



Современные подходы к химиопрофилактике и лечению гриппа и ОРВИ

Д.А. Лиознов

Заместитель директора, НИИ гриппа им. А.А. Смородинцева, Санкт-Петербург
Заведующий кафедрой инфекционных болезней и эпидемиологии, ПСПбГМУ им. И.П. Павлова

Грипп – социально значимое заболевание



**Всемирная
организация здравоохранения**

20, AVENUE APPIA – CH-1211 GENEVA 27 – SWITZERLAND – TEL CENTRAL +41 22 791 2111 – FAX CENTRAL +41 22 791 3111 – WWW.WHO.INT

Глобальная стратегия по гриппу на 2019–2030 гг.

Грипп – серьезная угроза здоровью глобального масштаба, которая затрагивает все страны: по оценкам, ежегодно во всем мире регистрируется миллиард случаев заболевания, 3-5 миллионов тяжелых случаев и 290 000–650 000 случаев смерти из-за вызванного гриппом нарушения дыхательной функции. В сегодняшнем тесно взаимосвязанном мире следующая пандемия гриппа обязательно произойдет, вопрос лишь в том, *когда* это случится, при этом многие эксперты считают, что тяжелая пандемия может стать глобальной катастрофой с далеко идущими последствиями.

**Ежегодно погибает
290 000 – 650 000
человек**

Только от респираторных осложнений, ассоциированных с гриппом:

0,1 – 6,4 на 100 тыс. людей в возрасте до 65 лет

2,9 – 44,0 на 100 тыс. людей в возрасте 65–74 лет

17,9 – 223,5 на 100 тыс. людей в возрасте 75 лет и старше

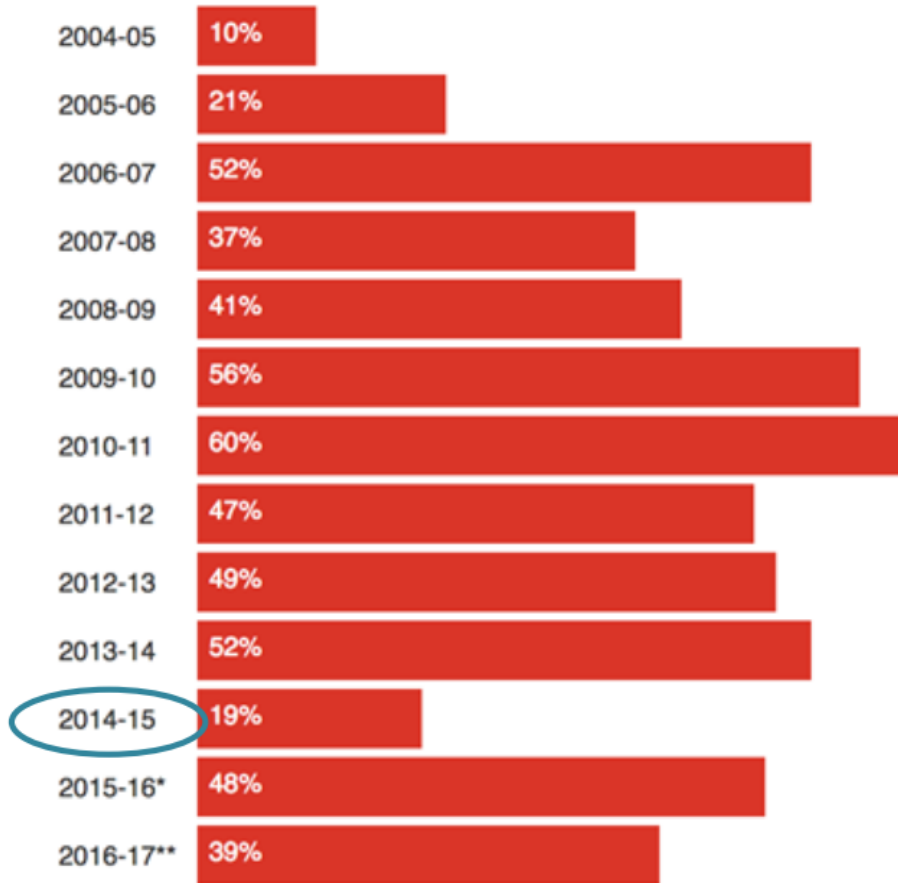
Среди детей до 5 лет – **9 243 – 105 690 человек** (данные по 92 странам)

Летальность от гриппа недооценивается

- Глобальная оценка показывает, что регистрируемый уровень летальности, ассоциированной только с респираторными осложнениями гриппа, значительно недооценен.
- Необходимо учитывать и другие осложнения перенесенного гриппа – и так называемую отсроченную смерть или смерть, обусловленную гриппом.

