



ОСНОВАН В 1993 ГОДУ

р е ц е н з и р у е м ы й ж у р н а л

ФАРМАТЕКА

д л я п р а к т и к у ю щ и х в р а ч е й

ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЙ ПРАКТИКУМ

bionika-media bionika-media bionika-media bionika-media bionika-media



20 [313]
2015



bionika-media bionika-media bionika-media bionika-media bionika-media

**ИНФЕКЦИИ,
ПЕРЕДАВАЕМЫЕ
ПОЛОВЫМ ПУТЕМ
ВИРУСНОЙ ЭТИОЛОГИИ:
КЛИНИЧЕСКАЯ
ХАРАКТЕРИСТИКА
И ВОЗМОЖНОСТИ
ТЕРАПИИ**

bionika-media bionika-media bionika-media bionika-media bionika-media

ИНФЕКЦИИ, ПЕРЕДАВАЕМЫЕ ПОЛОВЫМ ПУТЕМ ВИРУСНОЙ ЭТИОЛОГИИ: КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА И ВОЗМОЖНОСТИ ТЕРАПИИ

М.Р. Рахматулина

ФГБУ «Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии» Минздрава России, Москва

В статье освещены современные представления о вирусных инфекциях, передаваемых половым путем (ИППП), описаны их клинические проявления и подходы к терапии заболеваний. Обсуждаются вопросы применения интерферонов в комплексной терапии вирусных ИППП. Патогенетически обоснованы преимущества интерферона- γ перед другими интерферонами. Представлены результаты изучения клинической эффективности Ингарона (интерферона- γ) в терапии аногенитальной герпетической вирусной инфекции и аногенитальных (венерических) бородавок.

Ключевые слова: генитальный герпес, аногенитальные (венерические) бородавки, терапия, интерфероны, интерферон- γ , Ингарон

The article highlights the current understanding of sexually transmitted infections of viral etiology (STIs), describes their clinical manifestations and approaches to the treatment. The application of interferons in the treatment of viral STIs is discussed. Benefits of interferon- γ over other interferons are pathogenetically substantiated. The results of the evaluation of the clinical efficacy of Ingaron (IFN- γ) in the treatment of anogenital herpes virus infection and anogenital (venereal) warts are presented.

Key words: genital herpes, anogenital (venereal) warts, therapy, interferons, interferon- γ , Ingaron

Согласно Международной классификации болезней 10-го пересмотра, к инфекциям, передаваемым половым путем (ИППП) вирусной этиологии, относятся аногенитальная герпетическая вирусная инфекция и аногенитальные венерические бородавки.

Аногенитальная герпетическая вирусная инфекция (генитальный герпес – ГГ) – хроническое рецидивирующее вирусное заболевание, передающееся преимущественно половым путем, которое вызывается вирусом простого герпеса (ВПГ) II или I типа и является наиболее распространенным эрозивно-язвенным заболеванием гениталий.

Ежегодно ГГ заболевают около 500 тыс. человек, а частота инфицирования ВПГ II типа составляет 5,1 на 100 человек в год. В Российской Федерации показатели заболеваемости ГГ в 2014 г. составили 14,2 случая на 100 тыс. населения, однако у большинства больных инфекция остается нераспознанной вследствие асимптомного течения и частых субклинических форм.

Тяжесть и продолжительность клинических проявлений при первом эпизоде ГГ более выражены, чем при рецидивах заболевания: симптомокомплекс характеризуется наличием болезненных высыпаний в области половых

органов и/или перианальной области, зудом/болью и парестезиями в области поражения, болезненностью во время половых контактов; при локализации высыпаний в области уретры – зудом, жжением, болезненностью при мочеиспускании; при вагинальной локализации высыпаний – слизистогнойными выделениями из половых путей. Нередко появление высыпаний сопровождается общими симптомами интоксикации (повышением температуры тела, головной болью, тошнотой, недомоганием, миалгией, нарушением сна) [1].

При манифестной (типичной) форме ГГ объективно определяется гиперемия и отечность кожных покровов и слизистых оболочек в области поражения, единичные или множественные везикулезные элементы полициклической фестончатой формы с прозрачным содержимым, нередко билатеральные на гиперемированном основании. После вскрытия везикулезных элементов образуются поверхностные, покрытые сероватым налетом эрозии размером 2–4 мм соответственно числу бывших пузырьков или сплошная эрозия с гладким дном и неподрытыми краями, окруженная ярко-красным ободком.

