Возможна ли иммунотерапия генитальных инфекций с позиций доказательной медицины?

Профессор Алексей Алексеевич Хрянин

Новосибирский государственный медицинский университет МЗ РФ;
РОО «Ассоциация акушеров-гинекологов и дерматовенерологов»;
Эксперт качества медицинской помощи в Новосибирской области
Эксперт Международного союза по борьбе с ИППП (IUSTI) в РФ

г. Москва, 14 апреля 2016 г.

khryanin@mail.ru

Возбудители инфекции органов репродукции

- ***T. pallidum***
- ***N. gonorrhoeae***
- ***C.trachomatis***
- ***T. vaginalis***
- ***M. genitalium***
- ***Вирусы (HSV1&2; HPV)***

- **Условно-патогенные** микоплазмы *U. urealyticum, U. parvum, M. hominis;*
- *Candida spp.*
- ***Анаэробная условно-патогенная флора*** *(G.vaginalis, A.vaginae и др.) ;*
- ***Аэробная условно-патогенная флора*** *(Enterobacteriaceae, Streptococcus, Staphylococcus, Enterococcus и др.)*

Национальные стандарты первичной помощи при ВЗОМТ

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
(Минздрав России)

МИНИСТЕРСТВО ЮСТИЦИИ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
ЗАРЕГИСТРИРОВАН
Регистрационный № 28657
от «04» июня 2013

ПРИКАЗ

24 декабря 2012 г. № 1502н

Москва

Об утверждении стандарта первичной медико-санитарной помощи при воспалительных заболеваниях половых органов

В соответствии со статьей 37 Федерального закона от 21 ноября 2011 г. № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» (Собрание законодательства Российской Федерации, 2011, № 48, ст. 6724; 2012, № 26, ст. 3442, 3446) приказываю:

Утвердить стандарт первичной медико-санитарной помощи при воспалительных заболеваниях половых органов согласно приложению.

