



Канд. мед. наук
Д.В. Мальцев

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

Показания к применению препаратов альфа-интерферонов в клинической практике

Окончание. Начало в № 5 (110) 2018

Лечение иммунодефицитов

Альфа-интерфероны (INF- α) – эссенциальные компоненты иммунной системы человека, поэтому основным показанием к их клиническому применению должны быть иммунодефицитные заболевания.

Как показали Corssmit E.P. с соавт. в рандомизированном контролируемом перекрестном клиническом исследовании с участием здоровых добровольцев, введение INF- α приводит в активации нейтрофилов и моноцитов, снижению количества лимфоцитов, базофилов и эозинофилов в крови. Повышается плазменная концентрация α 1-антитрипсина, лактоферрина и неоптерина, а также про- и противовоспалительных цитокинов, в частности интерлейкина-1 (IL-1), -6 и -10 [51].

Благодаря иммуномодулирующей активности, а именно способности потенцировать клеточное звено врожденного и адаптивного иммунитета, препараты INF- α нашли применение в лечении некоторых первичных клеточных иммунодефицитов, включая идиопатическую CD4+-Т-клеточную лимфопению [28], избирательные дефициты естественных киллеров [116] и естественных киллерных Т-лимфоцитов [285], ахондроплазию Мак-Кьюзика [93], *epidermodysplasia verruciformis* [13] и дефицит DOCK8 [11]. Из-за противовоспалительной активности INF- α могут использоваться в качестве базисной терапии при семейной периодической средиземноморской лихорадке. Эти препараты влияют на цитокиновый баланс организма,

усиливая продукцию гранулоцитарно-моноцитарного колониестимулирующего фактора (GM-CSF) и комплекса медиаторов Т-хелперов 1-го типа, включая INF- γ , IL-2 и -12, одновременно ослабляя выработку IL-4, -5 и -13 Т-хелперов 2-го типа [217].

Дефицит естественных киллеров (NK)

Как показали Ну Х. с соавт., препараты рекомбинантных INF- α оптимизируют баланс экспрессии активирующих и ингибирующих киллинг поверхностных рецепторов и повышают цитотоксическую активность NK человека (рис. 7) [116].

Malaponte G. с соавт. в клиническом исследовании с участием 17 пациентов продемонстрировали существенное повышение цитотоксической активности NK во всех случаях уже спустя 20 ч после первой инъекции препарата INF- α [163]. Appasamy R. с соавт. в контролируемом клиническом исследовании с участием 36 пациентов показали возрастание количества активированных NK с фенотипом CD56+DR+ при проведении иммунотерапии INF- α у пациентов с хроническим вирусным гепатитом С [15]. Гипотетически естественные INF представляются при иммунодефицитах предпочтительнее, чем рекомбинантные аналоги, так как полноценнее воздействуют на рецепторный аппарат лимфоцитов, однако результаты сравнительного клинического исследования Golban T.D. с соавт. показали одинаковый и выраженный прирост ранее сниженных количества и активности NK у пациентов

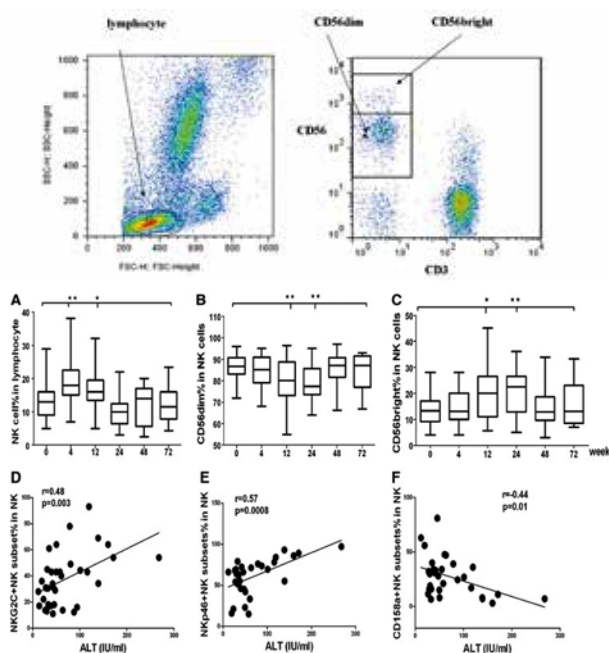


Рис. 7. Динамика различных субпопуляций NK при применении $\text{INF-}\alpha$ (по Ну Х. с соавт.)

с хроническим гепатитом В в группах лейкоцитарного и рекомбинантного $\text{INF-}\alpha$ человека [99]. Как показали Edwards B.S. с соавт. в исследовании *in vitro*, низкие дозы $\text{INF-}\alpha$ лучше активируют NK, чем высокие дозы препарата [68].

Дефицит NK-Т-лимфоцитов

Yamagiwa S. с соавт. в контролируемом испытании показали, что рекомбинантный $\text{INF-}\alpha$ в дозе 3 млн МЕ 3 раза в неделю приводит к повышению количества внутрипеченочных NK-Т-клеток у пациентов с вирусным гепатитом С, у которых отмечается соответствующий дефицит NK-Т-лимфоцитов до начала лечения [285]. В другом небольшом контролируемом исследовании, выполненном Okumura A. с соавт., продемонстрировано достоверное возрастание количества циркулирующих NK-Т-клеток и повышение их пролиферативной активности в ответ на $\alpha\text{-GalCer}$ под влиянием терапии при помощи рекомбинантного $\text{INF-}\alpha$ у пациентов с дефицитом этих лимфоцитов, страдающих хроническим вирусным гепатитом С и вирус-индуцированной гепатоцеллюлярной карциномой [203].

Идиопатическая CD4+ -Т-клеточная лимфопения

Böhm M. с соавт. сообщили об устранении диссеминированного *molluscum contagiosum* у 31-летней женщины с очень низким количеством CD4+ -Т-лимфоцитов (<11 клеток/мкл) в результате применения пегилированного $\text{INF-}\alpha 2\text{b}$ в дозе 50 мкг/нед в течение 16 мес подряд [28]. Stetson C.L. с соавт. доложили о частичной эффективности $\text{INF-}\alpha$ в дозе 8 млн МЕ 3 раза в неделю у 50-летней пациентки с диссеминированной папилломавирусной инфекцией и вирус-индуцированными неоплазиями, связанными с идиопатической CD4+ -Т-лимфоцитопенией [257]. Wolf P. с соавт. показали пользу от применения в комплексной терапии $\text{INF-}\alpha 2\text{b}$ при эритродермии, ассоциированной с идиопатической CD4+ -Т-лимфоцитопенией [281]. Seymour J.F. с соавт. достигли полной или частичной ремиссии после долгосрочной иммунотерапии при помощи рекомбинантного $\text{INF-}\alpha 2\text{b}$ в дозе 3 млн МЕ 3 раза в неделю подкожно при волосатоклеточном лейкозе,

устойчивом к 2-хлордеоксиаденозину, у 8 пациентов с идиопатической CD4+ -Т-клеточной лимфоцитопенией. Однако количество CD4+ -Т-клеток в результате интерферонотерапии не восстановилось [246].

Epidermodysplasia verruciformis

Androphy E.J. с соавт. в небольшом двойном слепом плацебо-контролируемом рандомизированном клиническом исследовании продемонстрировали эффективность на уровне 95% случаев системной и внутривагальной иммунотерапии $\text{INF-}\alpha$ человека при бородавках, обусловленных *epidermodysplasia verruciformis* [13].

Семейная периодическая средиземноморская лихорадка

Tweezer-Zaks N. с соавт. достигли снижения частоты и уменьшения тяжести воспалительных атак у 10 пациентов с резистентной к колхицину семейной средиземноморской периодической лихорадкой при проведении иммунотерапии $\text{INF-}\alpha$ человека [273]. Tunca M. с соавт. доложили еще о 7 случаях успешного применения интерферонотерапии при резистентной к колхицину семейной периодической средиземноморской лихорадке у людей [272].

Первичный дефицит DOCK8

Rapan C. с соавт. устранили опухолевидный герпетический кератоконъюнктивит у пациента с первичным дефицитом DOCK8 после назначения $\text{INF-}\alpha$ [214]. В соответствии с этим, Al-Zahrani D. с соавт. достигли излечения от резистентных обширных бородавок у 11-летнего мальчика с первичным дефицитом DOCK8 при помощи препарата рекомбинантного $\text{INF-}\alpha 2\text{b}$ человека (рис. 8) [11].

Другие первичные иммунодефициты

Nakamura M. с соавт. в клиническом исследовании выявили повышение концентрации миелопероксидазы в сыворотке крови при проведении иммунотерапии препаратом $\text{INF-}\alpha$ человека [192].

Geromin A. с соавт. сообщили об успешном применении препарата рекомбинантного $\text{INF-}\alpha 2\text{a}$ для компенсации клеточного иммунодефицита при ахондроплазии МакКьюзика, что позволило подавить проявления хронического миелоцитарного лейкоза и произвести подготовку к трансплантации костного мозга [93].

Pahwa S. с соавт. добились компенсации неуточненного комбинированного иммунодефицита у 20-месячного ребенка при помощи нескольких курсов $\text{INF-}\alpha$, что позволило устранить тяжелую цитомегаловирусную инфекцию, проявляющуюся в виде лихорадки, кожных высыпаний, рецидивирующей пневмонии, язв



Рис. 8. Положительная динамика при лечении бородавок $\text{INF-}\alpha$ у пациента с первичным дефицитом DOCK8 (по Al-Zahrani D. с соавт.)

слизистой оболочки ротовой полости, лимфаденопатии, нейтропении и тромбоцитопении [212].

