

Д.В. Мальцев, канд. мед. наук,
зав. лабораторией иммунологии и молекулярной биологии
Институт экспериментальной и клинической медицины
Национального медицинского университета им. А.А. Богомольца



Канд. мед. наук
Д.В. Мальцев

Показания к применению препаратов гамма-интерферона человека в клинической практике

Окончание. Начало в № 3 (100) 2017

Лечение фиброза/склероза

Гамма-интерферон (ИФН- γ) модулирует активность фибробластов и макрофагов, оказывая амбивалентный антифибротический эффект путем подавления синтеза коллагена и усиления коллагенолитической активности моноцитов, благодаря чему может использоваться для лечения фиброза, склероза и цирроза внутренних органов, а также рубцовых поражений кожи.

Идиопатический фиброз легких (ИФЛ). При ИФЛ, или криптогенном фиброзирующем альвеолите, ИФН- γ может замедлить процесс фиброобразования, подавить системное и пульмональное воспаление, восстановив нарушенный Th1/Th2-баланс, с чем связывают положительный клинический эффект иммунотерапии при этой болезни [8, 34, 243].

Результаты рандомизированного проспективного мультицентрового контролируемого клинического исследования Antoniou K.M. и соавт. с участием 50 пациентов показали, что добавление рекомбинантного ИФН- γ 1b человека к стандартной терапии колхицином на протяжении 2 лет улучшает выживаемость и клинические исходы у пациентов с ИФЛ легкой/средней степени тяжести [16]. В другом небольшом проспективном клиническом исследовании Antoniou K.M. с соавт. выявили, что добавление рекомбинантного ИФН- γ 1b к колхицину приводит к выраженному снижению содержания провоспалительного цитокина интерлейкина-18 (ИЛ-18) в бронхоальвеолярном лаваже

у пациентов с ИФЛ, с чем может быть связан клинический эффект иммунотерапии [15].

Tzortzaki E.G. с соавт. в сравнительном клиническом исследовании показали сходные эффекты ИФН- γ и колхицина курсом на протяжении 2 лет по отношению к снижению продукции профибротических агентов трансформирующего фактора роста- β (TGF- β) и ростового фактора соединительной ткани (CTGF), а также повышению экспрессии гена эндогенного ИФН- γ , но именно в группе иммунотерапии отмечалось более выраженное насыщение кислородом крови в малом круге кровообращения [231].

Antoniou K.M. с соавт. в небольшом клиническом испытании с участием 20 пациентов установили, что ИФН- γ курсом на протяжении 1 года снижает содержание ангиогенных хемокинов в бронхоальвеолярном лаваже у пациентов с ИФЛ, что ассоциировано с клиническим улучшением [17]. Результаты двойного слепого плацебо-контролируемого рандомизированного клинического исследования Strieter R.M. и соавт. с участием 34 пациентов свидетельствуют, что рекомбинантный ИФН- γ человека оказывает плеiotропные эффекты при ИФЛ у людей, включая влияние на биомаркеры фиброза, ангиогенез, пролиферативные процессы, состояние иммунной системы и микробную активность (рис. 11) [216].

Данные плацебо-контролируемого клинического исследования Raghu G. и соавт. с участием 330 пациентов

с ИФЛ, не отвечающих на инициальную терапию глюкокортикостероидами (ГКС), продемонстрировали лишь тенденцию, однако не достоверное уменьшение смертности и замедление прогрессирования болезни под влиянием терапии ИФН- γ [171]. Результаты небольшого клинического исследования Ziesche R. с соавт. показали, что комбинированное лечение при помощи рекомбинантного ИФН- γ человека в дозе 200 мкг подкожно трижды в неделю и преднизолона перорально по 7,5 мг в день на протяжении 12 последовательных месяцев улучшают клиническое состояние пациентов с ИФЛ, которые ранее не отвечали на высокодозовую терапию ГКС, что достигается путем снижения выработки TGF- β и CTGF (рис. 12) [244].

Систематический обзор Papanowski M.A., Amsden G.W. (2005) указывает на пользу от применения препаратов ИФН- γ человека при ИФЛ у людей с замечанием о необходимости дальнейших исследований для выработки обоснованных рекомендаций [154]. Метаанализ результатов рандомизированных клинических исследований Bajwa E.K. с соавт., в котором изучали данные 3 клинических испытаний хорошего качества, охватывающих 390 участников, показал снижение смертности под влиянием рекомбинантного ИФН- γ человека по сравнению со стандартной терапией при ИФЛ у людей [25].

Тем не менее, крупное плацебо-контролируемое клиническое исследование INSPIRE 2009 г. не показало эффективности рекомбинантного ИФН- γ курсом 1 год при ИФЛ у людей, что пошатнуло позиции иммунотерапии при этой нозологии [102]. Подобные данные не должны полностью перечеркнуть результаты

остальных клинических исследований о пользе интерферонотерапии при ИФЛ. Рекомбинантный ИФН- γ может быть испробован в рамках персонализированной терапии у отдельных пациентов с пульмональным фиброзом, не отвечающих на рекомендованные лечебные вмешательства.

Результаты нескольких последних небольших клинических исследований указывают на улучшение функции легких после применения ингаляционного ИФН- γ человека при ИФЛ у людей. Авторы этих исследований считают, что топическое применение этого иммунотерапевтического агента может преодолеть резистентность к системной иммунотерапии у многих пациентов с ИФЛ [48, 207]. Недавно Luppi F. с соавт. сообщили о стабилизации функции легких после 6-месячной иммунотерапии рекомбинантным ИФН- γ человека в суточной дозе 200 мкг трижды в неделю подкожно у 4 из 7 пациентов с ИФЛ. Показано, что у пациентов, ответивших на терапию, отмечалась более высокая продукция эндогенного ИФН- γ , что может быть использовано в качестве биомаркера для отбора потенциальных кандидатов на иммунотерапию [121].

Муковисцидоз. Данные двойного слепого плацебо-контролируемого рандомизированного клинического исследования Moss R.V. с соавт. не показали положительного влияния рекомбинантного ИФН- γ человека, применяемого ингаляционно в дозе 500 и 1000 мкг трижды в неделю на протяжении 12 последовательных недель, на функцию легких и бактериальную нагрузку в мокроте у пациентов с муковисцидозом легкой/средней степени тяжести [135].

Фиброз печени. Результаты контролируемого клинического исследования Huang J. и соавт. с участием 60 пациентов продемонстрировали, что добавление рекомбинантного ИФН- γ человека к анлюохоксиану на протяжении 6 мес оказывает гепатопротекторный эффект, уменьшает выраженность фиброза печени и спленомегалии и является средством выбора при гепатофиброзе, обусловленном шистоматозом. Клинические данные согласовывались с результатами патоморфологических исследований, указывающих на редукцию шистосомальных узлов и пигментации в паренхиме печени в группе комбинированной терапии. Отмечалось снижение содержания коллагена I и III типов, TIMP-1 и мРНК TGF- β , с чем связали антифибротический эффект ИФН- γ [92].

Данные двойного слепого плацебо-контролируемого рандомизированного клинического исследования

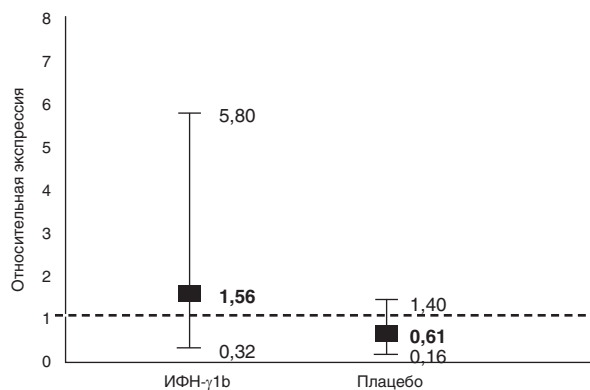


Рис. 11. Усиление экспрессии ITAC/CXCL11 под влиянием иммунотерапии рекомбинантным ИФН- γ человека при ИФЛ у людей (по Strieter R.M. с соавт.)

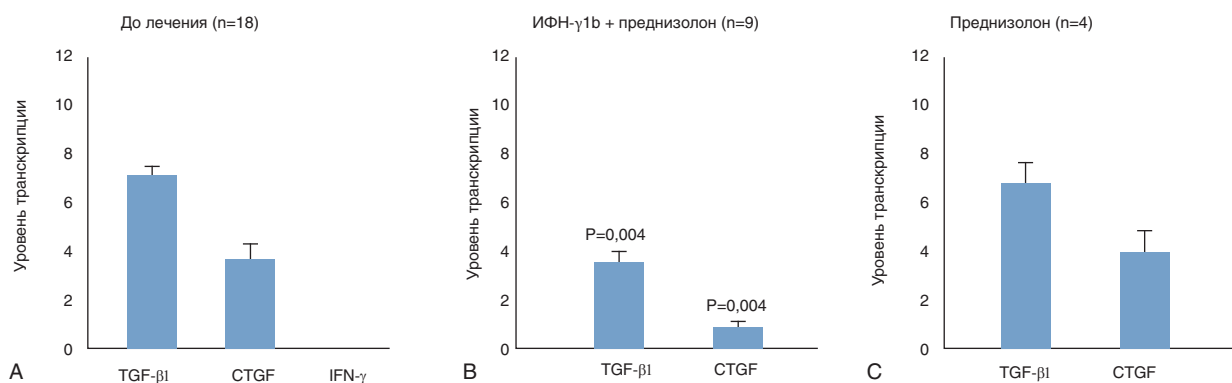


Рис. 12. Снижение продукции TGF- β и CTGF при комбинированной терапии преднизолоном и рекомбинантным ИФН- γ человека при ИФЛ у людей (по Ziesche R. с соавт.)

Роскрос Р.Д. с соавт. не продемонстрировали пользы от применения рекомбинантного ИФН- γ человека в дозе 100 и 200 мкг трижды в неделю на протяжении 48 нед при запущенном фиброзе и циррозе печени, ассоциированных с вирусным гепатитом С, однако subgroup пациентов с менее выраженным поражением печени и повышенным содержанием ПТАС ответила на иммунотерапию [162]. Данные клинического исследования Goodman Z.D. с соавт. не выявили положительного эффекта терапии ИФН- γ под контролем морфометрии при тяжелом циррозе печени, обусловленном вирусным гепатитом С [74]. Тем не менее, результаты мультицентрового рандомизированного клинического исследования Weng H.L. и соавт. с участием 289 пациентов с фиброзом печени, обусловленным хроническим вирусным гепатитом В, показали выраженное улучшение в 66% случаев в группе иммунотерапии, в которой использовали рекомбинантный ИФН- γ человека в суточной дозе 1 млн МЕ в/м ежедневно на протяжении первых 3 мес, а затем — через день в последующие 6 мес, по сравнению с 16,2% случаев в контрольной группе конвенционной терапии. Отмечалась положительная динамика как клинических симптомов, так и данных патоморфологических исследований биоптатов печени [239]. Ранее антифибротический эффект рекомбинантного ИФН- γ человека при осложненном вирусном гепатите В продемонстрировали в контролируемом клиническом исследовании Li X.H. с соавт. [117].