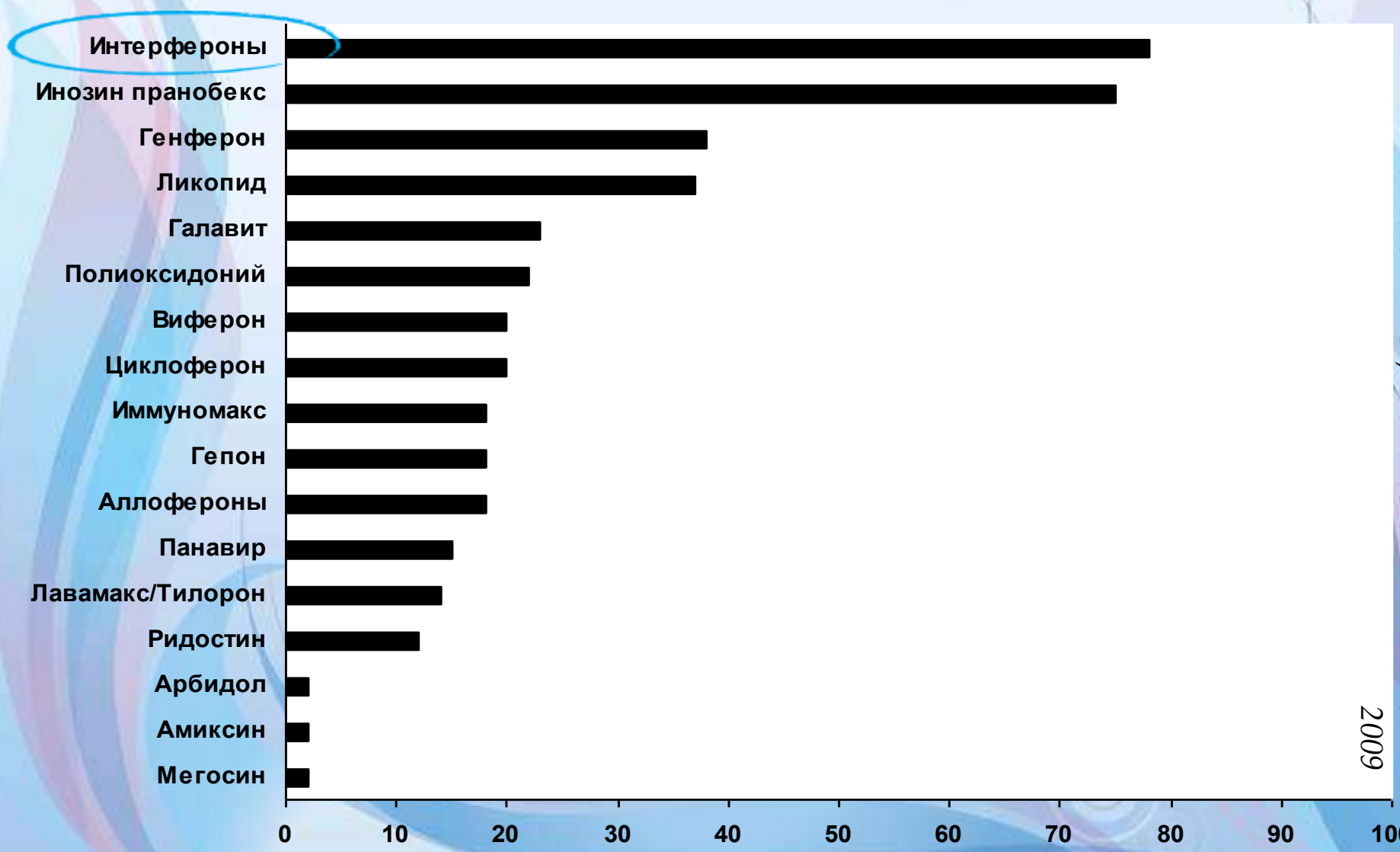
Министр В.И. Скворцова

av.ru

3. Перечень лекарственных препаратов для медицинского применения, зарегистрированных на территории Российской Федерации, с указанием средних суточных и курсовых доз

Код	Анатомо-терапевтическо-химическая классификация	Наименование лекарственного препарата <**>	Усредненный показатель частоты предоставления	Единицы измерения	ССД <***>	СКД <****>
J01AA	Тетрациклины		0,4			
		Доксициклин		мг	200	14000
J01CR	Комбинации пенициллинов, включая комбинации с ингибиторами бета-лактамаз		0,1			
		Амоксициллин + [Клавулановая кислота]		мг	3600	36000
J01DD	Цефалоспорины 3-го поколения		0,5			
		Цефтазидим		мг	4000	28000
		Цефотаксим		мг	4000	28000
		Цефтриаксон		мг	2000	14000
J01FA	Макролиды		0,5			
		Кларитромицин		мг	1000	7000
		Азитромицин		мг	500	5000
		Джозамицин		мг	2000	14000
J01FF	Линкозамиды		0,5			
		Клиндамицин		мг	900	9000
J01GB	Другие аминогликозиды		0,2			
		Амикацин		мг	1000	7000
J01MA	Фторхинолоны		0,6			
		Ципрофлоксацин		мг	1000	7000
		Левофлоксацин		мг	500	5000
J01XD	Производные имидазола		0,8			
		Метронидазол		мг	1500	10500
		Метронидазол		мл	300	900
J02AC	Производные триазола		0,3			
		Флуконазол		мг	50	150
L03AB	Интерфероны		0,7			
		Интерферон		МЕ		
M01AB	Производные уксусной		0,15			

Степень убедительности результатов исследования по изучению эффективности иммуномодуляторов с позиции доказательной медицины



