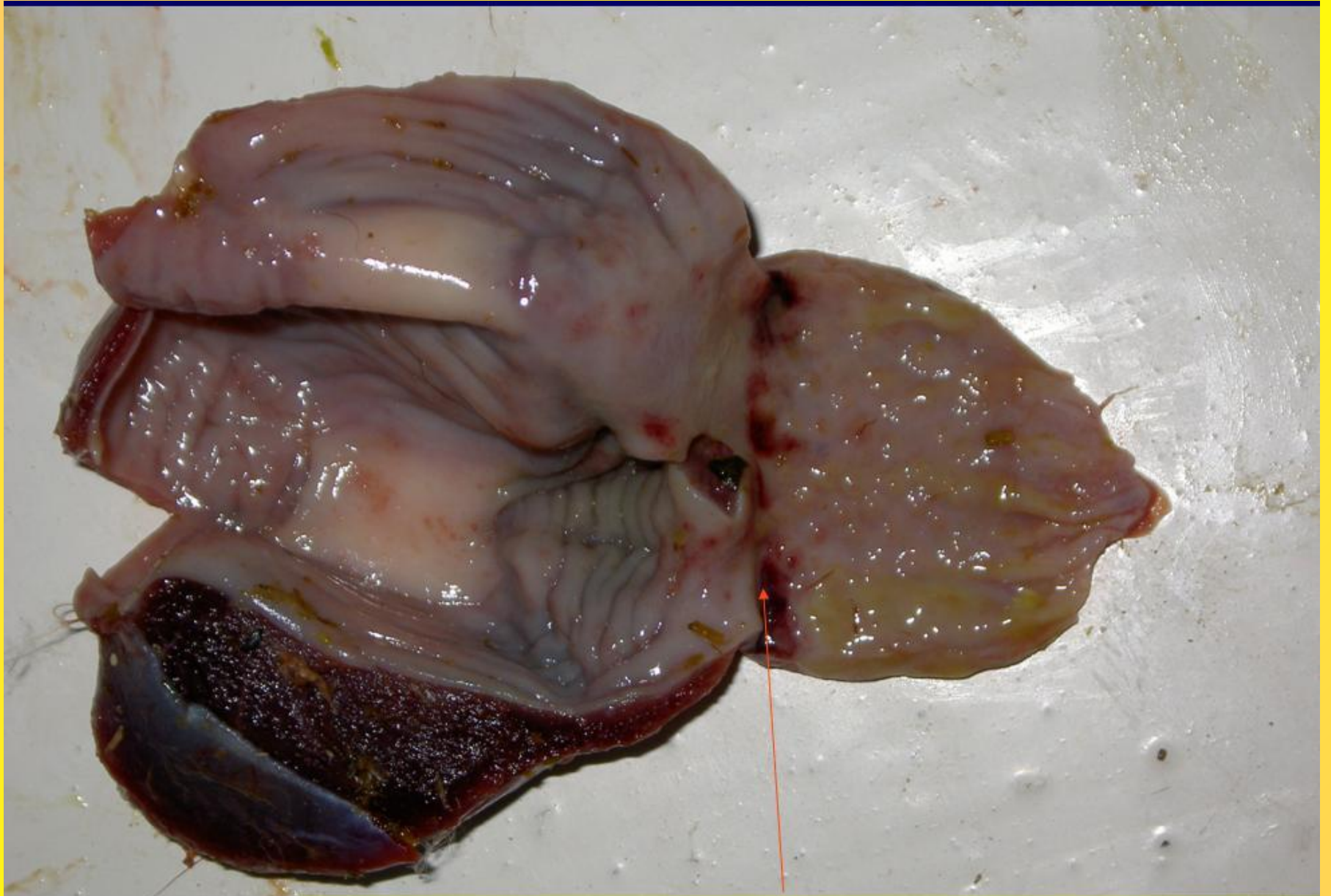








Серозно-фибринозный перикардит



Геморрагическое кольцо в слизистой оболочке на границе железистого и мышечного желудков