Субмукозный фиброз ротовой полости. Наке М.Ф. с соавт. продемонстрировали, что внутриочаговые инъекции рекомбинантного ИФН- γ человека помогают уменьшить выраженность субмукозного фиброза ротовой полости. Клинический эффект был ассоциирован со снижением продукции коллагена культурой фибробластов *in vitro* при добавлении ИФН- γ и положительной динамикой результатов иммуногистохимического анализа биоптатов, полученных из зон поражения [83].

Системная склеродермия. Hunzelmann N. с соавт. в мультицентровом клиническом исследовании с участием 32 пациентов показали, что иммунотерапия при помощи рекомбинантного ИФН- γ человека в суточной дозе 50 мкг трижды в неделю подкожно на протяжении 1 года стабилизирует кожные поражения и предотвращает вовлечение внутренних органов при системной склеродерме у людей [93]. Результаты небольшого открытого клинического исследования Vlachoyiannopoulos P.G. с соавт. указывают на положительный эффект низко- (60 мкг трижды в неделю) и высокодозной (150 мкг трижды в неделю подкожно) терапии рекомбинантным ИФН- γ на протяжении 8 последовательных месяцев при системном склерозе с преимуществом в эффективности высокодозового режима лечения [237].

Polisson R.P. в небольшом пилотном мультицентровом клиническом исследовании показал маргинальный положительный клинический эффект среднедозовой иммунотерапии (суточная доза 100 мкг) при помощи рекомбинантного ИФН- γ человека на выраженность фиброза кожи при системном склерозе у людей [163]. Согласно данным небольшого клинического исследования Freundlich B. с соавт., 18-недельная иммунотерапия при помощи рекомбинантного ИФН- γ человека в дозе 0,1 мг/м² поверхности кожи в/м трижды в неделю эффективна для остановки поражения кожи

у большинства пациентов с быстро прогрессирующей системной склеродермией [64].

Рубцы кожи. Granstein R.D. с соавт. в контролируемом клиническом исследовании показали, что внутриочаговые инъекции рекомбинантного ИФН- γ человека в дозе 0,1 мг трижды в неделю на протяжении 3 последовательных недель сокращает, по данным клинических осмотров и гистологических исследований, по крайней мере на 30% объем поражений при келлоидных рубцах абдоминальной поверхности кожи [76]. Broker V.J. с соавт. в двойном слепом плацебо-контролируемом рандомизированном клиническом исследовании установили, что комбинированный подход с хирургическим иссечением и местной иммунотерапией при помощи рекомбинантного ИФН- γ человека эффективен в лечении рецидивирующих келлоидных рубцов у людей [36]. Lagabee W.F.J. с соавт. показали, что местное введение препарата рекомбинантного ИФН- γ человека в дозе 50 мкг один раз в неделю на протяжении 10 последовательных недель приводит к уменьшению размеров келлоидных рубцов во всех случаях, причем в 50% из них размер рубца сокращается более чем на половину [112].

Лечение аллергии

Благодаря контррегуляторному воздействию на Т-хелперы 2-го типа и подавлению продукции ИЛ-4, а также усилению активности регуляторных CD4+CD25+-Т-лимфоцитов ИФН- γ может быть полезен при лечении атопических болезней у людей. Так, результаты контролируемого исследования Panahi Y. с соавт. показали способность рекомбинантного ИФН- γ человека в дозе 50 мкг/м² поверхности тела подкожно трижды в неделю на протяжении 1 мес уменьшать по крайней мере в 3 раза клинические проявления тяжелого атопического дерматита (АД) и улучшать как минимум в 2 раза качество жизни таких пациентов, причем клинический эффект был опосредован супрессией выработки ИЛ-4 и -6 Т-хелперами 2-го типа, но не продукции IgE В-лимфоцитами [156].

Данные сравнительного плацебо-контролируемого клинического исследования Jang I.G. и соавт. с участием 51 пациента показали, что иммунотерапия с применением рекомбинантного ИФН- γ человека в дозе 500 тыс. МЕ (низкодозовый режим) и 1,5 млн МЕ (высокодозовый режим) курсом на протяжении 8 нед уменьшает выраженность кожных поражений при тяжелом АД, причем более быстрый и энергичный ответ отмечается при назначении высокодозового режима лечения [95]. Ellis C.N. с соавт. в небольшом плацебо-контролируемом клиническом исследовании установили клиническую эффективность рекомбинантного ИФН- γ человека при тяжелом АД, показали, что клинический эффект иммунотерапии был ассоциирован с нормализацией уровня иммунорегуляторного индекса и снижением ранее повышенного количества лейкоцитов, эозинофилов и лимфоцитов в крови, но не сывороточной концентрации IgE [58].

Stevens S.R. с соавт. описали серию из 32 случаев успешного долгосрочного применения препаратов рекомбинантного ИФН- γ человека в суточной дозе 50 мкг/м² поверхности тела ежедневно на протяжении 2 последовательных лет при тяжелых резистентных атопических поражениях у людей: дерматите, рините

и конъюнктивите. Показано, что клинический эффект иммунотерапии был ассоциирован со снижением количества эозинофилов в крови, но не сывороточной концентрации молекул IgE [215]. Musial J. с соавт. сообщили о клиническом улучшении у всех 10 пациентов с тяжелым АД после начала иммунотерапии при помощи препарата рекомбинантного ИФН- γ человека в дозе 50 мкг/м² поверхности тела ежедневно 3 суток подряд каждую неделю на протяжении 4 последовательных недель. Клинический эффект был ассоциирован с возрастанием концентрации фактора некроза опухоли- α (TNF- α) в сыворотке крови, угнетением фибринолиза и повышением сывороточного содержания, но не активности С1-эстеразы [137].

Результаты клинического исследования Schneider L.C. с соавт. на основании анализа 49 пациенто-лет показали сокращение площади кожных поражений с 69 до 18% и снижение тяжести болезни с 11,4 до 6,3 балла при тяжелом АД у взрослых и детей после назначения долгосрочной иммунотерапии при помощи рекомбинантного ИФН- γ человека в суточной дозе 50 мкг/м² поверхности тела на протяжении 24 последовательных месяцев [196]. Musial J. с соавт. в контролируемом клиническом исследовании установили, что положительный клинический эффект иммунотерапии при помощи ИФН- γ человека при тяжелом АД у людей регистрируется начиная с 3-й недели лечения и связан с возрастанием количества регуляторных CD25⁺-Т-лимфоцитов и снижением активности Т-хелперов 2-го типа, продуцирующих ИЛ-4 и ИЛ-5 [138].

Согласно результатам двойного слепого плацебо-контролируемого рандомизированного клинического исследования Hanifin J.M. и соавт. с участием 83 пациентов, рекомбинантный ИФН- γ человека в суточной дозе 50 мкг подкожно ежедневно на протяжении 12 нед приводит к уменьшению тяжести воспаления в коже, выраженности клинических симптомов и величины эозинофилии у пациентов с тяжелым АД [82]. Как показали Noh G.W., Lee K.Y. в клиническом исследовании с участием 68 пациентов, иммунотерапия рекомбинантным ИФН- γ наиболее эффективна при тяжелом АД с эозинофилией < 9% и концентрацией IgE в сыворотке крови < 1 500 МЕ/мл [145].

Индукция пероральной толерантности. Результаты нескольких рандомизированных контролируемых клинических исследований с общим количеством участников около 200 человек указывают на способность адьювантной иммунотерапии рекомбинантным ИФН- γ человека облегчать индукцию оральной иммунной толерантности к пищевым аллергенам при IgE-опосредованной и не-IgE-опосредованной моно- или поливалентной пищевой аллергии во время пероральной специфической иммунотерапии аллергенами [113, 143, 144]. В специально спланированном контролируемом клиническом исследовании Noh J. с соавт. показали, что одним из механизмов толерогенного воздействия рекомбинантного ИФН- γ при пищевой аллергии является наращивание субпопуляции продуцирующих ИЛ-10 регуляторных В-лимфоцитов [146].

Бронхиальная астма (БА). Voguniewicz M. с соавт. продемонстрировали эффективность аэрозольного применения рекомбинантного ИФН- γ человека при помощи небулайзера при БА [30]. Scholz D. с соавт. в сравнительном плацебо-контролируемом клиническом

исследовании показали положительный клинический эффект системного применения ИФН- γ человека при тяжелом АД, однако отсутствие благоприятного воздействия иммунотерапии на частоту бронхоконстрикций при БА [197]. García-Vega Y. в плацебо-контролируемом клиническом исследовании показали, что ИФН- γ улучшает функцию легких и уменьшает клинические симптомы болезни при atopической БА с уровнем IgE > 500 МЕ/мл путем подавления гена хемокина CCR3, причем пациенты с меньшим уровнем IgE оказались резистентными к иммунотерапии [70].

Лечение злокачественных новообразований

Благодаря способности потенцировать специфическую антитуморозную клеточную цитотоксическую иммунную реакцию и усиливать иммуногенность опухоли ИФН- γ продемонстрировал клиническую эффективность при ряде злокачественных новообразований человека. Кроме того, препарат потенцирует клинические эффекты и улучшает переносимость цитостатической химиотерапии, а также может выступать в роли адьюванта при использовании противоопухолевых вакцин.

Представляется очевидным, что ИФН- γ эффективен преимущественно при так называемых высокоиммуночувствительных опухолях, таких как меланома, карцинома почки и поверхностный рак мочевого пузыря, или вирус-индуцированных неоплазиях, например, раке шейки матки, назофарингеальной карциноме или лимфоме Беркитта, при которых иммуномодулирующий противоопухолевый эффект препарата потенцируется его антивирусным воздействием. Тем не менее, имеются положительные результаты иммунотерапии при широком спектре злокачественных новообразований человека.

В сравнительном рандомизированном клиническом исследовании Dillman R.O. с соавт. показали сходную клиническую эффективность препаратов ИФН- γ человека и рекомбинантного гранулоцитарно-моноцитарного колониестимулирующего фактора как адьювантных агентов при вакцинации аутологической противоопухолевой вакциной при запущенном метастатическом раке различной локализации с 2- и 5-летней выживаемостью пациентов на уровне 45 и 29% при использовании ИФН- γ и 41 и 23% — в случае применения колониестимулирующего фактора [49].

Гематологические опухоли. Ohno R. в обзоре, посвященном японским клиническим исследованиям в онкологии, засвидетельствовал положительные результаты апробирования рекомбинантного ИФН- γ человека при множественной миеломе, злокачественной лимфоме, Т-клеточном лейкозе у взрослых, хроническом лимфоцитарном лейкозе, хроническом миелолейкозе в случае системного применения, а также при меланоме и кожных лимфомах в виде локальной терапии [148]. Так, Tamura K. с соавт. сообщили об 1 случае полной ремиссии и еще 2 случаях частичного ответа на системную терапию ИФН- γ среди 5 взрослых пациентов с Т-клеточным лейкозом [223]. Bartsch H.H. с соавт. добились полной ремиссии у 4 из 12 пациентов с хроническим миелолейкозом после назначения комбинированной иммунотерапии препаратами рекомбинантных ИФН- α и ИФН- γ человека [27].

Грибовидный микоз (ГМ; *mycosis fungoides*). Результаты контролируемого сравнительного клинического

исследования Shimauchi T. с соавт. показали, что добавление рекомбинантного или естественного *Mycosis fungoides* человека к стандартной фототерапии приводит к усиленному противоопухолевому эффекту, опосредованному повышением продукции комплекса цитокинов Th1, включая хемокины IP-10/CXCL10 и MIG/CXCL9, при ГМ — злокачественной опухоли из Т-лимфоцитов [203]. Sugaya M. с соавт. в результатах открытого мультицентрового клинического исследования сообщили об ответе на иммунотерапию ИФН- γ человека у 11 из 15 пациентов с ГМ IA-IIIА стадии [218].

