

Современные подходы к противовирусной и иммуномодулирующей терапии ОРВИ и грипп

Курманова Гаухар Медеубаевна

Д.м.н., профессор

Зав кафедрой клинических дисциплин КазНУ им. аль-Фараби

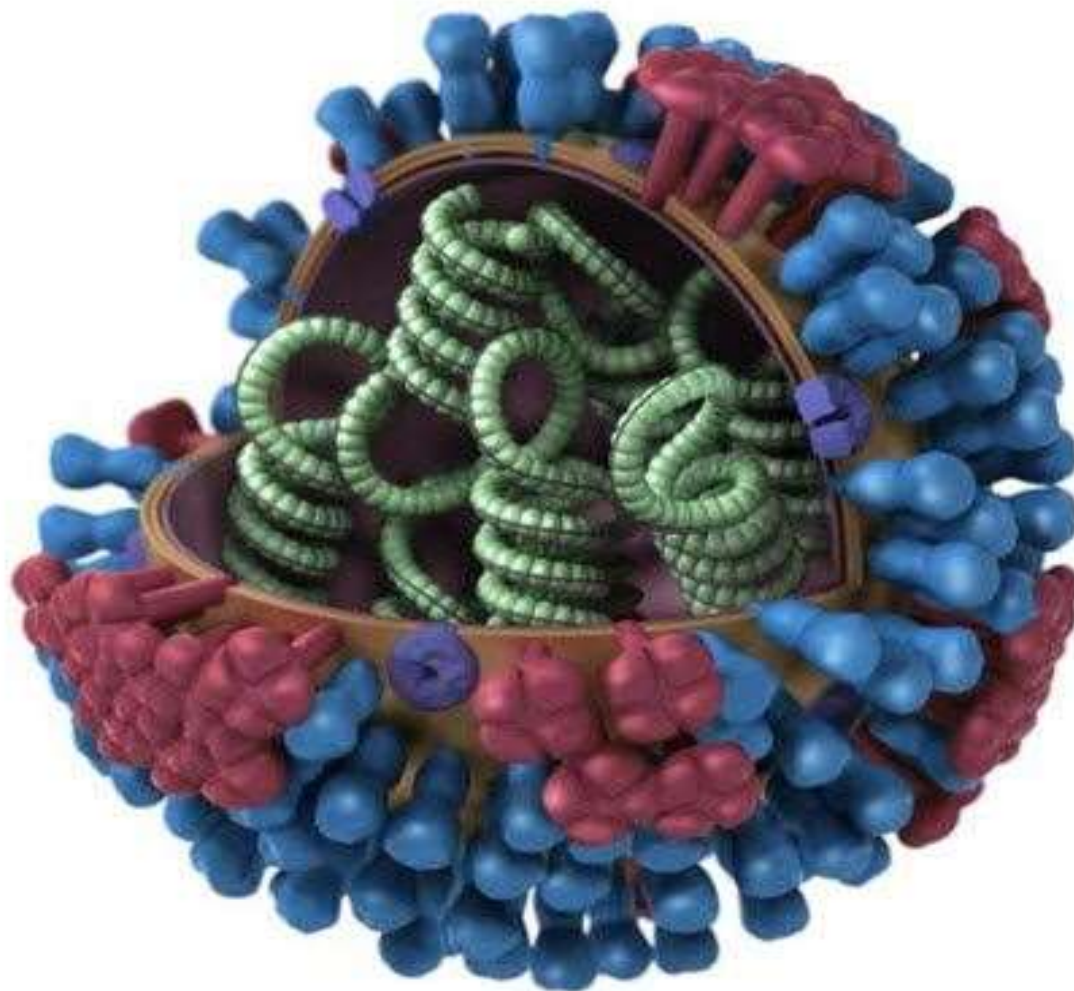


ОРВИ



- *Особая группа заболеваний, которая по своему удельному весу занимает одно из ведущих мест, и может быть вызвана более чем 200 вирусами 4 семейств РНК и 2 семейства ДНК вирусов.*
- *ОРВИ составляют около 85,9% всех случаев инфекционных заболеваний*

Вирус гриппа



Hemagglutinin



Neuraminidase



M2 Ion Channel



RNP

Вирусы, вызывающие ОРВИ

	Количество видов	Доля
Грипп	3 (А, В, С)	15% (А-12%)
Парагрипп	4	50%
РС вирус	1	4%
Аденовирус	13	5%
Коронавирус	7	
Герпес-вирусы H. simplex, VEB	2	
Энтеровирусы	19	1,2%
Риновirusы	> 100	
Смешанные		23%

В рутинной практике клиническая диагностика ОРВИ основывалась на тропности респираторных вирусов к эпителию разных отделов дыхательных путей

- Вирусы гриппа



трахеит, ринофарингит

- Вирусы парагриппа



ларингит, ринофарингит, ложный круп

- Респираторно-синцитиальный вирус



бронхит, бронхиолит

- Аденовирусы



фарингит, тонзиллит, ринит, конъюнктивит

- Риновирусы



ринит

Типы вируса гриппа:

- **A – поражает человека, птиц, животных (лошадь, свинья и др.)**
- **B – поражает только людей**
- **C – встречается у людей, свиней и, возможно, собак**

Типы вируса гриппа:

- | | |
|----------|---|
| A | Вызывает крупные эпидемии и пандемии, характеризуется быстрым распространением, высокой патогенностью (заболеваемость - смертность) и лабильностью антигенной структуры (мутации) |
| B | Обладает постоянством антигенной структуры: менее подвержен мутации |
| C | Обладает постоянством антигенной структуры: малозначим для патологии человека |

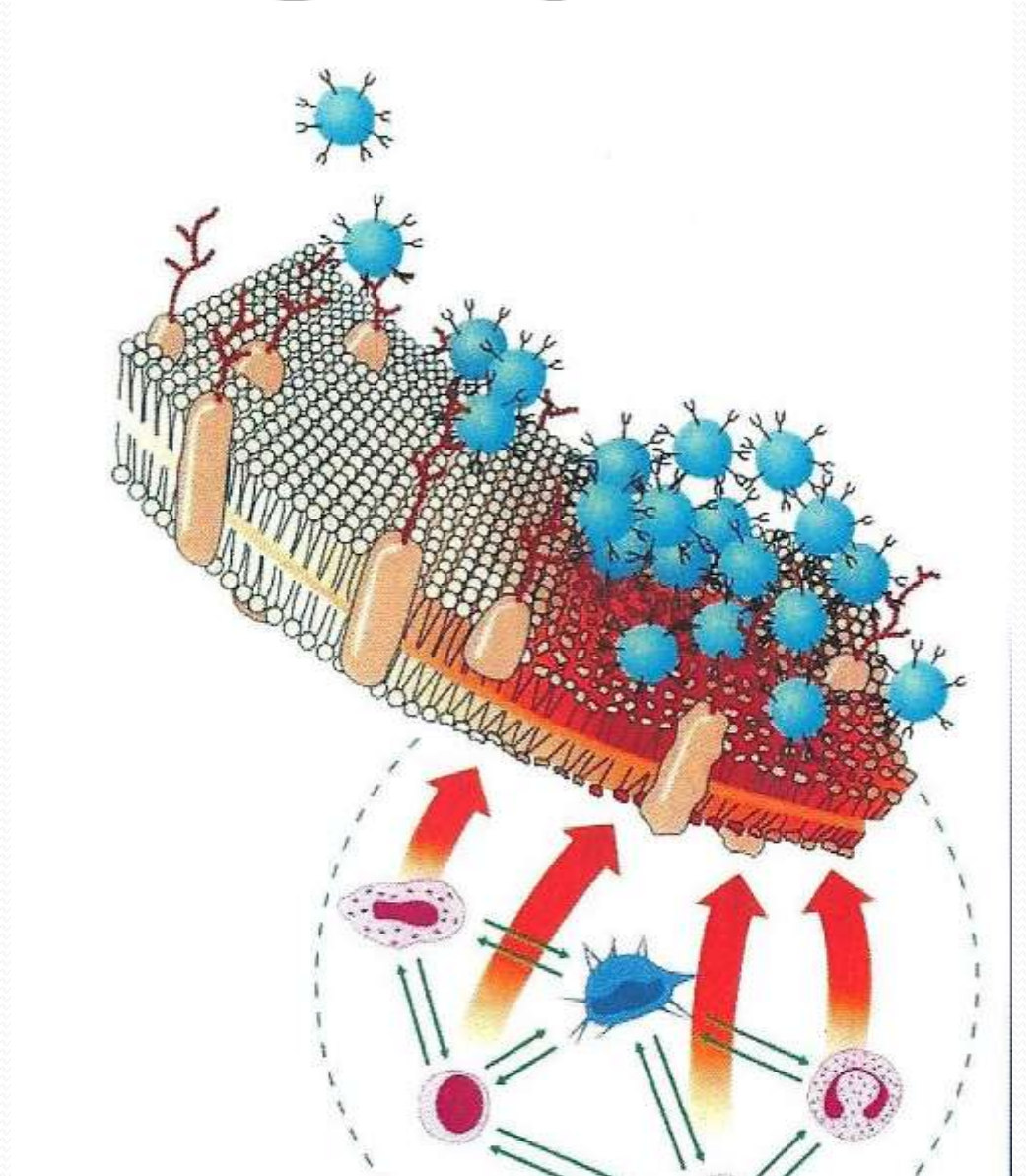
Иммунитет к вирусным инфекциям

- *Первая линия защиты* - **кожа и слизистые**
- *Вторая линия защиты* – неспецифические факторы защиты – **интерферон и натуральные киллеры, базовая воспалительная реакция**, развиваются сразу после проникновения возбудителя (бета-ИНФ – через 30 мин)
- *Третья линия защиты* – **цитотоксические Т-лимфоциты** уничтожение инфицированных клеток,

В-лимфоциты – выработка антител, клетки памяти – обеспечение иммунного ответа в будущем, развивается спустя несколько дней

Слизистые

- Слизь – муцины, лизоцим, комплемент, катионные белки, лактоферрин и др.
- sIgA, sIgM
- Мукоцилиарный клиренс,
- рН среды, нормальная микрофлора
- Макрофаги, нейтрофилы, вспомогательные клетки воспаления
- В-лимфоциты, нормальные антитела



