

## ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

### НОВЫЕ ОБЛАСТИ ПРИМЕНЕНИЯ ПРЕПАРАТОВ ИНТЕРФЕРОНА БЕТА

К. В. Дуева, Н. В. Коробов, О. С. Медведев<sup>1</sup>

Интерфероны достаточно широко применяются в клинической практике. Однако препараты интерферона бета в настоящий момент разрешены к применению только для лечения рассеянного склероза. Учитывая широкий спектр активности, включающий противовирусные, антипролиферативные, противоопухолевые и иммуномодулирующие свойства, было предположено, что применение интерферона бета будет целесообразным и при других заболеваниях. В настоящей работе проведен анализ клинических исследований препаратов интерферона бета в лечении вирусного гепатита С, язвенного колита, болезни Крона, острого респираторного дистресс-синдрома, хронической вирусной кардиомиопатии, ухудшения состояния здоровья у лиц, страдающих бронхиальной астмой, вызванного вирусными инфекциями, глиомы, злокачественной мезотелиомы плевры и злокачественного плеврального выпота. Результаты большинства клинических исследований свидетельствуют о приемлемой переносимости препаратов интерферона бета, но для доказательств достаточной эффективности требуются дополнительные исследования.

**Ключевые слова:** интерферон бета; рассеянный склероз и другие заболевания; клинические исследования; эффективность; безопасность.

### ВВЕДЕНИЕ

Интерфероны (IFN) были описаны свыше 50 лет назад в связи с их способностью формировать противовирусный ответ клеток. Их первооткрыватели, Айзек и Линденман (Isaacs and Lindenmann), в области исследования IFN не предполагали, что значение этих биологически активных соединений будет простирается далеко за пределами вирусологии. Потребовалось немало времени, чтобы изменить укоренившийся взгляд на IFN как специфические и селективные противовирусные белки, лишённые других эффектов. В настоящее время известно, что IFN играют роль в развитии врожденного и приобретенного иммунного ответа, имеют противоопухолевые и антипролиферативные свойства, а также обладают иммуномодулирующим действием. К данному моменту описано 3 типа интерферонов, различающихся классом рецепторов, с которыми они связываются, структурными свойствами и биологическими эффектами. К первому типу относятся IFN- $\alpha$  (13 подтипов), IFN- $\beta$ , IFN- $\delta$ , IFN- $\epsilon$ , IFN- $\kappa$ , IFN- $\tau$ , IFN- $\omega$ , IFN- $\zeta$ , ко второму — IFN- $\gamma$ , к третьему — IFN- $\lambda$  [15].

Наиболее изученными представителями первого типа являются IFN- $\alpha$  и IFN- $\beta$ . Они обладают широким спектром биологических эффектов: стимуляция противовирусной и антипролиферативной цитотоксической активности ряда клеток иммунной системы

(Т-клеток, естественных киллеров, моноцитов, макрофагов, дендритных клеток); повышение экспрессии ассоциированных с опухолью поверхностных антигенов и других поверхностных молекул, таких как антигены к главному комплексу гистосовместимости I; индукция и/или активация проапоптозных генов и белков (TRAIL, Vak и Вах, каспазы); снижение экспрессии противоапоптозных генов (Bcl-2, ингибиторов белков апоптоза); а также антиангиогенной активностью. Благодаря такому разнообразию свойств интерфероны считаются перспективными веществами для лечения широкого ряда заболеваний [20].

Так, препараты IFN- $\alpha$  повсеместно разрешены к применению при хроническом гепатите В и С, базально-клеточном или плоскоклеточном раке кожи, раке почки, волосатоклеточном лейкозе, злокачественных лимфомах кожи, эссенциальной тромбоцитопении, хроническом миелолейкозе, СПИД-ассоциированной саркоме Капоши, остроконечных кондиломах и др. [1, 10, 23]. Препараты IFN- $\beta$  используются для лечения рассеянного склероза, однако считается, что подобно IFN- $\alpha$  возможно их применение и при ряде других заболеваний [14].

Цель настоящей обзорной работы — на основании анализа доступных источников о проведении клинических исследований оценить перспективность, эффективность и безопасность использования препаратов IFN- $\beta$  при некоторых других, кроме рассеянного склероза, заболеваниях, а также обсудить предполагаемые механизмы действия этих препаратов.

<sup>1</sup> Московский государственный университет им. М. В. Ломоносова, 119234, Москва, Россия.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В работе использованы данные, полученные по запросу “interferon beta” из реестра клинических исследований, размещенного на сайте <https://clinicaltrials.gov/>, и проанализировано содержимое соответствующих доступных публикаций. Данный ресурс содержит информацию о проведении и результатах клинических исследований и наблюдательных исследованиях, осуществляемых по всему миру, а также о программах расширенного доступа к лекарственным препаратам. Реестр был создан при поддержке Национальной медицинской библиотеки США (United States National Library of Medicine) при институте здравоохранения США (National Institute of Health).