Прямое действие	Отставленное действие
Интоксикация	Осложнения со стороны дыхательной системы
Истощение иммунной системы	Осложнения со стороны сердечно-сосудистой системы
	Метаболические нарушения

Эффективность гриппозных вакцин варьирует от сезона к сезону



*Estimate from Nov 2, 2015-April 15, 2016.

**Interim estimate from April 20, 2016-April 9, 2017.

США, 2004-2017 гг.

В случае соответствия штаммового состава вакцины циркулирующим вирусам гриппа, эффективность вакцин составляет **от 40 до 60%**, что ниже, чем для большинства лицензированных вакцин против других инфекций (CDC)

Современные вакцины против сезонного гриппа, как правило, лучше работают против вирусов гриппа А (H1N1) и В, и обеспечивают более низкую защиту от вирусов гриппа А (H3N2).

Группы риска по развитию осложнений

- ✓ Пожилые люди старше 65 лет
 - ✓ Пациенты, страдающие хроническими заболеваниями сердечно-сосудистой системы, органов дыхания, эндокринной системы, неврологическими, гематологическими заболеваниями
 - ✓ Пациенты с ожирением (ИМТ ≥ 40)
-
- ✓ Новорожденные и дети раннего возраста, особенно младше двух лет
 - ✓ Постояльцы домов престарелых и других учреждений длительного ухода
 - ✓ Беременные или женщины в послеродовом периоде (2 недели после родов)
 - ✓ Пациенты младше 18 лет, длительно принимающие ацетилсалициловую кислоту
 - ✓ Пациенты с иммуносупрессивными состояниями, в том числе, вызванными применением препаратов и ВИЧ-инфекцией
- ! Грипп может протекать в тяжелой или осложненной форме у любого пациента.

Принципы терапии гриппа

Этиотропная терапия

Патогенетическая терапия

Симптоматическое лечение

Высокая скорость репликации вируса объясняет короткий инкубационный период - 1-2 суток.

При попадании в верхние дыхательные пути одной вирусной частицы уже через 8 часов количество инфекционного потомства достигает 10^3 , концу первых суток - 10^{23} .