Опухоли кожи. У 9 из 15 пациентов отмечалась полная, а еще у 4 из оставшихся 6 больных — частичная ремиссия рецидивирующей сквамозной карциномы кожи после локальной терапии мелфаланом, рекомбинантным ИФН- γ и TNF- α , проводимой путем топической гипертермической инфузии препаратов в артерию пораженной конечности, как показали в клиническом испытании Olieman A.F. с соавт. [149]. В то же время, Edwards L. с соавт. в открытом клиническом исследовании с участием 29 пациентов продемонстрировали эффективность местной внутриочаговой терапии рекомбинантным ИФН- γ человека в дозе 100 тыс. МЕ трижды в неделю на протяжении 3 последовательных недель на уровне 50% случаев при базальном раке кожи [57].

Поверхностный рак мочевого пузыря. В проспективном рандомизированном клиническом исследовании Giannopoulos A. и соавт. с участием 123 пациентов установлено, что интравезикальные инстилляциии препарата рекомбинантного ИФН- γ человека в дозе $1,5 \times 10^7$ МЕ на 1 введение эффективны в лечении рака мочевого пузыря на стадиях Ta и T1, 2-й степени тяжести, когда по какой-либо причине невозможно провести трансуретральную резекцию опухоли. Показано, что рекрутирование и активация интрамуральных лейкоцитов является важной составляющей противоопухолевого эффекта иммунотерапии в таких случаях [73].

Stavropoulos N.E. с соавт. в проспективном контролируемом клиническом исследовании с участием 54 пациентов с перенесенным поверхностным раком мочевого пузыря (Ta/T1) установили, что интравезикальные инстилляциии рекомбинантного ИФН- γ человека в дозе 0,7 мг в неделю на протяжении 8 последовательных недель резко снижает риск обострения опухоли в краткосрочной перспективе, в связи с чем может рассматриваться как первая линия адъювантной иммунотерапии при данной нозологии [212]. В небольшом клиническом исследовании Pagès F. и соавт. с участием 17 пациентов показаны признаки иммуностимуляции и усиления иммунорезистентности с повышением продукции антиопухолевых цитокинов и неоптерина после 6 локальных инстилляциий аутологичных активированных макрофагов и рекомбинантного ИФН- γ человека при поверхностном раке мочевого пузыря у людей (рис. 13) [155].

Меланома. Osanto S. с соавт. показали, что комбинированная иммунотерапия при помощи рекомбинантных ИФН- α и ИФН- γ повышает экспрессию молекул HLA-DR на циркулирующих в крови Т-лимфоитах, что связано с удлинением срока жизни пациентов с метастатической меланомой [151]. Propper D.J. с соавт. в небольшом контролируемом клиническом испытании с участием 24 пациентов показали, что низкодозовая иммунотерапия с применением рекомбинантного

ИФН- γ человека в дозе 100 мкг/м² поверхности тела 1 раз в неделю на протяжении 6 последовательных месяцев как дополнение к стандартной цитостатической противоопухолевой химиотерапии улучшает выживаемость пациентов с метастатической меланомой кожи благодаря повышению экспрессии молекул гистосовместимости на неопластических клетках, что делает их более уязвимыми к клеточной цитотоксической иммунной реакции [167]. Maluish A.E. с соавт. в специально спланированном клиническом исследовании установили, что оптимальной при меланоме кожи является доза рекомбинантного ИФН- γ человека на уровне 100 мкг/м² поверхности кожи трижды в неделю подожно [126].

Карциномы кожи. В небольшом открытом проспективном клиническом исследовании показана эффективность комбинированной местной иммунотерапии ИФН- α и ИФН- γ при запущенных рецидивирующих базальных и сквамозных карциномах кожи у пожилых пациентов с полным регрессом опухоли спустя 3 нед лечения в 47% случаев (рис. 14) [12].

Гепатоцеллюлярная карцинома. Reinisch W. с соавт. в небольшом контролируемом клиническом испытании с участием 15 пациентов с запущенной неоперабельной гепатоцеллюлярной карциномой показали, что комбинированная иммунотерапия с применением рекомбинантных ИФН- γ в суточной дозе 100 мкг

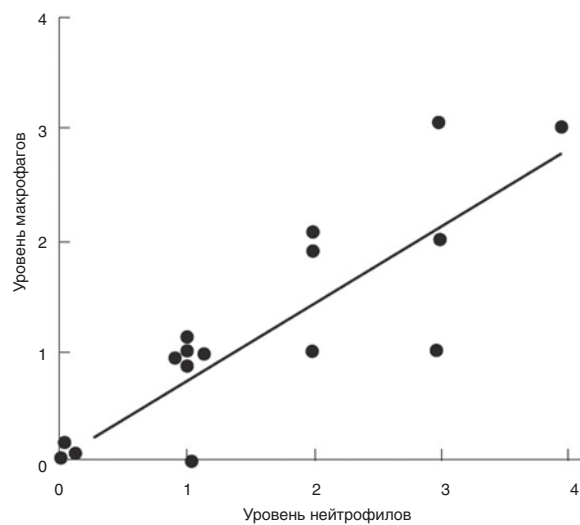


Рис. 13. Корреляция между количеством введенных активированных ИФН- γ макрофагов с содержанием нейтрофилов в моче у пациентов с поверхностным раком мочевого пузыря (по Pagès F. с соавт.)



До лечения

После окончания лечения

Рис. 14. Устранение карциномы в области козелка ушной раковины после 3-недельного курса комбинированной местной иммунотерапии ИФН- α и ИФН- γ (по Anasagasti-Angulo L. с соавт.)

и гранулоцитарного колониестимулирующего фактора человека в дозе 5 мкг/кг подкожно дважды в неделю курсами по 9 нед повышает выживаемость пациентов благодаря усилению иммуногенности опухоли [175].

Метастатическая карцинома почки. В сравнительном контролируемом клиническом исследовании Otto U. с соавт. показали эффективность иммуноterapiи рекомбинантным ИФН- γ в дозе 100 мкг/м² 3 раза в неделю или 50 мкг/м² 5 раз в неделю в/в в 30% случаев, а рекомбинантным ИФН- α 2 в дозе 18 млн МЕ 3 раза в неделю в/м – в 31% случаев при метастатической карциноме почки у людей [153].

Small E.J. с соавт. в мультицентровом открытом контролируемом клиническом исследовании с участием 204 пациентов показали минимальный положительный эффект иммуноterapiи при помощи рекомбинантного ИФН- γ человека в дозе 60 мкг/м² поверхности тела подкожно каждые 7 дней при метастатической карциноме почек. Лучший клинический эффект был ассоциирован с мужским полом, более высоким статусом по Karnofsky, более высоким содержанием гемоглобина в крови и более низкой концентрацией LDH [208]. Tannir N. с соавт. в пилотном исследовании засвидетельствовали хорошую переносимость и положительный клинический эффект от добавления рекомбинантного ИФН- γ человека к химиопрепаратам золедронат и талидомид при карциноме почки с метастазами в кости [225].

Schmidinger M. с соавт. в проспективном контролируемом клиническом исследовании с участием 63 пациентов показали, что комбинированная иммунотерапия рекомбинантным ИФН- γ человека в суточной дозе 100 мкг подкожно трижды в неделю на протяжении 1-й и 2-й недели и рекомбинантным ИЛ-2 подкожно в дозе 4,5 млн МЕ на протяжении 4 последовательных дней на 3-й и 4-й неделе каждые 6 нед увеличивает продолжительность жизни при прогрессирующей, резистентной к цитостатическим химиопрепаратам метастатической карциноме почки с индукцией полной ремиссии в 11% случаев, а частичной – еще в 33% случаев. Средняя длительность полной ремиссии составила 9,6 мес, а частичного улучшения – 8 мес [194]. В другом контролируемом клиническом исследовании убедительно показано, что добавление препарата гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора ГМКСФ к указанной схеме комбинированной иммуноterapiи ИФН- γ и ИЛ-2 не повышает клиническую эффективность лечения при запущенной карциноме почки у людей [193].

Результаты небольшого сравнительного рандомизированного контролируемого клинического исследования указали на потенцирующий эффект как ИФН- γ , так и ИФН- α 2b по отношению к терапевтическому воздействию аутологической противоопухолевой вакцины при метастатической карциноме почки [198]. Fujii A. с соавт. в небольшом неконтролируемом клиническом исследовании с участием 24 пациентов показали, что альтернирующая терапия рекомбинантным ИФН- γ и естественным ИФН- α помогает при метастатической карциноме почки по крайней мере в 25% случаев, иногда – с полным устранением метастазов в легких [65].

Немелкоклеточный рак легких. Hand A. с соавт. выявили, что комбинированная иммунотерапия при

помощи ИФН- α и ИФН- γ усиливает клинические эффекты химиотерапевтических агентов цисплатины и этопозида при запущенном немелкоклеточном раке легких [80]. Тем не менее, Schiller J.H. с соавт. показали, что предварительная терапия ИФН- γ и ИФН- β не увеличивает антитуморозный эффект этопозида и цисплатины при неоперабельном немелкоклеточном раке легких [190]. Prior C. с соавт. в сравнительном контролируемом клиническом исследовании с участием 32 пациентов продемонстрировали, что добавление долгосрочной иммуноterapiи рекомбинантным ИФН- γ человека в дозе 100 мкг трижды в неделю подкожно к химиотерапии цисплатиной и этопозидом повышает 2-летнюю выживаемость пациентов с запущенным немелкоклеточным раком легких с 25 до 58% случаев [166].

Мезотелиома плевры. Boutin C. с соавт. в мультицентровом проспективном контролируемом клиническом исследовании с участием 89 пациентов продемонстрировали, что интраплевральная терапия при помощи рекомбинантного ИФН- γ человека в дозе 40 млн МЕ дважды в неделю на протяжении 8 последовательных недель эффективна на ранней стадии IA мезотелиомы плевры, особенно – при диафрагмальной и париетальной локализации опухоли [35]. В другом клиническом исследовании Hand A.M. с соавт. показали устойчивый ответ клеток мезотелиомы плевры на препараты ИФН- α и вариабельный – на рекомбинантный ИФН- γ человека [81].

В небольшом клиническом исследовании Halme M. и соавт. с участием 23 пациентов выявлено, что адъювантная системная комбинированная иммунотерапия естественным ИФН- α подкожно в дозе 3 млн МЕ на 2-10-й день и рекомбинантным ИФН- γ человека в дозе 50 мкг/м² поверхности тела на 2-, 6- и 10-е сутки усиливает противоопухолевый эффект и улучшает переносимость метотрексата в высокой дозе при мезотелиоме плевры I–IV стадии развития [79]. Monnet I. с соавт. в небольшом клиническом исследовании с участием 19 пациентов показали слабый ответ на уровне 14% на комбинированную интраплевральную иммуноterapiю при помощи аутологических активированных макрофагов и рекомбинантного ИФН- γ человека при злокачественной мезотелиоме плевры IA, IB или IIA стадии [134].