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

**Применение препаратов интерферона бета для лечения рассеянного склероза.** Рассеянный склероз является хроническим прогрессирующим демиелинизирующим заболеванием центральной нервной системы (ЦНС), имеющим в большинстве случаев волнообразное течение с чередованием обострений и ремиссий на ранних стадиях заболевания, реже — изначально неуклонно прогрессирующее течение. Точная этиология рассеянного склероза не известна. Считается, что причиной заболевания могут быть аутоиммунные процессы, а именно выработка антител к антигенам миелина или олигодендроцитам, а также бактериальная или вирусная инфекция. Факторы внешней среды также могут способствовать развитию болезни. Отмечено, что число лиц с рассеянным склерозом выше в странах с умеренным и холодным климатом и увеличивается с удалением места проживания от экватора [13].

Для патогенетического лечения используются модифицирующие заболевание средства. Первым из них был зарегистрирован Бетаферон (США, 1993 г.), затем последовали другие препараты IFN- $\beta$ . В настоящее время они продолжают активно использоваться, но одновременно с этим находят применение агенты, имеющие иные механизмы действия: глатирамера ацетат — смесь уксуснокислых солей синтетических полипептидов, которые по химическому строению имеют элементы сходства с основным белком миелина; натализумаб — моноклональные антитела, селективные ингибиторы молекул адгезии; терифлуномид — иммуномодулирующее вещество с противовоспалительными свойствами; финголимод — селективный иммуносупрессор. Данные лекарственные препараты разрешены к применению для лечения рассеянного склероза в Европе, США и России. Помимо этих препаратов в США и странах Европейского союза для лечения рассеянного склероза используются следующие средства: алемтузумаб — моноклональные антитела, связывающиеся с антигеном CD52 на поверхности всех В- и Т-лимфоцитов; пегилированный IFN- $\beta$ 1a; диметилфу-

марат — иммуномодулирующий агент с противовоспалительными свойствами.

Механизм действия IFN- $\beta$  предположительно заключается в следующем:

IFN- $\beta$  понижает проницаемость гематоэнцефалического барьера за счет снижения Т-клеточной адгезии к эндотелию;

IFN- $\beta$  уменьшает активацию Т-клеток, снижая экспрессию молекул главного комплекса гистосовместимости II, ко-стимулирующих молекул B7/CD28 и CD40:CD40L;

IFN- $\beta$  сдвигает баланс цитокинов от Th1 в сторону Th2 и пр. [4, 14].

Наиболее часто встречающиеся неблагоприятные явления, развивающиеся в ответ на прием IFN- $\beta$ , могут быть сгруппированы следующим образом:

гриппоподобные симптомы (миалгия, головная боль, лихорадка, астения, утомляемость);

неблагоприятные реакции со стороны ЦНС (депрессия, суицидальное поведение, бессонница);

миелосупрессия;

местные реакции в области введения;

развитие или осложнение аутоиммунных процессов (тиреоидит) и др. [12].

На данный момент для лечения рассеянного склероза как в нашей стране, так и за рубежом доступны 2 вида рекомбинантных человеческих IFN- $\beta$ : IFN- $\beta$ 1a и IFN- $\beta$ 1b. Первый полностью идентичен человеческому IFN- $\beta$ , тогда как в молекуле второго отсутствует метионин на N-конце и цистеин заменен на серин в положении 17. Также IFN- $\beta$ 1a гликозилирован в отличие от IFN- $\beta$ 1b. Препараты IFN- $\beta$ 1b выпускаются в виде лиофилизата или готового раствора и вводятся подкожно в дозе 8 млн МЕ 3 раза в неделю. Препараты IFN- $\beta$ 1a выпускаются в аналогичных лекарственных формах, но вводятся подкожно или внутримышечно в дозе 6 или 12 млн МЕ 3 раза в неделю. В Европейском союзе и США зарегистрированы только оригинальные ЛС (табл. 1), в России разрешены к применению как оригинальные, так и биоаналогичные препараты (биоаналоги) IFN- $\beta$  [1, 10, 23].

Препараты IFN- $\beta$  разрешены к применению и входят в список основных лекарств для лечения рассеянного склероза, хотя механизм их действия остается не полностью раскрытым так же, как и понимание патофизиологических процессов, развивающихся при данном заболевании.

**Клинические исследования применения препаратов интерферонов бета при различных патологиях.** Так как IFN- $\beta$  обладает плейотропным действием, считается, что возможно его применение для лечения различных заболеваний, помимо рассеянного склероза. На текущий момент проведены или проводятся клинические исследования, оценивающие эффективность и безопасность применения препаратов IFN- $\beta$

для лечения следующих нозологий: гепатит С, язвенный колит, болезнь Крона, острый респираторный дистресс-синдром, хроническая вирусная кардиомиопатия, глиома, злокачественная мезотелиома плевры и злокачественный плевральный выпот, ухудшение состояния здоровья у лиц, страдающих бронхиальной астмой, вызванное вирусными инфекциями (табл. 2).

