

Д.Д. ПЕТРУНИН,
РГМУ

Врожденное звено иммунитета при урогенитальной патологии: особенности иммунопатогенеза и подходы к фармакологической коррекции

На основании сложившейся практики принято выделять в иммунной системе человека врожденное (естественное) и адаптивное (приобретенное) звено. Врожденный иммунитет – это эволюционно сформировавшееся у эукариот и закрепленное генетически звено иммунной системы, обеспечивающее распознавание и элиминацию патогенов в первые часы после контакта с ними, а также выработку сигналов, необходимых для реализации механизмов адаптивного иммунного ответа (3, 24, 35).

К защитным факторам врожденного иммунитета относят барьерную функцию кожи и слизистых оболочек, гуморальные факторы (система комплемента, лизоцим (мурамидаза), дефензины и т.п.), клеточные элементы (NK-клетки, макрофаги, дендритные клетки, гранулоциты, NKT-клетки, Т-γδ-клетки и т.д.), ряд цитокинов (прежде всего система интерферона (ИФН), а также фактор некроза опухоли (ФНО), хемокины и т.п.) (3, 35, 38, 47, 50, 52, 64, 65).

В свете того, что врожденный иммунитет является своего рода «первым эшелонем обороны» человеческого организма, его стратегией не может быть специфическое распознавание каждого из неисчислимого множества возможных антигенов, в связи с чем его эффекторы фокусируются на нескольких высококонсервативных доменных структурах, присущих большим группам патогенов, которые носят название патоген-ассоциированные молекулярные образы (PAMP – pathogen-associated molecular patterns) (20, 45, 69, 74). К числу наиболее известных PAMP относятся липополисахариды, пептидогликан, липотейхоевые кислоты, маннаны, флагеллин, бактериальная ДНК, вирусные двуспиральные РНК, глюканы (20, 21, 70). PAMP представляют собой консервативные (неспецифические, невариабельные) структуры микроорганизмов, общие для больших групп патогенов и отсутствующие у млекопитающих, поэтому они распознаются иммунной системой как «чужое» при помощи образующих рецепторов (PRR – pattern-

recognition receptors). Последние включают семейство Toll-подобных сигнальных рецепторов и локализуемые внутриклеточно нуклеотид-связывающие олигомеризующиеся домены (NOD), а также scavenger-рецепторы, маннозные рецепторы и т.п. (54, 58, 78, 85). Взаимодействие PAMP с PRR приводит к активации эффекторов врожденного иммунитета и проявляется усилением фагоцитоза (дендритные клетки (ДК), моноцитарно-макрофагальное звено, гранулоциты), презентирования антигена, синтеза интерферонов I и II типа, цитолитической активности NK-клеток и продукции антибактериальных пептидов (дефензинов) и хемокинов (3, 21, 26, 86).

При этом отмечается выраженная многофакторная взаимозависимость врожденного и адаптивного звеньев иммунитета. Так, презентирование антигена, фагоцитированного клетками моноцитарно-макрофагального звена и продукция таких цитокинов, как ФНО, ИФН I типа и ряда других приводят к активации и пролиферации антиген-специфических клеток-эффекторов адаптивного иммунитета, а также формированию Т и В-клеток памяти. В то же время, продуцируемые Т-хелперами цитокиновые «коктейли» оказывают амплифицирующее и модулирующее воздействие на эффекторы врожденного иммунитета (53, 62, 76, 82).

Особенности врожденного и адаптивного иммунитета охарактеризованы в таблице 1.

Таким образом, млекопитающие в ходе своего эволюционного развития обрели глубоко эшелон-

Хронический простатит сопровождается нарушением интерферонового статуса, снижением фагоцитарной активности, снижением уровня sIgA в секрете предстательной железы, а также угнетением функциональной активности NK-клеток при увеличении их относительного количества, что служит важнейшим фактором хронического течения патологического процесса и его резистентности к антибактериальной терапии. Это актуализирует вопрос медикаментозной коррекции нарушений иммунного гомеостаза, индуцированных возбудителем.

Таблица 1. Особенности врожденного и адаптивного иммунитета (46, с изменениями автора)

Признаки	Врожденный иммунитет	Адаптивный иммунитет
Распознавание антигена (рецепторы)	Сформированы в процессе эволюции	Сформированы в результате антигенспецифической реаранжировки генов
Распознаваемые структуры	PAMP (консервативные домены, характерные для больших групп патогенов)	Антигенные эпитопы, специфичные для строго определенного патогена
Эффекторные функции	Цитотоксичность NK-клеток и комплементзависимая цитотоксичность, продукция цитокинов и хемокинов, фагоцитоз, продукция естественных бактерицидных факторов (дефензины), продукция IgM неизвестной специфичности	Продукция специфических антител, ГКГС*-зависимая цитотоксичность, антителозависимая цитотоксичность
Клетки-эффекторы	Моноцитарно-макрофагальное звено, NK, NKT, T-γδ-клетки, гранулоциты	B-лимфоциты (плазмоциты), CD4+ и CD8+ T-клетки

* ГКГС – главный комплекс гистосовместимости.

нированную «систему обороны» организма, в которой все линии защиты находятся в тесном взаимодействии между собой. Однако и эволюция патогенов не стояла на месте. Любой живой организм в процессе эволюции стремится максимально приспособиться к среде своего обитания. Средой обитания для разнообразных возбудителей вирусной, бактериальной и грибковой природы является организм хозяина, обладающий, как видно из вышеизложенного, весьма совершенной системой противодействия практически любым возможным патогенам. В связи с этим ряд возбудителей обрели способность индуцировать негативную модуляцию как врожденного, так и адаптивного иммунного ответа таким образом, чтобы максимально снизить его опасность для себя и повысить свои шансы на выживание.

