

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

Гамма-интерферон (ИФН- γ) — иммунорегуляторный лимфоцитарный цитокин, который относят ко II классу интерферонов (рис. 1). Этот медиатор продуцируется естественными киллерами (NK) и естественными киллерными Т-лимфоцитами (NKT) при функционировании врожденного иммунитета, а также CD4⁺-Т-хелперами 1-го типа и CD8⁺-цитотоксическими Т-лимфоцитами во время адаптивного иммунного ответа. ИФН- γ обладает противовирусной, иммуномодулирующей, антифибротической и противоопухолевой активностью, при этом преобладают его иммуотропные свойства, а именно способность активировать клеточное звено врожденного и приобретенного иммунитета человека. Этот цитокин, изменяя активность более 30 различных генов иммунорезистентности, обладает широким спектром *иммуномодулирующих влияний*, среди которых следует выделить следующие:

- усиление активности NK;
- потенцирование антигенной презентации и лизосомальной активности макрофагов;
- активация индуцибельной синтазы оксида азота;
- усиление продукции IgG_{2a} и IgG₃ активированными В-лимфоцитами;
- потенцирование созревания Т-хелперов 1-го типа путем активации транскрипционного фактора Т- β с одновременным угнетением созревания Т-хелперов 2-го типа;
- повышение экспрессии молекул гистосовместимости I класса на разнообразных клетках и молекул гистосовместимости II класса

на антигенпрезентирующих клетках путем индукции экспрессии субъединиц протеасом (MECL1, LMP2, LMP7), TAP и ERAAP, а также тяжелых цепей МНС и β_2 -микроглобулина;

- усиление экспрессии адгезионных и связывающих молекул, необходимых для миграции лейкоцитов;
- индуцирование экспрессии генов факторов врожденной защиты, например, применительно к ретровирусам — генов TRIM5alpha, APOBEC и Tetherin, оказывающих прямое противовирусное воздействие.

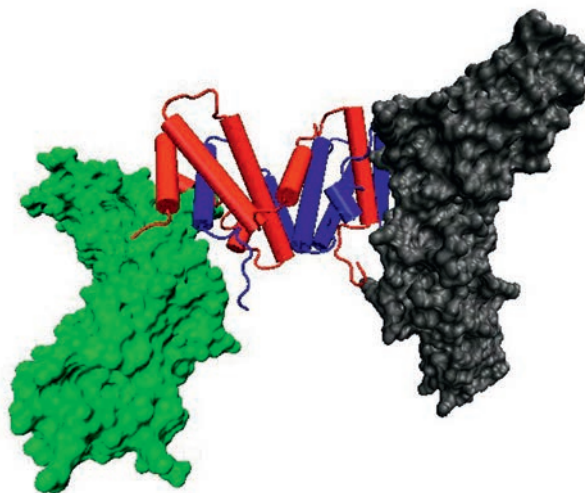


Рис. 1. Взаимодействие молекулы ИФН- γ человека с двумя специфическими рецепторами для реализации биологического и терапевтического эффектов

На сегодняшний день разработаны препараты **нативного (естественного)** и **рекомбинантного ИФН-γ**. Накопленная доказательная база эффективности, которая гораздо больше у рекомбинантного препарата, позволяет использовать ИФН-γ при более 50 различных клинических нозологиях, однако уровень доказательности при каждой из них широко варьирует от единичных сообщений о клинических случаях до результатов хорошо спланированных рандомизированных контролируемых клинических испытаний.

Препараты ИФН-γ человека благодаря биологическим свойствам этого цитокина оказывают терапевтический эффект при некоторых клеточных иммунодефицитах, ряде тяжелых инфекций, вызванных интрацеллюлярными микроорганизмами, разнообразных злокачественных новообразованиях, гранулематозных и склеротических поражениях различной локализации, отдельных аллергических и аутоиммунных синдромах, а также у пациентов, получивших тяжелые травмы или прошедших большие хирургические вмешательства.

Хотя ИФН-γ часто уступает по уровню доказательности конкурентам, этот иммунотерапевтический агент может быть незаменимым у многих иммунокомпрометированных пациентов с тяжелой иммунозависимой патологией, не отвечающей надлежащим образом на рекомендованные химиотерапевтические стратегии. **Преимуществами ИФН-γ** являются высокая биологическая активность, плеiotропные молекулярные эффекты и связанный с этим широкий терапевтический спектр, физиологичность действия, усиление иммунорезистентности и благоприятный профиль переносимости.

Врачи всех специальностей должны быть хорошо осведомлены о ключевых аспектах клинического применения ИФН-γ, что позволит оптимизировать результаты лечения у тяжелых пациентов, испытывающих проблемы при прохождении конвенционной химиотерапии.

Режимы терапии

Период полураспада рекомбинантного ИФН-γ составляет от 3,5 до 7,5 ч, а биодоступность достигает 89% [31]. Препарат обычно вводят через день или трижды в неделю, однако в некоторых исследованиях апробировали ежедневные курсы терапии или, наоборот, редкое, еженедельное введение препарата.

Кратность применения ИФН-γ диктуется общей терапевтической дозой, необходимой для достижения клинического эффекта, при различных болезнях. Vlachoyiannopoulos P.G. с соавт. предложили выделять **низкодозовую** (500 тыс. МЕ, или 50 мкг), при которой проявляется иммуномодулирующий эффект препарата, **среднедозовую** (1 млн МЕ, или 100 мкг), эффективную для лечения интрацеллюлярных инфекций, и **высокодозовую** (> 1,5 млн МЕ, или 150 мкг) **терапию** ИФН-γ, используемую преимущественно при злокачественных новообразованиях [237].

Кроме того, можно говорить о **краткосрочной** (1–2 мес, например, при лечении папиллом), **среднесрочной** (5–6 мес, например, при мультирезистентном туберкулезе легких) и **долгосрочной** (более полугодом,

например, при хронической гранулематозной болезни) **интерферонотерапии**.

Различают также **системное лечение**, при котором ИФН-γ вводят подкожно или внутримышечно и реже — внутривенно, и **местную, или топическую, иммунотерапию**, когда препарат поступает непосредственно в место поражения, в частности ингаляционно — при туберкулезе легких и идиопатическом пульмональном фиброзе или внутривожно — при папилломатозе, кожном лейшманиозе или келоидных рубцах [76].

В некоторых исследованиях курс лечения делили на **фазу насыщения** и **поддерживающей терапии**, когда поначалу, обычно на протяжении первых 1–3 мес, использовали среднюю или высокую дозу ИФН-γ, а затем — соответственно, низкую или среднюю. При краткосрочной иммунотерапии апробировали режим **пульс-терапии**.

ИФН-γ может использоваться как в режиме **монотерапии**, так и **адъювантного лечения** для усиления эффективности антимикробных, противоопухолевых препаратов и вакцин. Также возможна **комбинированная иммунотерапия**, при которой ИФН-γ применяется вместе с другими иммунотерапевтическими агентами — естественными и рекомбинантными ИФН-α и -β, гранулоцитарным и гранулоцитарно-макрофагальным колониестимулирующими факторами, интерлейкином-2 (ИЛ-2) и фактором некроза опухоли-α (ФНО-α). Апробировали двойную и даже тройную иммунотерапию с включением ИФН-γ. В случае двойной иммунотерапии обычно применяется альтернирующий режим с чередованием препаратов в четные и нечетные дни.

