

Серии научно-практических рецензируемых журналов



Медицинский АЛФАВИТ

32 (295) 2016



Epidemiology
& Hygiene

MEDICAL ALPHABET
Russian Professional Medical Journal

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ И ГИГИЕНА

ТОМ № 2

Репринт

Интерферон гамма в терапии герпес-вирусных инфекций

Т. В. Сологуб, Г. С. Голобоков,
В. В. Цветков

*Interferon gamma in the treatment
of herpesvirus infections*

*T. V. Sologub, G. S. Golobokov,
V. V. Tsvetkov*

Интерферон гамма в терапии герпес-вирусных инфекций

Т. В. Сологуб, д.м.н., проф., зам. директора по научной и клинической работе

Г. С. Голобоков, аспирант, научный сотрудник

В. В. Цветков, к.м.н., научный сотрудник

ФГБУ «НИИ гриппа» Минздрава России, 197376, Санкт-Петербург, Россия

Interferon gamma in the treatment of herpesvirus infections

T. V. Sologub, G. S. Golobokov, V. V. Tsvetkov

Research Institute of Influenza, 197376, Saint-Petersburg, Russian Federation

Резюме

На сегодняшний день известно 8 типов герпес-вируса выделенного у человека. Этиологически значимыми вирусами являются вирусы простого герпеса-1 (ВПГ-1) и ВПГ-2. ВПГ оказывает выраженное цитопатическое действие, вызывая гибель инфицированных клеток. Поражаются преимущественно клетки эпителиального происхождения, так как им свойственен наиболее высокий темп обмена веществ [1]. Инфицирование ВПГ чаще всего происходит антенатально или в первые годы жизни детей. Источником возбудителя инфекции являются больные и здоровые вирусовыделители. Таким образом, вирусами простого герпеса заражено более 90% жителей планеты. Как минимум у четверти из этих людей скрытая инфекция может стать причиной тяжелого нарушения здоровья. ИФН- γ является полипотентным иммуноцитокинном с выраженным этиотропным (противовирусным) действием и мощной иммуномодулирующей активностью. Сочетанное же применение препаратов ИФН- α и ИФН- γ в отношении герпесвирусных инфекций может значительно повысить, как профилактическую, так и лечебную эффективность.

Ключевые слова: герпес, интерферон, интерферон гамма, иммуномодулирующая терапия, патогенетическая терапия

Summary

Today, there are 8 types of herpes viruses isolated from humans. Etiologically significant viruses are herpes simplex virus-1 (HSV-1) and HSV-2. HSV has a pronounced cytopathic effect, causing the death of infected cells. Primarily affecting the cells of epithelial origin, since they are characterized by the highest rates of metabolism [1]. HSV infection most often occurs prenatally or early in life, children. The source of infection of the pathogen are sick and healthy virus extractors. Thus, the herpes simplex virus infected more than 90% of the inhabitants of the planet. At least a quarter of these people have latent infection can cause severe health problems. IFN- γ is a pluripotent immunocytokine with severe causal (antiviral) activity and potent immunomodulatory activity. Concomitant use of drugs as IFN- α and IFN- γ against herpesvirus infections can be greatly enhanced both preventive and curative efficacy.

Key words: herpes, interferon, interferon gamma, immunomodulatory therapy, pathogenetic therapy.

В последнее десятилетие отмечается неуклонный рост заболеваемости герпесвирусной инфекцией. Чрезвычайно высока инфицированность населения вирусом простого герпеса (ВПГ), клинически герпетическая инфекция проявляется у 20–70% инфицированных. В благоприятных для патогена условиях, вирусы ПГ могут реактивироваться с формированием рецидивирующей или прогрессирующей инфекции, которая в итоге может привести к инвалидизации, или даже к летальному исходу. Исследованиями последних лет установлено, что вирусы ПГ являются кофактором распространения и прогрессирования ВИЧ-инфекции. Патогенез герпесвирусной инфекции (ГВИ) сложен и многообразен. Имеются сведения о влиянии вируса герпеса 1-го и 2-го типа на свертывающую систему крови. Установлено, что активная герпетическая инфекция гистологически проявляется отложением фибрина в микрососудах. Вирусы простого