Рак яичников. Результаты небольшого клинического исследования Allavena P. с соавт. показали противоопухолевый эффект местной интраперитонеальной иммуноterapiи рекомбинантным ИФН- γ человека в дозе 0,5 мг трижды в неделю альтернирующими курсами с недельными перерывами 9 раз при рецидивирующей асцитической карциноме яичников, причем клинический эффект был связан с усилением экспрессии молекул гистосовместимости на поверхности опухолевых клеток и накоплением цитотоксических CD8⁺-Т-лимфоцитов в зоне поражения [11].

Данные рандомизированного контролируемого клинического исследования Windbichler G.H. и соавт. с участием 148 женщин продемонстрировали эффективность системной иммуноterapiи рекомбинантным ИФН- γ человека в дозе 0,1 мг подкожно на 1-, 3-, 5-, 15-, 17- и 19-е сутки каждого 28-дневного цикла как первой линии консервативного лечения рака яичников после хирургической операции с достижением увеличения периода без прогрессирования и продления жизни

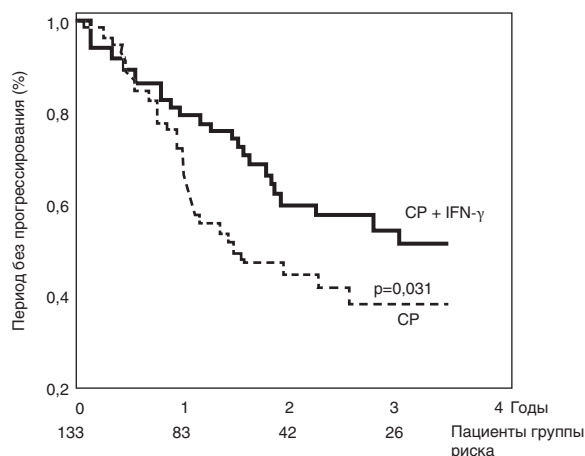


Рис. 15. Увеличение периода без прогрессирования у пациентов с раком яичников после добавления рекомбинантного ИФН-γ в схему противоопухолевой терапии (по Windbichler G.H.)

пациентов по сравнению с цитостатической химиотерапией цисплатиной и циклофосфамидом (рис. 15) [240].

Результаты рандомизированного клинического исследования Alberts D.S. с соавт. не показали пользы от добавления рекомбинантного ИФН-γ к карбоплатине/паклитакселю при запущенном неоперабельном раке яичников и первичных перитонеальных карциномах [10]. В то же время, Schmeier K.M. с соавт. в контролируемом клиническом исследовании с участием 59 пациенток продемонстрировали, что пре- и постхимиотерапевтические курсы комбинированной иммунотерапии при помощи ГМКСФ и рекомбинантного ИФН-γ человека повышают эффективность и переносимость цисплатины при рецидивирующем раке яичников, фаллопиевых труб и первичных карциномах перитонеальной полости [192]. Freedman R.S. в небольшом сравнительном клиническом исследовании с участием 22 пациентов показал, что интраперитонеальная комбинированная иммунотерапия ИФН-γ в дозе 200 мкг/м² поверхности кожи на 1-, 3-, 5-, 8-, 10- и 12-й день и рекомбинантного ИЛ-2 человека в дозе 600 тыс. МЕ/м² поверхности кожи на 9-, 10- и 11-й день улучшает исходы у пациентов с раком яичников благодаря повышению экспрессии на поверхности опухолевых клеток молекул гистосовместимости I класса [63].

Злокачественный асцит. Ott M.G. с соавт. применяли интраперитонеальное введение препарата TNF-α и рекомбинантного ИФН-γ человека при злокачественном асците, ассоциированном с неоплазиями, в небольшом контролируемом клиническом испытании, показав, что благоприятный клинический эффект комбинированной иммунотерапии был ассоциирован с повышением цитотоксического потенциала естественных киллеров и насыщенностью растворимых рецепторов к TNF-α [152].

Рак молочной железы. Vahdat L.T. с соавт. в небольшом сравнительном рандомизированном клиническом исследовании показали сходный профилактический эффект низкодозовой иммунотерапии рекомбинантным ИЛ-2 и комбинированной терапии циклоспорином А и ИФН-γ у женщин высокого риска с первичным раком молочной железы после курса высокодозовой химиотерапии цитостатическими препаратами [233].

Рак толстой кишки. Grem J.L. с соавт. в небольшом клиническом исследовании с участием 53 пациентов показали пользу от добавления рекомбинантного

ИФН-γ к комбинированной терапии ИФН-α2а, флуорацилом и лейковорином при раке толстой кишки. Ответ на лечение отмечался в 41% случаев, а оптимальная доза ИФН-γ составила 1,2 млн МЕ/м² поверхности кожи. Ранее в клиническом исследовании с участием 29 пациентов установили, что комбинация ИФН-α2 и ИФН-γ усиливает противоопухолевый эффект флуорацила при раке толстой кишки у людей [77].

Рак простаты. Hildenbrand V. с соавт. в небольшом пилотном клиническом исследовании продемонстрировали противоопухолевый эффект комбинированного лечения антитуморозной вакциной из дендритных клеток с антигенами PSA и ИФН-γ человека при рефрактерном к гормонам раке предстательной железы [87].

Миелодиспластические синдромы. Maiolo A.T. с соавт. в контролируемом клиническом исследовании с участием 30 пациентов продемонстрировали эффективность на уровне 43,3% случаев (26,6% случаев при применении низкой дозы 10 мкг/м² и 60% – при высокодозовой терапии 100 мкг/м² поверхности кожи) иммунотерапии рекомбинантным ИФН-γ человека при миелодиспластических синдромах высокого риска [124].

Профилактика осложнений при тяжелых травмах/хирургических операциях

Неоднократно производились попытки использования иммунотерапии как сопровождения хирургических вмешательств и травм благодаря антимикробному влиянию ИФН-γ и способности этого цитокина усиливать иммунорезистентность, ускорять заживление ран и предупреждать образование патологических рубцов [52, 133]. Так, Licht A.K. с соавт. провели небольшое двойное слепое плацебо-контролируемое рандомизированное клиническое исследование с участием 46 пациентов, которые получали 100 мкг рекомбинантного ИФН-γ человека подкожно за 7, 5 и 3 суток до предстоящей хирургической операции. Показано, что иммунотерапия улучшает клинические исходы у прооперированных пациентов, что связано с модуляцией клеточного иммунного ответа у анэргичных лиц с преимущественным вовлечением Т-хелперов 1-го типа и повышением сывороточной концентрации рецепторов к ИЛ-2 [118].

de Metz J. с соавт. продемонстрировали, что адьювантная периоперативная иммунотерапия с применением рекомбинантного ИФН-γ человека у пациентов, проходящих большие хирургические операции, повышает клеточный иммунитет и улучшает противомикробную резистентность без индукции провоспалительного эффекта [45]. Schinkel C. и соавт. в двойном слепом плацебо-контролируемом клиническом исследовании с участием 46 пациентов показали, что преоперативная иммунотерапия с применением рекомбинантного ИФН-γ человека в дозе 100 мкг за 7, 5 и 3 суток до большой хирургической операции у анэргичных пациентов с отрицательными результатами кожных проб на гиперчувствительность замедленного типа повышает иммунный ответ *in vitro* и характеризуется хорошей переносимостью [191].

Rentenaar R.J. с соавт. в плацебо-контролируемом клиническом исследовании установили, что однократное введение рекомбинантного ИФН-γ отменяет Т-клеточную антиген-специфическую гипорективность, развивающуюся в контексте индуцированной

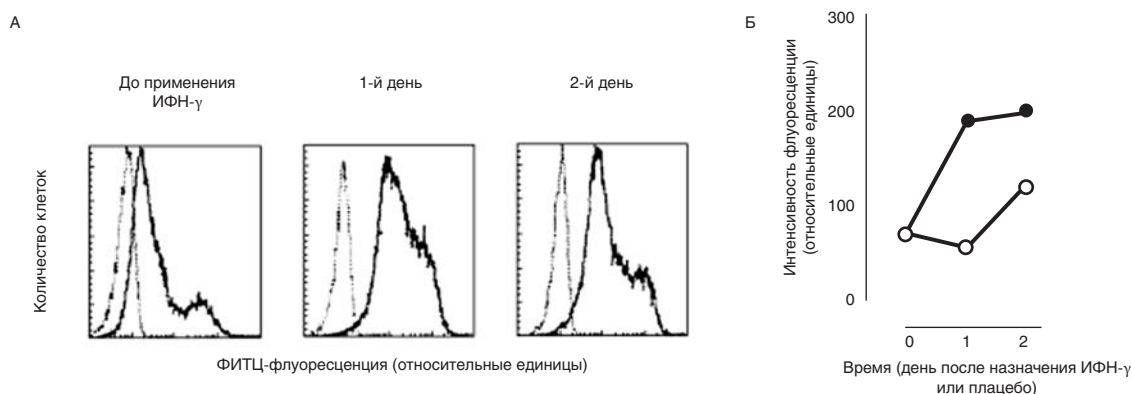


Рис. 16. Усиление экспрессии молекул HLA II класса на моноцитах после назначения рекомбинантного ИФН-γ человека у пациентов, перенесших большие хирургические вмешательства (по Rentenaar R.J. с соавт.)

операцией иммуносупрессии, у пациентов, перенесших большие абдоминальные хирургические вмешательства (рис. 16) [177].

Данные двойного слепого плацебо-контролируемого рандомизированного клинического исследования Dries D.J. с участием 416 пациентов указывают, что применение рекомбинантного ИФН-γ человека в суточной дозе 100 мкг ежедневно подкожно на протяжении 21 дня как дополнение к стандартной антибиотикотерапии снижает смертность от тяжелых инфекций, ассоциированных с травматическими поражениями [53].

Polk H.C.Jr. с соавт. в мультицентровом проспективном двойном слепом плацебо-контролируемом рандомизированном клиническом исследовании с участием 213 пациентов с тяжелыми травмами показали способность рекомбинантного ИФН-γ человека в дозе 100 мкг ежедневно подкожно на протяжении 10 последовательных дней после поступления в стационар уменьшать частоту тяжелых инфекций и потребность в дренирующих операциях под контролем компьютерной томографии [164].

Miura H. с соавт. в клиническом исследовании с участием 33 пациентов с карциномой почки, прошедших нефрэктомия, показали, что на фоне постоперативной иммунотерапии рекомбинантным ИФН-γ человека на протяжении первых 6 мес после хирургического вмешательства устраняются признаки посттравматической иммуносупрессии и происходит возрастание содержания в крови Т-хелперов, CD8+ цитотоксических Т-лимфоцитов, регуляторных Т-клеток, а также усиливается функциональная активность естественных киллеров, что может помочь в профилактике инфекционных осложнений и рецидива опухоли. Иммунологический эффект развивается уже спустя 2 нед от начала иммунотерапии и сохраняется на протяжении всего 6-месячного периода лечения [131].

Лечение аутоиммунных синдромов

Благодаря способности модулировать иммунный ответ, например, повышать экспрессию Fcγ-рецепторов I-го типа на нейтрофилах или усиливать функциональную активность регуляторных CD4+CD25+-Т-лимфоцитов, и способствовать рассасыванию гранул ИФН-γ может быть полезен при лечении ревматоидного артрита (РА) и некоторых других аутоиммунных и иммуновоспалительных синдромов у людей.