В качестве активной терапии использовались как уже зарегистрированные препараты (Бетаферон, Авонекс, Ребиф), так и экспериментальные в различных дозировках в виде раствора, а также аденовирусные векторы, содержащие в себе ген IFN- $\beta$ . В зависимости от заболевания различались пути введения: внутривенный, внутримышечный, подкожный, внутриопухольный и ингаляционный. Помимо заболеваний, указанных в табл. 2, в реестре были упомянуты клинические исследования, оценивающие безопасность и эффективность лечения с помощью препаратов IFN- $\beta$  следующих заболеваний: рак печени, острый ишемический инсульт, оппортунистические инфекции, развивающиеся при СПИДе (цитомегаловирусный ретинит и саркома Капоши), тропический спастический парализ, аденолейкодистрофия. Публикации, описывающие проведение данных клинических исследований и их результаты, в доступных источниках обнаружить не удалось.

*Хронический гепатит С.* Стандартным лечением хронического гепатита С является сочетание пегилированного IFN- $\alpha$  и рибавирина, позволяющее достичь устойчивого ответа. Однако это сочетание является менее эффективным и безопасным для пациентов — жителей стран Азии, а также для лиц, не восприимчивых к данной терапии. В качестве альтернативы пегилированному IFN- $\alpha$  рассматривается IFN- $\beta$ , связывающий с тем же типом рецепторов и вызывающий близкие биологические ответы и экспрессию схожего набора генов. Проведенное в Китае, Сингапуре и Гонконге многоцентровое клиническое исследование III фазы лечения IFN- $\beta$ 1a представителей стран Азии, страдающих хроническим гепатитом С, подтвердило наличие выраженного противовирусного эффекта в сравнении с плацебо и приемлемого уровня безопасности, эквивалентного таковому при лечении рассеянного склероза. Сочетание IFN- $\beta$ 1a и рибавирина при-

вело к формированию устойчивого ответа большего числа пациентов по сравнению с монотерапией IFN- $\beta$ 1a [5]. В Японии в рамках III фазы клинического исследования эффективности применения теллапревира у пациентов с 1 и 2 генотипом гепатита С планируется выяснить, существует ли дополнительная польза от совместного применения последнего с IFN- $\beta$  и рибавирином при резистентности к терапии IFN- $\alpha$  + рибавирин [8].

*Язвенный колит* — хроническое воспалительное заболевание слизистой оболочки толстой кишки. У страдающих этим заболеванием пациентов нарушен баланс между про- и противовоспалительными цитокинами. К первым относятся IFN- $\gamma$ , интерлейкины IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8, IL-16 и TNF- $\alpha$  (tumor necrosis factor — фактор некроза опухоли), повышенная тканевая и плазменная концентрация которых коррелирует с активностью развития заболевания. Данные вещества считаются перспективными мишенями в лечении язвенного колита. Один из подходов к нему заключается в использовании антагонистического влияния IFN- $\beta$  на IFN- $\gamma$  и TNF- $\alpha$ . Ранее было показано на различных типах клеток, что IFN- $\beta$  способен угнетать продукцию IFN- $\gamma$  у больных с рассеянным склерозом и тормозить развитие молекулярных эффектов при активации сигнального пути IFN- $\gamma$ , например, снижая экспрессию главного комплекса гистосовместимости II. Кроме того, IFN- $\beta$  снижает секрецию TNF- $\alpha$ , повышает выделение IL-10 и T-супрессоров. Эффективность и безопасность данного способа лечения была оценена в нескольких клинических исследованиях. Так, результатом одного из них является заключение о хорошей переносимости IFN- $\beta$  в исследуемых дозах и отсутствии значительного терапевтического преимущества, по сравнению с группой плацебо [18]. Однако в ходе исследования, посвященного лечению язвенного колита с помощью IFN- $\beta$ , было замечено, что заболевание сопровождается также повышением уровня IL-13, продуцируемого естественными киллерами, синтез которых ингибирует IFN- $\beta$ . В результате выяснилось, что применение IFN- $\beta$  приводит к появлению клинического ответа и ремиссии у большего числа пациентов, по сравнению с группой плацебо, что четко корре-

Таблица 1. Лекарственные препараты IFN- $\beta$ , зарегистрированные в Российской Федерации, странах Европейского союза и США

Страна	Препараты IFN- $\beta$ 1b (торговое наименование)	Дата регистрации (месяц, год)	Препараты IFN- $\beta$ 1a (торговое наименование)	Дата регистрации (месяц, год)
Российская Федерация	Интерферон бета-1b	09.2009	Ребиф	03.2008
	Эктавиа	11.2009	Авонекс	04.2008
	Бетаферон	06.2010	Генфаксон	04.2010
	Инфибета	10.2011	СинноВекс	08.2010
Страны Европейского союза	Бетаферон	11.1995	Авонекс	03.1997
	Эктавиа	05.2008	Ребиф	05.1998
США	Бетасерон	07.1993	Авонекс	05.1996
	Эктавиа	08.2009	Ребиф	03.2002

