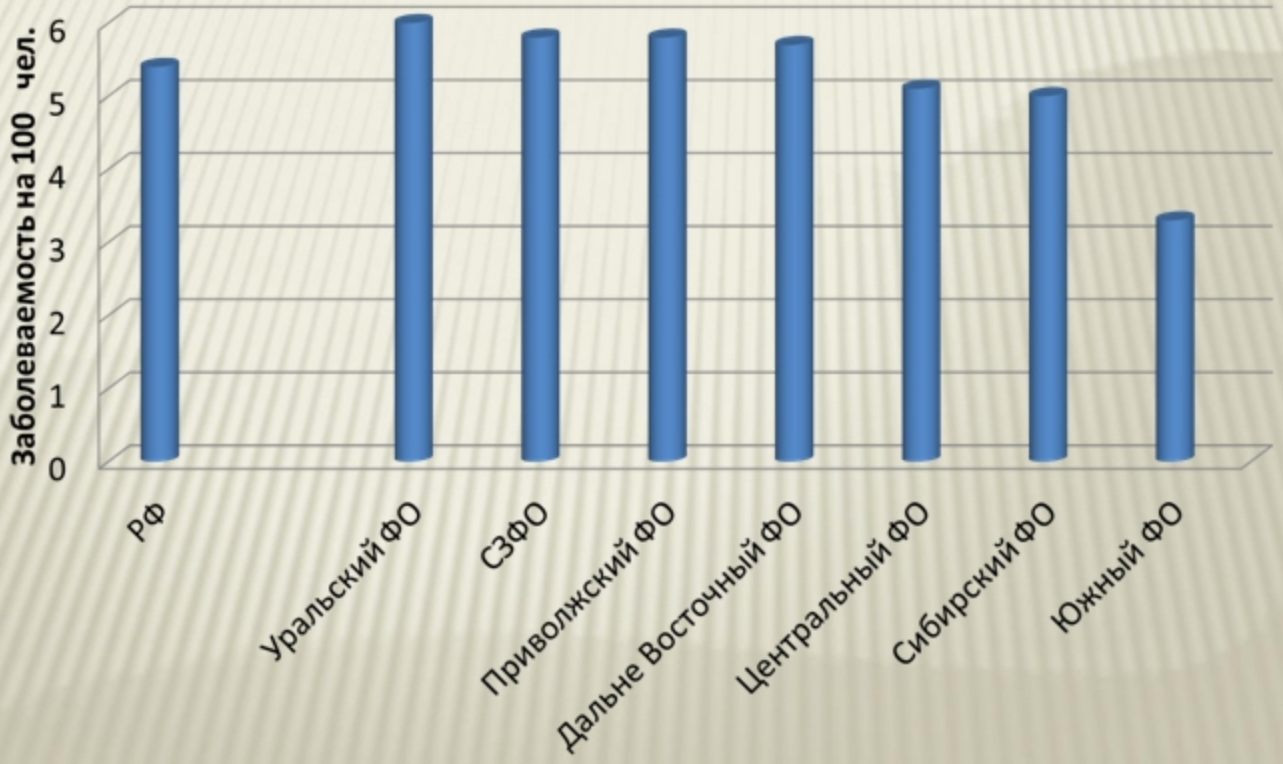
ЕДИНСТВЕННЫЙ В РОССИИ ИНТЕРФЕРОН ГАММА: МОЛЕКУЛЯРНАЯ БИОЛОГИЯ, ВОЗМОЖНОСТИ КЛИНИЧЕСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ

СОЛОГУБ Т.В. ЕКАТЕРИНБУРГ, 2015

ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТЬ ЭПИДЕМИИ ГРИППА В ЭПИДСЕЗОН 2014-2015 ГГ ПО ОКРУГАМ

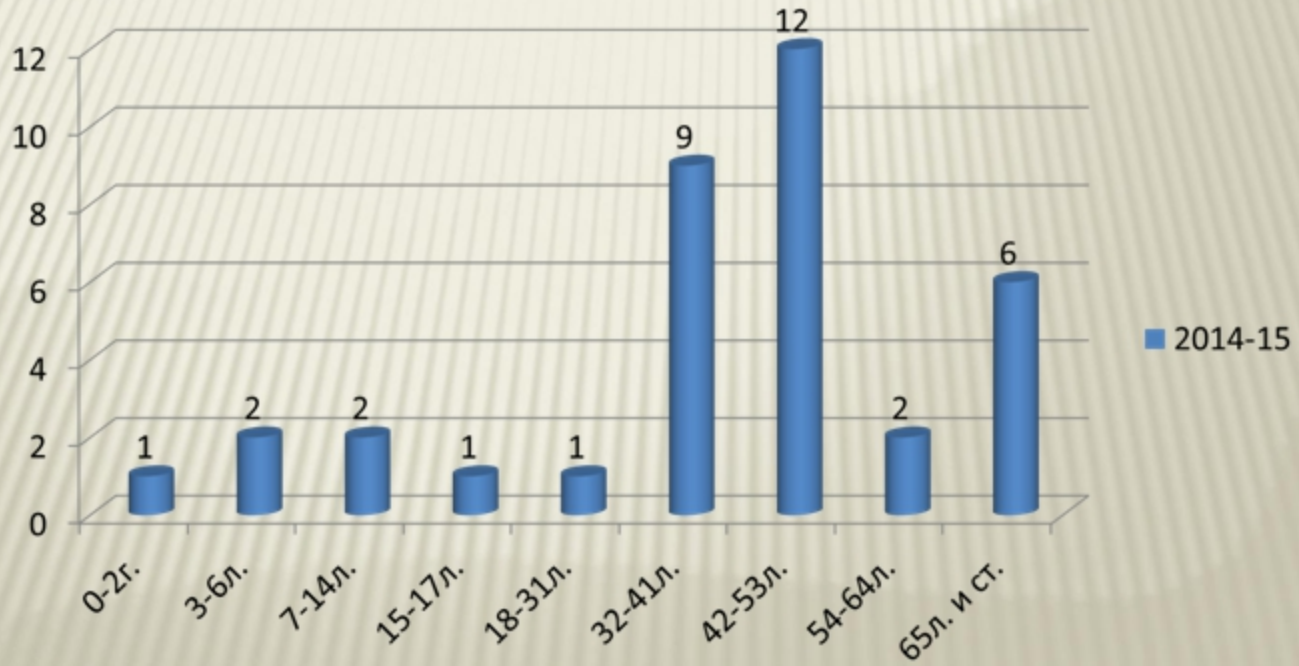
Еропкин М.Ю., НИИ Гриппа МЗ РФ, 2015

ЗАБОЛЕВАЕМОСТЬ ГРИППОМ ПО ОКРУГАМ В ЭПИДСЕЗОН 2014-2015ГГ

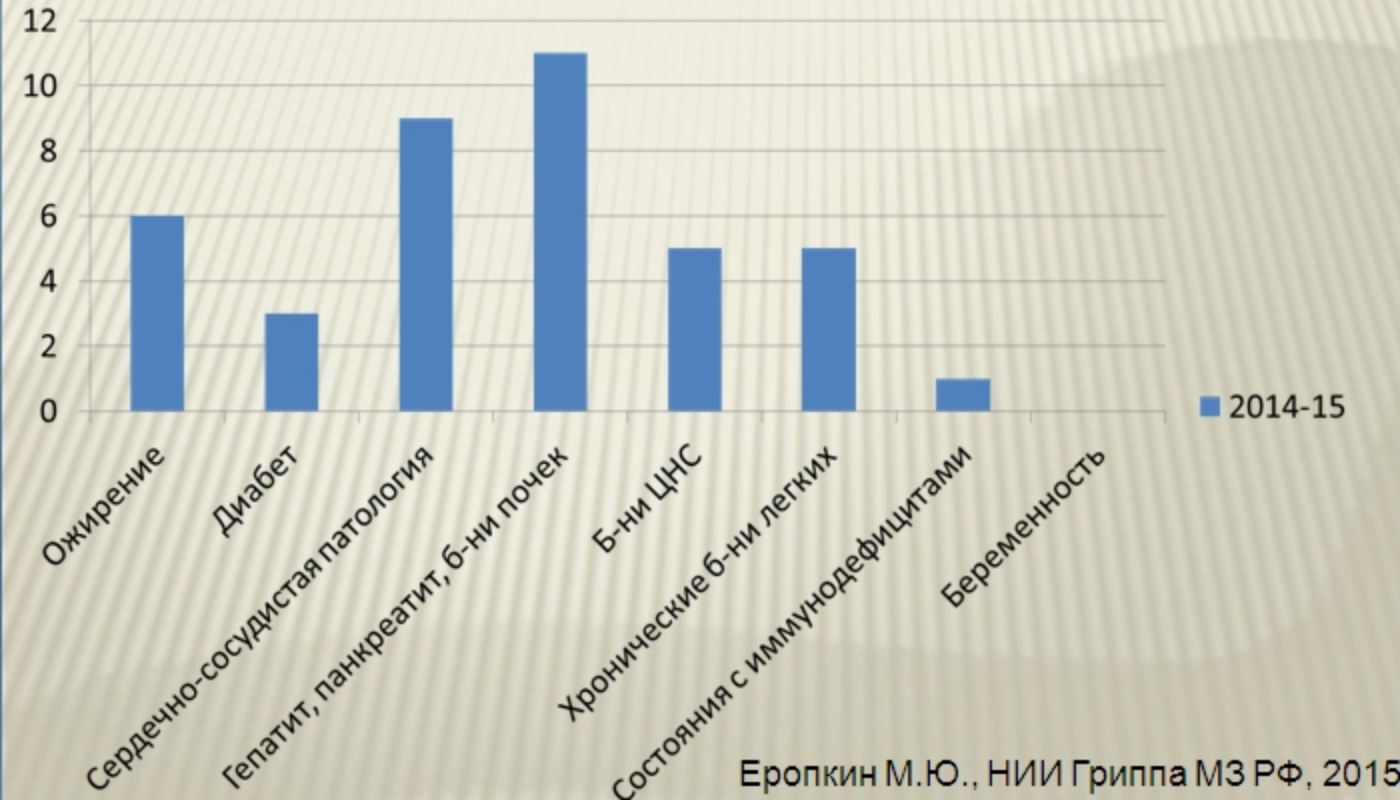


Еропкин М.Ю., НИИ Гриппа МЗ РФ, 2015

ВОЗРАСТНАЯ СТРУКТУРА УМЕРШИХ ОТ ЛАБОРАТОРНО ПОДТВЕРЖДЕННОГО ГРИППА В ЭПИДСЕЗОН 2014-15ГГ.



ХРОНИЧЕСКАЯ ПАТОЛОГИЯ У ЛИЦ, УМЕРШИХ ОТ ГРИППА В ЭПИДСЕЗОН 2014-2015ГГ



Еропкин М.Ю., НИИ Гриппа МЗ РФ, 2015

АНТИГЕННЫЕ ВАРИАНТЫ ГРИППА В ЭПИДСЕЗОН 2014-15гг.