герпеса меняют поверхностную конформацию эндотелия: на инфицированном эндотелии в 2–3 раза повышается уровень выработки тромбина, так как про-фосфолипид и тканевой фактор инициируют активацию X фактора свертывания крови и переход Ха и Va факторов в тромбокиназу, ответственную за выработку тромбина. Вирусы простого герпеса повышают адгезивные свойства тромбоцитов и нейтрофилов на эндотелии капилляров, вследствие чего, поврежденный ВПГ эндотелий теряет свои антикоагулянтные свойства и становится прокоагулянтным. Исследованиями последних лет было установлено, что вирусы простого герпеса являются также одним из кофакторов формирования гиперчувствительности к лекарственным препаратам и развития височной медианной эпилепсии [7, 9]. ВПГ, независимо от наличия или отсутствия антител у человека, фиксируются и активно размножаются в лейкоцитах и моноцитах, формируя

иммунологическую недостаточность: снижается абсолютное количество и активность Т-лимфоцитов (CD3+ и CD4+ клеток), нейтрофилов и увеличивается количество иммунных комплексов. Проведенные многочисленные исследования позволили заключить, что у больных герпесвирусной инфекцией отмечается выраженное подавление продукции ИФН- α и ИФН- γ , что является объективным показателем развития вторичного иммунодефицита [4]. В условиях сниженного иммунологического контроля, затрудняется элиминация внутриклеточно расположенного возбудителя и создаются предпосылки для формирования хронической, рецидивирующей инфекции. Таким образом, герпетическая инфекция является системным заболеванием, в основе которого лежит снижение иммунологической реактивности организма с изменениями основных показателей клеточного и гуморального иммунитета.

За последние годы достигнуты определенные успехи в лечении герпесвирусных инфекций. Очень важно, чтобы лекарственные препараты воздействовали не только на сам вирус, но и помогали нашему иммунитету достойно отвечать на цитотоксическое действие патогенов. Так, в эксперименте на мышцах с нокаутными генами, отвечающими за выработку ИФН- γ (ИФН- γ (-/-)) и ФНО- α гена (ФНО- α (-/-)) при сочетанном использовании ИФН- γ и ФНО- α наблюдалась положительная динамика в лечении герпесвирусной инфекции. Реактивация ВПГ-инфекции 1 типа у ИФН- γ (-/-) мышшей и ФНО- α (-/-) мышшей наблюдалась значительно чаще, чем у нормальных особей (47%, против 16%). [10]. Полученные данные свидетельствуют о том, что ФНО- α и ИФН- γ играют важную защитную роль при острой герпесвирусной инфекции, обусловленной ВПГ-1. Проанализировав противовирусные эффекты ИФН- γ и фактора некроза опухоли (ФНО- α) в клетках карциномы (HeLa), и астроцитомы (86HG39) шейки матки, Adams и соавторы (2004г) обнаружили, что репликация вируса простого герпеса второго типа (ВПГ-2) в HeLa клетках и в клетках 86HG39 прекращается после использования ИФН- γ и TNF- α . Противовирусный эффект ИФН- γ усиливается в присутствии ФНО- α , в то время как применение только TNF- α в монотерапии не дает должного противовирусного эффекта. Показано, что ИФН- γ оказывает противовирусное действие через фермент индолеамин-2,3-диоксигеназу (IDO), который является ингибитором триптофана. Триптофан необходим вирусу простого герпеса для завершения своего репликативного цикла. Следовательно, ИФН- γ опосредовано через IDO снижает репликативную активность вируса простого герпеса. Кроме того, активность IDO, индуцированного ИФН- γ заметно повышается при использовании TNF- α . Наличие избыточного количества L-триптофана снижает противовирусную активность ИФН- γ и комбинации ИФН- γ с ФНО- α [10]. Имеются данные о терапевтической эффективности рекомбинантного гамма-интерферона при тяжелой хронической активной EBV-инфекции [8, 13].

