

Современные подходы к профилактике и лечению вирусных инфекций

Основные направления исследований

Механизмы противовирусного иммунитета

Функциональная активность факторов врожденного и адаптивного иммунитета (макрофаги, **НК**-клетки, интерферон, Т-клетки, **Ig**)

Подходы к терапии вирусных инфекций

1. **Э**тиотропная терапия – препараты, направленные на подавление этиологического агента
2. **И**ммунокорректирующая терапия – иммуностимулирующие препараты, интерферон и индукторы интерферона
3. **Ф**итотерапия – препараты растительного происхождения

Профилактика вирусных инфекций – вакцинация

Противовирусный иммунитет

Факторы врожденного иммунитета

Макрофаги:

- фагоцитоз и деструкция вируса, киллинг инфицированных клеток
- продукция **TNF** α (фактор некроза опухоли), **NO** (окись азота, свободные радикалы, **IFN** α (интерферон α)
- продукция **IL12**-> индукция синтеза **IFN** γ Т-лимфоцитами

NK-клетки (естественные киллеры, маркеры **CD16, CD56**):

- прямой цитолиз через продукцию перфоринов и гранзимов,
- антителозависимая клеточная цитотоксичность (АЗКЦ),
- стимуляция продукции **IFN** γ

Activated macrophage

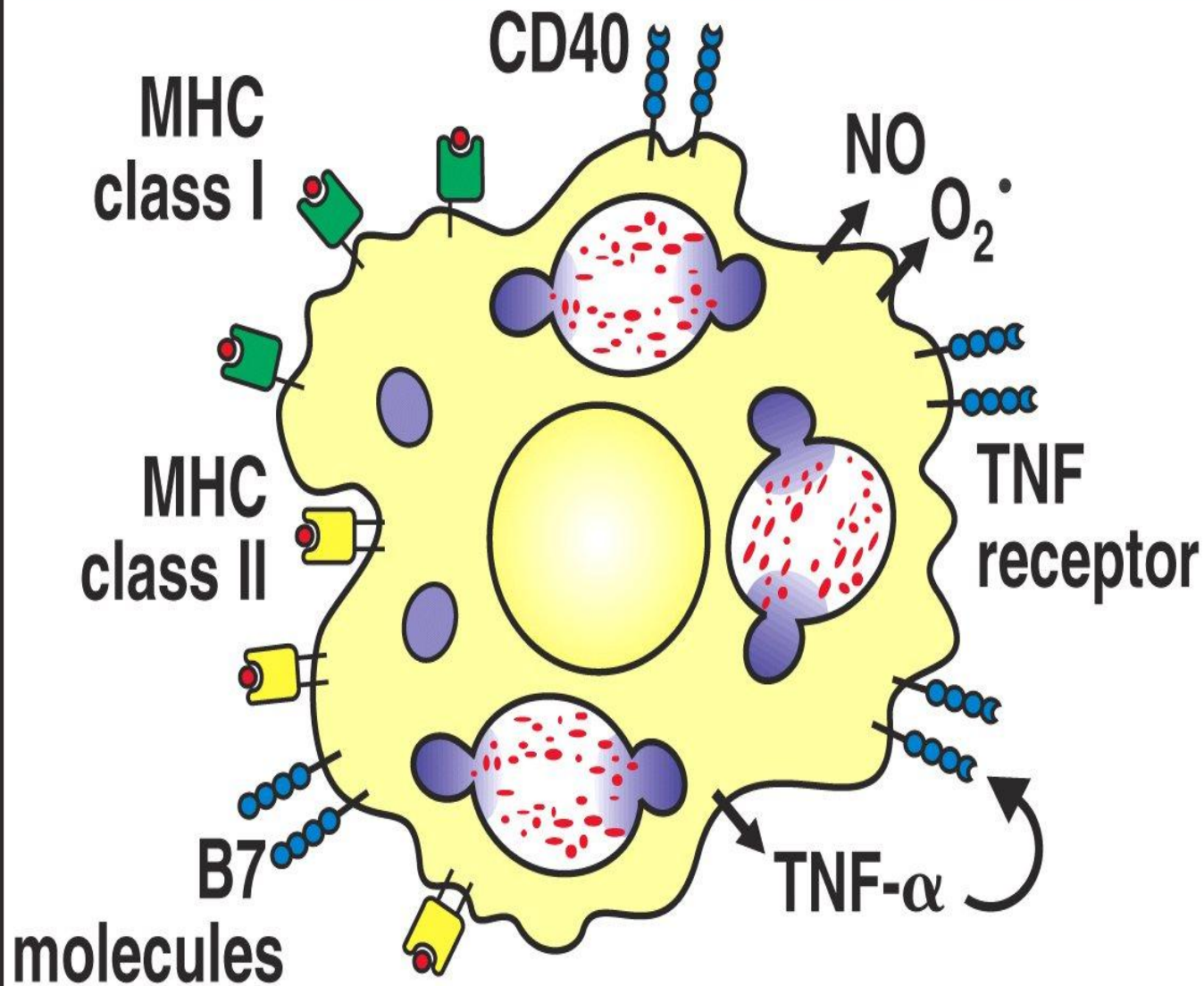
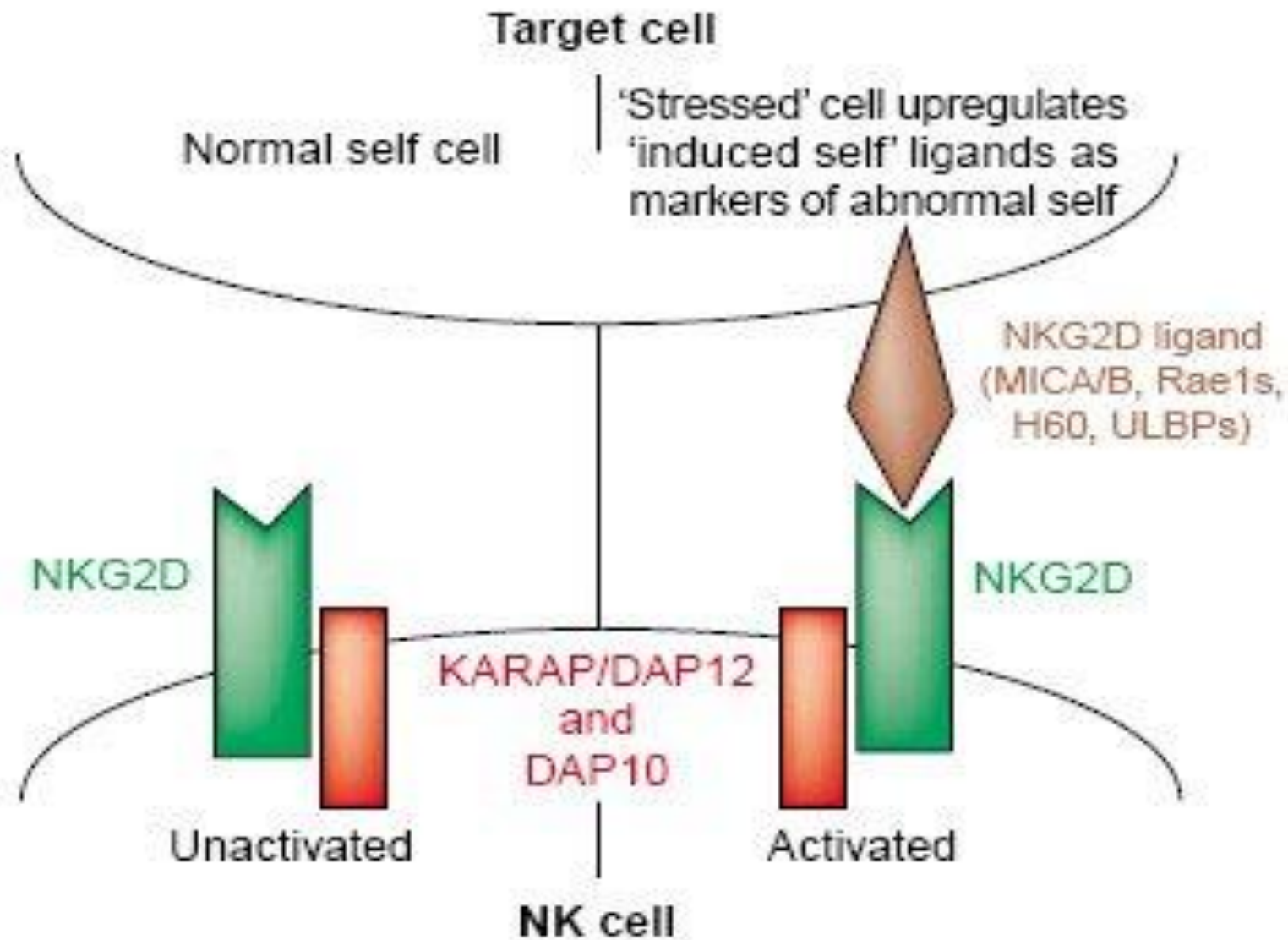


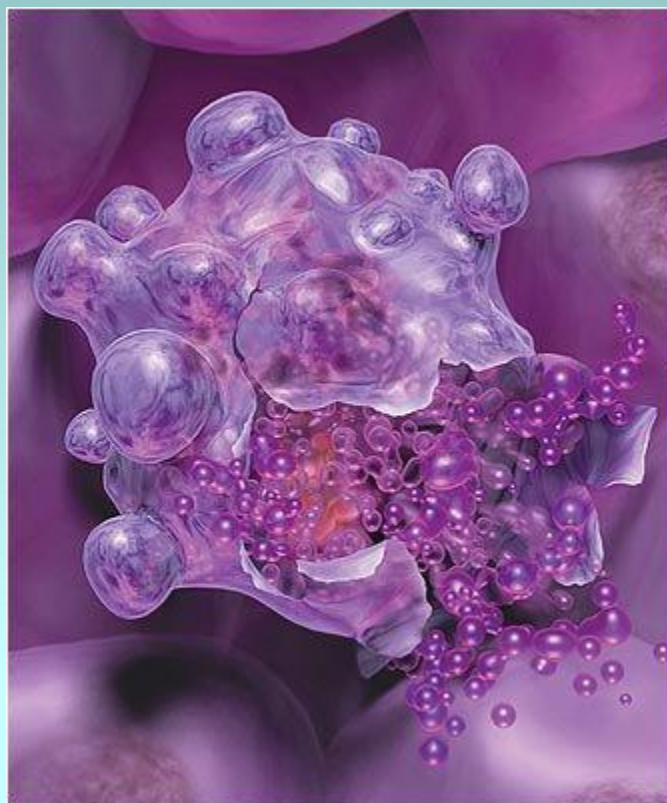
Figure 8-40 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

НК-клетки

(цитолиз через продукцию перфоринов и гранзимов)



АПОПТОЗ (активность гранзимов **НК**-клеток)



Противовирусный иммунитет

Врожденный иммунитет

- Интерфероны:
- Тип **1**: **IFN** α (лейкоцитарный), кодируется **13** генами на хромосоме **9**
- **IFN** β (фибробластный), кодируется **1** геном на хромосоме **9**
 - **IFN** τ/ϵ (трофобластный):
Интерфероны Типа **1** способны
- предотвратить проникновение вируса внутрь клетки,
- инициировать синтез ферментов, нарушая синтез вирусной РНК и синтез белка вируса в клетке,
- модулировать активность **NK**-клеток