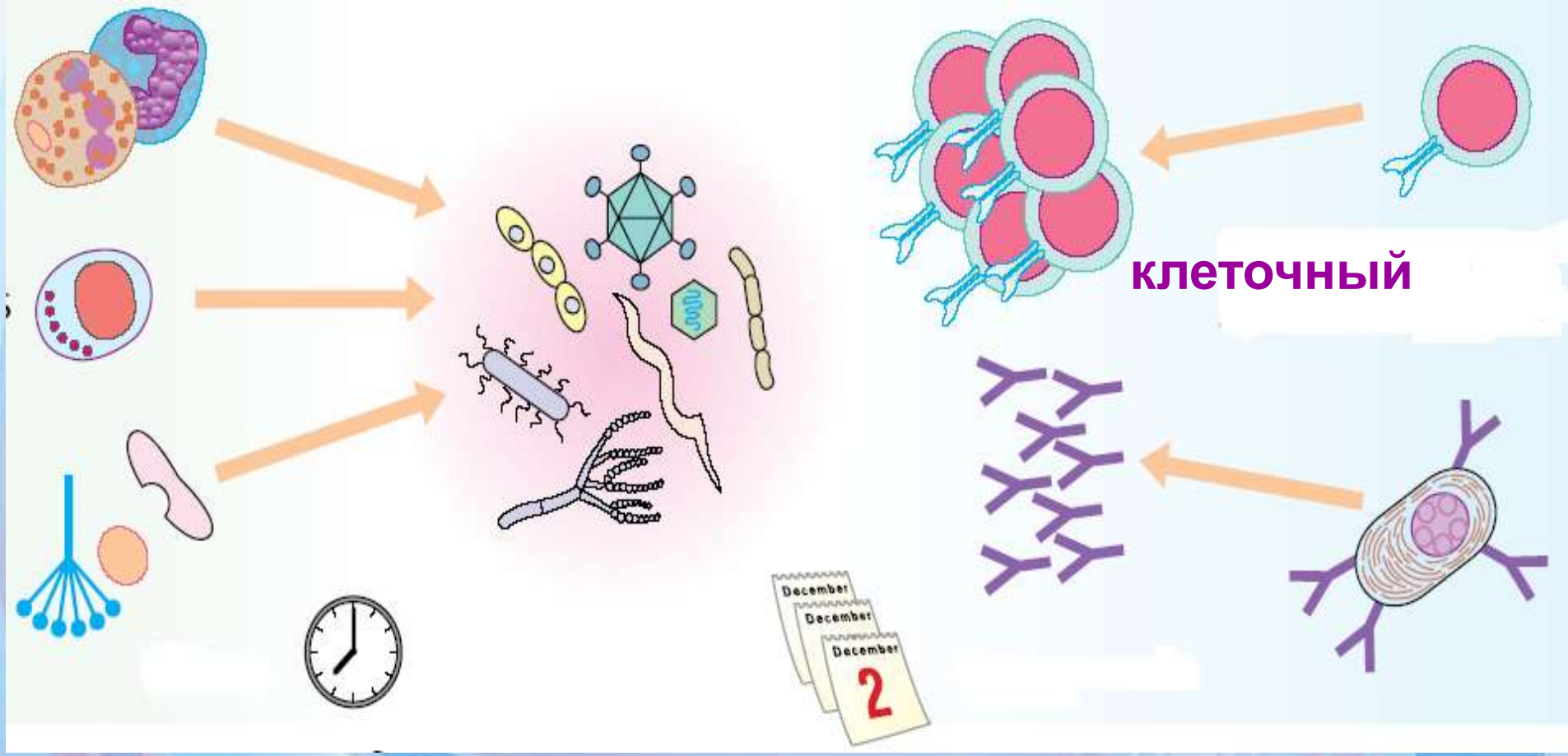
Елисеева М.Ю., Мынбаев О.А. Гинекология. 2009

** Шкала абсцисс ранжируется **от 100** (Доказательства убедительны) **до 0** (Достаточных доказательств нет)*

Иммунная система: клеточный уровень

Неспецифический иммунитет

Специфический иммунитет



часы

дни, недели

гуморальный

Интерферон: семейство молекул

В организме человека существует около 20 видов интерферонов

Интерфероны разделены на 3 группы по их молекулярному действию и в зависимости от того, на какие рецепторы воздействует и какие механизмы запускает данный интерферон