Так, например, вирусы семейства *Herpesviridae* способны к персистенции и репродукции в иммунocyтах, что приводит к гибели или снижению функциональной активности последних, обуславливая развитие вторичных иммунодефицитов. Кроме того, способность вирусов данного семейства к латентному персистенцированию, а также медленная динамика репликации (β-герпесвирусы) снижают напряженность иммунного ответа (14). Герпесвирусы способны также продуцировать маскирующие факторы, позволяющие более эффективно уклоняться от иммунного надзора. Пример – белок pp65 цитомегаловируса (ЦМВ), маскирующий от иммунной системы ранее синтезированные белки (79). Еще один важнейший фактор негативной иммуномодуляции иммунного от-

вета герпесвирусами – подавление продукции и экспрессии молекул ГКГС-I. Так, белок gpUS3 ЦМВ препятствует выходу молекул ГКГС-I из эндоплазматического ретикулума (ЭПР), транспорт пептидов в ЭПР подавляется белком gpUS6, а gpUS2 и gpUS11 приводят к транслокации молекул ГКГС-I обратно в цитозоль и последующей их деградации протеасомами (43). Это приводит к затруднению выявления и элиминации зараженных клеток цитотоксическими CD8+ T-лимфоцитами. На этот случай у человеческой иммунной системы есть свой эволюционный ответ – важнейшие клеточные эффекторы врожденного иммунитета, NK-клетки, одна из функций которых заключается в распознавании и элиминации клеток, утративших способность экспрессировать молекулы ГКГС-I. Однако и эволюционное совершенствование способности вируса к преодолению защитных систем организма хозяина на этом не остановилось. Некоторые представители семейства *Herpesviridae* обрели способность продуцировать гликопротеины, имитирующие молекулы ГКГС-I, и таким образом позволяющие избежать атак NK-клеток (42). Важнейшим фактором иммунопатогенеза герпесвирусных инфекций является способность данных вирусов подавлять систему интерферона – основного фактора неспецифической противовирусной защиты человеческого организма (2, 15).

Не менее сложным и многофакторным иммунопатогенезом отличается инфекция, вызванная вирусом папилломы человека. Вирус не обладает цитопатическими свойствами и не разрушает кератиноциты, в которых происходит

его размножение, ограничивая тем самым выход вирус-специфических белков и контакт с антигенпрезентирующими клетками (АПК), кроме того, отсутствие фазы виремии и очень медленный синтез капсидных белков за счет особенностей генетического кода еще более тормозят развитие противовирусного иммунитета (25). Продуцируемые ВПЧ белки E6 и E7 вызывают ингибирование биологических эффектов интерферона за счет блокирования ряда индуцируемых интерфероном генов и инактивации фактора регуляции активности интерферона IRF, который является фактором транскрипции генов, активируемых при действии на клетки интерферонов-α и -γ. При этом интерфероны-α и -γ, в свою очередь, подавляют продукцию данных белков ВПЧ, и итог этого противостояния определяется состоянием иммунной системы индивидуума (19, 60, 72). Помимо этого, белок E6 связывается с интерлейкином-18, являющимся основным индуктором γ-интерферона, что приводит к блокаде реакций клеточного цитотоксического иммунитета (51). Изучение уровня эндогенных ИФН-α и -γ показало, что у больных с ПВИ отмечается угнетение их выработки до 40 и 50% соответственно (7). При этом ВПЧ-инфекция сопровождается снижением количества нормальных киллеров (NK) и HLA-Dr-несущих клеток, с наибольшим угнетением у больных с ВПЧ-16 (6).

Свои уникальные особенности иммунопатогенеза, значительно повышающие патогенность, имеют и такие возбудители, как *C. trachomatis*, представители семейства *Mollicutes*, а также грибы рода *Candida*.

Имеющиеся на данный момент



сведения подтверждают тот факт, что одно из самых распространенных урологических заболеваний – хронический простатит – сопровождается нарушением интерфероновой статуса, понижением фагоцитарной активности, снижением уровня IgA в секрете предстательной железы, а также угнетением функциональной активности NK-клеток при увеличении их относительного количества, что служит важнейшим фактором хронического течения патологического процесса и его резистентности к антибактериальной терапии (16, 22).

Все сказанное выше актуализирует вопрос медикаментозной коррекции нарушений иммунного гомеостаза, индуцированных возбудителем. Иммуностимулирующие средства можно условно разделить на специфические, ориентированные в первую очередь на амплификацию адаптивного звена иммунитета (тимопоэтики, спленопоэтики, ряд цитокинов), и неспецифические, влияющие в первую очередь на врожденное звено иммунитета. Неспецифические иммуностимуляторы нашли более широкое применение в практической медицине вообще и в лечении заболеваний мочеполового тракта в частности, поскольку применение специфических иммуномодуляторов требует серьезной лабораторной оценки показателей адаптивного иммунитета, в то время как далеко не все российские ЛПУ имеют техническую возможность ее осуществления.

Среди применяемых для лечения заболеваний урогенитального тракта иммунофармакологических средств, действие которых

направлено на врожденное звено иммунитета, можно выделить поликомпонентные терапевтические вакцины, неспецифические иммуномодуляторы, выделенные из бактериальных компонентов или имитирующие их, препараты ИФН- α в различных лекарственных формах и индукторы эндогенного интерферона.