Противовирусный иммунитет

Адаптивный иммунитет

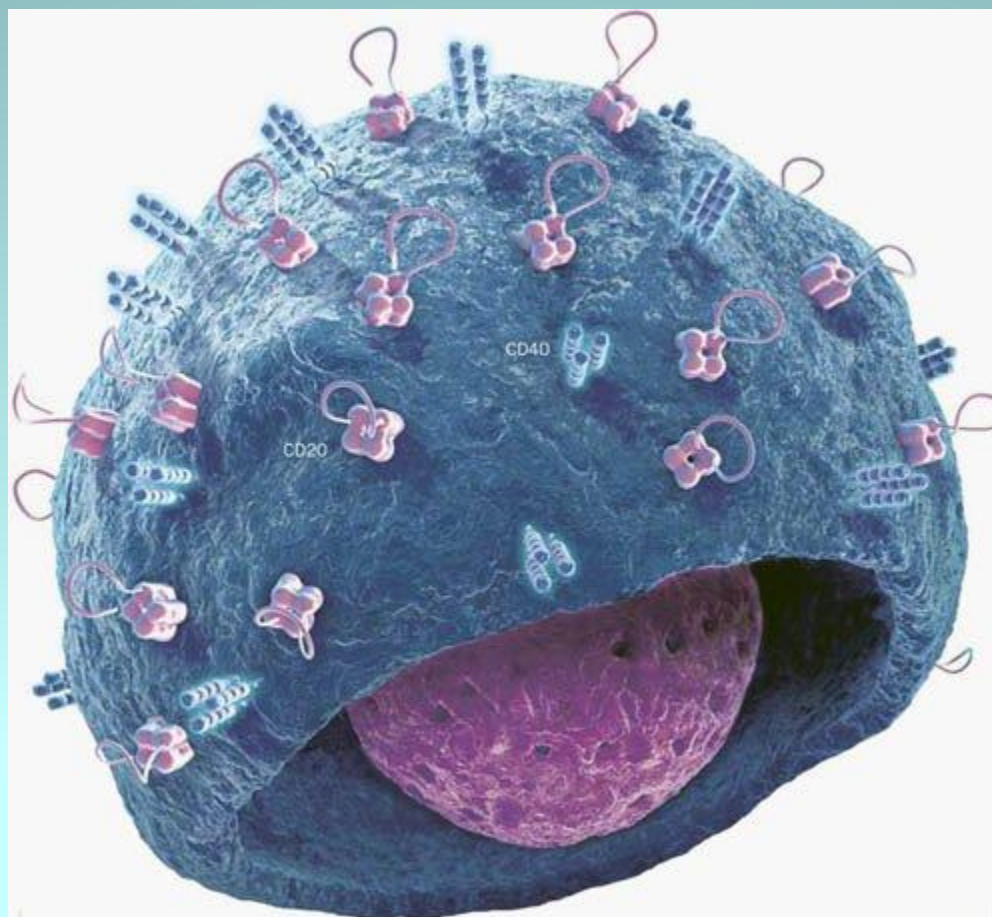
Т-клетки CD8+ (цитотоксические лимфоциты, ЦТЛ)

- ❑ деструкция инфицированных вирусом клеток через продукцию перфоринов и гранзимов или взаимодействие Fas –FasL,
- ❑ поражение вирусов через продукцию IFN γ и/или TNF.

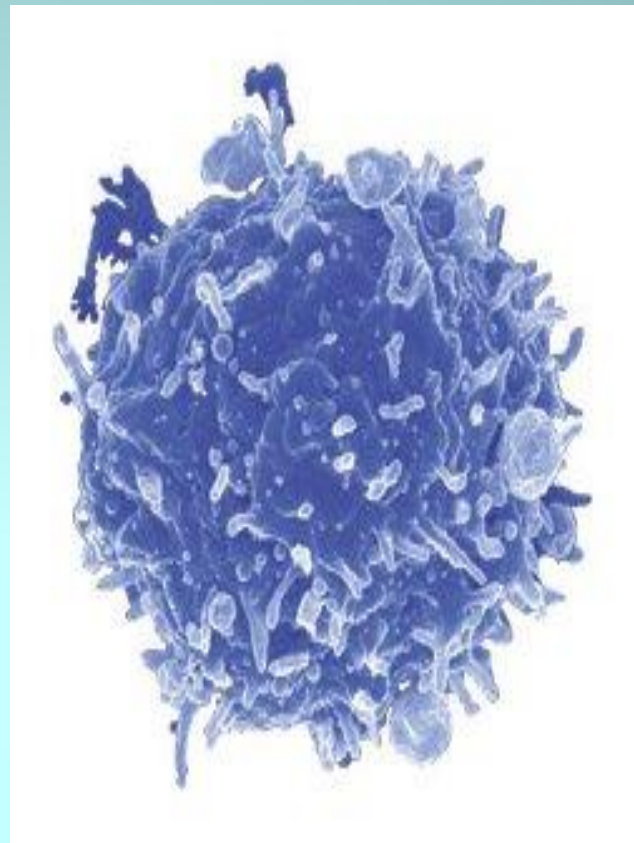
Т-клетки CD4+ (Т хелперы, Th)

- ❑ активация макрофагов в иммунном ответе; продукция активированными макрофагами свободных радикалов и цитокинов,
- ❑ индукция синтеза Ig (противовирусных антител) В – клетками.

нейтрофил



Лимфоциты



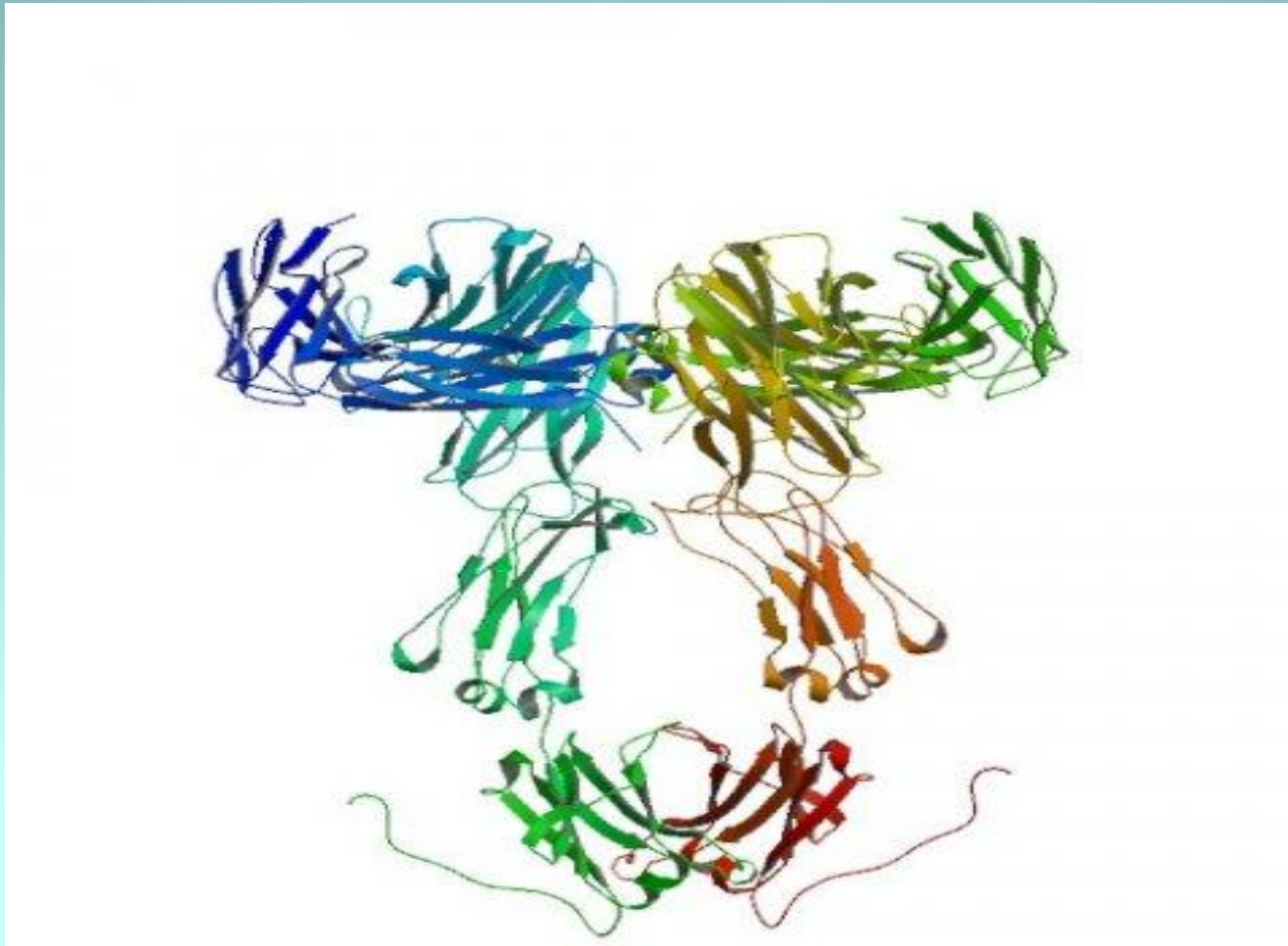
Противовирусный иммунитет

Адаптивный иммунитет

- Антитела (иммуноглобулины, **Ig**)
участие в активации системы комплемента и последующий киллинг инфицированных вирусом клеток
- Интерферон Тип **II**: **IFN γ** (иммунный), кодируется 1 геном на хромосоме 12. Продуцируется Т- и НК-клетками только после антигенной стимуляции
- Цитокины: интерлейкины **IL-1 – IL-18**,
медиаторы иммунной системы