Система интерферона

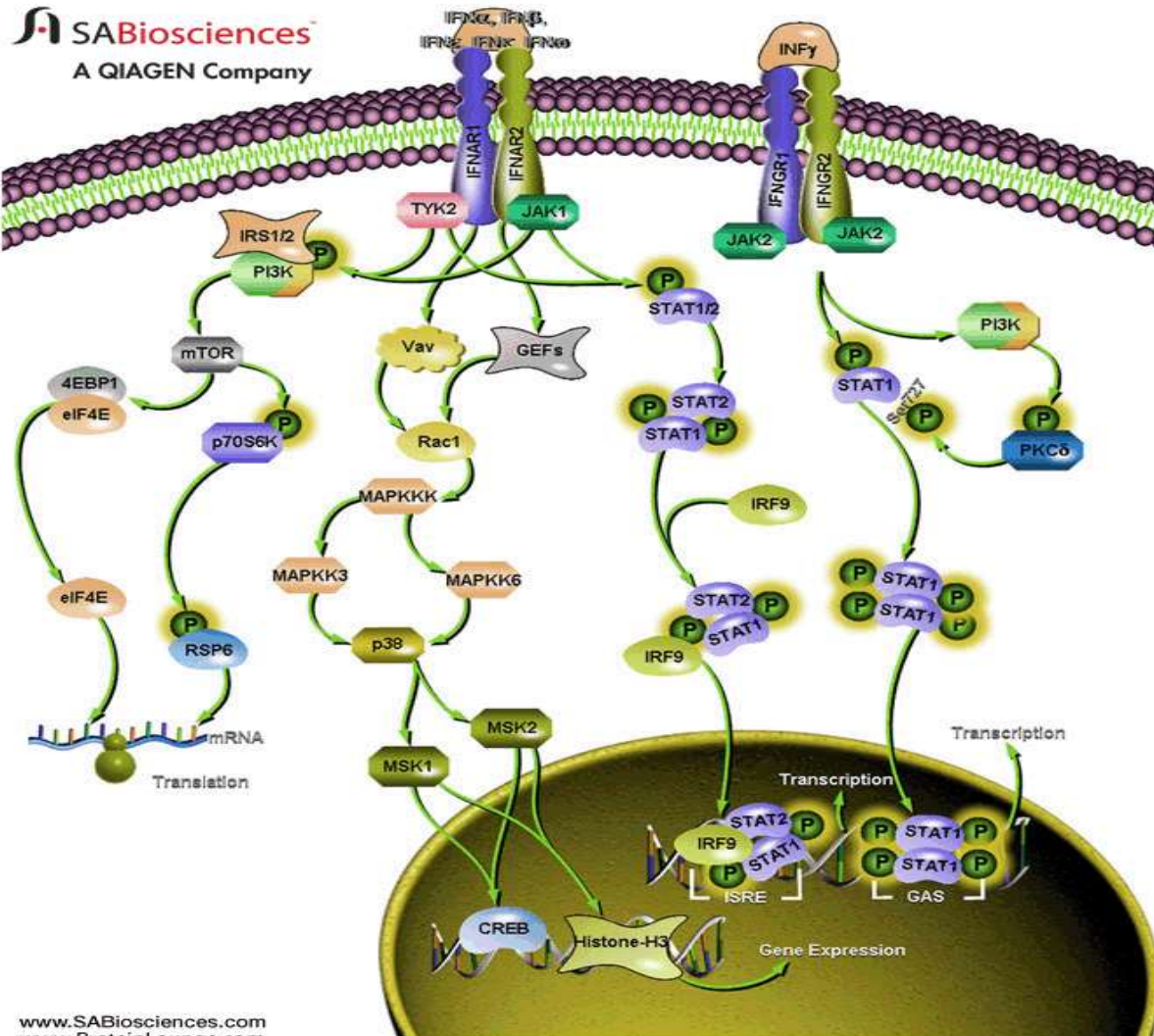
- β -интерферон – фибробласты, через 30 мин после инфицирования, действует место
- α -интерферон – макрофаги и лимфоциты, действие системное

Действие интерферона

- Противовирусное состояние клетки – защита интактных клеток
- Индукция белка Mx – блокирует репликацию вируса
- Усиление активности натуральных киллеров
- Иммуномодулирующий эффект

ПРЯМОЕ ПРОТИВОВИРУСНОЕ ДЕЙСТВИЕ ИНФ-стимулированные гены

SABiosciences
A QIAGEN Company



• ИИФ-стимулированные гены.

γ-ИИФ



- гены ИИФ α и β
- хемокина *RANTES*
- молекулы адгезии *ICAM-1*
- *NO*-синтетазы
- МНС I и II класса
- *Fas* и *FsL*, каспаз
- Мх-белки
- 4 фермента

Система интерферона

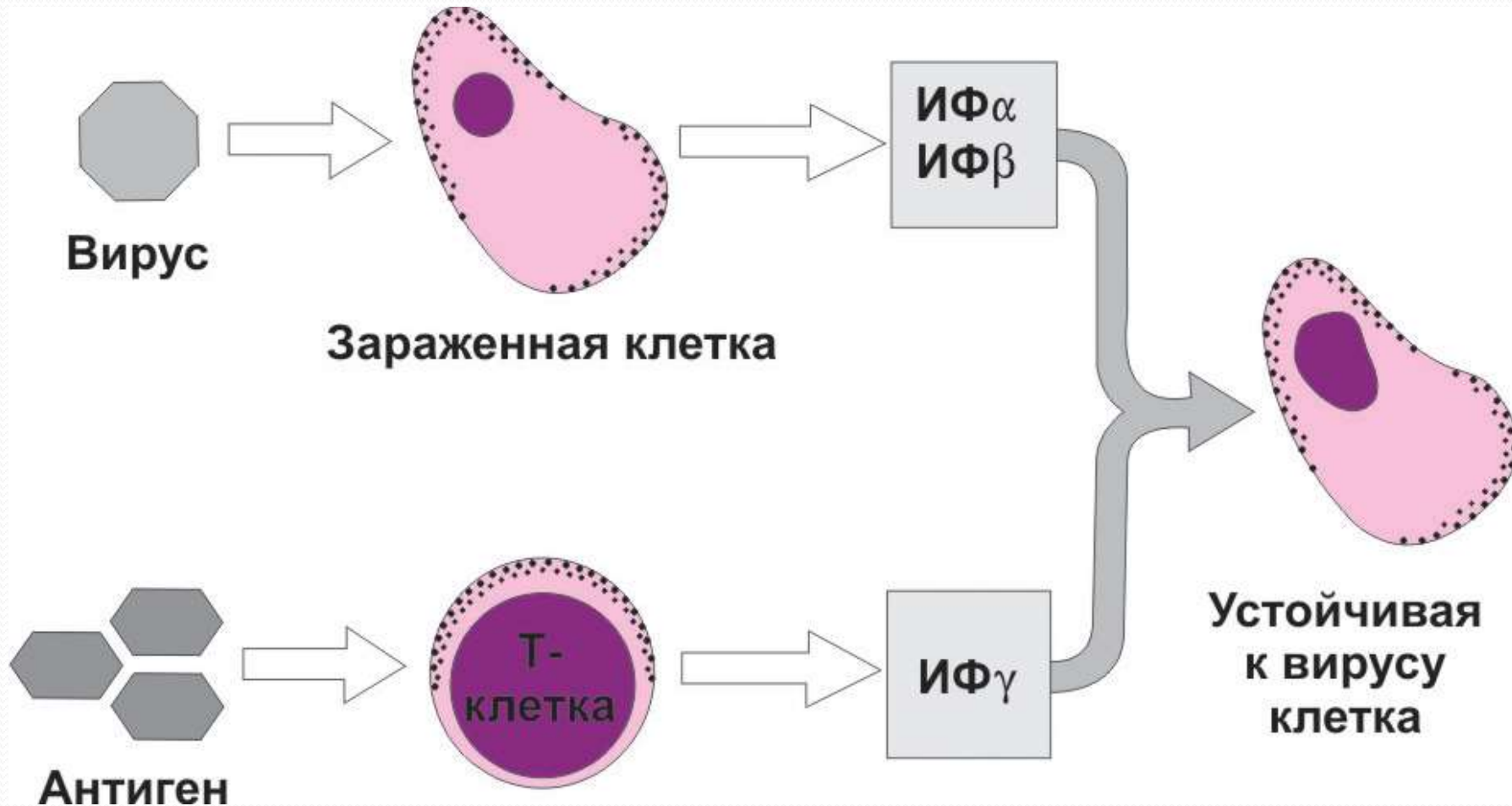
- **γ-интерферон**

Продукция через несколько часов после встречи с антигеном натуральными киллерами после активации или сенсibilизированными Т-лимфоцитами после повторной встречи с Аг

Действие

- Цитокин 1 типа иммунного ответа – активирует Тц
- Самый сильный активатор макрофагов
- Повышает продукцию цитокинов – ИЛ-1, ИЛ-2, ФНО
- Усиливает активность натуральных киллеров
- Усиливает действие других интерферонов
- Модулирует антителообразование
- Индуцирует способность эпителиоцитов к презентации Аг
- Подавляет активность Тх2

Противовирусное состояние клетки индуцированное интерферонами



Натуральные киллеры

Натуральные киллеры – составляют 15% от всех циркулирующих лимфоцитов

Основная их функция – **иммунный надзор** – распознавание и уничтожение всех клеток, у которых нарушена экспрессия белков МНС I класса – инфицированные вирусом, атипичные, чужеродные клетки

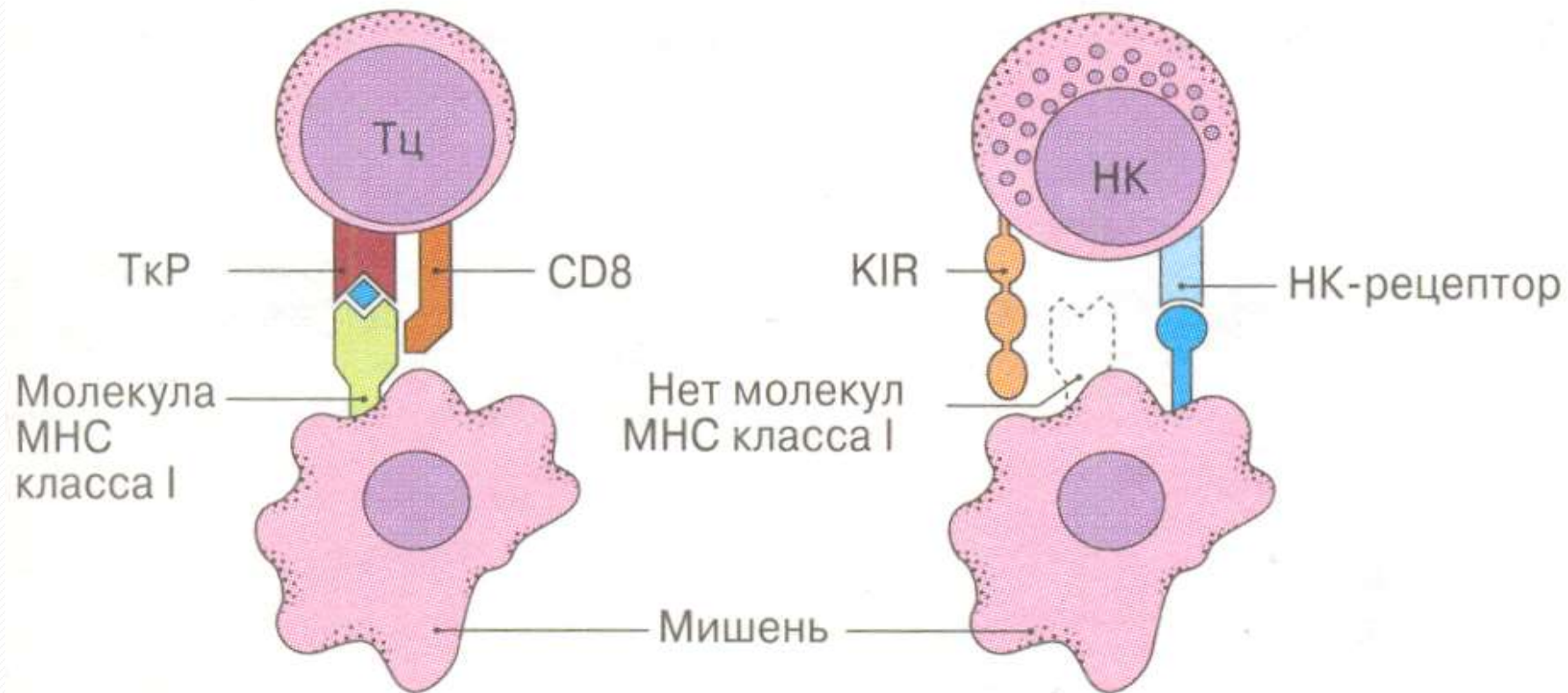
На этапе неспецифического иммунного ответа