РА. По данным клинического исследования Obert H.J., Brzoska J., около 60% пациентов с РА чувствительны к иммунотерапии рекомбинантным

ИФН-γ [147]. Coto С. и соавт. показали, что рекомбинантный ИФН-γ человека в дозе 50 тыс. МЕ/кг массы тела подкожно ежедневно во время первого месяца лечения, трижды в неделю на протяжении последующих 3 мес и дважды в неделю 2 года подряд устранил проявления ювенильного РА у 8 из 10 пролеченных детей в возрасте 6–15 лет, резистентных к иммуносупрессивным методам лечения, без развития серьезных побочных эффектов [41]. Тем не менее, результаты двойного слепого плацебо-контролируемого рандомизированного клинического исследования Veys E.M. и соавт. с участием 197 пациентов с РА не продемонстрировали преимущества ИФН-γ в суточной дозе 50 мкг на протяжении 24 нед по сравнению с плацебо [235].

Cannon G.W. с соавт. в рандомизированном контролируемом клиническом исследовании применяли рекомбинантный ИФН-γ человека на протяжении 5 лет у пациентов с РА, засвидетельствовав терапевтическую эффективность в большинстве случаев, однако преимущественно только на протяжении первого года иммунотерапии [38]. Результаты небольшого двойного слепого плацебо-контролируемого рандомизированного клинического исследования Machold K.P. с соавт. указывают на способность ИФН-γ уменьшать проявления утренней скованности, тугоподвижности в суставах, отека периартикулярных тканей, а также улучшать уровень суставного индекса и скорости оседания эритроцитов при РА у людей (рис. 17) [122].

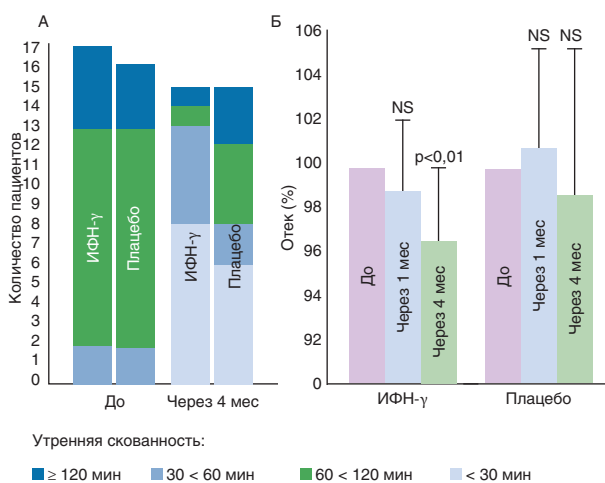


Рис. 17. Уменьшение утренней скованности в суставах (А) и отека периартикулярных тканей (Б) у пациентов с РА на фоне иммунотерапии рекомбинантным ИФН-γ человека (по Machold K.P. с соавт.)

Goulding N.J. с соавт. в небольшом двойном слепом плацебо-контролируемом рандомизированном клиническом исследовании показали, что ИФН- γ повышает экспрессию на поверхности нейтрофилов Fc γ -рецепторов 1-го типа у пациентов с РА, с чем может быть связан терапевтический эффект этого иммунобиологического агента при аутоиммунном синдроме, однако тесной корреляции между степенью возрастания такой экспрессии и выраженностью клинического эффекта иммунотерапии продемонстрировано не было (рис. 18) [75].

Результаты контролируемого клинического испытания с участием 110 пациентов показали, что рекомбинантный ИФН- γ человека снижает интенсивность боли и выраженность утренней скованности в суставах, что коррелирует с нормализацией скорости оседания эритроцитов, устранением анемии, лейкоцитоза и тромбоцитоза, при РА у людей при хорошей переносимости [209]. Veys E.M. с соавт. в небольшом двойном слепом плацебо-контролируемом рандомизированном клиническом исследовании с участием 26 пациентов показали, что 6-месячная иммунотерапия при помощи рекомбинантного ИФН- γ человека в дозе 100 мкг ежедневно подкожно уменьшает индекс поражения суставов при РА у людей [236].

Данные другого двойного слепого плацебо-контролируемого рандомизированного клинического исследования Lemmel E.M. и соавт. с участием 81 пациента

показали, что рекомбинантный ИФН- γ человека в дозе 100 мкг ежедневно подкожно на протяжении 20 дней, а затем — по 50 мкг через день до 28 суток резко уменьшает уровень индексов боли суставов по Ritchie и Lansbury по сравнению с плацебо при РА у людей [116]. Meske S. с соавт. также засвидетельствовали эффективность рекомбинантного ИФН- γ человека при РА у людей в небольшом контролируемом клиническом исследовании [129]. German Lymphokine Study Group в двойном слепом плацебо-контролируемом рандомизированном клиническом исследовании с участием 249 пациентов показали способность рекомбинантного ИФН- γ человека уменьшать симптомы воспаления в суставах и снижать потребность в ГКС у людей с РА [71].

Другие аутоиммунные и иммуновоспалительные синдромы. Nakama T. с соавт. в небольшом клиническом исследовании показали эффективность краткосрочной пульс-терапии рекомбинантным ИФН- γ человека в дозе 2 млн МЕ ежедневно в виде внутривенных инфузий на протяжении 7 последовательных дней как дополнения к пероральным ГКС при резистентной вульгарной пузырчатке у людей [140]. Stanislav M.L. с соавт. в контролируемом клиническом исследовании с участием 45 пациентов продемонстрировали прогрессирующее снижение количества субпопуляций активированных лимфоцитов, свидетельствующих об активности аутоиммунной реакции, у пациентов с системной красной волчанкой при применении иммунотерапии рекомбинантным ИФН- γ человека в суточной дозе 3 млн МЕ в/м 1 раз в неделю на протяжении 3 последовательных месяцев [211].

В двойном слепом плацебо-контролируемом клиническом исследовании с участием 24 пациентов рекомбинантный ИФН- γ человека курсом 28 дней оказался более эффективным, чем плацебо при псориатическом артрите, а другом открытом клиническом испытании с участием 56 пациентов этот иммуномодулирующий агент курсом 9 мес приводил к улучшению со стороны псориатического артрита на протяжении первых 3 мес терапии без влияния на кожные высыпания. У некоторых пациентов отмечались псориатические высыпания в местах инъекций ИФН- γ (Fierlbeck G., Rassner G.) [61]. Döcke W.D. с соавт. сообщили о восстановлении нарушенной функции моноцитов и выздоровлении от сепсиса у 8 из 9 пациентов в результате проведенной иммунотерапии рекомбинантным ИФН- γ человека [51].

Отравление ипритом

Panahi Y. с соавт. в сравнительном двойном слепом рандомизированном клиническом исследовании с участием 40 пациентов показали более выраженный клинический эффект системной иммунотерапии рекомбинантным ИФН- γ человека в дозе 50 мкг/м² поверхности кожи подкожно трижды в неделю на протяжении 1 мес, чем топического лечения 1% бетаметазоном, при тяжелой аллергической кожной реакции при отравлении ипритом (рис. 19) [158]. В другом контролируемом клиническом исследовании с участием 15 пациентов с легочными осложнениями при отравлении ипритом Panahi Y. с соавт. показали, что рекомбинантный ИФН- γ человека в суточной дозе 100 мкг подкожно через день на протяжении 6 последовательных месяцев улучшает балльную оценку по SGRQ (St. George

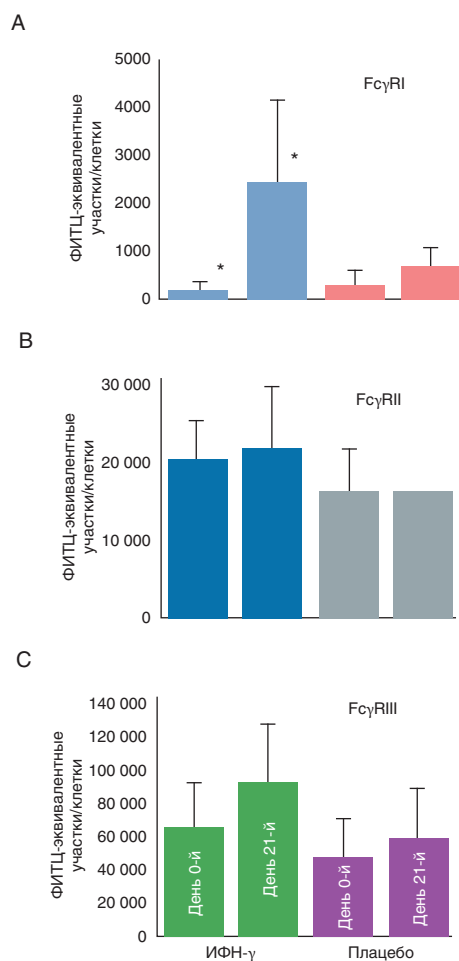


Рис. 18. Модуляция экспрессии Fc γ -рецепторов 1-го типа на нейтрофилах как один из механизмов терапевтического воздействия рекомбинантного ИФН- γ при РА у людей (по Goulding N.J. с соавт.)

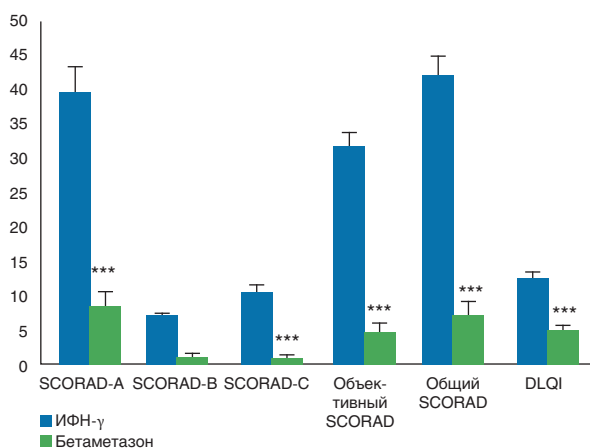


Рис. 19. Отличия в клинических исходах при аллергическом поражении кожи, связанном с отравлением ипритом, по шкалам SCORAD и DLQI при системной терапии рекомбинантным ИФН-γ и топическим лечением 1% бетаметазоном (по Panahi Y. с соавт.)

respiratory Questionnaire), уменьшая выраженность кашля, одышки, ослабляя продукцию мокроты и повышая качество жизни пациентов. Параллельно отмечалось возрастание жизненной емкости легких, снижение сывороточной концентрации ряда провоспалительных цитокинов и повышение содержания ИЛ-2, эндогенного ИФН-γ и антиоксиданта глутатиона [157].

Результаты контролируемого клинического исследования Ghanei M. и соавт. с участием 36 пациентов показали, что комбинированная иммунотерапия при помощи рекомбинантного ИФН-γ в дозе 200 мкг трижды в неделю подкожно и преднизолона в низкой дозе (7,5 мг) на протяжении 6 мес улучшает функцию легких у пациентов с бронхолитом, обусловленным отравлением ипритом [72].