К атипичным проявлениям ГГ относятся:

- гиперемия и отечность области поражения в отсутствие патологических высыпаний;
- рецидивирующие трещины слизистой оболочки наружных половых органов, которые самостоятельно эпителизируются в течение 4–5 дней;
- единичные или множественные везикулезные элементы с геморрагическим содержимым (геморрагическая форма);
- очаги поражения в виде зудящего пятна или папулы, разрешающихся за 1–3 дня (абортивная форма);
- кратковременное появление на слизистой оболочке наружных половых органов поверхностных трещинок, сопровождающихся незначительным зудом (субклиническая форма) [2].

В связи с пожизненной персистенцией ВПГ в организме инфицированного человека основными задачами лечения ГГ служат уменьшение тяжести и продолжительности клинических проявлений инфекции и максимально возможное удлинение периода ремиссии. Согласно российским и зарубежным рекомендациям по ведению больных ГГ, при числе рецидивов за год не более 6 проводится эпизодическая терапия заболевания аналогами нуклеозидов в момент конкретного обостре-

ния; если число рецидивов превышает 6 за год, супрессивная терапия продолжается не менее полугода [3].

Папилломавирусная инфекция (ПВИ) урогенитального тракта, клиническим проявлением которой служат аногенитальные (венерические) бородавки, также широко распространена среди лиц репродуктивного возраста. Официальная регистрация манифестных проявлений ПВИ начата с 1993 г., согласно Приказу Минздрава Российской Федерации № 286 от 07.12.1993, а также регламентирована приказом Росстата № 520 от 29.12.201. По данным официальной государственной статистики Российской Федерации, показатели заболеваемости аногенитальными бородавками (АГБ) в 2014 г. составили 21,8 на 100 тыс. населения. Однако этот показатель не отражает истинных масштабов инфицированности населения вирусами папилломы человека (ВПЧ), т.к. не регистрируются субклинические и латентные формы инфекции [4].

АГБ представляют собой экзофитные и эндофитные разрастания на коже и слизистых оболочках наружных половых органов, уретры, влагалища, шейки матки, перианальной области. У пациентов с клиническими проявлениями ПВИ выявляются ВПЧ как низкого, так и высокого онкогенного риска, последние, по данным отечественных и зарубежных ученых, могут быть ассоциированы с интраэпителиальной неоплазией и раком наружных половых органов, шейки матки, анальной области, а также кожи и гортани [5, 6].

К клиническим проявлениям АГБ относятся одиночные или множественные образования в виде папул, папиллом, пятен на кожных покровах и слизистых оболочках наружных половых органов, нередко сопровождающиеся зудом и парестезиями в области поражения, болезненностью во время половых контактов, при локализации высыпаний в области уретры — зудом, жжением, болезненностью при мочеиспускании, а также болезненными трещинами и кровоточивостью кожных покровов и слизистых оболочек в местах поражения.

Основным направлением в лечении АГБ остается их деструкция. Однако вне зависимости от применяемого метода деструкции АГБ у 20–30% пациентов могут развиваться новые поражения на границе между иссеченными и внешне здоровыми тканями или в других местах.

Поскольку любое обострение вирусных ИППП связано с неблагоприятными изменениями иммунного статуса, при лечении рецидивирующих форм заболеваний обоснованно применение иммунотерапии, включающей интерфероны или стимуляторы их эндогенного образования [7].

Интерфероны (ИФН) — мультигенное семейство индуцибельных цитокинов, обладающих разнообразными функциями (противовирусным, антипролиферативным, противоопухолевым и иммуномодулирующим). ИФН обычно группируют в два типа [8]. Тип I ИФН, также известный как вирусный ИФН, включает ИФН- α (лейкоцитарный), ИФН- β (фибробластный) и ИФН- ω . Тип II ИФН, известный как иммунный, включает ИФН- γ . Вирусные ИФН индуцируются в процессе вирусной инфекции, а синтез ИФН II типа ИФН- γ индуцируется митогенными или антигенными стимулами. Большинство типов вирусинфицированных клеток способно синтезировать ИФН- α/β в клеточной культуре. В противоположность ИФН- γ синтезируется только некоторыми клетками иммунной системы, включая естественные киллерные (НК) клетки, CD4 Th1-клетки и CD8 цитотоксические супрессорные клетки [9].