Totaldo R. с соавт. сообщили об эффективном лечении хронического мононуклеоза Эпштейна–Барр-вирусной (EBV) этиологии у 18-летнего пациента с общим вариабельным иммунодефицитом лейкоцитарным INF- α естественного происхождения. Проводимая внутривенная иммуноглобулинотерапия, равно как и лечение ацикловиrom, не позволяли контролировать вирусную инфекцию. Излечение произошло через 1 год после начала лечения [267]. Okano M. с соавт. описали эффективное применение рекомбинантного INF- α в дозе 2 млн МЕ/м² поверхности тела на фоне внутривенной иммуноглобулинотерапии в дозе 500 мг/кг у 19-летнего пациента с X-сцепленным лимфопролиферативным синдромом [202].

Вторичные иммунодефициты

Препараты INF- α могут использоваться для лечения вторичных клеточных иммунодефицитов, обусловленных ВИЧ-инфекцией, приемом иммуносупрессивных медикаментов, тяжелыми соматическими заболеваниями и другими причинами. Kelly A.P. с соавт. провели двойное слепое плацебо-контролируемое исследование, в котором показали частичное восстановление нарушенной функциональной активности NK у реципиентов аллогенной почки под влиянием терапии рекомбинантным INF- α , что обеспечивало профилактический эффект по отношению к цитомегаловирусной (CMV) инфекции [134]. Frederick W.R. с соавт. устранили индуцированное ВИЧ угнетение функции NK с помощью препарата INF- α , обеспечив профилактический эффект по отношению к эпизодам реактивации CMV ($n = 19$) [81].

Злокачественные новообразования

Благодаря прямому антипролиферативному и опосредованному иммуномодулирующему противоопухолевому эффекту препараты INF- α нашли применение в лечении некоторых злокачественных новообразований человека. К этим иммуномодулирующим агентам чувствительны как лимфо- и миелолиферативные опухоли, так и солидные новообразования. Помимо этого, препараты INF- α улучшают переносимость и усиливают антитуморозное воздействие цитостатических химиопрепаратов. Так, Grem J.L. с соавт. указывают на усиление противоопухолевого действия флуорацила и лейковорина по отношению к многим клеточным опухолевым линиям под влиянием препаратов INF- α человека [103]. Еще один аспект применения INF- α в онкологии состоит в потенциации эффекта антитуморозных вакцин.

Прямой противоопухолевый эффект опосредован антипролиферативным воздействием INF- α в высокой дозе и связан с угнетением обмена нуклеиновых кислот в клетке. Опосредованный иммунозависимый противоопухолевый эффект INF- α обусловлен усилением продукции эндогенного INF- γ и связанной с этим потенциацией клеточного звена врожденного и адаптивного антитуморозного иммунного ответа [177].

Высокая эффективность/большая доказательная база

Наибольшая доказательная база эффективности INF- α имеется при так называемых высокоиммуночувствительных

неоплазиях – метастатической карциноме почки, меланоме, хронической миелоцитарной лейкемии, волосатоклеточном лейкозе и фолликулярной лимфоме высокого риска [12, 80, 187, 209, 242, 234, 287]. При этих неоплазиях INF- α наряду с некоторыми другими терапевтическими агентами являются первой линией лечения и вошли в международные протоколы оказания медицинской помощи.

Kawano Y. в контролируемом клиническом исследовании 2016 г. с участием 180 пациентов продемонстрировали, что препараты INF- α человека благодаря эффективности и безопасности все еще остаются первым рядом терапии метастатической карциномы почки у людей [132]. Motzer R.J. с соавт. в небольшом сравнительном рандомизированном мультицентровом клиническом исследовании показали преимущества рекомбинантного INF- α 2a по отношению к препарату IL-12 при запущенной карциноме почки [187]. В контролируемом клиническом исследовании с участием 274 пациентов Swanson D.A. с соавт. продемонстрировали эффективность терапии лейкоцитарным INF- α человека в 26%, а рекомбинантным препаратом – в 21% случаев при метастатической карциноме почки [261].

Elsässer-Beile U. с соавт. в контролируемом клиническом исследовании с участием 67 пациентов показали эффективность комбинированной иммунотерапии с использованием рекомбинантных INF- α и IL-2, а также ретиноевой кислоты при метастатическом раке почки. Продемонстрировано также, что уровни INF- γ и рецептора к фактору некроза опухоли- α (TNF- α) могут использоваться в качестве биомаркеров ответа на лечение.

Низкое содержание INF- γ в лейкоцитах периферической крови и повышенная сывороточная концентрация TNF-R-75 являются предикторами прогрессирования опухоли и неблагоприятного прогноза [72].

В соответствии с этим, Schenck M. с соавт. в небольшом клиническом исследовании продемонстрировали эффективность комбинированной иммунотерапии при помощи рекомбинантных INF- α 2a, IL-2 и эритропоэтина- β при метастатической карциноме почки. Выживаемость была ассоциирована с ответом на INF и IL, а качество жизни – с возрастанием ранее пониженной концентрации гемоглобина в крови под воздействием эритропоэтина [239].

Kloke O. с соавт. провели ретроспективный анализ применения препарата INF- α как первой линии терапии хронической миелоцитарной лейкемии у 71 пациента одного клинического центра. Показано плато выживаемости с момента постановки диагноза на уровне 8,2–12 лет. В 32% случаев пациенты прожили свыше 10 лет после назначения иммунотерапии [138]. Hegtman F. с соавт. в небольшом проспективном клиническом исследовании продемонстрировали, что препарат рекомбинантного INF- α 2c человека эффективен по крайней мере в 50% случаев резистентной к первоначальному курсу INF- γ человека хронической миелоцитарной лейкемии с положительной филадельфийской хромосомой [113]. Zeidner J.F. с соавт. в 2 контролируемых клинических исследованиях, охватывающих 58 новых случаев хронической миелоцитарной лейкемии, установили, что препараты GM-CSF усиливают противоопухолевый эффект INF- α (рис. 9) [290]. Johnson-Ansah H. с соавт. в рандомизированном контролируемом

клиническом исследовании с участием 221 пациента с хронической миелоцитарной лейкемией в хронической стадии установили пользу от добавления к иматинибу препарата пегилированного $\text{INF-}\alpha 2\text{a}$ в дозе 45 мкг в неделю на протяжении 12 последовательных месяцев [127].

Eggermont A.M. с соавт. в крупном контролируемом клиническом исследовании EORTC с участием 1 388 пациентов показали преимущества в длительности периода без рецидива, времени до формирования дистантных метастазов и общей выживаемости при использовании схемы адъювантной иммунотерапии при помощи рекомбинантного $\text{INF-}\alpha 2\text{b}$ человека в начальной дозе 10 млн МЕ 5 раз в неделю на протяжении первых 4 нед с переходом на поддерживающий курс по 5 млн МЕ трижды в неделю 24 мес по сравнению с наблюдением или аналогичным режимом стартовой иммунотерапии с более коротким, но интенсивным поддерживающим курсом – по 10 млн МЕ подкожно трижды в неделю на протяжении 12 последовательных недель при кожной меланоме неоперабельной стадии ПВ-III [70].

Wang R. с соавт. в контролируемом клиническом исследовании с участием 117 пациентов с резецированной меланомой слизистых оболочек продемонстрировали удлинение периода без рецидива после проведения адъювантной иммунотерапии рекомбинантным $\text{INF-}\alpha 2\text{b}$ человека после курса стандартной цитостатической химиотерапии при опухоли различной стадии, а также повышение общей выживаемости на стадии опухоли IVa [278].

Vihinen P. с соавт. в рандомизированном контролируемом клиническом исследовании с участием 440 пациентов с кожной меланомой ПВ-IIIС стадии продемонстрировали клиническую эффективность 12- и 24-месячной иммунотерапии рекомбинантным $\text{INF-}\alpha 2\text{b}$ человека, установив, что повышенная сывороточная концентрация матриксной металлопротеиназы ММР-8 является предиктором лучшего ответа на иммунотерапию [277].

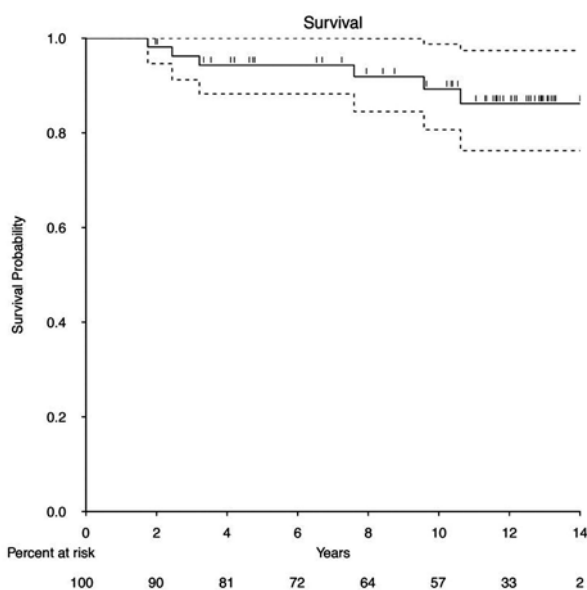


Рис. 9. Усиление противоопухолевого эффекта $\text{INF-}\alpha$ при хронической миелоцитарной лейкемии под влиянием GM-CSF (по Zeidner J.F. с соавт.)

Vachy E. с соавт. в рандомизированном контролируемом клиническом исследовании с участием 358 пациентов показали пользу от применения пегилированного $\text{INF-}\alpha 2\text{a}$ человека вместе с цитостатическими химиопрепаратами и ритуксимабом в качестве первой линии терапии при фолликулярной лимфоме высокого риска (рис. 10) [20].

Ramakrishna R., Manoharan A. достигли долгосрочной ремиссии (на 3–17 лет) волосатоклеточного лейкоза при проведении поддерживающей иммунотерапии $\text{INF-}\alpha$ человека в дозе 3 млн МЕ 1 раз в неделю подкожно [221].