Лечение иммунодефицитных болезней

Благодаря иммуномодулирующим воздействиям препараты ИФН-γ могут использоваться для лечения иммунодефицитных заболеваний человека.

Иммунодефициты, без сомнения, являются основным показанием для клинического применения препаратов ИФН-γ человека.

Kurzrock R. с соавт. в специально спланированном исследовании продемонстрировали такие иммуномодулирующие эффекты рекомбинантного ИФН-γ человека:

- усиление экспрессии молекул гистосовместимости на лейкоцитах;
- увеличение количества циркулирующих несущих молекулы IgG B-лимфоцитов;
- возрастание сывороточной концентрации лизоцима;
- повышение как количества, так и цитотоксической активности NK [110].

Как показали Schiff D.E. с соавт., ИФН-γ повышает экспрессию Fcγ-рецепторов на нейтрофилах и макрофагах и улучшает Fc-опосредованный фагоцитоз у здоровых людей [189].

Следует учитывать отличия в иммуномодулирующих эффектах при различных дозах препарата и клинических нозологиях. Так, Lane H.C. с соавт. показали, что у ВИЧ-инфицированных пациентов с саркомой Капоши ИФН-γ повышает активность NK в дозе 100 мкг/м² поверхности кожи, тогда как в дозе 1 000 мкг/м² отмечается противоположный эффект. В то же время усиление оксидативной микробицидности моноцитов было

наиболее выражено именно при применении высоких доз ИФН- γ [111].

Благодаря иммуномодулирующему воздействию ИФН- γ является базисной иммунотерапией некоторых первичных иммунодефицитов, преимущественно заболеваний с поражением клеточного звена врожденного и/или адаптивного иммунитета, включая хроническую гранулематозную болезнь [9, 238], врожденный остеопетроз 1-го типа [100], дефицит миелопероксидазы фагоцитов [1], нарушения пути ИЛ-12/ИЛ-23 [232], избирательный дефицит ИФН- γ [13], изолированный дефицит NK [66] и NKT-лимфоцитов [127], идиопатическую CD4⁺-Т-клеточную лимфопению [89].

Хроническая гранулематозная болезнь. При данном заболевании препарат усиливает оксидативный киллинг каталаза-положительных микроорганизмов в фаголизосомах макрофагов и нейтрофилов в дозозависимой манере, причем суточная доза 100 мкг более эффективна, чем 50 мкг [9], уменьшая тем самым выраженность угрожающего жизни инфекционного синдрома. Как показали Ezekowitz R.A. с соавт., ИФН- γ повышает активность НАДФ-оксидазы почти в два раза в макрофагах и гранулоцитах при X-сцепленной хронической гранулематозной болезни [59]. Rex J.H. с соавт. продемонстрировали существенное усиление интенсивности переваривания гиф аспергилл нейтрофилами у пациентов с хронической гранулематозной болезнью во время курса иммунотерапии при помощи рекомбинантного ИФН- γ человека [178]. Naderi beni F. с соавт. выявили усиление продукции оксида азота нейтрофилами у пациентов с хронической гранулематозной болезнью под влиянием иммунотерапии ИФН- γ . Как известно, оксид азота обладает бактерицидной активностью и усиливает продукцию супероксиданиона фагоцитами [139].

Woodman R.C. с соавт. установили, что пролонгированный курс лечения ИФН- γ при хронической гранулематозной болезни приводит к появлению небольшой субпопуляции НСТ-положительных моноцитов, размер которой колеблется от 1 до 20% [241]. По данным исследования Bemiller L.S. с соавт., при хроническом гранулематозе рекомбинантный ИФН- γ сокращает количество эпизодов серьезных инфекций по крайней мере на 67% [28]. Рандомизированное плацебо-контролируемое клиническое испытание Gallin J.I. с соавт. указывает на 72% уменьшение числа тяжелых инфекционных эпизодов при этом первичном иммунодефиците при применении ИФН- γ [67].

Также установлено, что в случае проведения долгосрочной интерферонотерапии потребность в госпитализациях и средний срок пребывания в стационарах уменьшается на две трети без отличий при разных генетических вариантах хронической гранулематозной болезни, но с более выраженным эффектом у детей в возрасте младше 10 лет [229]. Результаты двойного слепого плацебо-контролируемого рандомизированного клинического исследования International Chronic Granulomatous Disease Cooperative Study Group с участием 128 пациентов подтверждают, что долгосрочная иммунотерапия при помощи рекомбинантного ИФН- γ человека в дозе 50 мкг/м² поверхности кожи трижды в неделю подкожно на протяжении 1 года резко снижает частоту тяжелых инфекций при хронической гранулематозной болезни у людей при хорошей переносимости [6].

Lekstrom-Himes J.A. с соавт. указали на пользу от применения препарата ИФН- γ человека и внутриочаговых инстилляций гранулоцитарной массы у пациента с хронической гранулематозной болезнью с множественными абсцессами печени [115]. В соответствии с этим, Malmvall B.E., Follin P. сообщили об устранении абсцессов печени, вызванных золотистым стафилококком, и проявлений инвазивного кандидоза у 16-летнего мальчика с хронической гранулематозной болезнью в результате проведения иммунотерапии рекомбинантным ИФН- γ человека [125].

Другие первичные иммунодефициты. Key L.L.Jr. с соавт. на примере 14 пациентов показали, что иммунотерапия при помощи рекомбинантного ИФН- γ человека в дозе 1,5 мкг/кг массы тела подкожно трижды в неделю на протяжении 11 последовательных недель обеспечивает улучшение резорбции костной ткани, гемопоэза и функциональной активности лейкоцитов у пациентов с тяжелым врожденным остеопетрозом 1-го типа, что связано, в первую очередь, с модуляцией остеокластов, являющихся производными моноцитов крови (рис. 2, 3) [100]. В другом клиническом исследовании с участием 8 пациентов с врожденным остеопетрозом 1-го типа Key L.L.Jr. с соавт. показали возрастание объема красного костного мозга и уменьшение содержания трабекулярной костной ткани с параллельным повышением концентрации гидроксипролина и кальция в моче после назначения иммунотерапии рекомбинантным ИФН- γ в дозе 1,5 мкг/кг трижды в неделю подкожно на протяжении 6 последовательных месяцев [101].

Несколько сообщений о клинических случаях указывают на пользу от применения рекомбинантного ИФН- γ человека при дефиците миелопероксидазы фагоцитов (рис. 4) [2, 3, 5]. Результаты контролируемого клинического испытания с участием 79 пациентов показали, что 6-месячный курс иммунотерапии рекомбинантным ИФН- γ человека в суточной дозе 500 тыс. — 1 млн МЕ подкожно или внутримышечно через день на ночь снижает частоту инфекционных эпизодов на 75% и аллергических поражений — на 51% с нарастанием активности микробицидного фермента при дефиците миелопероксидазы фагоцитов у людей [1].