– уничтожают инфицированные вирусом клетки, неэкспрессирующие белки МНС I класса

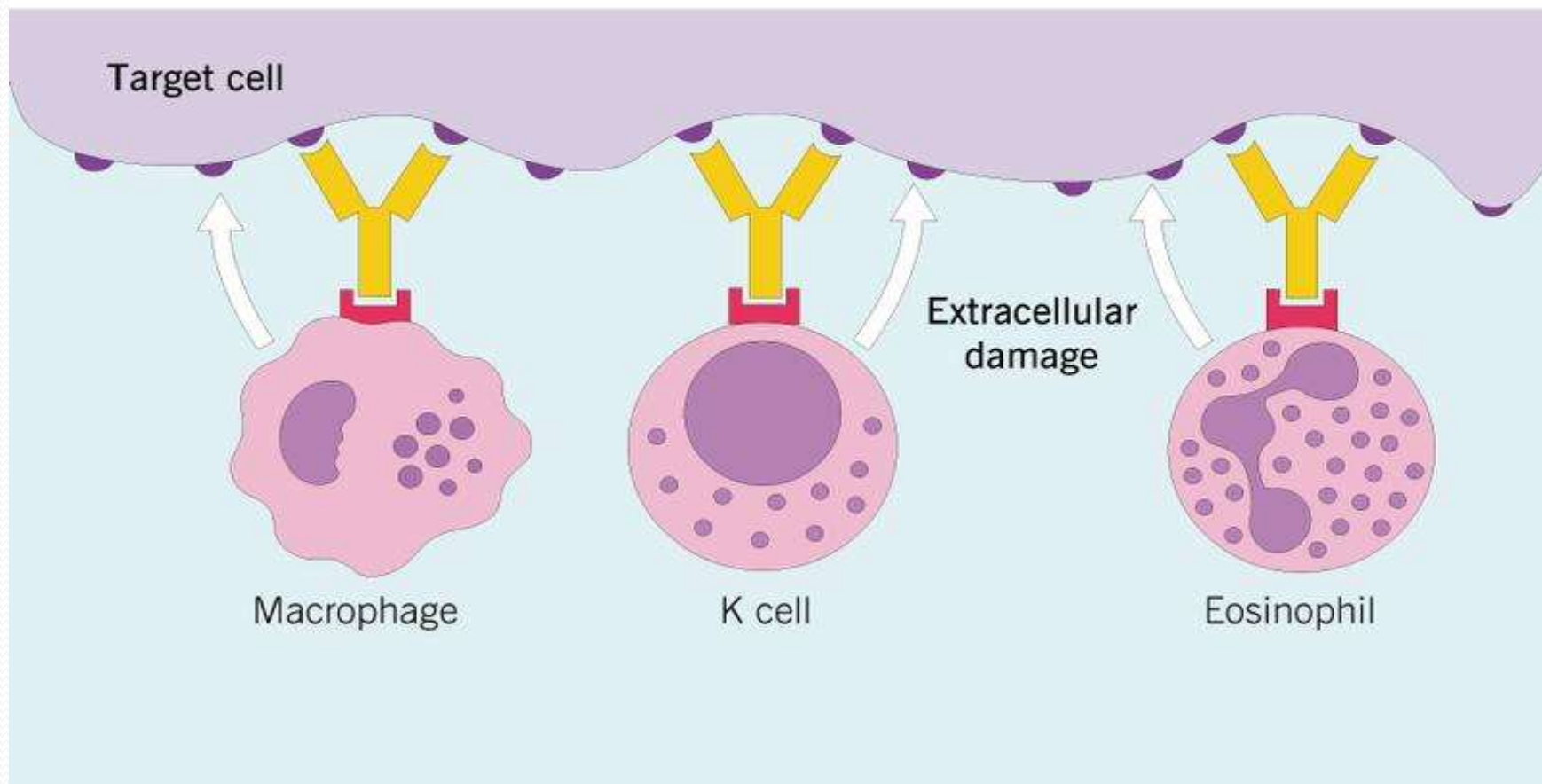
На этапе специфического иммунного ответа

- ЛАК – активированные ИЛ-2 и интерферонами – в 5-6 раз более активные, действующие более избирательно
- АЗКЦТ – распознавание клеток-мишеней при помощи Ат и уничтожение

Распознавание клеток-мишеней Тц и НК



ANTIBODY-DEPENDENT CELL-MEDIATED CYTOTOXICITY

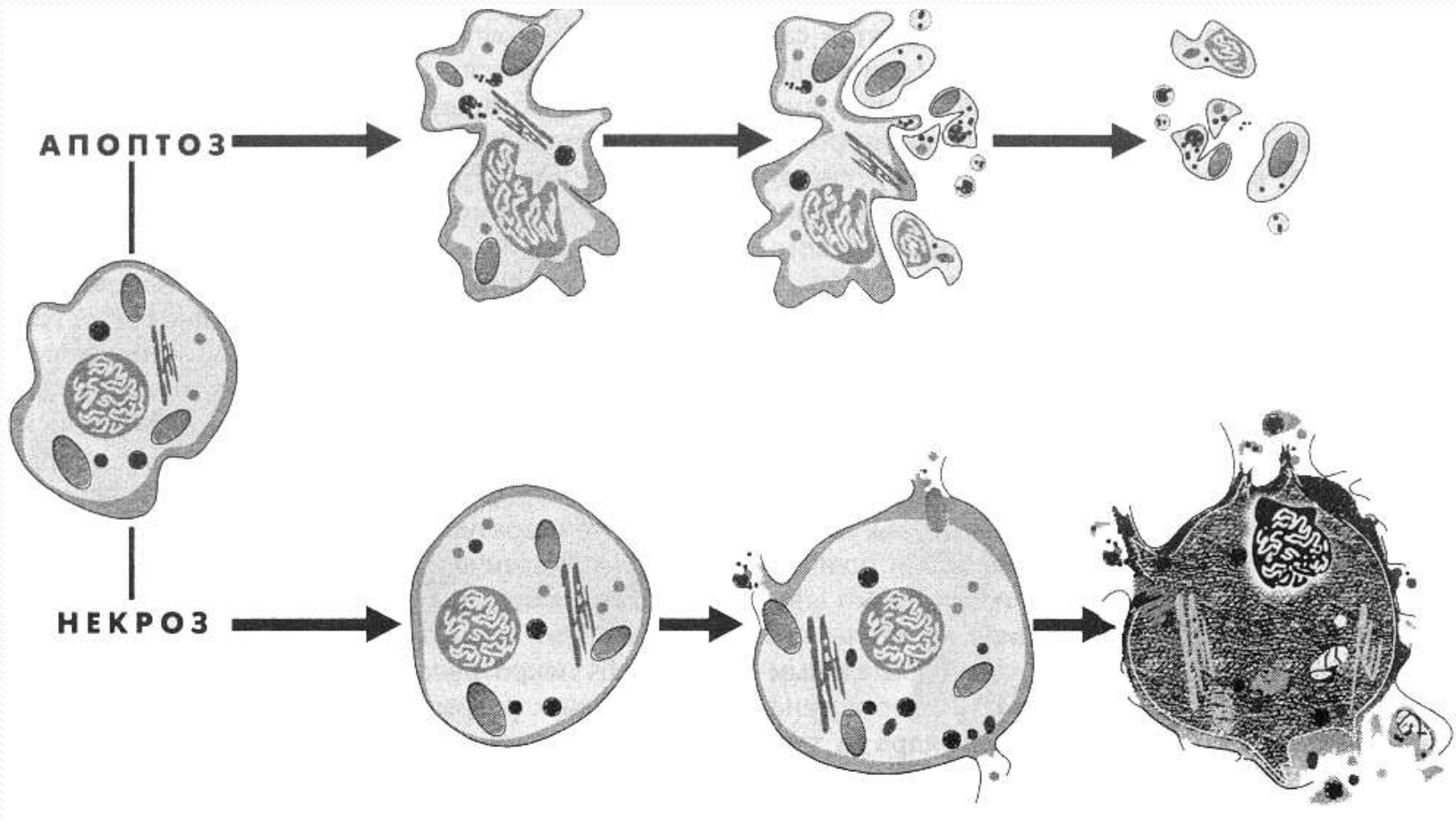


Лизосомальные ферменты

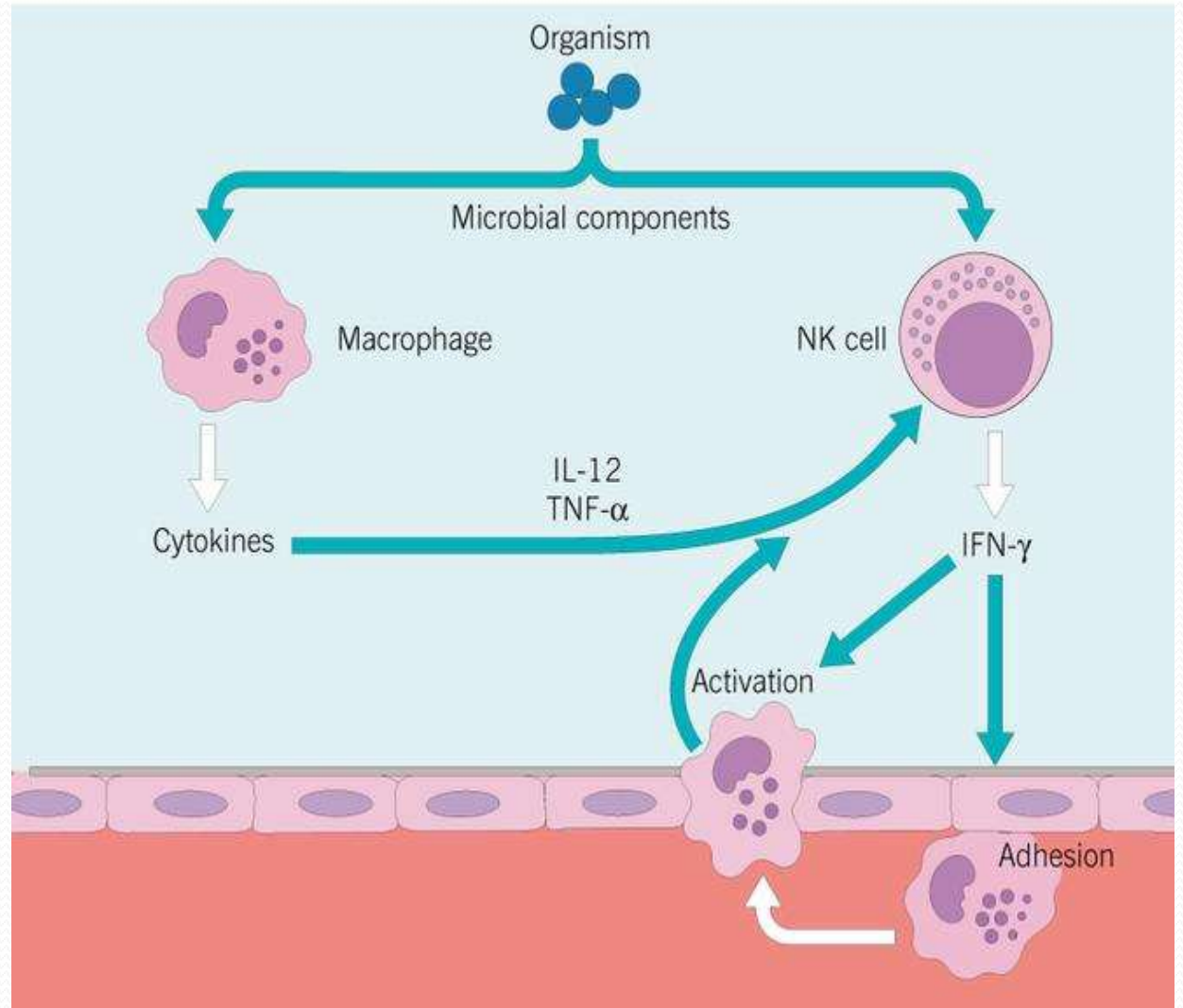
Катионные белки

Продукты кислородного взрыва

Цитокины (α ФНО)