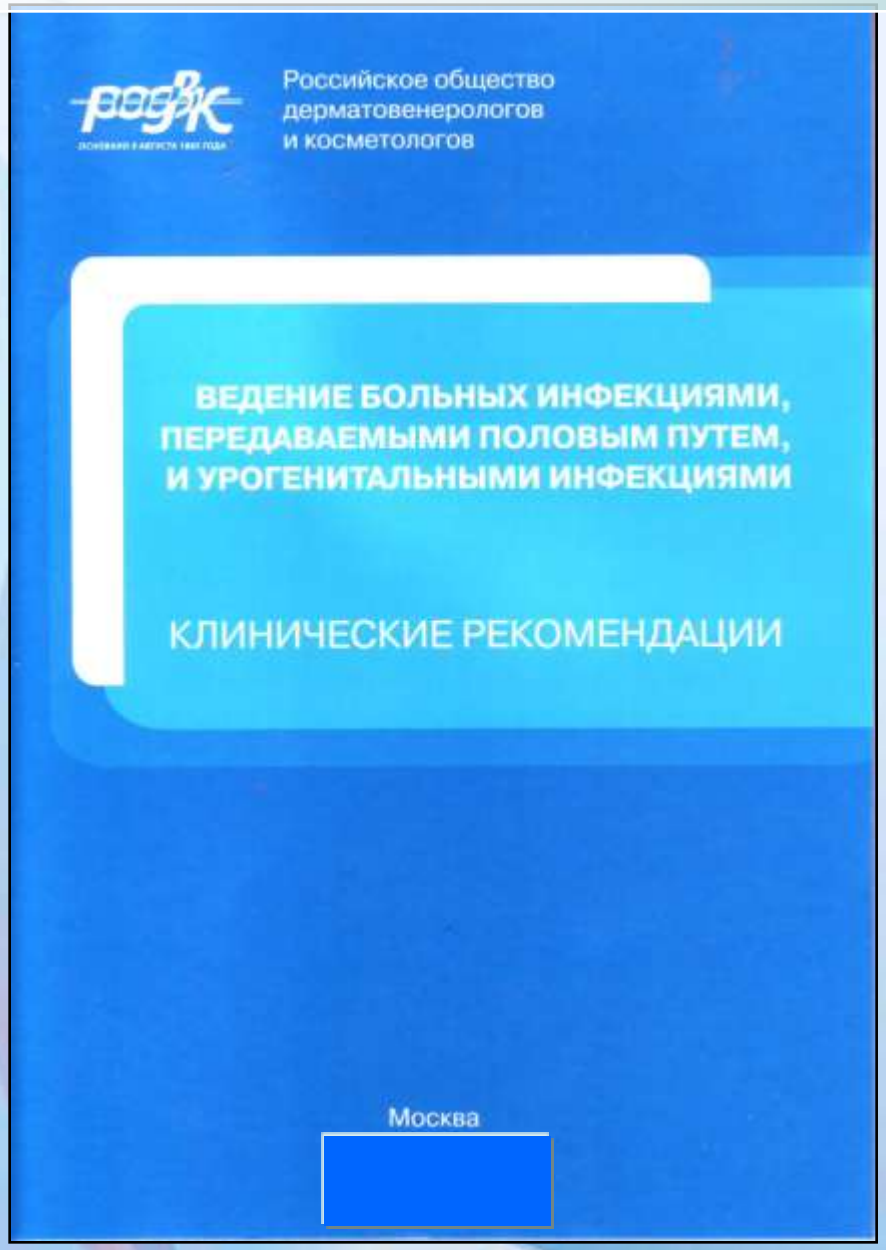
Тип	Название	Главный естественный источник синтеза	Основные свойства
I	**Интерферон Альфа (α)**	Лейкоциты	Противовирусное Иммуномодулирующее Антибактериальное Антипаразитарное
	Интерферон Бета (β)	Фибробласты	
	Интерферон Омега (ω)	Лейкоциты	
II	**Интерферон Гамма (γ)**	Т-клетки, NK-клетки	**Противоопухолевое** **Иммуномодулирующее** **Противовирусное** **Антибактериальное** **Антипаразитарное**
III	Интерферон Лямбда (λ)	Лейкоциты	