лирует с уменьшением продукции IL-13. Эффективность лечения была значительно выше у пациентов, изначально чувствительных к действию лекарственного препарата IFN- $\beta$ . Исследователи полагают, что необходимы дальнейшие исследования последнего феномена для успешного применения IFN- $\beta$  при данной

патологии [16]. Также были получены данные, подтверждающие, что именно IL-13 является эффекторным цитокином в развитии язвенного колита и, следовательно, является перспективной мишенью в лечении заболевания. Данное обстоятельство способствовало поиску иных средств, влияющих на синтез и активность

Таблица 2. Клинические исследования применения препаратов интерферонов бета при различных заболеваниях

Заболевание	Номер в реестре, номер фазы, число испытуемых, дата окончания клинического исследования (месяц, год)	Эффективность подтверждена / приемлемый профиль безопасности	Активная терапия: способ применения, дозы, продолжительность лечения
Гепатит С	NCT00249860 Фаза III 257 08.2005	Да/Да	1. Ребиф: 12 млн МЕ в неделю подкожно (п/к) (1 – 24 недели) 2. Рибавирин: 1000 или 1200 мг в день внутрь (16 – 24 недели), IFN- $\beta$ 1a: 12 млн МЕ в неделю, п/к (16 – 24 недели)
	NCT01753570 Фаза III 70 05.2015	*/ $\diamond$	1. Рибавирин: 600 – 1000 мг в день внутрь в пересчете на массу тела (1 – 48 недель), IFN- $\beta$ : 600 млн МЕ в день 6 раз в неделю п/к (1 – 4 недели), 3 раза в неделю (5 – 48 недель), Телапревир: 750 мг каждые 8 ч внутрь (1 – 12 недель) 2. Рибавирин: 600 – 1000 мг в день внутрь в пересчете на массу тела (1 – 48 недель), IFN- $\beta$ : 600 млн МЕ в день 6 раз в неделю п/к (1 – 4 недели), 3 раза в неделю (5 – 48 недель)
Язвенный колит	NCT00303381 Фаза II 194 01.2003	***/Да	Ребиф: 1. 12 млн МЕ 3 раза в неделю п/к (1 – 8 недель) 2. 18 млн МЕ 3 раза в неделю п/к (1 – 8 недель)
	NCT00048347 Фаза II, 18 05.2010	***/Да	Авонекс: 6 млн МЕ внутримышечно 1 раз в неделю (1 – 12 недель)
Болезнь Крона	NCT00304252 Фаза II 192 09.2003	Нет/Да	Ребиф: 1. 18 млн МЕ 3 раза в неделю п/к (1 – 52 недели) 2. 12 млн МЕ 3 раза в неделю п/к (1 – 52 недели) 3. 12 млн МЕ 2 раза в неделю п/к (1 – 52 недели)
Острый респираторный дистресс-синдром	NCT00789685 Фаза I/II 37 09.2011	***/Да	Ребиф: 1. 0,44 мкг внутривенно (в/в) 1 раз в день (1 – 6 день) 2. 4,4 мкг в/в 1 раз в день (1 – 6 день) 3. 10 мкг в/в 1 раз в день (1 – 6 день) 4. 22 мкг в/в 1 раз в день (1 – 6 день)
Хроническая вирусная кардиомиопатия	NCT00185250 Фаза II 138 11.2005	***/Да	Бетаферон: 1. 2 МЕ/день п/к 3 раза в неделю (1 неделя), 4 МЕ/день п/к 3 раза в неделю (2 – 24 недели) 2. 2 МЕ/день п/к 3 раза в неделю (1 неделя), 4 МЕ/день п/к 3 раза в неделю (2 – 3 недели), 8 МЕ/день п/к 3 раза в неделю (4 – 24 недели)
Ухудшение состояния здоровья у лиц, страдающих бронхиальной астмой, вызванное вирусными инфекциями	NCT01126177 Фаза II 300 01.2012	***/Да	Водный раствор IFN- $\beta$ 1a для ингаляций 6 млн МЕ/доза 1 раза в день (1 – 2 недели)
Глиома	NCT00031083 Фаза I 36 03.2004	***/Да	Ad.h. IFN- $\beta$ до операции внутриопухолево и после в ложе удаленной опухоли: 1. $2 \cdot 10^{10}$ векторных единиц 2. $6 \cdot 10^{10}$ векторных единиц 3. $2 \cdot 10^{11}$ векторных единиц
Злокачественная мезотелиома плевры и злокачественный плевральный выпот	NCT00066404 Фаза I 17 Неизвестно	***/Да	Ad.h. IFN- $\beta$ : 1. $3 \cdot 10^{11}$ векторных единиц (дважды) интраплеврально 2. $1 \cdot 10^{12}$ векторных единиц (дважды) интраплеврально 3. $3 \cdot 10^{12}$ векторных единиц (дважды) интраплеврально
	NCT00299962 Фаза I 18 04.2023	*/ $\diamond$	Ad.h. IFN- $\beta$ : 1. $1,5 \cdot 10^{12}$ векторных единиц (дважды) интраплеврально 2. $3 \cdot 10^{12}$ векторных единиц (дважды) интраплеврально