Средняя эффективность/умеренная доказательная база

Несколько меньшая, однако достаточно обширная доказательная база накоплена по отношению к множественной миеломе, раку шейки матки, гепатоцеллюлярной карциноме, мезотелиоме плевры, саркоме Капоши, Т-клеточным лимфомам [83, 177, 255, 263]. Это преимущественно вирус-индуцированные опухоли, поэтому в таких случаях противоопухолевый эффект $\text{INF-}\alpha$ выгодно дополняется антивирусным воздействием этих препаратов. Препараты $\text{INF-}\alpha$ являются хотя и не единственным, но важным компонентом противоопухолевой терапии при указанных неоплазиях.

Согласно результатам клинического исследования Nagano H. с соавт., комбинированная терапия с использованием $\text{INF-}\alpha$ и фторурацила обеспечивает полную ремиссию опухоли в 20% случаев и частичный положительный ответ еще в 13,3% случаев при неоперабельной

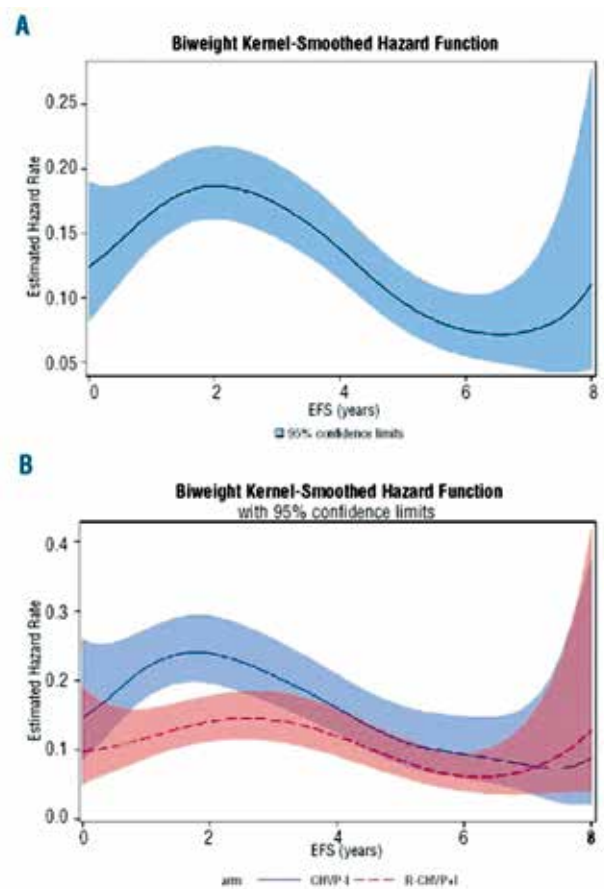


Рис. 10. Снижение количества неблагоприятных событий при применении пегилированного $\text{INF-}\alpha$ и ритуксимаба при фолликулярной лимфоме высокого риска (обозначено красным; по Vachy E. с соавт.)

запущенной гепатоцеллюлярной карциноме с множественными узлами, осложненной тромбозом портальной вены [190]. Agase Y. с соавт. в клиническом исследовании с участием 236 пациентов с хроническим вирусным гепатитом С, в том числе с циррозом печени в 36% случаев, показали снижение риска развития гепатоцеллюлярной карциномы и остановку свершившегося канцерогенеза, ассоциированную с исчезновением экспрессии α -фетопротеина, под влиянием долгосрочной иммунотерапии INF- α на протяжении 1,5–5 лет [16].

Offidani M. с соавт. в рандомизированном контролируемом клиническом исследовании с участием 52 пациентов с множественной миеломой низкого риска в фазу плато (сывороточная концентрация β 2-микроглобулина < 6,0 мг/л и сывороточного альбумина > 3,0 г/дл) сравнили эффективность двух режимов иммунотерапии с применением рекомбинантного INF- α 2b человека: по 3 млн МЕ трижды в неделю и по 3 млн МЕ ежедневно подкожно до момента прогрессирования болезни, показав, что более высокая доза препарата приводит к более длительному периоду без признаков прогрессирования опухоли [201].

Aviles A. с соавт. в рандомизированном контролируемом клиническом исследовании с участием 377 пациентов с рефрактерной или рецидивирующей Т-клеточной лимфомой продемонстрировали одинаковую эффективность 2 схем терапии: низкая доза INF- α + метотрексат и INF- α + ретиноиды, получив полный клинический ответ в 80% случаев при обоих режимах терапии [17].

Меньшая доказательная база/меньшая эффективность

Имеются положительные результаты рандомизированных контролируемых клинических исследований, посвященных изучению эффективности препаратов INF- α при других новообразованиях: болезни Сезари, раке толстой кишки, простаты, мочевого пузыря и молочной железы, немелкоклеточном раке легких, базальноклеточном раке и сквамозных карциномах кожи, нейроэндокринных опухолях (так называемых карциноидах), раке поджелудочной железы, глиомах и менингиомах мозга, крианофарингеоме, макроглобулинемии Вальденстрема [30, 62, 74, 105, 197, 211, 204, 276]. В таких случаях INF- α не являются первой линией терапии, но могут использоваться у некоторых пациентов, не отвечающих на рекомендованные терапевтические стратегии, особенно у пациентов с клеточными иммунодефицитами. Так, результаты ряда исследований указывают на пользу от применения препаратов INF- α при поверхностном раке мочевого пузыря, однако данные недавнего клинического испытания Hemdan T. с соавт. указывают на преимущество эффективности уроБЦЖ в таких случаях [112]. Chamberlain M. C., Glantz M. J. с соавт. достигли стабилизации состояния у 26 из 35 пациентов с рецидивирующими интракраниальными менингиомами при проведении иммунотерапии INF- α в дозе 10 млн МЕ на 1 м² поверхности тела 1 раз в 2 дня подкожно [44]. Igaradi D. F. с соавт. продемонстрировали, что внутриочаговая иммунотерапия INF- α приводит к уменьшению размеров крианофарингеомы путем

индукции Fas-опосредованного апоптоза опухолевых клеток [120].

Препараты INF- α апробированы в онкологии в высоких дозах, которые колеблются от 5 до 30 млн МЕ, и длительных курсах, некоторые из которых превышают 5 лет. Эти иммуномодулирующие агенты хорошо сочетаются с цитостатическими химиопрепаратами, усиливая их противоопухолевый эффект и улучшая переносимость. Кроме того, INF- α , как указывалось выше, могут оказывать адьювантный эффект по отношению к противоопухолевым вакцинам. Возможно также сочетание с другими иммунотерапевтическими агентами, включая INF- γ , IL-2 и тимозин-1 α , для усиления противоопухолевого эффекта [105].

Одним из аспектов применения INF- α в онкологии является усиление эффекта противоопухолевых вакцин. Так, Kameshima H. с соавт. продемонстрировали потенциацию иммунизирующего эффекта пептидной вакцины против рака поджелудочной железы при проведении адьювантной иммунотерапии препаратом INF- α человека [130].

Не менее важным аспектом использования INF- α является устранение индуцированной хирургической операцией вторичной иммуносупрессии.

Sedman P. C. с соавт. в контролируемом клиническом исследовании показали, что периоперативная иммунотерапия INF- α у онкологических пациентов, получающих радикальные и паллиативные хирургические вмешательства, предотвращает формирование индуцированной травмой иммуносупрессии с наибольшим положительным воздействием на количество NK в крови [243]. В соответствии с этим, Oosterling S. J. с соавт. в контролируемом клиническом исследовании установили, что периоперативная иммунотерапия при помощи препарата INF- α у пациентов с колоректальным раком позволяет избежать развития индуцированной операцией иммуносупрессии и улучшает выживаемость больных [206].

В последнее время продемонстрирована польза от применения INF- α при *болезни Реклингхаузена* у людей. Jakacki R. I. с соавт. в контролируемом клиническом исследовании с участием 82 пациентов с нейрофиброматозом 1-го типа показали замедление вдвое темпа прогрессирования неоперабельных плексиформных нейрофибром под влиянием препарата пегилированного рекомбинантного INF- α 2b человека [123]. Ранее Kebudi R. с соавт. описали 4 случая успешного применения препарата рекомбинантного INF- α 2a короткого действия при плексиформных нейрофибромах у пациентов с болезнью Реклингхаузена [133]. О подобном случае также доложили Citak E. C. с соавт. [50].

Эссенциальная тромбоцитемия и истинная полицитемия

Гематолитические антипролиферативные эффекты INF- α могут быть использованы при некоторых тяжелых болезнях крови.

Результаты ряда клинических исследований показывают, что препараты INF- α длительным курсом в дозе

3 млн МЕ подкожно трижды в неделю приводят к нормализации количества тромбоцитов и снижению риска тромбоза при эссенциальной тромбоцитемии и истинной полицитемии благодаря антипролиферативному эффекту по отношению к предшественникам тромбоцитов и эритроцитов, и это воздействие связано со снижением выделения β -тромбоглобулина мочой [268].

Them N.C. с соавт. в контролируемом клиническом исследовании с участием 51 пациента с истинной полицитемией показали эффективность иммунотерапии при помощи пегилированного пролин-содержащего INF- α человека (рис. 11) [264].

Huang B.T. с соавт. в рандомизированном контролируемом клиническом исследовании с участием 259 пациентов с эссенциальной тромбоцитемией или истинной полицитемией установили клиническую эффективность иммунотерапии при помощи препарата рекомбинантного INF- α 2b человека, особенно при положительной мутации JAK2V617F [117]. Quintás-Cardama A. с соавт. в контролируемом клиническом исследовании с участием 84 пациентов достигли полного ответа при проведении иммунотерапии пегилированным INF- α 2a человека при эссенциальной тромбоцитемии в 77% случаев и при истинной полицитемии — в 76% случаев, причем наличие мутации JAK2V617F было благоприятным прогностическим фактором, а мутация TET2 ассоциировалась с менее выраженным ответом на иммунотерапию [218].