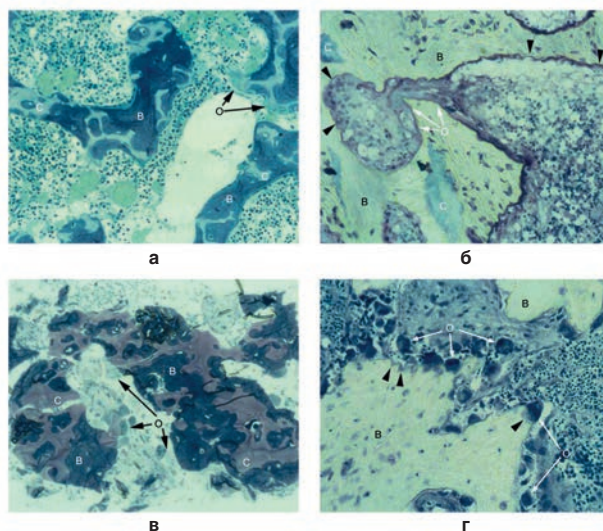


Рис. 2. Резорбция гипероссифицированной костной ткани после 18-месячной иммунотерапии рекомбинантным ИФН- γ у пациентов с врожденным остеопетрозом 1-го типа (по Key L.L.Jr. с соавт.)

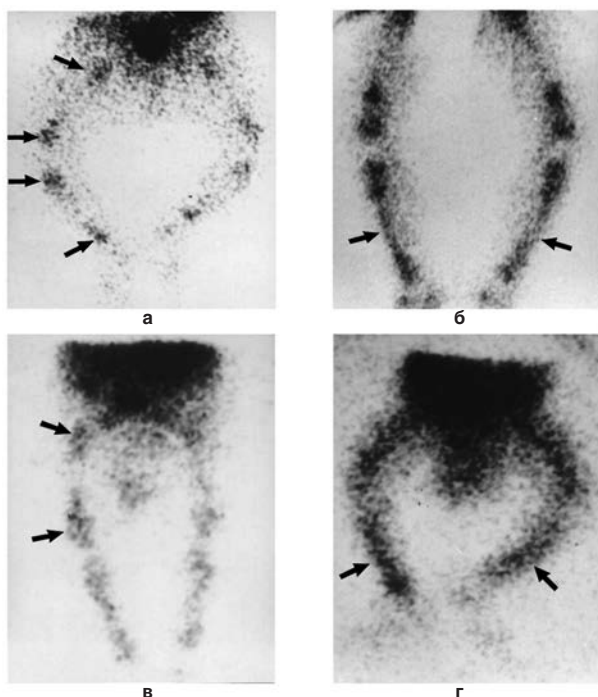


Рис. 3. Усиление накопления радиоактивного технеция в красном костном мозге у двух пациентов с врожденным остеопетрозом 1-го типа после 18-месячной иммунотерапии рекомбинантным ИФН-γ (по Key L.L.Jr. с соавт.)

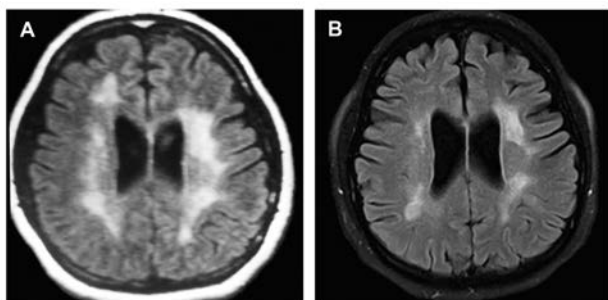


Рис. 4. Положительная динамика МР-картины мультифокального лейкоэнцефалита, вызванного вирусом герпеса 6-го типа, у пациента с дефицитом миелопероксидазы фагоцитов после проведения иммунотерапии рекомбинантным ИФН-γ человека [3]

Matsuda H. с соавт. в исследовании *in vivo* установили способность ИФН-γ стимулировать пролиферативную и функциональную активность НКТ-клеток, поэтому препараты рекомбинантного ИФН-γ человека могут быть испытаны для лечения дефицита этих лимфоцитов в отдельных случаях [127].

Holland S.M. с соавт. сообщили об устранении симптомов тяжелой рефрактерной пульмональной инфекции, вызванной атипичными микобактериями, у 4 пациентов с идиопатической CD4+-Т-клеточной лимфоцитопенией после добавления к стандартной антимикробной химиотерапии препарата рекомбинантного ИФН-γ в дозе от 25 до 50 мкг на 1 м² площади поверхности кожи [89]. Sternfeld T. с соавт. устранили проявления диссеминированной инфекции, обусловленной *Mycobacterium avium*, у пациента с данным иммунодефицитом с помощью комбинированной иммунотерапии, включающей рекомбинантный ИФН-γ-1b и ИЛ-2, которая применялась в качестве дополнения к антимикробным химиопрепаратам [213].

Samileh N. с соавт. показали пользу от добавления рекомбинантного ИФН-γ человека к стандартной терапии

антитуберкулезными препаратами при диссеминированной БЦЖ-инфекции у пациентов с дефицитом CD4+-Т-лимфоцитов в небольшом клиническом исследовании [186]. Netea M.G. с соавт. устранили проявления прогрессирующего, рефрактерного к антифунгальным препаратам криптококкового менингита у пациента с идиопатической CD4+-Т-клеточной лимфоцитопенией после добавления препарата рекомбинантного ИФН-γ человека [141]. Мы сообщили об успешной компенсации идиопатической CD4+-Т-клеточной лимфоцитопении после назначения препарата рекомбинантного ИФН-γ человека у молодого пациента с энцефаломиелитом, вызванным вирусом герпеса 8-го типа [4].

Andersson J. с соавт. полностью компенсировали иммунную недостаточность при селективном дефиците ИФН-γ при помощи заместительной иммунотерапии рекомбинантным ИФН-γ человека у пациента с диссеминированной реактивированной инфекцией, вызванной вирусом Эпштейна – Барр (рис. 5) [13]. Согласно ряду клинических сообщений, рекомбинантный ИФН-γ эффективен, по крайней мере, в 50% случаев при первичных нарушениях в оси ИЛ-12/ИЛ23 [161, 232]. Существуют единичные клинические сообщения о пользе ИФН-γ при гипер-IgE-синдроме у людей [98]. Takeda K. с соавт. недавно доложили, что высокодозовая терапия при помощи рекомбинантного ИФН-γ человека оказалась критически важной для устранения проявлений остеомиелита, вызванного вакцинным штаммом микобактерии, у ребенка с парциальным аутосомно-доминантным дефицитом рецепторов 1-го типа к ИФН-γ [222].

Вторичные иммунодефициты. ИФН-γ может также с успехом использоваться в лечении некоторых вторичных иммунодефицитов. Так, Koziner B. с соавт. в небольшом двойном слепом плацебо-контролируемом рандомизированном клиническом исследовании с участием 37 пациентов показали, что иммунотерапия при помощи рекомбинантного ИФН-γ человека в дозе 50 мкг/м² поверхности тела на протяжении



Рис. 5. Билатеральный лимфоцитарный интерстициальный пневмонит, вызванный вирусом Эпштейна – Барр, у пациентки с селективным дефицитом ИФН-γ (по Andersson J. с соавт.)

30 последовательных дней повышает выживаемость пациентов после пересадки аутологических гемопоэтических стволовых клеток, произведенных в связи с лимфопролиферативными и солидными злокачественными опухолями [107].

Результаты III фазы клинического исследования Riddell L.A. с соавт. показали тенденцию к уменьшению частоты эпизодов оппортунистических инфекций у пациентов с запущенной ВИЧ-инфекцией с количеством CD4⁺-Т-лимфоцитов в крови на уровне < 100 клеток $\times 10^9/\text{л}$ на фоне антиретровирусной химиотерапии при проведении адъювантной иммунотерапии рекомбинантным ИФН- γ человека в дозе 0,05 мг/м² поверхности кожи подкожно трижды в неделю на протяжении 48 последовательных недель [179]. Neagy W. с соавт. в небольшом клиническом исследовании установили, что рекомбинантный ИФН- γ человека способен устранять проявления саркомы Капоши и снижать содержание молекулы p41 ВИЧ в сыворотке крови у некоторых ВИЧ-инфицированных пациентов [86].

