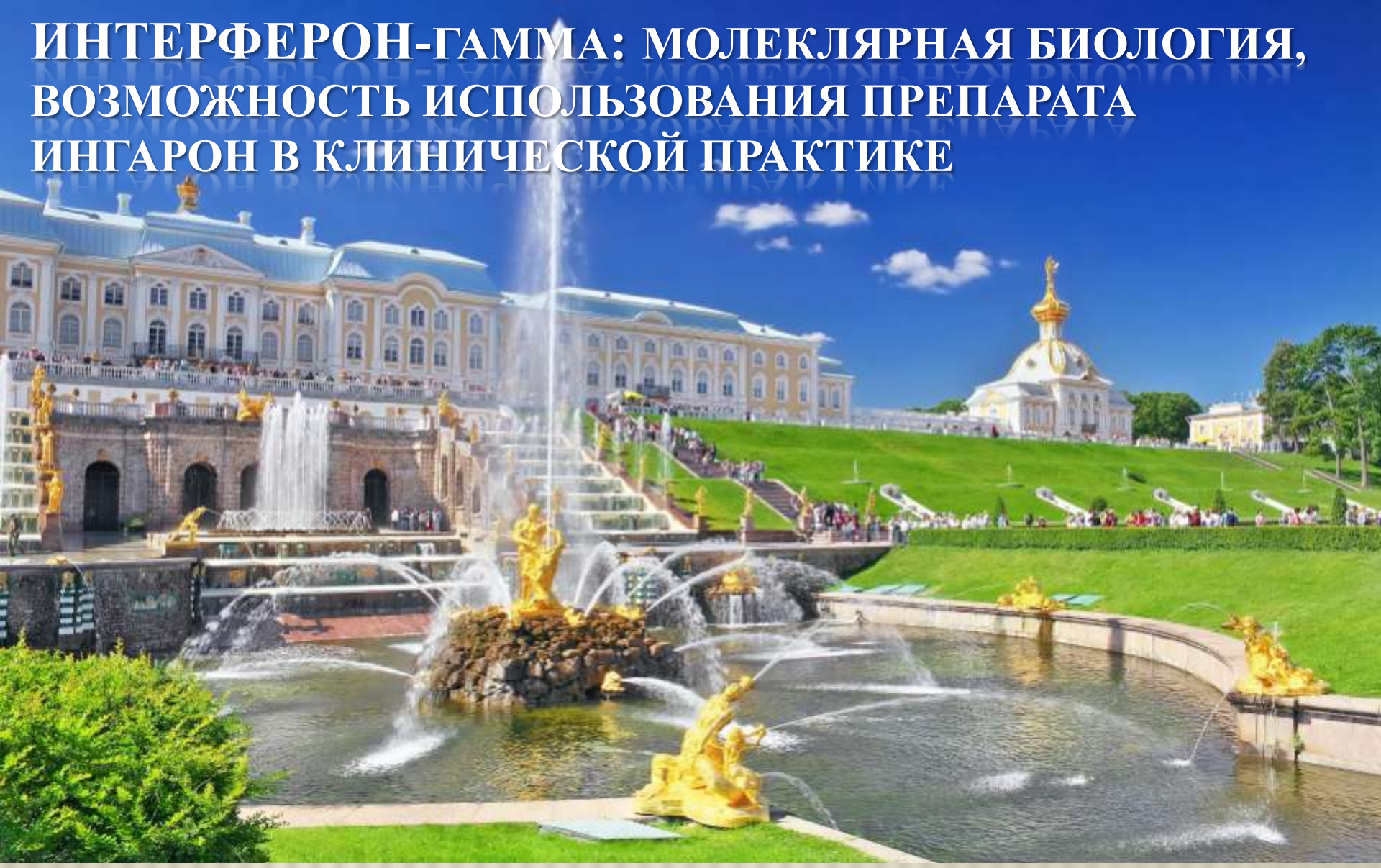
ИНТЕРФЕРОН-ГАММА: МОЛЕКЛЯРНАЯ БИОЛОГИЯ, ВОЗМОЖНОСТЬ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ПРЕПАРАТА ИНГАРОН В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ



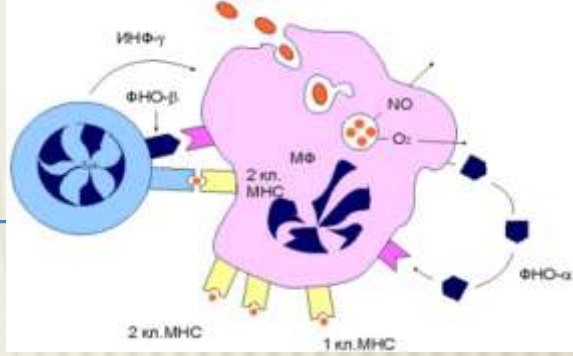
Т.В. Сологуб

Москва, 2016

Иммунная система обеспечивает функционирование в организме человека единой нейрогуморальной системы

- Главной функцией иммунной системы является выявление и обезвреживание «чужого». При этом иммунная система обеспечивает связывание и разрушение как инфекционных, так и неинфекционных антигенов. При этом сигнальные молекулы (цитокины) обеспечивают коммуникацию между клетками и модуляцию иммунокомпетентных клеток

Цитокины



- **Цитокины- молекулы с помощью которых клетки иммунной системы могут обмениваться друг с другом информацией и осуществлять координацию действий.**
- **Открыто около 200 разнообразных цитокинов:**