Поликомпонентные терапевтические вакцины (Солкоуровак, Уро-Ваксом) представляют собой препараты, содержащие иммуногенные фрагменты бактериальных клеток основных возбудителей заболеваний мочевыводящих путей (Солкоуровак – 6 штаммов *E. coli*, по 1 штамму *Proteus mirabilis*, *Proteus morgani*, *Klebsiella pneumoniae*, *Streptococcus faecalis*; Уро-Ваксом – 18 штаммов *Escherichia coli*). Они воздействуют как на врожденное звено иммунитета, усиливая его функциональную активность за счет одновременной активации большого количества PRR после введения в организм массивного количества PAMP-содержащих бактериальных фрагментов, так и на адаптивное, обеспечивая высокую антигенную нагрузку специфическими эпитопами бактерий-возбудителей, что позволяет нарабатывать достаточное количество специфических эффекторов и клеток памяти, оказывающих в дальнейшем протективный эффект. Подобные препараты используются преимущественно в комплексной терапии хронических и рецидивирующих инфекционных заболеваний урогенитального тракта (цистит, пиелонефрит, уретрит и т.д.), за последние два десятилетия проведен целый ряд клинических

исследований, подтверждающих их эффективность (39, 44, 56, 67, 68, 80, 83).

Наиболее известными в России препаратами, выделенными из бактериальных компонентов или имитирующими их, являются Пирогенал, Продигозан и Липопид. Первые два представляют собой высокомолекулярные липополисахариды, образующиеся в процессе жизнедеятельности микроорганизмов *Pseudomonas aeruginosa* и *Bacillus prodigiosum*, тогда как Липопид – это полученное синтетическим путем низкомолекулярное соединение, глюкозаминмурамилдипептид (ГМДП), входящий в состав пептидогликана бактериальных клеток. Принцип действия этих препаратов схож – это PAMP-содержащие препараты, оказывающие влияние на врожденное звено иммунитета преимущественно путем взаимодействия с сигнальными PRR (липополисахариды – в основном с TLR4, ГМДП – с NOD2). Основными мишенями их действия являются моноклеары, NK-клетки, В-лимфоциты, полиморфноядерные лейкоциты, эпителиальные и дендритные клетки, основными биологическими эффектами – активация фагоцитоза, продукция фагоцитами кислородных радикалов, синтез провоспалительных цитокинов (ИЛ-1 β , ИЛ-6, ФНО) и интерферона. Влияние данных препаратов на адаптивное звено иммунной системы выражено слабо и, по-видимому, опосредовано влиянием цитокинов, продукция которых усиливается эффекторами врожденного иммунитета (3, 17, 21, 54, 63, 73).

Важнейшим фактором врожденного иммунитета является система интерферона (в первую очередь – интерферонов I типа), при этом основную роль в противовирусном и противоопухолевом иммунитете играет ИФН- α .

Интерферон- α оказывает противовирусное, иммуномодулирующее и антипролиферативное действие. Противовирусный эффект опосредован активацией таких внутриклеточных ферментов, как протеинкиназа R, 2'-5'-олигоаденилатсинтаза и белки Mx, которые

Среди применяемых для лечения заболеваний урогенитального тракта иммунофармакологических средств, действие которых направлено на врожденное звено иммунитета, можно выделить поликомпонентные терапевтические вакцины, неспецифические иммуномодуляторы, выделенные из бактериальных компонентов или имитирующие их, препараты ИФН- α в различных лекарственных формах и индукторы эндогенного интерферона.



генферон®

*№1 в комплексной терапии
урогенитальных инфекций*

- Уникальный состав:
- **Интерферон альфа-2**
иммуномодулирующее,
противовирусное,
антибактериальное действие
 - **Таурин**
антиоксидантное,
репаративное действие
 - **Анестезин**
устранение боли,
зуда, чувства жжения



Дополнительную информацию о препарате
Вы можете получить по тел.:(495) 992 82 99

■ www.genferon.ru

 **Биокаг**
БИОТЕХНОЛОГИЧЕСКАЯ КОМПАНИЯ

оказывают прямое ингибирующее действие на репликацию вирусов. Иммуномодулирующее действие проявляется в первую очередь усилением клеточно-опосредованных реакций иммунной системы, что повышает эффективность иммунного ответа в отношении вирусов, внутриклеточных паразитов и клеток, претерпевших опухолевую трансформацию. Это достигается за счет активации CD8⁺ Т-киллеров, NK-клеток, усиления дифференцировки В-лимфоцитов и продукции ими антител, активации моноцитарно-макрофагальной системы и фагоцитоза, а также повышения экспрессии молекул главного комплекса гистосовместимости I типа, что увеличивает вероятность распознавания инфицированных клеток клетками иммунной системы. Активизация под воздействием интерферона лейкоцитов, содержащихся во всех слоях слизистой оболочки, обеспечивает их активное участие в ликвидации патологических очагов; кроме того, за счет влияния интерферона достигается восстановление продукции секреторного иммуноглобулина А (9, 10, 18, 29, 37).

Как указывалось выше, большинство урогенитальных инфекций за счет особенностей иммунопатогенеза приводят к супрессии интерферонового статуса, в связи с чем терапия, направленная на его коррекцию, является патогенетически обоснованной и широко используется при лечении заболеваний мочевого тракта.

Препараты, используемые для коррекции интерферонового статуса, можно разделить на две категории: индукторы эндогенного

интерферона и экзогенные интерфероны.