Shearer W.T. с соавт. показали, что рекомбинантный ИФН- γ человека хорошо переносится и не влияет негативно на количество Т-хелперов в крови у ВИЧ-инфицированных детей, получающий один из рекомендованных антиретровирусных химиопрепаратов, однако усиления противовирусного эффекта при добавлении иммунотерапии продемонстрировано не было [202]. Tissières P. с соавт. в исследовании *in vitro* показали способность ИФН- γ компенсировать клеточный иммунодефицит у недоношенных младенцев с малой массой тела (рис. 6) [228].

Лечение внутриклеточных инфекций

Эффективность ИФН- γ при интрацеллюлярных инфекциях, вызванных вирусами, грибами, простейшими и отдельными бактериями, связывают с его способностью усиливать микробицидную активность моноцитов/макрофагов, являющихся резервуаром некоторых из таких возбудителей в организме человека, а также с потенцированием специфического цитотоксического иммунного ответа, опосредованного CD8⁺-Т-лимфоцитами, и реакции антителозависимой клеточно-опосредованной цитотоксичности.

Грибковые инфекции. Тяжелые инвазивные грибковые инфекции, вызванные кандидами и аспергиллами, могут быть показанием к клиническому применению препаратов рекомбинантного ИФН- γ человека благодаря способности последнего усиливать фагоцитоз и Th1-опосредованные иммунные реакции, важные в защите от грибковых патогенов [21, 214]. Delsing C.E. с соавт. сообщили о 8 случаях успешного использования препарата ИФН- γ в суточной дозе 100 мкг подкожно дважды в неделю на протяжении 2 последовательных недель как адъювантной терапии к антимикотикам при тяжелых грибковых инфекциях с поражением нервной системы и внутренних органов. Помимо усиления действия конвенционных антифунгальных химиопрепаратов, в исследовании показан выраженный иммуномодулирующий эффект препарата, который состоял в повышении как минимум на 50% экспрессии молекул HLA-DR и потенциации способности лейкоцитов вырабатывать провоспалительные цитокины, задействованные в реализации противогрибковой защиты (рис. 7) [47].

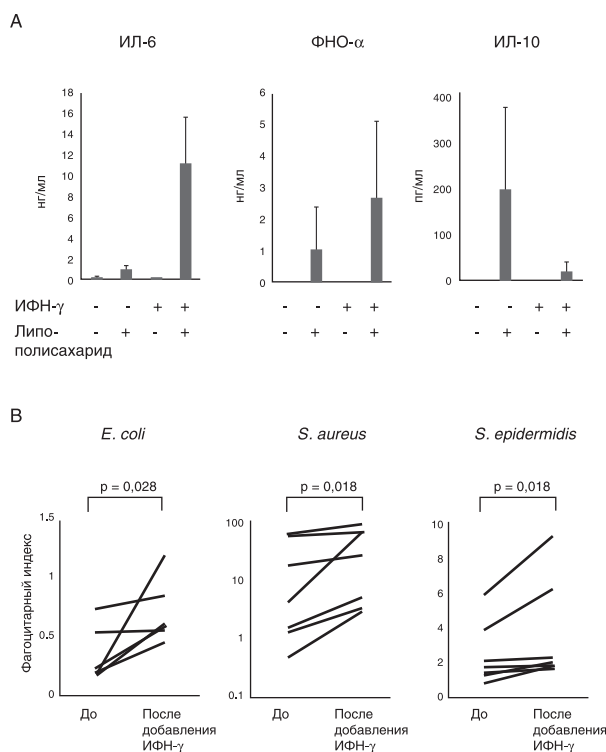


Рис. 6. Усиление ответа лейкоцитов на липополисахариды и увеличение опсонизирующей активности плазмы крови у недоношенных младенцев после добавления ИФН- γ (по Tissières P. с соавт.)

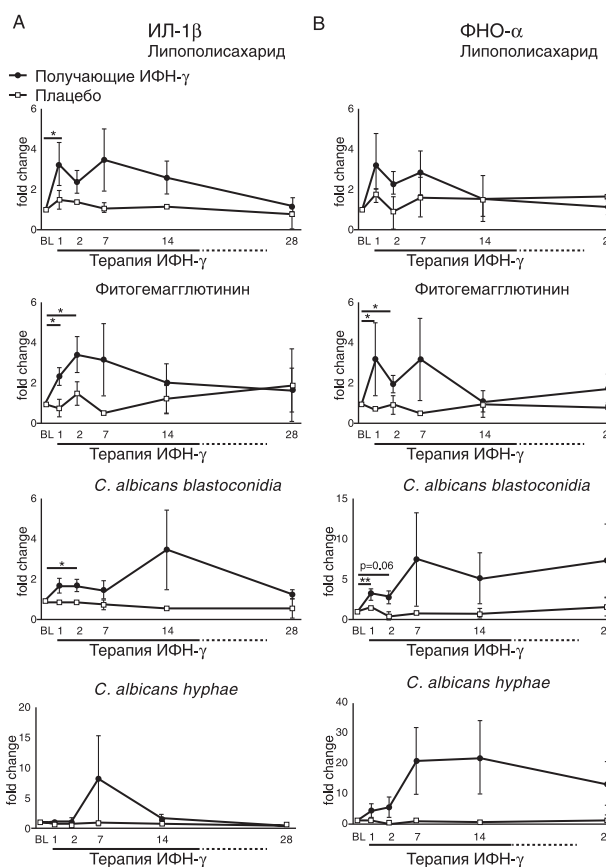


Рис. 7. Усиление продукции ИЛ-1 β и ФНО- α в ответ на липополисахариды и грибковые антигены у пациентов с тяжелыми микозами под влиянием адъювантной иммунотерапии ИФН- γ (по Delsing C.E. с соавт.)

В соответствии с этим, Armstrong-James D. с соавт. сообщили еще о 7 случаях успешного проведения 6-недельного курса адъювантной иммунотерапии при помощи рекомбинантного ИФН- γ человека как дополнения к конвенционному лечению при помощи амфотерицина В у пациентов после пересадки аллогенной почки с тяжелыми, угрожающими жизни грибковыми инфекциями. Иммунотерапия спасла жизнь пациентам с прогностически неблагоприятными резистентными к антифунгальным препаратам грибковыми инфекциями и предотвращала реакцию отторжения трансплантата [22].

Результаты двойного слепого плацебо-контролируемого рандомизированного клинического исследования Pappas R.G. с соавт. с участием 75 пациентов указывают, что рекомбинантный ИФН- γ человека в дозе 100 и 200 мкг трижды в неделю на протяжении 10 последовательных недель как адъювантный агент по отношению к амфотерицину В способствует негативизации результатов микробиологических исследований ликвора и быстрому клиническому выздоровлению от криптококкового менингита у пациентов с ВИЧ-инфекцией. Отмечалась хорошая переносимость иммунотерапии без неблагоприятного влияния на уровень CD4+-Т-лимфоцитов в крови [159].