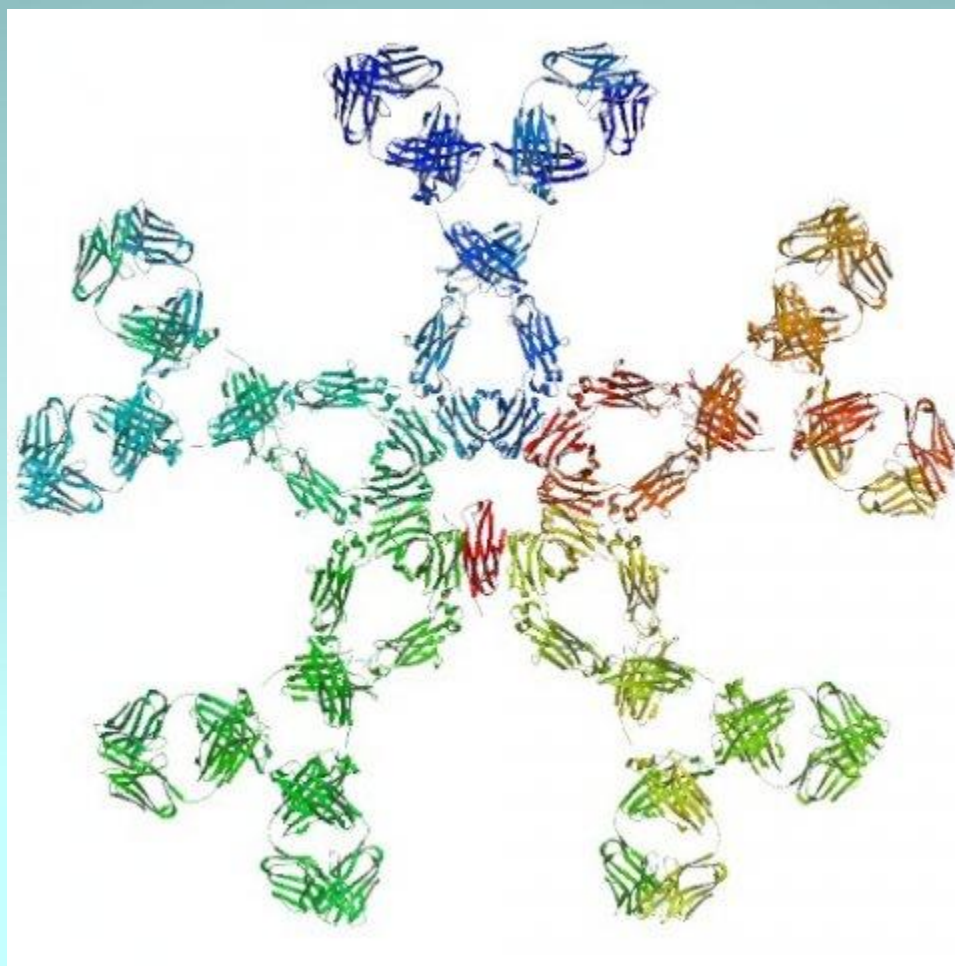
Иммуноглобулины

IgA



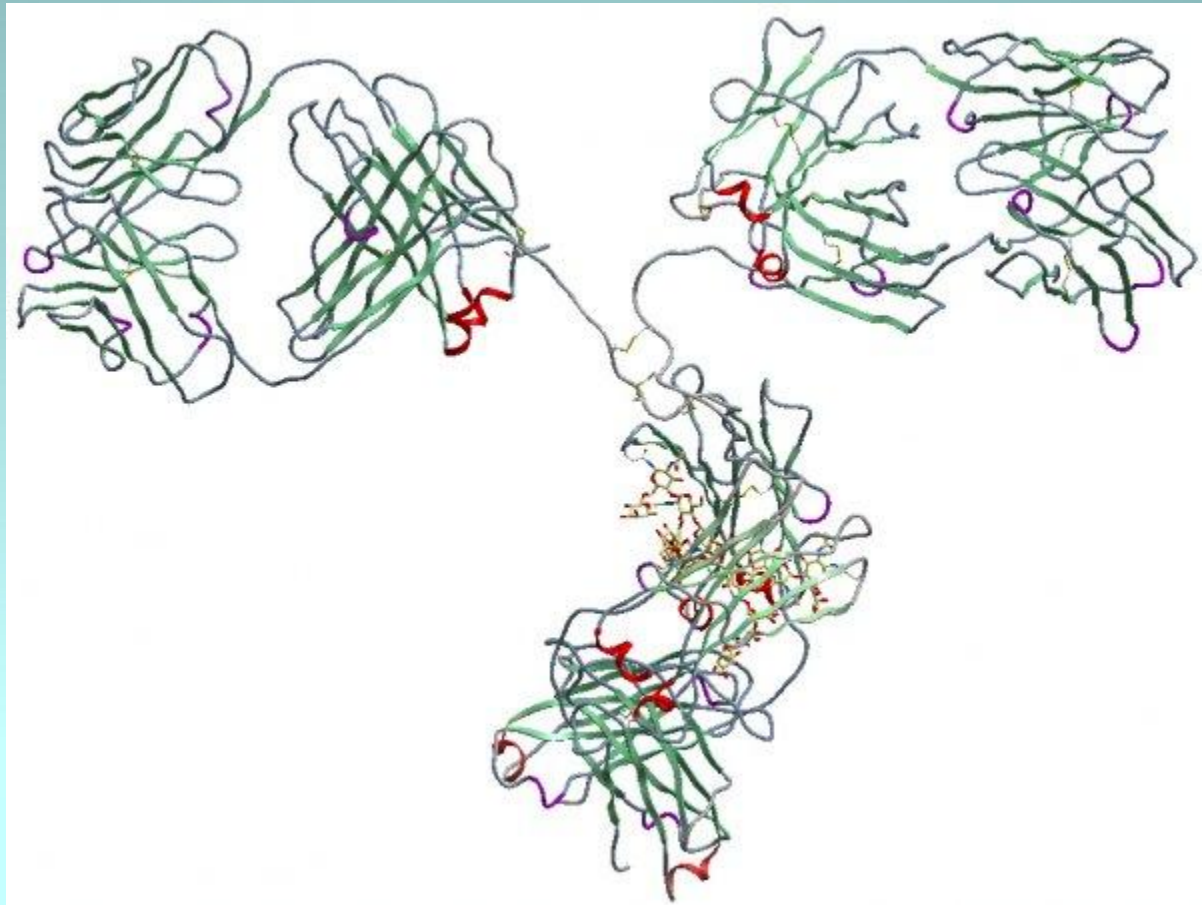
Иммуноглобулины

IgM

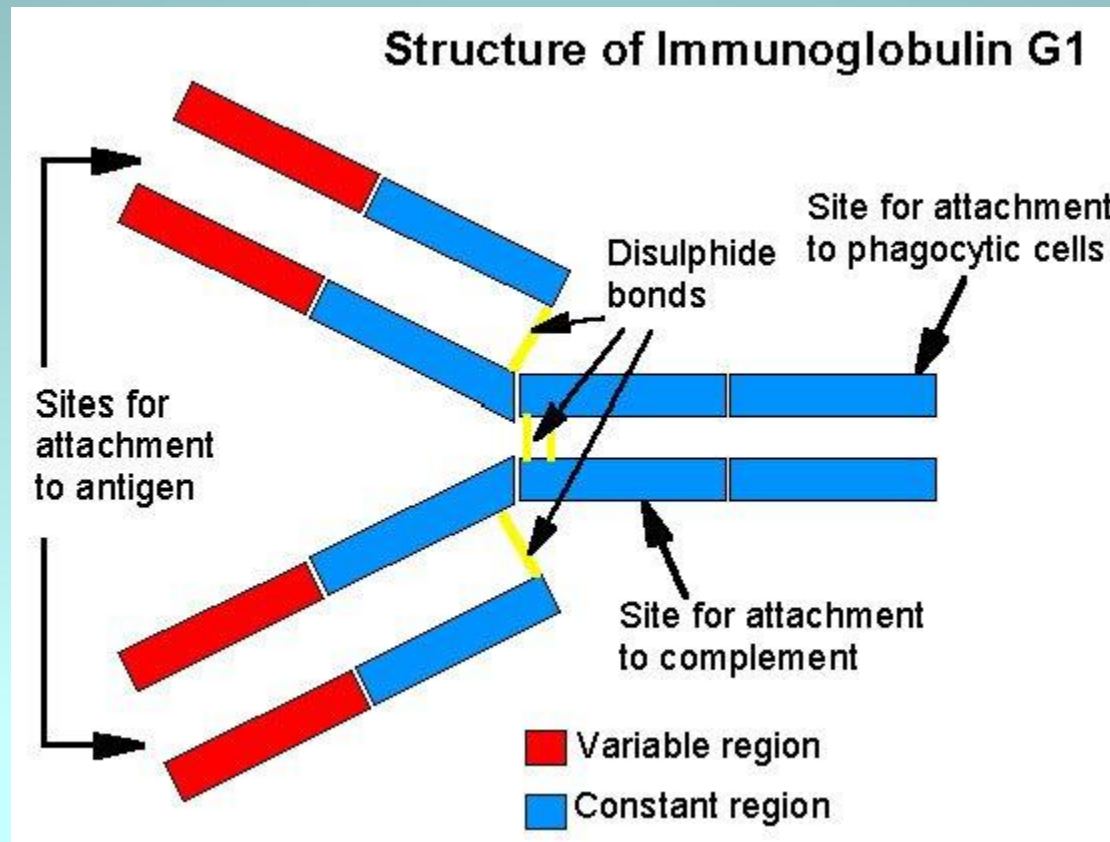


Иммуноглобулины

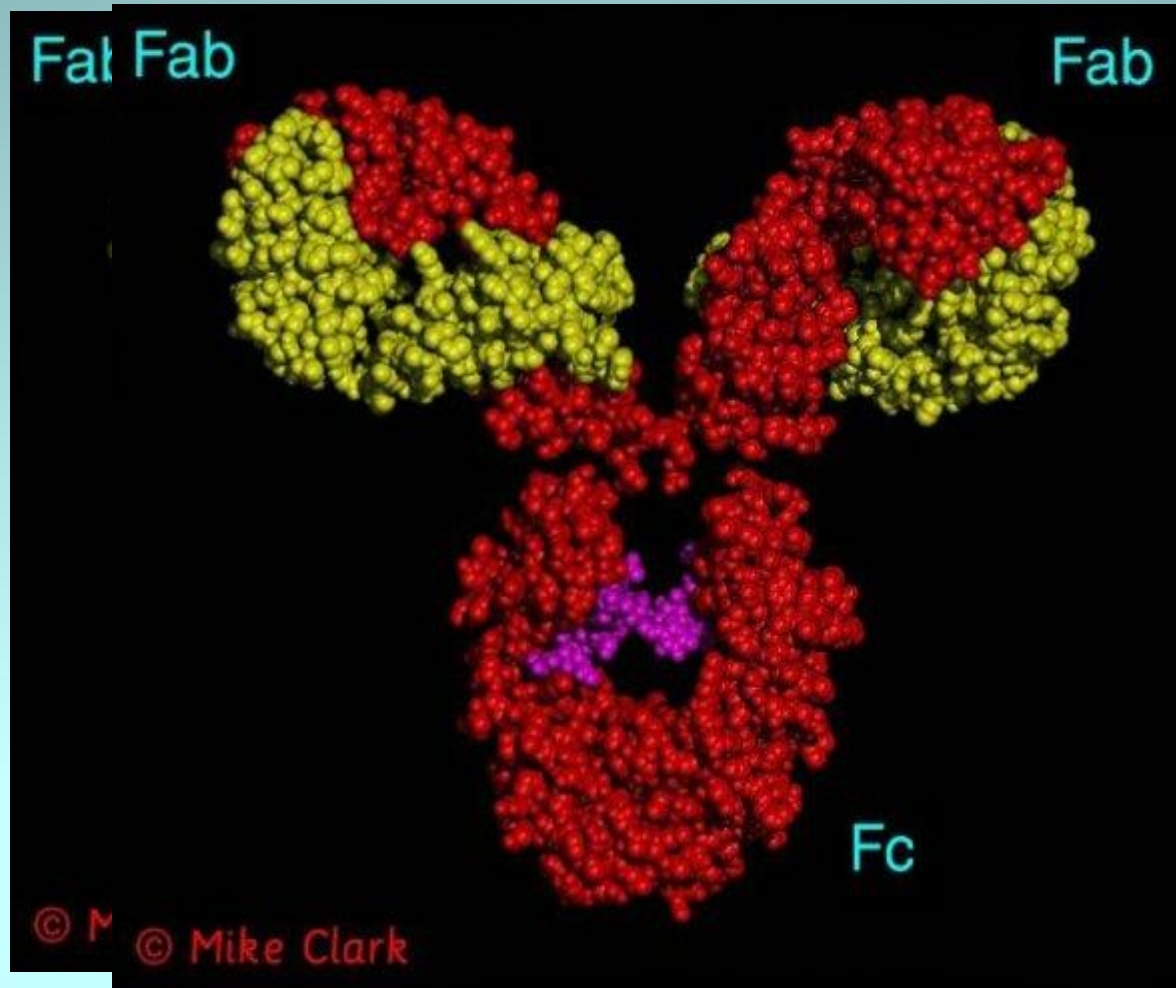
IgG



IgG



IgG



Этиотропная терапия

Препараты действующие на определенный этап жизненного цикла вирусов

- 1** Адсорбция вируса: ГОРДОКС, альфа-аминокапроновая кислота
- 2** Слияние мембран: КОНТРИКАЛ
- 3** Депротейнизация (раздевание вируса) АМАНТАДИН, РЕМАНТАДИН (грипп, ОРВИ), АЛЬГИРЕМ (в форме сиропа при ОРВИ у детей), ТРОМАНТАДИН (герпес-инфекция)
- 4** Синтез белка и сборка вирионов: ГУАНИДИН, САКВИНАР, МЕТИСАЗОН (особо активен против вируса оспы)

Этиотропная терапия

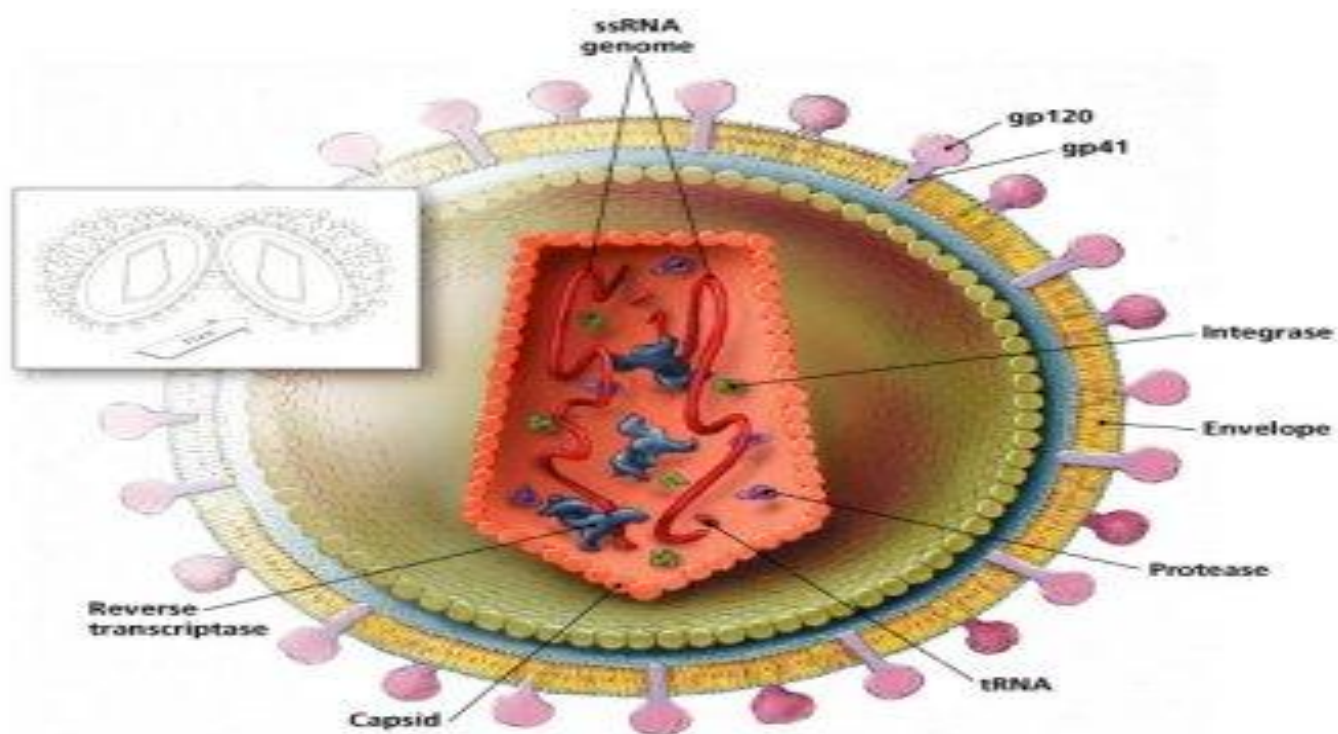
5 Транскрипция (репликация вируса):