THE RELEASE OF INTERFERON- γ FROM NATURAL KILLER CELLS



Активированный NK
сам продуцирует
 γ -ИНФ

Что в свою очередь
активирует Т-Лф,
макрофаги и NK

Участие макрофагов в специфическом иммунном ответе

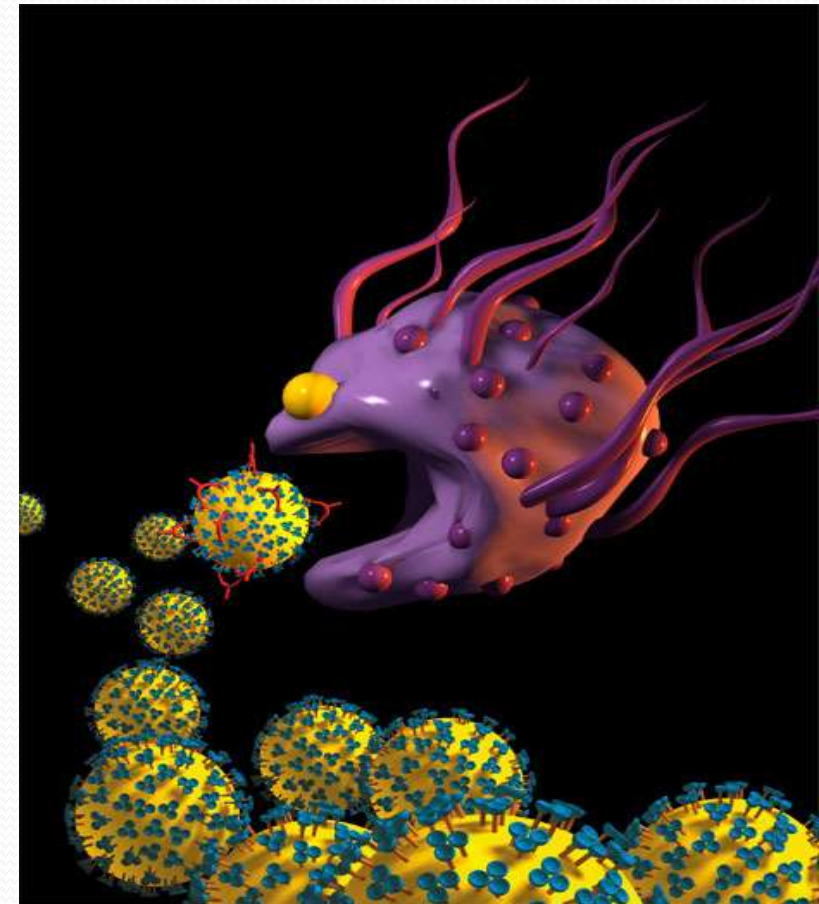
Макрофаг без поддержки Тх1 не способен к длительному выживанию и активному функционированию

Тх1 усиливает и поддерживает активность макрофагов

- через продукцию γ ИИФ им самим или Тц и НК после стимуляции ИЛ-2
- контактно через специальные рецепторы (CD40)

Макрофаг:

- Фагоцитирует микробы и инфицированные клетки, в том числе с помощью комплемента, специфических антител
- АЗКЦТ – уничтожение клеток-мишеней армированными макрофагами путем выделения лизирующих продуктов
- Вызывает апоптоз инфицированных клеток через продукцию ФНО α



Образование антител

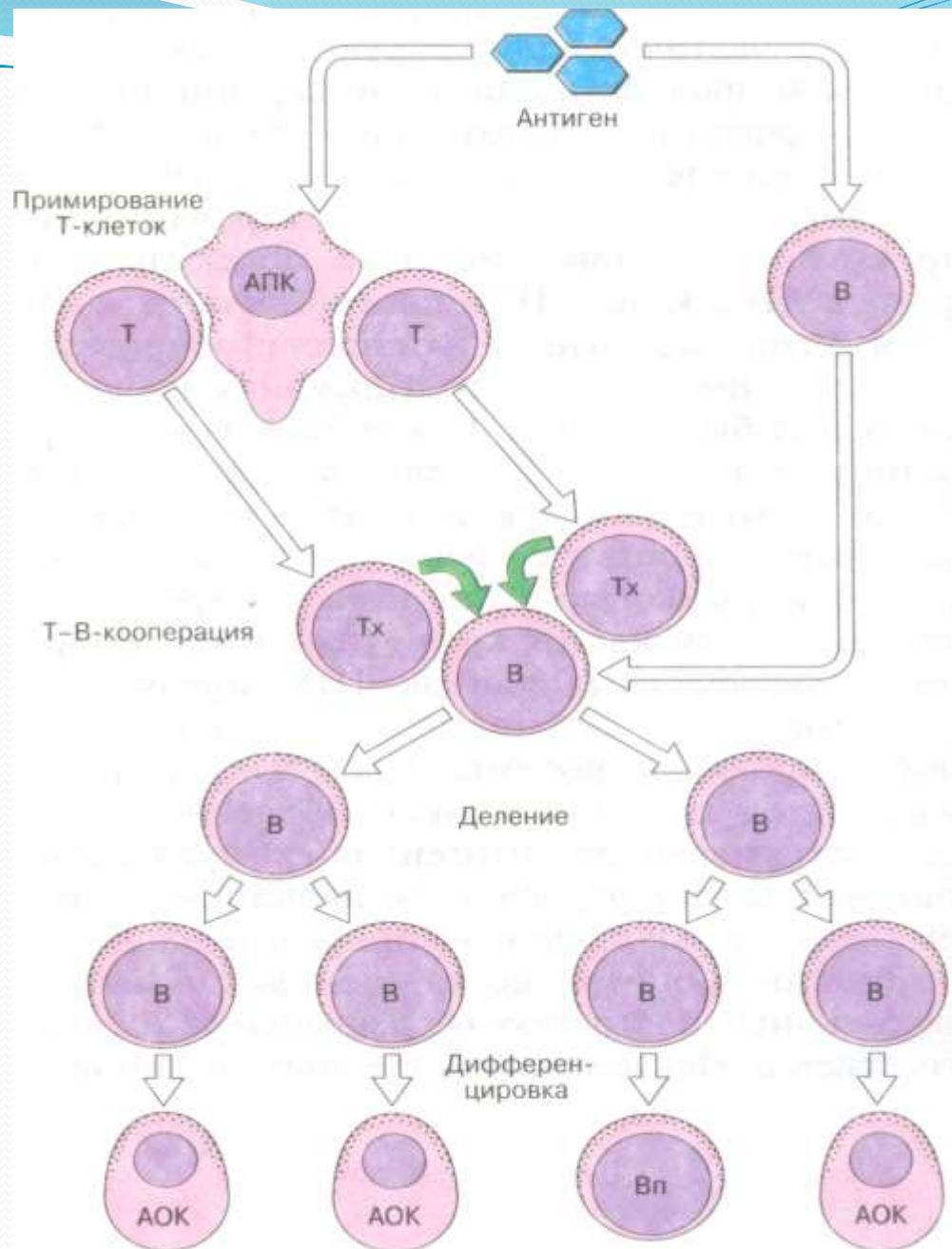
ИЛ-1

ИЛ-10 или **ИЛ-12**

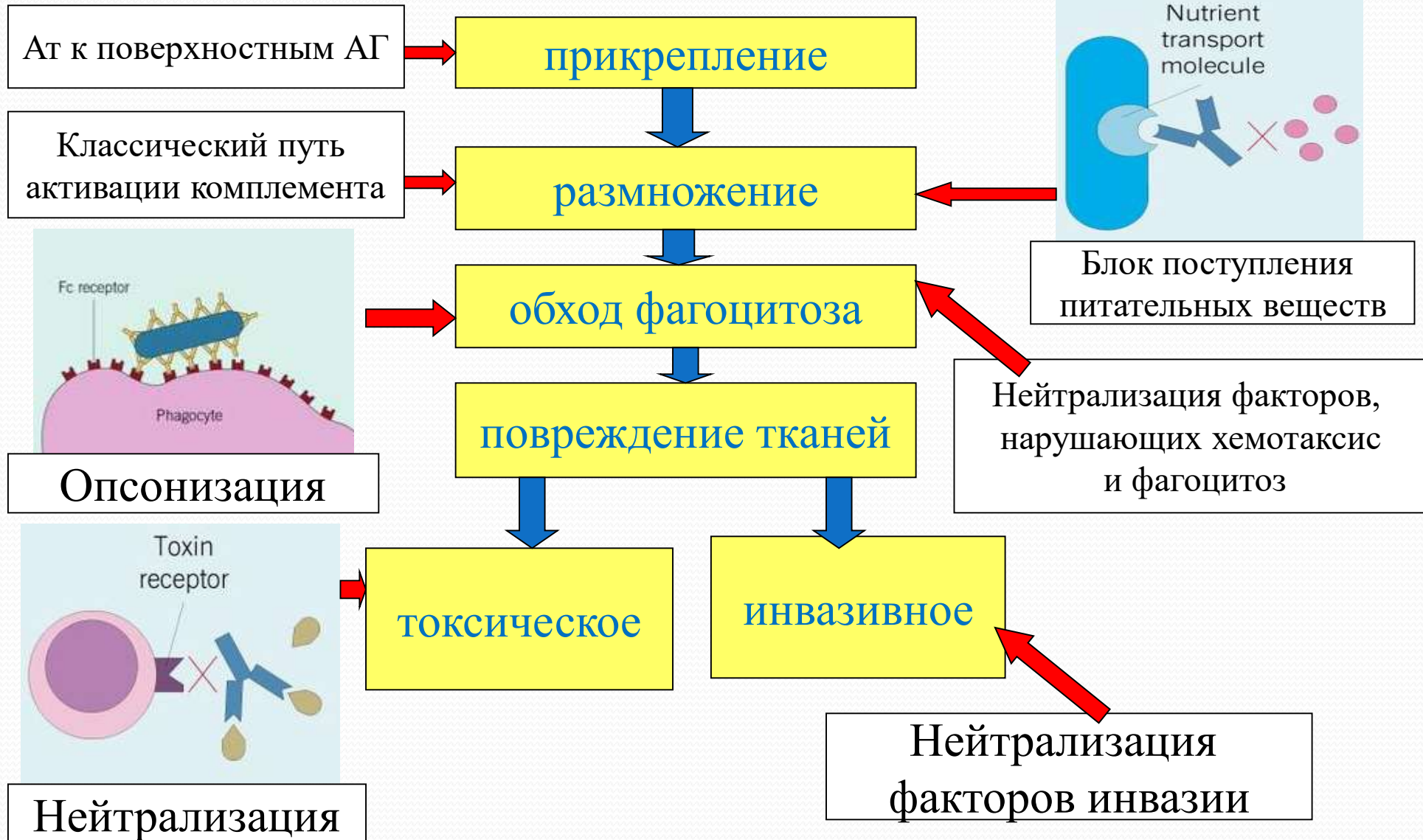
ИЛ-2 – **IgG** и **IgM**

ИЛ-4 – **IgG1**, **IgA**, **IgE**

Под действием цитокинов происходит переключение изотипа Ат и повышение их аффинности