Jarvis J.N. с соавт. в рандомизированном контролируемом клиническом испытании, показали, что два режима адъювантной иммунотерапии рекомбинантным ИФН- γ 1b человека в суточной дозе 100 мкг на 1-й и 3-й день или 100 мкг на 1-е, 3-е, 5-е, 8-е и 10-е сутки стандартного двухнедельного курса амфотерицина В в ежедневной дозе 100 мг/сут одинаково эффективны в повышении количества случаев излечения от криптококкового менингита у ВИЧ-инфицированных лиц без возрастания числа побочных эффектов [96]. Ретроспективный анализ 32 клинических случаев применения рекомбинантного ИФН- γ человека в суточной дозе 50 мкг подкожно через день при инвазивных грибковых инфекциях, включая аспергиллез, у лиц, проходящих процедуру пересадки гемопоэтических стволовых клеток, показывает эффективность и безопасность иммунотерапии как дополнения к антимикотикам в таких случаях [14, 184].

Существуют единичные сообщения об эффективности ИФН- γ , равно как и препаратов колониестимулирующих факторов, в лечении зигомикозов у иммунокомпрометированных пациентов, включая больных с сахарным диабетом и реципиентов органов и тканей [39]. Также имеются указания о случаях успешного применения ИФН- γ для лечения инвазивного аспергиллеза у пациентов с нейтропенией [174]. Boots R.J. с соавт. засвидетельствовали излечение от потенциально летального постгриппозного псевдомембранозного аспергиллеза бронхов при помощи комбинированной терапии с использованием препаратов липосомального и аэрозольного амфотерицина В, рекомбинантных ИФН- γ и гранулоцитарного колониестимулирующего фактора человека [32].

Duplessis C.A. с соавт. сообщили об успешном применении адъювантной иммунотерапии рекомбинантным ИФН- γ при рефрактерном к антимикробным химиопрепаратам диссеминированном кокцидиомикозе у 2 пациентов [56]. Netea M.G. с соавт. доложили об эффективности ИФН- γ в лечении резистентного

хронического криптококкового менингита у 2 пациентов с идиопатической CD4+-Т-клеточной лимфопенией [141]. Gamaletsou M.N. с соавт. описали 2 случая излечения от хронического рефрактерного криптококкового менингита у 2 ВИЧ-инфицированных лиц после добавления к схеме химиотерапии липосомального амфотерицином В и вориконазолом препарата рекомбинантного ИФН- γ человека в дозе 200 мкг подкожно трижды в неделю [68].

Вирусные гепатиты. В 1988 г. в пилотном клиническом исследовании Porges J.C. с соавт. показали способность рекомбинантного ИФН- γ человека снижать вирусную нагрузку в крови при хроническом вирусном гепатите В у людей [165]. Результаты рандомизированного контролируемого клинического исследования Abbas Z. с соавт. показали преимущества добавления ИФН- γ (по 2 млн МЕ дважды в неделю на протяжении 48 последовательных недель) по сравнению с амантадином к комбинированному лечению при помощи ИФН- α 2b короткого действия и рибавирина при резистентных случаях хронического гепатита С, вызванного вирусом 3-го генотипа [7]. В то же время результаты рандомизированного контролируемого клинического исследования Couzigou P. с соавт. не продемонстрировали клинической эффективности тройной терапии с использованием рекомбинантного ИФН- γ 1b в дозе 100 мкг трижды в неделю, пегилированного ИФН- α 2a и рибавирина на протяжении 32 недель при хроническом гепатите С, вызванном устойчивыми штаммами вируса 3-го генотипа [43].

В небольшом клиническом исследовании Fazylov VCh. с соавт. показали, что комбинированная иммунотерапия при помощи препаратов рекомбинантных ИЛ-1 β и ИФН- γ помогает преодолеть резистентность к инициальной терапии рибавирином и ИФН- α при прогностически неблагоприятном хроническом гепатите С, ассоциированном с полиморфизмами риска гена ИЛ-28В, в 44,4% случаев [60]. Katayama K. с соавт. в клиническом исследовании с участием 22 пациентов, не ответивших на инициальную 6-месячную иммунотерапию ИФН- α , установили, что предварительный курс краткосрочного лечения препаратом естественного ИФН- γ человека в дозе 1 млн МЕ ежедневно в/м на протяжении 14 последовательных дней путем усиления иммунорезистентности восстанавливает чувствительность к конвенционному ИФН- α с прогрессирующим снижением вирусной нагрузки в крови [99].

Результаты сравнительного контролируемого клинического исследования Musch E. с соавт. показали, что краткосрочная иммунотерапия при помощи комбинации препарата естественного ИФН- γ в дозе 6 млн МЕ на протяжении 1-й недели, 3 млн МЕ во время 2–4-й недели и рекомбинантного ИФН- γ человека в дозе 1,5 млн МЕ ежедневно на протяжении 4 последовательных недель сравнима по эффективности с долгосрочной иммунотерапией рекомбинантным ИФН- α человека при хроническом вирусном гепатите В, преимущественно ассоциированном с циррозом печени [136].

В другом контролируемом рандомизированном клиническом исследовании с участием 40 пациентов Musch E. с соавт. установили, что кратковременная комбинированная иммунотерапия при помощи естественного ИФН- β и рекомбинантного ИФН- γ человека настолько

же эффективна при хроническом вирусном гепатите В, как и долгосрочная терапия ИФН- α [136]. Bissett J. с соавт. в контролируемом клиническом исследовании показали пользу от комбинированной иммунотерапии при помощи рекомбинантных ИФН- β и ИФН- γ человека при хроническом вирусном гепатите В у людей [29].

Ruiz-Mogeno M. с соавт. в сравнительном клиническом исследовании установили одинаковую клиническую эффективность ИФН- γ и ИФН- $\alpha 2b$ при хроническом вирусном гепатите В у детей, однако комбинированная иммунотерапия с одновременным использованием обоих ИФН оказывала более выраженный эффект по отношению к устранению вирусемии [183]. Данные сравнительного клинического исследования Kakumu S. с соавт. указывают, что при хроническом вирусном гепатите В естественный и рекомбинантный ИФН- γ в дозе от 0,5 до 3 млн МЕ менее эффективен в устранении вирусемии, чем лейкоцитарный ИФН- α человека в дозе 3–6 млн МЕ, однако обеспечивает более выраженный иммуномодулирующий эффект [97].

Quiroga J.A. с соавт. в проспективном рандомизированном контролируемом клиническом исследовании с участием 81 пациента выявили, что использование рекомбинантного ИФН- γ человека в дозе 2 млн МЕ/м² поверхности кожи в качестве адъювантного агента усиливает иммунизующий эффект вакцины против вирусного гепатита В у пациентов на гемодиализе [169].

Папилломавирусная инфекция. Как указывают Kirby P.K. с соавт., местная терапия ИФН- γ приводит к устранению папиллом в 50–70% случаев [103]. Результаты открытого проспективного клинического исследования с участием 19 женщин и 9 мужчин показали, что системная краткосрочная в/м терапия ИФН- γ человека при резистентных папилломах приводит к полному устранению поражений в 7% случаев, а к сильному регрессу симптомов – еще в 46% случаев. Эффект был более выражен при малом анамнезе заболевания (до 9 мес) и среди женщин. Иммунотерапия также помогала при эрозии и дисплазии шейки матки папилломавирусной этиологии, если таковые поражения сочетались с папилломами кожи [103]. Zouboulis C.C. с соавт. провели рандомизированное контролируемое клиническое исследование и метаанализ подобных испытаний, продемонстрировав эффективность препаратов рекомбинантного ИФН- γ человека при аногенитальных кондиломах, ассоциированных с папилломавирусными инфекциями [245].