Миелофиброз

Противовоспалительные и антипролиферативные эффекты INF- α могут быть полезны в лечении миелофиброза и связанных с ним осложнений. Silver R.T. с соавт. в небольшом клиническом исследовании показали, что препараты рекомбинантного INF- α 2b в возрастающей дозе от 500 тыс. до 3 млн МЕ трижды в неделю или

пегилированного INF- α 2a в дозе от 45 до 90 мкг в неделю могут приостановить прогрессирование первичного миелофиброза у людей [252]. Radin A.I. с соавт. добились успеха в лечении ангиогенной миелоидной метаплазии, осложненной аутоиммунной гемолитической анемией, у 60-летнего пациента с делецией 20-й хромосомы при помощи системной иммунотерапии INF- α человека [219]. Tichelli A. с соавт. в небольшом контролируемом клиническом исследовании установили эффективность иммунотерапии рекомбинантным INF- α 2a человека при лечении тромбоцитоза, развившегося в контексте миелолиферативных синдромов [266]. В соответствии с этим, Linkesch W. с соавт. в небольшом контролируемом клиническом исследовании продемонстрировали эффективность иммунотерапии рекомбинантным INF- α 2c человека при лечении тромбоцитоза у пациентов с миелолиферативными синдромами [157].

Гемангиомы и сходные поражения

Благодаря антипролиферативному эффекту препараты INF- α человека могут угнетать неопластический ангиогенез и помогать при гемангиомах. Bauman N.M. с соавт. в неконтролируемом клиническом исследовании с участием 10 детей с массивными, угрожающими жизни гемангиомами показали способность иммунотерапии рекомбинантным INF- α 2a человека в дозе 3 млн МЕ/м² поверхности тела ежедневно внутримышечно на протяжении 3 или более месяцев резко уменьшать размеры опухоли без развития тяжелых побочных эффектов [22].

Zheng J.W. с соавт. доложили об 11 случаях успешного применения рекомбинантного INF- α 2a человека при больших гемангиомах головы и шеи у детей, причем в 9 случаях имел место регресс опухоли на 95% [291]. Incesoy Özdemir S. с соавт. устранили легочную артериовенозную мальформацию и печеночную гемангиоэндотелиому у ребенка при помощи иммунотерапии INF- α [121]. Incesoy Özdemir S. с соавт. провели ретроспективный анализ применения интерферонотерапии при гемангиомах у детей. Препарат использовали в начальной дозе 50 тыс. МЕ/кг массы тела подкожно, переходя со второй недели лечения на целевую дозу 100 тыс. МЕ/кг в сутки. Курс лечения составил 6–12 мес. Показана редукция размеров опухоли по крайней мере на 50% в 95% случаев к 6–12-му месяцу терапии.

Chao Y. с соавт. в одноцентровом клиническом исследовании также продемонстрировали пользу от применения INF- α при крупных, угрожающих жизни гемангиомах кожи и внутренних органов [45].

Engler C. с соавт. в двойном слепом плацебо-контролируемом клиническом исследовании с участием 48 пациентов показали эффективность иммунотерапии рекомбинантным INF- α 2a человека в дозе 3 млн МЕ трижды в неделю подкожно на протяжении 8 последовательных недель при хориоидальной неоваскуляризации у людей [73]. Siegert W. с соавт. сообщили о достижении ремиссии у 8 из 12 пациентов с ангиоиммунобластической лимфаденопатией после проведения курса системной иммунотерапии INF- α человека [251].

Duclaux-Loras R. с соавт. сообщили об эффективности препарата INF- α при синдроме Казабаха–Мерритта у детей, которым обозначают тромбоцитопению при капошиформных гемангиоэндотелиомах [64].

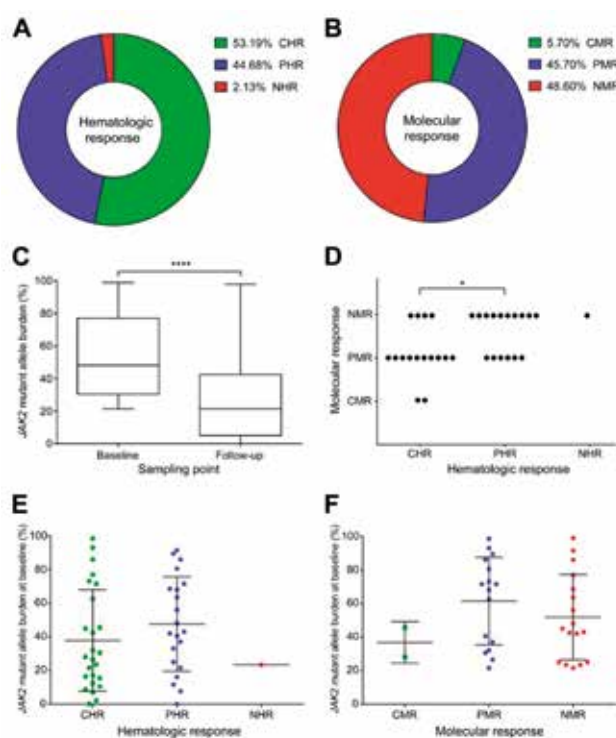


Рис. 11. Высокая эффективность пегилированного INF- α при истинной полицитемии вне зависимости от тяжести мутации JAK2 (по Them N.C. с соавт.)

Аутоиммунные болезни

Эффективность препаратов INF- α при некоторых аутоиммунных синдромах связана с противовоспалительными и иммуномодулирующими эффектами, а также со способностью этих биологических агентов подавлять оппортунистические и условно-патогенные инфекции, являющиеся триггерами аутоиммунитета, и компенсировать ряд клеточных иммунодефицитов, выступающих в роли этиологического фактора аутоиммунного поражения. При Th2-опосредованном аутоиммунитете эффект иммунотерапии обусловлен индукцией Th1-отклонения иммунного ответа, тогда как при Th1-опосредованных болезнях ключевую роль играет активация регуляторных CD4+CD25+-Т-лимфоцитов и связанная с этим продукция противовоспалительного цитокина IL-10. Согласно текущей доказательной базе, наиболее чувствительными к INF- α являются синдромы Бехчета и Шегрена, однако, как показано ниже, эти иммуномодулирующие агенты могут использоваться в комплексной терапии многих аутоиммунных болезней человека.

Синдром Бехчета

Ряд сообщений о единичных и серийных клинических случаях указывают на пользу от применения препаратов рекомбинантных INF- α 2a и реже – INF- α 2b человека при синдроме Бехчета – аутоиммунном васкулите, ассоциированном со *Streptococcus mutans* [255]. Lightman S. с соавт. в рандомизированном контролируемом клиническом исследовании с участием 71 пациента установили, что 26-недельный курс иммунотерапии при помощи пегилированного INF- α 2b человека уменьшает клинические проявления синдрома Бехчета и снижает потребность в глюкокортикоиде (ГКС), причем полученный клинический эффект был связан с возрастанием количества регуляторных Т-лимфоцитов в крови и реципрокным снижением числа Th17-клеток, опосредующих аутоагрессию [154].

Alpsoy E. с соавт. в двойном слепом рандомизированном плацебо-контролируемом клиническом исследовании с участием 50 пациентов показали клиническую эффективность иммунотерапии рекомбинантным INF- α 2a человека в дозе 6 млн МЕ подкожно трижды в неделю на протяжении 3 мес при синдроме Бехчета у людей, особенно по отношению к кожно-слизистым проявлениям болезни [10].

Demiroglu H. с соавт. в рандомизированном контролируемом клиническом исследовании с участием 136 пациентов установили преимущества комбинированной терапии рекомбинантным INF- α 2b человека в дозе 3 млн МЕ через день подкожно, колхицина в суточной дозе 1,5 мг перорально и бензатина пенициллина в дозе 1,2 млн МЕ внутримышечно 1 раз в 3 нед на протяжении 6 последовательных месяцев по сравнению с применением только колхицина и бензатина пенициллина при синдроме Бехчета у людей [57].

Onal S. с соавт. продемонстрировали клиническую эффективность эскалационной схемы иммунотерапии рекомбинантным INF- α 2a человека при тяжелом рефрактерном увеите, обусловленном синдромом Бехчета [205]. Результаты открытого клинического исследования Намигудан V. с соавт. свидетельствуют об эффективности комбинированной терапии INF- α и азатиоприном при увеите, обусловленном синдромом Бехчета [107].

Синдром Шегрена

Как показали Naylor P.H. с соавт., пероральный прием INF- α приводит к транзиторному снижению содержания мукозальных IgM и IgA и повышению концентрации IL-5, что может объяснить эффективность местной иммунотерапии при синдроме Шегрена [194]. Результаты плацебо-контролируемого рандомизированного клинического исследования Cummins M.J. с соавт. с участием 497 пациентов показали улучшение функции слюнных желез при пероральной иммунотерапии INF- α в дозе 150 МЕ трижды в сутки на протяжении 24 последовательных недель при синдроме Шегрена у людей [54]. Khurshudian A.V. в двойном слепом плацебо-контролируемом клиническом исследовании продемонстрировал способность пероральной иммунотерапии INF- α в дозе 150 МЕ трижды в день на протяжении 24 последовательных недель улучшать выработку слюны и уменьшать проявления ксеростомии и ксерофтальмии при синдроме Шегрена у людей. Отмечен благоприятный профиль безопасности лечения [136]. Ship J.A. с соавт. в двойном слепом плацебо-контролируемом клиническом исследовании показали эффективность пероральной 12-недельной иммунотерапии естественным INF- α человека в дозе 150 МЕ при первичном синдроме Шегрена у людей [250]. Shiozawa S. в ослепленном плацебо-контролируемом клиническом исследовании с участием 46 пациентов с первичным и вторичным синдромом Шегрена добился существенного улучшения функции слюнных желез после курса пероральной низкодозовой иммунотерапии INF- α человека [249].