Индукторы эндогенного интерферона – это молекулы, которые, взаимодействуя с определенными PRR, повышают продукцию клетками собственных интерферонов. Первыми индукторами были природные и синтетические двуспиральные (дс) РНК (фактически, аналогичные вирусным). Ответ клеток на вирусные РАРМ в виде усиления продукции интерферона является эволюционно закономерным, так как ИФН – это основная система врожденной противовирусной защиты человеческого организма. Взаимодействие дсРНК с TLR3 служит для клетки сигналом о вирусной угрозе и приводит к резкому повышению продукции ИФН. Природные индукторы из группы дсРНК представлены препаратами Ридостин и Ларифан, синтетические – Амплиген и Полудан. Позднее появились низкомолекулярные индукторы, получившие в российской медицинской практике наибольшее распространение. Последние представлены ароматическими углеводородами – акриданонами (препараты Циклоферон и Неовир) и флюоренонами (тилорон, известный как Амиксин/Лавомакс), а также полифенолами (Мегасин, Кагоцел). Индукторы интерферона обладают широким спектром активности и выраженным нормализующим влиянием на показатели интерферонового статуса (8, 10, 12, 13, 17).

К плюсам этих препаратов можно отнести нормализацию продукции собственных интерферонов всех типов (к примеру, в человеческом организме интерферон- α имеет

свыше 15 подтипов ($\alpha 1$ - $\alpha 22$), отличающихся друг от друга по биологическим эффектам; при этом биологическая активность такой смеси выше, чем у каждого подтипа по отдельности) (55, 75, 81, 87). Кроме того, при использовании индукторов практически отсутствует риск передозировки и отмечается опосредованная активация других звеньев иммунитета. К минусам индукторов можно отнести отсроченное по времени развитие терапевтического эффекта, снижение ответа клеток на действие индуктора при выраженном и длительном текущем инфекционном процессе, а также относительно высокую токсичность некоторых из них (флюореноны). В этой связи представляется более оправданным применение индукторов в профилактических целях и для профилактики рецидивирования, нежели для терапии заболеваний в период разгара клинических проявлений. Литературные данные, касающиеся применения некоторых отечественных препаратов из группы индукторов эндогенного интерферона (в частности, Циклоферона), говорят об их эффективности при лечении урогенитальных инфекций (1, 5, 11, 31). Однако обращает на себя внимание, что двойных слепых рандомизированных плацебо-контролируемых исследований ни по одному из российских индукторов не проводилось, поэтому имеющаяся информация не отвечает требованиям доказательной медицины (27).

Единственным одобренным к медицинскому применению в США и странах Западной Европы препаратом из группы индукторов интерферона является Алдара (имиквимод, 3% крем), являющийся агонистом TLR-7 и 8. В результате взаимодействия с этими рецепторами данный препарат вызывает резкое местное усиление продукции ИФН- α , а также других провоспалительных цитокинов (ФНО- α , ИЛ-1 β , ИЛ-12), за счет чего достигается терапевтический эффект. Данный препарат продемонстрировал высокую эффективность при топическом использовании для лечения аногенитального кондиломатоза, а также

В отличие от зарубежных стран, где применение интерферонов при лечении урогенитальных заболеваний ограничивается генитальным герпесом и папилломавирусной инфекцией, в России получены данные, говорящие об их эффективности и при лечении иных урогенитальных заболеваний. Так, препарат Генферон оказался эффективен при лечении вульвовагинального кандидоза, бактериального вагиноза и ряда других заболеваний мочеполовых путей и органов малого таза, а также хронического простатита.

ряда неопластических заболеваний кожи (40, 48, 49, 66, 71, 77). В то же время, по данным ряда авторов, имиквимод может являться триггером псориаза, а также вызывать сходные с вульгарной пузырчаткой кожные поражения (41, 57, 84).

Наиболее изученными для лечения заболеваний урогенитального тракта иммунокорректорами врожденного звена иммунитета являются препараты экзогенного интерферона- α . Их эффективность при лечении ВПЧ-инфекции и генитального герпеса подтверждена десятками зарубежных клинических исследований, проводившихся начиная с 70-х гг. XX в. При этом если на Западе применяются преимущественно инъекционные формы интерферона, вводимые в очаг поражения или системно, то в России был создан ряд форм интерферона для местного применения, в большей степени отвечающих задачам лечения заболеваний урогенитального тракта.

Для лечения урогенитальных инфекций оптимальной лекарственной формой являются интерфероны в форме суппозитория, к которым относятся препараты Виферон, Кипферон, а также более современный препарат этой группы – Генферон, имеющий в своем составе, помимо ИФН- α , эпителизирующий и обезболивающий активные компоненты (28, 34).

Особенности фармакокинетики интерферонов в форме суппозитория позволяют обеспечить максимальную концентрацию ИФН- α в органах и тканях малого таза, а также более длительное действие по сравнению с инъекционными формами, что повышает их терапевтическую эффективность при лечении урогенитальной патологии (23).

В отличие от зарубежных стран, где применение интерферонов при лечении урогенитальных заболеваний ограничивается генитальным герпесом и папилломавирусной инфекцией, в России получены данные, говорящие об их эффективности и при лечении иных урогенитальных заболеваний. Так, препарат Генферон ока-

Таблица 2. Эффективность лечения урогенитальных инфекций вирусной этиологии по данным ПЦР (4)

Пациенты	Группа I (Генферон)	Группа II (Виферон)	Группа III (Циклоферон)
Мужчины	95%	80%	70%
Женщины	95%	90%	70%

зался эффективен при лечении вульвовагинального кандидоза (36), бактериального вагиноза (30) и ряда других заболеваний мочеполовых путей и органов малого таза.

Особенный интерес представляет сравнительное рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое клиническое исследование эффективности препарата Генферон для лечения хронического бактериального простатита, соответствующее требованиям GCP и отвечающее требованиям доказательной медицины.

Данное исследование было проведено на базе ФГУ «НИИ урологии Росмедтехнологий» и кафедры урологии Воронежской ГМА им. Н.Н. Бурденко. В нем принимали участие 80 мужчин с хроническим бактериальным простатитом, подтвержденным клиническими и лабораторными данными.