- С СЗФО доминировал грипп A(H3N2) и B
- В Калининграде и Санкт-Петербурге – кроме того, регистрировался - A(H1N1)pdm09 и РС-вирус.
- В центральном ФО- преимущественно A(H3N2) и B , а также единичные случаи A(H1N1) pdm09
- В Южном ФО доминировал грипп B.
- Дальний Восток и Сибирь –A(H3N2)
- Урал – A(H3N2) и B
- В Приволжском ФО доминировал A(H3N2) встречался A(H1N1)pdm09

Алгоритм диагностики гриппоподобных заболеваний

Слабость, снижение работоспособности, головная боль и катаральные явления (насморк, боли в горле, кашель)

Температура тела нормальная или повышается незначительно (t < 37,5°С)

Температура тела высокая (t ⩾ 38,5°С)

Умеренная интоксикация, ларингит, осиплость, огрубление голоса, афония. Сухой лающий кашель.

Умеренная интоксикация, ринит, обильные выделения из носа, мацерация кожи вокруг ноздрей, ухудшение обоняния.

Умеренная интоксикация, ринит, фарингит, приступообразный сухой кашель, одышка, цианоз губ.

Выраженная интоксикация, головная боль, сухой кашель с болями за грудиной, ломота в мышцах и суставах, боли при движении глазных яблок.

Обильные выделения из носа, тонзиллит, фарингит, конъюнктивит, увеличение шейных л/у, иногда боли в животе и учащённый стул.

Умеренная интоксикация, ринит, фарингит. Сухой кашель с приступами удушья, астматический синдром (чаще у детей).

Парагрипп

Риновирусная инфекция

Респираторно-синцитиальная инфекция

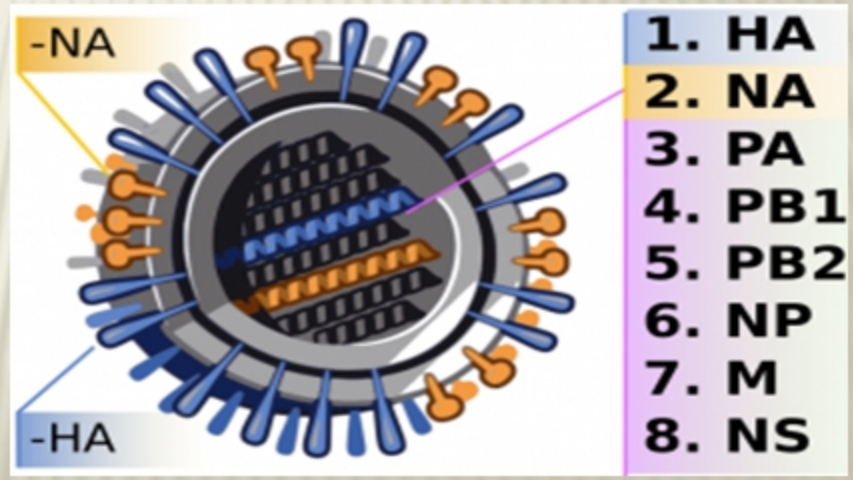
Грипп

Аденовирусная инфекция

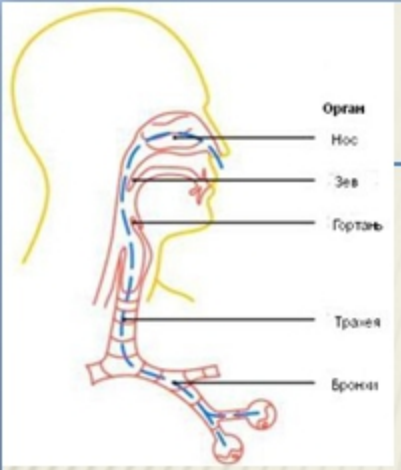
Респираторно-синцитиальная инфекция

В ПАТОГЕННОСТИ ВИРУСОВ ГРИППА ИГРАЮТ РОЛЬ ВСЕ ГЕНЫ И ВИРУС-СПЕЦИФИЧЕСКИЕ БЕЛКИ

- Гемагглютинин - рецептор связывающий белок (НА)
- Нейраминидаза- поверхностный белок (NA) Мембранный белок М2- М2
- Белки NS-1
- Белки PB1- F2

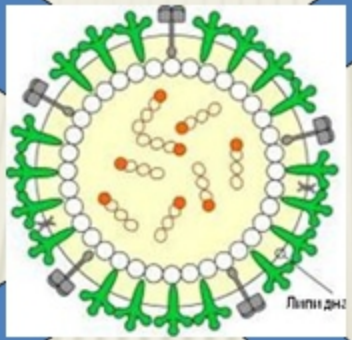


ВИРУС ГРИППА ПЫТАЕТСЯ ВНЕДРИТЬСЯ В ЭПИТЕЛИЙ ВЕРХНЕГО ОТДЕЛА РЕСПИРАТОРНОГО ТРАКТА



Эпителий трахеи, бронхов (десквамация, некроз)

Повреждение эндотелия



Активация системы протеолиза

Активация INF I типа IgA

Подавляет фагоцитоз и продукцию цитокинов

Фагоцит

ЗАЩИТНЫЕ МЕХАНИЗМЫ ПРОТИВ ВИРУСНОЙ ИНВАЗИИ И РЕПЛИКАЦИИ

Защитные факторы организма	Антивирусные эффекты	Действие вируса
Слизь на поверхности эпителия дыхательного тракта	Предупреждение фиксации и перемещения вируса	Нейраминидаза позволяет вирусу проникать сквозь мукозальную защиту
Эндогенный интерферон	Очистка организма от вируса	Быстрая репликация вируса до эффективной защиты интерферона
Т-лимфоциты, макрофаги	Деструкция вирус-инфицированных клеток	Быстрая репликация вируса до необходимой активации клеточного иммунитета
Антитела против вирусных белков	Нейтрализация вируса(предупреждение повторного заражения)	Антигенный дрейф