**Примечание:** \* клиническое исследование в процессе проведения; \*\* эффективность не подтверждена, требуются дополнительные исследования; \*\*\* установлено наличие клинического ответа, требуется дальнейшее подтверждение;  $\diamond$  оценка параметра не проводилась.

IL-13, но и они на данном этапе исследований не продемонстрировали должной эффективности в лечении язвенного колита [17].

Таким образом, для подтверждения клинической эффективности применения IFN- $\beta$  для лечения язвенного колита необходимо проведение дополнительных масштабных клинических исследований.

*Болезнь Крона* — это воспалительное, аутоиммунное заболевание кишечника, сопровождающееся неспецифическими симптомами, включая абдоминальную боль, диарею, анорексию и утомляемость. Этиология болезни Крона остается неизвестной, но считается, что генетические, психологические, иммунные факторы, а также факторы окружающей среды оказывают влияние на возникновение и развитие болезни. Данное аутоиммунное состояние характеризуется инфильтрацией и накоплением активированных CD4<sup>+</sup> Th1 и макрофагов в воспаленных областях слизистой кишечника. Считается, что CD4<sup>+</sup> Th1 играют важную роль в патогенезе повреждения ткани при болезни Крона. Также было отмечено повышение уровня IL-12, главного индуктора Th1, в пораженной слизистой Крона, продуцируемого клетками *lamina propria*, и ведущего к значительной дегенерации ткани.

В настоящее время не существует этиотропного лечения этого заболевания кишечника, но используются средства, способные вызывать ремиссию и повышать качество жизни, а именно: 5-аминосалициловая кислота, антибиотики, глюкокортикоиды местного или системного действия, иммуносупрессоры и антитела к TNF- $\alpha$ . Предполагалось, что перспективным средством лечения будет также IFN- $\beta$  благодаря своей способности к отрицательной регуляции активации Т-клеток за счет изменения экспрессии белков, вовлеченных в процесс презентации антигенов и смещения направления дифференциации Т-клеток от Th1 (обладают провоспалительными свойствами) к Th2 (обладают противовоспалительными свойствами). Помимо этого, IFN- $\beta$  снижает экспрессию IL-12 и повышает экспрессию противовоспалительных цитокинов. Клиническое исследование, проводившееся с целью определения наличия клинической эффективности и безопасности IFN- $\beta$ 1a (препарат ребиф) у пациентов, страдающих болезнью Крона, не выявило разницы в уровне эффективности среди пациентов, получавших IFN- $\beta$ 1a и плацебо. Однако данные выводы следует рассматривать в свете недостаточного числа добровольцев и высокого уровня выбывания. В исследовании отмечена хорошая переносимость препарата, сравнимая с профилем безопасности, полученным при лечении рассеянного склероза [19].

*Острый респираторный дистресс-синдром* — жизнеугрожающее воспалительное поражение лёгких, характеризующееся некардиогенным отеком, билатеральной эмфемой и рефрактерной гипоксемией. Ключе-

вым патогенетическим звеном острого респираторного дистресс-синдрома является повышение проницаемости сосудов легких, вызывающее экссудацию плазмы в альвеолярное пространство и, впоследствии, потенциально жизнеугрожающую гипоксемию. Экто-5'-нуклеотидаза (или CD73) — это фермент, экспрессируемый на эндотелии сосудов легких, эпителиальных клетках и лейкоцитах. Посредством дефосфорилирования аденозина монофосфата он повышает уровень содержания аденозина, который, связываясь с рецептором A<sub>2B</sub>, проявляет противовоспалительные эффекты, такие как предотвращение высокой сосудистой проницаемости и ингибирование миграции лейкоцитов в очаг воспаления.

Ранее на модельных животных и культурах клеток было продемонстрировано, что IFN- $\beta$  посредством ир-регуляции запускает экспрессию CD73 и уменьшает проницаемость сосудов [21]. Для проверки гипотезы о сходном действии IFN- $\beta$  на организм человека было проведено небольшое и предварительное клиническое исследование *ex vivo*.

Полученные выводы демонстрируют наличие клинической эффективности IFN- $\beta$ 1a в лечении острого респираторного дистресс-синдрома и снижение уровня смертности. Можно полагать, что данное средство является первым перспективным средством лечения острого респираторного дистресс-синдрома, окончательно такое заключение может быть получено в ходе масштабного, проспективного, рандомизированного исследования, которое находится в процессе планирования [3].

