

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

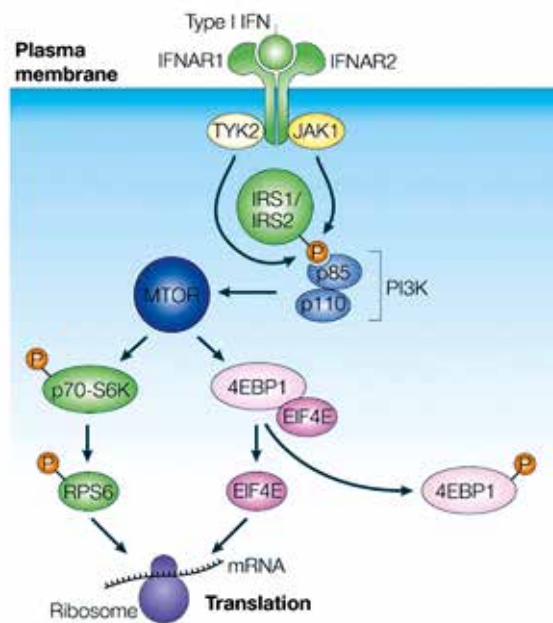


Канд. мед. наук
Д.В. Мальцев

Показания к применению препаратов альфа-интерферонов в клинической практике

Альфа-интерфероны (INF- α) — группа доиммунных цитокинов, продуцируемых конститутивно лейкоцитами и индуцибельно — любыми клетками человеческого организма, получивших название благодаря обеспечению феномена интерференции, то есть затухающего распространения патогена по биологической ткани, при вирусных инфекциях. Относятся к I типу INF человека. На данный момент известно, как минимум, 14 различных молекул INF- α со сходными биологическими свойствами: противовирусной, иммуномодулирующей, противовоспалительной, антитуморозной, радиопротекторной и антипролиферативной активностью. Противовирусный эффект INF- α связан со способностью этих цитокинов блокировать репликацию вирусных нуклеиновых кислот, подавлять процессы транскрипции и трансляции, что затрудняет воспроизведение дочерних популяций вируса в чувствительной клетке (рис. 1). За счет этого достигается прямое виростатическое воздействие. INF- α обладают и некоторыми непрямыми вируцидными свойствами, которые неразрывны с иммуномодулирующей активностью и состоят в уничтожении вирус-инфицированных клеток путем потенциации реакций спонтанной, антителозависимой и специфической иммунной цитотоксичности.

Иммунотропные эффекты INF- α связаны с увеличением функциональной и пролиферативной активности ряда субпопуляций лимфоцитов, включая Т-хелперы 1-го типа, цитотоксические CD8⁺-Т-лимфоциты,



Nature Reviews | Immunology

Рис. 1. Молекулярный каскад, опосредующий подавление процессов трансляции в рибосомах под воздействием INF- α человека

естественные киллеры и естественные киллерные Т-клетки. Если противовирусный и иммуномодулирующий эффекты INF- α проявляются при низких и средних концентрациях этих цитокинов, то антипролиферативный и противоопухолевый – достигают терапевтического уровня в случае высокого содержания таких медиаторов в биологических средах. Эти эффекты обусловлены как прямым угнетающим воздействием INF- α на обмен ДНК и белка в малигнизированных клетках, так и потенциацией специфического антитуморозного клеточного иммунного ответа. Противовоспалительные эффекты INF- α обусловлены активацией регуляторных CD4+CD25+-Т-лимфоцитов и связанной с этим продукцией интерлейкина-10 (IL-10), а антифибротическое воздействие опосредовано индукцией эндогенного INF- γ и ассоциированной с этим супрессией синтеза трансформирующего фактора роста- β (TGF- β) и функции фибробластов.

Таким образом, INF- α характеризуются полимодальными биологическими эффектами, что опосредует широкий спектр показаний к клиническому применению препаратов – при иммунодефицитных заболеваниях, инфекциях, злокачественных новообразованиях, аутоиммунных и аллергических синдромах, иммуновоспалительных и склеротических поражениях.

Разработаны препараты естественных (лейкоцитарных), лимфобластоидных и рекомбинантных INF- α 2a, - α 2b и - α 2c, которые имеют похожие показания к клиническому применению в медицине. Интерферонотерапия используется также в ветеринарии по аналогичным показаниям [185].

Хотя разные препараты INF человека имеют сходный профиль клинической эффективности, результаты отдельных исследований могут указывать на преимущество отдельных формуляров. Так, данные сравнительного клинического испытания Gaeta G.V. с соавт. показали, что препарат естественного INF- α человека может с успехом использоваться при резистентности со стороны хронического вирусного гепатита С к лимфобластоидным и рекомбинантным INF- α человека [85]. В целом, представляется очевидным, что препараты естественных INF- α обладают более выраженной иммуномодулирующей, а рекомбинантных – противовирусной активностью.

Различают низко- (до 1 млн МЕ), средне- (от 1 до 3 млн МЕ) и высокодозовую (более 3 млн МЕ) терапию INF- α у взрослых пациентов. В низких дозах более явно проявляются иммуномодулирующие, в средних – противовирусные, а в высоких – антипролиферативные и противоопухолевые терапевтические эффекты INF- α .

Различают препараты INF- α *короткого действия*, терапевтический эффект которых длится 24–72 ч, и *продолжительные*, или пегилированные, препараты, применяемые 1 раз в неделю (рис. 2). Удлиненный и более равномерный эффект препарата достигается за счет связывания молекул рекомбинантных INF- α 2a или - α 2b с полиэтиленгликолем (наиболее распространенный вариант), пептидом альбумина [195] или пролином [264].

Можно выделить *системную* и *местную интерферонотерапию*. Для топического применения апробированы пери- и внутриочаговый, аппликационный, ингаляционный, интратекальный пути введения препаратов, а также специальные мази и кремы. По динамике используемой дозы INF- α различают *стабиональный, эскалационный и дезэскалационный режимы терапии*. Могут применяться *краткосрочные* (например, при бородавках; 1–2 мес), *среднесрочные* (при вирусных гепатитах; 3–6 мес) и *долгосрочные* (в онкологии; более полугодом) курсы терапии INF- α .

Ниже обсуждаются основные клинические показания к применению препаратов INF- α человека в медицине.

Инфекции

Препараты INF- α более эффективны при инфекциях, вызванных внутриклеточными возбудителями, прежде всего вирусами [53]. Levin S. с соавт. в классическом научном обзоре указывают на целесообразность включения препарата INF- α в схему терапии тяжелых, угрожающих жизни вирусных инфекций [153]. Если ранее флагманом клинического применения препаратов INF- α были вирусные гепатиты, то сегодня в связи с разработкой высокоэффективных антигепатитных химиопрепаратов акценты сместились в сторону герпесвирусных и папилломавирусных инфекций и связанных с ними осложнений.

Вирусные гепатиты

Препараты естественных, лимфобластоидных и рекомбинантных INF- α 2a и - α 2b применяются для лечения хронических вирусных гепатитов В, С и D, что основывается на результатах целого ряда рандомизированных контролируемых клинических исследований, посвященных изучению эффективности как препаратов короткого действия в дозе 3–5 млн МЕ подкожно трижды в неделю [61, 77, 236], так и пегилированных INF- α 2a и - α 2b в дозе 45–90 мкг 1 раз в неделю курсом 3–6 мес [63, 188, 198]. Несколько меньшая доказательная база у препаратов пролонгированного действия, у которых молекула рекомбинантного INF- α человека связана с полипептидом альбумина [198]. Кроме того, имеются результаты ряда контролируемых клинических испытаний, указывающие на пользу от применения INF- α человека при неклассических хронических гепатитах, обусловленных вирусами ТТ и G [124, 149, 169, 181].