Reichel R.P. в сравнительном клиническом исследовании показали одинаковую эффективность рекомбинантных ИФН- γ и ИФН- $\alpha 2c$ человека в дозах 2 млн МЕ трижды в неделю на протяжении 6 последовательных недель при *condylomata acuminata* [173]. Trizna Z. с соавт. показали сходную эффективность местной иммунотерапии рецидивирующей аногенитальной *condylomata acuminata* при помощи ИФН- α в дозе 3 млн МЕ или ИФН- γ в аналогичной дозе, однако комбинация этих препаратов не приводила к увеличению терапевтического эффекта [230].

Fierlbeck G. с соавт. в неконтролируемом клиническом исследовании выявили, что подкожная системная пульс-терапия ИФН- γ устранила генитальные папилломы у 11 из 20 пациентов, причем клинический

эффект был ассоциирован с усиленным накоплением Т-лимфоцитов, макрофагов и NK в очагах поражения кожи [62]. Sikorski M. с соавт. в неконтролируемом клиническом исследовании с участием 17 пациентов с цервикальной интраэпителиальной неоплазией, вызванной папилломавирусной инфекцией, показали уменьшение размеров очагов поражения после 4 интрацервикальных инъекций препарата ИФН- γ по 1,5 млн МЕ с интервалами 2 дня в общей дозе 6 млн МЕ, что было ассоциировано с возрастанием количества интраэпителиальных клеток Лангерганса [204].

В другом неконтролируемом клиническом исследовании установлено, что аналогичная курсовая доза препарата ИФН- γ человека приводит к сокращению размеров индуцированной папилломавирусами опухоли шейки матки благодаря повышению экспрессии молекул гистосовместимости I класса на зараженных трансформированных клетках, что способствует усилению специфического цитотоксического иммунного ответа [205]. Полный регресс интрацервикальной неоплазии после интерферонотерапии отмечался в 53%, а частичный – еще в 23,5% случаев [206]. Arany I., Tyring S.K. в небольшом неконтролируемом исследовании показали эффективность ИФН- γ человека при папилломавирус-ассоциированных поражениях шейки матки, установив, что клинический эффект опосредован усилением реакции замедленной гиперчувствительности в вовлеченном эпителии с участием Т-хелперов 1-го типа, макрофагов и NK, продукцией эндогенных ИФН- γ и ИЛ-2 [20].

Сравнительное двойное слепое плацебо-контролируемое рандомизированное клиническое исследование Schneider A. и соавт. с участием 33 пациенток продемонстрировало регресс интрацервикальной неоплазии после топической терапии ИФН- γ в 42% случаев, тогда как при лазерном иссечении – в 89,5% случаев. Курение было ассоциировано с более слабым ответом на иммунотерапию, тогда как наличие большого количества ДНК папилломавирусов высокого риска выступало в роли предиктора эффективности ИФН- γ . Прием оральных контрацептивов не влиял на исходы лечения [195]. Reichel R. с соавт. в сравнительном клиническом исследовании показали сходные результаты применения ИФН- γ и ИФН- $\alpha 2c$ при дисплазии шейки матки, ассоциированной с папилломавирусной инфекцией [172]. Rogovskaya S.I. с соавт. продемонстрировали, что у пациенток с генитальной папилломавирусной инфекцией снижена эндогенная выработка ИФН- γ , что может предоставить дополнительное объяснение эффективности иммунотерапии в таких случаях [182].

Вirus Эпштейна – Барр (EBV). Saghaian-Hedengren S. с соавт. установили, что у детей высокая сероположительность к герпесвирусам, в частности к EBV и цитомегаловирусу, ассоциирована со сниженной продукцией ИФН- γ моноцит-индуцированными NK [185]. Lotz M. с соавт. показали избирательную чувствительность к ИФН- γ со стороны инфицированных EBV В-лимфоцитов в сравнительном клиническом исследовании, изучавшем эффекты трех видов ИФН на пролиферацию зараженных В-клеток [120]. Тем не менее, в исследовании *in vitro* Kure S. с соавт. продемонстрировали более выраженный ингибирующий эффект на пролиферацию инфицированных В-лимфоцитов со стороны ИФН- α по сравнению с ИФН- γ [109]. Lin J.C. с соавт. описали синергичный

супрессивный эффект ИФН- α и ИФН- γ при их комбинированном применении на пролиферацию EBV-инфицированных В-клеток [119]. Thyphronitis G. с соавт. показали, что ИФН- γ угнетает продукцию молекул IgE инфицированными EBV В-лимфоцитами, что предупреждает формирование вирус-индуцированной аллергии, тогда как ИЛ-4 оказывает противоположный эффект [226]. Fujisaki T. с соавт. продемонстрировали терапевтический эффект препарата рекомбинантного ИФН- γ человека при тяжелой хронической активной EBV-инфекции с картиной моноклеоза в контролируемом клиническом исследовании [66].

Zanetti F., Elies S. сообщили о двух случаях успешного применения рекомбинантного ИФН- γ человека при назофарингеальной карциноме, ассоциированной с EBV-инфекцией [242]. Тем не менее, Mahjoubi R. с соавт. констатировали отсутствие клинического эффекта у 13 из 14 пациентов с запущенной недифференцированной назофарингеальной карциномой, проявляющей резистентность к лучевой терапии и цитостатическим химиопрепаратам, после терапии рекомбинантным ИФН- γ в дозе 20 млн МЕ подкожно дважды в неделю на протяжении 10 последовательных недель [123]. Однако Dimery I.W. с соавт. продемонстрировали клинический эффект рекомбинантного ИФН- γ человека в дозе 5–6 млн МЕ на м² поверхности тела в/м ежедневно при рецидивирующей назофарингеальной карциноме в небольшом проспективном открытом исследовании (n = 14) [50].

Avila-Carino J. с соавт. установили, что комбинированная иммунотерапия при помощи рекомбинантного ИФН- γ и ФНО- α человека повышает экспрессию молекул гистосовместимости на малигнизированных клетках некоторых линий EBV-индуцированной лимфомы Беркитта, что делает опухоль более чувствительной к специфическому клеточному цитотоксическому иммунному ответу [23]. В то же время Mizuno S. с соавт. выявили, что ИФН- γ отменяет апоптоз EBV-инфицированных NK при лейкемии из больших гранулярных лимфоцитов в культуре клеток в серии из 7 случаев, поэтому необходим дифференцированный подход к назначению интерферонотерапии при различных связанных с EBV неоплазиях [132].

Вирус простого герпеса (HSV). Tigges M.A. с соавт. показали восстановление чувствительности зараженных HSV-2 фибробластов к цитотоксическому эффекту CD8⁺-Т-лимфоцитов после обработки культуры клеток ИФН- γ [227]. Sundmacher R. с соавт. в контролируемом клиническом исследовании установили одинаковую клиническую эффективность рекомбинантных ИФН- α и ИФН- γ в каплях (по 30 млн МЕ/мл) при дендритическом кератите, причем комбинированный раствор, содержащий по 1,5 млн МЕ/мл каждого ИФН, был так же эффективен, как и высокодозовые растворы для монотерапии [221].