- **АЦИКЛОВИР** (активен под влиянием фермента вируса тимидинкиназы, ингибитор ДНК-полимераз (герпес-инфекция),
- **ФОСКАРНЕТ, ВАЛТРЕКС** (ацикловир + аминокислота **ВАЛИН**), **ЦИТАРАБИН (ЦМВ), РИБАВИРИН** (герпес, РНК-вирусы: гриппа А и В, парагриппа, кори)

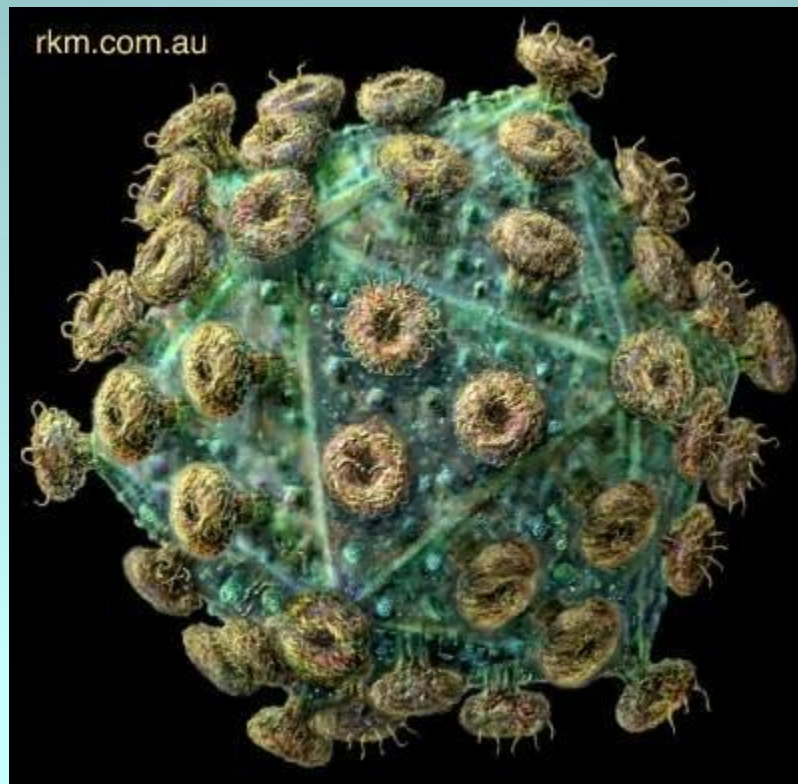
6 Ингибиторы обратной транскриптазы:

- АЗИДОТИМИЗИН (AZT, ВИЧ-инфекция), ЛАМИВУДИН (ВИЧ, гепатит В)**
ИЗОКСУРИДИН: аналог тимина (пиримидины) (герпес, ЦМВ),
ВИДАРАБИД: аналог аденина (пурины) (герпетический энцефалит)

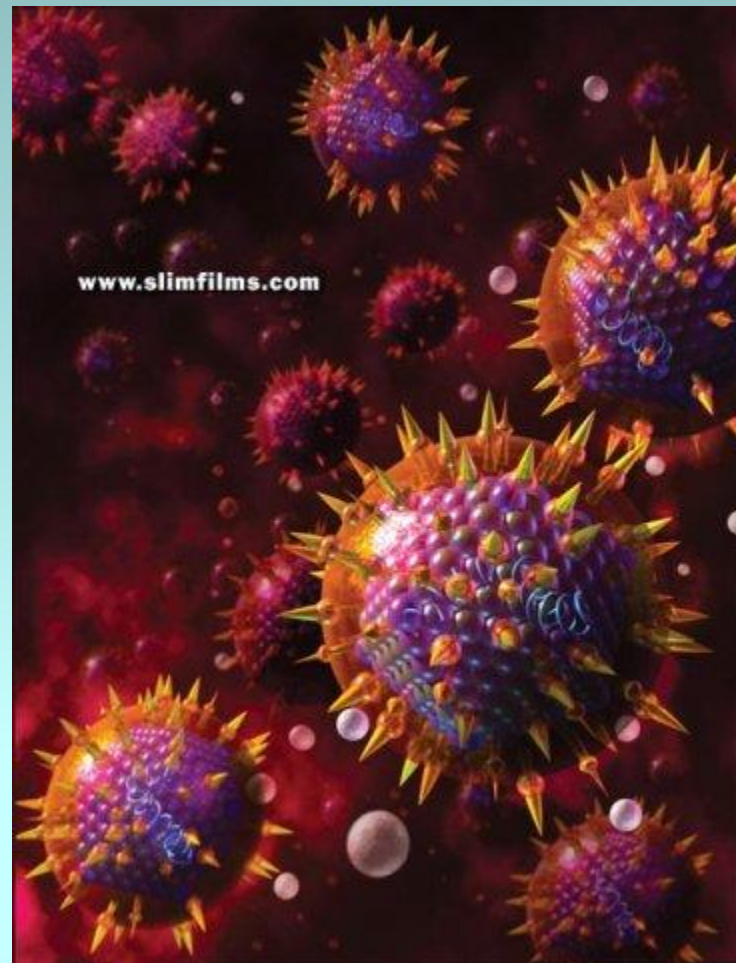
ВИЧ



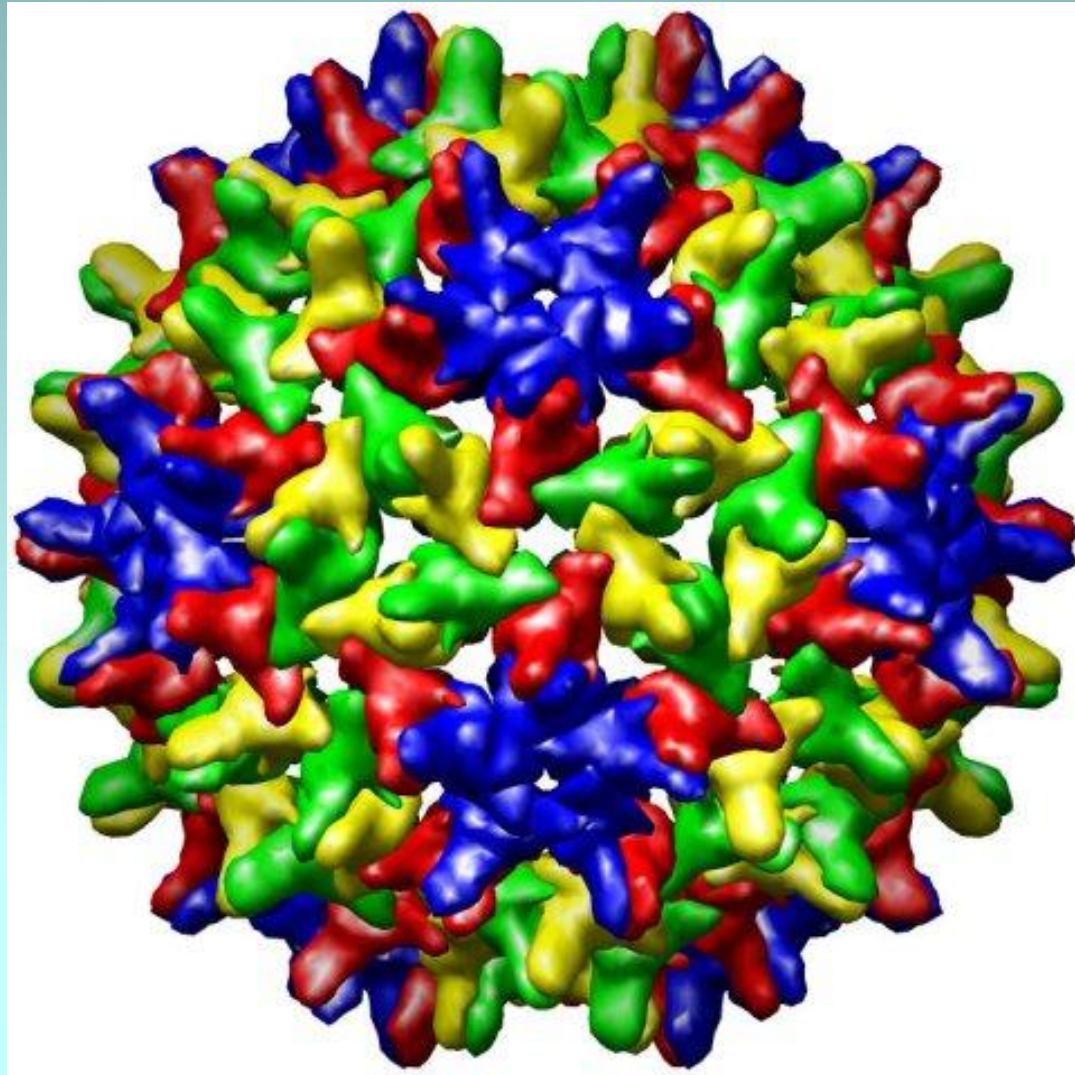
ВИЧ-2



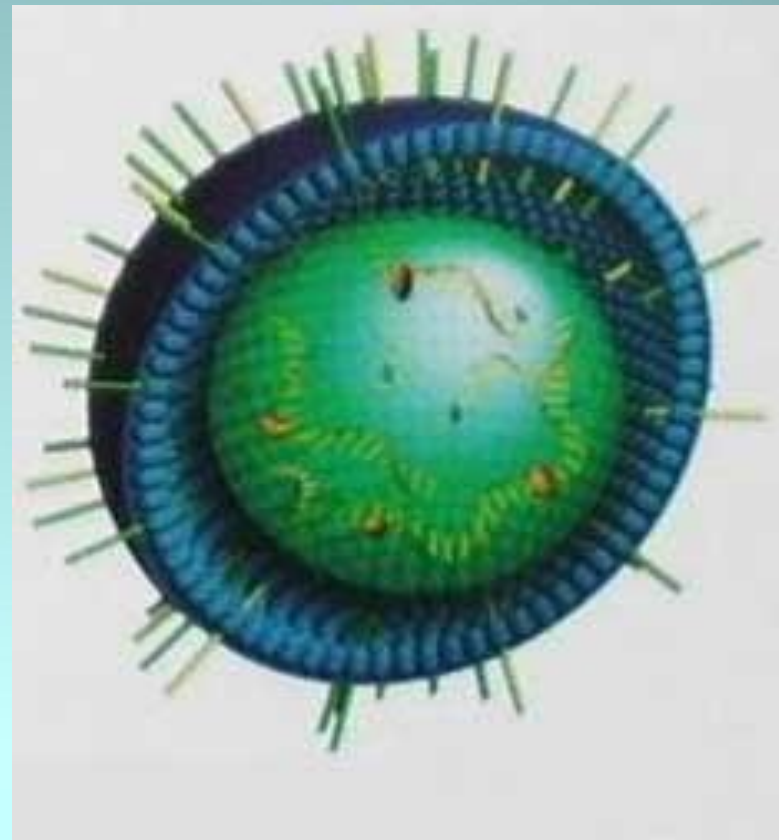
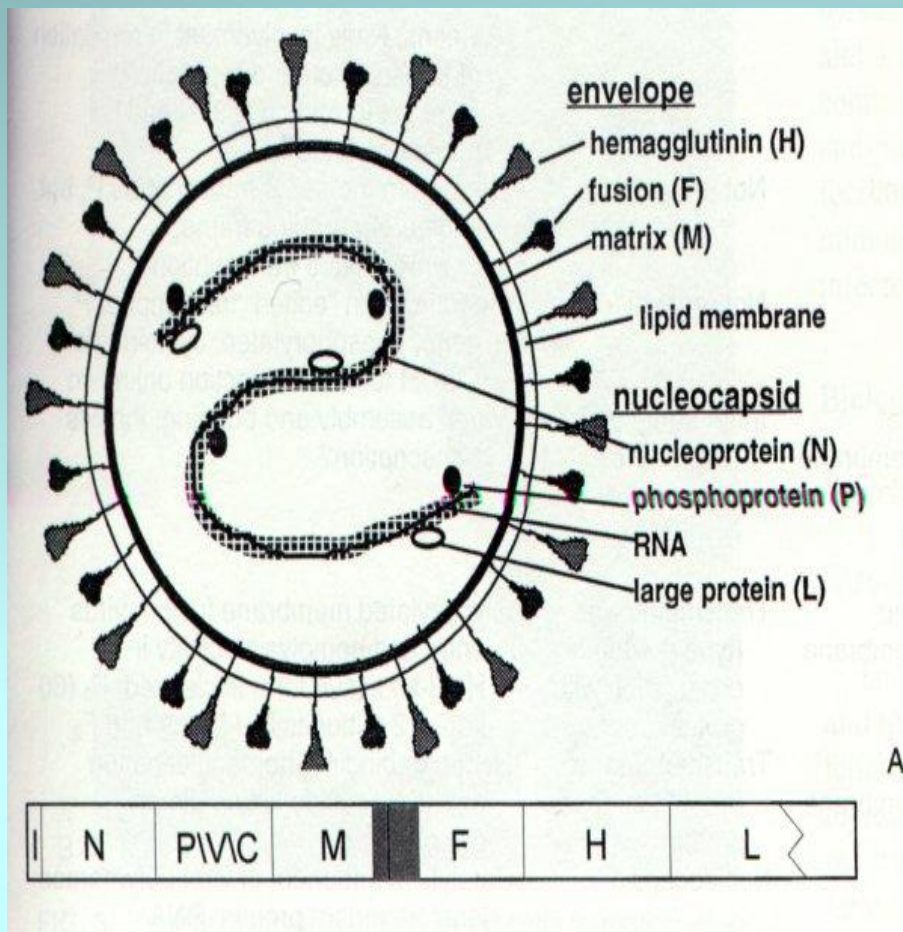
Вирус гепатита С