Интерфероны , Интерлейкины , Хемокины,

+ Колониестимулирующие факторы,

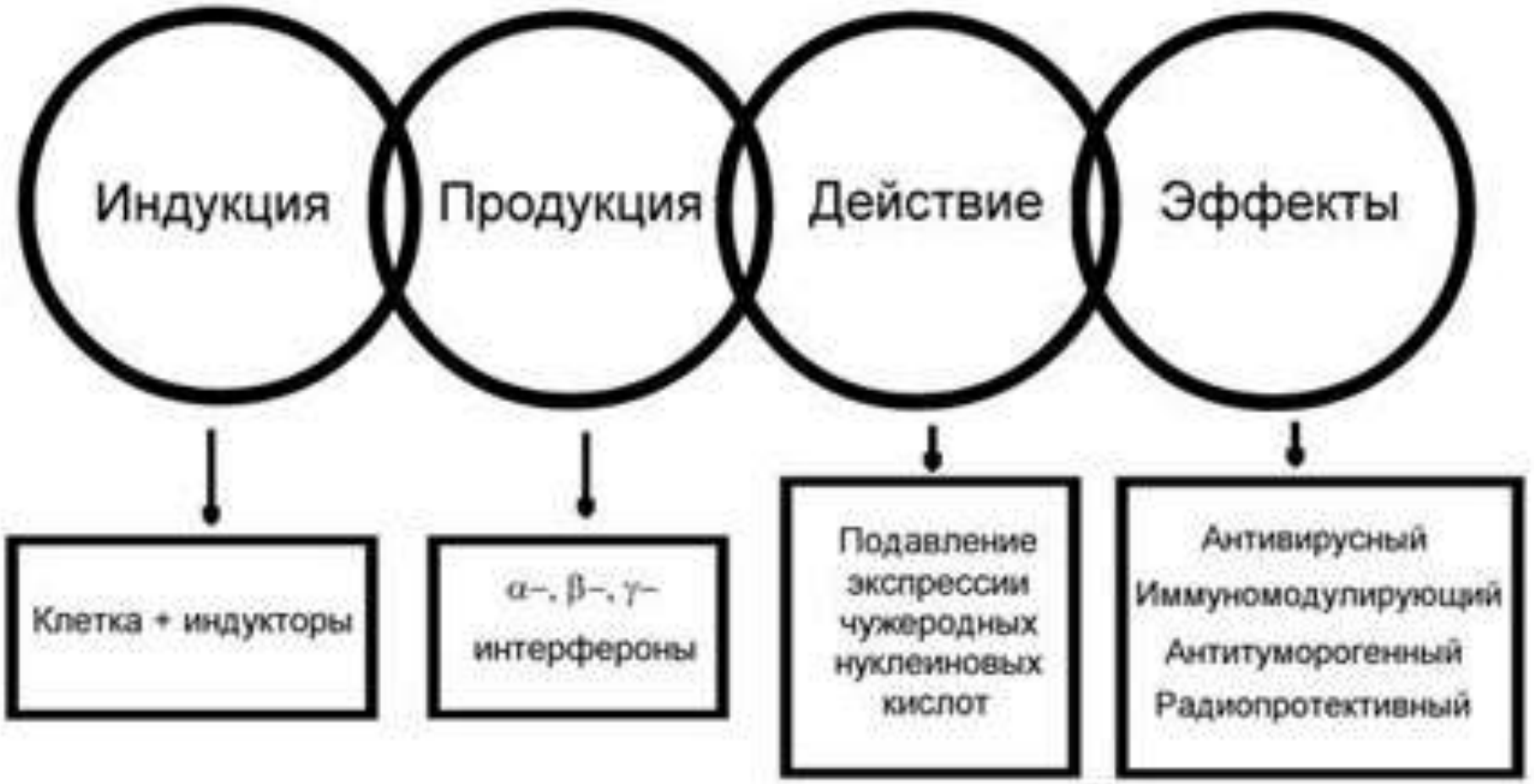
+ Факторы некроза опухоли (TNF, ФНО),

+ Трансформирующие факторы роста (TGF, ТФР)и т.д.

- **В организме человека - около 20 видов интерферонов. интерфероны разделили на 3 группы по их молекулярному действию в зависимости от того, на какие рецепторы воздействует и какие механизмы запускает интерферон.**

Тип	Название	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

Функционирование системы интерферонов [Ершов Ф.И. 2012].



БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ ИНТЕРФЕРОНОВ РАЗНЫХ ТИПОВ

Для всех интерферонов, в т.ч. для ИФН-α и ИФН-γ, характерны общие виды активности

ИФН-γ имеет выраженную противоопухолевую и иммуномодулирующую активность (наряду с противовирусным действием).

ИФН-α преимущественно противовирусное действие (хотя используются также его иммуно-модулирующие свойства)

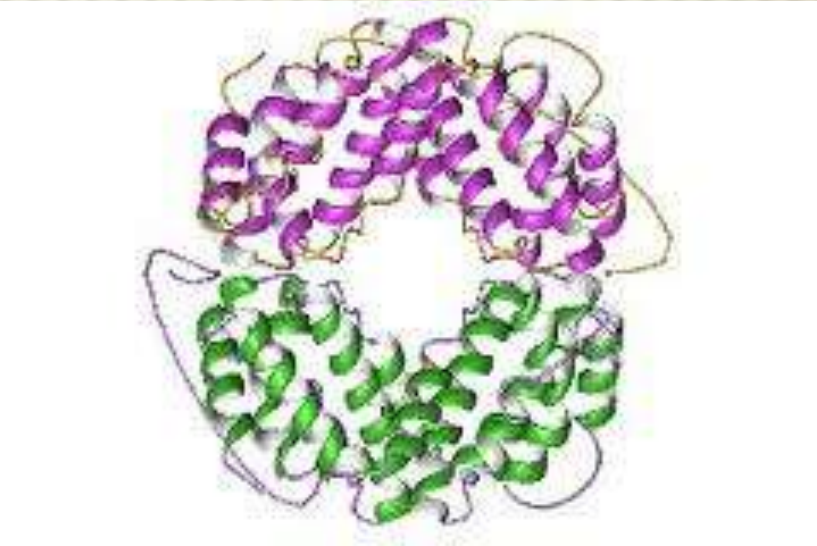
ИНТЕРФЕРОН - ГАММА

- В 1965 году Wheelock впервые установил, что лейкоциты человека способны синтезировать интерферон.
- Впервые гамма-интерферон, в виде рекомбинантного белка, получен в 1984-85гг.
- В 90-х годах установлена его третичная структура, выявлен специфический клеточный рецептор и система передачи сигнала с рецептора на клеточный геном.
- Гамма-интерферон является продуктом экспрессии активированных Т-лимфоцитов и натуральных (естественных) киллеров.

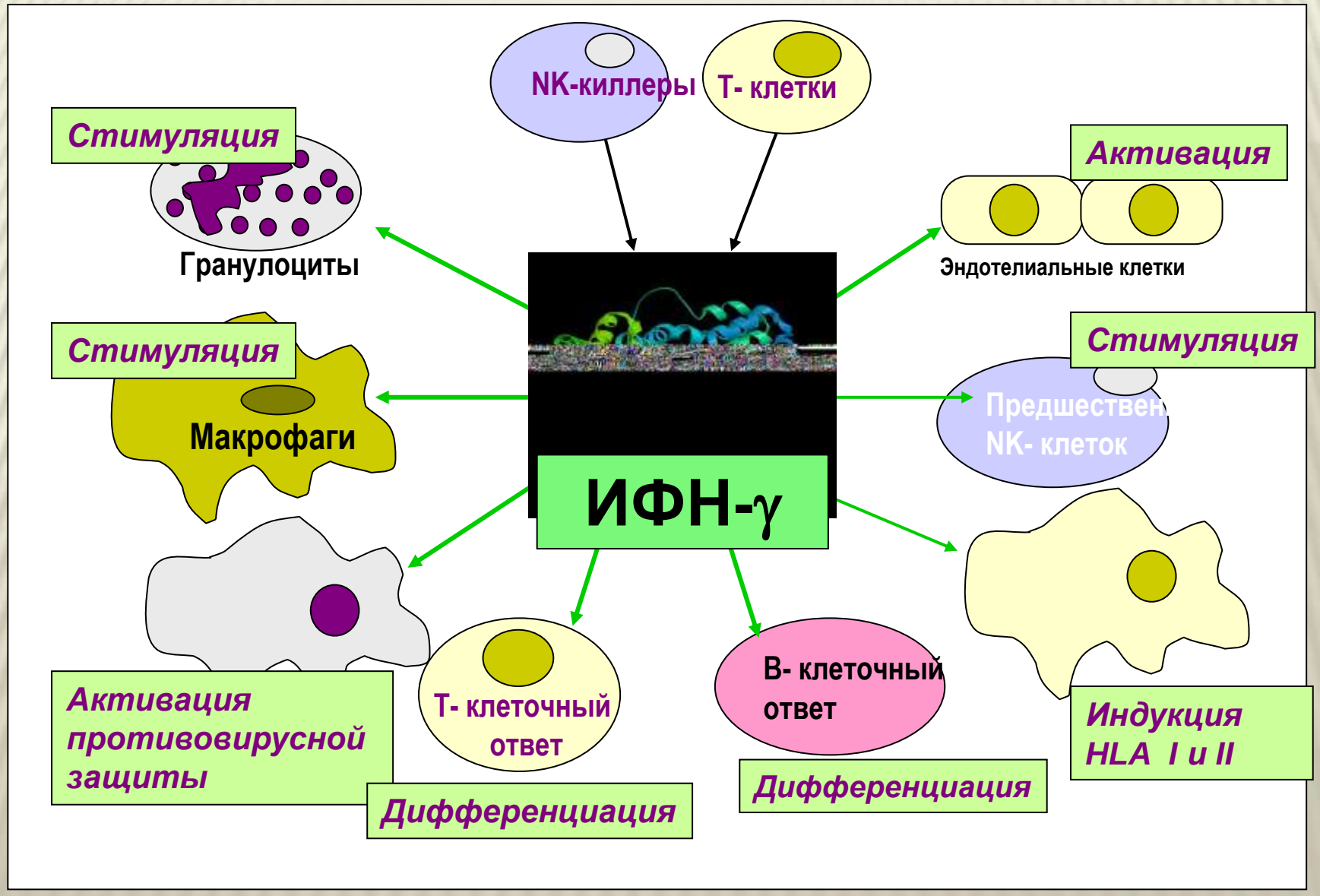
Под влиянием интерферона-гамма Т-лимфоциты с хелперной направленностью приобретают способность синтезировать кроме гамма-интерферона, IL-2, IL-12 и ряд других цитокинов, потенцирующих клеточный иммунитет (Thl-иммунный ответ)