Имеются успехи и системной INF-терапии при синдроме Шегрена. Так, Ferraccioli G.F. с соавт. в небольшом открытом сравнительном клиническом исследовании достигли улучшения функции слюнных и слезных желез после 11-месячной иммунотерапии INF- α в дозе 3 млн МЕ трижды в неделю подкожно в 61% и 67% случаев, тогда как при использовании хлорохина – лишь в 18% и 15% соответственно [78]. Shiozawa S. с соавт. в другом контролируемом клиническом исследовании продемонстрировали пользу от применения INF- α в дозе 1 млн МЕ 1 раз в неделю подкожно курсом 3 мес при синдроме Шегрена [247].

Аутоиммунные осложнения вирусных гепатитов

Malaguarneta M. с соавт. в рандомизированном контролируемом клиническом исследовании с участием 42 пациентов показали, что комбинированная иммунотерапия с применением лейкоцитарного INF- α в дозе 3 млн МЕ подкожно трижды в неделю и нормального иммуноглобулина человека для внутривенного введения в дозе 400 мг/кг/сутки на протяжении 5 последовательных дней 1 раз в месяц курсом 6 мес улучшает функцию печени, устраняет вирусемию и признаки аутоиммунитета при хроническом вирусном гепатите С, осложненном аутоиммунным гепатитом [162].

Dammasso F. с соавт. в длительном рандомизированном контролируемом клиническом испытании с участием 65 пациентов показали эффективность монотерапии препаратом естественного INF- α человека и более высокую эффективность комбинированного подхода с применением естественного INF- α и 6-метилпреднизолона при II типе криоглобулинемии, преимущественно ассоциированной с хроническим вирусным гепатитом С [55]. Ghini M. с соавт. также

засвидетельствовали эффективность INF- α при криоглобулинемии у людей [94]. Namid S. с соавт. продемонстрировали клиническое улучшение под влиянием INF- α при уртикарном васкулите, ассоциированном с хроническим вирусным гепатитом С [106].

Системная красная волчанка

Stanislav M. L. с соавт. в небольшом контролируемом клиническом исследовании показали, что 3-месячная иммунотерапия препаратом рекомбинантного INF- α 2b человека привела к трансформации иммунологического фенотипа при системной красной волчанке, а именно к снижению количества активированных аутореактивных Т-лимфоцитов, опосредующих аутоагрессию [256]. Thivolet J. с соавт. в небольшом контролируемом клиническом исследовании продемонстрировали эффективность и безопасность среднетозовой ($18-45 \times 10^6$ МЕ/нед) и высокодозовой ($100-120 \times 10^6$ МЕ/нед) системной иммунотерапии INF- α человека при дисконидной и системной красной волчанке у людей [265].

Ревматоидный артрит

Shiozawa S. с соавт. в двойном слепом плацебо-контролируемом клиническом исследовании установили, что 12-недельный курс системной иммунотерапии INF- α человека приводит к улучшению функции суставов, снижению содержания С-реактивного белка и нормализации количества циркулирующих тромбоцитов у пациентов с ревматоидным артритом. Кроме того, отмечалось повышение уровня кальция и снижение концентрации щелочной фосфатазы в сыворотке крови [248].

Воспалительные заболевания кишечника

Sümer N., Palabiyiköglü M. в ретроспективном клиническом исследовании с участием 28 пациентов добились улучшения функции кишечника в 82% случаев при неспецифическом язвенном колите при проведении 6-месячной системной иммунотерапии рекомбинантным INF- α 2a с начальным эскалационным режимом с достижением пиковой дозы 9 млн МЕ с последующей деэскалацией до поддерживающей дозы 3 млн МЕ трижды в неделю подкожно [259]. Ruther U. с соавт. добились медленного, но устойчивого улучшения функции кишечника у 12 из 16 пациентов с болезнью Крона и неспецифическим язвенным колитом, ассоциированными с герпесвирусными инфекциями, при проведении системной иммунотерапии рекомбинантным INF- α 2a человека [233]. Тем не менее, результаты небольшого клинического исследования Gasché с соавт. не показали положительного эффекта иммунотерапии INF- α при болезни Крона [90].

Рассеянный склероз

Результаты нескольких рандомизированных плацебо-контролируемых клинических исследований указывают на эффективность препаратов рекомбинантных INF- α человека при рецидивирующе-ремиттирующем рассеянном склерозе у людей [66, 67, 274]. Клинический эффект связан, прежде всего, с подавлением продукции провоспалительных цитокинов лимфоцитами периферической крови [29, 275]. Данные двойного слепого плацебо-контролируемого рандомизированного клинического исследования с участием 225 пациентов, проведенного Cabrera-Gómez J.A. с соавт., показали улучшение когнитивных функций при проведении иммунотерапии рекомбинантным INF- α 2b человека у пациентов с ремиттирующе-рецидивирующим рассеянным склерозом у людей, причем доза 10 млн МЕ оказалась более эффективной, чем 3 млн

МЕ [40]. На сегодняшний день препараты INF- α вытеснены INF- β , обладающими лучшим профилем эффективности и безопасности в таких случаях, однако об этом иммунотерапевтическом подходе следует помнить у пациентов с клеточными иммунодефицитами, при сочетании рассеянного склероза с вирусными инфекциями и других показателях к интерферонотерапии.

Аутоиммунные нейропатии

Результаты пилотного проспективного клинического исследования Gorson K. C. с соавт. указывают на пользу от применения препарата рекомбинантного INF- α 2a как базисной терапии при хронической воспалительной демиелинизирующей полинейропатии, резистентной к ГКС и внутривенному иммуноглобулину [101]. Mariette X. с соавт. в рандомизированном контролируемом клиническом исследовании сравнили эффективность 12-месячной иммунотерапии внутривенным иммуноглобулином в дозе 2 г/кг/мес и INF- α в дозе 3 млн МЕ трижды в неделю подкожно при полинейропатии у пациентов с моноклональными IgM, продемонстрировав преимущества INF-терапии [166].

Тромбоцитопеническая пурпура

Deng C. с соавт. в контролируемом сравнительном клиническом исследовании с участием 20 пациентов показали преимущества иммунотерапии рекомбинантным INF- α 2a человека в дозе 3 млн МЕ подкожно 1 раз в неделю на протяжении 8 последовательных недель по сравнению с лечением преднизолоном в дозе 1 г/кг/сутки 4 нед при идиопатической тромбоцитопенической пурпуре у людей, причем клинический эффект INF-терапии был связан не только с иммуномодулирующим воздействием, но и со стимуляцией созревания мегакариоцитов в красном костном мозге [58]. Yeşilipek M.A., Yeğin O. достигли ремиссии аутоиммунной тромбоцитопенической пурпуры у 2 из 5 пролеченных детей, получавших INF- α в дозе 3 млн МЕ подкожно трижды в неделю на протяжении 1 мес [288].

Сахарный диабет 1-го типа

Результаты плацебо-контролируемого клинического исследования Rother K.I. с соавт. с участием 30 пациентов показали сохранение функции β -клеток поджелудочной железы у молодых пациентов с сахарным диабетом 1-го типа на фоне пероральной иммунотерапии препаратом INF- α человека в суточной дозе 5 000 МЕ (рис. 12) [230]. В соответствии с этим, Vrod S.A. с соавт. продемонстрировали сохранение функции β -клеток поджелудочной железы у пациентов с дебютом сахарного диабета 1-го типа после месячного курса пероральным INF- α в дозе 30 тыс. МЕ [33].

Вульгарная пузырчатка

El-Darouti M.A. с соавт. в рандомизированном контролируемом клиническом исследовании с участием 30 пациентов с тяжелой вульгарной пузырчаткой (поражение более 60% площади кожи), недостаточно отвечающей на иммуносупрессивное лечение, продемонстрировали клиническую эффективность месячной адьювантной иммунотерапии при помощи пегилированного препарата INF- α как дополнения к стандартному протоколу лечения ГКС и циклофосфамидом. Клинический эффект иммунотерапии был связан с возрастанием количества Т-хелперов 1-го типа и ассоциированной с этим перестройкой иммунного ответа с падением сывороточной концентрации IL-4 и возрастанием содержания INF- γ [71]. Существуют также

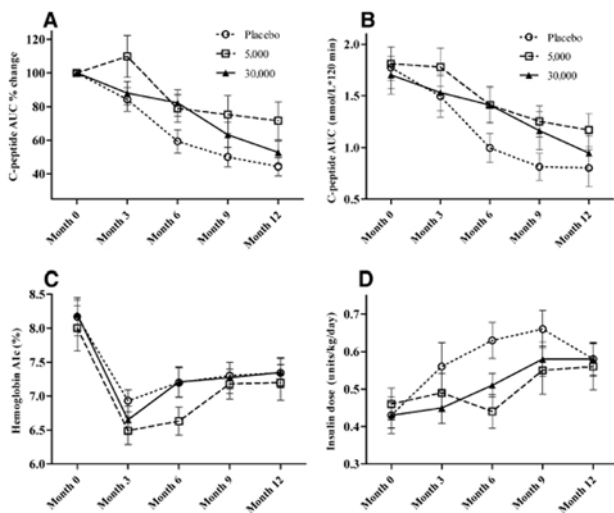


Рис. 12. Уменьшение проявлений сахарного диабета 1-го типа при применении INF- α (по Rother K.I. с соавт.)

клинические сообщения об эффективности INF- α при вульгарной пузырчатке у отдельных пациентов [215].

Синдром Чарджа–Стресс

Metzler C. с соавт. в небольшом контролируемом клиническом исследовании показали частичную эффективность INF- α в дозе 3 млн МЕ подкожно трижды в неделю в период ремиссии для снижения частоты и тяжести рецидивов рефрактерного синдрома Чарджа–Стресс [174]. В другом открытом клиническом исследовании, проведенном Metzler C. с соавт., установлена эффективность и безопасность иммунотерапии INF- α при активном синдроме Чарджа–Стресс для достижения ремиссии аутоиммунной болезни [173]. Как и при вульгарной пузырчатке, эффективность иммунотерапии связывают с индукцией Th1-отклонения иммунного ответа.