Было сформировано две группы пациентов. Первая группа из 40 пациентов включала мужчин, которым было проведено лечение препаратом Генферон по 1 000 000 МЕ 2 раза в сутки в течение 10 дней параллельно стандартной терапии. Вторая группа включала 40 мужчин, которым назначалось плацебо по идентичной схеме. В качестве стандартной терапии в обеих группах использовался ципрофлоксацин 500 мг 2 раза в сутки в течение 10 дней.

Анализ полученных результатов показал, что в группе, получавшей Генферон, отмечалось более значительное уменьшение выраженности симптомов простатита согласно шкале NIH-CPSI, чем в контрольной

группе, и более существенное снижение числа лейкоцитов в секрете предстательной железы по сравнению с плацебо. Иммунологические показатели также имели очевидные различия – у получавших Генферон пациентов наблюдалось более выраженное повышение уровня ИФН- α и - γ в сыворотке и уровня секреторного IgA в секрете простаты,

Иммуностимулирующие средства можно условно разделить на специфические, ориентированные в первую очередь на амплификацию адаптивного звена иммунитета (тимопоэтики, спленопоэтики, ряд цитокинов), и неспецифические, влияющие в первую очередь на врожденное звено иммунитета. Неспецифические иммуностимуляторы нашли более широкое применение в практической медицине вообще и в лечении заболеваний мочеполового тракта в частности, поскольку применение специфических иммуномодуляторов требует серьезной лабораторной оценки показателей адаптивного иммунитета.

чем в контрольной группе. Показатели спонтанного и индуцированного НСТ-теста, служащего для оценки фагоцитарной активности, в экспериментальной группе значительно возросли, тогда как в контрольной по завершении лечения даже снизились. Все указанные различия были статистически достоверны.

Общая эффективность терапии составила 75% в группе, получавшей Генферон, и 60% в контрольной, что говорит о повышении эффективности лечения простатита при включении в его схемы препаратов интерферона в форме суппозитория (16).

Помимо описанного выше, на данный момент был проведен це-

льный ряд исследований, говорящих об эффективности препарата Генферон при лечении таких урогенитальных заболеваний, как генитальный герпес и ВПЧ-инфекция.

Так, в проведенном на базе Сибирского государственного медицинского университета клиническом исследовании сравнивалась эффективность препаратов Генферон, Виферон и Циклоферон при лечении генитального герпеса и аногенитального кондиломатоза. В исследовании приняли участие 94 пациента с генитальным герпесом и 26 – с аногенитальным кондиломатозом, которые были рандомизированы в 3 равные по численности группы. Исследуемые препараты применялись в соответствии с утвержденной инструкцией по медицинскому применению, параллельно ним больные генитальным герпесом получали базовую терапию ацикловиром, а больным ВПЧ проводилось лечение деструктивными методами. Препарат Генферон продемонстрировал наибольшую эффективность среди трех сравниваемых препаратов по критерию элиминации возбудителя по данным ПЦР и отсутствия рецидивирования (таблица 2), кроме того,

в группе пациентов, получавших данный препарат, наблюдалось более быстрое заживление эрозий и более выраженное уменьшение неприятных субъективных ощущений, что, вероятно, связано с наличием в его составе заживляющего и обезболивающего компонентов (4).

Кроме упомянутого исследования, была продемонстрирована эффективность Генферона при лечении аногенитального кондиломатоза в сочетании с криодеструкцией (33) и при лечении генитального герпеса в комбинированной терапии с препаратом Неоген (32).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящее время роль эффекторов врожденного иммунитета в обеспечении защиты человеческого организма от различных патогенов, в том числе и при урогенитальных заболеваниях, подверглась существенному пересмотру в сторону повышения ее значимости. Сообразно этому, возрастает и интерес к препаратам, ориентированным на коррекцию показателей врожденного иммунитета, как к перспективным средствам лечения широкого спектра заболеваний различных органов и систем.

При лечении урогенитальных инфекций применение топических форм данной категории лекарственных средств в ряде случаев является предпочтительным, так как позволяет достичь наиболее выраженного эффекта непосредственно в патологическом очаге, а также избежать системных нежелательных явлений. Однако необходимым условием для принятия решения о целесообразности использования препаратов интерферона и индукторов интерферона является наличие результатов клинических исследований, соответствующих принципам доказательной медицины. Результаты двойных слепых рандомизированных плацебо-контролируемых клинических исследований позволяют говорить о доказанном повышении эффективности антибактериальной и противовирусной терапии при включении в ее состав препарата Генферон. Большой интерес представляют проводимые в настоящее время исследования эффективности препаратов интерферона при использовании по ранее неизученным показаниям, а также поиск и разработка новых поколений лекарственных препаратов этой категории. 