Большая доказательная база эффективности и безопасности на долгое время обеспечила место INF- α короткого действия и их пегилированных биосимиляров в первом ряду терапии этих инфекционных заболеваний. Такие иммуномодулирующие агенты могут использоваться в виде монотерапии или в комбинации с противовирусным химиопрепаратом рибавирином. Отмечены некоторые синергичные эффекты рибавирина и INF- α человека. Так, рибавирин потенцирует

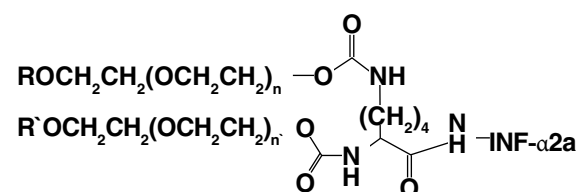


Рис. 2. Вариант пегилирования молекулы рекомбинантного INF- α 2a человека (по Bruggen D. с соавт.)

иммуномодулирующие свойства $\text{INF-}\alpha$, повышая их терапевтическую активность, а последние улучшают переносимость химического противовирусного препарата [279]. Как показали Han H. с соавт. в контролируемом клиническом испытании, повышение температуры тела при применении препаратов $\text{INF-}\alpha$ при хроническом вирусном гепатите С связано со снижением вирусной нагрузки в крови и является благоприятным прогностическим фактором. Полиморфизмы гена IL28B ответственны за интенсивность гриппоподобного синдрома при первичном применении $\text{INF-}\alpha$ (рис. 3) [108].

Dogan U.B. с соавт. в сравнительном клиническом исследовании показали одинаковую клиническую эффективность монотерапии пегилированными $\text{INF-}\alpha 2a$ и $-\alpha 2b$ человека при хроническом вирусном гепатите В у людей, которая составила около 30% случаев [63]. Результаты рандомизированного контролируемого клинического исследования Miquilena-Colina M.E. с соавт. выявили усиление иммунизирующего эффекта

вакцины против гепатита В у пациентов, проходящих процедуры гемодиализа, при проведении адъювантной иммунотерапии препаратом $\text{INF-}\alpha 2b$ человека [179]. Аналогичные результаты получены в контролируемом клиническом исследовании Ozener C. с соавт. [210]. В то же время Simon K. с соавт. в контролируемом клиническом исследовании с участием 50 пациентов с циррозом печени, вызванным вирусом гепатита В, достигли гистологически подтвержденного улучшения в 46,6% случаев после проведения системной иммунотерапии $\text{INF-}\alpha$ человека в дозе 3 млн МЕ трижды в неделю на протяжении 3 мес [253].

Montalto G. с соавт. в рандомизированном контролируемом клиническом исследовании сравнили эффективность и безопасность препаратов естественного, рекомбинантного $\text{INF-}\alpha 2a$ и лимфобластоидного $\text{INF-}\alpha\text{-N}_1$ человека у пациентов с наивным хроническим вирусным гепатитом С. Апробировалась схема иммунотерапии с применением начальной дозы 6 млн МЕ трижды в неделю на протяжении первых 4 мес с последующим переходом на дозу 3 млн МЕ трижды в неделю 8 последующих месяцев подряд. Удельный вес ответчиков был сопоставим в 3 группах наблюдения и составил 50; 46,1 и 41,6% случаев соответственно. Профиль переносимости иммунотерапии был благоприятным у всех апробируемых препаратов $\text{INF-}\alpha$ [182].

Castro F. с соавт. провели сравнительное клиническое исследование с участием 75 пациентов, посвященное изучению эффективности 2 доз препаратов рекомбинантного $\text{INF-}\alpha 2b$ (3 млн и 5 млн МЕ трижды в неделю) при хроническом вирусном гепатите С, показав удельный вес ответчиков на 12-недельный курс иммунотерапии на уровне 31 и 35% случаев соответственно. В связи с отсутствием статистически значимых отличий авторы пришли к выводу о целесообразности использования дозы в 3 млн МЕ [43].

Pérez R. с соавт. в сравнительном контролируемом клиническом исследовании с участием 40 пациентов показали, что препараты $\text{INF-}\alpha$ в дозе 3 млн МЕ подкожно трижды в неделю более эффективны в лечении хронического вирусного гепатита С, чем $\text{INF-}\beta$ в аналогичной дозе [216].

Преодоление резистентности

Результаты рандомизированного контролируемого клинического исследования Bresci G. с соавт. с участием 112 пациентов показали, что проведение повторного курса рекомбинантным $\text{INF-}\alpha$ в двойной дозе эффективно для преодоления резистентности к начальной 6-месячной иммунотерапии различными препаратами $\text{INF-}\alpha$ в дозе 3 млн МЕ подкожно трижды в неделю [32]. Van Thiel D.H. с соавт. в небольшом контролируемом клиническом испытании установили, что преодолеть резистентность к начальной терапии рекомбинантным $\text{INF-}\alpha 2b$ у пациентов с хроническими вирусными гепатитами В и С, ассоциированными с нейтропенией, можно при проведении интерферонотерапии в более высокой дозе (по 5 млн МЕ ежедневно) в сочетании с препаратом рекомбинантного гранулоцитарно-монокитарного колониестимулирующего фактора (GM-CSF) человека в дозе 500 мкг дважды в неделю подкожно [275].

Gaeta G.B. с соавт. в рандомизированном контролируемом клиническом исследовании продемонстрировали, что перевод пациента на иммунотерапию

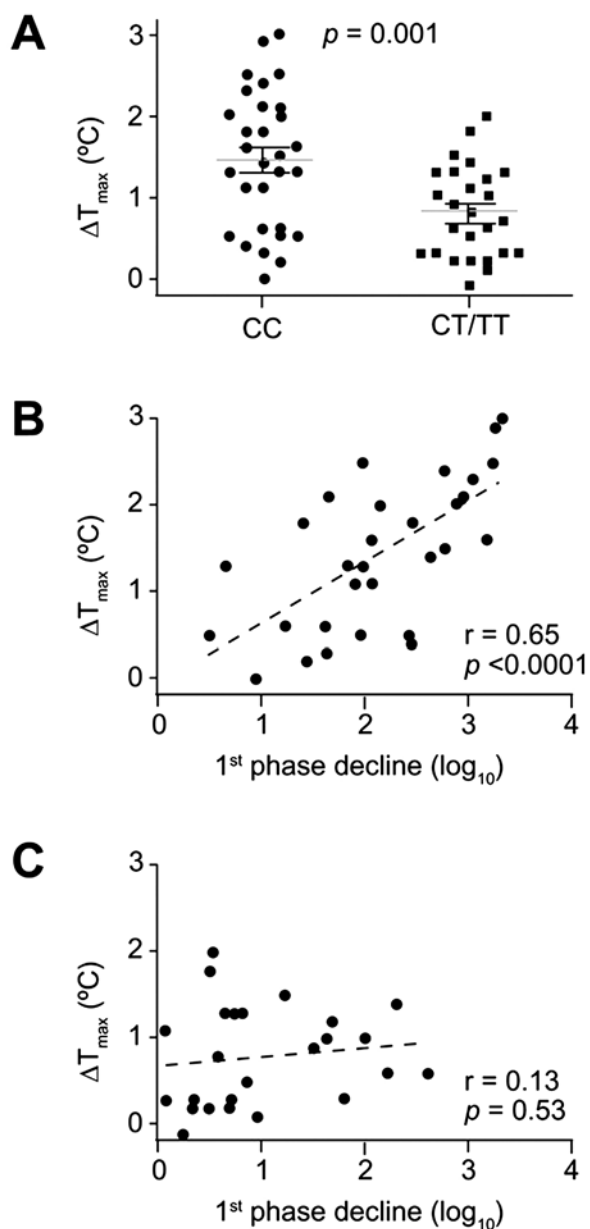


Рис. 3. Связь между интенсивностью гипертермии и полиморфизмом гена IL28B при терапии $\text{INF-}\alpha$ (по Han H. с соавт.)