ИФН-ГАММА И ГУМОРАЛЬНЫЙ ИММУНИТЕТ

- **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.**

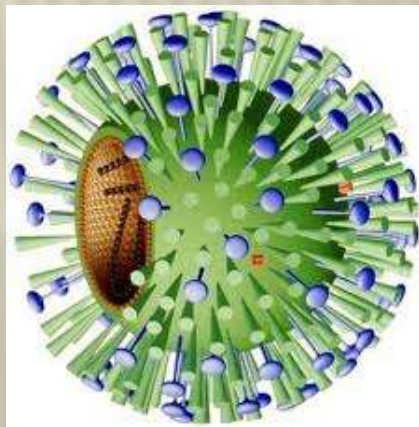


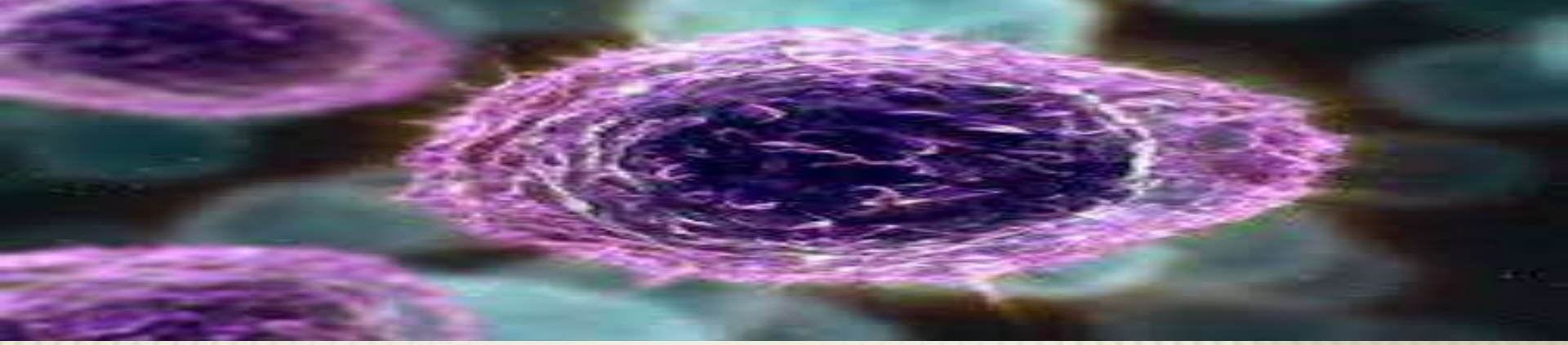
Интерферон-γ – полипотентный иммуноцитокин



ИФН-ГАММА И ВИРУСНЫЕ ИНФЕКЦИИ

- **При вирусной инфекции ИФН-γ усиливает в клетке синтез фермента олигоаденилатсинтетазы. Олигоаденилатные полимеры активируют эндогенную эндонуклеазу, вызывающую разрушение иРНК и рРНК, нарушая внутриклеточный синтез вирусов.**
- **ИФН-γ усиливает образование фермента протеинкиназы, вследствие чего также подавляется синтез вирусных белков.**





- **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.**
- **Синтез интерферона-гамма вызывает эффекты, направленные на нейтрализацию внутриклеточных вирусных и бактериальных антигенов.**

ОСОБЕННОСТИ РЕКОМБИНАНТНОГО ИФН

- **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.**

Рекомбинантный ИФН-γ

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

ОСНОВНЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ ПРИМЕНЕНИЯ ИНТЕРФЕРОНА ГАММА:

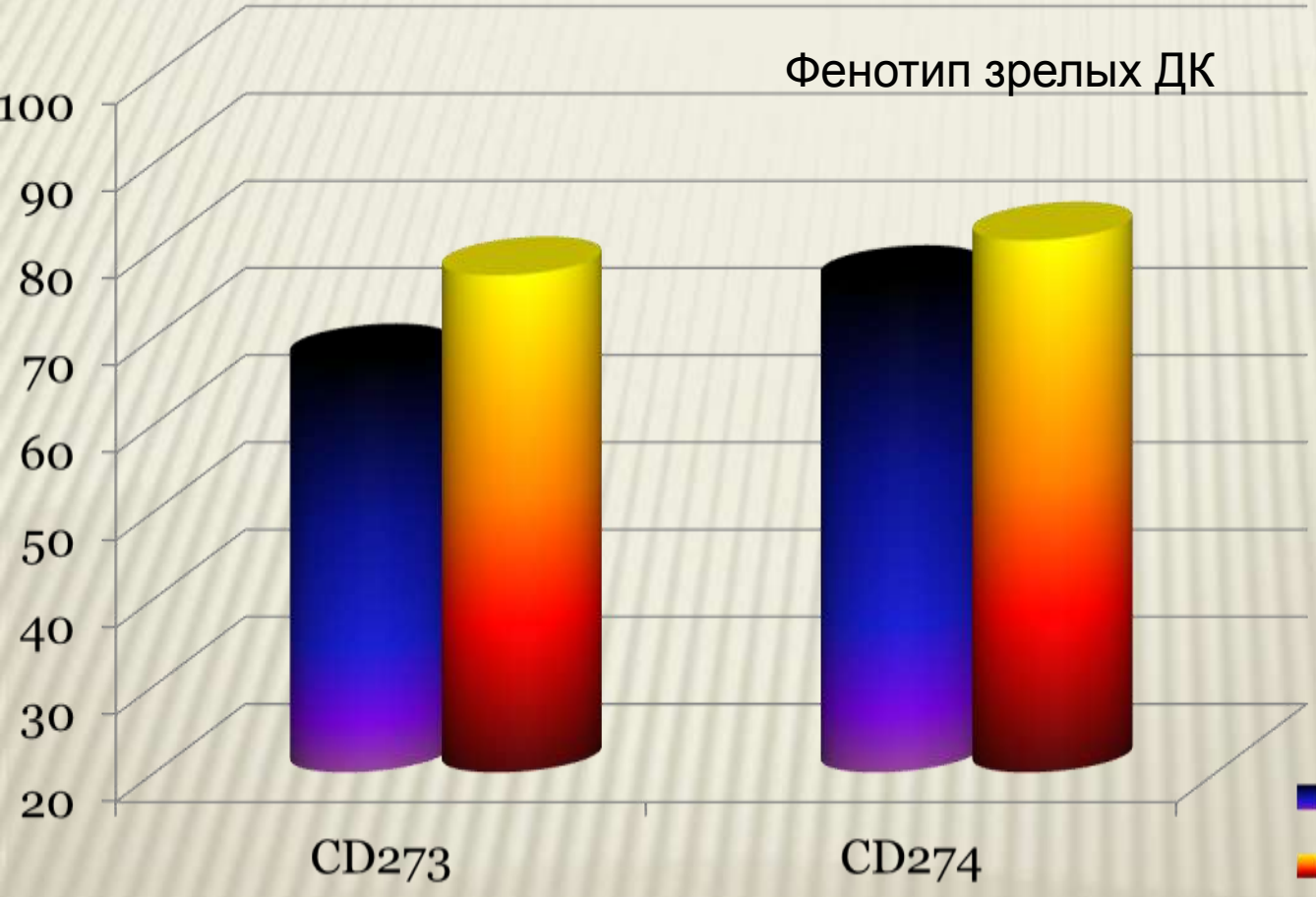
- **В комплексной терапии ХГС,ХГВ,ВИЧ/СПИД инфекции и туберкулеза легких.**
- **Лечение генитальной герпесвирусной инфекции и опоясывающего лишая (herpes zoster) в монотерапии.**
- **Лечение урогенитального хламидиоза в комплексной терапии.**
- **Лечение гриппа в комплексе с прямыми противовирусными препаратами и интерфероном альфа.**
- **Лечение онкологических заболеваний в комплексной терапии в качестве иммуномодулятора в комбинации с химиотерапией.**