При том что ИФН- γ обладает уникальными иммунорегулирующими действиями, особенно важными во врожденном ответе хозяина на микробные инфекции, он также играет роль в защите против вирусной инфекции, особенно в долговременном контроле вирусных инфекций [10]. На уровне отдельных клеток ИФН- γ обладает прямой активностью в отношении вируса простого герпеса, ингибируя экспрессию его ранних генов и в целом репликацию ВПГ. Эта активность проявляется на различных типах клеток и может превосходить антивирусное действие других ИФН.

На уровне организма человека помимо прямого противовирусного действия ИФН- γ способствует удалению вируса и путем других механизмов. Например, через активацию экспрессии гена хемокина RANTES, генов адгезивных молекул ICAM-1 и VCAM-1, играющих ключевую роль в хемоаттракции лейкоцитов в очаг вирусного воспаления и взаимодействию между вирусинфицированными клетками и клетками иммунной системы. Кроме того, ИФН- γ способен вызывать значительную продукцию окиси азота в макрофагах, что играет ключевую роль в антивирусной иммунологической защите.

Ингарон® (ИФН- γ) представляет собой рекомбинантный ИФН- γ человека, полученный микробиологическим синтезом в рекомбинантном штамме *Escherichia coli* и очищенный колоночной хроматографией. Ингарон активирует такие эффекторные функции клеток, как микробоцидность, продукция цитокинов, супероксидных и нитрооксидных радикалов, а также ингибирует В-клеточный ответ, интерлейкин-4, подавляя продукцию иммуноглобулина Е и экспрессию CD23-антигена. Препарат блокирует репликацию вирусных ДНК и РНК, синтез вирусных белков и сборку зрелых вирусных частиц, оказывает цитотоксическое воздействие на вирусинфицированные клетки.

С целью изучения эффективности и безопасности применения препарата Ингарон в терапии вирусных ИППП (аногенитальной герпетической инфекции и АГБ) проведено исследование, в которое были включены 45 пациентов обоего пола в возрасте от 20 до 48 лет, из них 15 пациентов с диагнозом «аногенитальная герпетическая инфекция» (1-я группа) и 30 пациентов с диагнозом «аногенитальные (венерические) бородавки» (2-я группа). У всех пациентов в течение последнего года регистрировалось не менее 4 рецидивов заболевания. Диагнозы были подтверждены результатами исследования методом полимеразной цепной реакции (идентификацией генетического материала инфекционных этиологических агентов). У всех пациентов, включенных в исследование, были исключены сопутствующие ИППП.

Пациенты обеих групп были рандомизированы в подгруппы в зависимости от проводимой терапии: пациентам 1А-подгруппы (n=7) проведена терапия препаратом Ингарон подкожно 500 тыс. МЕ 1 раз в сутки через день на курс 5 инъекций; пациентам 1В-подгруппы (n=8) проведена терапия препаратом Ацикловир 200 мг 5 раз в сутки в течение 5 дней; пациенты 2А-подгруппы (n=15) получали терапию препаратом Ингарон подкожно 100 тыс. МЕ 1 раз в сутки через день на курс 5 инъекций в комбинации с криодеструкцией АГБ; пациентам 2В-подгруппы (n=15) проведена криодеструкция АГБ.

Наблюдение за пациентами с целью оценки эффективности и безопасности терапии продолжалось в течение 100 (для пациентов 2-й группы) и 200 дней (для пациентов 1-й группы).

Согласно результатам проведенного исследования, было установлено, что в терапии аногенитальной герпетической инфекции препарат Ингарон продемонстрировал клиническую эффективность, сопоставимую с таковой при использовании стандартной терапии заболевания: отсутствие субъективных жалоб и объективных клинических проявлений за время наблюдения было установлено у равного числа пациентов, получавших терапию ИНФ-γ и ацикловиром (85,7 и 87,5% соответственно; рис. 1).

В комплексной терапии аногенитальных (венерических) бородавок была установлена достоверно более высокая эффективность комбинированной терапии по сравнению с изолированной деструкцией высыпаний: у больных АГБ эффективность комбинированной терапии (Ингарон+криодеструкция) превышала таковую при использовании только криодеструкции – рецидивы заболевания регистрировались у 6,7% больных после комбинированной терапии, у пациентов группы сравнения этот показатель составил 46,7%. Корреляционной зависимости частоты рецидивов заболевания от типа ВПЧ выявлено не было (рис. 2).