Литература

- Абидов А.М., Саиткулов А.М. Лечение нарушений интерферонного статуса пациентов урогенитальной хламидийной инфекцией // Лечебное дело. 2003; №3-4: 81-84.
- Ариненко Р.Ю., Аникин В.Б., Головкин В.И. Система интерферона: первая линия защиты организма // Terra Medica nova. 1997; №4: 11-14.
- Ахматова Н.К., Киселевский Н.В. Врожденный иммунитет – противоопухолевый и противоиригационный // М.: Практическая медицина, 2008. С. 13-35.
- Венгеровский А.И., Пестерев П.Н., Зуев А.В., Дикке Г.Б. и соавт. Применение препарата Генферон для терапии вирусных урогенитальных инфекций // Эффективная фармакотерапия в акушерстве и гинекологии, 2007, №2.
- Гомберг М.А., Соловьев А.М. Алгоритмы диагностики и лечения наиболее распространенных инфекций, передаваемых половым путем // Трудный пациент. 2004; №5: 3-8.
- Дубенский В.В. Патогенетическое значение иммунологических нарушений в развитии осложненных урогенитальных инфекций и болезни Рейтера и их коррекция с помощью препаратов интерферона и цитокинов // Автореф. дисс. док. мед. наук. М., 1999. С. 37.
- Дубенский В.В. Урогенитальная папилломавирусная инфекция // Под ред. В.И. Сергиенко. М., 2005. С. 111-141.
- Ершов Ф.И. Антивирусные препараты // М.: Медицина, 1998.
- Ершов Ф.И., Григорян С.С., Готовцева Е.П. Система интерферона в норме и при патологии. М., 1996.
- Ершов Ф.И., Киселев О.И. Интерфероны и их индукторы (от молекул до лекарств). М.: «ГЭОТАР-Медиа», 2005.
- Ершов Ф.И., Коваленко А.Л., Исаков В.А. и соавт. Линимент циклоферона в лечении заболеваний, передающихся половым путем. СПб, 1999. С. 25.
- Ершов Ф.И., Новохатский А.С. Интерферон и его индукторы. М.: Медицина, 1980.
- Ершов Ф.И., Тазулахова Э.Б. Индукторы интерферона – новое поколение иммуномодуляторов // Вестник РАМН, 1999; №4: 52-56.
- Исаков В.А., Архипова Е.И., Исаков Д.В. Герпесвирусные инфекции человека. СПб: Спецлит, 2006. С. 36-58.
- Исаков В.А., Аспель Ю.В. Иммунопатогенез и лечение генитального герпеса и хламидиоза: Рук. для врачей. Новгород-СПб: НовГУ – НИИ гриппа РАМН, 1999.
- Камалов А.А., Ефремов Е.А., Дорофеев С.Д., Охоботов Д.А. и соавт. Клинико-иммунологические аспекты хронического бактериального простатита на фоне проведения иммуномодулирующей терапии // Эффективная фармакотерапия в урологии, 2007; № 3.
- Кетлинский С.А., Калинина Н.М., Окопный С.В., Шуленин С.Н. Заболевания иммунной системы. Диагностика и фармакотерапия. М.: Эксмо, 2008.
- Кетлинский С.А., Симбирцев А.С. Цитокины // изд. Фолиант, 2008.
- Киселев В.И., Ашрафян Л.А., Бударина С.О., Киселев О.И. и соавт. Этиологическая роль вируса папилломы человека в развитии рака шейки матки: генетические и патогенетические механизмы, возможности терапии и профилактики // Consilium Medicum, 2004; т. 06, № 4.
- Ковальчук Л.В., Хорева М.В., Варивода А.С. Врожденные компоненты иммунитета: Toll-подобные рецепторы в норме и при иммунопатологии // Журн. Микробиологии, иммунологии и иммунобиологии 2005; № 4: 96-104.
- Козлов И.Г., Андропова Т.М. Лекарственные воздействия через рецепторы врожденного иммунитета // сб. «Современные представления о молекулярном механизме действия глюкозаминилмурамилдипептида (ГМДП)» 2006: 27-37.
- Короткий Н.Г., Уджуху В.Ю., Кубылинский А.А., Казакова М.А. Российский препарат Генферон в комплексном лечении хронического простатита // V научно-практическая конференция «Терапия социально-значимых заболеваний в дерматовенерологии. Новые лекарственные препараты и средства в дерматологии и косметологии», Москва 2005. С. 61-62.
- Корсунский В.Н., Брускин А.Б., Денисов Л.А., Иванов Р.А. Сравнительное изучение фармакокинетики различных лекарственных форм интерферона-альфа-2b // Эффективная фармакотерапия, 2007; № 1.
- Меджитов Р., Джаневей Ч. Врожденный иммунитет // Казанский мед. ж., 2005; т. 85, №3: 161-167.
- Молочков В.А., Киселев В.И., Рудых И.В.,