Функции антител



Роль макрофагов в неспецифическом и специфическом иммунном ответе

Фагоцитоз и бактерицидная активность

Внеклеточный цитолиз и индукция апоптоза

Воспаление и лихорадка

ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8, ФНО- α , комплемент

Регуляция активности натуральных киллеров

ФНО, ИЛ-12



Процессы заживления поврежденных тканей

Эффекторные механизмы специфического ответа

Фагоцитоз опсонизированных антителами микробов

Антителозависимая цитотоксичность

Tx1-зависимый макрофагальный эффекторный механизм

Инициация специфического иммунного ответа

АПК, ИЛ-1

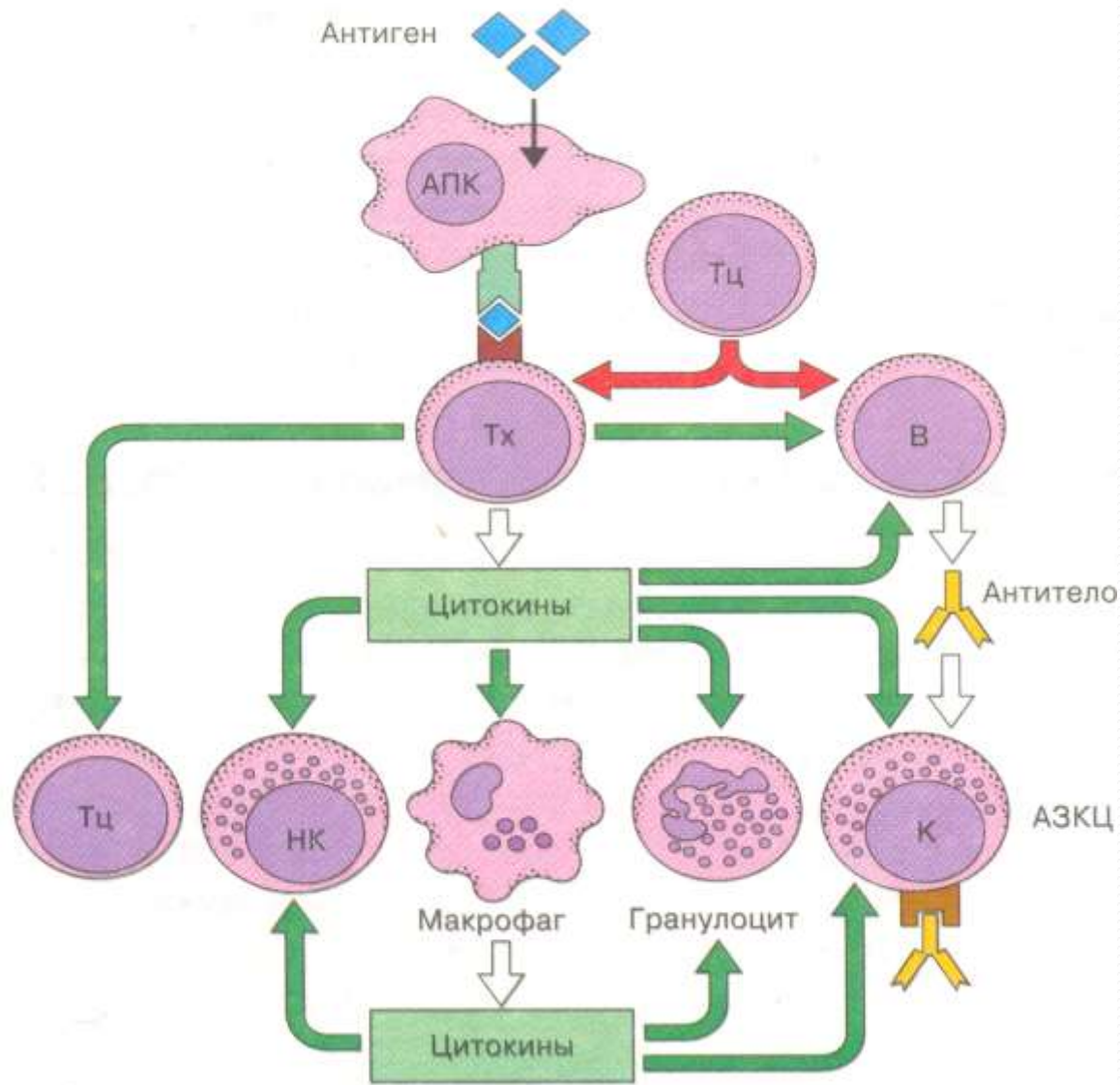
Выбор типа иммунного ответа

ИЛ-12 \rightarrow Tx1

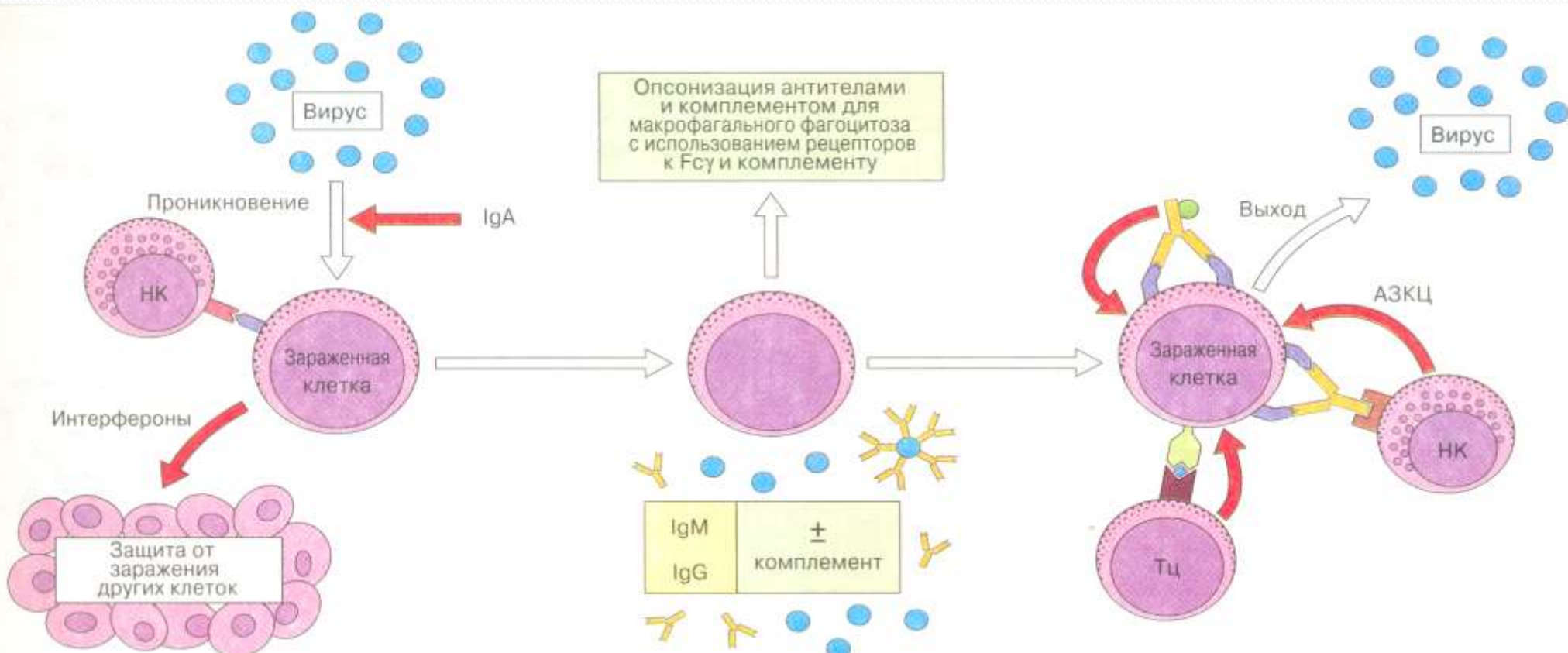
ИЛ-10 \rightarrow Tx2

Регуляция иммунного ответа

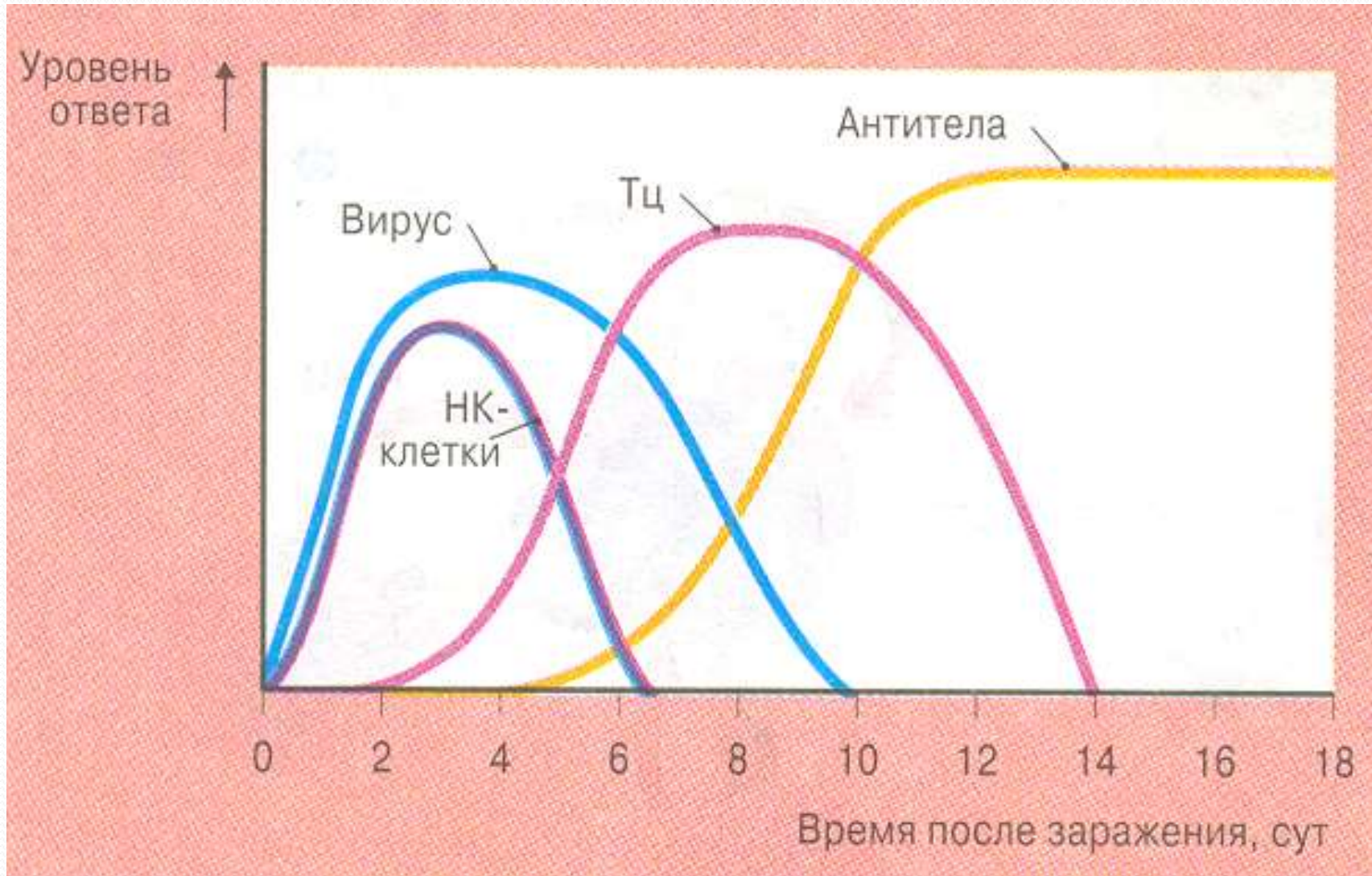
Все эффекторные механизмы специфического иммунитета регулируются Тх-1