препаратами естественного INF- α человека в прежней дозе может помочь преодолеть резистентность к начальному курсу лечения рекомбинантными или лимфобластоидными биосимилярами при хроническом вирусном гепатите С у людей [85]. Кроме того, Ciancio A. с соавт. в контролируемом клиническом исследовании установили, что добавление тимозина-1 α к прежней схеме терапии пегилированным рекомбинантным INF- α 2a и рибавирином может также помочь преодолеть резистентность к лечению при хроническом вирусном гепатите С [49].

Современные терапевтические ниши

На данный момент INF- α в значительной степени вытеснены новыми противовирусными препаратами прямого действия, однако они сохраняют за собой некоторые терапевтические ниши, включая не ответивших на химиотерапию, пациентов с циррозом печени [79], гепатоцеллюлярной карциномой [125], почечной недостаточностью, коинфекцию с вирусами ТТ и G [124], лиц, получающих процедуры гемодиализа [137], сочетание с гемофилией, талассемией [163] и другими формами гемолитической анемии, а также иммуносупрессированных пациентов с клеточными иммунодефицитами [158].

Если говорить о не ответивших на химиотерапию, то следует учитывать, что 2-й серотип вируса гепатита С гораздо более чувствителен к рекомбинантному INF- α 2a, чем другие серотипы возбудителя [207].

Floreani A. с соавт. в контролируемом клиническом испытании с участием 365 пациентов с подтвержденным биопсией циррозом печени различной степени тяжести при хроническом вирусном гепатите С показали эффективность и безопасность комбинированной терапии с применением рибавирина и пегилированного INF- α 2a. Установлен также профилактический эффект лечения по отношению к развитию гепатоцеллюлярной карциномы у ответивших [79]. Bruno S. с соавт. в анализе post hoc рандомизированных клинических исследований, охватывающем 1441 пациента, показали эффективность и безопасность 12-недельной терапии рекомбинантным INF- α при циррозе печени, вызванном вирусом гепатита С, ассоциированным с тромбоцитопенией,

причем уровень альбумина плазмы крови (> 35 г/л) и величина балльной оценки по шкале MELD (Model for End Stage Liver Disease; < 10) были предикторами хорошей переносимости лечения [35].

Benvegnù L. с соавт. провели ретроспективный анализ 189 случаев применения препаратов INF- α человека при циррозе печени, обусловленном хроническим вирусным гепатитом С. Показано, что ухудшение симптомов цирроза отмечалось в 7,5% случаев в группе иммунотерапии и в 21,8% случаев в группе контроля ($p < 0,01$). Кроме того, гепатоцеллюлярная карцинома развилась в 5,6% случаев в группе иммунотерапии и в 26,7% случаев у лиц, не принимающих лечение ($p < 0,01$). Также показано уменьшение количества случаев смерти в группе INF- α (3,4% против 19,8%; $p < 0,005$) [25]. Yoshiji H. с соавт. в контролируемом клиническом исследовании продемонстрировали, что препарат естественного INF- α усиливает антифибротический эффект ингибитора ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) при циррозе печени, обусловленном вирусным гепатитом С (рис. 4) [289].

Jeong S. с соавт. в контролируемом клиническом исследовании показали эффективность поддерживающей интермиттирующей иммунотерапии естественным INF- α человека в дозе 3 млн МЕ подкожно трижды в неделю при лечении компенсированного цирроза печени после курса лечения гепатоцеллюлярной карциномы, ассоциированной с вирусным гепатитом С [125]. Mazzella G. с соавт. в контролируемом клиническом исследовании с участием 347 пациентов с вирус-индуцированным циррозом печени продемонстрировали способность иммунотерапии INF- α оказывать профилактическое воздействие в отношении развития гепатоцеллюлярной карциномы [170].

Результаты недавнего испанского клинического исследования ВОС HIV-HCV с участием 102 пациентов показали, что комбинированная терапия при помощи боцепревира и пегилированного INF- α /рибавирина эффективна в 67% случаев у ВИЧ-инфицированных лиц, страдающих хроническим вирусным гепатитом С, вызванным вирусом 1-го генотипа и не ответивших надлежащим образом на первый курс лечения. Наличие цирроза печени несколько снижает ответ на апробируемую комбинированную терапию (успех лишь в 51% случаев) [147].

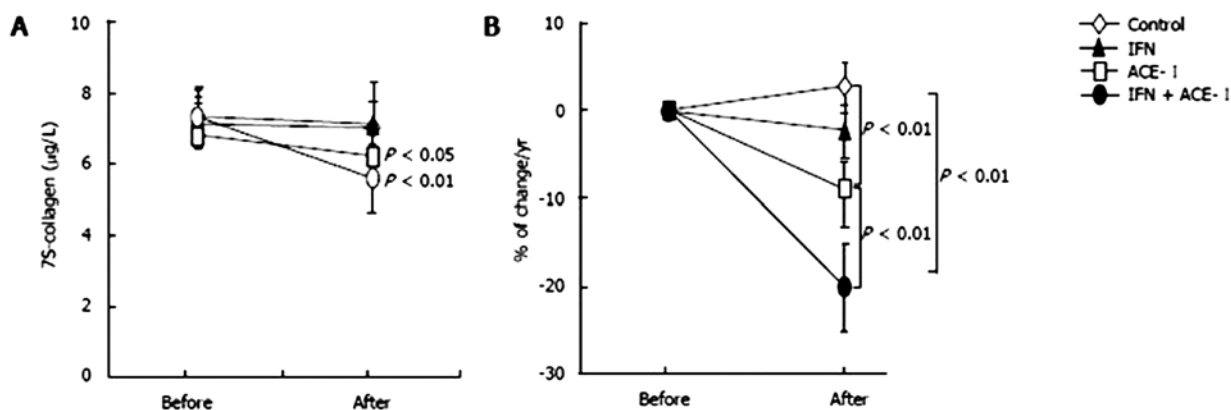


Рис. 4. Усиление антифибротического эффекта иАПФ под воздействием INF- (по изменению сыывороточной концентрации коллагенов 7–8-го типов) при резистентном вирусном гепатите С (Yoshiji H. с соавт.)

Lee С.М. с соавт. в плацебо-контролируемом рандомизированном клиническом исследовании с участием 169 пациентов показали, что пероральная иммунотерапия INF- α в дозе 500 МЕ в сутки снижает риск рецидива хронического гепатита С, вызванного вирусом генотипа 1b, после успешного курса системной иммунотерапии пегилированным INF- α с быстрым восстановлением количества тромбоцитов в крови [150].

Muir A.J. с соавт. в рандомизированном контролируемом мультицентровом клиническом исследовании показали одинаковую эффективность препаратов пегилированных INF- λ 1a и - α 2a человека в комбинации с рибавирином на протяжении 24 нед (при генотипах 2, 3) или 48 нед (при генотипах 1, 4) у пациентов с наивным хроническим вирусным гепатитом С, однако количество экстрапеченочных побочных эффектов было меньше именно в группе INF- λ [188].

Папилломавирусные инфекции

Папилломавирусы человека высокочувствительны к препаратам INF- α . Иммунотерапия эффективна при различных формах папилломавирусной инфекции с поражением кожи и слизистых оболочек, а также при индуцированных осложнениях — дисплазии шейки матки, внутриэпителиальных конъюнктивальных и цервикальных неоплазиях, сквамозных карциномах кожи.

Pluzhnikov M.S. с соавт. в контролируемом клиническом исследовании с участием 41 пациента с рецидивирующим респираторным папилломатозом продемонстрировали эффективность местной иммунотерапии при помощи рекомбинантного INF- α , введенного в виде аэрозоля ингаляционно, как в виде монотерапии, так и в комбинации с хирургическим вмешательством. Эффективность монотерапии составила 45,5% случаев, поэтому почти половина пациентов избежала оперативного вмешательства [217]. Gerein V. с соавт. доложили о результатах мультицентрового исследования с участием 45 пациентов с респираторным папилломатозом, посвященного изучению эффективности долгосрочной иммунотерапии INF- α в дозе 3 млн МЕ/м² поверхности тела трижды в неделю подкожно. Эффективность иммунотерапии при инфекции, вызванной папилломавирусом 6-го типа, составила 64% случаев, тогда как при 11-м типе вируса, — лишь 14% случаев [92].