- Щербо С.Н. Папилломавирусная инфекция клиника, диагностика лечение. Пособие для врачей. М., 2004.
26. Онищенко Г.Г., Пальцев М.А., Зверев В.В. и соавт. Биологическая биобезопасность. М.: Медицина, 2006. С. 304.
 27. Новиков Д.К., Сергеев Ю.В., Новикова В.И. Характеристика иммунофармакотерапевтических препаратов // Иммунопатология, аллергология, инфектология. 2002; 4: 7-27.
 28. Петрунин Д.Д., Уджуху В.Ю., Кубылинский А.А. Аналитический обзор препаратов интерферона $\alpha 2$ в форме суппозитория, зарегистрированных в российской федерации // Проблемы репродукции, 2005; №5.
 29. Рафальский В.В. Клиническое применение препаратов интерферона. Смоленск, 1997.
 30. Серов В.Н., Гомберг М.А., Шаповаленко С.А., Флак Г.А. Современные возможности повышения эффективности лечения бактериального вагиноза // АГ-инфо, 2008; № 1.
 31. Свистунов А.А., Глыбочко П.В., Бакулев А.Л. Об эффективности иммунотерапии осложненного урогенитального хламидиоза // Российский журнал кожных и венерологических болезней, 2005; № 2: 42-49.
 32. Уджуху В.Ю., Короткий Н.Г., Потекаев Н.Н. Комплексная терапия, включающая Неоген и Генферон, в лечении генитального герпеса // Вестник дерматологии и венерологии 2005; № 4.
 33. Уджуху В.Ю., Кубылинский А.А., Тихомиров А.А. Опыт применения Генферона и криодеструкции при лечении поражений аногенитальной области вирусом папилломы человека // Инфекционные болезни, 2005, №3.
 34. Уджуху В.Ю., Петрунин Д.Д., Кубылинский А.А. Суппозитории Генферон – высокоэффективный компонент комплексной терапии урогенитальных инфекций // Проблемы репродукции, 2005; № 4.
 35. Хаитов Р.М., Игнатъева Г.А., Сидорович И.Г. Иммунология. М.: Медицина, 2002. С. 536.
 36. Ханферян Р.А., Боровиков О.В., Боровиков И.О., Закиева В.А. и соавт. Клинико-иммунологическая эффективность лечения рецидивирующих форм вульвовагинального кандидоза с системным применением Генферона // Эффективная фармакотерапия в акушерстве и гинекологии, 2008; № 3.
 37. Ярилин А.А. Основы иммунологии. М.: Медицина, 1999.
 38. Ahuja S.S., Reddick R.L., Sato N. et al. Dendritic cell (DC)-based anti-infective strategies: DCs engineered to secrete IL-12 are a potent vaccine in murine model of an intracellular infection // J. Immunol. 1999; vol.163(7): 3890-3897.
 39. Bauer H.W., Rahlfs V.W., Lauener P.A., Blessmann G.S. Prevention of recurrent urinary tract infections with immuno-active E. coli fractions: a meta-analysis of five placebo-controlled double-blind studies // Int J Antimicrob Agents. 2002 Jun 19(6): 451-6.
 40. Baulon E., Vautravers A., Rodriguez B. et al. Imiquimod and immune response modifiers in gynaecology // Gynecol Obstet Fert. 2007 Feb 35(2): 149-57 Review. French.
 41. Bauza A., Del Pozo L.J., Saus C., Martin A. Pemphigus-like lesions induced by imiquimod // Clin Exp Dermatol. 2009; May 5.
 42. Beck S., Barrel B.G. Human cytomegalovirus encodes a glycoprotein homologous to MHC class 1 antigen // Nature 1988; 121: 331-3.
 43. Benz C., Reusch U., Muranyi W., Brune W. et al. Efficient downregulation of major histocompatibility complex class I molecules in human epithelial cells infected with cytomegalovirus // J Gen Virol. 2001 Sep; 82 (Pt 9): 2061-70.
 44. Bessler W.G., Beck P., Konetznic U., Loleit M. Biological activity of bacterial surface components. Immunogenicity and immunomodulatory properties of a bacterial extract from Escherichia coli // Arzneimittelforschung. 1991 Mar 41(3): 274-9.
 45. Beutler B., Hoebe K., Georgel P. Et al. Genetic analysis of innate immunity: TIR adapter proteins in innate and adaptive immune responses // Microbes infect. 2004; v.6(15): 1374-1381.
 46. Blach-Olszewska Z. Innate immunity: cells, receptors, and signaling pathways // Arch. immunol. ther. exp. 2005; v. 53: 245-253.
 47. Bowdish D.M., Davidson D.J., Hancock N.E. A re-evaluation of the role of host defence peptides in mammalian immunity // Curr. protein pept. sci. 2005; vol. 6(1): 35-51.
 48. Brodell L.A., Mercurio M.G., Brodell R.T. The diagnosis and treatment of human papillomavirus-mediated genital lesions. omavirus-mediated genital lesions // Cutis. 2007; Apr 79 (4 Suppl): 5-10. Review.
 49. Buck H.W., Guth K.J. Treatment of vaginal intraepithelial neoplasia (primarily low grade) with imiquimod 5% cream // J Low Genit Tract Dis. 2003; Oct 7(4): 290-3.
 50. Cassis L., Aiello S., Norris M. Natural versus adaptive regulatory T cells // Contrib. nephrol. 2005; v. 146: 137-149.
 51. Cho Y.S., Kang J.W., Cho M.C. et al. Down modulation of IL-18 expression by human papillomavirus type 16 E6 oncogene via binding to IL-18 // FEBS Letters 2001; 501: 139-45.
 52. Eckmann L., Defence molecules in intestinal immunity against bacterial infections // Curr. Opin. Gastroenterol. 2005; vol. 21(2): 147-151.
 53. Enlers S., Bulfone-Paus S. Shaping adaptive immunity against pathogens: the contribution of innate immune responses // Novel vaccination strategies 2004; Wiley-VCH VerlagGmbH & Co KgaA Weinheim. P. 19-50.
 54. Flak T.A., Heiss L.N., Engle J.T., Goldman W.E. Synergistic epithelial responses to endotoxin and a naturally occurring muramyl peptide // Infec. Immun. 2000, 1235-1242.
 55. Foster G.R., Rodrigues O., Ghouze F., Schulte-Frohlinde E. et al. Journal of Interferon & Cytokine Research. 1996 Dec 16(12):1027-33.
 56. Frey C., Obolensky W., Wyss H. Treatment of recurrent urinary tract infections: efficacy of an orally administered biological response modifier // Urol Int. 1986 41(6): 444-6.