Аллергические синдромы

Благодаря противовоспалительному и иммуномодулирующему эффекту препараты INF- α человека нашли клиническое применение при ряде тяжелых аллергических синдромов у людей.

Noh G., Lee K.Y. в рандомизированном контролируемом клиническом исследовании по типу случай–контроль с участием 44 пациентов продемонстрировали эффективность и безопасность препарата INF- α при тяжелом atopическом дерматите с картиной пруриго Besnier's [199]. Totgelo A. с соавт. добились разрешения симптомов тяжелого резистентного atopического дерматита у 5 из 13 взрослых пациентов после проведения системной иммунотерапии рекомбинантным INF- α 2a человека в дозе 3 млн МЕ трижды в неделю подкожно [269].

Riccardi-Arbi R. с соавт. в клиническом исследовании показали, что топическая терапия INF- α снижает продукцию фактора некроза опухоли- α (TNF- α) тучными клетками назальной мукозы у пациентов с аллергическим ринитом, с чем связан противовоспалительный и противоаллергический эффект иммунотерапии в таких случаях [227].

Kroegel C. с соавт. в открытом контролируемом клиническом исследовании показали эффективность системной иммунотерапии INF- α человека при тяжелой неконтролируемой стероидзависимой бронхиальной астме у людей [141]. Тем не менее, имеются сообщения об ухудшении со стороны бронхообструктивного

синдрома при ингаляции препаратов INF- α у пациентов с бронхиальной астмой [140].

Räßler F. с соавт. в систематическом обзоре, посвященном эозинофильному целлюлиту (синдрому Велса), указывают на пользу от применения препаратов INF- α и - γ человека при этой тяжелой болезни [223].

Данные систематического обзора Butterfield J.H. указывают на эффективность препаратов INF- α человека при гиперэозинофильных синдромах и системном мастоцитозе у людей. Клинический эффект иммунотерапии связан с подавлением активации, пролиферации и миграции эозинофилов, что обусловлено угнетением Т-хелперов 2-го типа и усилением продукции эндогенного INF- γ [36, 37]. Результаты мультицентрового клинического исследования с участием 20 пациентов с системным мастоцитозом указывают на эффективность 6-месячной иммунотерапии INF- α в дозе 1–5 млн МЕ на м² поверхности тела в эскалационном режиме, что связывают с подавлением дегрануляции и уменьшением количества тучных клеток [42]. Butterfield J.H., Gleich G.J. описали 6 случаев успешного применения INF- α при идиопатическом гиперэозинофильном синдроме у людей [38]. Результаты исследования Kluin-Nelemans H.C. с соавт. также указывают на положительный ответ со стороны системного мастоцитоза на иммунотерапию рекомбинантным INF- α 2a человека [139].

Alecu M. с соавт. в небольшом контролируемом клиническом исследовании установили, что интрадермальное введение препарата рекомбинантного INF- α 2a человека в место поражения при кожной замедленной гиперчувствительности в дозе 100 тыс. МЕ/мл приводит к быстрому разрешению симптомов контактного аллергического дерматита на протяжении первых 48 ч после инъекции [6].

Другие показания

Тяжелые иммуновоспалительные поражения

Kuznetsov V.P. в небольшом контролируемом клиническом исследовании показал пользу от применения лейкоцитарного INF- α человека у пациентов с сепсисом. За счет добавления иммунотерапии к стандартному лечению антибиотиками удалось уменьшить смертность в 2,5 раза, причем клинический эффект коррелировал с возрастанием уровня индекса INF- γ /IL-10 [145].

Dhodapkar M.V. провел контролируемое рандомизированное клиническое исследование с участием 93 пациентов с системным амилоидозом, показав, что начальная высокодозовая терапия дексаметазоном с последующим поддерживающим лечением при помощи комбинации дексаметазона и INF- α приводит к органопротекторному эффекту и повышает выживаемость пациентов [59]. В более раннем исследовании также показана польза от комбинированного лечения дексаметазоном и INF- α при AL-амилоидозе [60].

Charlier C. с соавт. сообщили о 3 случаях успешного применения препаратов INF- α при саркоидозе легких у людей [46].

Антифибротические эффекты

Tredget E.E. с соавт. показали, что 24-недельный курс рекомбинантного INF- α 2b человека в дозе 2 млн МЕ подкожно трижды в неделю привел к существенному уменьшению гипертрофических келоидных рубцов после ожогов у 7 из 9 пролеченных пациентов. Клинический

антифибротический эффект иммунотерапии был связан со снижением продукции профибротического медиатора – трансформирующего фактора роста- β (TGF- β) [271]. Xu S.J. с соавт. установили клиническую эффективность внутриочаговых инъекций препарата INF- α человека в дозе 1,5 млн МЕ при гипертрофических рубцах. Механизм действия связали с угнетением пролиферации фибробластов и снижением продукции TGF- β [284]. Lee J.H. с соавт. в небольшом контролируемом клиническом исследовании продемонстрировали эффективность на уровне 80% случаев при проведении внутриочагового комбинированного лечения при помощи триамцинолона ацетонида и INF- α человека при келоидных рубцах у людей [151]. Espinassouze F. с соавт. также засвидетельствовали эффективность местной иммунотерапии рекомбинантным INF- α 2b человека при келоидных рубцах в небольшом контролируемом клиническом исследовании [75].

Skowsky W.R. с соавт. в пилотном клиническом исследовании показали протективный эффект INF-терапии по отношению к геморрагическим осложнениям при пролиферативном диабетическом ретините у людей, однако эти данные не были поддержаны результатами других исследований [254]. Leibovitch I. с соавт. в небольшом клиническом исследовании продемонстрировали способность INF- α 2a уменьшать проявления пролиферативной диабетической ретинопатии у людей благодаря антифибротическому и противовоспалительному эффектам [152]. Препараты INF- α продемонстрировали также эффективность при возрастной дегенерации желтого пятна [156, 229].

Как показали Lutherer L.O. с соавт., низкодозовая пероральная иммунотерапия INF- α за счет оказания противовоспалительного и антифибротического эффектов может замедлить прогрессирование идиопатического фиброза легких и уменьшить выраженность кашля у некоторых пациентов [161].

Candebat Montero L.H. с соавт. продемонстрировали синергичный эффект лазерного лечения и иммунотерапии при помощи препарата INF- α человека при болезни Пейрони с клинической эффективностью комбинированного подхода на уровне 84,7% случаев [41]. Результаты небольшого плацебо-контролируемого клинического исследования с участием 25 пациентов, проведенного Dang G. с соавт., указывают на эффективность местной иммунотерапии препаратом INF- α 2b человека при болезни Пейрони в 71% случаев [56].

Результаты рандомизированного контролируемого клинического исследования Zhang X. с соавт. с участием 41 пациента указывают на одинаковую эффективность рекомбинантного INF- α 2b и митомицина С при проведении фильтрующих хирургических операций по поводу открытоугольной глаукомы [292].

Антипролиферативные эффекты

Miguel D. с соавт. указывают на пользу от применения INF- α при некробиотической ксантогранулеме – разновидности гистиоцитоза [178]. Naroché J. с соавт. добились регресса симптомов болезни Erdheim-Chester при проведении иммунотерапии INF- α в дозе 3–9 млн МЕ подкожно трижды в неделю на протяжении 23 последовательных недель [110]. Schmuth M. с соавт. в небольшом контролируемом клиническом исследовании продемонстрировали пользу от применения INF- α при лимфоматоидном папулезе у людей [240]. Edwards L. с соавт. в небольшом контролируемом клиническом исследовании показали

эффективность местной INF-терапии при актиническом гиперкератозе у людей [69].

Имеется клиническое сообщение об эффективности препарата INF- α при синдроме Takatsuki [186]. Kuriyama D.K. с соавт. сообщили об успешном лечении болезни Gorham-Stout (остеолиз, ангиомы и отеки мягких тканей) при помощи комбинированной терапии с применением золедроновой кислоты и пегилированного INF- α 2b человека у 16-летнего пациента.

Противовоспалительные/иммуномодулирующие эффекты

Russell I.J. с соавт. в плацебо-контролируемом клиническом исследовании с участием 124 пациентов с фибромиалгией показали пользу от применения низкодозовой сублингвальной иммунотерапии INF- α в дозе 15–150 МЕ, причем клинический эффект был ассоциирован со снижением количества Т-лимфоцитов с фенотипом HLA-DR+CD4+ [232]. В другом плацебо-контролируемом клиническом исследовании с участием 28 пациентов Russell I.J. с соавт. показали снижение уровня утренней скованности и улучшение физических функций после проведения 6-недельного курса сублингвальной иммунотерапии INF- α человека вточной дозе 50 МЕ при фибромиалгии/синдроме хронической усталости [231]. See D.M., Tilles J.G. в двойном слепом плацебо-контролируемом клиническом исследовании с участием 30 пациентов с тяжелым синдромом хронической усталости добились восстановления качества жизни в подгруппе пациентов с изолированным дефицитом NK [244]. Brook M.G. с соавт. также выявили пользу от применения INF-терапии при синдроме хронической усталости у людей в небольшом контролируемом клиническом исследовании [34].

Результаты рандомизированного контролируемого клинического исследования с участием 40 пациентов с идиопатическим миокардитом и дилатационной кардиомиопатией Mirić M. с соавт. продемонстрировали одинаковую пользу от добавления к конвенционной терапии препарата INF- α или тимустимулина, которая состояла в ускорении выздоровления и/или восстановления показателей гемодинамики [180].

Hutchinson V.A. с соавт. в небольшом плацебо-контролируемом клиническом исследовании показали эффективность местной пероральной иммунотерапии рекомбинантным INF- α 2a человека в дозе 1200 МЕ при персистирующем афтозном стоматите у людей [119].