Вирус гепатита В



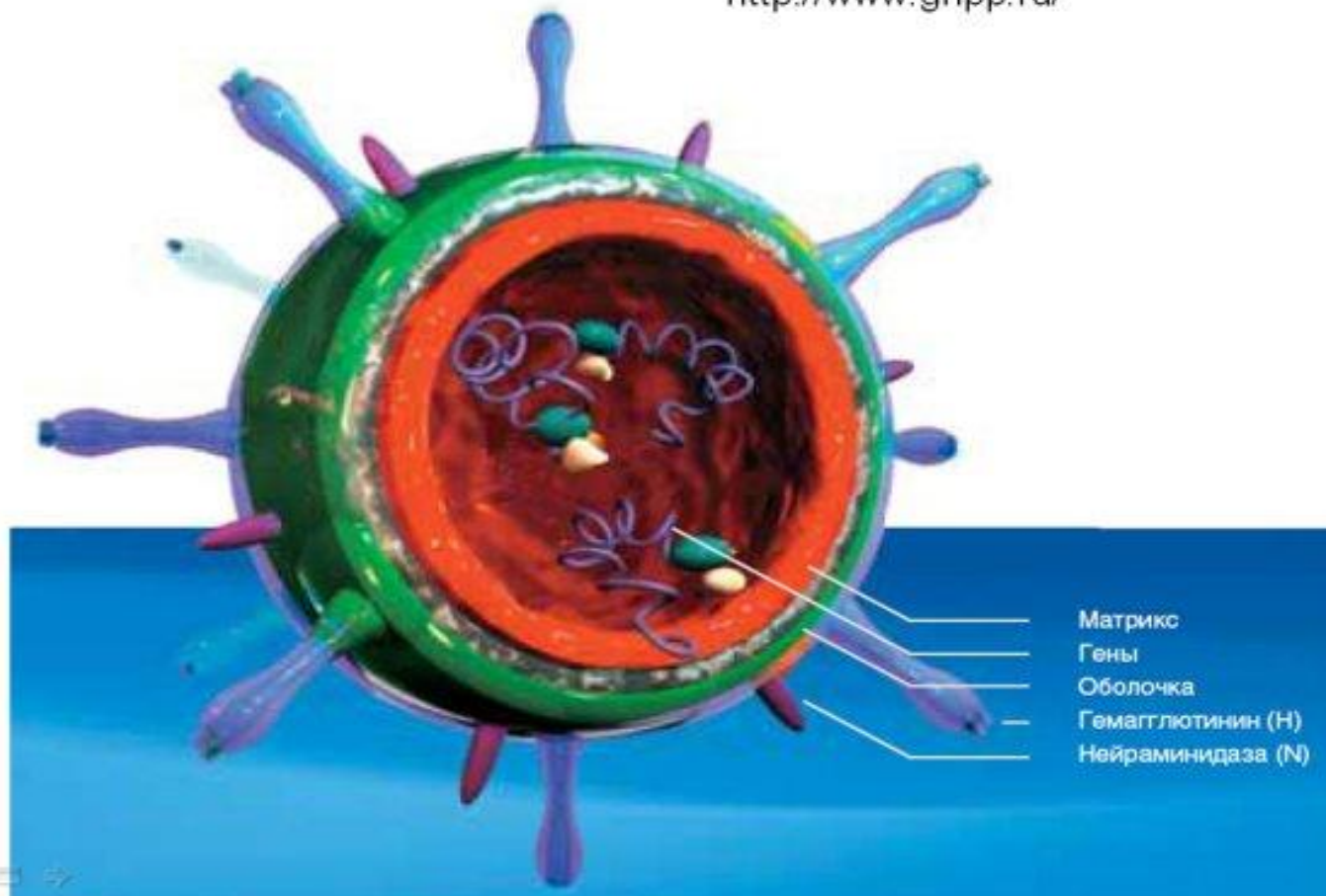
Вирус кори



Influenzae-вирус

Вирус гриппа

<http://www.gripp.ru/>



Основные свойства вируса гриппа

- Тропизм к цилиндрическому эпителию дыхательных путей – по типу «замок-ключ»
- Высокая степень репродукции
1 вирус **>** свыше **100**(до нескольких сотен) **вирионов**
- Поражение сосудов, геморрагические осложнения
- Суперинфекция в форме бактериальных осложнений

Генетическая и антигенная вариабельность вируса гриппа

- Фрагментарность вирусного генома обусловила
- генетическую вариабельность (способность к высокой частоте рекомбинаций) и
- антигенную изменчивость вируса гриппа (**H** и **N**)
- Известны **16** подтипов **H**-антигена (**H1– H16**)
и **10** подтипов **N**-антигена (**N1- N10**)

Классификация вирусов гриппа

- Эксперты ВОЗ предложили систему номенклатуры вирусов гриппа, основанную на обозначении антигенного подтипа **H** и **N**
- Отдельные штаммы (A/Виктория/3/79 **H3N2**) выделяют в зависимости от показателей :
 - тип вируса - грипп А,
 - название географического места, где вирус обнаружен – Виктория
 - число отдельных случаев - **3**
 - год - **79**
 - Антигенные подтипы - **H3N2**

Эпидемиология

- Номенклатура вирусов гриппа необходима
 - для оповещения о предстоящей эпидемии,
 - для создания вакцины в соответствии с антигенными подтипами
 - Различают **1)** пандемии (с периодом **10-15** лет) и **2)** местные вспышки (каждые **1- 3** года)
- 1) Крупные антигенные вариации получили название «шифт», причина – рекомбинация сегментов генома между вирусными штаммами,
 - 2) Менее выраженный антигенный сдвиг, получивший название «дрейф», - следствие точечных мутаций

Эпидемиология

- Изменение антигенных подтипов (**H1, H2, H3 – N1, N2**) при пандемиях гриппа
- **H1N1- 1918-1919** – пандемия «испанка»
- **H2N2- 1957-1958** – «Азиатский грипп»
- **H3N2- 1968-1969** - «Гонгконгский грипп»
- **H1N1- 1977-1978** - А/ Москва
- **H3N2- 1979** - (А/Бангкок/1/79 **H3N2**)

Препараты иммуноглобулинов

ИММУНОГЛОБУЛИН НОРМАЛЬНЫЙ (донорский), в/м

Белковая фракция, выделенная из донорской сыворотки, содержит антитела против вирусов гепатита А, кори, гриппа, полиомиелита, а также против возбудителей бактериальных инфекций

ОКТАГАМ, в/в 5% р-р

Нормальный **IgG** человека, снижает вирусную нагрузку. Показания: первичные и вторичные иммунодефициты

АНТИГЕП

Ig человека против вируса гепатита В, содержит антитела к **HbsAg**.
Экстренная профилактика гепатита В у детей и взрослых

Препараты иммуноглобулинов

ИНТРАГЛОБИН, в/в 5% р-р

Ig человека с пятью ступенями вирус-инактивации. Доказан эффект при СПИДе, а также при СКВ. **Механизм:** контроль активности Т- и В-клеток, нейтрофилов, моноцитов, удаление инфицированных клеток (АЗКЦ).

ЦИТОТЕКТ, в/в

Ig человека с повышенным содержанием антител против ЦМВ. Терапия ЦМВ инфекции у новорожденных и детей раннего возраста.

Иммуномодуляторы

ТИМОГЕН для в/м и для интраназ. примен.

Получен из экстракта вилочковой железы **Показания:** острые и хронические вирус. и бакт. инфекции. Профилактика гриппа в сочетании с индукторами интерферона

ГЕПОН per os: при гепатитах, при лечении инфекции ротоглотки, кандидозе – местно. Активный компонент – синтетический пептид **(Thr-Glu-Lys-Arg-Val)**. **Показания:** вирусные гепатиты В и С, острые и рецидив. инфекц. процессы, в частности, при иммунодефицитах.

Иммуномодуляторы

- **Суперлимф**, в\м, а также в форме вагинальных и ректальных свечей.
- Активирует клетки фагоцитарной системы
- Эффективен при хронических инфекциях урогенитального тракта,
- при ЛОР-заболеваниях у детей

Иммуномодуляторы

ПОЛИОКСИДОНИЙ

р-р для инъекций, а также для интраназального и сублингвального введения. Иммуномодулятор и антиоксидант. Усиливает активность **НК-клеток**, продукцию антител.

- **Показания** ■ хронические вирусные и бактериальные процессы.

Интерфероны и индукторы интерферонов

интерфероны:

- РЕАФЕРОН, РОФЕРОН, ВИФЕРОН, ГРИППФЕРОН,
- ПРЕПАРАТЫ ПЭГИЛИРОВАННЫХ ИНТЕРФЕРОНОВ (+ПЭГ)

ИНДУКТОРЫ ИНТЕРФЕРОНОВ:

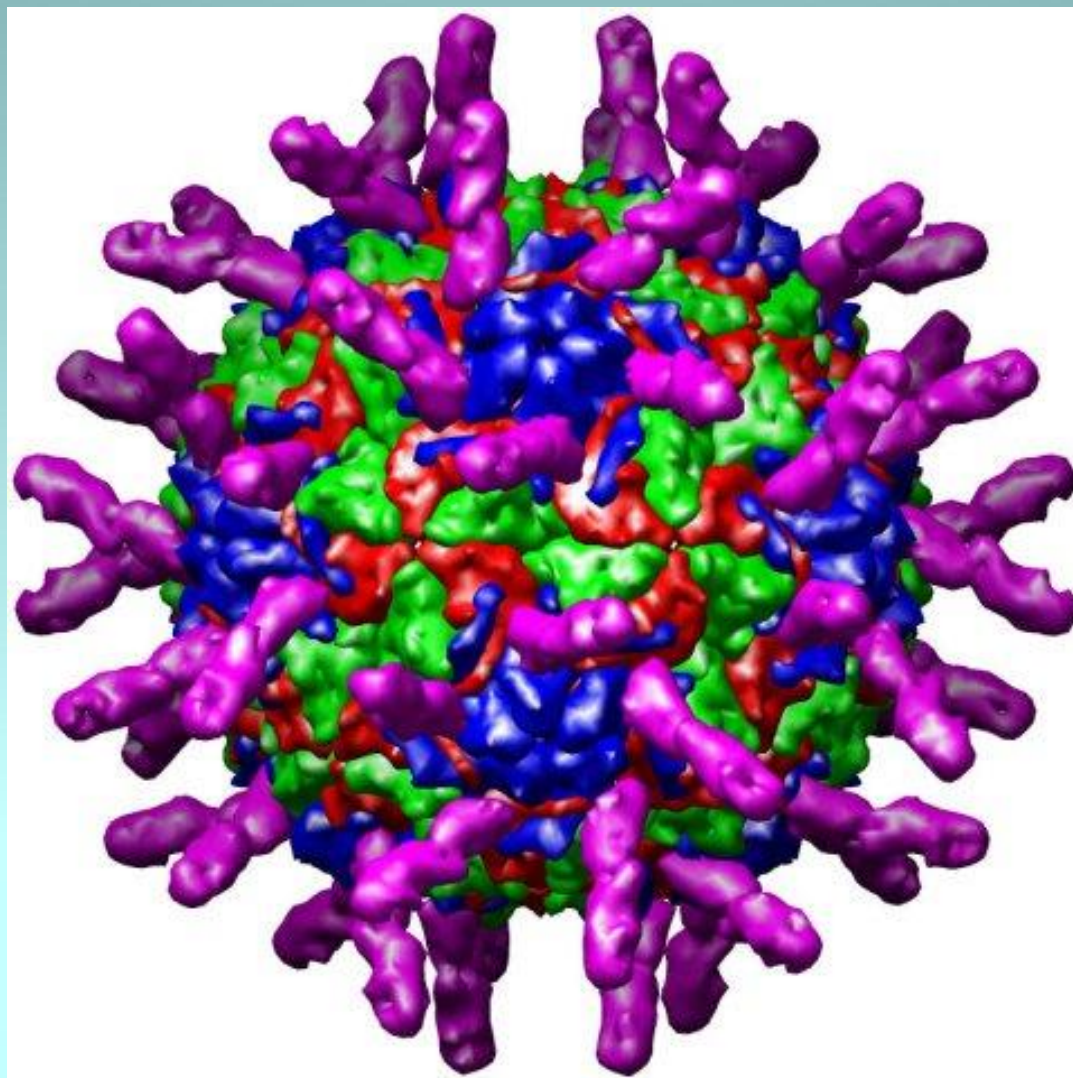
ЦИКЛОФЕРОН – индуктор **IFN** и иммуномодулятор (активирует Т- и **NK**-клетки)

Показания: клещевой энцефалит, грипп, вирусный гепатит С, герпес

АНАФЕРОН (детский) содержит сверхмалые дозы антител к **IFN-гамма**. **Показания:** профилактика и лечение гриппа и других респираторных вирусных инфекций.