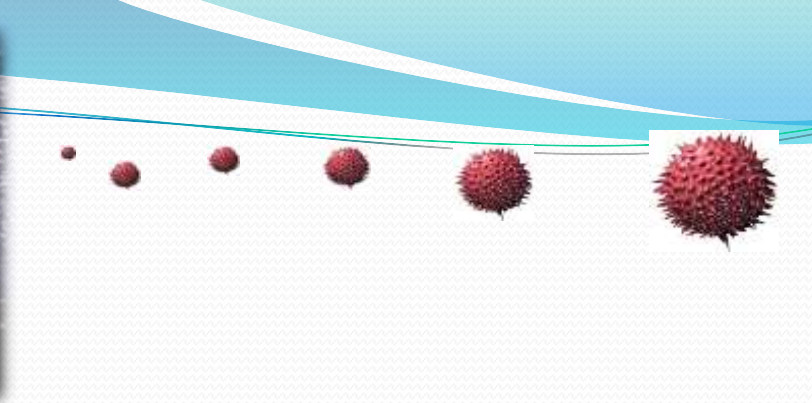


Противовирусный иммунитет



Динамика активности факторов иммунитета при типичной острой вирусной инфекции





Чем для нас актуальны ОРВИ ?

ОРВИ и грипп опасны

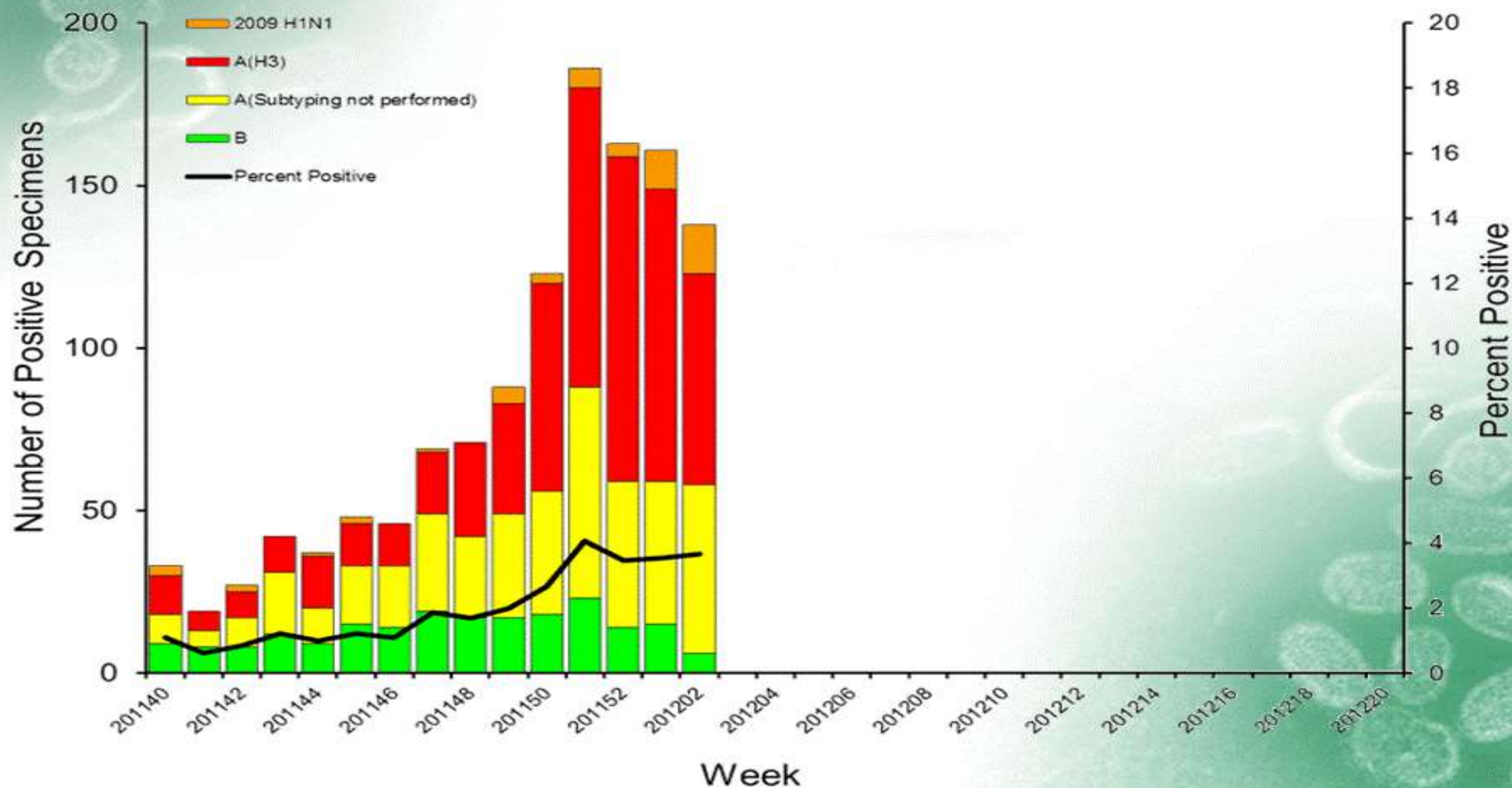
- **Осложнения:** ЛОР-патология, пневмонии, бронхиты, ИТШ, сепсис
- **Обострение или утяжеление хронических заболеваний:**
Кардиоваскулярной патологии (ИБС, нарушения мозгового кровообращения, астма, ХОБЛ, заболевания почек, ревматические заболевания, СД)
- **Беременность**
- **Причина летальности**
- **Формирование иммунодефицитного состояния (ИДС)**

FLUVIEW



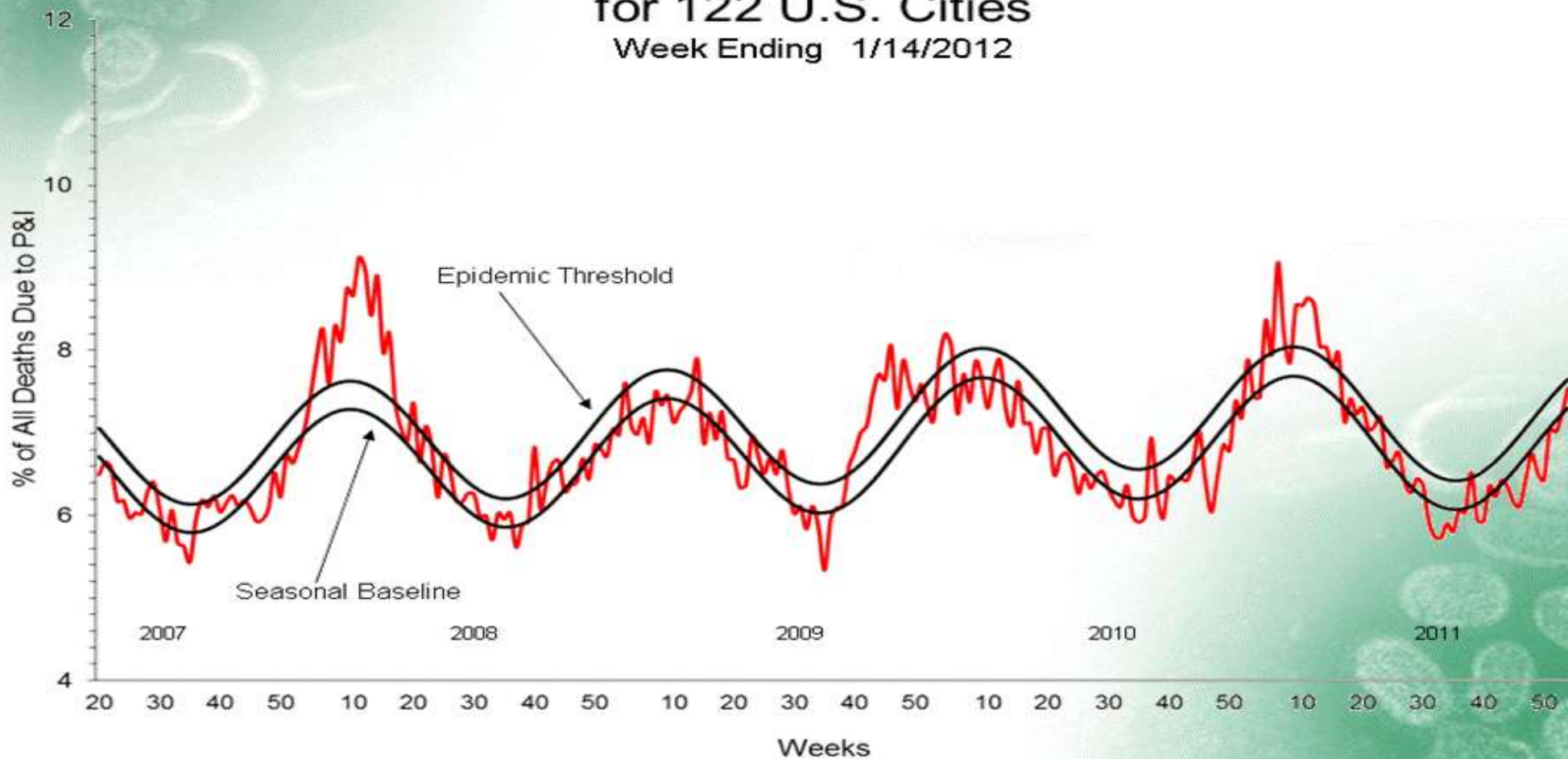
A Weekly Influenza Surveillance Report Prepared by the Influenza Division

Influenza Positive Tests Reported to CDC by U.S. WHO/NREVSS Collaborating Laboratories, National Summary, 2011-12