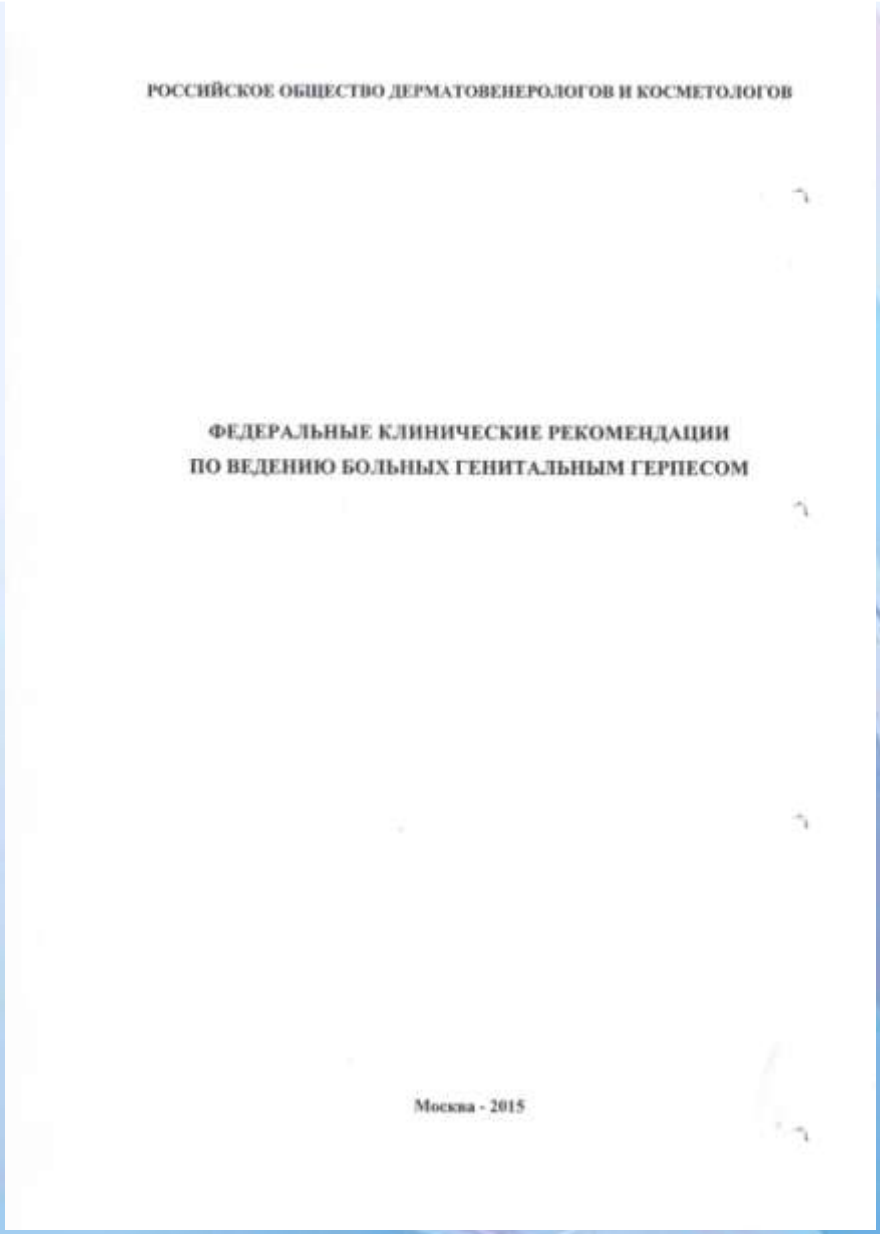
Иммунный ответ очень энергозатратен

- В здоровом организме концентрация интерферонов очень мала и она повышается, когда организм получает сигнал тревоги - при инфицирование бактериями или вирусами;
- Интерфероны – это первая волна, которая запускает последующие несколько волн продукции интерферонов, активации клеток иммунитета;
- Это целая стратегия организма в борьбе с патогеном, энергозависимый процесс

Balkwill F., 2001; Morrison R.P., 2002; Johansson, 1997

Стандартный подход





РОССИЙСКОЕ ОБЩЕСТВО ДЕРМАТОВЕНЕРОЛОГОВ И КОСМЕТОЛОГОВ

ФЕДЕРАЛЬНЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ
ПО ВЕДЕНИЮ БОЛЬНЫХ ГЕНИТАЛЬНЫМ ГЕРПЕСОМ

Москва - 2015

Стандартный подход

РОССИЙСКОЕ ОБЩЕСТВО ДЕРМАТОВЕНЕРОЛОГОВ И КОСМЕТОЛОГОВ

ФЕДЕРАЛЬНЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ
ПО ВЕДЕНИЮ БОЛЬНЫХ ГЕНИТАЛЬНЫМ ГЕРПЕСОМ

Москва - 2015

Профилактика инфицирования генитальным герпесом здорового полового партнера

– валацикловир 500 мг перорально 1 раз в сутки в течение 12 месяцев при регулярных половых контактах (А) [18].

Особые ситуации

Лечение беременных

Беременным с высокой частотой рецидивов (более 6 раз в год) и тем, у кого в I или во II триместре возник первичный клинический эпизод, рекомендован прием ацикловира в последние 4 недели беременности. Такая тактика снижает риск возникновения рецидива заболевания [19-24].

Кесарево сечение в качестве профилактики неонатального герпеса необходимо планировать всем беременным, у которых первичный эпизод возник после 34-й недели беременности, т.к. в этом случае существует значительный риск вирусовыделения во время родов. Если родоразрешение через естественные родовые пути неизбежно, необходимо проводить лечение у матери и ребенка.

– ацикловир 200 мг 5 раз в сутки перорально в течение 5-10 дней (А) [25]

или

– ацикловир 400 мг 3 раза в сутки перорально в течение 5-10 дней (А) [25].

Лечение герпеса в периоде новорожденности

– ацикловир 20 мг на кг массы тела внутривенно 3 раза в сутки в течение 10-21 дней (А) [26].