Риновирис



Индукторы интерферонов

АРБИДОЛ (индуктор интерферона, антиоксидант и прямое противовирус. действие)

Показания: грипп, снижение риска обострений хронических ОРВИ.

АМИКСИН (индукция интерферонов, усиление продукции противовоспалительных цитокинов)

Показания: грипп, вирусные гепатиты, ОРВИ, ВИЧ-инфекция.

НЕОВИР (индуктор интерферона, противовирусное и иммуномодулирующее действие)

Показания: грипп, герпес-инфекция, гепатиты В и С, иммунодефициты.

Вакцинация

- Это способ стимуляции механизмов иммунитета.
- Это способ активной иммунизации, предназначенный для профилактики инфекционных заболеваний.
- Это способ стимуляции механизмов иммунитета.
- Необходим контроль безопасности вакцин. Особое внимание – иммунодефициты.
- **НОВЫЙ ПОДХОД К ВАКЦИНАЦИИ – применение форсифицированных вакцин:**
вакцинальный материал + иммуномодулятор

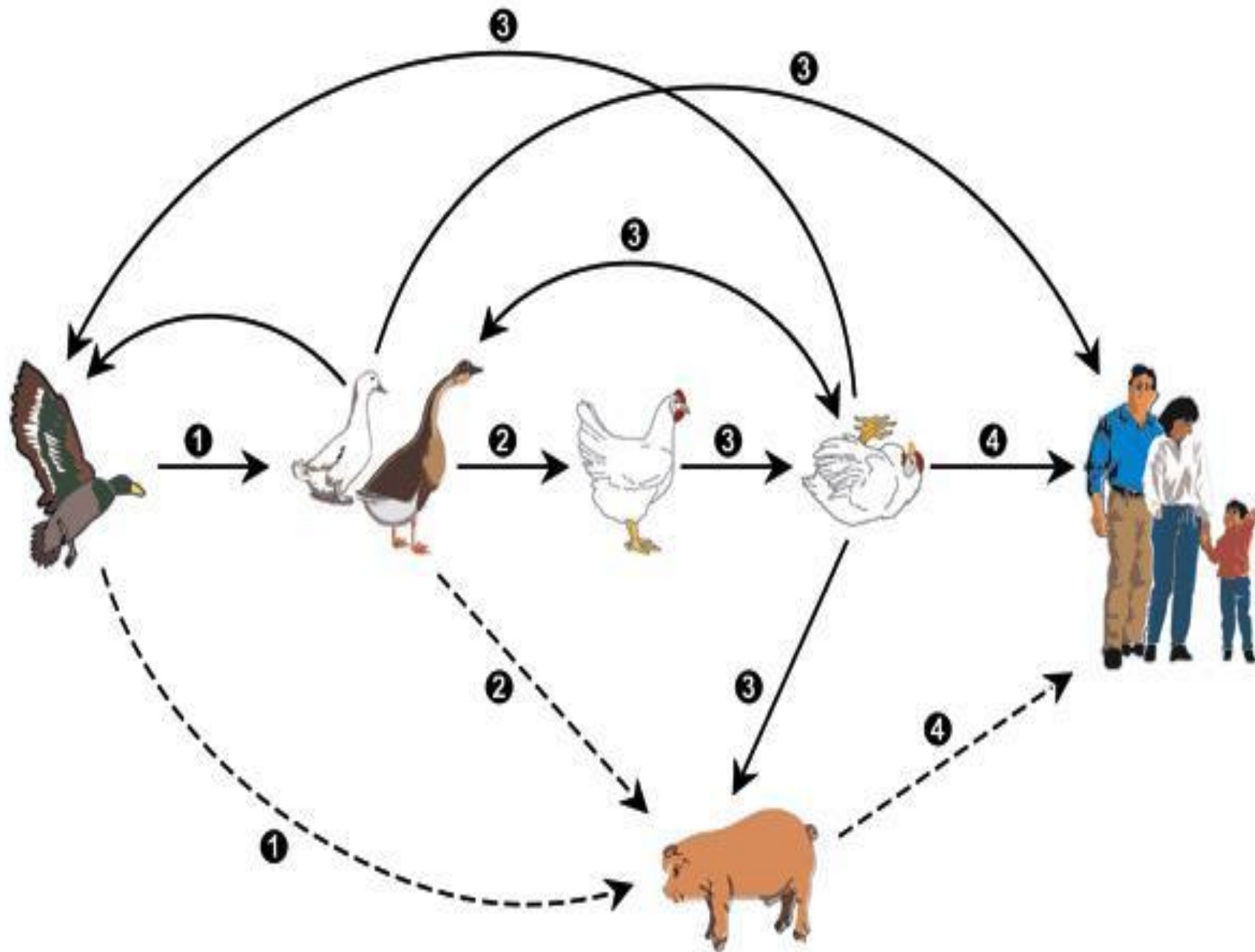
Противогриппозные вакцины

- Разрешены к применению инактивированные зарубежные вакцины:

Название	Фирма
● Флюарикс	Смит Кляйн Бичем (Бельгия)
● Ваксигрипп	Пастер Мерье Коннот (Франция)
● Бегривак	Кайрон Беринг (Германия)
● Инфлювак	Солвей Фармасьютикал Голл.)

Возможные причины эпидемий вируса гриппа

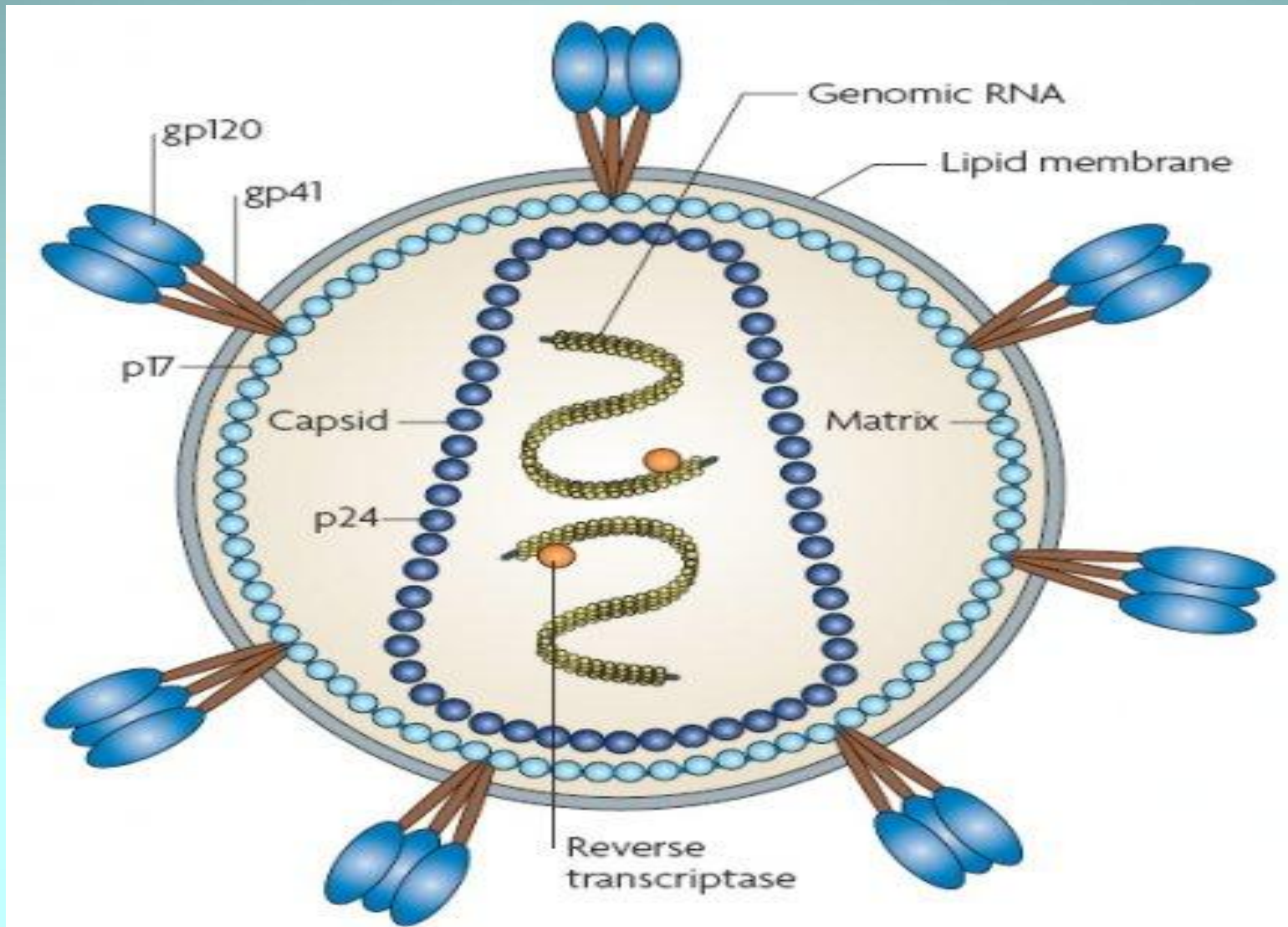
- Антигенный шифт гемагглютинаина (штамм **A/H1N1**) стал причиной вспышки «свиного гриппа» в **1976** г в США, что могло быть отражением попадания вируса гриппа свиней в скученную популяцию людей (в период вспышки гриппа)
- Аминокислотный анализ гемагглютинаина «со сдвигом» показал наличие как минимум **2-х** измененных антигенных участков, что не исключает двухточечную мутацию
- Это указывает на возможность подобной мутации и в случае появления свиного гриппа в **2009** г.