Виремия

Активация системы протеолиза

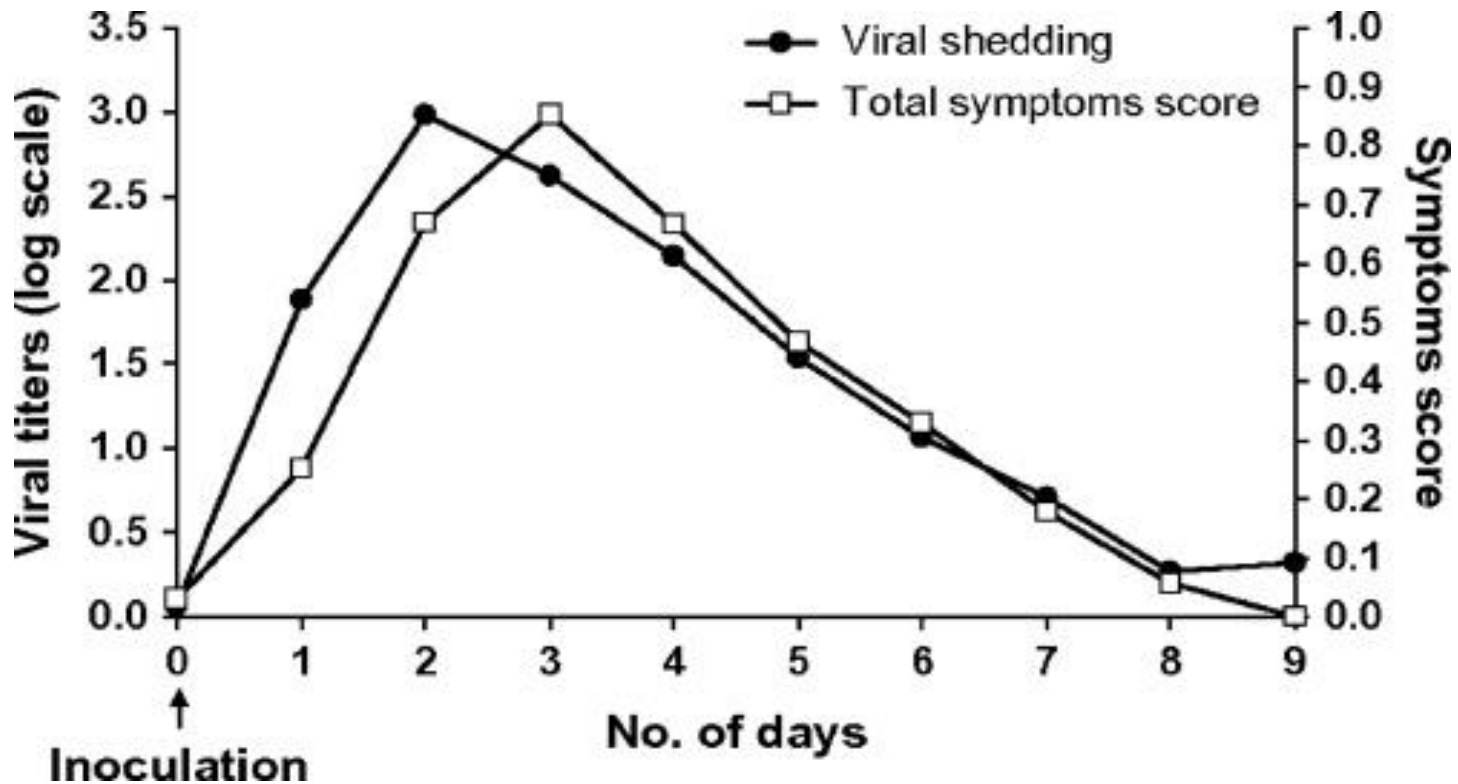
Повреждение эндотелия капилляров, повышение проницаемости сосудов, кровоизлияния

Лейкопения

Присоединение осложнений

...

Зависимость тяжести клинических симптомов от титра вируса



1. Sues T, Remschmidt C, Schink SB, et al. Comparison of shedding characteristics of seasonal influenza virus (sub)types and influenza A(H1N1)pdm09; Germany, 2007-2011. PLoS One. 2012;7(12):e51653.

2. Carrat, F., Vergu, E., Ferguson, N., Lemaître, M., Cauchemez, S., Leach, S., & Valleron, A. (2008). Time Lines of Infection and Disease in Human Influenza: A Review of Volunteer Challenge Studies American Journal of Epidemiology, 167 (7), 775-785.

ВОЗ рекомендует для лечения гриппа применение этиотропных химиопрепаратов, блокирующих репликацию вируса

- Противовирусная терапия (ПВТ) должна начинаться до получения результатов лабораторной верификации диагноза.
- **Преимущества ПВТ:** снижение риска развития осложнений, укорочение периода лихорадки и других симптомов (КЛИНИЧЕСКИ ДОКАЗАНО!)

Даже при позднем начале,
ПВТ полезна у пациентов с тяжелыми
формами или осложненным течением!