Touitou V. с соавт. сообщили о 2 случаях успешного применения INF- α при рефрактерных формах синдрома Фогта–Коянаги–Харада у людей [270]. Имеются также данные об эффективности INF-терапии при других увеитах, включая формы болезни, обусловленные синдромом Бехчета и вирусом герпеса 8-го типа.

Нейротропные эффекты

Данные нескольких контролируемых клинических исследований показали, что INF- α может быть полезен в лечении алкоголизма у людей [8, 9]. Katila H. с соавт. в двойном слепом плацебо-контролируемом клиническом исследовании выявили субгруппу ответчиков среди пациентов с шизофренией на иммунотерапию при помощи лейкоцитарного INF- α человека в дозе 3 млн МЕ 5 раз в неделю подкожно 8-недельными курсами с интервалами в 2 нед [131]. Cabrera Gómez J.A. с соавт. в небольшом плацебо-контролируемом рандомизированном клиническом исследовании показали пользу от применения

рекомбинантного INF- α 2b человека у пациентов с параноидным типом шизофрении [39].

Побочные эффекты

Переносимость иммунотерапии INF- α лучше, чем у химиопрепаратов.

Гриппоподобный синдром является, скорее, не побочным эффектом, а компонентом биологического и терапевтического воздействия INF- α , поскольку связан с дополнительным подавлением репликации вирусов и усилением иммунорезистентности организма человека.

Терапия INF- α может приводить к усиленной продукции аутоантител при аутоиммунных заболеваниях щитовидной железы, особенно при тиреоидите Хашимото, в частности за счет повышения экспрессии на поверхности тироцитов молекул гистосовместимости I класса [24]. Это относительное противопоказание к применению INF-терапии, так как усиление аутоиммунитета к щитовидной железе развивается не у всех пациентов и, по-видимому, связано с генетической предрасположенностью. Имеется несколько сообщений о случаях аутоиммунных нейропатий при длительных курсах иммунотерапии, однако результаты некоторых клинических исследований, напротив, демонстрируют пользу от применения INF- α при аутоиммунных поражениях периферической нервной системы [10]. В целом, INF- α безопасны в плане аутоиммунных осложнений и, более того, могут с успехом использоваться для лечения ряда подобных болезней, особенно синдромов Бехчета и Шегрена.

Препараты INF- α могут повысить внутричерепное давление у пациентов с гидроцефалией и временно усилить эпилептические приступы у лиц с предрасполагающей эпилепсией. Эти неблагоприятные, но контролируемые эффекты могут создавать конфликт терапевтических интервенций при вирусных нейроинфекциях.

Известно, что у некоторых пациентов при длительных курсах INF-терапии развивалась депрессия, чувствительная к селективным ингибиторам обратного захвата серотонина, однако, по-видимому, это происходит только у генетически предрасположенных лиц.

Meuys C.A. с соавт. сообщили о случаях нейротоксичности при интравентрикулярных введениях препаратов INF- α у пациентов с лептоменингеальными болезнями [176].

Возникновение нейтрализующих антител к молекуле INF- α препарата по мере прохождения курса иммунотерапии может нивелировать клинические эффекты проводимого лечения и требует проведения альтернирующих схем терапии и/или десенсибилизирующих мероприятий [229].

Выводы

Препараты INF- α – высокоэффективные иммунотерапевтические агенты с плейотропными биологическими эффектами и полимодальными терапевтическими воздействиями. Эти препараты обладают противомикробными, противовоспалительными, иммуномодулирующими, антипролиферативными, противоопухолевыми, антифибротическими, антиаллергическими и радиопротекторными эффектами, что определяет широкий перечень клинических показаний к их применению в медицине. Следует подчеркнуть, что INF- α позволяют с успехом лечить не только следствие, такое как оппортунистическая инфекция или опухоль, но и причину заболевания – клеточные иммунодефицитные болезни. Основа

терапевтического потенциала INF- α состоит в коррекции первичных и вторичных клеточных иммунодефицитов, ассоциированных с внутриклеточными инфекциями, разнообразными иммуновоспалительными, аутоиммунными, аллергическими, пролиферативными, фибротическими, онкологическими и нейропсихиатрическими синдромами.

Необходимо осознавать очевидные преимущества, связанные с применением иммунотерапии, которые состоят в безопасности, физиологичности воздействия и мультикомпонентности, многоплановости лечебных влияний. Так, при вирусных гепатитах INF- α не только подавляют размножение вируса, но и компенсируют ассоциированный клеточный иммунодефицит, например, дефицит НК, оказывают антифибротическое воздействие, снижая риск формирования цирроза печени, осуществляют профилактику гепатоцеллюлярной карциномы за счет потенциации иммунного надзора над малигнизированными клетками и подавляют возможные аутоиммунные осложнения, такие как смешанная криоглобулинемия и уртикарная васкулопатия. При папилломавирусных инфекциях INF- α не только подавляют репликацию вирусных нуклеиновых кислот, но и оказывают терапевтическое воздействие на причинный клеточный иммунодефицит и индуцированные инфекцией осложнения, включая дисплазию шейки матки, внутриэпителиальные неоплазии и сквамозные карциномы кожи. Такой многоплановости, глубины терапевтического воздействия обычно лишены современные химиопрепараты, даже если некоторые из них превосходят INF- α во влиянии на какой-либо конкретный синдром или симптом.

Препараты INF- α имеют благоприятный профиль переносимости, не проникают через плаценту, и поэтому могут с успехом использоваться у маленьких детей, беременных и лиц старшего возраста [262]. Эти иммунотерапевтические агенты хорошо сочетаются со многими химиопрепаратами, усиливая их лечебное воздействие и улучшая переносимость. Также INF- α могут эффективно применяться вместе с другими иммунотерапевтическими препаратами – INF- β и - γ , CSF, IL-2 и тимозином-1 α [76].

Препараты естественных, лимфобластоидных и рекомбинантных INF- α человека, несмотря на более чем 30-летний опыт клинического применения, все еще остаются востребованными и незаменимыми безопасными и эффективными средствами лечения клеточных иммунодефицитных заболеваний и широкого спектра ассоциированных иммунозависимых осложнений.

Список литературы

1. Казмирчук В.Е., Мальцев Д.В. Ретроспективный анализ применения препарата Гепримун-6 у пациентов с инфекцией, вызванной вирусом герпеса 6 типа. *Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія*. 2010. № 5–6 (34–35). С. 64–70.
2. Казмирчук В.Е., Мірошникова М.І. Лікування ускладнених форм Епштейна–Барр вірусної інфекції. *Сучасні інфекції*. 2002. № 4. С. 8–12.
3. Мальцев Д.В., Казмирчук В.Е. Ефективність противірусного лікування при герпесвірусній нейроінфекції зі скронневою епілепсією. *Міжнародний неврологічний журнал*. 2011. № 4 (42). С. 21–28.
4. Мальцев Д.В., Федірко В.О., Лісяний М.І., Васильєва І.Г. Рефрактерна атипична тригемінальна невралгія, асоційована з реактивованою герпесвірусною інфекцією: патогенетичний зв'язок і ефективність комбінованого противірусного лікування. *Імунологія та алергологія*. 2014. № 3. С. 62–76.
5. Aksakal A.B., Ozden M.G., Atahan C., Onder M. Successful treatment of verruca plantaris with a single sublesional injection of interferon-alpha2a. *Clin. Exp. Dermatol.* 2009. Vol. 34(1). P. 16–19.
6. Alecu M., Ghyka G., Coman G. Highly active effect of alpha interferon in blocking the cutaneous delayed hypersensitivity. *Rom. J. Intern. Med.* 1992. Vol. 30(4). P. 291–295.
7. Alecu M., Ghyka G.R., Clugru A., Coman G. Interferon efficiency in the treatment of herpetic dermatites. I. A double-blind placebo controlled study. *Med. Interne*. 1989. Vol. 27(2). P. 127–135.
8. Aliev N.A., Mustafaev M.A. Possibility of using interferon in the treatment of alcoholism. *Zh. Nevropatol. Psikhiatr. Im. S.S. Korsakova*. 1992. Vol. 92(4). P. 65–69.
9. Aliyev N.N. Trial of interferon in chronic alcoholism. *Psychiatry Res.* 1994. Vol. 54(3). P. 307–308.
10. Alpsyoy E., Durusoy C., Yilmaz E. et al. Interferon alfa-2a in the treatment of Beh et disease: a randomized placebo-controlled and double-blind study. *Arch. Dermatol.* 2002. Vol. 138(4). P. 467–471.