Таким образом, Ингарон (ИНФ-γ) обладает выраженным клиническим эффектом и может быть использован в лечении больных вирусными ИППП, характеризующимися рецидивирующим течением.

Рис. 1. Динамика клинических симптомов аногенитальной герпетической инфекции у пациентов 1А- и 1В-подгрупп (%)

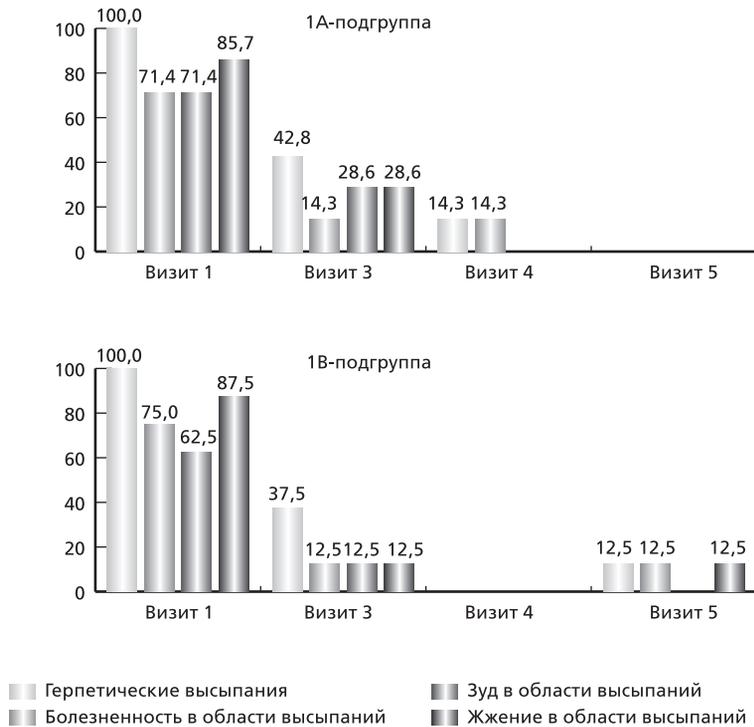
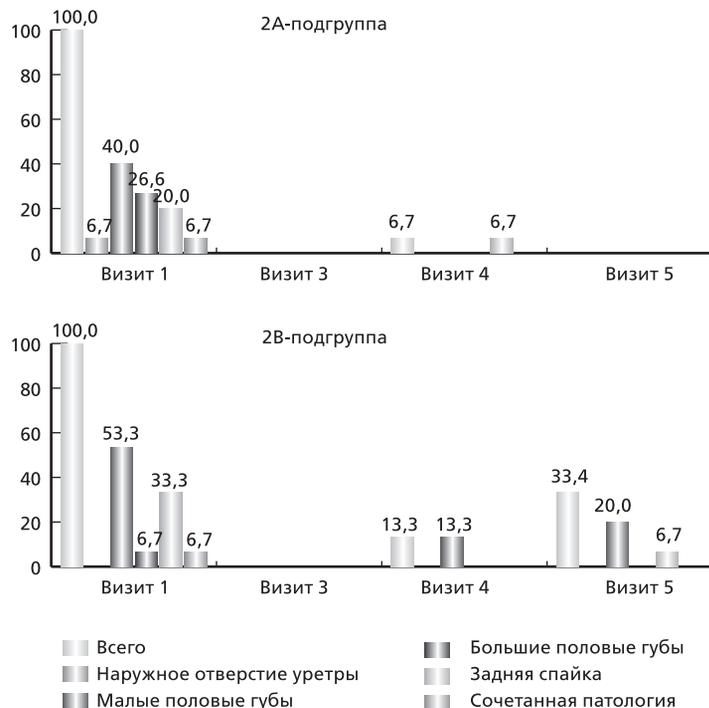


Рис. 2. Динамика клинических симптомов папилломавирусной инфекции у пациенток 2А- и 2В-подгрупп (%)