 57. Gilliet M., Conrad C., Geiges M., Cozzio A. et al. Psoriasis triggered by toll-like receptor 7 agonist imiquimod in the presence of dermal plasmacytoid dendritic cell precursors // Arch Dermatol. 2004 Dec 140(12):1490-5.
 58. Girardin S.E., Philpott D.J., Lemaître B. Sensing microbes by diverse hosts. Workshop on Pattern Recognition Proteins and Receptors // EMBO reports 2003; 4 (10): 932-936.
 59. Grischke E.M., Rüttgers H. Treatment of bacterial infections of the female urinary tract by immunization of the patients // Urol Int. 1987; 42(5): 338-41.
 60. Hebner C., Beglin M., Laimins L.A. Human papillomavirus E6 proteins mediate resistance to interferon-induced growth arrest through inhibition of p53 acetylation // Virol. 2007 December 81(23): 12740-12747.
 61. Hopkins W.J., Elkahwaji J., Beierle L.M., et al. Vaginal mucosal vaccine for recurrent urinary tract infections in women: results of a phase 2 clinical trial // J Urol. 2007; Apr 177(4): 1349-53; quiz 1591.
 62. Hornef M.W., Wick M.J., Rhen M., Normack S. Bacterial strategies for overcoming host innate and adaptive immune responses // Nat. immunol. 2002 v. 3: 1033-1040.
 63. Inohara N., Ogura Y., Fontalba A., Gutierrez O. et al. Host recognition of bacterial muramyl dipeptide mediated through NOD2: Implications for Crohn's disease. J. Biol. Chem. 2003, 278 (8), 5509-5512.
 64. Iwasaki A., Medzhitov R. Toll-like receptor control of the adaptive immune responses // Nat. immunol. 2004; v. 5(10): 987-995.
 65. Kawakami K. Regulation by innate T lymphocytes in the host defence against pulmonary infection with Cryptococcus neoformans // Jpn. J. infect. dis. 2004; v. 57(4): 137-145.
 66. Kreuter A., Pothoff A., Brockmeyer N.H., Gambichler T. et al. Imiquimod leads to a decrease of human papillomavirus DNA and to a sustained clearance of anal intraepithelial neoplasia in HIV-infected men // J Invest Dermatol. 2008 Aug 128(8): 2078-83.
 67. Kruze D., Holzbecher K., Andrial M., Bossart W. Urinary antibody response after immunisation with a vaccine against urinary tract infection // Urol Res. 1989; 17(6): 361-6.
 68. Lee S.J., Kim S.W., Cho Y.H., Yoon M.S. Anti-inflammatory effect of an Escherichia coli extract in a mouse model of lipopolysaccharide-induced cystitis // World J Urol. 2006; Feb 24(1): 33-8.
 69. Merrel D.S., Falkow S. Frontal and stealth attack strategies in microbial pathogenesis // Nature 2004; v. 430: 250-256.
 70. Meserli C., Michetti F., Sauser-Hall P. et al. Effect d'un lysat bacterien (Bronchovaxom) dans le traitement de la bronchite chronique: essai clinique en double aveugle multicentre // Rev. med. suisse rom. 1981; v.101: 143.
 71. Miller R.L., Meng T.C., Tomai M.A. The antiviral activity of Toll-like receptor 7 and 7/8 agonists // Drug News Perspect. 2008; Mar 21(2): 69-87. Review.
 72. Nees M., Geoghegan J.M., Hyman T., Frank S. et al. Papillomavirus type 16 oncogenes downregulate expression of interferon-responsive genes and upregulate proliferation-associated and NF- κ B-responsive genes in cervical keratinocytes // J Virol. 2001; May 75(9): 4283-4296.
 73. Ogura Y., Inohara N., Benito A., Chen F.F. et al. Nod2, a Nod1/Apaf-1 family member that is restricted to monocytes and activates NF- κ B. J. Biol. Chem. 2001, 276 (7), 4812-4818.
 74. Pasare C., Medzhitov R. Toll-like receptors: linking innate and adaptive immunity // Microbes infect. 2004; v. 6(15): 1382-1387.
 75. Physicians Desk Reference, 47th edit., eds. Medical Economics Data, Montvale, NJ, pp. 1879 and 2194 (1993).
 76. Portnoy D.A. Manipulation of innate immunity by bacterial pathogens // Curr. opin. immunol. 2005; v. 17(1): 25-28.
 77. Quijano H.T., Aguiar I.B., Linares S.N. et al. Assessment of the treatment with imiquimod in persistent infection by human papillomavirus with the polymerase chain reaction method // Ginecol Obstet Mex. 2006; Jun 74(6): 317-26. Spanish.
 78. Sabroe I., Read R.C., Whyte M.K.B., Dockrell D.H. et al. Toll-like receptors in health and disease: complex questions remain // J. Immunol. 2003, 1630-1635.
 79. Söderberg-Nauclér C., Streblow N.D., Fish K.N., Allan-Yorke J., et al. Reactivation of Latent Human Cytomegalovirus in CD14+ Monocytes Is Dytomegalovirus Dependent // J. of Virol., 2001; V. 75, №16: 7543-7554.
 80. Tammen H. Immunobiotherapy with Uro-Vaxom in recurrent urinary tract infection. The German Urinary Tract Infection Study Group // Br J Urol. 1990; Jan 65(1): 6-9.
 81. Testa et al. United States Patent №5, 676, 942, October 14, 1997.
 82. Turelli P., Trono D. Editing at the crossroad of innate and adaptive immunity // Science 2005; v. 307(5712): 1061-1065.
 83. Uehling D.T., James L.J., Hopkins W.J., Balish E. Immunization against urinary tract infection with a multi-valent vaginal vaccine // J Urol. 1991; Jul 146(1): 223-6.
 84. Van der Fits L., Mourits S., Voerman J.S., Kant M. et al. Imiquimod-induced psoriasis-like skin inflammation in mice is mediated via the IL-23/IL-17 axis // J Immunol. 2009; May 1 182(9): 5836-45.
 85. Vasselon T., Detmers P.A. Toll receptors: a central element in innate immune responses // Infec. Immun. 2002, 1033-1041.
 86. Wright S.D. Toll, a new piece in the puzzle of innate immunity // J. Exp. Med. 1999, 189 (4): 605-609.
 87. Yanai Y., Sanou O., Kayano T., Ariyasu H., et al. Journal of Interferon & Cytokine Research. October 2, 2001, 21(10): 835-841.