Этиотропные противовирусные препараты с доказанной активностью

✓ **МНН: осельтамивир**
ингибитор нейраминидазы вируса гриппа



✓ **МНН: занамавир**
ингибитор нейраминидазы вируса гриппа



✓ **МНН: умифеновир**
ингибитор слияния вируса с клеткой



✓ **МНН: риамиловир**
ингибитор синтеза вирусных РНК и репликации геномных фрагментов



Рекомендованы ВОЗ

Включены в Клинические рекомендации «Грипп у взрослых» МЗ РФ

Препараты, не зарегистрированные в РФ

- Перамивир (Рапиваб)

взрослые и дети старше 13 лет - в/в 600 мг однократно
дети 2-12 лет – 12 мг/кг однократно

- Балоксавир марбоксил (Ксофлюза)

взрослые и дети старше 12 лет (вес больше 80 кг) – 80 мг внутрь однократно
взрослые и дети старше 12 лет (вес 40-80 кг) – 40 мг внутрь однократно

- Laninamivir octanoate

взрослые 40 мг ингаляционно однократно





Критерии «обязательного» начала противовирусной терапии взрослым и детям с подтвержденным гриппом или с подозрением на инфекцию, независимо от истории вакцинации против гриппа:

- Лица любого возраста, госпитализированные с гриппом, независимо от продолжительности заболевания до госпитализации.
- Амбулаторные пациенты любого возраста с тяжелым или прогрессирующим заболеванием, независимо от продолжительности заболевания.
- Амбулаторные больные с высоким риском осложнений от гриппа, в том числе с хроническими заболеваниями и иммунодефицитными состояниями.
- Дети младше 2 лет и взрослые ≥ 65 лет.
- Беременные и женщины в течение 2 недель после родов.



Критерии «возможного» начала противовирусной терапии взрослым и детям, которые не подвержены высокому риску осложнений гриппа, с подтвержденным гриппом или с подозрением на инфекцию, независимо от истории вакцинации против гриппа:

- Амбулаторные больные с заболеванием ≤ 2 дней.
- Амбулаторные больные, являющиеся контактами с лицами, которые подвержены высокому риску развития осложнений гриппа, особенно с тяжелым иммунодефицитом.
- Медицинские работники с симптомами заболевания, которые ухаживают за пациентами с высоким риском развития осложнений гриппа, особенно с серьезным иммунодефицитом.

Принципы выбора препарата для лечения гриппа

- Начинать лечение как можно раньше с назначения противовирусного препарата прямого действия
- Пациенты с тяжелым и/или осложненным течением заболевания, соответствующим клинике гриппа, должны получать ингибиторы нейраминидазы:
 - в максимально ранние сроки
 - независимо от наличия сопутствующих патологических состояний
 - даже если время, прошедшее после появления симптомов >48 часов.
- При необходимости и возможности начинать лечение до госпитализации.
- Назначение иммуномодулирующих препаратов не может заменить противовирусные препараты.
 - При необходимости/желании, могут применяться в качестве препаратов для профилактики.

Химиопрофилактика гриппа



- ХП не заменяет вакцинацию против гриппа
- Применение медикаментозных средств для профилактики гриппа и других ОРЗ является вспомогательным методом предупреждения заболевания

Профилактика противовирусными препаратами

Взрослые

- **Осельтамивир**
1 капсула (75 мг) 1 раз в сутки в течение 7 дней
- **Занамавир** — порошок для ингаляционного применения через дискхалер
2 ингаляции 1 раза в сутки в течение 7 дней
- **Умифеновир**
200 мг один раз в день в течение 10–14 дней

Профилактика противовирусными препаратами

Дети

- **Осельтамивир** (3-8 лет)
вес < 15 кг - 1 капсула (30 мг) 1 раз в сутки в течение 7 дней
вес 15-23 кг - 1 капсула (45 мг) 1 раз в сутки в течение 7 дней
вес 23-40 кг - 2 капсула (30 мг) 1 раз в сутки в течение 7 дней
- **Занамавир** (старше 5 лет)
2 ингаляции 1 раза в сутки в течение 7 дней
- **Умифеновир**
от 2 до 6 лет – 50 мг один раз в день в течение 10–14 дней
от 6 до 12 лет – 100 мг один раз в день в течение 10–14 дней
старше 12 лет – 200 мг один раз в день в течение 10–14 дней



Клиническое течение гриппа в зависимости от проведения химиопрофилактики (модель)