- **Ингарон единственный в РФ препарат на основе интерферона гамма .Выпускается в двух лекарственных формах:**

- **Интраназальной – для лечения и профилактики гриппа и ОРВИ**
- **Инъекционной - для лечения ХГС и В, ВИЧ-инфекции,ВИЧ+туберкулеза, герпетической инфекции, в комплексной терапии онкологических и хламидийных урогенитальных заболеваний**

- **ВОЗМОЖНОСТЬ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ИФН-ГАММА ПРИ ХГС**
- **У больных ХГС установлен неэффективный тип иммунного ответа,приводящий к угнетению синтеза интерферонов и супрессии моноцитарно-макрофагального и активации лимфоцитарного звена иммунитета.**

Нарушение функциональной активности ДК у больных ХГС (n=28, p<0,01)

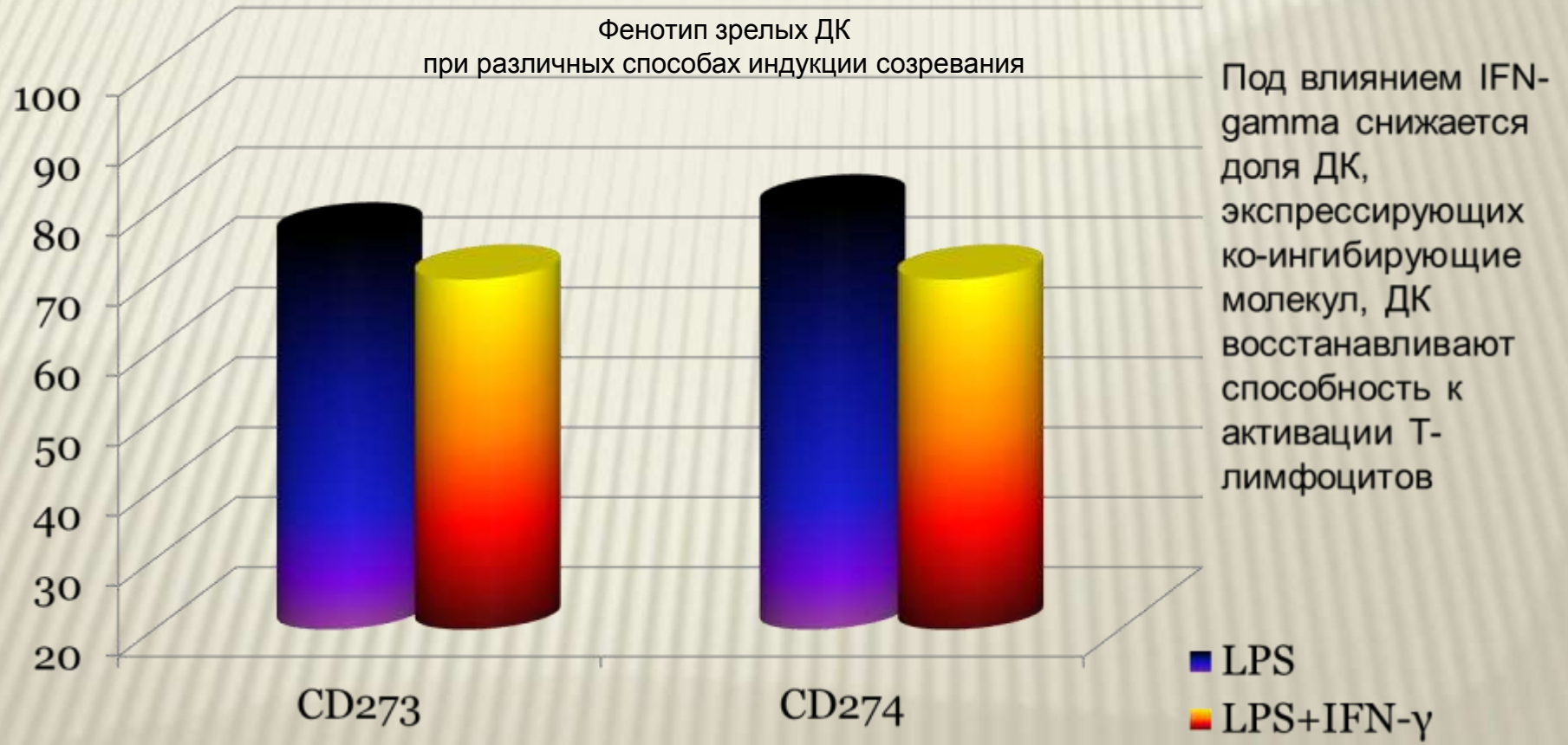


Ко-ингибирующие молекулы

У больных ХГС увеличена доля ДК, экспрессирующих ко-ингибирующие молекул, что препятствует эффективной активации и пролиферации Т-лимфоцитов

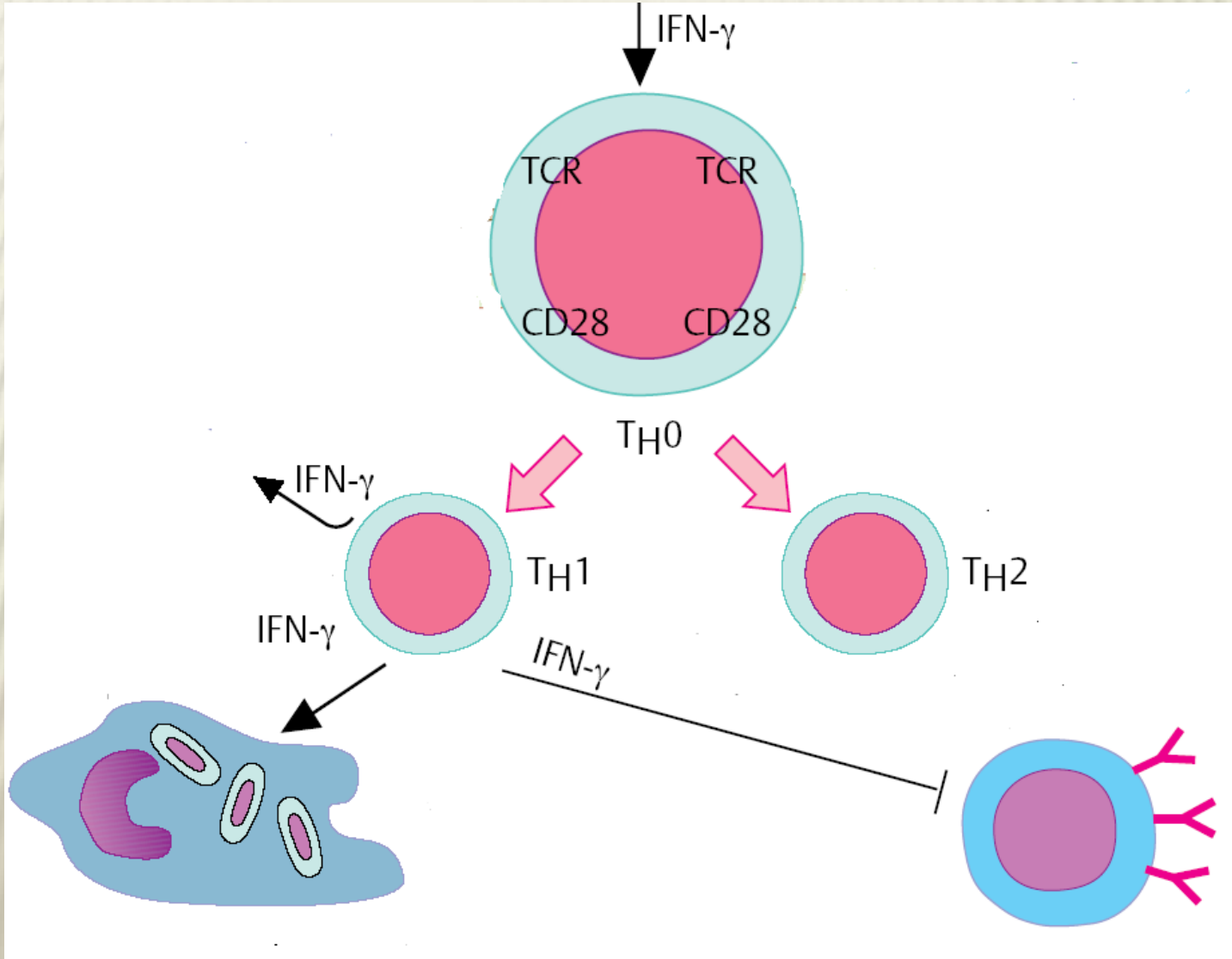
Вирус гепатита С и белки вируса подавляют функциональную активность ДК, вызывая развитие иммунной толерантности, что является новым механизмом «маскировки» вируса и избегания им иммунного ответа хозяина!