Иммунная система

- Иммунная система является одной из наиболее сложных и интегрированных систем в организме, обеспечивающей наряду с нервной и эндокринной системами функционирование единой нейрогуморальной системы;
- Главной функцией иммунной системы является выявление и обезвреживание «чужого»;
- Сигнальные молекулы (цитокины) обеспечивают коммуникацию между клетками и модуляцию иммунокомпетентных клеток;

ИММУННАЯ СИСТЕМА: МОЛЕКУЛЯРНЫЙ УРОВЕНЬ - ЦИТОКИНЫ

- **Цитокины — это белковые молекулы** с помощью которых клетки иммунной системы могут обмениваться друг с другом информацией и осуществлять координацию действий.
- К настоящему времени открыты около 200 цитокинов.
  - **Интерфероны** (IFN, ИФН)
  - **Интерлейкины** (IL, ИЛ)
  - **Хемокины**
  - **Колониестимулирующие факторы** (CSF, КСФ)
  - **Факторы некроза опухоли** (TNF, ФНО)
  - **Трансформирующие факторы роста** (TGF, ТФР)

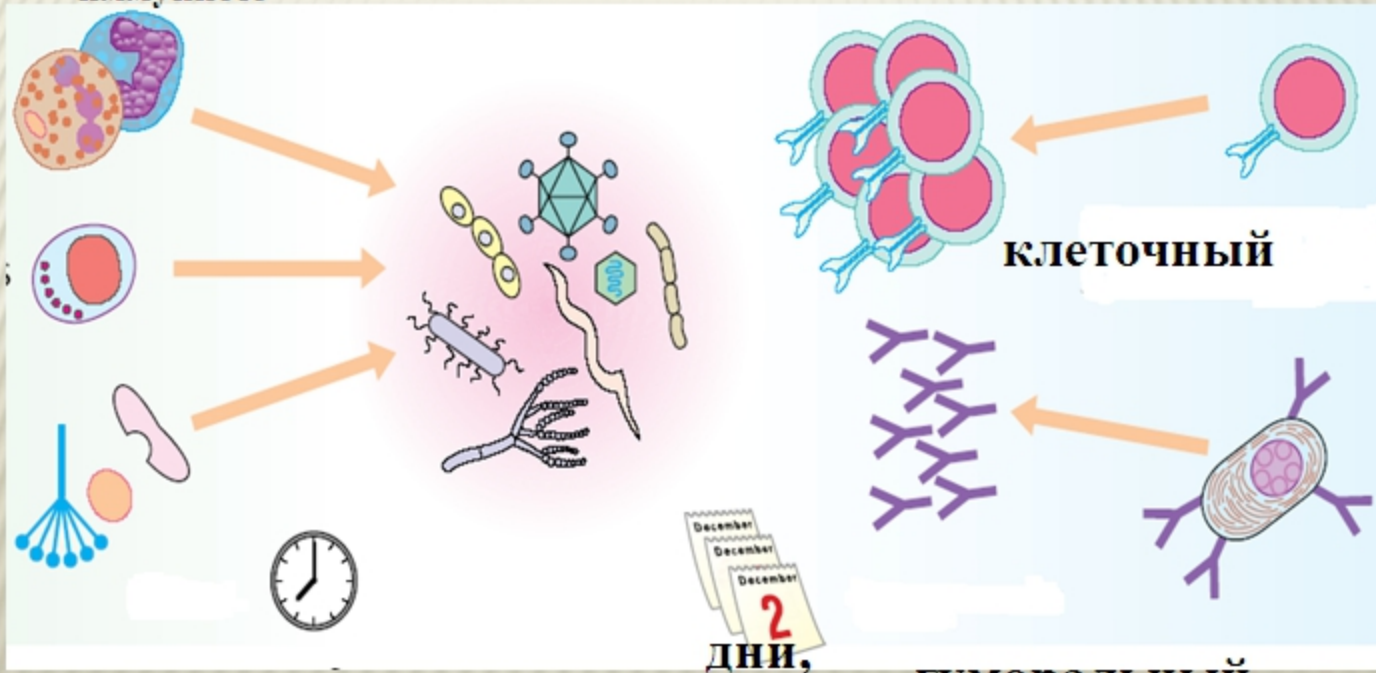
Открытие интерферонов

- В 1957 году А. Айзек и Дж. Линдеман предприняли попытку объяснить феномен вирусной интерференции;
- Инактивированный вирус гриппа они вводили в оболочку эмбриона цыпленка, вызывая тем самым образование неизвестного вещества. После введения полученного вещества в свежую, ранее не инфицированную оболочку дальнейшие попытки заражения эмбриона вирусом гриппа были безуспешными;
- Вещество, препятствующее заражению эмбриона, было названо интерфероном.

ИММУННАЯ СИСТЕМА: КЛЕТОЧНЫЙ УРОВЕНЬ

Неспецифический иммунитет

Специфический иммунитет



Типы интерферонов

Тип	Интерфероны	Главный естественный источник синтеза
I	Интерферон Альфа (α)	Лейкоциты
	Интерферон Бета (β)	Фибробласты
	Интерферон Омега (ω)	Лейкоциты
II	**Интерферон Гамма (γ)**	**Т-клетки, NK-клетки**
III	Интерферон Лямбда (λ)	Лейкоциты

Интерферон гамма

- В 1984-1985 гг. впервые получен рекомбинантный интерферон-γ;
- В 90-х годах установлена его третичная структура, выявлен специфический клеточный рецептор и система передачи сигнала с рецептора в ядро клетки;
- Интерферон-γ является продуктом экспрессии активированных Т-лимфоцитов и натуральных (естественных) киллеров;
- Интерферон-γ - плейотропный лимфокин, обладающий множественным действием на рост и дифференцировку клеток самых разных типов