Bernasconi F. с соавт. в рандомизированном контролируемом клиническом исследовании с участием 94 пациентов с генитальными кондиломами показали ответ на иммунотерапию рекомбинантным INF- α 2a в дозе 3 млн МЕ через день на протяжении 4 нед на уровне 76,5% случаев. Эффективность INF- α была сравнима с таковой у INF- β , однако отмечалось больше побочных эффектов, преимущественно гриппоподобного синдрома (31% против 14,8% случаев) [27]. Semprini A.E. с соавт. в контролируемом сравнительном клиническом исследовании продемонстрировали высокую эффективность системной иммунотерапии рекомбинантным INF- α 2b при генитальном папилломатозе у людей, причем достигнутая ремиссия была более стойкой и продолжительной у пациентов, не инфицированных ВИЧ, по сравнению с ВИЧ-инфицированными лицами [245].

Reichman R.C. с соавт. в сравнительном плацебо-контролируемом клиническом исследовании с участием 75 пациентов с *condyloma acuminatum* показали эффективность интерферонотерапии в 45% случаев, тогда как

в группе плацебо — лишь в 22% случаев. Естественно, рекомбинантные INF- α 2b и INF- β человека использовались в дозе 1 млн МЕ местно трижды в неделю на протяжении 4 последовательных недель, продемонстрировав одинаковую клиническую эффективность [226]. Reichel R.P. с соавт. в сравнительном рандомизированном контролируемом клиническом исследовании установили одинаковую эффективность препаратов рекомбинантных INF- α 2c и INF- γ при *condyloma acuminatum* у людей [225].

Aksakal A.B. с соавт. в клиническом исследовании с участием 53 пациентов показали эффективность однократной подкожной инъекции препарата INF- α человека при *verruca plantaris* у людей. Bergman B. соавт. сообщили о пользе применения рекомбинантного INF- α 2a человека при *verrucae vulgaris* [5].

Kent H.L. с соавт. добились клинического ответа у 6 из 8 пациентов с папилломавирусным вестибулярным аденитом после 1-месячной местной иммунотерапии препаратом INF- α человека в дозе 1 млн МЕ трижды в неделю [135]. Bornstein J., Abramovici H. провели сравнительное рандомизированное клиническое исследование, в котором показали одинаковую клиническую эффективность комбинированного лечения при помощи субтотальной перинеопластики и INF- α по сравнению с более травматичной тотальной перинеопластикой без иммунотерапии при вульварном вестибулите [31]. Marinoff S.C. с соавт. продемонстрировали благоприятное соотношение стоимость/эффективность при интерферонотерапии вульварного вестибулита у людей [167].

Larsen J. с соавт. в сравнительном клиническом исследовании продемонстрировали преимущества в эффективности (70% против 16% случаев) при хронической вульводинии, ассоциированной с кейлоцитозом, при проведении местной иммунотерапии препаратом INF- α в дозе 5 млн МЕ трижды в неделю на протяжении 3 последовательных недель по сравнению с 8-недельным курсом системной интерферонотерапии в дозе 3 млн МЕ трижды в неделю [148].

Gostout B.S. с соавт. в рандомизированном контролируемом клиническом исследовании установили эффективность иммунотерапии INF- α при дисплазии шейки матки [102]. Reichel R. с соавт. в контролируемом сравнительном клиническом исследовании показали сходную клиническую эффективность рекомбинантных INF- α 2c и INF- γ человека при цервикальной дисплазии, ассоциированной с папилломавирусной инфекцией [224].

Michelin M.A. с соавт. в клиническом исследовании с участием 17 пациентов с интраэпителиальной неоплазией шейки матки показали, что регресс опухоли при проведении системной иммунотерапии пегилированным INF- α человека был связан с нарастанием количества CD4⁺-Т-лимфоцитов в периферической крови и слизистой оболочке в месте поражения, а также с возрастанием сывороточной концентрации INF- γ , что указывало на Th1-отклонение иммунного ответа (рис. 5) [177].

Результаты проспективного контролируемого клинического исследования Dunham A.M. с соавт. с участием 16 пациентов указывают на клиническую эффективность периочагового введения препарата INF- α человека при внутриэпителиальных неоплазиях шейки матки, ассоциированных с папилломавирусными

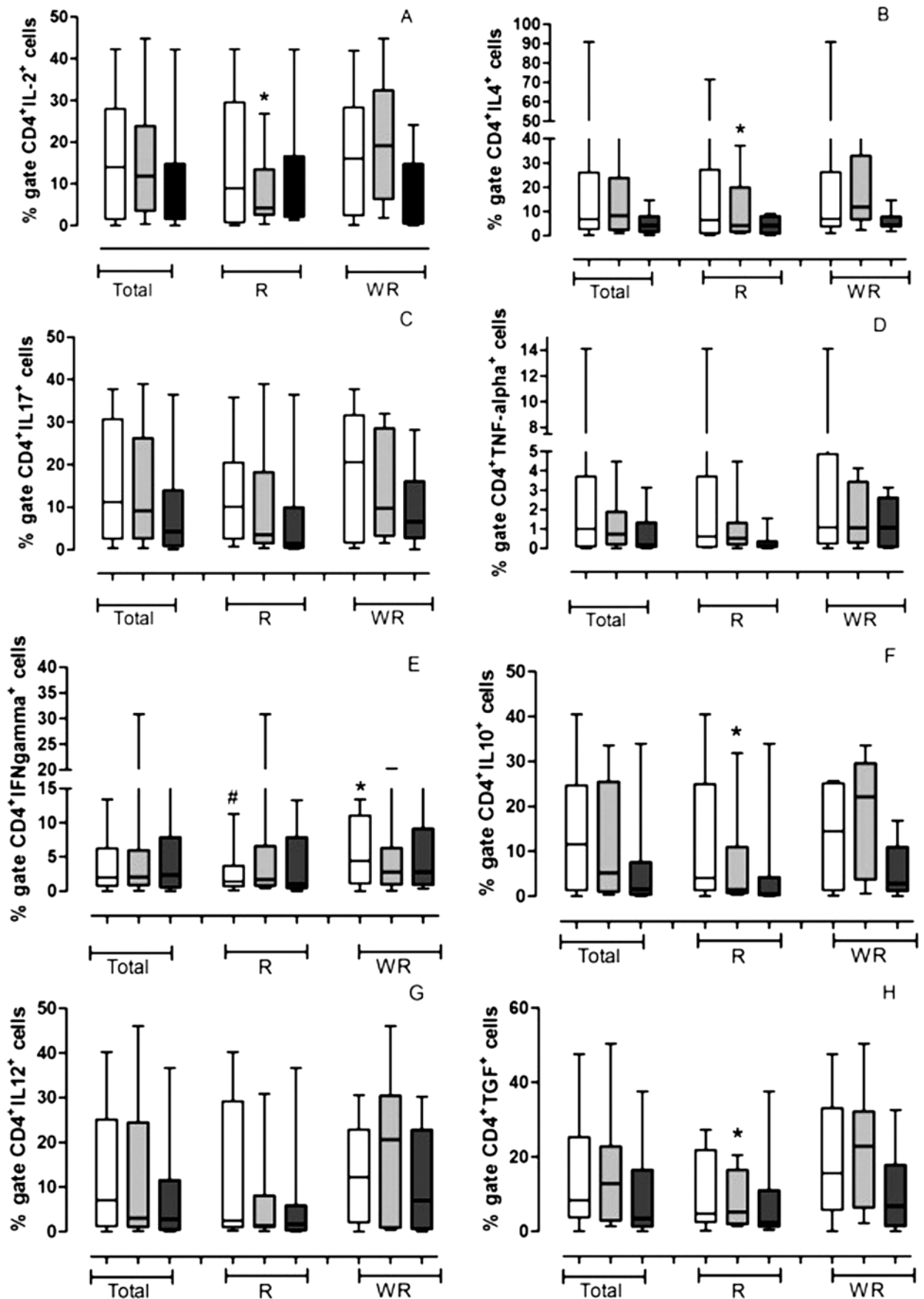


Рис. 5. Повышение содержания интрамукозальных Т-лимфоцитов во время терапии
 INF- α цервикальных интраэпителиальных неоплазий, ассоциированных с папилломавирусными инфекциями
 (по Michelin M.A. с соавт.)