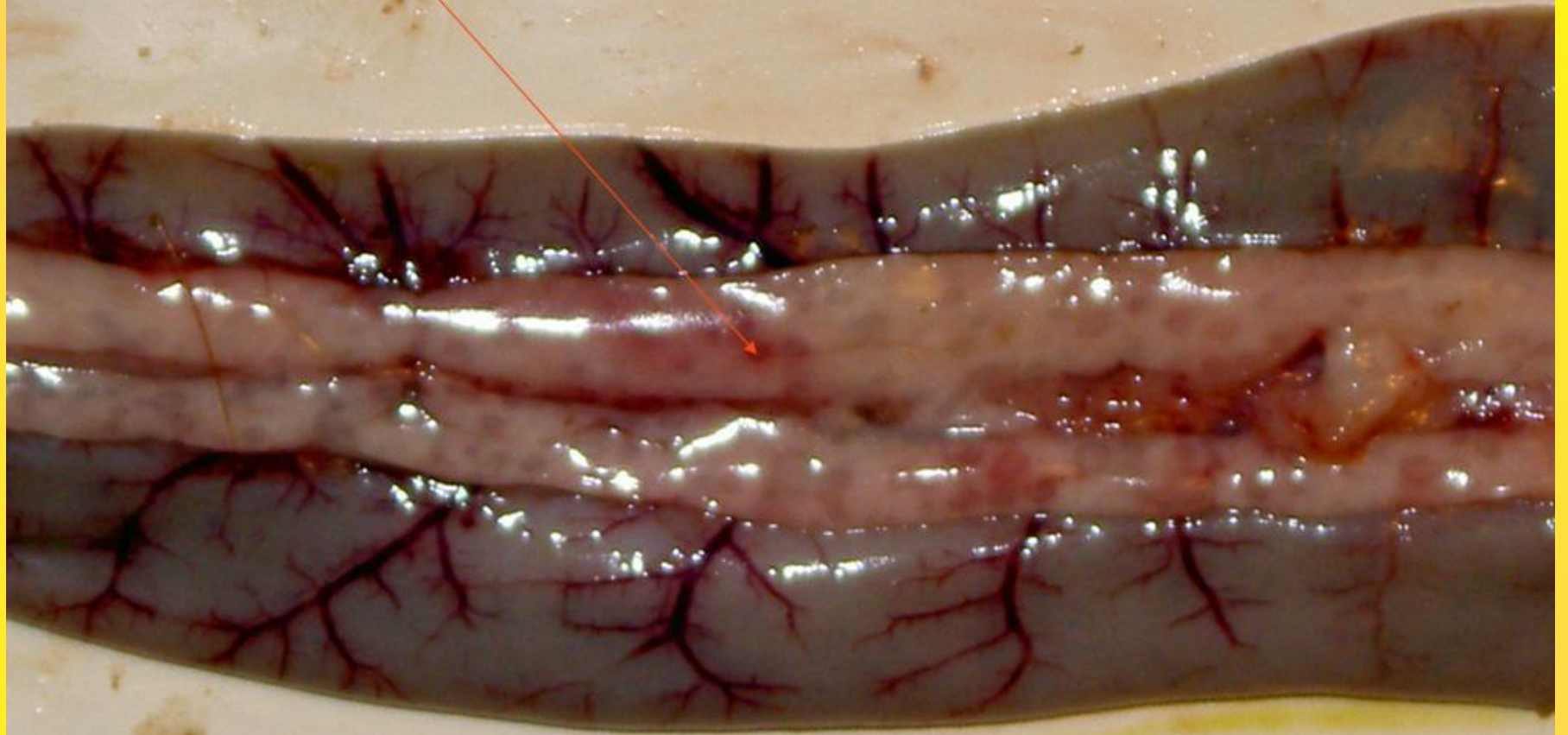


Геморрагии в гортани и трахее



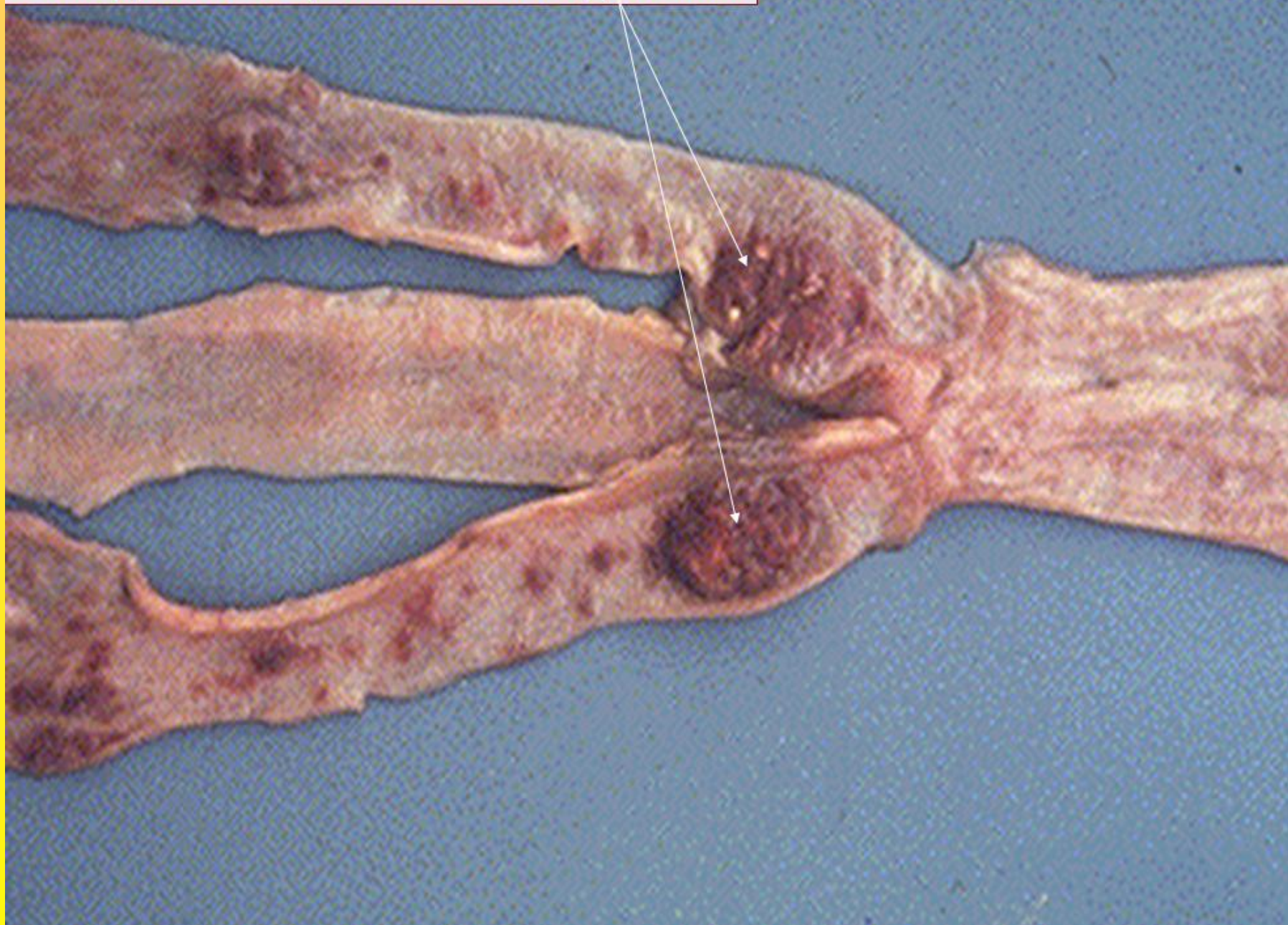


Геморрагии на панкреасе





# Геморрагии в цекальных миндалинах





Кератит и катаракта



# Серологический мониторинг и выделение вируса

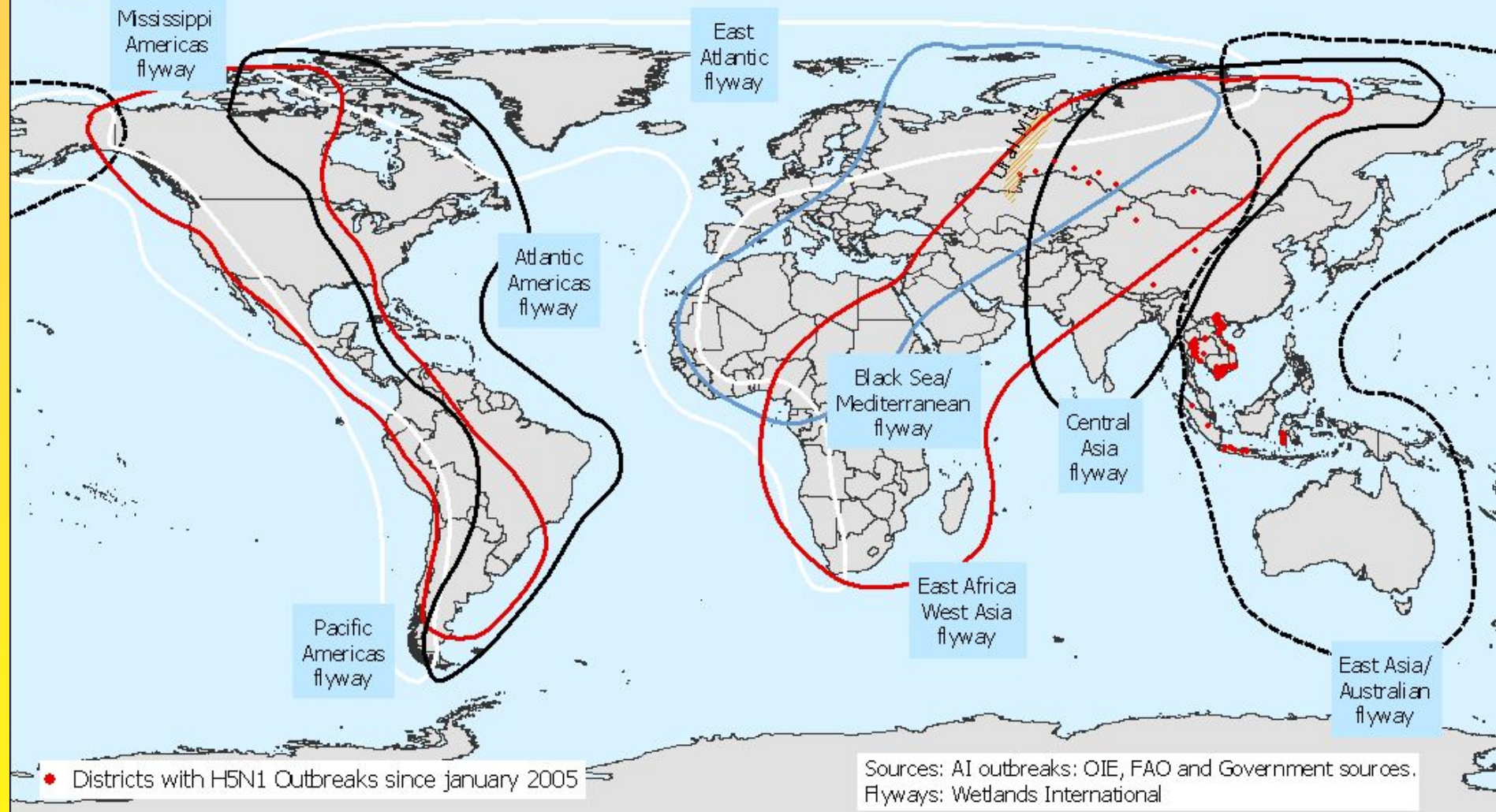
Серологические исследования	Вирусологические исследования
<p>РТГА и ИФА с парными сыворотками с интервалом в 3-4 недели и антигенами разных серовариантов (4, 5, 6, 7, 8, 9, 10)</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Положительный результат при 4-х кратном повышении титров антигемагглютининов</li><li>• Обнаружение высокопатогенных серовариантов H5 и H7, вызывающих ВПГП</li></ul>	Отбор патматериала (головной мозг, содержимое подглазничных синусов, пробы внутренних органов с изменениями)
	Доставка в 50% глицерине или замороженном виде
	Получение супернатанта из гомогената патматериала
	Инокуляция в 10-11-суточные эмбрионы кур и термостатирование в течение 24-72 ч
	Идентификация <ul style="list-style-type: none"><li>• РГА</li><li>• РТГА с положительными сыворотками</li><li>• РИФ</li><li>• РН</li><li>• ПЦР</li></ul>
Определение вирулентности на 5-недельных цыплятах и в культуре клеток (бляшкообразование)	