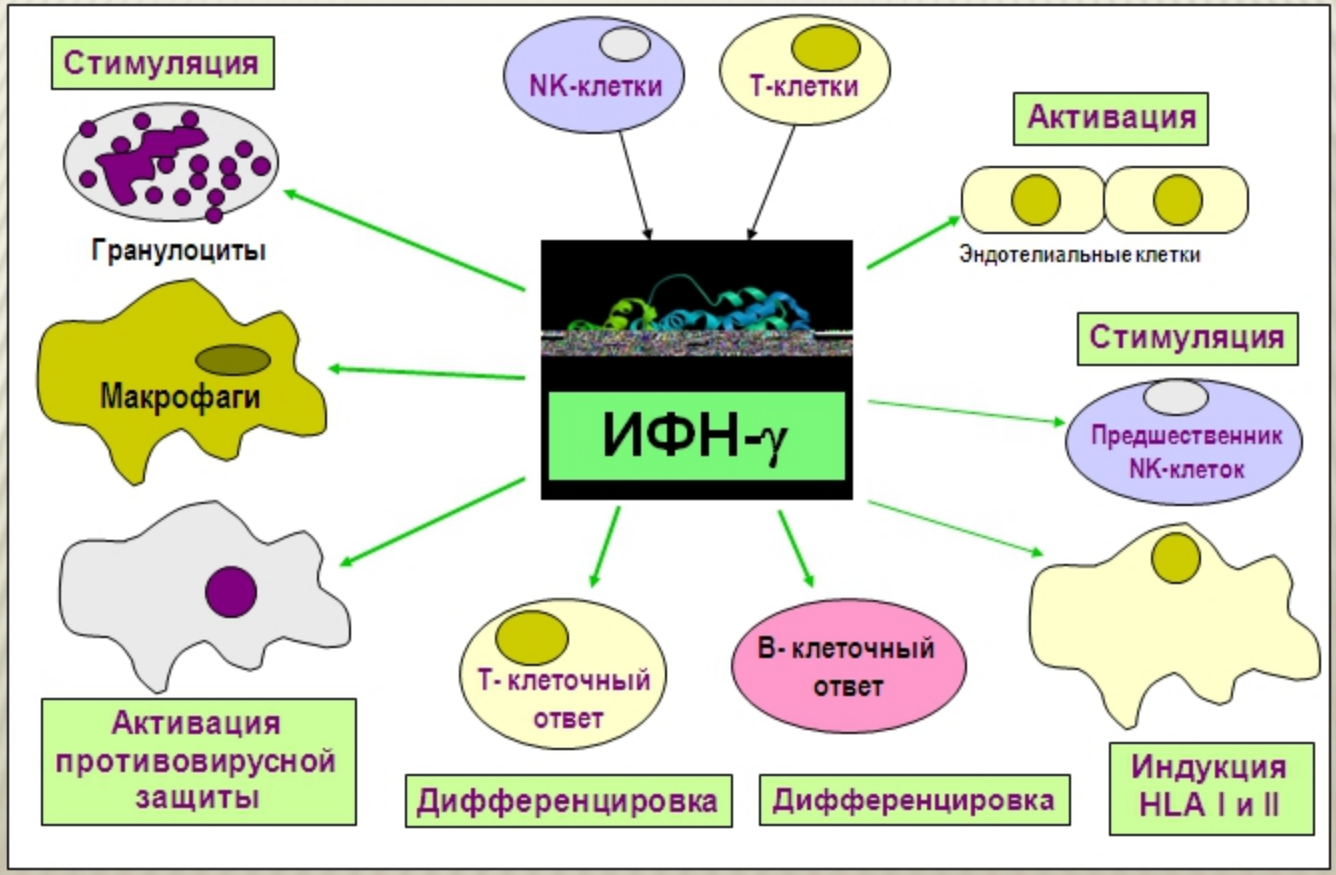
Продукция интерферона-γ

- Клетками-продуцентами эндогенного интерферона-γ являются Т-лимфоциты (CD4, CD8), натуральные киллеры (CD16, CD56), В-лимфоциты, а также моноциты, макрофаги и дендритные клетки;
- Секреция интерферона-γ натуральными киллерами и АПК играет ключевую роль на ранних этапах защиты организма от инфекции, в то время как Т-лимфоциты являются главным источником интерферона-γ уже на этапе развития адаптивного иммунного ответа;

«Иммунный интерферон»

- Интерферона-γ участвует как в неспецифических, так и в специфических реакциях иммунной защиты;
- Является одним из ключевых провоспалительных цитокинов, определяющих «выбор» пути развития иммунного ответа;
- Интерферон-γ кодируется единственным геном, локализованным на 12 хромосоме и впервые обнаруженным в CD4+, CD8+ -лимфоцитах.

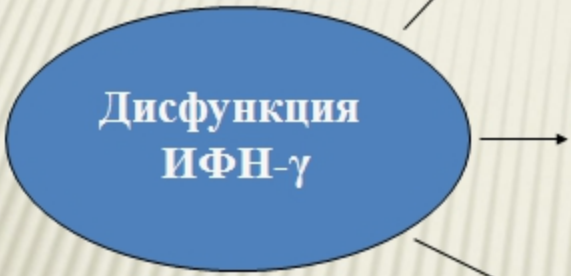
ИФН-γ - полипотентный иммуноцитокин



Биологические эффекты ИФН-γ

Действие	Эффект	Механизм действия	Клетки
Антивирусное	Ингибирование вирусной репликации	Индукция протеинкиназы и Mx1 белка	Большинство клеток
Антимикробное	Выработка макрофагами цитокинов, вызывающих гибель микробов	Повышение продукции NO-синтетазы и активация оксидативных процессов	Большинство клеток
Специфический (адаптивный) иммунитет	Активация защитных механизмов	Индукция антигенов МНС II класса	Большинство клеток
Врожденный (естественный) иммунитет	Активация защитных механизмов	Повышение продукции IL-1, GSF, TNF; Стимуляция предшественников NK-клеток; Снижение продукции IL-4	Макрофаги, Т-лимфоциты
Адгезия	Повышение клеточного «сцепления»	Ингибирование синтеза коллагена, стимуляция синтеза фибронектина	Эндотелиальные клетки, Фибробласты, Макрофаги