*Хронический вирусный миокардит* характеризуется инфицированием сердечной мышцы различными вирусами, ведущим к уменьшению сердечного выброса, и, как следствие, к возникновению болей в груди, одышке и учащенному сердцебиению. Средствами этиотропной терапии являются противовирусные средства. В этом качестве может рассматриваться IFN- $\beta$ . Было проведено клиническое исследование, посвященное оценке эффективности и безопасности применения Бетаферона у пациентов с данным заболеванием: у членов группы активной терапии уровень ответа (снижение числа или отсутствие в биопсии эндокарда аденовирусов, энтеровирусов и/или парвовирусов) был значительно выше, по сравнению с пациентами, получавшими плацебо, также в группе активной терапии наблюдалось значительное улучшение диастолической функции, качества жизни и изменение функционального класса по NYHA (The New York Heart Association), по сравнению с группой плацебо. В целом, профиль безопасности бетаферона, по-видимому, является приемлемым и должен рассматриваться с учетом степени тяжести основного заболевания [2].

*Ухудшение состояния здоровья у лиц, страдающих бронхиальной астмой, вызванное вирусными инфекциями.* У лиц, страдающих бронхиальной астмой, по

сравнению со здоровыми людьми, повышена вероятность развития инфекций верхних дыхательных путей, а также более вероятно вовлечение в воспалительный процесс нижних дыхательных путей. На данный момент не существует специфической противовирусной терапии, которая бы предотвращала развитие осложнений бронхиальной астмы, вызываемых инфекцией верхних дыхательных путей. Потенциальным средством, способным бороться с данной патологией, является IFN- $\beta$ . Это связано с тем, что в инфицированном риновирусом эпителии бронхов, полученном от принимающих глюкокортикостероиды больных бронхиальной астмой с помощью щеточной биопсии, в полной мере не развивается эффективный врожденный иммунитет, включающий в себя продукцию IFN- $\beta$  и IFN- $\gamma$ . Было отмечено, что противовирусная активность эпителия может быть скорректирована *ex vivo* посредством обработки низкими концентрациями эндогенного IFN- $\beta$ . На основании этих данных было проведено клиническое исследование [9] применения водного раствора IFN- $\beta$  ингаляционно у пациентов, страдающих бронхиальной астмой. Наличие противовирусной активности препарата было подтверждено путем измерения уровня различных биомаркеров: в сыворотке – индуцированного IFN- $\beta$  протеина 10 (CXCL10), в мокроте – Mx1 протеина, CXCL10, 2',5'-олигоденилатсинтетазы. Первичная клиническая точка, определение состояния больного по шестибалльной шкале с помощью опросника Asthma Control Questionnaire, не была достигнута: у большей части испытуемых среднее уменьшение балла незначительно отличалось от группы плацебо. Значительно большая эффективность была продемонстрирована среди пациентов с более тяжелым течением бронхиальной астмы, что также подтверждалось повышением показателя утренней пик-флоуметрии. Что касается безопасности, то в целом препарат был хорошо переносим.

Исследователи считают, что IFN- $\beta$ , применяемый ингаляционно, является перспективным средством лечения осложнений бронхиальной астмы, вызванных вирусной инфекцией, у пациентов с тяжелой формой течения. Для подтверждения этой гипотезы требуется проведение дальнейших крупномасштабных корректно спланированных клинических исследований данной группы больных.

**Применение препаратов интерферона бета в генной терапии.** В клинических исследованиях было выявлено наличие противоопухолевой активности IFN- $\beta$  при лечении опухолей мозга и плевры. Однако эффективность применяемого рекомбинантного IFN- $\beta$  в стандартной лекарственной форме была ограничена и непостоянна, а развитие токсических эффектов препятствовало дальнейшему увеличению доз.

В целях повышения безопасности и достижения постоянного высокого уровня экспрессии IFN- $\beta$  в тканях, пораженных опухолевым процессом, было предложено

использовать аденовирусный вектор серотипа 5, дефектный по репликации по E1 области. Данная конструкция эффективно переносит гены в широкий диапазон как делящихся, так и не делящихся клеток, не встраивается в геном, обеспечивает высокие титры рекомбинантного вируса и высокий уровень экспрессии вводимых генов. Эффективность и безопасность применения рекомбинантных аденовирусных векторов, способных экспрессировать ген человеческого IFN- $\beta$  (Ad.h. IFN- $\beta$ ), были оценены в клинических исследованиях, посвященных лечению глиомы, мезотелиомы и злокачественного плеврального выпота.

*Глиома* — первичная опухоль головного мозга, имеющая нейродермальное происхождение. Традиционными подходами к лечению являются лучевая терапия, темозоломид и внутримозговая химиотерапия. В качестве дополнительного или самостоятельного средства лечения рассматривается упомянутый выше вектор.