ЛИТЕРАТУРА

1. Geretti A.M. Genital herpes. *Sex. Transm. Infect.* 2006;82(Suppl. 4):31–4.
2. Перламуртов Ю.Н., Чернова Н.И., Рахматулина М.Р., Соколовский Е.В. Клинические рекомендации по ведению больных генитальным герпесом. 2013; http://193.232.7.120/feml/clinical_ref/0001370965S/HTML/
3. Mertz G.J. Management of genital herpes. Review. *Advan. Experim. Med. Biol.* 1996;394:1–10.
4. Кузнецова Ю.Н., Евстигнеева Н.П., Обоскалова Т.А. Комплексная терапия манифестных проявлений папилломавирусной инфекции урогенитального тракта. Современные проблемы дерматовенерологии, иммунологии и врачебной косметологии. 2009; 3: 27–31.
5. Аполихина И.А., Денисова Е.Д. Лечебные и профилактические аспекты папилломавирусной инфекции гениталий. Эффективная фармакотерапия в акушерстве и гинекологии. 2009; 1:26–8.
6. Zur Hausen H. Papillomaviruses in the causation of human cancer – a brief historical account. *Virology.* 2009;384(2):260–65.
7. Перламуртов Ю.Н., Рахматулина М.Р., Соколовский Е.В., Чернова Н.И. Клинические рекомендации по ведению больных аногенитальными (венерическими) бородавками. 2013. http://193.232.7.120/feml/clinical_ref/0001370952S/HTML/
8. Samuel C.E. Antiviral actions of interferon. Interferon-regulated cellular proteins and their surprisingly selective antiviral activities. *Virology.* 1991;183:1–11.
9. Bach E.A., Aguet M., Schreiber R.D. The IFN gamma receptor: a paradigm for cytokine receptor signaling. *Ann. Rev. Immunol.* 1997;15:563–91.
10. Cantin E., Tanamachi B., Openshaw H. Role for gamma interferon in control of herpes simplex virus type 1 reactivation. *J. Virology.* 1999;73:3418–23.

Информация об авторе:

М.Р. Рахматулина — д.м.н., зам. директора по научно-клинической работе ФГБУ «Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии» Минздрава России, Москва; e-mail: 79096405611@yandex.ru

ИНГАРОН®

РЕКОМБИНАНТНЫЙ ИНТЕРФЕРОН ГАММА

ЕДИНСТВЕННЫЙ В РОССИИ ОРИГИНАЛЬНЫЙ ПРЕПАРАТ НА ОСНОВЕ ИНТЕРФЕРОНА ГАММА ЧЕЛОВЕЧЕСКОГО РЕКОМБИНАНТНОГО

Уникальные свойства Ингарона® доказаны клинически:

- Антивирусная активность: прямая и опосредованная
- Иммуномодулирующее действие
- Противоопухолевый эффект
- Антифибротическое действие
- Высокая безопасность и чистота за счет рекомбинантной технологии



**ВХОДИТ В ПЕРЕЧЕНЬ
ЖНВЛП!**

Высокая эффективность в терапии заболеваний

- Папилломавирусная инфекция (в т.ч. онкогенные типы)
- Генитальная герпесвирусная инфекция и опоясывающий лишай
- Вирусный гепатит В и С
- ВИЧ/ СПИД инфекция
- Туберкулез
- Хронический простатит
- Онкологические заболевания (в качестве иммуномодулятора и в комбинации с химиотерапией)

ИНСТРУКЦИЯ

Международное непатентованное название: Интерферон гамма

Лекарственная форма: Лиофилизат для приготовления раствора для внутримышечного и подкожного введения

Состав:

Активные вещества:
интерферон гамма - 100000 МЕ, 500000 МЕ, 1000000 МЕ, 2000000 МЕ

Описание: Лиофилизированный порошок или пористая масса белого вещества или почти белого цвета, гигроскопичен.

Фармакотерапевтическая группа: Противовирусное и иммуномодулирующее средство.

Фармакологические свойства:

ИНГАРОН® - рекомбинантный интерферон гамма человека, состоит из 144 аминокислотных остатков (в.о.), лишь в первых трех в.о. Cys-Arg-Cys, замещенных на Met. Молекулярная масса 16,9 кДа. Интерферон гамма (иммунный интерферон) является важнейшим иммунным цитокином, продуцируемым клетками в организме человека являются многие клетки, среди которых НК-клетки, ТН1 CD4+ и CD8+ Т-лимфоциты. Рецепторы к интерферону гамма имеют макрофаги, нейтрофилы, естественные киллерные клетки, цитотоксические Т-лимфоциты.