# H5N1 outbreaks in 2005 and major flyways of migratory birds

Situation on 30 August 2005



# Восточно-азиатский путь миграции птиц





# Центрально-азиатский путь

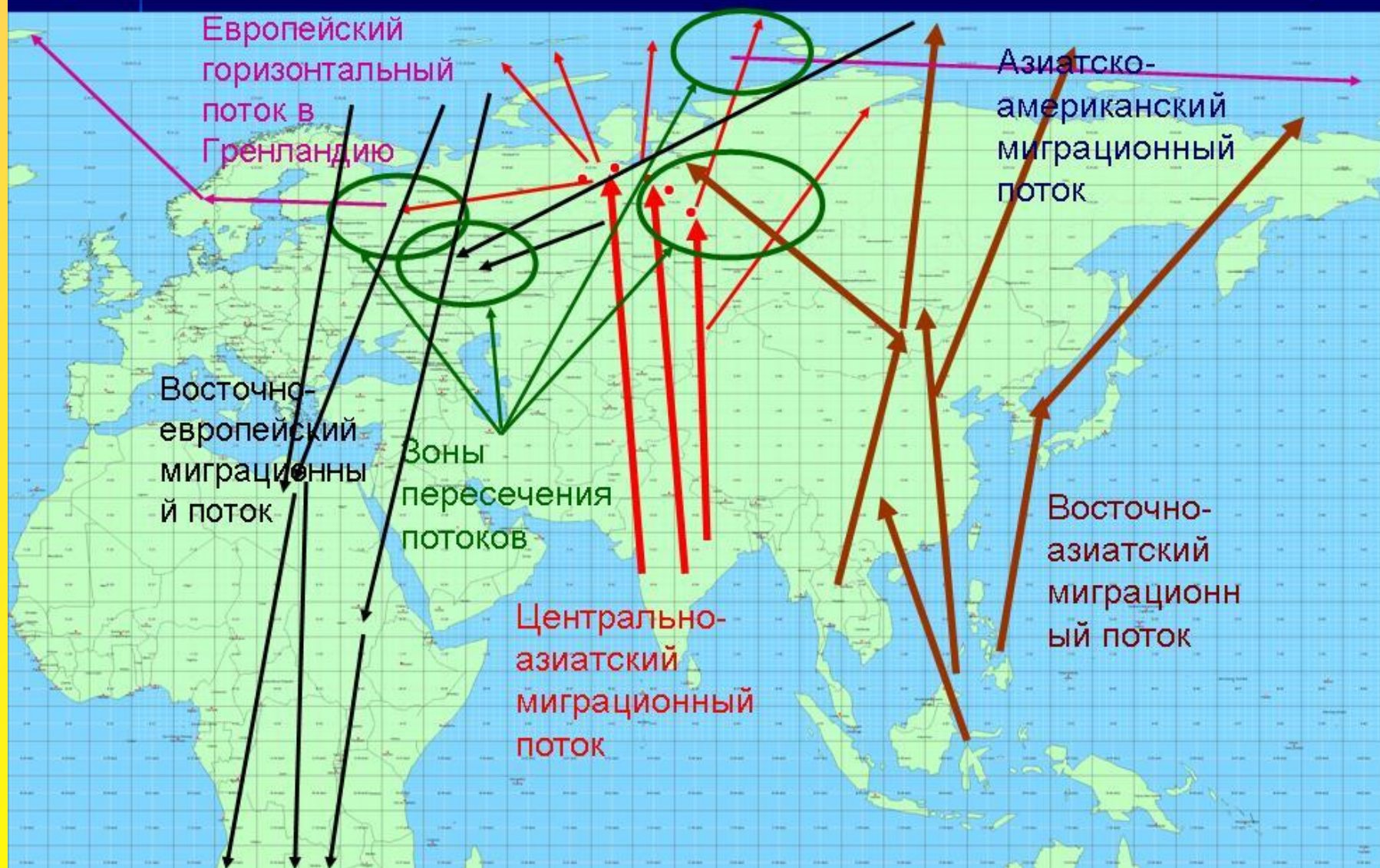


# Евразийско-австралийский путь





# Основные и горизонтальные миграционные потоки в России





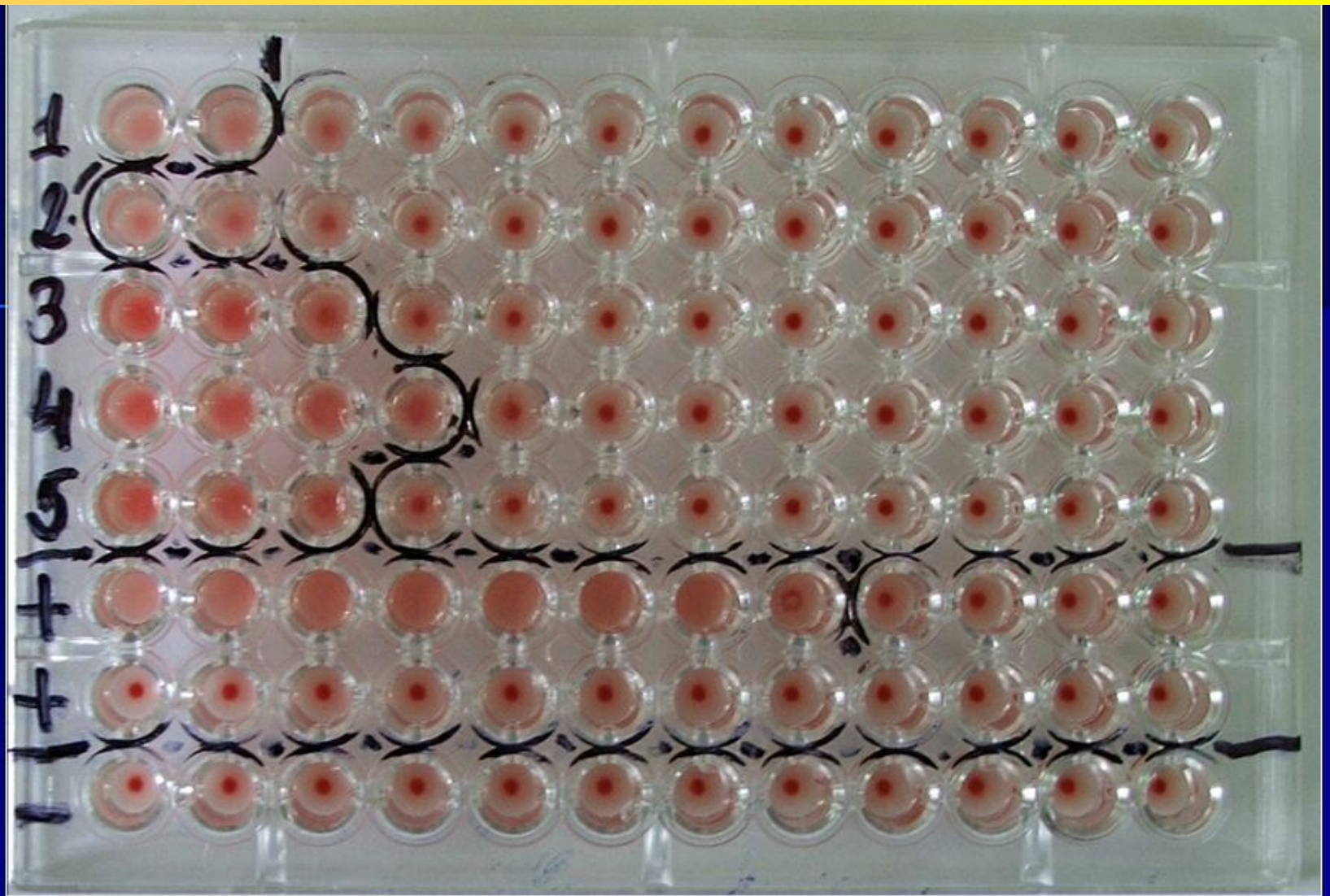
# Диагностическая лаборатория









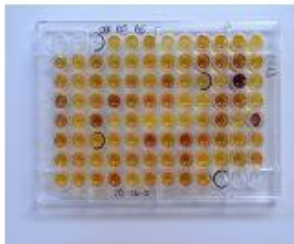


- +** - **положительный контроль**, раститрованный в 2 ряда, титр 1 : 256
  - - **отрицательный контроль** (ЭЭЖ СПФ-эмбрионов)
- пробы № 3, 4 и 5 являются **положительными**, т. е. в них присутствует антиген **гриппа птиц типа А**.



# ELISA-тест (ИФА)

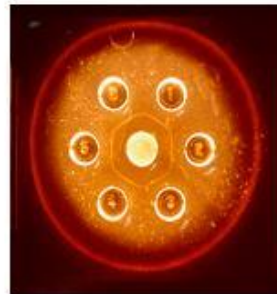
ELISA



Not subtype specific



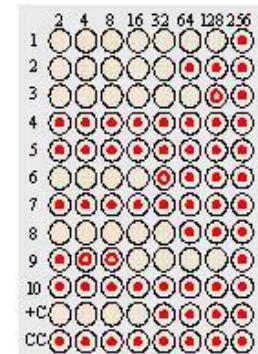
AGID



Not subtype specific



HI



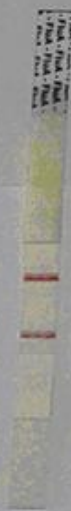
Identify subtypes  
H5 and H7

Результаты исследования суспензии органов птиц  
с применением экспресс-теста для выявления антигена вируса гриппа типа А  
Flu Detect Test Strip (Influenza Type A Antigen Test Kit)  
производство фирмы SYNBIOTICS USA.