Нейродегенеративные болезни

Благодаря потенцированию работы убиквитин-протеасомной системы ИФН-γ может быть полезен при лечении нейродегенеративных процессов, однако в этом направлении приложено слишком мало усилий. Недавно Seyer L. с соавт. в открытом клиническом исследовании с участием 12 детей с атаксией Фридрейха показали способность 12-недельного курса рекомбинантного ИФН-γ человека в суточной дозе от 10 до 50 мкг на протяжении первых 4 нед и 50 мкг во время остальных 8 нед улучшать уровень балльной оценки по FARS без изменения содержания фратаксина [201]. В соответствии с этим, Grüber L. с соавт. сообщили о клиническом улучшении при добавлении препарата рекомбинантного ИФН-γ человека к стандартной схеме терапии антипсихотиками у 2 пациентов с шизофренией [78].

Безопасность терапии

ИФН-γ имеет благоприятный профиль переносимости. Хорошая переносимость является важным преимуществом интерферонотерапии. Основными побочными эффектами ИФН-γ являются гипертермия, головная боль и эритема в месте инъекции, которые проходят по мере прохождения курса лечения [180]. Гриппоподобный синдром выражен меньше, чем у ИФН-α. При использовании очень высоких доз препаратов у онкологических больных иногда отмечается угнетение миелопоэза, что создает показание

для применения колониестимулирующих факторов. Samraio E.P. с соавт. показали, что пролонгированный курс ИФН-γ может приводить к *erythema nodosum leprosum* у некоторых пациентов с лепроматозной лепрой, причем это осложнение хорошо купируется талидомидом [188].

Результаты небольшого плацебо-контролируемого клинического исследования de Metz J. с соавт. показали, что препараты рекомбинантного ИФН-γ человека существенно не влияют на концентрацию глюкозы, инсулина, гормона роста, адреналина и кортизола в сыворотке крови у людей [46]. Тем не менее, ранее Holsboer F. с соавт. в неконтролируемом исследовании с участием 10 здоровых людей показали, что введение 20 мкг рекомбинантного ИФН-γ повышает продукцию кортизола в среднем через 3 ч после инъекции [90]. Как установили Kung A.W. с соавт., рекомбинантный ИФН-γ, в отличие от препаратов ИФН-α, не усиливает аутоиммунную реакцию при тиреоидите Хашимото у людей [108]. У пациентов с псориазом возможны транзиторные псориазические высыпания на коже в местах инъекций ИФН-γ [61]. Согласно имеющимся на сегодняшний день данным, к препаратам ИФН-γ не формируются нейтрализующие антитела по мере терапии, в отличие от ИФН-α и ИФН-β (Dummer R.) [55]. Следует учитывать данные нескольких клинических сообщений об острой дыхательной недостаточности при применении высокой дозы ИФН-γ в терминальной стадии ИФЛ [91, 200].

Лекарственные взаимодействия

ИФН-γ хорошо сочетается как с антимикробными и противоопухолевыми химиопрепаратами, усиливая их терапевтическое воздействие и улучшая переносимость, так и с другими иммунобиологическими агентами, оказывая вместе с ними синергичное воздействие, как это отмечается в отношении ИФН-α [119], потенцируя их терапевтический эффект, как это имеет место при использовании TNF-α [23], или дополняя функциональным эффектом пролиферативный потенциал препарата, что отмечается при комбинации с ИЛ-2 и колониестимулирующими факторами [128].

Следует учитывать, что препараты ИЛ-2 усиливают эндогенную выработку ИФН-γ в организме человека, что может быть дополнительным объяснением успехов комбинированной иммунотерапии [128]. В то же время, препарат гранулоцитарного колониестимулирующего фактора снижает выработку эндогенного ИФН-γ [181].

Как показали Onyeji C.O. с соавт. в исследовании *in vitro*, ИФН-γ усиливает чувствительность *Enterococcus faecalis* к антибиотикам гентамицину и ванкомицину [150]. Однако следует помнить, что пенициллин конъюгируется с молекулами ИФН-γ, снижая терапевтический эффект последнего [37]. Помимо этого, Verbon A. с соавт. показали, что талидомид усиливает продукцию эндогенного ИФН-γ лимфоцитами у здоровых людей [234]. Однако этот химиотерапевтический агент существенно ослабляет иммуномодулирующий эффект препаратов ИФН-γ [188].

Выводы

ИФН-γ – высокоактивный иммунорегуляторный цитокин, обладающий мультимодальным биологическим воздействием и плейотропными терапевтическими

эффектами. Он может быть полезен в лечении первичных и вторичных клеточных иммунодефицитов, тяжелых резистентных интрацеллюлярных инфекций, фиброза/склероза различных органов, АД и некоторых других видов аллергии, аутоиммунных синдромов, таких как РА, системная склеродермия и, возможно, буллезный пемфигоид, ряда злокачественных новообразований и, по-видимому, отдельных нейродегенеративных поражений.

ИФН- γ улучшает исходы у пациентов с тяжелыми травмами и большими хирургическими операциями, потенцирует противомикробный эффект антибиотиков, противогрибковых препаратов и антитуморозное воздействие цитостатиков, а также улучшает переносимость химиотерапии. Аджьювантная иммунотерапия ИФН- γ существенно усиливает иммунизирующий эффект противоинфекционных и антитуморозных вакцин, а также облегчает индукцию пероральной толерантности при терапии аллергенами у пациентов с пищевой аллергией. Препарат этого цитокина может быть полезен в лечении последствий отравления ипритом.

FDA одобрила рутинное применение рекомбинантного ИФН- γ человека для лечения хронической гранулематозной болезни и врожденного остеопетроза I-го типа. Остальные показания к применению препарата все еще остаются off-label. Основными препятствиями для рутинного использования ИФН- γ являются малое количество проведенных клинических исследований по некоторым направлениям, недостатки в методологии ряда клинических испытаний, контрверсионность результатов, как, например, в случае ИФЛ, и высокая стоимость лечения.

Преимуществами терапии ИФН- γ является хорошая переносимость по сравнению с антимикробными, противоопухолевыми химиопрепаратами и ГКС, почти безупречная сочетаемость с другими лекарственными средствами, физиологичность и многогранность механизмов действия, обеспечивающие комплексный оздоравливающий эффект, а также устранение иммуносупрессии и усиление иммунорезистентности организма.

Многокомпонентность и многоуровневость терапевтических эффектов ИФН- γ позволяет добиться воздействия на глубинные механизмы развития иммунопатологии, что является недостижимой целью химиотерапии. Действительно, представляется заманчивой перспективой в инфектологии, ревматологии, аллергологии и онкологии применение эффективного препарата базисной терапии, который не только бы подавлял инфекционный агент, аутоиммунную, аллергическую реакцию или способствовал разрушению опухолевых клеток, но и одновременно компенсировал причинный первичный иммунодефицит, являющийся этиологическим фактором иммунозависимых поражений либо устранял вторичную иммуносупрессию, ассоциированную с иммунопатологией, а также путем усиления иммунорезистентности оказывал профилактическое влияние по отношению к инфекционным осложнениям.

Несмотря на обилие публикаций, ИФН- γ все еще остается полем не востребуемых, но многообещающих и разносторонних терапевтических возможностей, реализация которых могла бы оптимизировать лечение у многих иммуноскопрометированных пациентов с тяжелой иммунозависимой патологией.

Список литературы

1. Мальцев Д.В. Эффективность довтогтривалої безперервної імунотерапії за допомогою рекомбінантного гамма-інтерферону у пацієнтів з клінічно маніфестними формами дефіциту мієлопероксидази нейтрофілів // Імунологія та алергологія. — 2015. — № 1. — С. 44–53.
2. Мальцев Д.В. Клінічний випадок дефіциту мієлопероксидази // Укр. мед. часопис. — 2014. — № 5 (103). — С. 184–191.
3. Мальцев Д.В. Прогресуюча мультифокальна лейкоенцефалопатія, асоційована з вірусом герпесу людини 6-го типу // Укр. мед. часопис. — 2012. — № 1 (87). — С. 136–142.
4. Мальцев Д.В., Батушкін В.В., Мішина В.В. Діопатична CD4+ Т-клітинна лімфопенія: клінічна картина, діагностика і лікування // Туберкульоз. Легеневі хвороби. ВІЛ-інфекція. — 2016. — № 2 (25). — С. 99–112.
5. Мальцев Д.В., Климчук В.В. Випадок ятрогенного аспергілюзу ретробульбарної клітковини і лімбічного герпесвірусного енцефаліту у пацієнтки з дефіцитом мієлопероксидази фагоцитів // Укр. мед. часопис. — 2011. — № 1 (81). — С. 118–120.
6. A controlled trial of interferon gamma to prevent infection in chronic granulomatous disease. The International Chronic Granulomatous Disease Cooperative Study Group // N. Engl. J. Med. — 1991. — Vol. 324 (8). — P. 509–516.
7. Abbas Z., Raza S., Hamid S., Jafri W. Randomized controlled trial of interferon gamma versus amantadine in combination with interferon alpha and ribavirin for hepatitis C genotype 3 non-responders and relapsers // J. Pak. Med. Assoc. — 2012. — Vol. 62 (4). — P. 338–343.
8. Aggarwal A.N., Behera D. Interferon-gamma 1b: impact of new indications (idiopathic pulmonary fibrosis) // Expert Opin. Pharmacother. — 2000. — Vol. 1 (7). — P. 1423–1427.
9. Ahlin A., Elinder G., Palmblad J. Dose-dependent enhancements by interferon-gamma on functional responses of neutrophils from chronic granulomatous disease patients // Blood. — 1997. — Vol. 89 (9). — P. 3396–3401.
10. Alberts D.S., Marth C., Alvarez R.D. et al. Randomized phase 3 trial of interferon gamma-1b plus standard carboplatin/paclitaxel versus carboplatin/paclitaxel alone for first-line treatment of advanced ovarian and primary peritoneal carcinomas: results from a prospectively designed analysis of progression-free survival // Gynecol. Oncol. — 2008. — Vol. 109 (2). — P. 174–181.
11. Allavena P., Peccatori F., Maggioni D. et al. Intraperitoneal recombinant gamma-interferon in patients with recurrent ascitic ovarian carcinoma: modulation of cytotoxicity and cytokine production in tumor-associated effectors and of major histocompatibility antigen expression on tumor cells // Cancer Res. — 1990. — Vol. 50 (22). — P. 7318–7323.
12. Anasagasti-Angulo L., Garcia-Vega Y., Barcelona-Perez S. et al. Treatment of advanced, recurrent, resistant to previous treatments basal and squamous cell skin carcinomas with a synergistic formulation of interferons. Open, prospective study // BMC Cancer. — 2009. — Vol. 9. — P. 262.
13. Andersson J., Isberg B., Christensson B. et al. Interferon gamma (IFN-gamma) deficiency in generalized Epstein-Barr virus infection with interstitial lymphoid and granulomatous pneumonia, focal cerebral lesions, and genital ulcers: remission following IFN-gamma substitution therapy // Clin. Infect. Dis. — 1999. — Vol. 28 (5). — P. 1036–1042.
14. Antachopoulos C., Walsh T.J. Immunotherapy of Cryptococcus infections // Clin. Microbiol. Infect. — 2012. — Vol. 18 (2). — P. 126–133.
15. Antoniou K.M., Alexandrakis M.G., Sfiridaki K. et al. Th1 cytokine pattern (IL-12 and IL-18) in bronchoalveolar lavage fluid (BALF) before and after treatment with interferon gamma-1b (IFN-gamma-1b) or colchicine in patients with idiopathic pulmonary fibrosis (IPF/UIP) // Sarcoidosis Vasc. Diffuse Lung Dis. — 2004. — Vol. 21 (2). — P. 105–110.
16. Antoniou K.M., Nicholson A.G., Dimadi M. et al. Long-term clinical effects of interferon gamma-1b and colchicine in idiopathic pulmonary fibrosis // Eur. Respir. J. — 2006. — Vol. 28 (3). — P. 496–504.
17. Antoniou K.M., Tzanakis N., Tzortzaki E.G. et al. Different angiogenic CXC chemokine levels in bronchoalveolar lavage fluid after interferon gamma-1b therapy in idiopathic pulmonary fibrosis patients // Pulm. Pharmacol. Ther. — 2008. — Vol. 21 (6). — P. 840–844.
18. Antoniou K.M., Tzortzaki E.G., Alexandrakis M.G. et al. Investigation of IL-18 and IL-12 in induced sputum of patients with IPF before and after treatment with interferon gamma-1b // Sarcoidosis Vasc. Diffuse Lung Dis. — 2005. — Vol. 22 (3). — P. 204–209.
19. Arana B.A., Navin T.R., Arana F.E. et al. Efficacy of a short course (10 days) of high-dose meglumine antimonate with or without interferon-gamma in treating cutaneous leishmaniasis in Guatemala // Clin. Infect. Dis. — 1994. — Vol. 18 (3). — P. 381–384.
20. Arany I., Tying S.K. Activation of local cell-mediated immunity in interferon-responsive patients with human papillomavirus-associated lesions // J. Interferon Cytokine Res. — 1996. — Vol. 16 (6). — P. 453–460.