Гамма-интерферон безусловно показан при некоторых первичных иммунодефицитах, которые могут стать причиной реактивации герпесвирусов (изолированном дефиците гамма-интерферона, дефиците миелопероксидазы фагоцитов, хронической гранулематозной болезни, дефиците STAT-1).

Известно, что активированный рецептор ИФН- γ взаимодействует с транскрипционным регулятором STAT-1 и двумя типами протеинкиназ, которые являются основными в трансформации внешнего сигнала во внутриклеточный. Протеинкиназы фосфорилируют фактор STAT-1, что также приводит к его димеризации и в такой форме он способен транспортироваться в клеточное ядро и связываться с регуляторными последовательностями генов, вовлеченных в клеточный ответ на данный стимул. Результатом активации этих генов является формирование клеточной защиты, например, от вирусной инфекции, включение синтеза интерлейкинов и, в частности, ИЛ-12, как важного «партнера» ИФН- γ [11]. Кроме того ИФН- γ обладает собственным сигналом ядерной локализации, поэтому в тех случаях, когда существует подавление функций сигнальных молекул, таких как STAT-1, вирусами, он способен сам транспортировать транскрипционные факторы в клеточное ядро. Под влиянием интерферона-гамма Т-лимфоциты с хелперной направленностью приобретают способность синтезировать кроме ИФН- γ IL-2, IL-12 и ряд других цитокинов, потенцирующих клеточный иммунитет (Th 1-иммунный ответ). Интерферон гамма и цитокины (IL-2, IL-12, ФНО-альфа) определяют резистентность организма к вирусным инфекциям, участвуя в становлении цитотоксического ответа на ранних стадиях инфекции. В отличие от других интерферонов (интерферон альфа, интерферон бета), интерферон гамма повышает экспрессию антигенов главного комплекса гистосовместимости как 1-го, так и 2-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 блокирует репликацию вирусных ДНК и РНК, синтез вирусных белков и сборку зрелых вирусных частиц, оказывает цитотоксическое воздействие на клетки пораженные вирусом.

Во многих странах мира гамма-интерферон применяют для коррекции нарушений клеточного иммунитета, а также для лечения инфекционных, аутоиммунных, аллергических и онкологических заболеваний. При секреции ИФН- γ влияет как на саму секретирующую его клетку, так и на расположенные рядом клетки через γ -интерфероновые рецепторы. Взаимодействие ИФН- γ с рецепторами клеточной поверхности является первым необходимым этапом начала его действия. ИФН- γ является активатором макрофагов и усиливает их противоопухолевую активность. 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.

Таким образом, ИФН- γ , являясь иммунным ИФН, может использоваться при лечении заболеваний, сопровождающихся развитием иммунодефицита. К таким заболеваниям относится в первую очередь герпесвирусная инфекция. Следовательно, лечение больных ГВИ должно быть комплексным с использованием не только противовирусных химиопрепаратов, но иммунокорректирующей терапии, в частности препарата ИФН- γ . В Российской Федерации зарегистрирован единственный препарат на основе рекомбинантного интерферона гамма, имеющий торговое название Ингарон. Отличительной особенностью рекомбинантных интерферонов является то, что они получены вне организма человека (продуцируются бактерией *Escherichia coli*, в ДНК которой встроен ген человеческого интерферона). Это значительно удешевляет производство и сводит к нулю вероятность передачи какой-либо инфекции от донора. Препарат выпускается в двух лекарственных формах: интраназальной — для лечения и профилактики гриппа и ОРВИ и инъекционной — для

лечения ХГС и ХГВ, ВИЧ-инфекции, ВИЧ + туберкулеза, герпетической инфекции, в комплексной терапии онкологических и хламидийных урогенитальных заболеваний.