инфекциями [65]. García-Milián R. с соавт. показали снижение экспрессии мРНК вируса папилломы 16-го типа у пациентов с инвазивной цервикальной карциномой после топической иммунотерапии препаратом INF- α [89]. Результаты контролируемого клинического исследования Ramos M.C. с соавт. указывают на эффективность местной внутриочаговой иммунотерапии рекомбинантным INF- α 2b человека при внутриэпителиальных неоплазиях шейки матки, ассоциированных с папилломавирусной инфекцией, в 60% случаев. Клинический эффект был связан с индукцией Th1-девиации иммунного ответа с возрастанием концентраций INF- γ , IL-2 и фактора некроза опухоли- α (TNF- α). У курильщиков преобладал Th2-профиль, что часто обуславливало устойчивость к интерферонотерапии [222].

Muñoz de Escalona Rojas J.E. с соавт. в клиническом исследовании с участием 22 пациентов с конъюнктивальной интраэпителиальной неоплазией продемонстрировали эффективность и безопасность местной иммунотерапии рекомбинантным INF- α 2b (1 млн МЕ /мл 4 раза в день 1 сутки) [189].

Герпесвирусные инфекции

Препараты естественных, лимфобластоидных и рекомбинантных INF- α человека продемонстрировали клиническую эффективность при реактивированных инфекциях, вызванных всеми известными ныне видами герпесвирусов, однако наибольшая текущая доказательная база принадлежит именно α -герпесвирусным инфекциям.

Вирусы простого герпеса

Jin X.Y. в двойном слепом плацебо-контролируемом мультицентровом клиническом исследовании с участием 100 пациентов установил эффективность топической иммунотерапии рекомбинантным INF- α человека при герпесвирусном кератите у людей в 82% случаев [126]. Meurs P.J. с соавт. в небольшом двойном слепом плацебо-контролируемом рандомизированном клиническом исследовании показали ускорение заживления язв роговицы при добавлении к стандартной терапии ацикловиром местного лечения рекомбинантным INF- α при герпесвирусном дендритическом кератите у людей [175]. Gillies M.C. с соавт. в двойном слепом рандомизированном плацебо-контролируемом клиническом исследовании с участием 31 пациента продемонстрировали, что проведение топической иммунотерапии при помощи крема, содержащего рекомбинантный INF- α 2b человека, после проведения лазерной кератэктомии улучшает результаты операции, ускоряет темпы заживления роговицы и восстановления зрения [96].

В двойном слепом рандомизированном плацебо-контролируемом клиническом исследовании, осуществленном Alesci M. с соавт., продемонстрирована эффективность человеческого лейкоцитарного INF- α естественного происхождения в виде локальных аппликаций при диссеминированном кожном герпесе HSV-1-этиологии. Такая терапия по сравнению с плацебо ускоряла заживление ран на 25–42%, причем эффект был более выраженным при назначении лечения в первые 2–3 дня после появления высыпаний [7]. В соответствии с этим, в мультицентровом двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании Crespi H. с соавт. также показали пользу местного использования лейкоцитарного INF- α в дозе 7 000 МЕ/г у пациентов с генитальным (n=34) и орофациальным (n=32) простым

герпесом по сравнению с карбоваксом, который позиционировался как плацебо. Продемонстрировано быстрое устранение боли (p<0,05), покраснения (p<0,01), парестезий (p<0,001) и ускорение заживления везикул у пациентов из группы интерферона [52].

Результаты двойного слепого рандомизированного плацебо-контролируемого клинического исследования Mendelson J. с соавт. указывают на ускорение заживления эпителия половых органов и уменьшение срока выделения вируса при часто рецидивирующем генитальном герпесе при проведении системной иммунотерапии рекомбинантным INF- α в начальной дозе 5 млн МЕ подкожно ежедневно на протяжении 5 дней с последующим переходом на режим поддерживающего лечения в дозе 1 млн МЕ подкожно трижды в неделю сроком 3 мес. Также продемонстрировано уменьшение количества рецидивов инфекции после прекращения курса иммунотерапии по сравнению с периодом до лечения [171].

Результаты двойного слепого плацебо-контролируемого рандомизированного клинического исследования Kuhls T.L. с соавт. с участием 76 пациентов показали способность рекомбинантного INF- α в дозе 3 млн МЕ подкожно трижды в неделю на протяжении 12 последовательных недель снижать частоту и тяжесть рецидивов генитального герпеса у пациентов с частыми обострениями инфекции [142]. Scalvenzi M. с соавт. в двойном слепом плацебо-контролируемом рандомизированном клиническом исследовании с участием 40 пациентов показали, что пероральная иммунотерапия естественным INF- α человека в дозе 150 МЕ дважды/трижды в сутки на протяжении 10 последовательных дней приводит к быстрому устранению высыпаний при генитальном и лабиальном герпесе, вызванном вирусами простого герпеса 1-го и 2-го типов, с профилактикой возможных осложнений и благоприятным профилем безопасности [236].

Friedman-Kien A.E. с соавт. в двойном слепом плацебо-контролируемом рандомизированном клиническом исследовании с участием 128 пациентов показали, что топическая иммунотерапия кремом, содержащим 10^5 МЕ рекомбинантного INF- α и ноноксинол-9, курсом в 5 последовательных дней приводит к ускорению заживления поражений слизистой оболочки, уменьшению зуда и сокращению времени выделения вируса при тяжелых рецидивах генитального герпеса у людей [82]. Результаты другого двойного слепого плацебо-контролируемого рандомизированного клинического исследования, проведенного Sacks S.L. с соавт., показали способность топической терапии рекомбинантным INF- α человека сокращать длительность и уменьшать тяжесть рецидива генитального герпеса. Крем с высокой дозой INF- α (10^6 МЕ) оказался более эффективным, чем низкодозовый формуляр (10^3 МЕ). Кроме того, иммунотерапия оказывала более выраженный клинический эффект у мужчин по сравнению с пациентами женского пола [235].

Ghyka G. с соавт. в плацебо-контролируемом клиническом исследовании сравнили эффективность аппликаций препаратов рекомбинантного INF- α 2a в дозе 20 тыс. МЕ/г и биосимиляра естественного происхождения в эквивалентной дозе 10 тыс. МЕ/г при герпетической инфекции кожи, слизистых оболочек ротовой полости и половых путей. Показано почти одинаковое

терапевтическое воздействие обоих препаратов на длительность и тяжесть рецидива инфекции и риск бактериальных осложнений [95].

Вирус варицелла зостер

Kuznetsov V.P. с соавт. в небольшом контролируемом клиническом исследовании установили, что иммуноterapia при помощи естественного INF человека у пациентов с тяжелой ветряной оспой снижает тяжесть заболевания, ускоряет нормализацию температуры тела и способствует быстрому устранению высыпаний на коже и слизистых оболочках [146]. Naoum C. с соавт. в контролируемом клиническом исследовании показали пользу от применения препарата рекомбинантного INF- α 2а человека при опоясывающем герпесе у людей [193].