21. Armstrong-James D., Harrison T.S. Immunotherapy for fungal infections // *Curr. Opin. Microbiol.* — 2012. — Vol. 15 (4). — P. 434–439.
22. Armstrong-James D., Teo I.A., Shrivastava S. et al. Exogenous interferon-gamma immunotherapy for invasive fungal infections in kidney transplant patients // *Am. J. Transplant.* — 2010. — Vol. 10 (8). — P. 1796–1803.
23. Avila-Carino J., Torsteinsdottir S., Bejarano M.T. et al. Combined treatment with interferon (IFN)-gamma and tumor necrosis factor (TNF)-alpha up-regulates the expression of HLA class I determinants in Burkitt lymphoma lines // *Cell. Immunol.* — 1988. — Vol. 117 (2). — P. 303–311.
24. Baerlecken N., Jacobs R., Stoll M. et al. Recurrent, multifocal Mycobacterium avium-intercellulare infection in a patient with interferon-gamma autoantibody // *Clin. Infect. Dis.* — 2009. — Vol. 49 (7). — P. e76–78.
25. Bajwa E.K., Ayas N.T., Schulzer M. et al. Interferon-gamma1b therapy in idiopathic pulmonary fibrosis: a meta analysis // *Chest.* — 2005. — Vol. 128 (1). — P. 203–206.
26. Barral-Netto M., Santos S., Santos I. et al. Immunochemotherapy with interferon-gamma and multidrug therapy for multibacillary leprosy // *Acta Trop.* — 1999. — Vol. 72 (2). — P. 185–201.
27. Bartsch H.H., Pfizenmaier K., Hanusch A. et al. Sequential therapy with recombinant interferons gamma and alpha in patients with unfavorable prognosis of chronic myelocytic leukemia: clinical responsiveness to recombinant IFN-alpha correlates with the degree of receptor down-regulation // *Int. J. Cancer.* — 1989. — Vol. 43 (2). — P. 235–240.
28. Bemiller L.S., Roberts D.H., Starko K.M., Curmutte J.T. Safety and effectiveness of long-term interferon gamma therapy in patients with chronic granulomatous disease // *Blood Cells Mol. Dis.* — 1995. — Vol. 21 (3). — P. 239–247.
29. Bissett J., Eisenberg M., Gregory P. et al. Recombinant fibroblast interferon and immune interferon for treating chronic hepatitis B virus infection: patients' tolerance and the effect on viral markers // *J. Infect. Dis.* — 1988. — Vol. 157 (5). — P. 1076–1080.
30. Boguniewicz M., Martin R.J., Martin D. et al. The effects of nebulized recombinant interferon-gamma in asthmatic airways // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 1995. — Vol. 95 (1 Pt 1). — P. 133–135.
31. Bolinger A.M., Taeubel M.A. Recombinant interferon gamma for treatment of chronic granulomatous disease and other disorders // *Clin. Pharm.* — 1992. — Vol. 11 (10). — P. 834–850. — quiz 892–894.
32. Boots R.J., Paterson D.L., Allworth A.M., Faoagali J.L. Successful treatment of post-influenza pseudomembranous necrotizing bronchial aspergillosis with liposomal amphotericin, inhaled amphotericin B, gamma interferon and GM-CSF // *Thorax.* — 1999. — Vol. 54 (11). — P. 1047–1049.
33. Bottasso O., Besuschio S., Merlin V. et al. Lepromatous leprosy treated with recombinant interferon gamma: cutaneous histologic changes // *Int. J. Dermatol.* — 1992. — Vol. 31 (11). — P. 813–817.
34. Bouros D., Antoniou K.M., Tzouveleki A., Siafakas N.M. Interferon-gamma 1b for the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis // *Expert. Opin. Biol. Ther.* — 2006. — Vol. 6 (10). — P. 1051–1060.
35. Boutin C., Nussbaum E., Monnet I. et al. Intrapleural treatment with recombinant gamma-interferon in early stage malignant pleural mesothelioma // *Cancer.* — 1994. — Vol. 74 (9). — P. 2460–2467.
36. Broker B.J., Rosen D., Amsberry J. et al. Keloid excision and recurrence prophylaxis via intradermal interferon-gamma injections: a pilot study // *Laryngoscope.* — 1996. — Vol. 106 (12 Pt 1). — P. 1497–1501.
37. Brooks B.M., Flanagan B.F., Thomas A.L., Coleman J.W. Penicillin conjugates to interferon-gamma and reduces its activity: a novel drug-cytokine interaction // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* — 2001. — Vol. 288 (5). — P. 1175–1181.
38. Cannon G.W., Emkey R.D., Denes A. et al. Prospective 5-year followup of recombinant interferon-gamma in rheumatoid arthritis // *J. Rheumatol.* — 1993. — Vol. 20 (11). — P. 1867–1873.
39. Chayakulkeeree M., Ghannoum M.A., Perfect J.R. Zygomycosis: the re-emerging fungal infection // *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* — 2006. — Vol. 25 (4). — P. 215–229.
40. Condos R., Rom W.N., Schluger N.W. Treatment of multidrug-resistant pulmonary tuberculosis with interferon-gamma via aerosol // *Lancet.* — 1997. — Vol. 349 (9064). — P. 1513–1515.
41. Coto C., Varela G., Hernández V. et al. Use of recombinant interferon gamma in pediatric patients with advanced juvenile chronic arthritis // *Biotherapy.* — 1998. — Vol. 11 (1). — P. 15–20.
42. Coulter J.B., Baretto R.L., Mallucci C.L. et al. Tuberculous meningitis: protracted course and clinical response to interferon-gamma // *Lancet Infect Dis.* — 2007. — Vol. 7 (3). — P. 225–232.
43. Couzigou P., Pérusat S., Bourlière M. et al. Interferon-gamma with peginterferon alpha-2a and ribavirin in nonresponder patients with chronic hepatitis C (ANRS HC16 GAMMATRI) // *J. Gastroenterol. Hepatol.* — 2013. — Vol. 28 (2). — P. 329–334.
44. Dawson R., Condos R., Tse D. et al. Immunomodulation with recombinant interferon-gamma1b in pulmonary tuberculosis // *PLoS One.* — 2009. — Vol. 4 (9). — P. e6984.
45. de Metz J., Sauerwein H.P., Gouma D.J. et al. Interferon-gamma administration to patients after major surgery influences cellular immunity without pro-inflammatory response // *Eur. J. Clin. Invest.* — 2002. — Vol. 32 (10). — P. 787–789.
46. de Metz J., Sprangers F., Endert E. et al. Interferon-gamma has immunomodulatory effects with minor endocrine and metabolic effects in humans // *J. Appl. Physiol.* (1985). — 1999. — Vol. 86 (2). — P. 517–522.
47. Delsing C.E., Gresnigt M.S., Leentjens J. et al. Interferon-gamma as adjunctive immunotherapy for invasive fungal infections: a case series // *BMC Infect. Dis.* — 2014. — Vol. 14. — P. 166.
48. Diaz K.T., Skaria S., Harris K. et al. Delivery and safety of inhaled interferon-gamma in idiopathic pulmonary fibrosis // *J. Aerosol. Med. Pulm. Drug. Deliv.* — 2012. — Vol. 25 (2). — P. 79–87.
49. Dillman R.O., Wiemann M., Nayak S.K. et al. Interferon-gamma or granulocyte-macrophage colony-stimulating factor administered as adjuvants with a vaccine of irradiated autologous tumor cells from short-term cell line cultures: a randomized phase 2 trial of the cancer biotherapy research group // *J. Immunother.* — 2003. — Vol. 26 (4). — P. 367–373.
50. Dimery I.W., Jacobs C., Tseng A.Jr., Saks S., Pearson G., Hong W.K., Gutterman J.U. Recombinant interferon-gamma in the treatment of recurrent nasopharyngeal carcinoma // *J. Biol. Response Mod.* — 1989. — Vol. 8 (3). — P. 221–226.
51. Döcke W.D., Randow F., Syrbe U. et al. Monocyte deactivation in septic patients: restoration by IFN-gamma treatment // *Nat. Med.* — 1997. — Vol. 3 (6). — P. 678–681.
52. Dries D.J. Interferon gamma in trauma-related infections // *Intensive Care Med.* — 1996. — Vol. 22 (4). — P. S462–S467.
53. Dries D.J., Jurkovich G.J., Maier R.V. et al. Effect of interferon gamma on infection-related death in patients with severe injuries. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial // *Arch. Surg.* — 1994. — Vol. 129 (10). — P. 1031–1041.
54. Drobniowski F.A., Balabanova Y.M. The diagnosis and management of multiple-drug-resistant tuberculosis at the beginning of the new millennium // *Int. J. Infect. Dis.* — 2002. — Vol. 6 (1). — P. S21–31.
55. Dummer R., Müller W., Nestle F. et al. Formation of neutralizing antibodies against natural interferon-beta, but not against recombinant interferon-gamma during adjuvant therapy for high-risk malignant melanoma patients // *Cancer.* — 1991. — Vol. 67 (9). — P. 2300–2304.
56. Duplessis C.A., Tilley D., Bavaro M. et al. Two cases illustrating successful adjunctive interferon-gamma immunotherapy in refractory disseminated coccidioidomycosis // *J. Infect.* — 2011. — Vol. 63 (3). — P. 223–228.
57. Edwards L., Whiting D., Rogers D. et al. The effect of intralesional interferon gamma on basal cell carcinomas // *J. Am. Acad. Dermatol.* — 1990. — Vol. 22 (3). — P. 496–500.
58. Ellis C.N., Stevens S.R., Blok B.K. et al. Interferon-gamma therapy reduces blood leukocyte levels in patients with atopic dermatitis: correlation with clinical improvement // *Clin. Immunol.* — 1999. — Vol. 92 (1). — P. 49–55.
59. Ezekowitz R.A., Orkin S.H., Newburger P.E. Recombinant interferon gamma augments phagocyte superoxide production and X-chromic granulomatous disease gene expression in X-linked variant chronic granulomatous disease // *J. Clin. Invest.* — 1987. — Vol. 80 (4). — P. 1009–1016.
60. Fazylov V.Ch., Tkacheva S.V., Manapova E.R., Jakupova F.M. Evaluation of the antiviral therapy for chronic hepatitis C in patients unresponsive to previous treatment with regard to the interleukin-28B genotypes // *Vopr. Virusol.* — 2015. — Vol. 60 (1). — P. 28–31.
61. Fierlbeck G., Rassner G. Treatment of psoriasis and psoriatic arthritis with interferon gamma // *J. Invest. Dermatol.* — 1990. — Vol. 95 (6 Suppl). — P. 138S–141S.
62. Fierlbeck G., Schiebel U., Müller C. Immunohistology of genital warts in different stages of regression after therapy with interferon gamma // *Dermatologica.* — 1989. — Vol. 179 (4). — P. 191–195.
63. Freedman R.S., Kudelka A.P., Kavanagh J.J. et al. Clinical and biological effects of intraperitoneal injections of recombinant interferon-gamma and recombinant interleukin 2 with or without tumor-infiltrating lymphocytes in patients with ovarian or peritoneal carcinoma // *Clin. Cancer Res.* — 2000. — Vol. 6 (6). — P. 2268–2278.
64. Freundlich B., Jimenez S.A., Steen V.D. et al. Treatment of systemic sclerosis with recombinant interferon-gamma. A phase I/II clinical trial // *Arthritis Rheum.* — 1992. — Vol. 35 (10). — P. 1134–1142.
65. Fujii A., Yui-En K., Ono Y. et al. Preliminary results of the alternating administration of natural interferon-alpha and recombinant interferon-gamma for metastatic renal cell carcinoma // *BJU Int.* — Vol. 1999. — Vol. 84 (4). — P. 399–404.