Вирус герпеса 8-го типа. Существует несколько клинических сообщений об эффективности ИФН- γ человека при саркоме Капоши, вызванной вирусом герпеса 8-го типа, у пациентов со СПИДом [86]. Lane H.C. с соавт. в небольшом клиническом исследовании показали эффективность иммунотерапии ИФН- γ при саркоме Капоши у пациентов со СПИДом (n = 16). Препарат назначался в дозе 1,0 мг/м² поверхности кожи стартово в виде в/в инфузии, а спустя 4 дня — в виде

десятидневного курса в/м ежедневных инъекций с повторением курса через 1 нед [111].

Туберкулез. Благодаря усилению интенсивности кислородного взрыва в фагоцитах ИФН- γ может быть полезен при микобактериальных инфекциях, при которых патоген имеет интрамоноситарную локализацию [88, 176]. Препарат успешно апробирован в качестве адьювантного агента как в виде системной терапии, так и для местного, аэрозольного применения, преимущественно у подгруппы тяжелых пациентов с неблагоприятным прогнозом, страдающих так называемым мультирезистентным туберкулезом [54].

Результаты рандомизированного контролируемого клинического исследования Dawson R. с соавт. с участием 89 пациентов показали, что добавление рекомбинантного ИФН- γ 1b в виде подкожных инъекций или ингаляций при помощи небулайзера к стандартной DOTS-терапии на протяжении 4–6 мес при кавитарном туберкулезе легких приводит к уменьшению концентрации провоспалительных цитокинов в месте поражения, улучшает очищение мокроты от микобактерий и оптимизирует общее состояние пациента, способствуя редукции гипертермии, кашля, ночной потливости (рис. 8) [44].

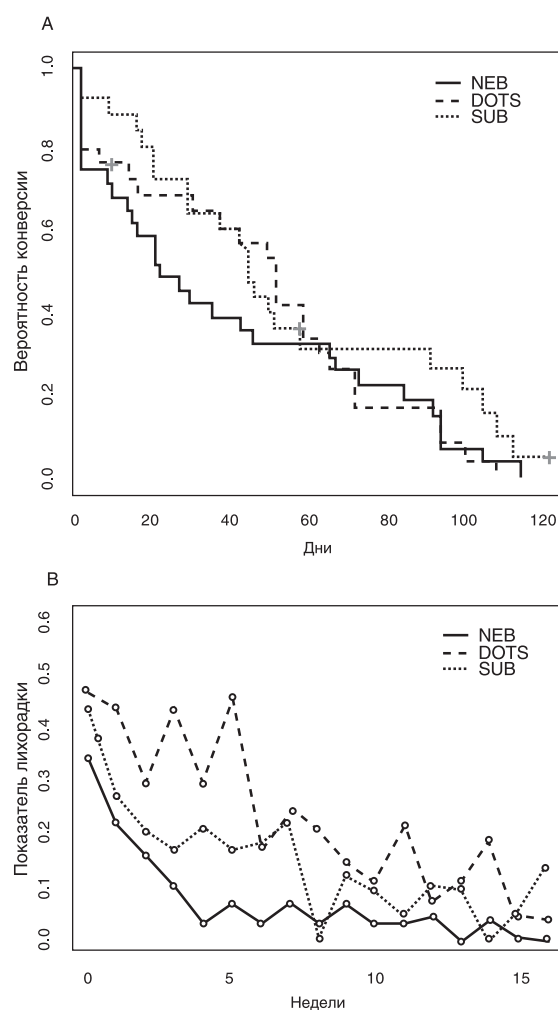


Рис. 8. Очищение мокроты от микобактерий (А) и уменьшение выраженности гипертермии (В) у пациентов с мультирезистентным туберкулезом легких после назначения адьювантной иммунотерапии рекомбинантным ИФН- γ (по Dawson R. с соавт.)

Результаты неконтролируемого испытания Park S.K. с соавт. с участием 8 пациентов с запущенным мультирезистентным к антибиотикам туберкулезом легких не продемонстрировали клинической эффективности терапии рекомбинантным ИФН- γ человека в дозе 2 млн МЕ подкожно трижды в неделю на протяжении 24 нед [160]. Однако данные аналогичного пилотного клинического исследования с участием 8 пациентов с запущенным мультирезистентным к антибиотикам туберкулезом легких показали, что применение рекомбинантного ИФН- γ человека в суточной дозе 1 млн МЕ ежедневно подкожно на протяжении 1 мес и трижды в неделю в последующие 5 мес приводит к устранению микобактерий в мокроте к 3-му месяцу лечения и почти полному рассасыванию очагов поражения паренхимы легких к 5-му месяцу иммунотерапии (рис. 9) [217].

Результаты открытого клинического исследования Condos R. и соавт. указывают, что применение аэрозольного рекомбинантного ИФН- γ человека в суточной дозе 500 мкг трижды в неделю на протяжении 1 мес хорошо переносится и приводит к устранению микобактерий из мокроты и уменьшению размеров полостных очагов поражения при мультирезистентном к антибактериальным химиопрепаратам туберкулезе легких [40]. Koh W.J. с соавт. описали 5 случаев успешного аэрозольного применения ИФН- γ человека в дозе 2 млн МЕ трижды в неделю на протяжении 6 последовательных месяцев как дополнения к стандартной антибактериальной химиотерапии при мультирезистентном туберкулезе легких [105].

В контролируемом клиническом исследовании Ivanov A.K. с соавт. с участием 102 пациентов показано, что комбинированная иммунотерапия при помощи ИФН- α и ИФН- γ человека помогает преодолеть резистентность к стандартным антимикробным химиопрепаратам у ВИЧ-инфицированных пациентов с туберкулезом легких [94].

Метаанализ результатов рандомизированных клинических исследований Gao X.F. с соавт. показывает пользу от применения как аэрозольного, так и системного п/к и в/м рекомбинантного ИФН- γ человека при рефрактерном туберкулезе легких для уменьшения симптомов и улучшения исходов заболевания с замечанием о небольшом количестве проведенных испытаний [69].

Lee J.Y. с соавт. сообщили об излечении от рефрактерного туберкулеза мозга двух пациентов (одного с множественными мозговыми туберкуломами, а другого — с туберкулезным абсцессом головного мозга) после 5-6 месячной иммунотерапии рекомбинантным ИФН- γ человека в дозе 50 мкг/м² поверхности кожи подкожно трижды в неделю. В соответствии с этим [114] Raad I. с соавт. указали на излечение от мультирезистентного туберкулеза мозга у пациента с острым лимфолейкозом после проведения комбинированной иммунотерапии при помощи препаратов ИФН- γ и гранулоцитарного колониестимулирующего фактора человека [170]. Coulter J.B. с соавт. сообщили о полном излечении 12-летней девочки от хронического резистентного к антибактериальным препаратам туберкулезного менингита после 19-месячного курса рекомбинантного ИФН- γ человека в дозе 50 мкг/м² поверхности кожи подкожно трижды в неделю [42].

Атипичные микобактериозы. Данные двойного слепого плацебо-контролируемого рандомизированного клинического исследования Milanés-Virelles M.T. с соавт. продемонстрировали, что добавление рекомбинантного ИФН- γ человека в дозе 1 млн МЕ подкожно ежедневно в течение 1 мес, а затем 3 раза в неделю до 6 мес в качестве адъювантного агента к конвенционной антибактериальной химиотерапии с применением азитромицина, ципрофлоксацина, этамбутола и рифампицина при атипичных пульмональных микобактериозах приводит к более быстрому устранению респираторных клинических симптомов и разрешению очагов поражения паренхимы легких, визуализируемых при радиологических параклинических обследованиях, при благоприятном профиле переносимости (рис. 10) [130].