В ходе клинического исследования [6], оценивающего токсичность и биологическую активность Ad.h. IFN- $\beta$ , введенного в опухоль перед и после хирургической резекции в ложе удаленной опухоли у пациентов с рецидивирующей злокачественной глиомой, были получены следующие результаты: пациенты удовлетворительно переносили инъекции Ad.h. IFN- $\beta$ ; выявлено наличие значительной дозозависимой индукции апоптоза опухолевых клеток, воспаления и/или некроза после проведения операции, возникших в месте прямого контакта цереброспинальной жидкости, инфицированной Ad.h. IFN- $\beta$ , с лептоменингеальными сосудами; внутри опухоли и в жидкостях организма были обнаружены в определяемых количествах Ad.h. IFN- $\beta$  и IFN- $\beta$ .

В целом, полученные данные подтверждают необходимость проведения дальнейших исследований данного подхода к лечению злокачественных новообразований, но с последующим уменьшением контактирования цереброспинальной жидкости с лептоменингеальными сосудами.

*Злокачественная мезотелиома плевры и злокачественный плевральный выпот.* Злокачественная мезотелиома плевры — относительно редкая опухоль, развивающаяся из мультипотентных мезотелиальных клеток и характеризующаяся поражением всех частей париетальной, а затем и висцеральной плевры. Существует 3 подхода к лечению этой опухоли, использующихся по отдельности или в различных комбинациях: хирургическое удаление, лучевая и химиотерапия. Эффективность лечения больных злокачественной мезотелиомой плевры остается низкой [11]. Злокачественный плевральный выпот — это осложнение злокачественного новообразования в результате его распространения гематогенным путем или непосредственного проникновения в листки плевры. Прогноз является неблагоприятным, и эффективных ле-

карственных средств не существует, поэтому первичной целью лечения является паллиативная терапия ассоциированных с заболеванием диспении и болей в грудной клетке.

Были проведены клинические исследования [22] для определения наличия дополнительной эффективности от двукратного интраплеврального введения раствора Ad.h. IFN- $\beta$ , по сравнению с однократным, у пациентов со злокачественной мезотелиомой плевры и злокачественным плевральным выпотом. Оказалось, что в обоих случаях препарат хорошо переносим. Высокий уровень содержания IFN- $\beta$  в плевральной жидкости был зарегистрирован только после первого введения, после второго приема он был минимальным. Данное явление коррелировало с быстрым накоплением нейтрализующих антител в сыворотке и плевральной жидкости. Несмотря на это, у части пациентов регистрировалось наличие противоопухолевого иммунного ответа, т.е. образование антител к антигенам опухолей, что было визуализировано с помощью иммуноблоттинга, и стабилизация или уменьшение размеров опухоли, выявленные с помощью компьютерной томографии и позитронно-эмиссионной томографии. В целом, исследователи рассматривали полученные результаты как положительные и требующие дополнительного изучения.

В настоящее время имеет место продолжение клинического исследования Ad.h. IFN- $\beta$  в 2 дозировках при двукратном введении через различные временные промежутки [7] у пациентов с данными заболеваниями.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

IFN- $\beta$  является представителем первого типа интерферонов и применяется для лечения рассеянного склероза в качестве средства, модифицирующего заболевание. Так как IFN- $\beta$  играет важную роль в развитии врожденного и приобретенного иммунного ответа, имеет противоопухолевые и антипролиферативные свойства, а также обладает иммуномодулирующим действием, считается возможным его применение для лечения ряда других заболеваний. Проведенный анализ реестра клинических исследований и соответствующих им публикаций с целью оценки перспективности, эффективности и безопасности использования препаратов IFN- $\beta$  при некоторых других, кроме рассеянного склероза, заболеваниях показал приемлемую переносимость препаратов IFN- $\beta$ , сравнимую с профилем безопасности, полученным при лечении рассеянного склероза. Клинические исследования проводились (или еще проводятся) в основном на небольших выборках пациентов, где использовались как зарегистрированные препараты IFN- $\beta$ , так и экспериментальные, представленные 2 различными лекарственными формами: растворы IFN- $\beta$  в разных дозах и аденовирусные векторы, содержащие ген данного белка, вводимые также в разных дозах. В зависимости от ха-

рактера заболевания подбирались пути введения: внутривенный, подкожный, внутримышечный, внутриопухолевый и интраназальный.