Winston D.J. с соавт. провели мультицентровое двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование, посвященное оценке эффективности терапии рекомбинантным INF- α 2а опоясывающего герпеса у иммуносупрессированных пациентов, страдающих раком. Диссеминация инфекции отмечалась у 14 из 24 пациентов из группы плацебо и только у 4 из 24 группы INF ($p=0,003$), что позволило утверждать о модифицирующем влиянии лечения на течение инфекционного процесса [280]. Merigan T.C. с соавт. показали пользу от использования кратковременного курса INF- α на протяжении 7 суток при опоясывающем герпесе у пациентов, больных раком, в небольшом двойном слепом плацебо-контролируемом клиническом исследовании. Показано уменьшение площади высыпаний, предупреждение развития постгерпетической невралгии или смягчение течения этого осложнения [172].

Вирус Эпштейна–Барр (EBV)

Wu Y. с соавт. в контролируемом клиническом исследовании с участием 31 пациента установили, что 7-дневный курс системной иммуноtherapy INF- α в дозе 1 млн МЕ снижает вирусную нагрузку и укорачивает длительность заболевания при инфекционном мононуклеозе у людей [283]. Контролируемое клиническое исследование Мирошниковой М.И. показало пользу от применения комбинированной иммуноtherapy рекомбинантным INF- α 2b и иммуноглобулином при хронической активной EBV-инфекции с гипертрофией структур лимфоузловатого кольца у детей [2]. Результаты контролируемого клинического исследования Maltsev D.V. с участием 120 пациентов продемонстрировали снижение вирусной нагрузки и ускорение устранения ощущения слабости и признаков лимфолиферации при хронической активной EBV-инфекции, проявляющейся в виде синдрома хронической усталости и иммунной дисфункции, при добавлении к валацикловиру препарата рекомбинантного INF- α 2b в дозе 3 млн МЕ внутримышечно трижды в неделю курсом 1–2 мес [164].

Цитомегаловирус (CMV)

Chen Y. с соавт. в рандомизированном контролируемом клиническом испытании с участием 57 младенцев показали, что иммуноterapia с применением INF- α в дозе 1 млн МЕ подкожно на протяжении 10 последовательных дней эффективна при CMV-гепатите. Выздоровление через 1 и 2 мес после лечения составило 43,0 и 90,0% случаев в группе иммуноtherapy и лишь 18,5 и 48,0% случаев соответственно в группе контроля [47]. Hirsch M.S. с соавт. в двойном слепом

плацебо-контролируемом клиническом исследовании с участием 42 пациентов показали профилактический эффект системной иммуноtherapy INF- α в дозе 3 млн МЕ внутримышечно трижды в неделю на протяжении 6 последовательных недель, а затем по 3 млн МЕ дважды в неделю еще 8 нед по отношению к реактивации CMV у реципиентов аlogenной почки [115].

Lui S.F. с соавт. осуществили двойное слепое плацебо-контролируемое клиническое исследование эффективности профилактики CMV-инфекции у пациентов после трансплантации почки. Лимфобластоидный INF- α назначали в дозе 3 млн МЕ подкожно трижды в неделю 6 нед, а затем дважды в неделю еще 8 нед. Во время терапии INF частота экскреции CMV была ниже в группе препарата (28% против 50%; $p=0,065$), отмечалось достоверное сокращение эпизодов реактивации вируса (9% против 56%). За весь период наблюдения в группе терапии отмечалось отсроченное начало экскреции вируса (с $8,2\pm 0,8$ до $20,9\pm 5,5$ нед; $p=0,04$), а ее длительность была редуцирована (с $29,4\pm 5,7$ до $11,1\pm 3,1$ нед; $p=0,008$). Особенно эффективным было лечение у сероположительных лиц, получивших почку от серонегативных доноров [159, 160].

Tageeva T.G. с соавт. продемонстрировали эффективность профилактики рекомбинантным INF- α CMV-и HHV-1-поражений (герпесвирус человека 1-го типа) плода у беременных с активной инфекцией в третьем триместре ($n=52$). Кроме того, у новорожденных из группы иммуноtherapy отмечались лучшие показатели клеточного иммунитета и более высокая продукция INF- α и INF- γ .

Эти результаты противоречат распространенному, однако ошибочному мнению, что интерферонотерапия угнетает синтез эндогенных INF в организме человека [282].

Вирусы герпеса 6-го и 7-го типов

Результаты несколько контролируемых клинических исследований показали пользу применения рекомбинантного INF- α 2b человека в дозе 3 млн МЕ подкожно трижды в неделю на ночь в комбинации с валацикловиrom при лечении реактивированных инфекций, вызванных близкородственными вирусами герпеса 6-го и 7-го типов [1, 3, 4].

Вирус герпеса 8-го типа

Groortman J.E. с соавт. в рандомизированном контролируемом клиническом исследовании добились ремиссии саркомы Капоши HHV-8-этиологии у 6 из 20 пациентов с ВИЧ-инфекцией за счет применения препарата INF- α человека [104].

Подострый склерозирующий панэнцефалит

Препараты INF- α , преимущественно в комбинации с инозином пранобексом, продемонстрировали эффективность при тяжелых неврологических осложнениях кори. Audin O.F. с соавт. в контролируемом клиническом исследовании с участием 32 пациентов установили, что комбинированное лечение при помощи рекомбинантного INF- α 2а человека в дозе 10 МЕ/м² поверхности тела подкожно трижды в неделю изопринозином в дозе 100 мг/кг/сутки и ламивудином в дозе 10 мг/кг/сутки на протяжении 6 мес уменьшает количество обострений и удлиняет жизнь пациентов с подострым склерозирующим панэнцефалитом

по сравнению со стратегией невмешательства [18]. Gokcil Z. с соавт. сообщили о 8 случаях подострого склерозирующего панэнцефалита у взрослых пациентов с положительным ответом на комбинированную терапию пероральным изопринозином и интравентрикулярным INF- α человека [98]. Cianchetti C. с соавт. также установили более выраженную клиническую эффективность при интравентрикулярном введении препарата INF- α по сравнению с системной иммунотерапией [48].

Anlar B. с соавт. в клиническом исследовании с участием 22 пациентов показали, что добавление интравентрикулярных введений препарата INF- α к пероральной терапии изопринозином было критически важным для достижения медикаментозно-индуцированной ремиссии подострого склерозирующего панэнцефалита, длительность которой колебалась от 6 до 90 мес [14]. Тем не менее, Oshiro S. с соавт. сообщили о 5 случаях неэффективного применения интравентрикулярных инъекций INF- α и пероральной терапии инозин пранобексом при подостром склерозирующем панэнцефалите [208]. Результаты международного мультицентрового рандомизированного контролируемого клинического исследования с участием 67 пациентов, проведенного Gascon G.G. с соавт., показали эффективность на уровне 35% случаев при применении комбинированной терапии пероральным изопринозином и интравентрикулярным INF- α при подостром склерозирующем панэнцефалите у людей [91].

Энтеровирусные инфекции

Huang X. с соавт. в недавнем двойном слепом плацебо-контролируемом рандомизированном клиническом исследовании показали способность системной и ингаляционной иммунотерапии рекомбинантным INF- α 2b человека уменьшать длительность и тяжесть болезни, ускорять заживление поражений кожи и слизистой оболочки, уменьшать срок выделения вируса при энтеровирусной инфекции у детей, проявляющейся в виде синдрома «кисть, стопа, ротовая полость» [118]. Lin H. с соавт. в плацебо-контролируемом рандомизированном клиническом исследовании с участием 400 пациентов показали, что топическая иммунотерапия при помощи спрея, содержащего INF- α человека, приводит к ускоренному заживлению эрозий и язв слизистых оболочек и поражений кожи при синдроме «кисть, стопа, ротовая полость» энтеровирусной этиологии [155].