IFN-γ in vitro индуцирует созревание ДК и способствует снижению их ко-ингибирующей активности (n=14, p<0,01)



Ко-ингибирующие молекулы

ИФН-Г ИГРАЕТ ВАЖНУЮ РОЛЬ В КОНФИГУРАЦИИ ИММУННОГО ОТВЕТА ПО ТИПУ T_H1

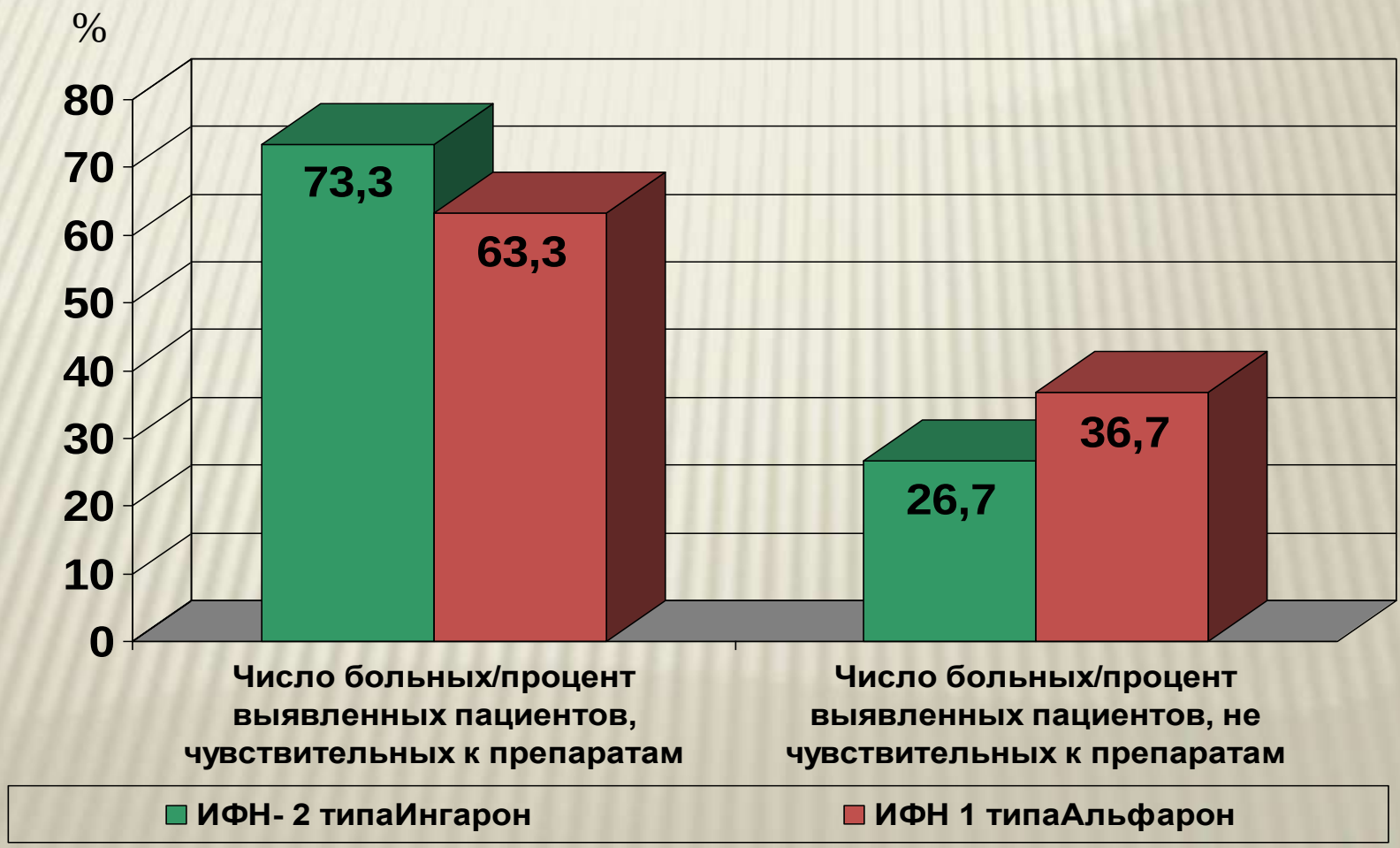


ИНФ-гамма важный цитокин, который управляет многими клеточными функциями за счет контроля транскрипции большого количества генов.
ИФН-гамма секретируется Т-лимфоцитами и NK-клетками, и способствует активации макрофагов, противовирусного и антибактериального иммунного ответа, усиливает презентацию антигенов, регулирует активность факторов врожденного иммунного ответа, координирует лимфоцит-эндотелиальные взаимодействия, регулирует баланс Th1/Th2.

Представлен новый механизм, с помощью которого ИНФ-гамма может ингибировать вирусную HCV инфекцию за счет регуляции экспрессии клаудина-1 (подавление экспрессии), что приводит к разрушению рецепторов вируса гепатита С.

- **Клаудины представляют собой семейство белков, которые являются наиболее важными компонентами плотных (замыкающих) контактов, где они устанавливают параклеточный барьер, который контролирует потоки молекул в межклеточном пространстве между клетками.**

ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ БОЛЬНЫХ К ПРЕПАРАТАМ ИНТЕРФЕРОНА НА СТАРТЕ ТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ ХГС