11. Al-Zahrani D., Raddadi A., Massaad M. et al. Successful interferon-alpha 2b therapy for unremitting warts in a patient with DOCK8 deficiency. *Clin. Immunol.* 2014. Vol. 153(1). P. 104–108.
12. Amato R.J., Jac J., Hernandez-McClain J. Interferon-alpha in combination with either imatinib (Gleevec) or gefitinib (Iressa) in metastatic renal cell carcinoma: a phase II trial. *Anticancer Drugs.* 2008. Vol. 19(5). P. 527–533.
13. Androphy E.J., Dvoretzky I., Maluish A.E. et al. Response of warts in epidermodysplasia verruciformis to treatment with systemic and intralesional alpha interferon. *J. Am. Acad. Dermatol.* 1984. Vol. 11(2 Pt 1). P. 197–202.
14. Anlar B., Yazak K., Oktem F., Köse G. Long-term follow-up of patients with subacute sclerosing panencephalitis treated with intraventricular alpha-interferon. *Neurology.* 1997. Vol. 48(2). P. 526–528.
15. Appasamy R., Bryant J., Hassanein T. et al. Effects of therapy with interferon-alpha on peripheral blood lymphocyte subsets and NK activity in patients with chronic hepatitis C. *Clin. Immunol. Immunopathol.* 1994. Vol. 73(3). P. 350–357.
16. Arase Y., Ikeda K., Suzuki F. et al. Interferon-induced prolonged biochemical response reduces hepatocarcinogenesis in hepatitis C virus infection. *J. Med. Virol.* 2007. Vol. 79(10). P. 1485–1490.
17. Aviles A., Neri N., Fernandez-Diez J. et al. Interferon and low doses of methotrexate versus interferon and retinoids in the treatment of refractory/relapsed cutaneous T-cell lymphoma. *Hematology.* 2015. Vol. 20(9). P. 538–542.
18. Aydin O.F., Senbil N., Kuyucu N. et al. Combined treatment with subcutaneous interferon-alpha, oral isopinosine, and lamivudine for subacute sclerosing panencephalitis. *J. Child. Neurol.* 2003. Vol. 18(2). P. 104–108.
19. Azzoni L., Foulkes A.S., Pappasavas E. et al. Pegylated Interferon alpha-2a monotherapy results in suppression of HIV type 1 replication and decreased cell-associated HIV DNA integration. *J. Infect. Dis.* 2013. Vol. 207(2). P. 213–222.
20. Bachy E., Houot R., Morschhauser F. et al. Long-term follow up of the FL2000 study comparing CHVP-interferon to CHVP-interferon plus rituximab in follicular lymphoma. *Haematologica.* 2013. Vol. 98(7). P. 1107–1114.
21. Bai J., Zhu K., Zhou G. The therapeutic effect of purified human leucocytic interferon-alpha on hemorrhagic fever with renal syndrome. *Zhonghua Nei Ke Za Zhi.* 1997. Vol. 36(2). P. 90–93.
22. Bauman N.M., Burke D.K., Smith R.J. Treatment of massive or life-threatening hemangiomas with recombinant alpha(2a)-interferon. *Otolaryngol. Head. Neck. Surg.* 1997. Vol. 117(1). P. 99–110.
23. Belotski S.M., Karlov V.A., Filiukova O.B. et al. Clinical and laboratory effect of leukiniferon in purulent infections. *Antibiot. Khimioter.* 1990. Vol. 35(9). P. 36–38.
24. Bennett A.L., Smith D.W., Cummins M.J. et al. Low-dose oral interferon alpha as prophylaxis against viral respiratory illness: a double-blind, parallel controlled trial during an influenza pandemic year. *Influenza Other Respir. Viruses.* 2013. Vol. 7(5). P. 854–862.
25. Bervagna L., Chemello L., Noventa F. et al. Retrospective analysis of the effect of interferon therapy on the clinical outcome of patients with viral cirrhosis. *Cancer.* 1998. Vol. 83(5). P. 901–909.
26. Berman B., Davis-Reed L., Silverstein L. et al. Treatment of verrucae vulgaris with alpha 2 interferon. *J. Infect. Dis.* 1986. Vol. 154(2). P. 328–330.
27. Bernasconi F., Galli F., Ersetigh G., Arienti S. The treatment with intramuscular interferon of female genital condylomatosis: beta-IFN vs alpha-2a-IFN. *Minerva Ginecol.* 1995. Vol. 47(4). P. 147–154.
28. Böhm M., Luger T.A., Bonsmann G. et al. Disseminated giant molluscum contagiosum in a patient with idiopathic CD4+ lymphocytopenia. Successful eradication with systemic interferon. *Dermatology.* 2008. Vol. 217(3). P. 196–198.
29. Bongianni M.R., Durelli L., Ferrero B. et al. Systemic high-dose recombinant-alpha-2a-interferon therapy modulates lymphokine production in multiple sclerosis. *J. Neurol. Sci.* 1996. Vol. 143(1–2). P. 91–99.
30. Bookin N., Weiss C., Utikal J. et al. Combination therapy with extracorporeal photopheresis, interferon-alpha, PUVA and topical corticosteroids in the management of Sézary syndrome. *J. Dtsch Dermatol. Ges.* 2010. Vol. 8(6). P. 428–438.
31. Bornstein J., Abramovici H. Combination of subtotal perineoplasty and interferon for the treatment of vulvar vestibulitis. *Gynecol. Obstet. Invest.* 1997. Vol. 44(1). P. 53–56.
32. Bresci G., Parisi G., Banti S., Capzia A. Re-treatment of interferon-resistant patients with chronic hepatitis C with interferon-alpha. *J. Viral Hepat.* 1995. Vol. 2(3). P. 155–158.
33. Brod S.A., Atkinson M., Lavis V.R. et al. Ingested IFN-alpha preserves residual beta cell function in type 1 diabetes. *J. Interferon Cytokine Res.* 2001. Vol. 21(12). P. 1021–1030.

34–293: список літератури знаходиться в редакції

ПОКАЗАННЯ ДО ЗАСТОСУВАННЯ ПРЕПАРАТІВ АЛЬФА-ІНТЕРФЕРОНІВ У КЛІНІЧНІЙ ПРАКТИЦІ

Д.В. Мальцев

Інститут експериментальної та клінічної медицини НМУ ім. О.О. Богомольця

Резюме

Альфа-інтерферони – група доїмунних цитокінів, що продукуються конститутивно лейкоцитами та індукуються будь-якими клітинами людського організму, які отримали назву завдяки забезпеченню феномена інтерференції при вірусних інфекціях, тобто затухаючого поширення патогена по біологічній тканині. Належать до I типу інтерферонів людини. Мають подібні біологічні властивості: протівірусну, імуномодулюючу, протизапальну, антитуморозну, радіопротекторну та антипроліферативну активність. Протівірусний ефект альфа-інтерферонів пов'язаний зі здатністю цих цитокінів блокувати реплікацію вірусних нуклеїнових кислот, пригнічувати процеси транскрипції і трансляції, що утруднює відтворення дочірніх популяцій вірусу в чутливій клітині. За рахунок цього досягається прямий віростатичний вплив. Альфа-інтерферони мають і певні непрямі віруцидні властивості, які нерозривні з імуномодулюючою активністю і полягають у знищенні вірус-інфікованих клітин шляхом потенціювання реакцій спонтанної антитілозалежної та специфічної імунної цитотоксичності.

Результати клінічних досліджень вказують на ефективність препаратів альфа-інтерферонів людини при лікуванні внутрішньоклітинних інфекцій, деяких злоякісних новоутворень, імунодефіцитних хвороб, низки аутоімунних, імунозапальних, проліферативних і алергічних синдромів, а також фібротичних/склеротичних уражень шкіри і внутрішніх органів. Препарати альфа-інтерферонів підсилюють дію протимікробних і антитуморозних хіміопрепаратів і покращують переносимість хімотерапії. Ці імунобіологічні агенти можуть використовуватися як ад'юванти при вакцинації. Профіль переносимості природних, лімфобластодних і рекомбінантних альфа-інтерферонів людини краще, ніж у хіміопрепаратів. Гриппоподібний синдром – здебільшого компонент біологічної і терапевтичної дії альфа-інтерферонів, ніж класичний побічний ефект препаратів.

Ключові слова: імуноterapia, імуномодуляція, альфа-інтерферони.

INDICATIONS FOR USE OF INTERFERON-ALPHA PREPARATIONS IN CLINICAL PRACTICE

D.V. Maltsev

Institute of Experimental and Clinical Medicine, O. Bogomolets National Medical University

Abstract

Alpha-interferons are a group of pre-immune cytokines produced by constitutively leukocytes and inducibly by any cells of the human body, called as a result of the phenomenon of interference in viral infections, i.e. fading spreading of the pathogen through biological tissue. Relate to type I human interferons. They have similar biological properties: antiviral, immunomodulating, antitumorous, antiinflammatory, radioprotective and antiproliferative activity. The antiviral effect of alpha-interferons is related to the ability of these cytokines to block the replication of viral nucleic acids, to suppress transcription and translation processes, which makes it difficult to reproduce the daughter populations of the virus in a sensitive cell. Due to this, a direct virostatic effect is achieved. Alfa-interferons also possess some indirect virucidal properties that are inseparable from immunomodulating activity and consist of the destruction of virus-infected cells by the potentiation of spontaneous, antibody-dependent and specific immune cytotoxicity reactions.

The results of clinical studies indicate the effectiveness of human alpha-interferon preparations in the treatment of intracellular infections, certain malignant neoplasms, immunodeficient diseases, a number of autoimmune, immunoinflammatory, proliferative and allergic syndromes, as well as fibrotic/sclerotic lesions of the skin and internal organs.

Interferon-alpha preparations are effective in patients with chronic viral hepatitis, herpesvirus, enterovirus and papillomavirus infections, measles subacute sclerosing panencephalitis, infection caused by the human T-lymphocyte virus I type, hemorrhagic fever with renal syndrome and some intracellular bacterial infections. Among malignant neoplasms, metastatic renal cell carcinoma, melanoma, chronic myelocytic leukemia, T-cell lymphomas, hair cell leukemia, hepatocellular carcinoma, and cervical intraepithelial neoplasias associated with papillomavirus infections are the most sensitive to alpha-interferons. Among autoimmune lesions, the major evidence base for the effectiveness of human alpha-interferons in Behcet and Sjogren syndromes. These immunobiological agents are effective in systemic mastocytosis and hypereosinophilic syndromes. Immunotherapy is useful in polycythemia vera, essential thrombocythemia, severe hemangiomas, myelofibrosis and keloid scars of the skin.

Preparations of alpha-interferons increase the effect of antimicrobial and antitumorous chemotherapy drugs and improve the tolerability of chemotherapy. These immunobiological agents can be used as adjuvants in vaccination. The profile of tolerability of natural, lymphoblastoid and recombinant human alpha-interferons is better than chemotherapy drugs. Flu-like syndrome – rather a component of the biological and therapeutic effects of alpha-interferons than the classic side effect of drugs.

According to pleiotropic therapeutic effects of alpha-interferons, physicians of all specialties should be well aware of the main indications for the clinical use of these drugs.

Key words: immunotherapy, immunomodulation, alpha interferons.