Sternfeld T. с соавт. сообщили об излечении от рецидивирующей инфекции, вызванной *Mycobacterium avium*, взрослого пациента с идиопатической CD4+-Т-клеточной лимфопенией после назначения препаратов рекомбинантных ИФН- γ и ИЛ-2 человека [213]. Подобные результаты получили после комбинированной иммунотерапии Sekiguchi Y. с соавт. у ВИЧ-инфицированного ребенка, причем, имело место возрастание количества CD4+-Т-лимфоцитов в крови [199]. Исследовательские группы Baerlecken N. с соавт. [24],

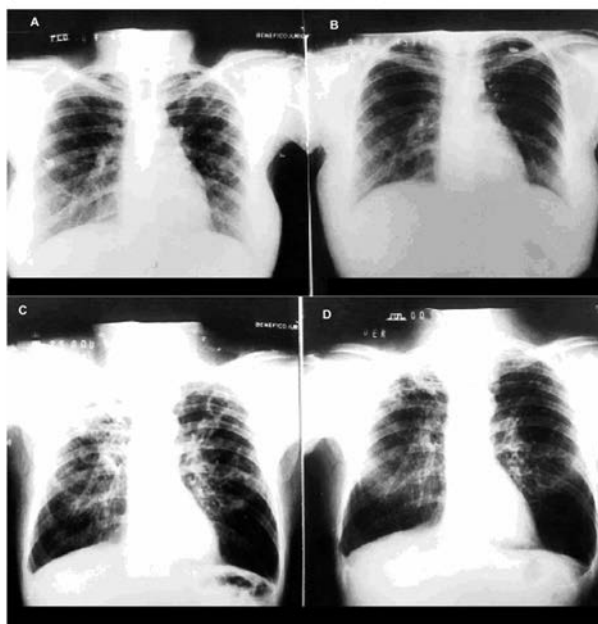


Рис. 9. Улучшение рентгенологической картины у 2 пациентов с мультирезистентным туберкулезом легких после назначения адъювантной иммунотерапии ИФН- γ человека (по Suárez-Méndez R. с соавт.)

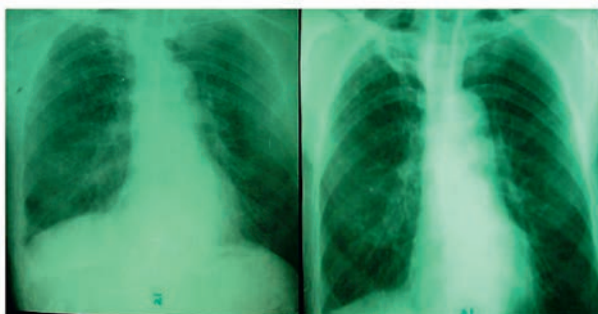


Рис. 10. Улучшение рентгенологической картины при атипичном микобактериозе легких после добавления адъювантной иммунотерапии ИФН- γ (Milanés-Virelles M.T. с соавт.)

Коуа Т. с соавт. [106], Tanaka Y. с соавт. [224] независимо друг от друга сообщили о рецидивирующей мультифокальной инфекции, вызванной *M. avium*, у пациентов с аутоантителами к эндогенному ИФН- γ , что подчеркивает важность системы ИФН- γ в сохранении резистентности к атипичным микробактериям.

Лепра. Согласно результатам небольшого контролируемого клинического исследования Barral-Netto M., короткий курс иммунотерапии при помощи рекомбинантного ИФН- γ человека в дозе 10 млн МЕ в/м на протяжении первых 10 дней с последующим переходом на суточную дозу 2 млн МЕ на протяжении последующих 10 дней как дополнение к комбинированной антибактериальной химиотерапии усиливает микробицидную активность макрофагов и оказывает клинический эффект в краткосрочной перспективе, но не обеспечивает полного выздоровления при лепре [26]. Samraio E.P. с соавт. в контролируемом клиническом испытании показали, что монотерапия рекомбинантным ИФН- γ неэффективна при мультибациллярной лепре, но комбинация этого иммунотерапевтического агента с антимикробными химиопрепаратами приводит к ускоренному подавлению инфекционного процесса по сравнению с использованием только антибиотиков [187]. В клиническом исследовании Bottasso O. с соавт. при изучении гистологических изменений кожи при лепроматозной лепре после трех ежедневных внутрикожных инъекций ИФН- γ в дозе 35 мкг каждая показан инфлюкс Т-лимфоцитов и моноклеарных фагоцитов с большими ядрами, невакуолизированной цитоплазмой и редуцированной лизосомальной активностью в очаги инфекционного поражения [33].

Лейшманиаз. Как показали Sundar S. и соавт. в контролируемом сравнительном клиническом исследовании, 15-дневный курс комбинированной терапии при помощи пентавалентной сурьмы и рекомбинантного ИФН- γ человека способствовал выздоровлению в 49% случаев, а монотерапия сурьмой на протяжении 30 суток — лишь в 36% случаев от висцерального лейшманиаза [220]. В другом рандомизированном контролируемом клиническом исследовании Sundar S. с соавт. продемонстрировали,

что рекомбинантный ИФН- γ как дополнение к химиотерапии ускоряет наступление паразитологического и клинического ответа на лечение, сокращая курс необходимой терапии [219]. Arana B.A. с соавт. в рандомизированном контролируемом клиническом исследовании установили, что добавление рекомбинантного ИФН- γ к меглюмину антимононату ускоряет наступление терапевтического эффекта и повышает общую эффективность лечения при кожном лейшманиазе у людей [19]. Подобный результат получили Squires K.E. с соавт. в контролируемом клиническом исследовании, посвященном висцеральному лейшманиазу [210].

Данные сравнительного клинического испытания Harms G. с соавт. указывают, что пентавалентная сурьма более эффективна в лечении кожного лейшманиаза, чем рекомбинантный ИФН- γ , поэтому этот иммунотерапевтический агент должен использоваться преимущественно не в виде монотерапии, а как дополнение к сурьме в тяжелых случаях паразитарной инвазии [84]. Тем не менее, результаты другого клинического исследования Harms G. и соавт. показали высокую эффективность местной монотерапии рекомбинантным ИФН- γ человека при кожном лейшманиазе у людей, причем, клинический эффект был ассоциирован с признаками усиления иммунного ответа в зонах поражения при изучении гистологических образцов [85].

Лихорадка Q. Neth O.W. с соавт. сообщили об излечении ребенка от антибиотикорезистентного мультифокального остеомиелита, вызванного *Coxiella burnetii*, после назначения иммунотерапии при помощи рекомбинантного ИФН- γ человека [142].

Мелиоидоз. Результаты нескольких клинических исследований указывают, что добавление низкодозовой иммунотерапии при помощи рекомбинантного ИФН- γ к цефтазидиму ускоряет уничтожение *Burkholderia pseudomallei* в инфицированных макрофагах у пациентов с мелиоидозом. Это сокращает размер очага инфекции и предупреждает диссеминацию бактерии в организме человека [104, 168].

Продолжение в следующем номере