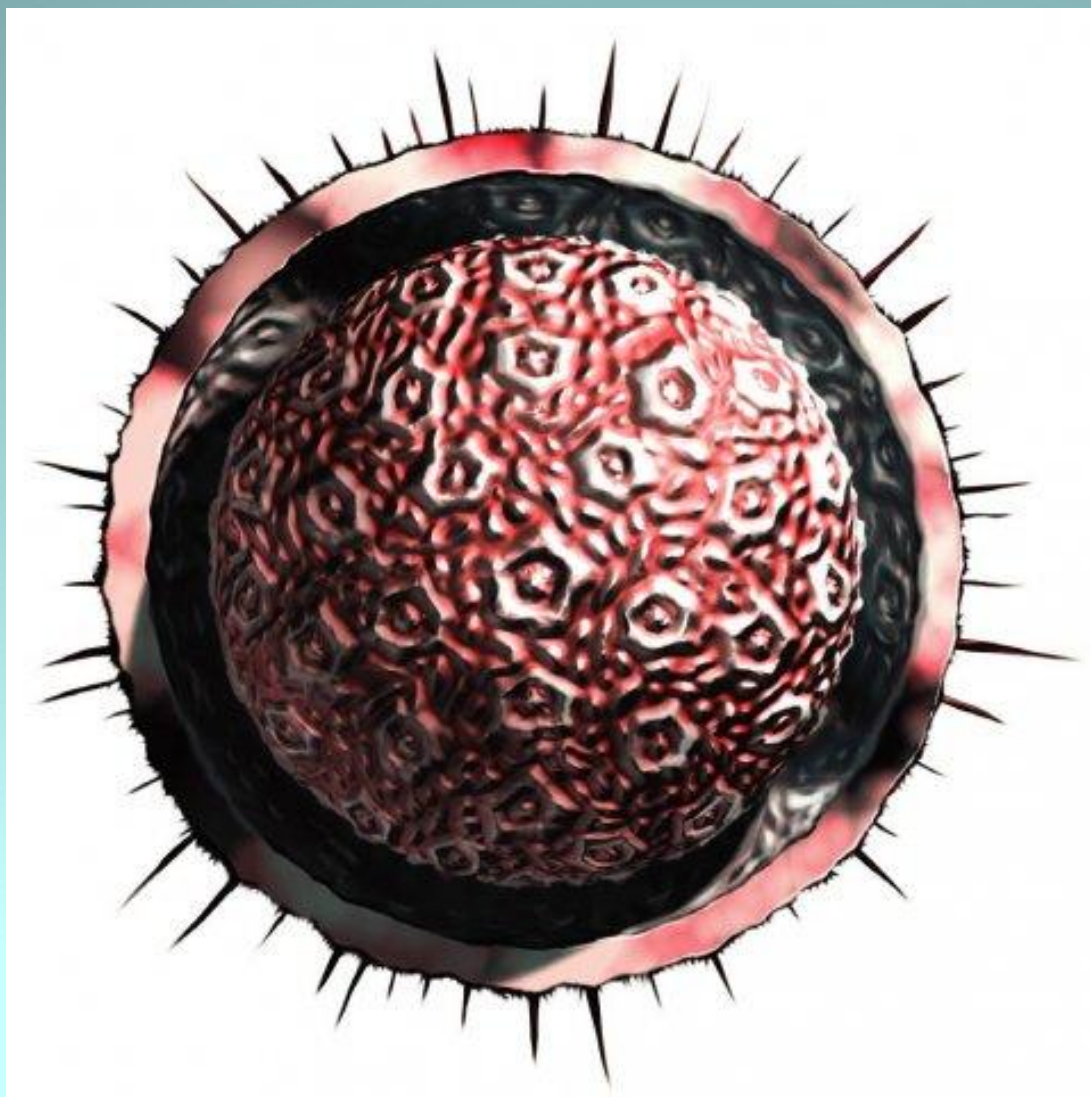
Возможные причины отсутствия ответа на вакцинацию

- Персистенция вирусов в организме человека
 - Латенция вируса и супрессия иммунного ответа
 - Антигенная вариабильность
 - Подавление системы интерферона
 - Подobie структур вируса и клеток организма
 - Вирусная инфекция клеток иммунной системы
- В-лимфоциты - Вирус Эпштейна-Барр
 - Т-лимфоциты - ВИЧ, Вирус кори, герпесвирус-6
 - Макрофаги - ВИЧ, Цитомегаловирус