Инфекция, вызванная Т-лимфоцитарным вирусом

Поскольку не существует специфических химиопрепаратов, INF- α являются единственным этиотропным методом лечения инфекции, вызванной Т-лимфоцитарным вирусом человека. Nakagawa M. с соавт. в ретроспективном анализе, охватывающем истории болезни 200 пациентов, показали эффективность системной и ингаляционной иммунотерапии при помощи препаратов INF- α при миелопатии, вызванной человеческим Т-лимфоцитарным вирусом I типа [191]. Saito M. с соавт. в клиническом исследовании с участием 26 пациентов с миелопатией, вызванной человеческим Т-лимфоцитарным вирусом, продемонстрировали клиническую эффективность препарата INF- α человека, причем устранение вирусных частиц из ликвора коррелировало с возрастанием количества эффекторных Т-лимфоцитов с фенотипом CD45RA(+) CD27(-) CD8(high+) [237]. Yamasaki K. с соавт. излечили от миелопатии, индуцированной человеческим

Т-лимфоцитарным вирусом, 5 из 7 пациентов при помощи иммунотерапии препаратом INF- α человека в начальной дозе 6 млн МЕ ежедневно на протяжении 2 нед с последующим переходом на режим поддерживающего лечения в аналогичной суточной дозе трижды в неделю курсом 22 нед. Клинический эффект интерферонотерапии был ассоциирован с возрастанием количества цитотоксических CD8+DR+Т-лимфоцитов и концентрации растворимого рецептора к IL-2 [286].

Izumo S. с соавт. в двойном слепом плацебо-контролируемом рандомизированном клиническом исследовании с участием 48 пациентов показали, что иммунотерапия препаратом естественного INF- α человека в ежедневной дозе 3 млн МЕ на протяжении 4 последовательных недель является наиболее эффективной по сравнению с дозами 0,3 и 1 млн МЕ при миелопатии, вызванной человеческим Т-лимфоцитарным вирусом [122]. Rafatpanah H. с соавт. в контролируемом клиническом исследовании с участием 49 пациентов выявили эффективность иммунотерапии рекомбинантным INF- α 2b человека в дозе 3 млн МЕ подкожно ежедневно на протяжении 1 мес, трижды в неделю во 2–3-й месяц, дважды в неделю во время 4–5-го месяца и 1 раз в неделю 6-й месяц курса при миелопатии, ассоциированной с человеческим Т-лимфоцитарным вирусом [220]. Kuroda Y. с соавт. в контролируемом клиническом исследовании продемонстрировали эффективность системной иммунотерапии INF- α в дозе 3 млн МЕ внутримышечно ежедневно на протяжении 28 дней при прогрессирующей, прогностически неблагоприятной миелопатии, вызванной Т-лимфоцитарным вирусом человека, в 80% случаев [144].

ВИЧ-инфекция

Rivero J. с соавт. в рандомизированном контролируемом клиническом исследовании с участием 162 пациентов показали способность долгосрочной иммунотерапии при помощи рекомбинантного INF- α 2b человека в дозе 3 млн МЕ трижды в неделю подкожно удлинять промежуток времени до наступления СПИДа у асимптомных ВИЧ-инфицированных лиц и повышать выживаемость пациентов [228]. Azzoni L. с соавт. в рандомизированном контролируемом клиническом исследовании 2013 г. с участием 23 пациентов продемонстрировали клиническую эффективность монотерапии пегилированным INF- α 2a человека в 45% случаев при инфекции, вызванной вирусом иммунодефицита 1-го типа [19]. Manion M. с соавт. в небольшом исследовании установили, что препарат INF- α усиливает экспрессию активационных маркеров CD38 и HLA DR на цитотоксических CD8+Т-лимфоцитах у пациентов с ВИЧ, с чем связана клиническая эффективность интерферонотерапии (рис. 6) [165]. Hatzakis A. с соавт. в небольшом контролируемом клиническом исследовании продемонстрировали способность монотерапии INF- α в дозе 5 млн МЕ подкожно на протяжении 32 последовательных дней подавлять репликацию вируса при наивной ВИЧ-инфекции у людей [111].

Marroni M. с соавт. в двойном слепом плацебо-контролируемом рандомизированном клиническом исследовании продемонстрировали, что препараты INF- α человека в дозе 3 млн МЕ подкожно трижды в неделю курсом 1 мес эффективны в устранении ВИЧ-индуцированной, резистентной к зидовудину тромбцитопении у людей [168]. Northfelt D.W. с соавт.

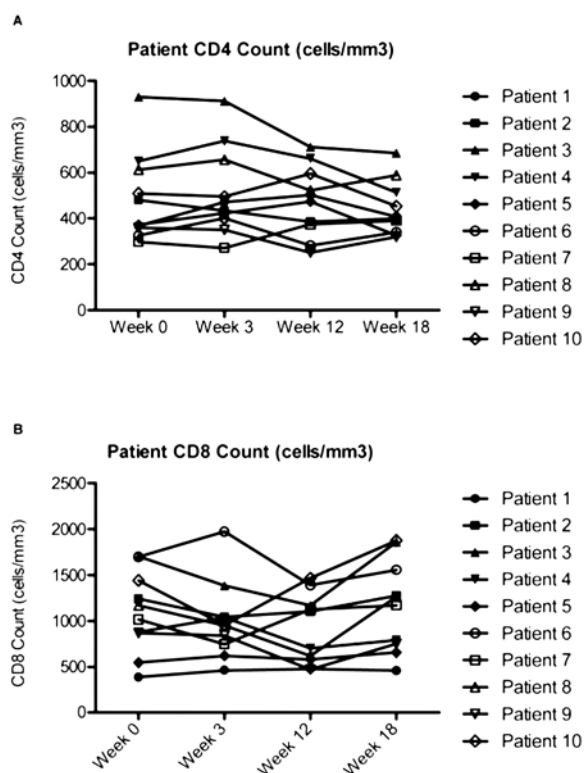


Рис. 6. Увеличение количества цитотоксических CD8⁺-Т-лимфоцитов у пациентов с ВИЧ под влиянием INF- α (Manion M. с соавт.)

показали эффективность продолжительной (16-недельной) иммунотерапии рекомбинантным INF- α 2b человека подкожно трижды в неделю при ВИЧ-ассоциированной иммунной тромбоцитопенической пурпуре у людей [200]. Jordan W.C. доложил об эффективности интерферонотерапии при лечении и предупреждении рецидивов гингивита и афтозного стоматита у ВИЧ-инфицированных пациентов [128].

Nelson M.R. с соавт. сообщили о результатах лечения рецидивирующего *molluscum contagiosum* у 30 ВИЧ-инфицированных пациентов. Применяли местную иммунотерапию препаратом INF- α человека в дозе 1 млн МЕ 1 раз в неделю на протяжении 4 последовательных недель. Полное устранение *molluscum contagiosum* достигли в 11 случаях. Еще у 18 пациентов отмечалось уменьшение очага поражения кожи как минимум на 50% [196].

Профилактика гриппа и ОРВИ

Результаты двойного слепого плацебо-контролируемого клинического исследования с участием 200 пациентов, проведенного Bennett A.L. с соавт., указывают на снижение тяжести эпизодов пандемического гриппа при проведении профилактического курса низкодозовой пероральной иммунотерапии INF- α . Частота случаев гриппа снизилась только в подгруппе пациентов, вакцинированных от сезонного гриппа [24]. Gao L. с соавт. в рандомизированном контролируемом клиническом исследовании продемонстрировали профилактический эффект низкодозовой иммунотерапии препаратом рекомбинантного INF- α 2b человека в виде назального спрея по отношению к инфекциям, вызванным вирусами гриппа А и В, аденовирусами В-типа, вирусами парагриппа 1–3, но не респираторно-синцитиальным вирусом [88]. Тем не менее, результаты двойного слепого плацебо-контролируемого

рандомизированного клинического исследования Sung R.Y. с соавт. с участием 52 младенцев показали уменьшение тяжести симптомов острой инфекции, вызванной респираторно-синцитиальным вирусом, при проведении 3-дневной иммунотерапии препаратом INF- α человека в дозе 50 тыс. МЕ/кг/сутки внутримышечно [260].