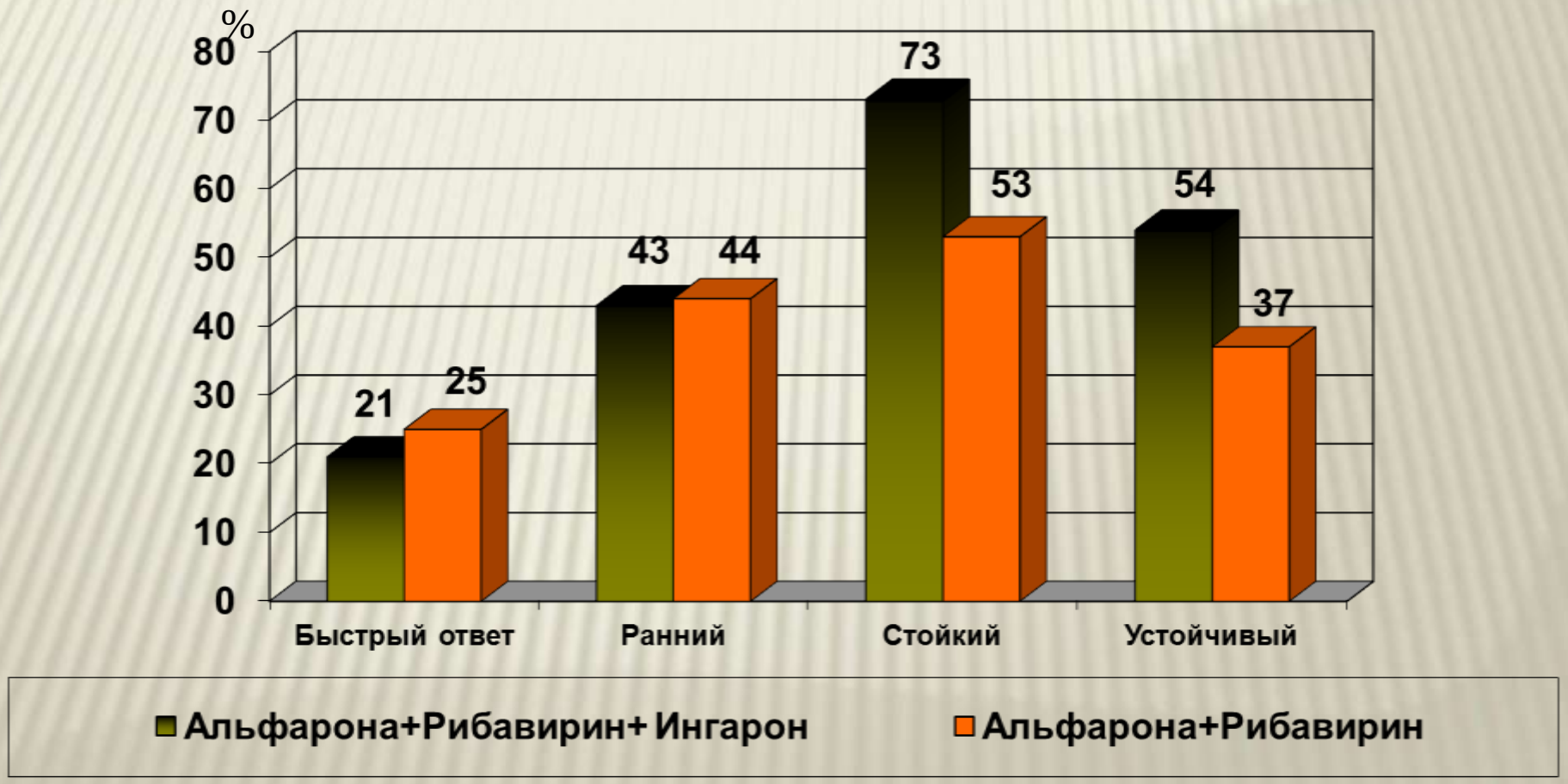
СХЕМЫ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ ХГС (N=132)

Схема лечения	Число больных	
	1 генотип	«не 1» генотип
IFN-α+ Рибавирин	25	20
IFN-α+рибавирин+ IFN-γ- 12 недель	23	15
IFN-α+рибавирин+ IFN-γ 24 недели	26	23
Всего больных	74	58

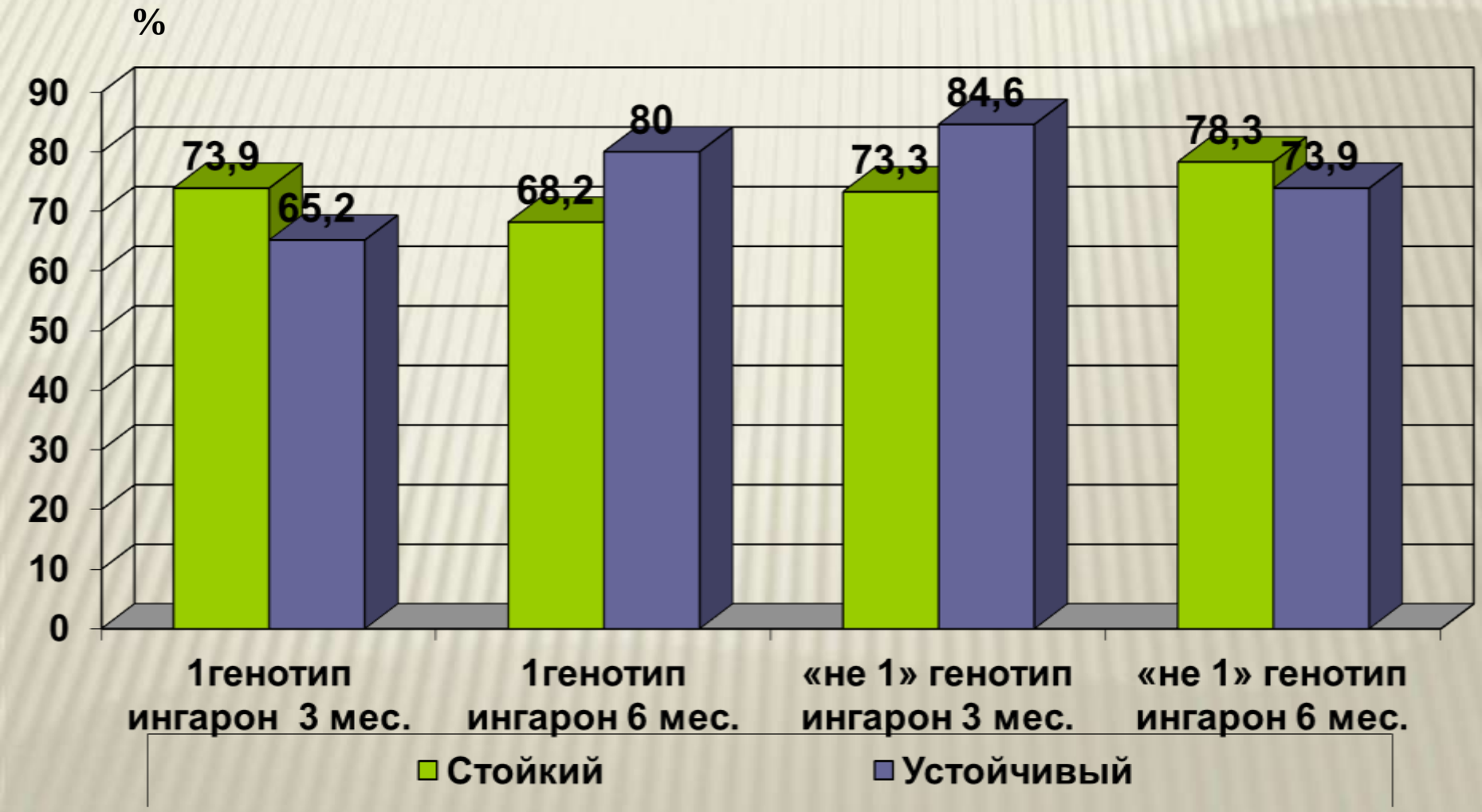
ОТВЕТ НА ТЕРАПИЮ

- Быстрый –неопределяемый уровень нагрузки через 4 недели терапии
- Ранний – неопределяемый уровень нагрузки через 12 недель терапии
- Стойкий – неопределяемый уровень нагрузки после окончания терапии
- Устойчивый – неопределяемый уровень нагрузки через 6-12 месяцев после окончания терапии

РЕЗУЛЬТАТЫ ТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ ХГС С ВКЛЮЧЕНИЕМ ИНГАРОНА В СРАВНЕНИИ СО СТАНДАРТНОЙ ТЕРАПИЕЙ 1 ГЕНОТИП



ЧАСТОТА ВИРУСОЛОГИЧЕСКОГО ОТВЕТА У БОЛЬНЫХ ХГС В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ГЕНОТИПА И ДЛИТЕЛЬНОСТИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ИНГАРОНА (В %)



ЧАСТОТА ВЫЯВЛЕНИЯ НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫХ ЯВЛЕНИЙ В ПЕРЕСЧЕТЕ НА 1 БОЛЬНОГО, В ЗАВИСИМОСТИ ОТ СХЕМЫ ЛЕЧЕНИЯ

Схемы лечения	Число больных	Частота выявления нежелательных явлений в %		
		1мес	3 мес	6 мес
Рибавирин + ИФНα + ИФНγ	49	5,4	4,8	1,3
Рибавирин + ИФНα	45	4,3	6,7	5,4
Соотношение нежелательных явлений		1:0.8	1:1,4	1:4,2

- **Включение препарата ингарон повышает эффективность терапии больных ХГС. устойчивый вирусологический ответ наблюдался у 65,0-80,0% больных 1 генотипа, а у пациентов контрольной группы - у 56,0% и 60,0% соответственно.**
- **Включение в стандартную терапию препарата ингарон повышает эффективность лечения, снижает частоту возникновения нежелательных реакций, по сравнению с пациентами контрольной группы**