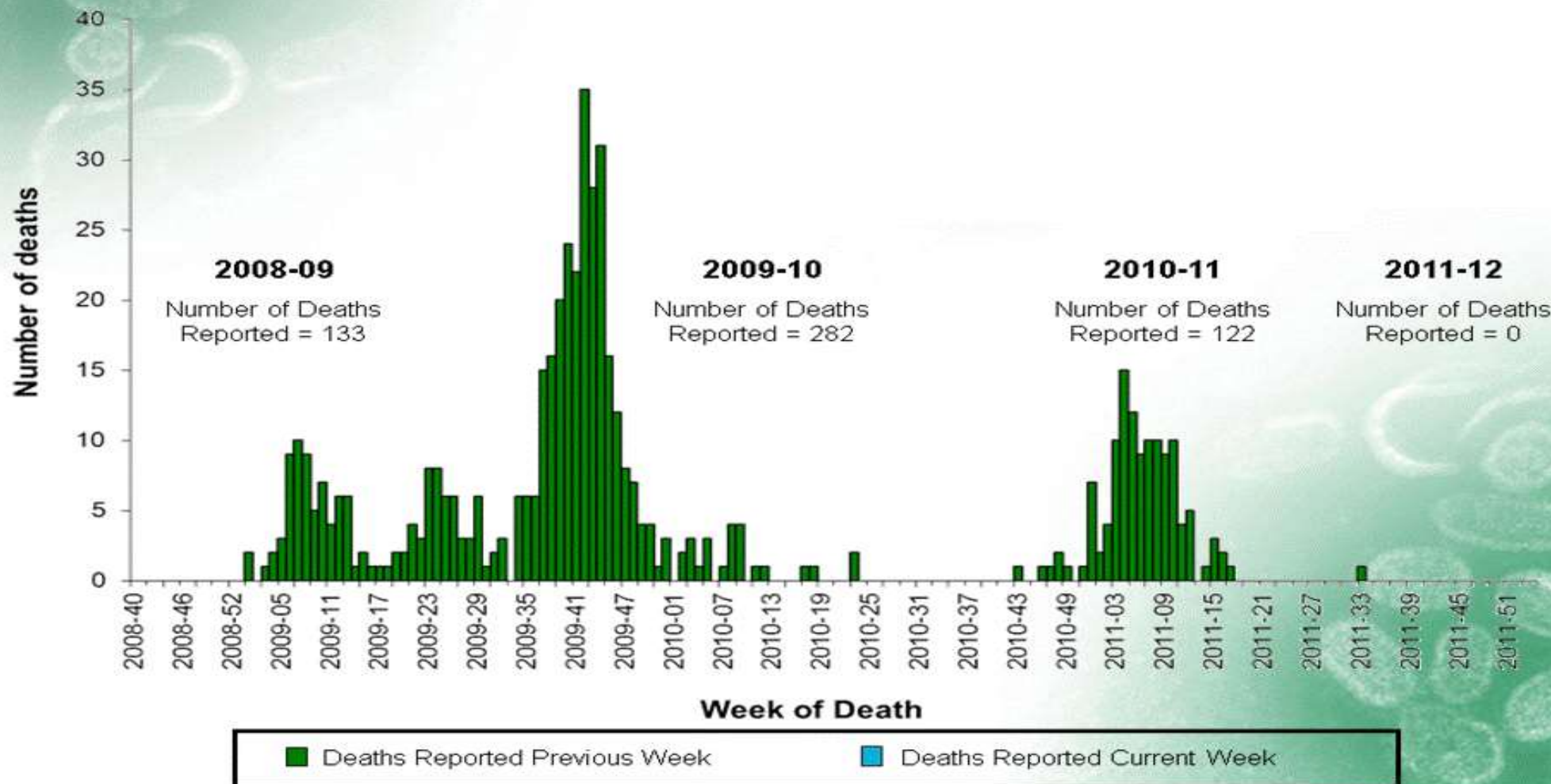
A Weekly Influenza Surveillance Report Prepared by the Influenza Division

Pneumonia and Influenza Mortality for 122 U.S. Cities Week Ending 1/14/2012

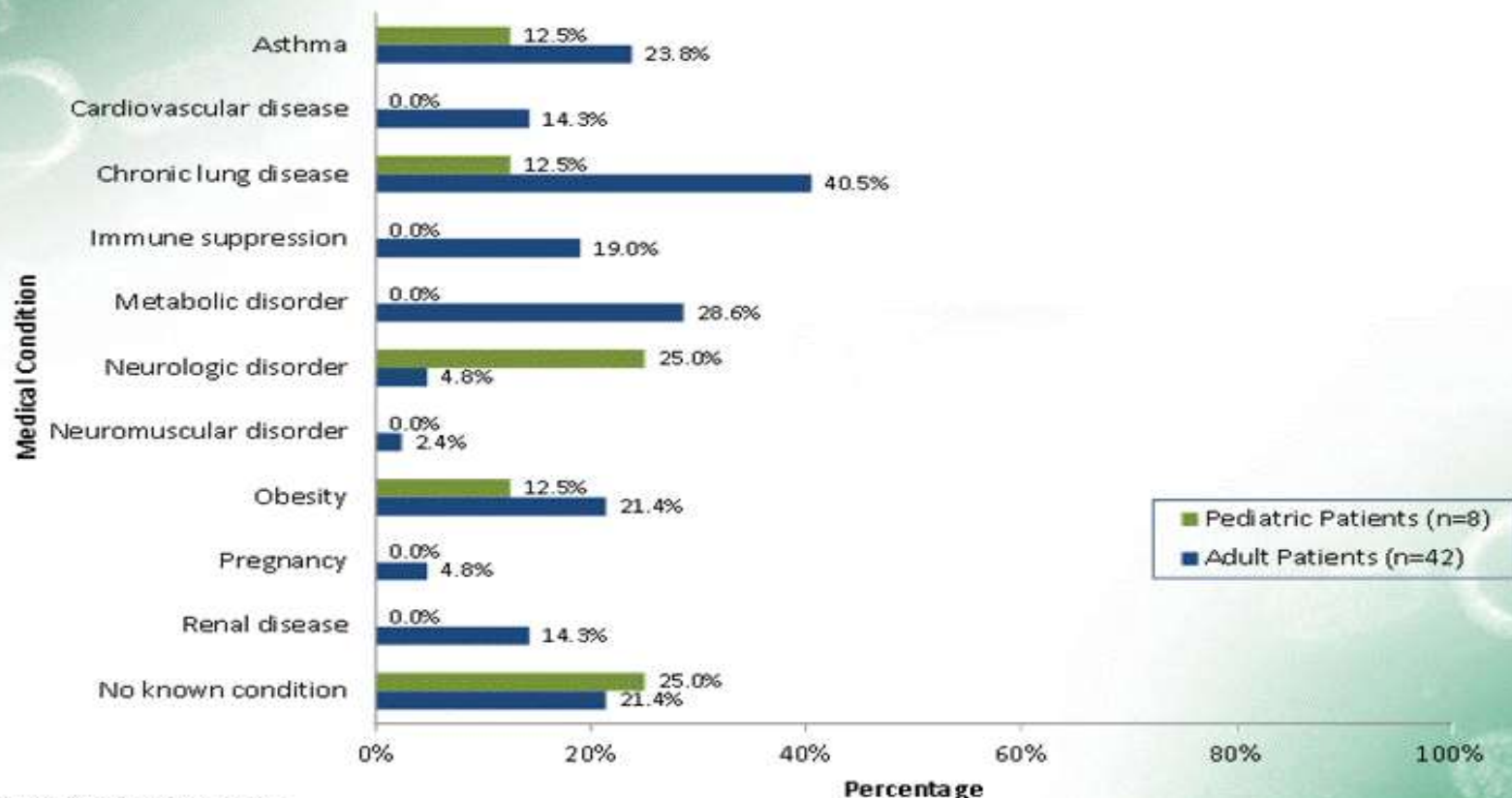


A Weekly Influenza Surveillance Report Prepared by the Influenza Division

Number of Influenza-Associated Pediatric Deaths by Week of Death: 2008-09 season to present



Selected underlying medical conditions¹ among laboratory-confirmed influenza-associated hospitalizations, FluSurv-NET, 2011-2012²



¹Asthma includes a diagnosis of asthma or reactive airway disease; Cardiovascular diseases include conditions such as coronary heart disease, cardiac valve disorders, congestive heart failure, pulmonary hypertension, and aortic stenosis; Chronic lung diseases include conditions such as bronchiolitis obliterans, chronic aspiration pneumonia, and interstitial lung disease; Immune suppression include conditions such as immunoglobulin deficiency, leukemia, lymphoma, HIV/AIDS, and individuals taking immunosuppressive medications; Metabolic disorders include conditions such as diabetes mellitus, thyroid dysfunction, adrenal insufficiency, and liver disease; Neurologic diseases include conditions such as seizure disorders, cerebral palsy, and cognitive dysfunction; Neuromuscular diseases include conditions such as multiple sclerosis and muscular dystrophy; Obesity was assigned if indicated in patient's medical chart or if body mass index (BMI) >30 kg/m²; Renal diseases include conditions such as acute or chronic renal failure, nephrotic syndrome, glomerulonephritis, and impaired creatinine clearance.

²Only includes cases for which data collection has been completed through the medical chart review stage.

- Надо ли лечить ОРВИ?
- Если надо, то
 - Кого?
 - Когда?
 - Как?

Причины плохой контролируемости ОРВИ

Контагиозность

- Массовость заболевания
- Особое внимание группам риска

Высокий уровень антигенной изменчивости

- Ускользание от иммунного ответа, снижение эффективности вакцинопрофилактики
- Необходимость использования этиотропных химиопрепаратов



- Невозможность создания вакцин против всех вирусов
- Необходимость использовать препараты широкого спектра
- Необходимость делать ставку на иммунные механизмы защиты

Причины плохой контролируемости ОРВИ

Быстро развивающаяся резистентность

- Снижение эффективности химиотерапии
- Необходимость контроля чувствительности и создание новых препаратов



Узкая специфичность действия большинства противовирусных препаратов

- Необходимость применять комбинацию препаратов, что повышает риск развития ПЭ
- Необходимость применения иммуномодуляторов

Постоянный круглогодичный фон ОРВИ с подъемом в осенне-зимний период

- Необходимость применять препараты широкого спектра длительно, что повышает риск ПЭ и развития устойчивости
- Нерациональность фармакотерапии

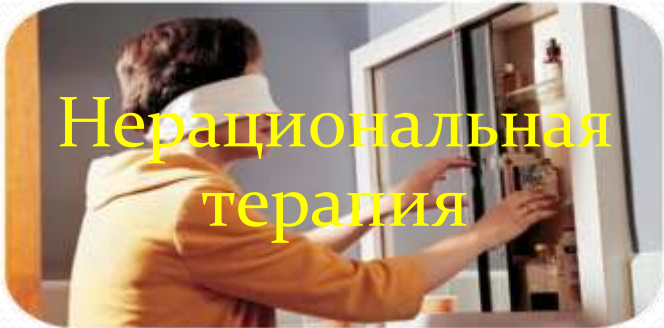
Причины плохой контролируемости ОРВИ

Осложнения

- Основная опасность ОРВИ
- Необходимо менять стратегию терапии
- Необходимость госпитализации

Развитие ИДС

- Необходимость применять комбинацию препаратов, что повышает риск развития ПЭ
- Необходимость своевременного применения «сильных» иммуномодуляторов



Нерациональная терапия

- Бессистемное применение, «перебор» препаратов без учета их механизма действия
- непонимание механизма действия иммуномодуляторов и их бессистемное использование, использование без учета возраста и состояния пациента только усугубляют ИДС

Рациональное применение иммуномодуляторов

Выбор	Выбор ИМ основываясь на механизм действия При ОРВИ – интерферон, тимические факторы, ИМ бактериального происхождения (рибомунил, ИРС-19)
Время	Своевременное применение при ОРВИ – как можно раньше (первые 40 ч) или профилактически
Способ	Местное применение (в шоковом органе) лучше системного
Доза	Физиологичная , т.е. соответствует уровню нормального иммунного ответа
Длительность	Короткий эффективный курс
Сочетание	+ этиотропная терапия (противовирусный препарат) Можно 2 ИМ разного механизма действия

Нерационально

- Индукторы интерферона при ОРВИ и гриппе
- Препараты индукционного действия у маленьких детей или пожилых, у иммуносупрессированных лиц
- Применение уже при развитии осложнений
- Слишком маленькая доза
- «Перебор» ИМ одного механизма действия
- Превышение рекомендуемой длительности применения ИМ
- Назначение «сильных» ИМ без иммунологического обследования
- Применение ИМ без этиотропной терапии
- Назначение ИМ «на всякий случай»
- Тянуть с применением ИМ когда они необходимы