В отличие от других интерферонов повышает экспрессию антигенов ГКГС как I-го так и II-го классов на разных клетках, причем индуцирует экспрессию этих молекул даже на тех клетках, которые не экспрессируют их конститутивно. Тем самым повышается эффективность презентации антигенов и способность их распознавания Т-лимфоцитами.

Интерферон гамма обладает следующими свойствами:

Активирует иммунокомпетентные клетки в частности: их микрообидность, цитотоксичность, продукцию цитокинов, супероксидных и нитрооксидных радикалов, вызывая гибель внутриклеточных паразитов, усиливает продукцию белков острой фазы воспаления (С2 и С4 компонентов системы комплемента). Ингибирует В-клеточный ответ и подавляет продукцию IgE.

Является индуктором апоптоза В-клеток, дающих начало аутореактивным клонам и вызывающих аутоиммунные реакции.

Интерферон гамма блокирует репликацию вирусных ДНК и РНК, синтез вирусных белков и сборку зрелых вирусных частиц. Интерферон гамма оказывает цитотоксическое воздействие на вирусинфицированные клетки.

Интерферон гамма блокирует синтез трансформирующего фактора роста b (TGF β), ответственного за развитие фиброза.

Показания к применению:

Лечение хронического вирусного гепатита С, хронического вирусного гепатита В, ВИЧ/СПИД инфекции и туберкулеза легких в комплексной терапии.

Литература:

1. Отчет «О проведении открытого контролируемого рандомизированного исследования эффективности и безопасности препарата Ингарон (интерферон гамма) в терапии аногенитальных бородавок». - ФГУ «ГНЦД Росмедтехнологий», - Москва, 2010.

Лицензия № 11049-ЛС-П от 1.03.2011г., РУ ЛС №ЛС-000924 от 27.08.2010г. www.pharmaclon.ru

Профилактика инфекционных осложнений у больных с хронической гранулематозной болезнью.

Лечение онкологических заболеваний в комплексной терапии в качестве иммуномодулятора, в том числе в комбинации с химиотерапией.

Лечение генитальной герпесвирусной инфекции и опоясывающего лишая (herpes zoster) в монотерапии.

Лечение урогенитального хламидиоза в комплексной терапии.

Лечение хронического простатита в комплексной терапии.

Лечение аногенитальных бородавок (вирус папилломы человека) и предотвращение рецидива заболевания.

Противопоказания:

Индивидуальная непереносимость интерферона гамма или любого другого компонента препарата.

Беременность. Аутоиммунные заболевания. Сахарный диабет.

Способ применения и дозы:

Введение препарата внутримышечно или подкожно.

Содержимое флакона растворяют в 1-2 мл воды для инъекций.

Дозу препарата устанавливают индивидуально.

Для лечения хронического простатита суточная доза составляет 100 000 МЕ.

Вводится 1 раз в сутки подкожно, через день.

Курс лечения составляет 10 инъекций.

Побочное действие:

Локальная болезненность в месте инъекции в виде слабой боли ломящего характера (подобно перетренированной мышце) и гиперемии.

Применение высоких доз свыше 1 000 000 МЕ может сопровождаться развитием гриппоподобного синдрома: головная боль, слабость, повышение температуры тела, боли в суставах. Слабо выраженные симптомы не требуют фармакологической коррекции. При выраженных явлениях - купирование с помощью парацетамола.

Форма выпуска:

Лиофилизат для приготовления раствора для внутримышечного и подкожного введения во флаконах по 100 000 МЕ, 500 000 МЕ, 1 000 000 МЕ или 2 000 000 МЕ активного вещества на 1 флакон. По 1, 5, 10 или 20 флаконов препарата с инструкцией по применению помещают в пачку из картона, или по 1, 5, 10 или 20 флаконов препарата в контурной ячейковой упаковке или в касетной контурной упаковке с инструкцией по применению помещают в пачку из картона.

Условия хранения:

В сухом, защищенном от света и недоступном для детей месте, при температуре 2-10о С. Не замораживать.

Срок годности:

2 года. Не использовать после истечения срока годности.

Условия отпуска из аптек:

Отпускается по рецепту врача.