- **Таким образом, больным ХГС с 1 генотипом продолжительность использования ИФН-γ должна составлять 6 месяцев, пациентам с «не 1» генотипом вируса продолжительность включения ИФН-γ может быть сокращена до 3-х месяцев, так как увеличение сроков использования данного препарата более 3-х месяцев существенно не влияет на частоту формирования стойкого и устойчивого вирусологического ответа.**

ВОЗМОЖНОСТЬ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ИФН-ГАММА (ИНГАРОН) ПРИ ГРИППЕ И ОРВИ

ОСНОВЫ ТЕРАПИИ ГРИППА

Препараты подразделяются на 4 основные группы:

- **Этиотропные, действующие па возбудителя заболевания;**
- **Иммуномодулирующие, исправляющие нарушения системы иммунитета, возникающие и развивающиеся в процессе болезни;**
- **Патогенетические, направленные на борьбу с интоксикацией, обезвоживанием, сосудистыми нарушениями, органными нарушениями, аллергическими реакциями, возникающими на фоне основного инфекционного заболевания, а также па профилактику бактериальных осложнения;**
- **Симптоматические, купирующие сопутствующие симптомы заболевания (головная боль, бессоница, кашель и др.).**

ОБЯЗАТЕЛЬНОЙ ГОСПИТАЛИЗАЦИИ ПОДЛЕЖАТ:

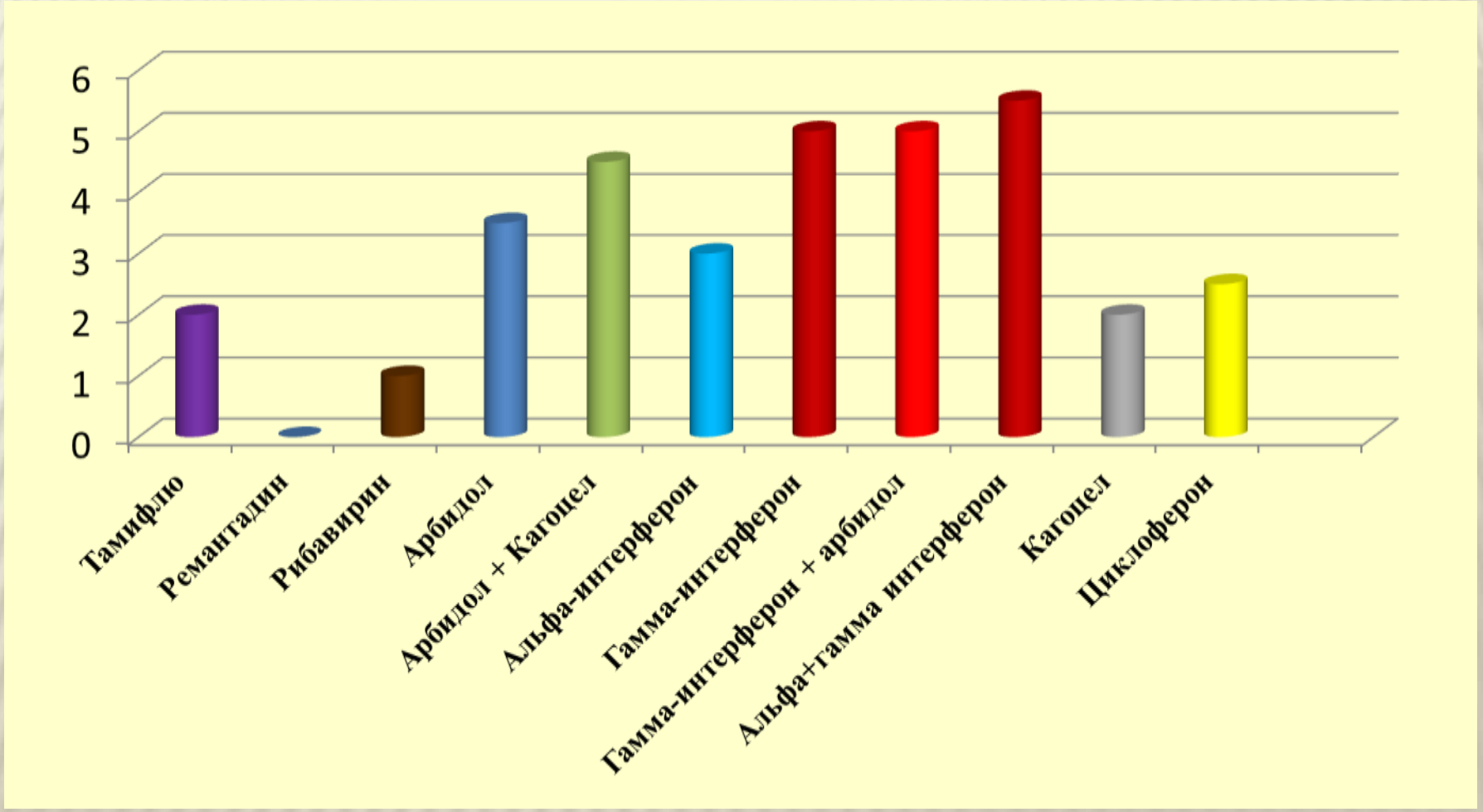
- младенцы и дети до 2-х лет
- беременные женщины;
- лица любого возраста с хронической болезнью легких с заболеваниями сердечно-сосудистой системы, с нарушениями обмена веществ (например, с диабетом);
- лица с хроническими заболеваниями почек, хроническими заболеваниями печени, с определенными неврологическими состояниями (включая нейромышечные, нейрокогнитивные нарушения, эпилепсию), гемоглобинопатиями, иммунодефицитами;
- дети, получающие лечение аспирином по поводу хронических заболеваний;
- лица в возрасте 65 лет и старше;
- лица с морбидным ожирением.

Дни заболевания	Патогенетические механизмы	Терапия
1-2 день	**Вирусемия**	**Противовирусная терапия:** **Осельтамивир, Занамивир, Умифеновир, Ингавирин** **Иммуномодулирующая терапия:** **ИНГАРОН - Интерферон – гамма, ИФН-альфа** **Меглюмина акридонацетат ,Тилорон**
	Ранняя фаза воспалительных реакций	**Антигистаминные препараты:** **Хлоропирамин, Дезлоратадин, Дифенгидрамин**
	Интоксикационный синдром	**Жаропонижающие средства:** **Парацетамол, Анальгин, Литическая смесь**
3-6 день	**Развитие синдрома системной воспалительной реакции с активацией протеолиза**	**Противовоспалительная терапия** **Блокаторы ЦОГ:** **Антиоксиданты:** **Ингибиторы протеолиза:** **Апротинин (Контрикал, Аэрус), Аминометилбензойная кислота, Аминокапроновая кислота**
	Катаральный синдром	**Сосудосуживающие препараты:** **Ксилометазолин, Оксиметазолин, Фенилэфрин, Нафазолин** **Отхаркивающие средства:** **Ацетилцистеин, Гвайфенезин, Амброксол**
7-14 день	**Период ранней реконвалесценции с**	**Контроль за С/С, дыхательной, нервно-эндокринной системами.** **Продолжение симптоматической терапии и иммуномодулирующей терапии**

- **«Ингарон» – рекомбинантный интерферон гамма человека во флаконах по 100 000МЕ интраназальная и инъекционная формы и по 500 000МЕ –инъекционная форма.**