Индукторы интерферонов при ОРВИ

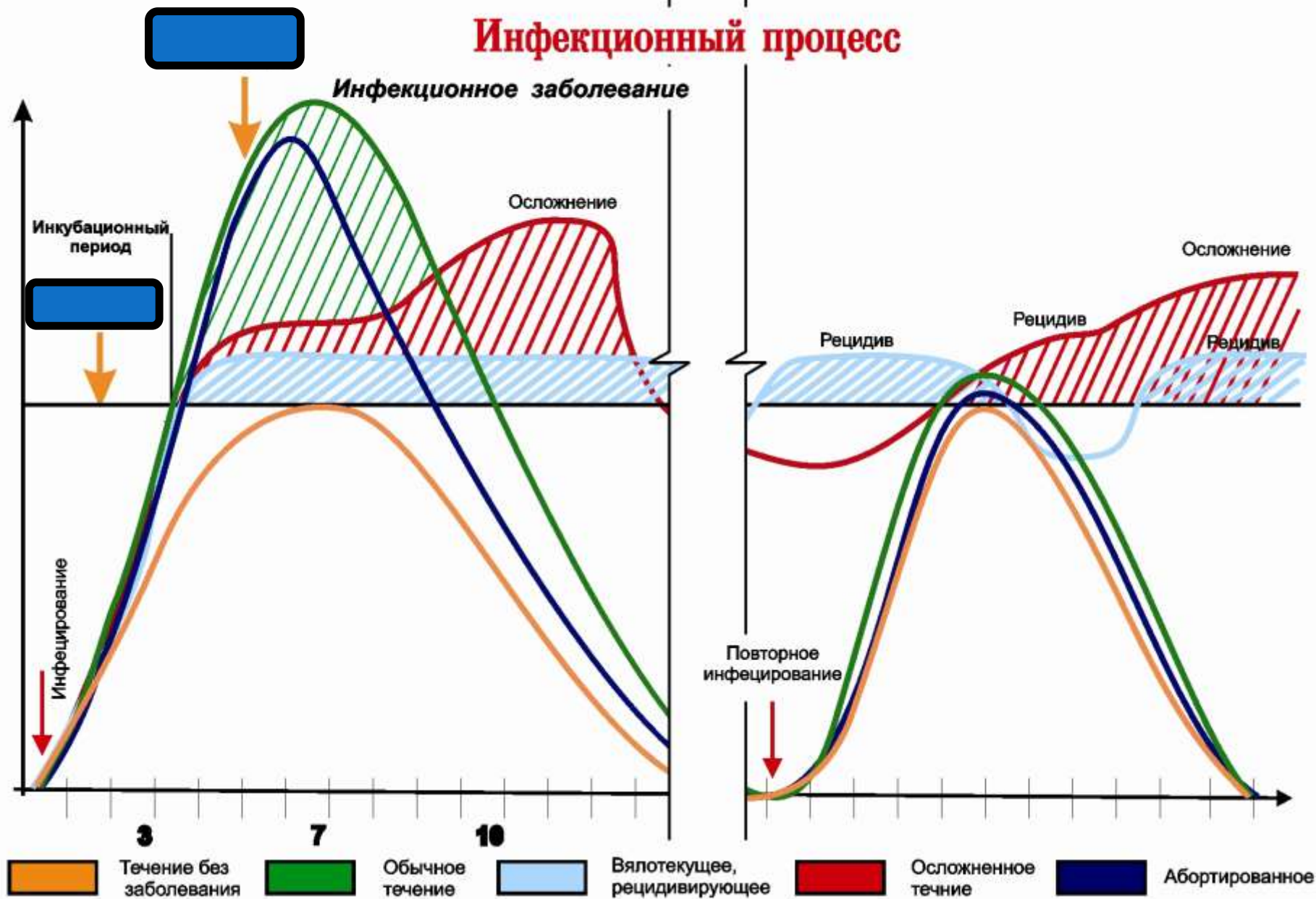
Респираторные вирусы – сильные интерфероногены

Если ОРВИ протекает вяло, без выраженной лихорадки

Интерферонпродуцирующая способность снижена

Нужно увеличить число клеток-продуцентов ИНФ (лейкоцитов, фибробластов) и/или их функциональную активность или применять сам ИНФ

Инфекционный процесс



Иммунодефицитное состояние

- Суть иммунодефицитного состояния состоит в функциональной **неадекватности иммунного ответа** на антигенную нагрузку, что приводит к невозможности **полной** или **неполной** элиминации антигена.

Классификация ИДС

Физиологические – беременность, сразу после родов, период новорожденности и младенчества (полное созревание иммунной системы к 3 годам, некоторые функции – к 6-7 годам), в старческом возрасте – инволюция тимуса и костного мозга

Первичные – редко иммунодефициты

Вторичные

Острые – травмы, ожоги, стрессы, операции, наркоз, тяжелая острая вирусная инфекция, отравления, лучевое поражение

Вторичное иммунодефицитное состояние

Хронические - длительно существующие - в течение не менее 1 года, часто более чем 5-15 лет

- Развиваются в любом возрасте - начиная с внутриутробного периода, в период новорожденности, в любой период роста и развития организма
- На фоне физиологического иммунодефицита в младенческом возрасте, в период беременности, в старческом возрасте
- И/или иммунодиатеза – аллергический диатез
- После острого ИДС

ИДС развивается вследствие

- ✓ Грипп или ОРВИ, вызванные вирулентными штаммами или в уязвимый период
- ✓ Хронических рецидивирующих и персистирующих инфекций
- ✓ Длительной терапии антибиотиками, иммунодепрессивной терапии (лучевая, химиотерапия, терапия кортикостероидами)
- ✓ Стрессы, в том числе травма, операция; наркоз
- ✓ Неблагоприятного действия факторов окружающей среды, хронических интоксикаций
- ✓ Предрасположенности к атопии
- ✓ Сахарного диабета

Причины частой заболеваемости детей ОРИ

Избыточная антигенная нагрузка	Начало посещения дошкольных учреждений, расширение контактов ребенка
	Широкие контакты внутри и вне семьи
	Частое назначение антибиотиков и антипиретиков
	Дефекты ухода за ребенком
	Неблагоприятные социально-бытовые условия
Связанные с изменением иммунного реагирования	Неблагоприятные анте- и перинатальные факторы
	Курение родителей, особенно матери
	Атопический диатез – в 10% случаев – трансформируется в аллергоз

Клинические синдромы ИДС

- Девиация иммунного ответа
- Гипергия и анергия –иммунологическая толерантность
- Нарушение иммунологической толерантности к аутоантигенам
- Срыв противоопухолевого иммунитета и нарушение регуляции гомеостаза

- **инфекционный**
- **аллергический**
- **аутоиммунный**
- **лимфопролиферативный**
- **неопластический**

Инфекционный синдром

- упорная повторяемость или частые рецидивы любых инфекций, в том числе и эпизодов ОРВИ различной этиологии у лиц, часто и длительно болеющих;
- рефрактерность — устойчивость заболеваний к методам традиционной противовирусной и антибактериальной терапии;
- Рецидивирующая герпесвирусная инфекция ВПГ-1, ВПГ-2, Herpes zoster;
- хронические вирусные гепатиты В и С; хронизация гепатита В
- немотивированный тяжелый астенический синдром по типу синдрома хронической усталости (СХУ) или сам СХУ, часто сопровождающийся инфицированием вирусом Эпштейна-Барра (ВЭБ) или вирусом человеческого герпеса 6 (ВЧГ-6);
- упорно рецидивирующие клинические проявления папилломатоза и кондиломатоза (ВПЧ-инфекция) на фоне проводимой стандартной терапии.

Рекомендации ВОЗ по выявлению ИДС

- не менее 4-6 раз в течение года эпизоды заболеваний ЛОР-органов: тонзиллиты, отиты, синуситы
- более 2 подтвержденных пневмоний либо глубоких инфекций, таких как менингит, остеомиелит, сепсис
- повторные глубокие абсцессы кожи или внутренних органов
- персистирующие грибковые заболевания
- потребность в длительной терапии антибиотиками (особенно внутривенными) для купирования инфекции

Последнее особенно показательно для ИДС, так как большинство антибиотиков сами не убивают микроорганизмы, а лишь блокируют их жизненный цикл. Распознать и уничтожить патоген все равно должна иммунная система.

Группы риска по ИДС

- Больные с хроническими заболеваниями: астма, ХОБЛ, ИБС, СД и т.п.
- Больные с ревматическими заболеваниями
- Дети: новорожденные, особенно недоношенные, искусственное вскармливание, социально-бытовые условия и т.п.
- Пациенты, получающие (-вшие) иммуносупрессивную терапию
- Группы профессионального риска – врачи и медперсонал

Часто и длительно болеющие дети (ЧДБ)



Это группа детей подверженных частым респираторным заболеваниям из-за транзиторных, корригируемых отклонений и возрастных особенностей иммунной системы детского организма

ЧДБ составляют от 20% до 65% детской популяции

Показания к назначению иммунотерапии

	Адаптогены inosine granobex	inosine granobex Рибомунил Бронхомунал ИРС-19	Ликопид Полиоксидоний Бестим Имуннорикс
Профилактически иммунокомпетентным при наличии риска ИДС	+++	+	
Группы профессионального риска	+++	+	
После терапии антибиотиками и др.	++		
Больные аллергозами легкого течения	+	+	
Аллергоз средней тяжести		++	+++
Аллергоз (АД, БА) тяжелого течения, ГКС - зависимая			+++
ЧБД – частые ОРВИ		+	+++
ЧБД – частые бактериальные инфекции в том числе фурункулез		+++	+++
Повышение эффективности СИТ		+++	++
Повышение эффективности вакцинации		++	+++

Показания к назначению иммунотерапии

	Индукторы интерферонов	inosine pranobex Интерферон местно	Рекомбиантные интерлейкины
Аллергоз (АД, БА) тяжелого течения, ГКС-зависимая			+++ ИЛ-2*
ЧБД – частые ОРВИ		+++	α, γ-ИНФ, ИЛ-2 *
ЧБД – частые бактериальные инфекции			ИЛ-2 –коротким курсом в сочетании с бакт ИП*
Повышение эффективности СИТ	++	++	+++
Повышение эффективности вакцинации	++	+++	++
Пневмония тяжелого течения			+++ ИЛ-2*
Рецидивирующая ВПГ-инфекция	+++ Средней тяжести	++ (вакцина) Тяжелое течение	+++ ИЛ-2; +++++ ИЛ-1
Хроническая инфекция ЛОР органов, хронический гнойный бронхит			++ *

* - иммунограмма обязательна

Принципы применения иммуномодуляторов

- Обязательна постановка достоверного клинического диагноза и определение степени иммунной патологии: **клинические признаки** ИДС и **иммунограмма** с учетом фонового заболевания.
- Индивидуальный подбор иммунотропных препаратов в зависимости от степени иммунных нарушений. – препараты **иммуноиндуцирующего** и **иммунозамещающего** действия, иммунореставрация
- Иммунотерапия должна быть дифференцированной, рациональной, дозированной, не превышающими адаптационные возможности больного и короткой – то есть **физиологичной**
- Иммунопрепарат должен применяться в большинстве случаев в комбинации **с этиотропным препаратом**
- Некорректное применение иммуноактивных препаратов часто способно нанести непоправимый вред больному, особенно ребенку