Дисфункция ИФН-γ



1. Аутоиммунная патология:
   Системная красная волчанка
   Рассеянный склероз
   Сахарный диабет 1-го типа

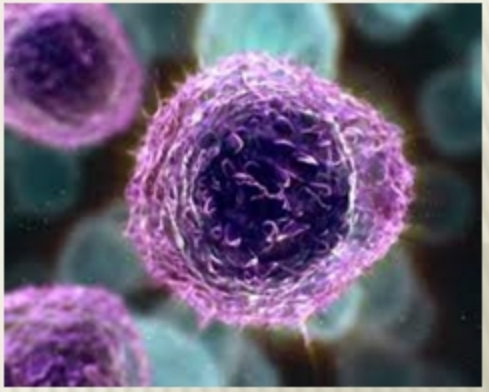
2. Риск возникновения опухолей

3. Риск развития инфекционных заболеваний

ИФН-γ и вирусные инфекции

- При вирусной инфекции ИФН-γ изменяет поверхности клеточной мембраны, что может приводить к нарушению прикрепления и проникновения вируса в клетку;
- ИФН-γ усиливает в клетке синтез фермента олигоаденилатсинтетазы. Олигоаденилатные полимеры активируют эндогенную эндонуклеазу, вызывающую разрушение мРНК и рРНК, нарушая внутриклеточный синтез вирусов;
- ИФН-γ усиливает образование фермента протеинкиназы, вследствие чего подавляется белковый синтез.

- **ИФН-γ и цитокины (IL-2, IL-12, TNF-α) определяют резистентность организма к вирусным инфекциям, участвуя в становлении цитотоксического ответа на ранних стадиях инфекции;**



- **Синтез ИФН-γ вызывает эффекты, направленные на нейтрализацию внутриклеточных вирусных и бактериальных антигенов;**
- **ИФН-γ является одним из факторов дифференцировки В-клеток. Он может либо усиливать, либо подавлять В-клеточный иммунный ответ, на поздних стадиях ИФН-γ усиливает секрецию иммуноглобулинов.**

Рекомбинантный ИФН-γ

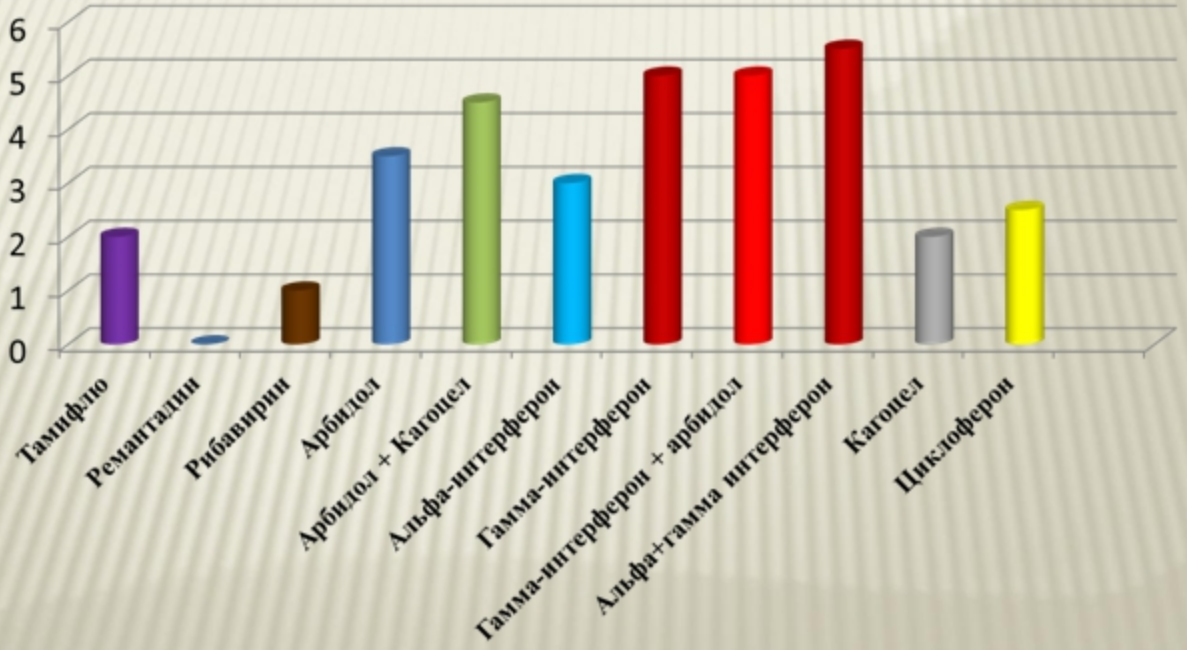
- **ИНГАРОН®** - рекомбинантный интерферон гамма человека (Россия);
- **Actimmune** – рекомбинантный интерферон гамма-1b (США);
- **IMUKIN** - рекомбинантный интерферон гамма (Boehringer Ingelheim International GmbH, Germany).