Требования к результатам лечения

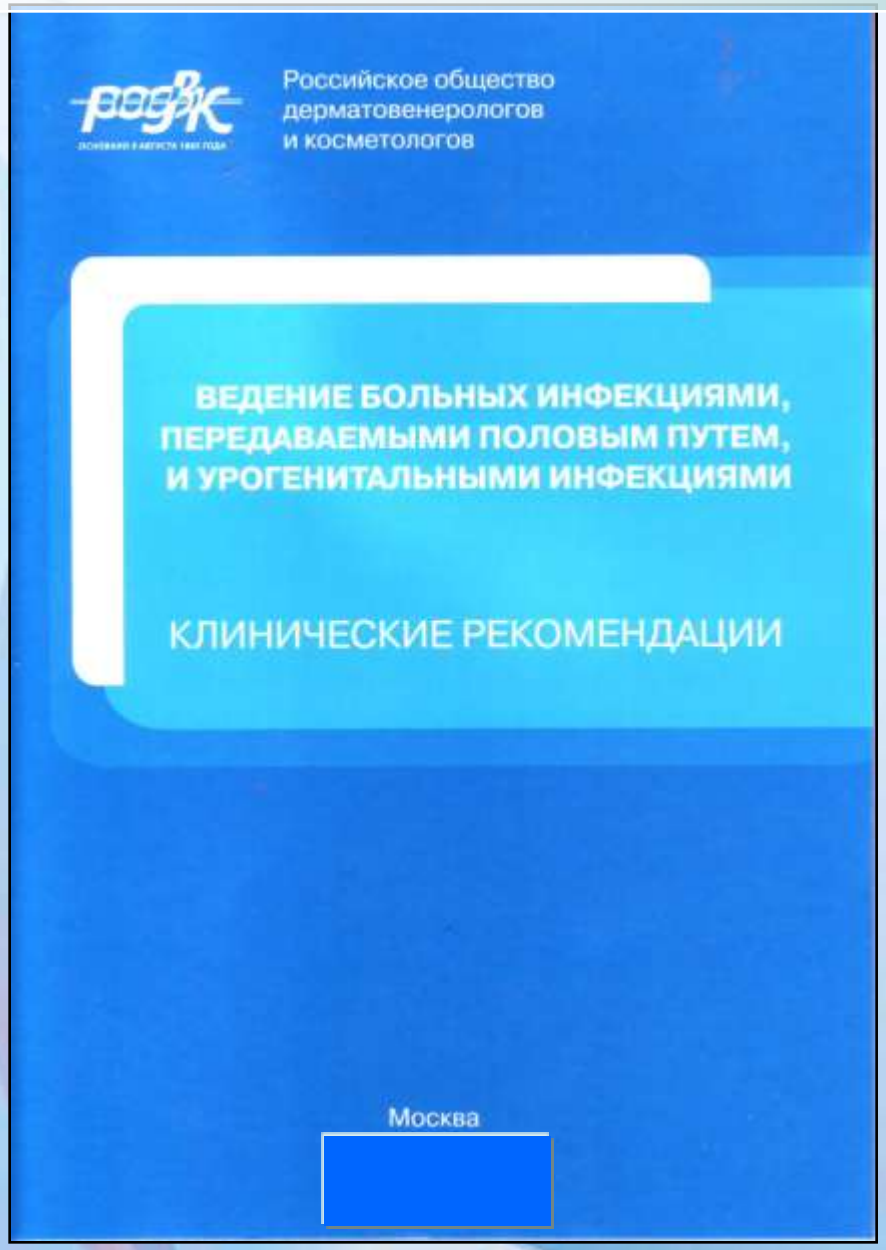
– ускорение разрешения клинических проявлений;
– уменьшение частоты рецидивов генитального герпеса.