Monto A.S. с соавт. продемонстрировали неэффективность постконтактной профилактики риновирусной инфекции при помощи интраназальной иммунотерапии рекомбинантным альфа INF- α 2b человека, что указывает на необходимость своевременного назначения этого иммунотерапевтического агента для предупреждения ОРВИ [183]. В соответствии с этим, Monto A.S. с соавт. в плацебо-контролируемом клиническом исследовании с участием 400 пациентов показали профилактический эффект на уровне 76% случаев интраназальной иммунотерапии препаратом INF- α 2b в дозе 1,5 млн МЕ дважды в день на протяжении 1 мес по отношению к риновирусной инфекции при начале профилактики до момента заражения [184]. Тем не менее, результаты плацебо-контролируемого рандомизированного клинического исследования Herzog C. с соавт. с участием 587 пациентов не продемонстрировали пользы от применения интраназальной иммунотерапии естественным INF- α при ОРВИ при условии назначения лечения в первые 2 суток от начала симптомов [114].

Японский энцефалит

Narinasuta C. с соавт. сообщили о 2 случаях успешного применения препарата INF- α при японском энцефалите у людей [109].

Геморрагическая лихорадка с почечной недостаточностью

Fu C. с соавт. в рандомизированном контролируемом клиническом исследовании с участием 146 пациентов с геморрагической лихорадкой с почечной дисфункцией продемонстрировали эффективность иммунотерапии рекомбинантным INF- α 2b в дозе 1 млн МЕ подкожно 3 последовательных дня, состоящую в уменьшении вирусемии, ослаблении клинических проявлений, сохранении функции почек и количества тромбоцитов, а также профилактике осложнений и летального исхода [84]. Bai J. с соавт. в рандомизированном контролируемом клиническом исследовании с участием 43 пациентов также продемонстрировали пользу от применения INF- α при геморрагической лихорадке с почечным синдромом у людей [21].

Вирусные пневмонии у младенцев

Wu Y. с соавт. в небольшом контролируемом клиническом исследовании показали улучшение исходов болезни при вирусных пневмониях у младенцев при добавлении к традиционно используемым антибиотикам препарата INF- α человека [282].

Бактериальные инфекции

Препараты INF- α оказывают опосредованный антибактериальный эффект за счет модуляции иммунного ответа против бактериальных патогенов, в частности реакций спонтанной и антителозависимой клеточно-опосредованной цитотоксичности. Поэтому к INF- α более чувствительны бактериальные инфекции, вызванные внутриклеточными возбудителями. Так, Giosuè S. с соавт. в небольшом клиническом исследовании показали эффективность аэрозольного применения препарата

INF- α человека в дозе 3 млн МЕ трижды в неделю на протяжении 2 мес как дополнения к стандартной схеме антибиотикотерапии при мультирезистентном туберкулезе легких [97]. Palmero D. с соавт. в небольшом клиническом исследовании продемонстрировали пользу от применения системной адьювантной иммунотерапии INF- α человека в дозе 3 млн МЕ еженедельно на протяжении 3 мес при мультирезистентном легочном туберкулезе у людей [213]. Zhukova E.M. с соавт. в контролируемом клиническом исследовании установили эффективность альювантной иммунотерапии рекомбинантным INF- α 2b как дополнения к стандартной схеме антибактериальной химиотерапии при туберкулезе легких, сочетающемся с бронхообструктивным синдромом и признаками вторичного клеточного иммунодефицита [293]. Ganapati R. с соавт. в мультицентровом клиническом исследовании показали пользу от применения рекомбинантного INF- α 2b при мультибацилярной лепре у людей [87]. Имеются также сообщения о целесообразности добавления INF- α к антибиотикам при бруцеллезе [143].

Zul'karneev R. Sh. с соавт. в контролируемом клиническом исследовании с участием 61 пациента показали эффективность комбинированной иммунотерапии при помощи препаратов INF- α и иммуноглобулина человека при урогенитальном хламидиозе у беременных [294]. В соответствии с этим, Gomberg M.A. в контролируемом клиническом исследовании с участием 235 пациентов установил эффективность комбинированной терапии рекомбинантным INF- α 2b человека и азитромицином при персистирующем урогенитальном хламидиозе [100].

Galimzianov Kh.M. с соавт. в контролируемом клиническом исследовании показали эффективность и безопасность препаратов INF- α в суточной дозе 15–25 тыс МЕ/кг и INF- γ человека в дозе 1 500–2 500 МЕ/кг массы тела при астраханской лихорадке риккетсиозной этиологии [86].

Тем не менее, имеются положительные результаты исследований по применению INF- α при экстрацеллюлярных бактериальных инфекциях. Эффект связывают с модуляцией фагоцитоза путем индукции эндогенного INF- γ . Так, Kamalov A.A. с соавт. в небольшом клиническом исследовании продемонстрировали пользу от добавления препаратов INF- α к стандартной терапии антибиотиками при хроническом бактериальном простатите, особенно в случае наличия признаков ослабления клеточного звена иммунитета и эндогенной продукции INF [129]. Belotskii S.M. с соавт. в контролируемом клиническом исследовании с участием 51 пациента показали способность препарата естественного INF- α человека улучшать исходы у хирургических пациентов с гнойными бактериальными инфекциями, в том числе ускорять нормализацию температуры тела, уровня лейкоцитов и нейтрофилов в крови, восстанавливать функцию Т-лимфоцитов [23].

INF- α также могут выступать в роли адьювантов при вакцинации против бактериальных инфекций и протозойных инвазий. Так, Stürchler D. с соавт. показали адьювантный эффект курса интерферонотерапии при вакцинации пептидной вакциной против малярии [258].

Продолжение в следующем номере

Шановні колеги!

Запрошуємо Вас взяти участь у науково-практичній конференції
з міжнародною участю

**«Актуальні питання діагностики, лікування та профілактики
інфекційних та паразитарних хвороб. Тропічна медицина»**

18 жовтня 2018 року, м. Київ



Захід внесено в «Реєстр з'їздів, конгресів, симпозіумів та науково-практичних конференцій, що проводяться в 2018 році МОЗ і НАМН України» (№ 239)

Організатори:

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця

Куратор - Голубовська Ольга Анатоліївна


Завідувач кафедри інфекційних хвороб Національного медичного університету імені О. О. Богомольця, доктор медичних наук, професор

Наукова тематика конференції:

1. Проблеми коінфекції ВІЛ/хронічних гепатитів/туберкульозу
2. Сучасні підходи до діагностики та лікування хронічних вірусних гепатитів
3. Тропічна медицина та медицина подорожей – стан проблеми в Україні
4. Резистентність збудників до антимікробних препаратів та шляхи її подолання
5. Сучасні підходи до лікування діарейних захворювань
6. Респіраторні захворювання – питання профілактики та лікування
7. Хвороба Лайма – проблеми діагностики, лікування, реабілітації

До участі у роботі конференції запрошуються: лікарі за спеціальністю: інфекціоністи, дитячі інфекціоністи, лікарі загальної практики/сімейної медицини, завідувачі та спеціалісти науково-дослідних лабораторій, лікарі станції/відділення швидкої та невідкладної медичної допомоги, терапевти, педіатри

Докладніше про програму науково-практичних конференцій, місце проведення та реєстрацію відвідувачів - на офіційному сайті співорганізатора конференцій ТОВ «МЕДІАМЕД»

Шукайте нас в Соціальній мережі  @mediamedconferences

ВІДВІДУВАННЯ БЕЗКОШТОВНЕ - за попередньою реєстрацією!

+38 044 374 50 65

E-mail: info@mediamed.com.ua

www.mediamed.com.ua