- Химиопрофилактика гриппа ингибиторами нейраминидазы (осельтамивир, занамивир) рекомендуется в особых случаях в связи с **риском возникновения устойчивости возбудителя**
- Прежде всего, лицам с риском развития осложненных форм заболевания, имевшим контакт с больным гриппом (подтвержденным лабораторно) или подозрением на грипп

Группы риска:

- люди в возрасте 65 лет и старше;
- дети в возрасте до 2 лет;
- беременные (и женщины в течение двух недель после родов);
- постояльцы домов престарелых или других учреждений интернатного типа;
- больные хроническими заболеваниями (хронические респираторные заболевания, в т. ч. астма);
- хронические заболевания сердца, почек, печени или неврологические заболевания; сахарный диабет; гемоглобинопатии; иммуносупрессии; ожирение (ИМТ ≥ 40), и др.)

Не рекомендуется:



- **Сезонная (доконтактная) профилактика гриппа** - прием противовирусных препаратов в течение определенного периода или всего эпидемического сезона.
 - Эффективность сезонной химиопрофилактики гриппа в условиях отсутствия вакцин или наличия противопоказаний к их применению показана в ряде клинических исследований
 - Однако, эффективность такого подхода в условиях реальной клинической практики не установлена

- **Обосновано** проведение химиопрофилактики в эпидемический сезон в течение 2-х недель после вакцинации против гриппа до развития протективного иммунного ответа

- **Возможно** проведение ХП:

- после контакта с больным гриппом:
 - лицам с выраженным иммунодефицитом или с риском не ответа на вакцинацию вследствие приема иммуносупрессивной терапии
 - непривитым с высоким риском развития осложнений гриппа
- в эпидемических очагах в учреждениях долгосрочного ухода, домах- престарелых и т.п.

- **Постконтактная профилактика** рекомендована в первые 48 часов после контакта с больным гриппом, подтвержденным лабораторно, или человеком с подозрением на инфекцию
- Контакт считается заразными (опасным) во временном интервале между 24 часами до начала клинических проявлений гриппа у больного и до их окончания
- Противовирусные препараты следует принимать ежедневно в течение всего периода контакта с больным гриппом и в течение 7 дней после последнего контакта с ним

Альтернатива ХП –

наблюдение и раннее начало противовирусной терапии в случае появления лихорадки и/или симптомов поражения респираторного тракта после подозрительного контакта

Интерфероны и их индукторы

- Вирусы обладают способностью угнетать выработку ИФН инфицированными клетками, что способствует прогрессированию инфекции.
- Указанный факт послужил основанием для использования препаратов ИФН в лечении и профилактике гриппа и ОРВИ, а в последующем — для применения с этой целью **индукторов интерферонов**.



IFN- λ prevents influenza virus spread from the upper airways to the lungs and limits virus transmission

Jonas Klinkhammer^{1,2†}, Daniel Schnepf^{1,3†}, Liang Ye¹, Marilena Schwaderlapp¹, Hans Henrik Gad⁴, Rune Hartmann⁴, Dominique Garcin⁵, Tanel Mahlaköiv^{1‡}, Peter Staeheli^{1,6*}

¹Institute of Virology, Medical Center, University of Freiburg, Freiburg, Germany; ²MOTI-VATE Graduate School, Medical Center, University of Freiburg, Freiburg, Germany; ³Spemann Graduate School of Biology and Medicine (SGBM), Albert Ludwigs University Freiburg, Freiburg, Germany; ⁴Department of Molecular Biology and Genetics, Aarhus University, Aarhus, Denmark; ⁵Department of Microbiology and Molecular Medicine, University of Geneva, Geneva, Switzerland; ⁶Faculty of Medicine, University of Freiburg, Freiburg, Germany

- Для неспецифической профилактики гриппа могут использоваться другие препараты с доказанной профилактической эффективностью, разрешенные к применению в установленном порядке на территории Российской Федерации

Клинические рекомендации Минздрав России

- **Грипп у взрослых.** (2017 г.)

Международная ассоциация специалистов в области инфекций

- **Грипп у детей.** (2017 г.)