- **«Ингарон» – рекомбинантный интерферон гамма человека;**

- **Получен микробиологическим синтезом в рекомбинантном штамме Echerichia coli и очищен колоночной хроматографией.**

Вирусингибирующая активность (ΔlgID50) препарата «Ингарон» in vitro

(А/Калифорния/07/09 (H1N1)swl, MDCK, Vero и A459)



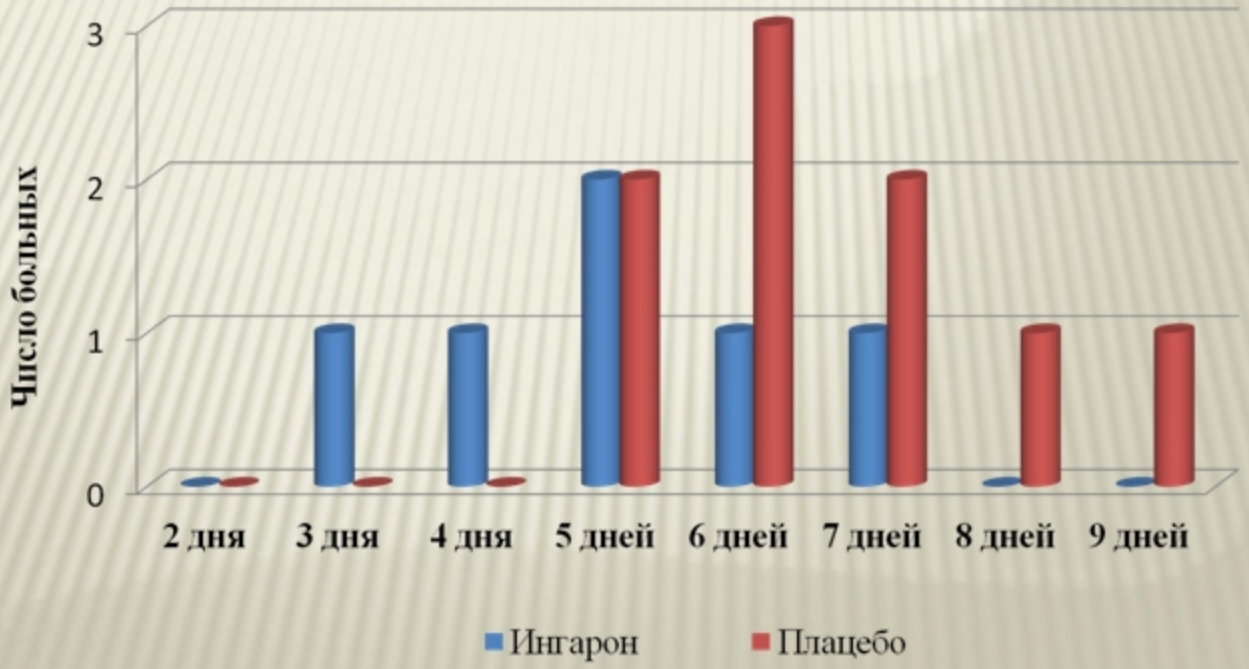
Зарубаев В.В., НИИ гриппа МЗ РФ, 2009

Эффективность препарата «Ингарон» в профилактике гриппа и ОРВИ у взрослых

(«Ингарон» 2-3 капли №5, n=107 / контрольная группа n=103)

- **Хорошая переносимость, нежелательных явлений, аллергических реакций отмечено не было;**
- **Число заболевших ОРВИ в период приема препарата в основной группе было в 2,2 раза меньше, чем в контрольной ($p<0,05$);**
- **Показатель заболеваемости ОРВИ в течение 1 месяца после приема препарата в основной группе был в 1,9 раз меньше (n=6), чем в контрольной (n=9) ($p>0,05$);**
- **Среди заболевших ОРВИ, у пациентов основной группы в 1,9 раз реже возникали осложнения, быстрее купировалась лихорадочная реакция.**

Продолжительность течения неосложненных форм гриппа и ОРВИ у лиц, получавших препарат «Ингарон» с целью профилактики



Ерофеева М.К., НИИ гриппа , 2009

Эффективность препарата «Ингарон» в терапии гриппа и ОРВИ у взрослых

(«Ингарон» 2-3 капли №5, n=90 / контрольная группа n=65)

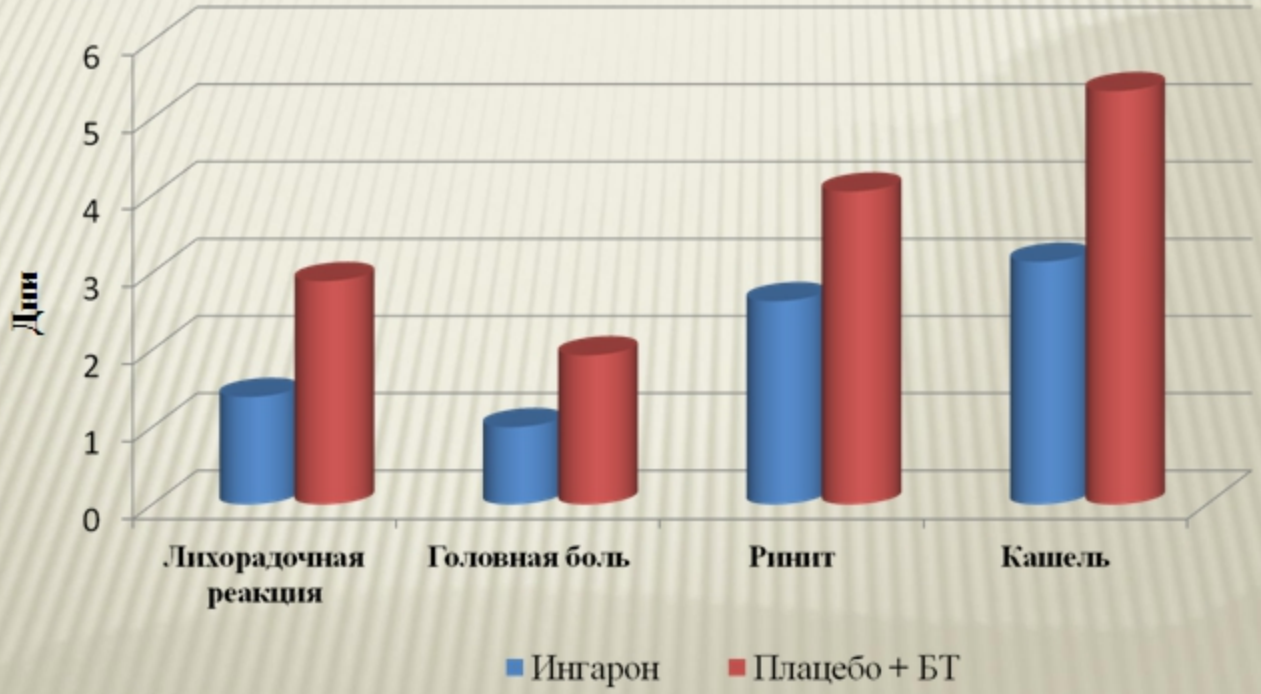
- **Мужчины и женщины в возрасте от 18 до 60 лет;**
- **Наличие клинической симптоматики гриппа;**
- **Ранние сроки заболевания (1-2 день болезни);**
- **Основная группа (n=90):**