Любопытные данные, о возможности использования препарата Ингарон при лечении больных варицелла-зостер герпесвирусной инфекцией, получены Гайнановой Е. Г. с соавторами (2010 г.). Больным варицелла-зостер герпесвирусной инфекцией назначался ацикловир в дозе 400 мг, 5 раз в сутки в течение 10 дней и препарат Ингарон в дозе 500000 МЕ внутримышечно, 1 раз в сутки, через день, курсом 5 инъекций [2]. Контрольную группу составили пациенты, получающие только ацикловир по стандартной схеме. В группе пациентов, получавших комбинированную терапию, наблюдалось сокращение длительности интоксикационного синдрома, в том числе лихорадки, озноба, миалгий и артралгий. Кроме того уменьшалась продолжительность кожных проявлений, регионарного лимфаденита, быстрее купировался болевой синдром. Убедительно показано положительное влияние препарата. Таким образом, авторы заключают, что включение препарата Ингарон в комплексную терапию больных варицелла-зостер герпесвирусной инфекцией оказывает положительное влияние на динамику ведущих клинических симптомов, показатели клеточного иммунитета и уровни цитокинов.

Казмирчук В. Е. и Мальцев Д. В. (2012) также показали эффективность включения в схему лечения больных герпесвирусной инфекцией препарата Ингарон с целью усиления противовирусного иммунитета и профилактики возможных осложнений [5]. На высокую терапевтическую активность препарата Ингарон указывают в своих работах и Ф. И. Ершов, А. Н. Наровлянский и соавторы (2009г) [4]. Проводя сравнительный анализ различных методов иммунной профилактики рецидивов простого герпеса, авторы приходят к заключению, что препарат Ингарон сокращает частоту развития рецидивов и снижение выраженности их клинических проявлений. Более того, препарат Ингарон оказывал выраженное влияние и на иммунологические

параметры: после курса лечения Ингароном у больных ПГ отмечалась нормализация параметров интерфероновидного статуса, повышение количественного содержания и функциональной активности CD4 и CD8-лимфоцитов, а также умеренно выраженная активация показателей гуморального иммунитета. В результате проведенного исследования авторы приходят к выводу, что в качестве монотерапии гамма-интерферон можно назначать в том случае, когда частота рецидивов у пациентов не превышает 3–4 раз в год. Возникновение обострения на фоне лечения не является показанием к его отмене, однако требует дополнительного назначения синтетических ациклических нуклеозидов. Таким образом, интерферон-гамма обладает выраженным терапевтическим эффектом и должен применяться в виде комплексной терапии при лечении больных герпетической инфекцией. Препарат не только хорошо переносится пациентами но и существенно повышает качество жизни больных, уменьшая количество рецидивов заболевания. На достаточно высокую терапевтическую активность Ингарона при лечении больных простым герпесом указывает и Гетия Т. Б. (2010 г.) [3].

В открытом контролируемом рандомизированном сравнительном клиническом исследовании III фазы по изучению эффективности и безопасности применения препарата Ингарон в терапии аногенитальной герпетической инфекции М. Г. Рахматуллиной выявлен выраженный терапевтический эффект Ингарона в сочетании с ацикловиром. Установлено, что у лиц, получавших комбинированную терапию, в динамике наблюдения в течение 200 дней не наблюдалось рецидивов заболевания. В то время, как у 10% пациентов, получавших монотерапию ацикловиром, возникали рецидивы болезни.

Доказанная высокая клиническая эффективность препарата Ингарон позволила внести его в официально утвержденный Министерством Здравоохранения РФ «Список жизненно необходимых и важных лекарственных средств», в федеральные клинические рекомендации по ведению больных опоясывающим герпесом

(Москва — 2015), федеральные клинические рекомендации по ведению больных генитальным герпесом (Москва — 2015), федеральные клинические рекомендации по ведению больных аногенитальными (венерическими) бородавками (Москва — 2015) и в рекомендации по лечению герпесвирусных инфекций (Институт иммунологии и алергологии Национального медицинского университета им. А. А. Богомольца — 2012).