Ассоциация врачей инфекционистов Санкт-Петербурга и Ленинградской области, Евро-Азиатское общество по инфекционным болезням

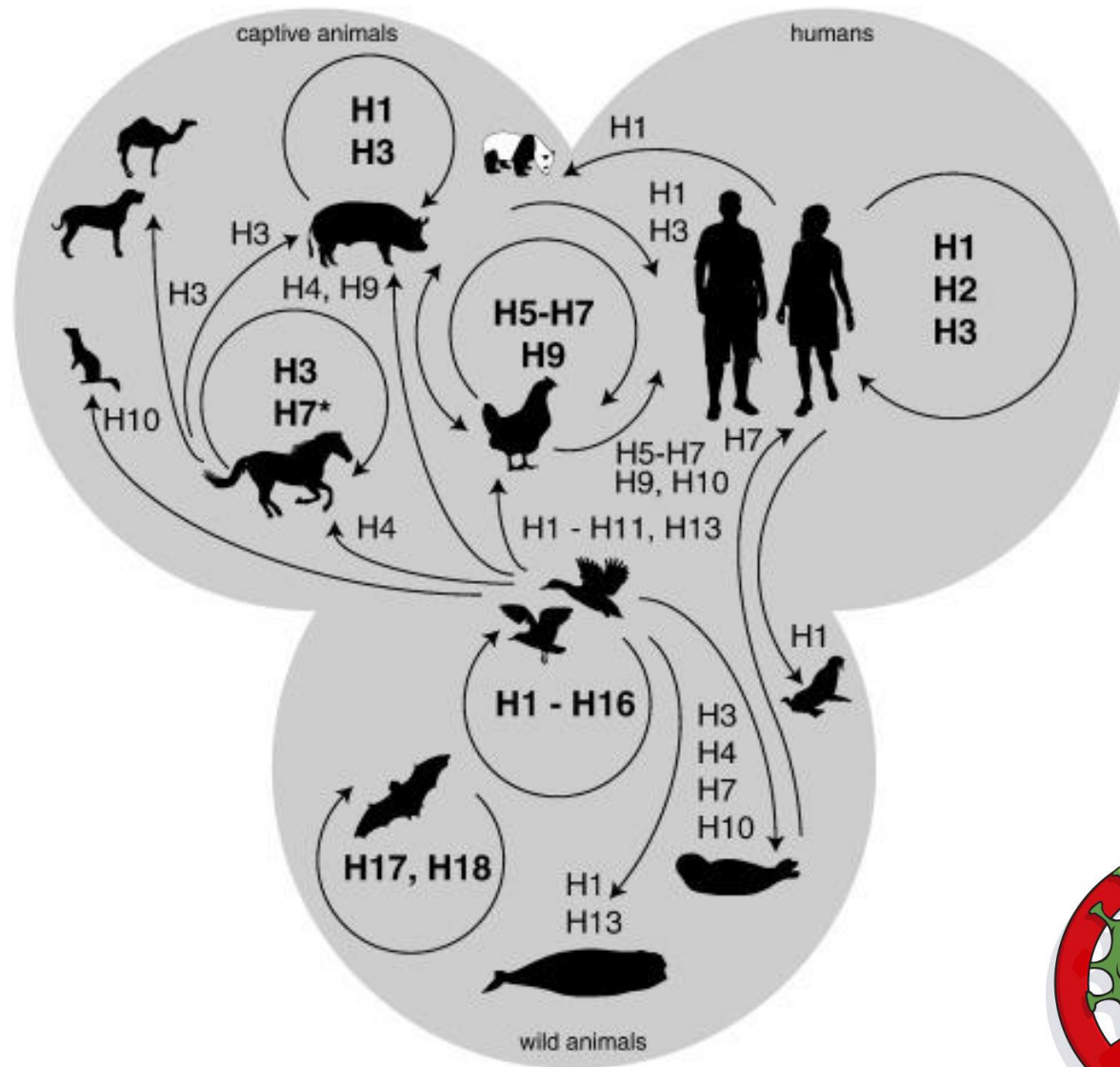
- **Острая респираторная вирусная инфекция (ОРВИ) у детей** (2016 г.)

Союз педиатров России



www.cr.rosminzdrav.ru





Благодарю за внимание!