Проба №1



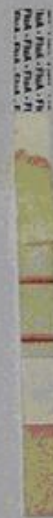
Проба №2



Проба №3



Проба №4



Проба №5

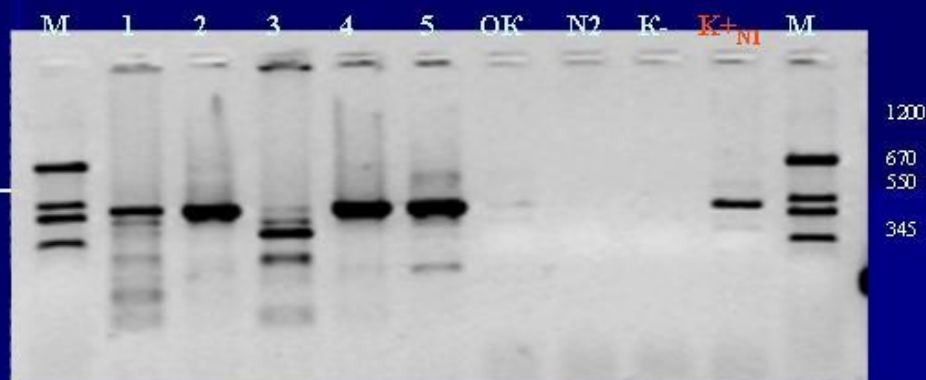


Наличие двух полос свидетельствует  
о положительном результате реакции.

**По результатам теста пробы № 2, 3, 4, 5 – положительные,  
т. к. в них присутствует антиген гриппа типа А.**



## Данные по структуре генов гемагглютинаина и нейраминидазы изолятов из Новосибирской области.



Электрофореграмма продуктов амплификации. Идентификация гриппа А субтип N1, праймеры, рекомендованные ВОЗ. Данные получены ФГУ ВГНКИ

М – маркер

ОК – отрицательный контроль экстракции РНК

N2 – к ДНК штамма H5N2

К - отрицательный контроль ПЦР

K+N1 – положительный контроль ПЦР (к ДНК штамма H1N1)

Описание материала (треки, обозначенные 1, 2, 3, 4, 5)

проба №1 – гомогенат внутренних органов (селезенка, трахея, легкие, мозг) от двух домашних уток из ч. сектора;

проба №2 – гомогенат внутренних органов (селезенка, трахея, легкие, мозг) от домашней утки из частного сектора;

проба №3 – гомогенат внутренних органов (селезенка, трахея, легкие, мозг) от дикой утки;

проба №4 – гомогенат внутренних органов (селезенка, трахея, легкие, мозг) от гуся;

проба №5 – гомогенат внутренних органов (селезенка, трахея, легкие, мозг) от курицы.

# Заражение РКЭ







ПТИЧИЙ ГРИПП НЕ ПРОЙДЕТ! Однозначно!

август

второй сезон



ПРЕКРАСНАЯ ПЕРИОДА СИСТЕМА®



# Обязательные мероприятия в очаге и неблагополучном пункте

- вводят карантин
- бескровный убой птиц
- прекращают инкубацию, прием молодняка, завоз кормов
- яйца и мясо, полученные от условно здоровых птиц, подвергают термической обработке и реализуют на меланж, консервы и др.
- вакцинация в угрожаемой зоне и запрет ее в зоне наблюдения
- снятие карантина после мероприятий, но не ранее 21 сут. со дня уничтожения поголовья и переработки условно здоровых птиц, заключительной дезинфекции.





# Бескровный убой птиц



















Super  
Save  
Disposal  
533-4423

50284

Super  
Save  
Disposal  
533-4423

Super  
Save  
Disposal



# Утилизация трупов птиц



12/10/2005





12/10/2005





10/10/2005



# Грипп птиц (Grippus avium) H5N1









**ВНИВИ** птицеводства  
г.СПб., Ломоносов, ул Чернышевского

**ВАКЦИНА ИНАКТИВИРОВАННАЯ  
БИВАЛЕНТНАЯ ПРОТИВ  
ВЫСОКОПАТОГЕННОГО ГРЕППИ  
ПТИЦ (ВШП)  
ПОДТИПОВ H<sub>5</sub> + H<sub>7</sub>**