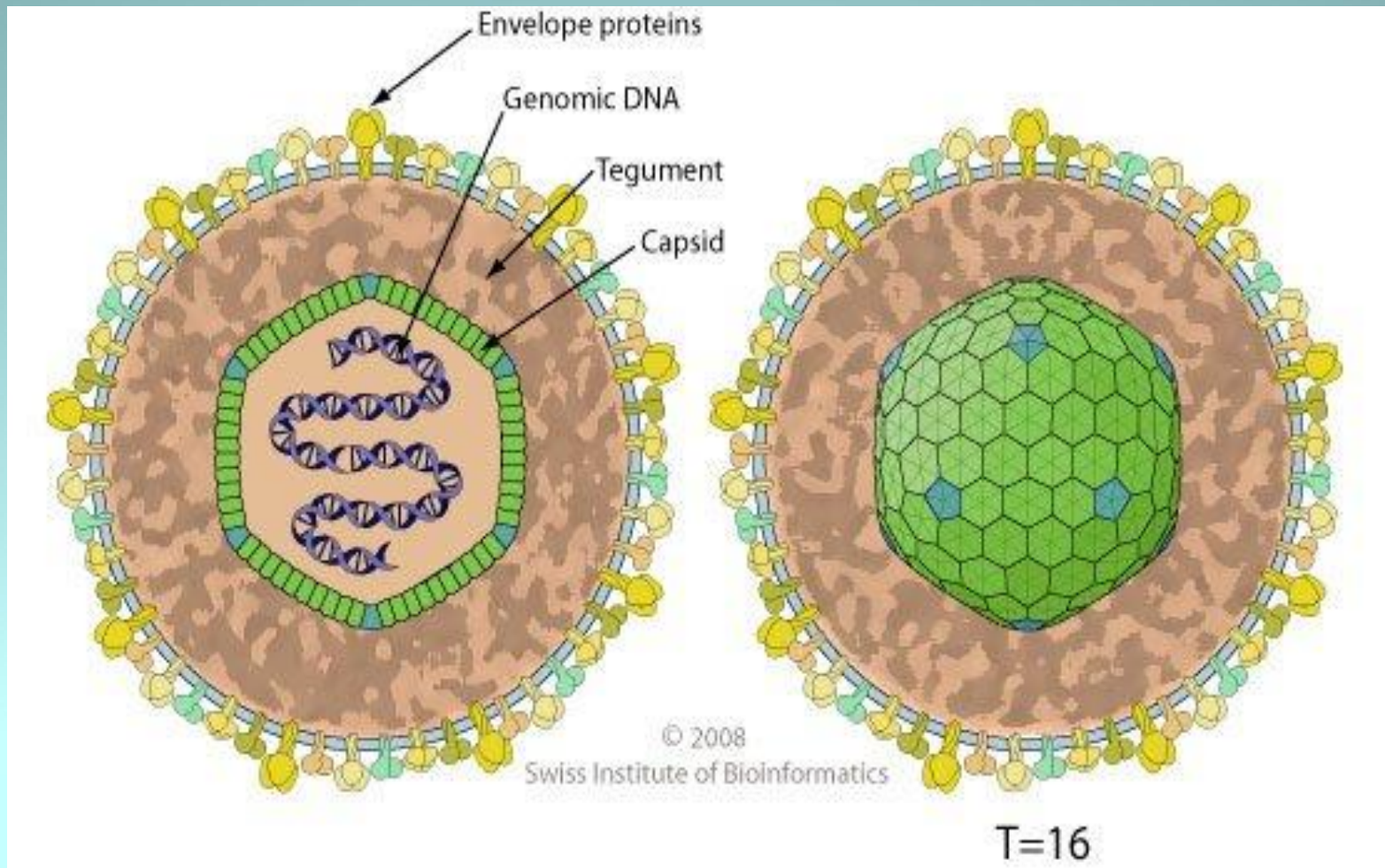
ВИЧ-1



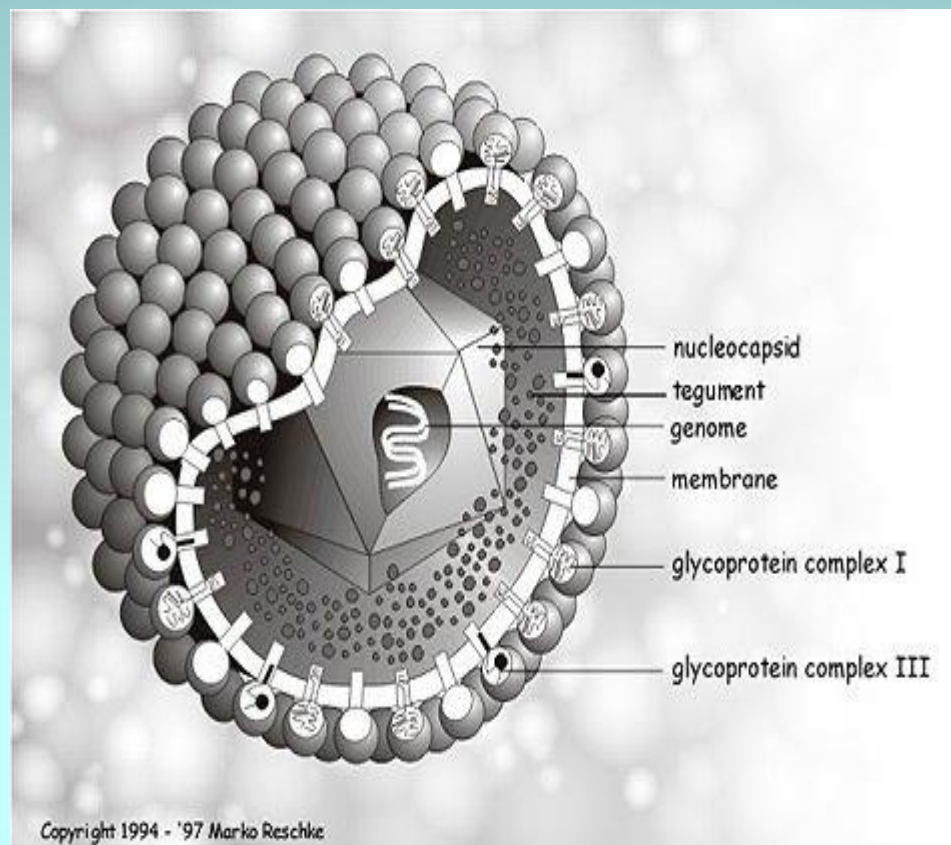
Вирус Эпштейна-Барр



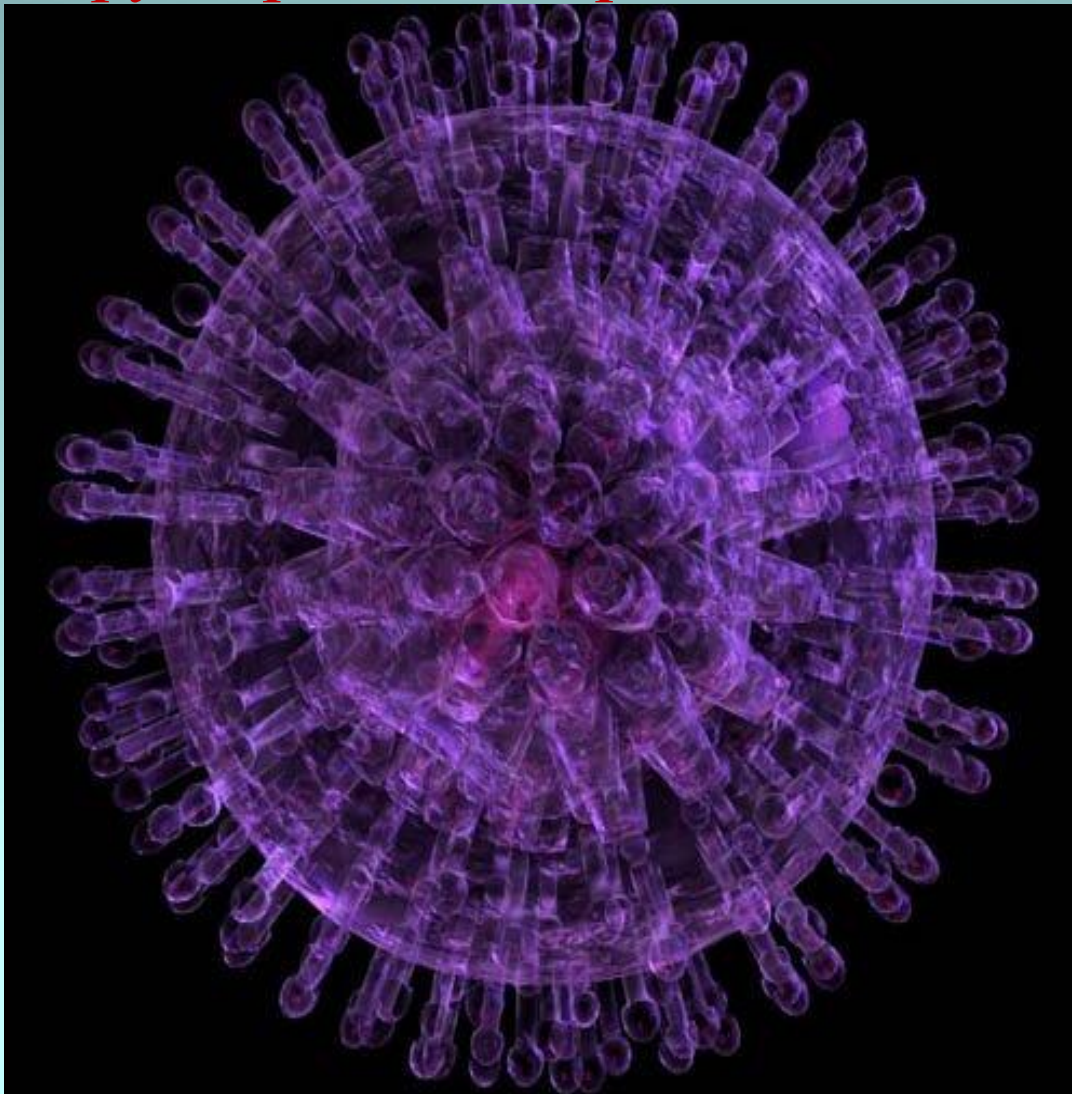
Herpes - вирусы



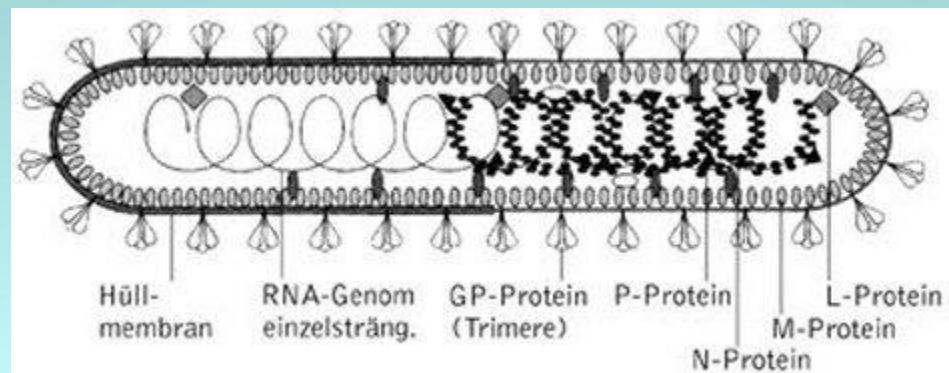
Цитомегаловирус



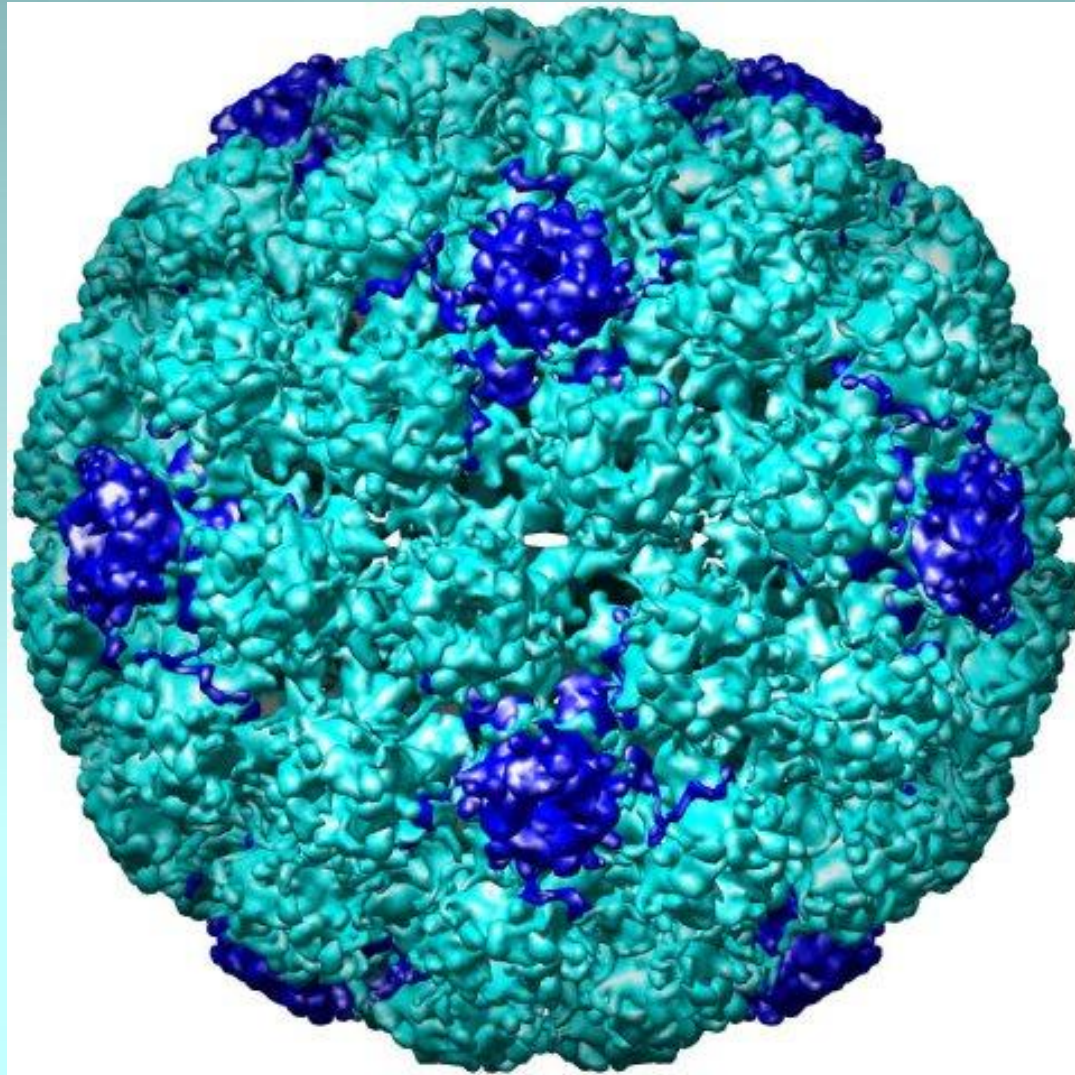
Вирус простого герпеса-1



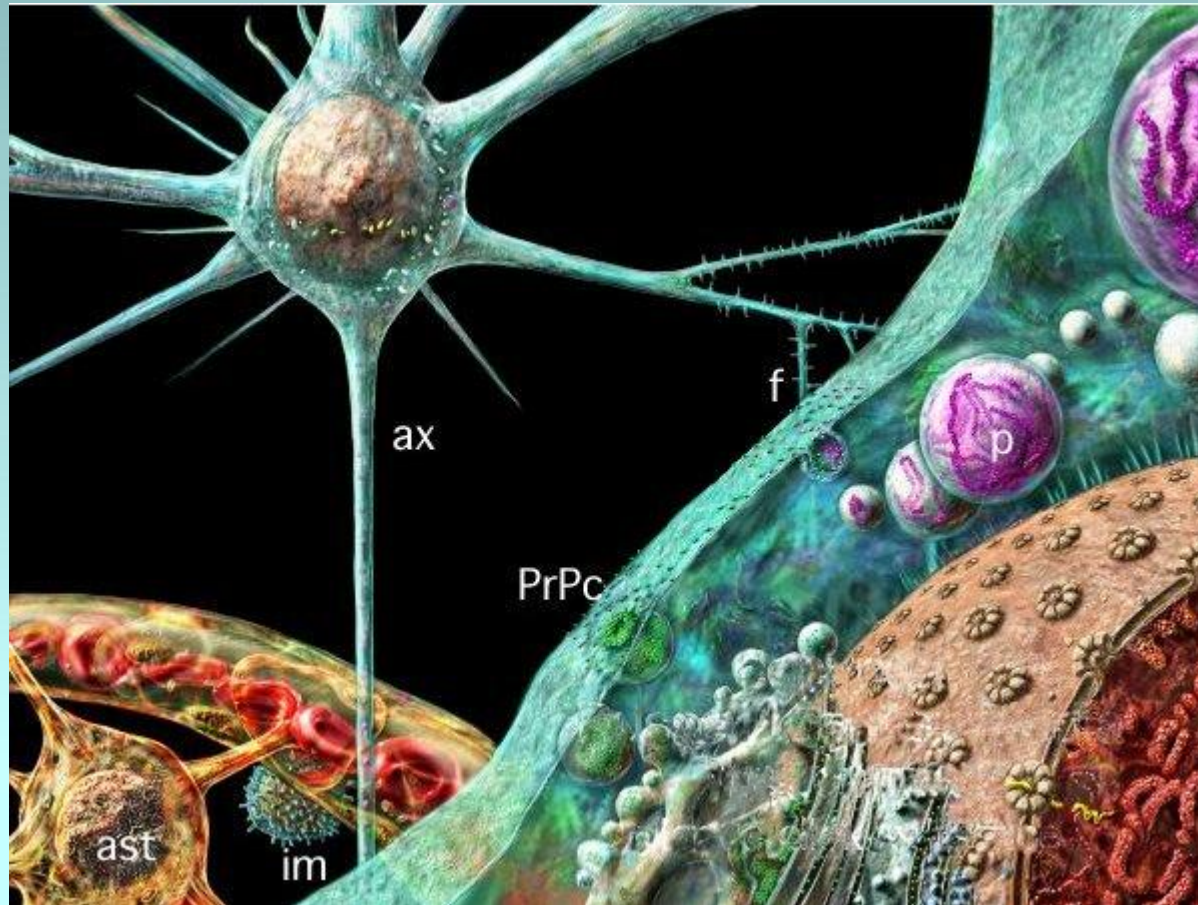
Вирус Эбола



Папилломавирус



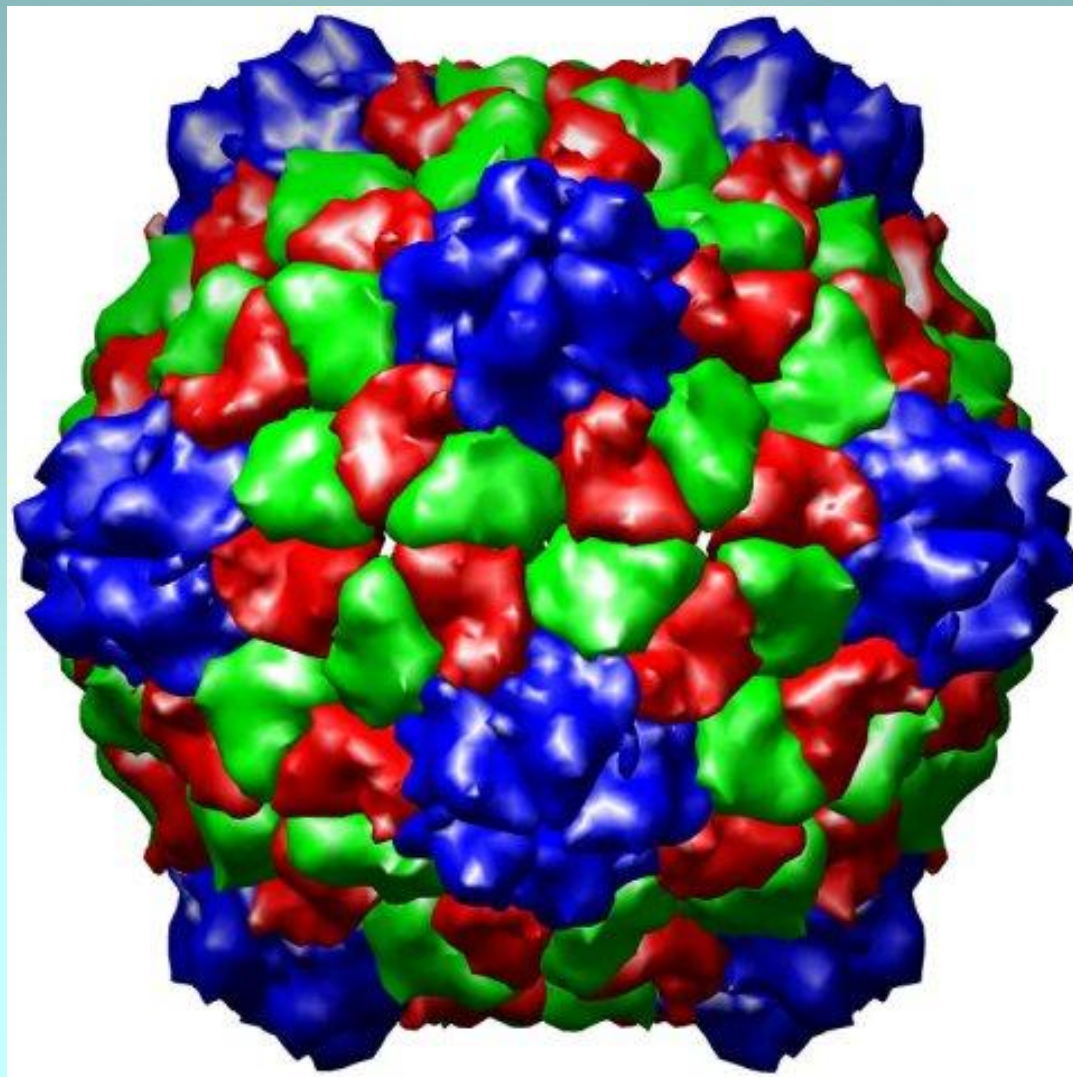
Прион



Возбудитель **SARS**



Начало вирусологии – вирус табачной мозаики в работах Д. Ивановского



Вирус табачной мозаики



Благодарим за внимание