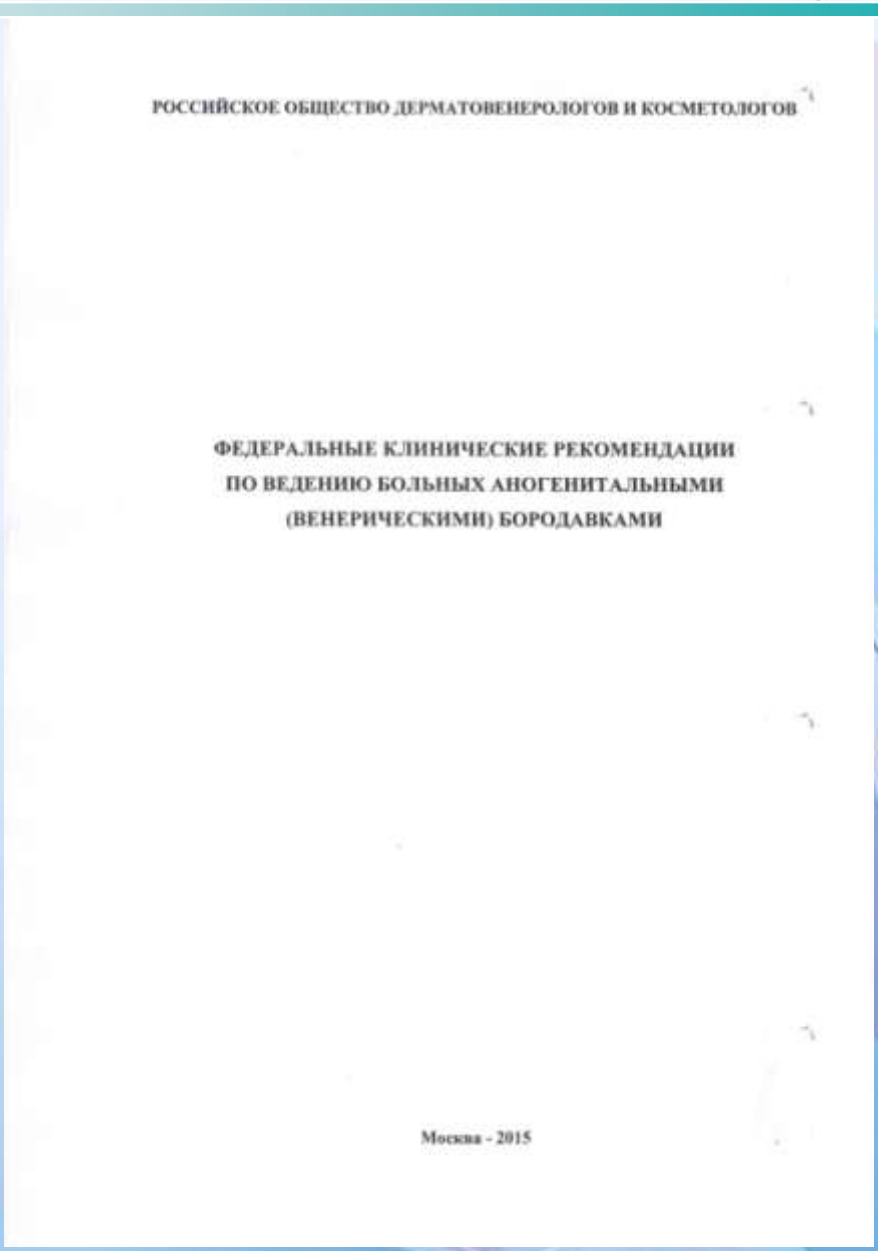
Тактика при отсутствии эффекта от лечения

Рекомендуется назначение других препаратов или методик (курсовых) лечения.

При рецидивирующем течении заболевания рекомендовано применение интерферона системного действия - интерферона гамма 500000 МЕ 1 раз в сутки подкожно через день, на курс 5 инъекций (В) [28-30].

Стандартный подход





РОССИЙСКОЕ ОБЩЕСТВО ДЕРМАТОВЕНЕРОЛОГОВ И КОСМЕТОЛОГОВ

ФЕДЕРАЛЬНЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ
ПО ВЕДЕНИЮ БОЛЬНЫХ АНОГЕНИТАЛЬНЫМИ
(ВЕНЕРИЧЕСКИМИ) БОРОДАВКАМИ

Москва - 2015

превышающую 4-5 см^2, перерыв между процедурами составляет 1-4 недели [12].

3. *Иммуномодуляторы для местного применения*
- имихимод, крем (А) наносится тонким слоем на аногенитальные бородавки на ночь (на 6-8 часов) 3 раза в неделю (через день). Утром крем необходимо смыть с кожи теплой водой с мылом. Курсовое лечение (не более 16 недель) продолжают до исчезновения аногенитальных бородавок [9, 13-15];
- внутриочаговое введение препаратов α-интреферона (В) [16-18].

Применение интерферонов системного действия (интерферона гамма) рекомендовано при рецидивирующем течении заболевания (А) [18-23].

4. *Физические методы*
- электрокоагуляция (В) [24];
- лазерная деструкция (С) [25];
- радиохирургическая деструкция (С) [26-31];
- криодеструкция (С) [7, 8, 28-31].

Деструкция проводится с предварительной поверхностной или инфильтративной анестезией кожи [32].

5. *Хирургическое иссечение* (С) показано при обширных поражениях кожи и слизистых оболочек вследствие деструктивного роста гигантской кондиломы Бушке-Левенштайна [28-31].

Особые ситуации

Лечение беременных

Во время беременности возможна активная пролиферация аногенитальных бородавок.

Лечение беременных осуществляется в сроке до 36 недель беременности с использованием криодеструкции, лазерной деструкции или электрокоагуляции при участии акушеров-гинекологов. При обширных генитальных кондиломах показано оперативное родоразрешение (с целью профилактики кондиломатоза гортани новорожденного) [33].

Лечение детей

Методами выбора лечения аногенитальных бородавок у детей являются физические методы деструкции, не вызывающие токсических побочных реакций.

Требования к результатам лечения

Клиническое выздоровление.

При отсутствии клинических проявлений заболевания пациенты дальнейшему наблюдению не подлежат.