Список литературы

1. Долгих М. С. Герпесвирусные инфекции у иммунодефицитных пациентов. Терапевтический архив. 2001; 73 (11): 59–65.
2. Гайнанова Е. Г., Фазылов В. Х., Скороходкина О. В. Клиническая эффективность цитокинотерапии гамма-интерфероном при варицелла-зостер герпесвирусной инфекции. Журнал инфектологии. 2010; 2 (4): 56.
3. Гетия Т. Б. Сравнительный анализ различных методов иммунной профилактики рецидивов простого герпеса. Автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. Москва 2010
4. Ершов Ф. И., Наровлянский А. Н., Чистик О. В., Халдин А. А., Орехов Д. В., Гетия Т. Б. Гамма-Интерферон: новые возможности современной профилактики обострений простого герпеса // Росс. журн. кож. и вен. бол., приложение «Герпес», 2009. — № 2. — С. 11–13.
5. Казмирчук В. Е., Мальцев Д. В. Рекомендации по лечению герпесвирусных инфекций человека, Институт иммунологии и алергологии Национального медицинского университета им. А. А. Богомольца, 2012.
6. Adams O., Besken K., Oberdörfer C., Mackenzie C. R., Dübener W. Inhibition of human herpes simplex virus type 2 by interferon gamma and tumor necrosis factor alpha is mediated by indoleamine 2,3-dioxygenase. J. Microbes Infect. 2004; 6(9): 806–12.
7. Donati D., Akhyani N., Fogdell-Hahn A., Cermelli C., Jacobson S. Detection of human herpesvirus-6 in mesial temporal lobe epilepsy surgical brain resections. Neurology. 2003; 61 (10): 1405–1411.
8. Fujisaki T., Nagafuchi S., Okamura T. Gamma-interferon for severe chronic active Epstein-Barr virus. Ann. Intern. Med. 1993; 118(6): 474–475.
9. Hulya Karatas, Gunfer Gurer, Ahmet Pinar, Figen Soylemezoglu, Serap Saygi. Investigation of HSV-1, HSV-2, CMV, HHV-6 and HHV-8 DNA by real-time PCR in surgical resection materials of epilepsy patients with mesial temporal lobe sclerosis. J. Neurol. Sci. 2008; 264: 151–156.
10. Minami M., Kita M., Yan X., Yamamoto T., Imanishi J. Role of IFN-gamma and tumor necrosis factor-alpha in herpes simplex virus type 1 infection. J. Interferon Cytokine Res. 2002; 6: 6–671.
11. Young H. A., Hardy K. J. Role of interferon-gamma in immune cell regulation. J. Leukoc. Biol. 1995; 58: 373–381.



РАЗРАБОТКА И ПРОИЗВОДСТВО ИННОВАЦИОННЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ
ПРЕПАРАТОВ НА ОСНОВЕ БИОТЕХНОЛОГИИ

НПП ФАРМАКЛОН® 

**ЕДИНСТВЕННЫЙ В РОССИИ ПРЕПАРАТ
НА ОСНОВЕ ИНТЕРФЕРОНА ГАММА
ЧЕЛОВЕЧЕСКОГО РЕКОМБИНАНТНОГО**

 **ИНГАРОН®**

УНИКАЛЬНЫЕ СВОЙСТВА ИНГАРОНА
ДОКАЗАНЫ КЛИНИЧЕСКИ

**иммуномодулирующая,
противовирусная,
противоопухолевая
активность**

**ВХОДИТ
В ПЕРЕЧЕНЬ
ЖНВЛП**



WWW.PHARMACLON.RU