объём: 450 мл

доз: 1/2

серия опытная



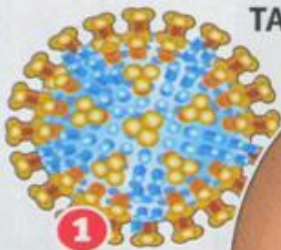
# Сероконверсия антител у цыплят в РТГА, привитых моно- и бивалентной вакциной ВНИВИП против ВПГП

№ п/п	Группы птиц	Титры антител, в $\log_2$			
		H5*	H5+	H7*	H7+
1	Моновалентная вакцина	9,60	10,85	0	0
2	Бивалентная вакцина	7,58	9,47	9,82	10,32
3	Не вакцинированная	0	0	0	0

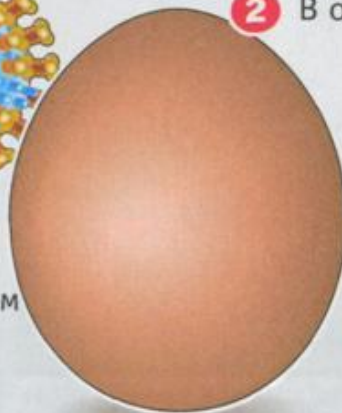
## КАК ДЕЛАЮТ ВАКЦИНУ ПРОТИВ ГРИППА?

Стандартный процесс получения вакцины против гриппа занимает 6 месяцев. Он был разработан более 50 лет назад. Вакцина традиционно создается на основе куриных яиц. Сегодня и угроза птичьего гриппа, и стремление ускорить процесс получения вакцины заставляют ученых искать новые пути.

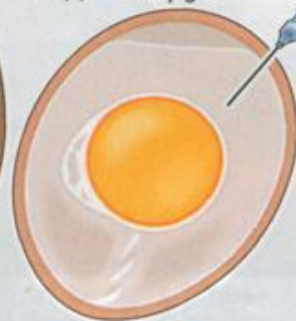
### ТАК ЭТО ДЕЛАЮТ ПОСЛЕДНИЕ 50 ЛЕТ



**1** Идентифицирован новый штамм гриппа.



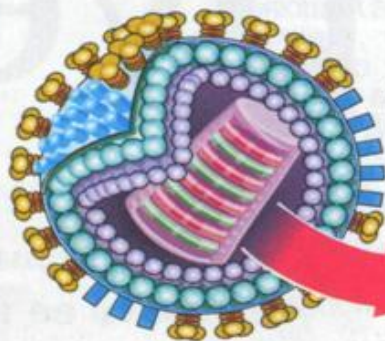
**2** В оплодотворенное куриное яйцо вводят вирус.



**3** Он размножается и заполняет яйцо. Затем содержимое вынимают, очищают от посторонних примесей, с помощью химических веществ деактивируют вирус – вакцина готова.

На все это требуется полгода.  
Необходимая доза для прививки – 90 мкг.

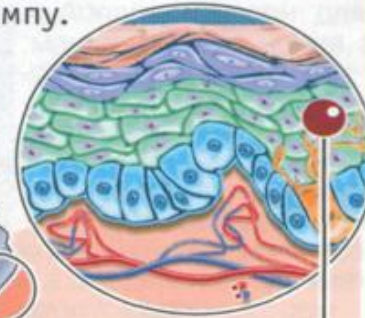
### КАК ЭТО ПРЕДЛАГАЮТ ДЕЛАТЬ СЕГОДНЯ



ДНК вируса помещают на микроскопическую крупинку золота – вакцина готова.



Иглы не нужны: крупинкой с вакциной "заряжают" гелиевую помпу.



Вместо 6 месяцев требуется всего 7 дней.  
Необходимая доза – 2 мкг.

В поверхностном слое кожи, куда попадает вакцина, ее быстро находят иммунные клетки и запоминают вирус. Формируется иммунитет.













## Вакцина



- Новая, произведенная методом генной инженерии учеными CDC вакцина, является не связанной с яйцами и неадьювантной.  
Hoelscher MA et al. Lancet. 2006 Feb 11;367(9509):475-81.
- Похожая вакцина - вакцина аденовирусного типа против гриппа А, направленная против белка гемагглютинина (НА)  
А/Вьетнам/1203/2004 (H5N1) (VN/1203/04) - выделена во время вспышки с летальными человеческими случаями во Вьетнаме с 2003 по 2005.
  - Gao W et al. Protection of mice and poultry from lethal H5N1 avian influenza virus through adenovirus-based immunization. J Virol. 2006 Feb;80(4):1959-64.