Тактика при отсутствии эффекта от лечения

При рецидивировании клинических проявлений рекомендуется повторная деструкция аногенитальных бородавок на фоне применения неспецифических противовирусных препаратов:
- инозин пранобекс 500 мг перорально 3 раза в сутки в течение 20 дней (А) [34-36]

или
- интерферон гамма 500000 МЕ подкожно 1 раз в сутки через день, на курс 5 инъекций (А) [18-23].

ВАКЦИНОПРОФИЛАКТИКА

Для профилактики заболеваний, ассоциированных с ВПЧ, в Российской Федерации зарегистрированы вакцины: двухвалентная, содержащая антигены ВПЧ 16 и 18 типа, и черырехвалентная, содержащая антигены ВПЧ 6,11,16,18 типов. Вакцины с использованием рекомбинантной технологии получены из очищенных капсидных белков L1, которые путем самосборки образуют ВПЧ типоспецифические пустые оболочки или вирусоподобные частицы. Вакцинацию рекомендуется проводить до начала половой жизни [37].

Двухвалентная вакцина используется для профилактики рака и предраковых поражений шейки матки, вульвы, влагалища у женщин в возрасте от 9 до 45 лет.

Четырехвалентная вакцина используется для профилактики рака и предраковых поражений шейки матки, вульвы, влагалища, анального рака и аногентальных кондилом у женщин, а также для профилактики анального рака и аногенитальных кондилом у мужчин в возрасте от 9 до 26 лет. Вакцина исключительно профилактическая, лечебным эффектом не обладает.

Исследования по эффективности вакцины продемонстрировали, что среди лиц, неинфицированных ВПЧ, четырехвалентная вакцина обеспечивает почти 100% защиту от аногенитальных бородавок, ассоциированных с ВПЧ 6 и 11 типов и около 83% в отношении всех аногенитальных бородавок (А) [38, 39].

www.cnikvi.ru

Ингарон

ЕДИНСТВЕННЫЙ В РОССИИ ОРИГИНАЛЬНЫЙ ПРЕПАРАТ НА ОСНОВЕ ИНТЕРФЕРОНА ГАММА ЧЕЛОВЕЧЕСКОГО РЕКОМБИНАНТНОГО

Форма выпуска, состав:

лиофилизат для приготовления раствора для внутримышечного и подкожного введения, **флаконы по 100 000 МЕ, 500 000 МЕ;**
5 флаконов в упаковке.

Состав: **интерферон гамма** – 100 000 МЕ, 500 000 МЕ

Показания к применению:

(500 000 МЕ через день, №5)

Ингарон. Показания к применению

ВЫСОКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ В КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ

- Грипп, в том числе, «птичьего» происхождения
- Вирусный гепатит В и С
- ВИЧ / СПИД инфекция
- Туберкулез
- Урогенитальный хламидиоз
- Хронический простатит
- Папилломавирусная инфекция
- Хроническая гранулематозная болезнь (профилактика инфекционных осложнений)
- Онкологические заболевания (в качестве иммуномодулятора, в том числе, в комбинации с химиотерапией)

ВЫСОКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ В МОНОТЕРАПИИ

- **Генитальная герпесвирусная инфекция**
- **Опоясывающий лишай**

Treating Infectious Diseases in a Microbial World: Immunomodulation
National Academy of Sciences, USA
ISBN: 0-309-65490-4, 103 pages, 8 1/2 x 11, (2006)
Лечение инфекционных заболеваний в микробном мире: Иммуномодуляция
Национальная Академия Наук, США
ISBN: 0-309-65490-4, 103 с, 8 1/2 x 11, (2006)

→ **Лечение инфекционных заболеваний путем модулирования иммунной системы**

«One workshop focused on potential new classes of antibiotics, while the other explored the possibility of treating infectious diseases by modulating the immune system» - Summary, p. 1

→ **Большинство антимикробных агентов, которые совершили революцию в лечении инфекционных заболеваний в последние десятилетия, получены от бактериальных продуктов**

«Most of the antimicrobial agents that have revolutionized the treatment of infectious diseases in the past several decades are derived from bacterial products…» - Summary, p. 1-2

→ **Иммуномодуляторы не в состоянии вылечить болезнь непосредственно, но могут быть эффективными в сочетании с традиционными антибактериальными и противовирусными препаратами.**

«… the immunomodulation committee noted that many immunomodulators may not be able to cure disease directly, but could be effective in combination with traditional antimicrobials» - Summary. p.5

«immunomodulatory interventions will probably … most promisingly as adjuncts to therapeutics—such as antibiotics and antivirals—that target the microorganism directly» - p.38