66. Fujisaki T., Nagafuchi S., Okamura T. Gamma-interferon for severe chronic active Epstein-Barr virus // *Ann. Intern. Med.* — 1993. — Vol. 118 (6). — P. 474–475.
67. Gallin JI. Interferon-gamma in the management of chronic granulomatous disease // *Rev. Infect. Dis.* — 1991. — Vol. 13 (5). — P. 973–978.
68. Gamaletsou M.N., Sipsas N.V., Kontoyiannis D.P. et al. Successful salvage therapy of refractory HIV-related cryptococcal meningitis with the combination of liposomal amphotericin B, voriconazole, and recombinant interferon- γ // *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.* — 2012. — Vol. 74 (4). — P. 409–411.
69. Gao X.F., Yang Z.W., Li J. Adjunctive therapy with interferon-gamma for the treatment of pulmonary tuberculosis: a systematic review // *Int. J. Infect. Dis.* — 2011. — Vol. 15 (9). — P. e594–600.
70. García-Vega Y., Rodríguez-Perez J., Berm dez-Badell C. et al. Immunoglobulin E-dependent regulation of the CCR3 chemokine receptor by interferon-gamma in atopic asthmatics // *Int. Arch. Allergy Immunol.* — 2009. — Vol. 148 (3). — P. 219–227.
71. German Lymphokine Study Group. Double blind controlled phase III multicenter clinical trial with interferon gamma in rheumatoid arthritis // *Rheumatol. Int.* — 1992. — Vol. 12 (5). — P. 175–185.
72. Ghanei M., Panahi Y., Mojtahedzadeh M. et al. Effect of gamma interferon on lung function of mustard gas exposed patients, after 15 years // *Pulm. Pharmacol. Ther.* — 2006. — Vol. 19 (2). — P. 148–153.
73. Giannopoulos A., Constantinides C., Fokaeas E. et al. The immunomodulating effect of interferon-gamma intravesical instillations in preventing bladder cancer recurrence // *Clin. Cancer Res.* — 2003. — Vol. 9 (15). — P. 5550–5558.
74. Goodman Z.D., Becker R.L. Jr., Pockros P.J., Afdhal N.H. Progression of fibrosis in advanced chronic hepatitis C: evaluation by morphometric image analysis // *Hepatology.* — 2007. — Vol. 45 (4). — P. 886–894.
75. Goulding N.J., Knight S.M., Godolphin J.L., Guyre P.M. Increase in neutrophil Fc gamma receptor I expression following interferon gamma treatment in rheumatoid arthritis // *Ann. Rheum. Dis.* — 1992. — Vol. 51 (4). — P. 465–468.
76. Granstein R.D., Rook A., Flotte T.J. et al. A controlled trial of intralesional recombinant interferon-gamma in the treatment of keloidal scarring. Clinical and histologic findings // *Arch. Dermatol.* — 1990. — Vol. 126 (10). — P. 1295–1302.
77. Grem J.L., McAtee N., Murphy R.F. et al. A pilot study of gamma-1b-interferon in combination with fluorouracil, leucovorin, and alpha-2a-interferon // *Clin. Cancer Res.* — 1997. — Vol. 3 (7). — P. 1125–1134.
78. Grüber L., Bunse T., Weidinger E. et al. Adjunctive recombinant human interferon gamma-1b for treatment-resistant schizophrenia in 2 patients // *J. Clin. Psychiatry.* — 2014. — Vol. 75 (11). — P. 1266–1267.
79. Halme M., Knuutila A., Vehmas T. et al. High-dose methotrexate in combination with interferons in the treatment of malignant pleural mesothelioma // *Br. J. Cancer.* — 1999. — Vol. 80 (11). — P. 1781–1785.
80. Hand A., Pelin K., Halme M. et al. Interferon-alpha and interferon-gamma combined with chemotherapy: in vitro sensitivity studies in non-small cell lung cancer cell lines // *Anticancer Drugs.* — 1993. — Vol. 4 (3). — P. 365–368.
81. Hand A.M., Husgafvel-Pursiainen K., Pelin K. et al. Interferon-alpha and -gamma in combination with chemotherapeutic drugs: in vitro sensitivity studies in four human mesothelioma cell lines // *Anticancer Drugs.* — 1992. — Vol. 3 (6). — P. 687–694.
82. Hanifin J.M., Schneider L.C., Leung D.Y. et al. Recombinant interferon gamma therapy for atopic dermatitis // *J. Am. Acad. Dermatol.* — 1993. — Vol. 28 (2 Pt 1). — P. 189–197.
83. Haque M.F., Meghji S., Nazir R., Harris M. Interferon gamma (IFN-gamma) may reverse oral submucous fibrosis // *J. Oral. Pathol. Med.* — 2001. — Vol. 30 (1). — P. 12–21.
84. Harms G., Chéhade A.K., Douba M. et al. A randomized trial comparing a pentavalent antimonial drug and recombinant interferon-gamma in the local treatment of cutaneous leishmaniasis // *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.* — 1991. — Vol. 85 (2). — P. 214–216.
85. Harms G., Zwingenberger K., Chéhade A.K. et al. Effects of intradermal gamma-interferon in cutaneous leishmaniasis // *Lancet.* — 1989. — Vol. 1 (8650). — P. 1287–1292.
86. Heagy W., Groopman J., Schindler J., Finberg R. Use of IFN-gamma in patients with AIDS // *J. Acquir. Immune Defic. Syndr.* — 1990. — Vol. 3 (6). — P. 584–590.
87. Hildenbrand B., Sauer B., Kalis O. et al. Immunotherapy of patients with hormone-refractory prostate carcinoma pre-treated with interferon-gamma and vaccinated with autologous PSA-peptide loaded dendritic cells—a pilot study // *Prostate.* — 2007. — Vol. 67 (5). — P. 500–508.
88. Holland S.M. Cytokine therapy of mycobacterial infections // *Adv. Intern. Med.* — 2000. — Vol. 45. — P. 431–452.
89. Holland S.M., Eisenstein E.M., Kuhns D.B. et al. Treatment of refractory disseminated nontuberculous mycobacterial infection with interferon gamma. A preliminary report // *N. Engl. J. Med.* — 1994. — Vol. 330 (19). — P. 1348–1355.
90. Holsboer F., Stalla G.K., von Bardeleben U. et al. Acute adrenocortical stimulation by recombinant gamma interferon in human controls // *Life Sci.* — 1988. — Vol. 42 (1). — P. 1–5.
91. Honoré I., Nunes H., Groussard O. et al. Acute respiratory failure after interferon-gamma therapy of end-stage pulmonary fibrosis // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* — 2003. — Vol. 167 (7). — P. 953–957.

92-245: список літератури
знаходиться в редакції

ПОКАЗАННЯ ДО ЗАСТОСУВАННЯ ПРЕПАРАТІВ ГАММА-ІНТЕРФЕРОНУ У КЛІНІЧНІЙ ПРАКТИЦІ

Д.В. Мальцев

Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця

Резюме

Гамма-інтерферон — високоактивний імунорегуляторний цитокін, що виявляє мультимодальний біологічний вплив і плейотропні терапевтичні ефекти. Він може бути корисний у лікуванні первинних та вторинних клітинних імунodefіцитів, тяжких резистентних інтрацелюлярних інфекцій, фіброзу/склерозу різних органів, atopічного дерматиту та деяких інших видів алергії, аутоімунних синдромів, таких як ревматоїдний артрит, системна склеродермія і, можливо, бульозний пемфігоїд, низки злоякісних новоутворень і, найбільш ймовірно, окремих нейродегенеративних уражень.

Гамма-інтерферон покращує результати у пацієнтів з тяжкими травмами і великими хірургічними операціями, потенціє протимікробний ефект антибіотиків, протигрибкових препаратів і антитуморозний вплив цитостатиків, а також покращує переносимість хіміотерапії. Ад'ювантна імунотерапія гамма-інтерфероном істотно підсилює імунізуючий ефект протиінфекційних і антитуморозних вакцин, а також полегшує індукцію пероральної толерантності при терапії алергенами у пацієнтів з харчовою алергією. Препарат цього цитокіну може бути корисний у лікуванні наслідків отруєння іпритом.

Ключові слова: імунотерапія, гамма-інтерферон.

INDICATION FOR GAMMA-INTERFERON CLINICAL USE

D.V. Maltsev

National Medical University named after O. Bogomolets

Abstract

Gamma-interferon — a highly active immunoregulatory cytokine that has a multimodal biological and pleiotropic therapeutic effects. It may be useful in the treatment of primary and secondary cellular immunodeficiencies, severe resistant intracellular infections, fibrosis/sclerosis of various organs, atopic dermatitis and other types of allergies, autoimmune syndromes such as rheumatoid arthritis, systemic scleroderma and possibly bullous pemphigoid, number of malignant neoplasms and, apparently, neurodegenerative lesions.

Gamma-interferon improves outcome in patients with severe trauma and major surgery, potentiates the antimicrobial effect of antibiotics, antifungal and antitumor effect of cytostatics and also improves the tolerability of chemotherapy. Adjuvant immunotherapy with gamma-interferon significantly enhances the immunizing effects of anti-infective and antitumor vaccines and facilitates the induction of oral tolerance during the treatment with allergens in patients with food allergy. The preparation of this cytokine may be useful in the treatment of the effects of mustard gas poisoning.

Key words: immunotherapy, gamma-interferon.