Вирусингибирующая активность (ΔlgID50) препарата «Ингарон» in vitro

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



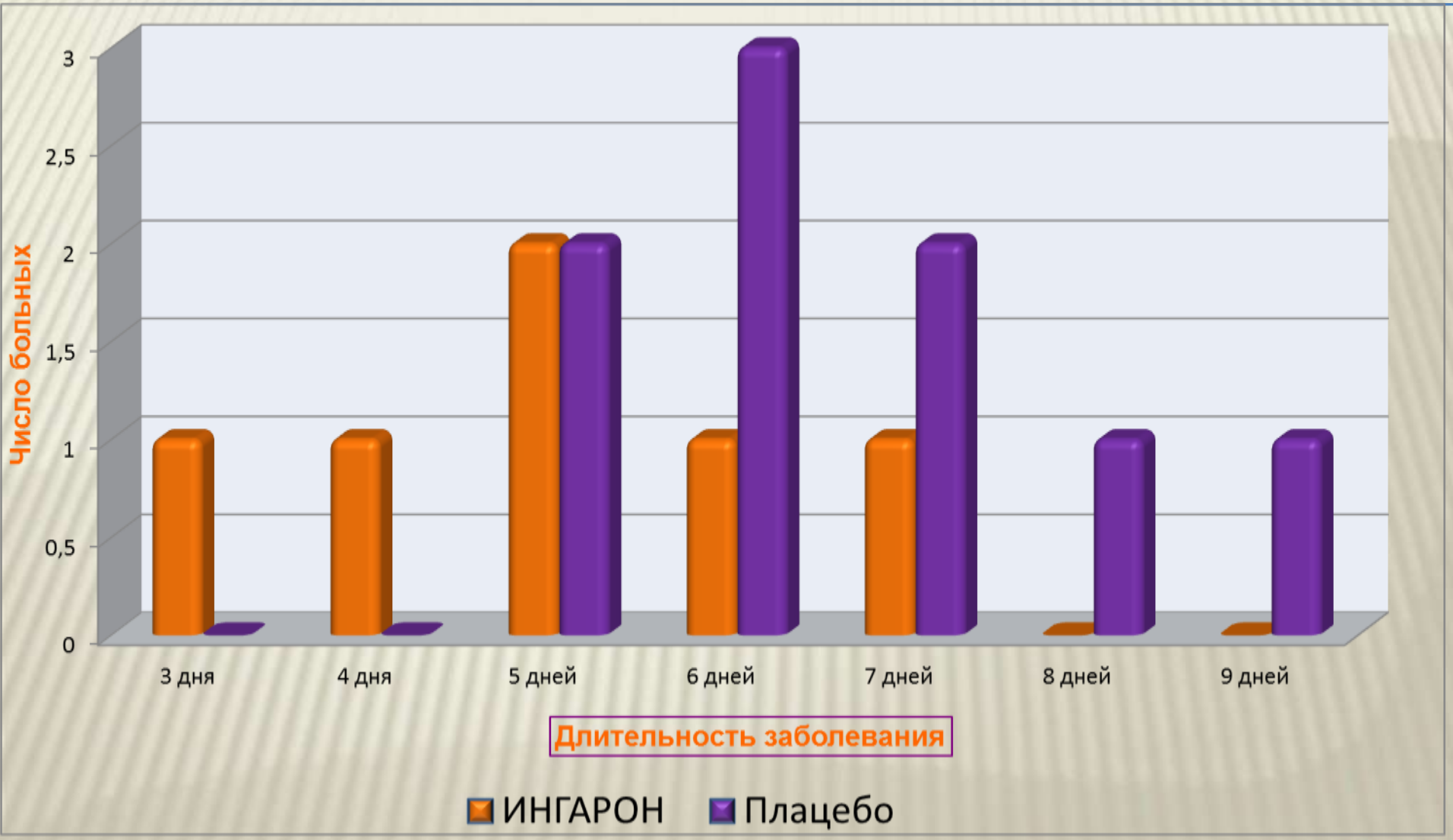
Зарубаев В.В., НИИ гриппа МЗ РФ, 2009

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРЕПАРАТА «ИНГАРОН» У БОЛЬНЫХ ГРИППОМ И ОРВИ

Группы больных	Число больных	Клиническая симптоматика в днях (M m), σ				
		Лихорадка	Интоксикация		Катаральный синдром	
			всего	головная боль	Ринит	Кашель
Основная группа	90	1,39 0,1 * σ=1,4	2,16 0,2 * σ=1,8	1,0 0,1 * σ=0,7	2,63 0,2 * σ=2,03	3,14 0,2 * σ=1,65
Контроль	65	2,89 0,18 σ=1,49	3,68 0,21 σ=1,7	1,93 0,23 σ=0,86	4,05 0,27 σ=1,98	5,35 0,29 σ=2,18

* Различия показателей в соответствующих сравниваемых группах достоверны

Продолжительность течения гриппа у лиц, получавших НГАРОН с профилактической целью



ИНТЕРФЕРОН-ГАММА И ГЕРПЕТИЧЕСКАЯ ИНФЕКЦИЯ

ПРОБЛЕМЫ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ХИМИОПРЕПАРАТАМИ:

- Возможность формирования резистентности штаммов вируса герпеса к химиопрепаратам;
- Терапевтический эффект сохраняется только на фоне приема препарата
- Возможны токсические эффекты (энцефалопатии, диспепсия, поражение печени, органов кроветворения, снижение артериального давления);

СРЕДСТВА ТЕРАПИИ И ПРОФИЛАКТИКИ ГЕРПЕСВИРУСНЫХ ИНФЕКЦИЙ

1. ПРОТИВОВИРУСНЫЕ ПРЕПАРАТЫ	
Аналоги нуклеозидов, пирофосфатов и другие препараты	**Ингибиторы с другим механизмом действия**
2. СРЕДСТВА ИММУНОЗАМЕСТИТЕЛЬНОЙ И ИНТЕРФЕРОНОЗАМЕСТИТЕЛЬНОЙ ТЕРАПИИ	
Специфические гамма- и иммуноглобулины	**Интерфероны и их индукторы**
3. ГЕРПЕТИЧЕСКИЕ ВАКЦИНЫ	
Живые; Инактивированные (Витагерпавак, Герпавакс); Рекомбинантные	

- **Известно, что цитокины играют важную роль в формировании каждой стадии герпесвирусной инфекции 1-типа.**
- **Исследование проводилось на мышах с нокаутными генами, отвечающими за выработку ИФН-γ (ИФН-γ (- / -)) и ФНО-α гена (ФНО-α(- / -)).**
- **Установлено, что ИФН-γ и ФНО-α играют важную роль в борьбе с острой инфекцией в предотвращении реактивации вируса герпеса первого типа.**
  [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12162877]

ДОКАЗАННАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ИФН-ГАММА В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

- Проанализировав противовирусные эффекты ИФН-γ и фактора некроза опухоли (ФНО-α) в клетках карциномы (HeLa), и астроцитомы (86HG39) шейки матки, было обнаружено, что репликация вируса простого герпеса второго типа (ВПГ-2) в HeLa клетках и в клетках 86HG39 тормозится после обработки ИФН-γ и TNF-α.

- **Фуджисаки с соавт. доказали более высокую эффективность лечения герпесвирусных инфекций препаратами рекомбинантного гамма-интерферона, чем альфа за счет повышения клеточного иммунитета, контролирующего эндогенный вирус. Имеются данные, демонстрирующие терапевтический эффект препарата рекомбинантного гамма-интерферона при тяжелой хронической активной EBV-инфекции.**

[Fujisaki T., Nagafuchi S., Okamura T. (1993) Gamma-interferon for severe chronic active Epstein-Barr virus. Ann. Intern. Med., 118(6): 474–475.]

- **ИФН подавляют репродукцию вирусов на стадии, обязательной для всех вирусов : блокируют начало трансляции, т.е. синтез вирус-специфических белков, распознавая и дискриминируя вирусные информационные РНК (иРНК) от клеточных.**

З А К Л Ю Ч Е Н И Е

- **Интерферон-гамма (Ингарон) обладает выраженным терапевтическим эффектом и должен применяться в виде комплексной или монотерапии при различных инфекционных заболеваниях: вирусных гепатитах, гриппе, герпетической инфекцим, ВИЧ/СПИД-инфекции и др. Препарат не только хорошо переносится, но и существенно повышает качество жизни больных.**

Благодарю за ВНИМАНИЕ!