  56 мужчин, 34 женщины, средний возраст 31,9±9,2 лет, средняя масса тела 66,8±8,6
- **Контрольная группа (n=65):**

  39 мужчин, 26 женщины, средний возраст 29,4±4,5 лет, средняя масса тела 75,8±12,1

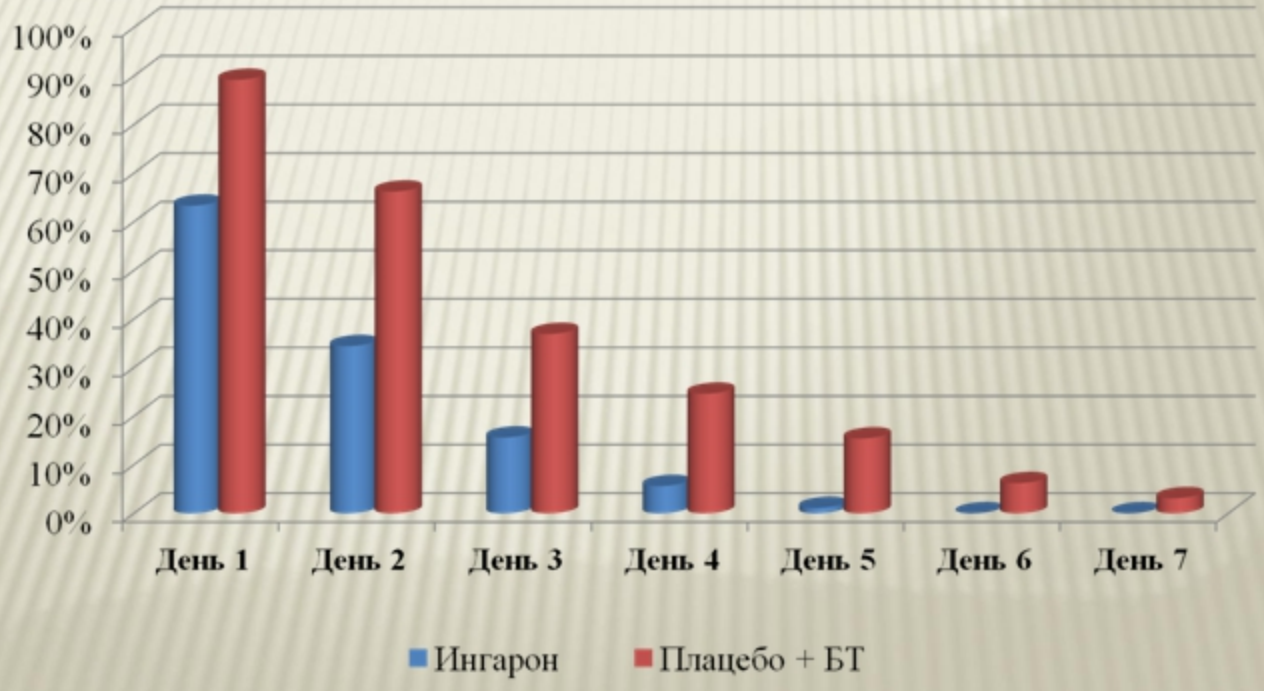
Инфекционные агенты: аденовирусная, РС-вирусная инфекции, парагрипп, грипп (H3N2).

Продолжительность клинических симптомов в зависимости от вида терапии



Динамика температурной реакции в зависимости от вида терапии

(процент больных с температурой тела > 37,0 °С)



Эффективность препарата «Ингарон» в терапии гриппа и ОРВИ у взрослых

- Хорошая переносимость, нежелательных явлений, аллергических реакций отмечено не было;
- У пациентов основной группы длительность болезни была меньше, чем у пациентов контрольной группы ($p<0,05$): длительность лихорадки в 1,7 раз меньше, других симптомов интоксикации в 2 раза меньше;
- Сроки пребывания в стационаре (и сроки временной нетрудоспособности) у пациентов основной группы были статистически значимо меньше, чем у пациентов контрольной группы.

Заключение

- Вирус гриппа и других ОРВИ обладают различными стратегиями избегания иммунного ответа хозяина;
- Интраназальное применение препарата «Ингарон» с профилактической целью безопасно и может способствовать снижению частоты возникновения ОРВИ, что позволяет рекомендовать его для профилактики гриппа и ОРВИ в эпидемический период;
- Интраназальное применение препарата «Ингарон» с лечебной целью безопасно и терапевтически эффективно, что позволяет рекомендовать его для лечения гриппа и ОРВИ в первые часы/дни заболевания.

Благодарю за ВНИМАНИЕ!