Наиболее перспективным является применение IFN- $\beta$  для лечения хронического вирусного гепатита С у жителей стран Азии и лиц, не восприимчивых к стандартной терапии этого заболевания. Можно ожидать, что в скором будущем препараты IFN- $\beta$  будут разрешены для использования при данном заболевании и включены в стандарты лечения наравне с IFN- $\alpha$  и рибавирином. Неэффективным оказалось лечение препаратами IFN- $\beta$  болезни Крона. В ходе клинических исследований на небольших выборках пациентов были продемонстрированы предварительные положительные результаты применения препаратов IFN- $\beta$  для лечения злокачественной мезотелиомы плевры и злокачественного плеврального выпота, глиомы, ухудшения состояния здоровья у лиц, страдающих бронхиальной астмой, вызванного вирусными инфекциями, язвенного колита, острого респираторного дистресс-синдрома и хронической вирусной кардиомиопатии. Для подтверждения полученных данных требуется проведение более масштабных дальнейших испытаний, направленных на изучение профиля эффективности и безопасности и его сравнение с существующими стандартными и экспериментальными приемами лечения.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Государственный реестр лекарственных средств: Официальный сайт [Электронный ресурс]. URL: <http://www.grls.rosminzdrav.ru> (дата обращения 20.12.2014).
2. Bayer HealthCare Pharmaceuticals: Официальный сайт [Электронный ресурс]. URL: [http://trialfinder.bayerschering-pharma.de/html/pdf/91115/Study\\_Synopsis\\_CTP.pdf](http://trialfinder.bayerschering-pharma.de/html/pdf/91115/Study_Synopsis_CTP.pdf) (дата обращения 29.11.2014).
3. G. Bellington, M. Maksimov, D. C. Howell, et al., *Lancet Respir Med.*, **2**(2), 98 – 107 (2014).
4. L. L. Brunton, B. A. Chabner, B. C. Knollmann, *Goodman and Gilman's pharmacological basis of therapeutics*, 12<sup>th</sup> ed., Mc Graw Hill Medical, New York (2011).
5. H. L. Chan, H. Ren, W. C. Chow, et al., *Hepatology*, **46**(2), 315 – 323 (2007).
6. A. E. Chiocca, K. M. Smith, B. McKinney, et al., *Molec. Ther.*, **16**(3), 618 – 626 (2008).
7. ClinicalTrials.gov: Официальный сайт [Электронный ресурс]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00299962?term=NCT00299962&rank=1> (дата обращения 10.11.2014).
8. ClinicalTrials.gov: Официальный сайт [Электронный ресурс]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01753570?term=NCT01753570&rank=1> (дата обращения 11.11.2014).
9. R. Djukanović, T. Harrison, S. L. Johnston, et al., *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, **190**(2), 145 – 154 (2014).
10. FDA approved drug products: Официальный сайт [Электронный ресурс]. URL: <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/index.cfm> (дата обращения 23.12.2014).
11. D. A. Fennell, G. Gaudino, K. J. O'Byrne, et al., *Nat. Clin. Pract. Oncol.*, **5**(3), 136 – 147 (2008).

12. P. M. George, R. Badiger, W. Alazawi, et al., *Pharmacol. Therap.*, **135**, 44 – 53 (2012).
13. O. Hilar, P. N. Pate, S. Lam, *Open Neurol. J.*, **4**, 15 – 24 (2010).
14. L. H. Kasper, A. T. Reeder, *Ann. Clin. Translat. Neurology*, **1**(8), 622 – 631 (2014).
15. K. Lopusna, I. Režuchova, T. Betakova, et al., *Acta Virologica*, **57**, 171 – 179 (2013).
16. P. J. Mannon, R. L. Hornung, Z. Yang, et al., *Gut*, **60**(4), 449 – 455 (2011).
17. P. Mannon, W. Reinisch, *Gut*, **61**, 1765 – 1773 (2012).
18. C. Pena-Rossi, S. Schreiber, G. Golubovic, et al., *Aliment Pharmacol. Ther.*, **28**(6), 758 – 767 (2008).
19. C. Pena Rossi, S. B. Hanauer, R. Tomasevic., et al., *BMC Gastroenterol.*, **20**(9), (2009); (<http://www.biomedcentral.com/1471-230X/9/22> / doi:10.1186/1471-230X-9-22)
20. S. Pestka., *J. Biol. Chem.*, **282**(28), 20047 – 20051 (2007).
21. J. Reutershan, I. Vollmer, S. Stark, et al., *FASEB J.*, **23**, 473 – 482 (2009).
22. D. H. Serman, A. Recio, A. R. Haas, et al., *Mol. Ther.*, **18**(4), 852 – 860 (2010).
23. *The electronic Medicines Compendium: Официальный сайт [Электронный ресурс]*. URL: <https://www.medicines.org.uk/> емс (дата обращения 20.12.2014).

Поступила 26.05.15

## NEW APPLICATION FIELDS FOR INTERFERON BETA PREPARATIONS

K. V. Dueva, N. V. Korobov, and O. S. Medvedev

Moscow State University, Moscow, 119234 Russia

Interferons are rather widely used in the clinical practice. However, interferon beta preparations are presently only allowed for the treatment of multiple sclerosis. Taking into account the wide spectrum of their activity, including the antiviral, anti-proliferating, antitumorogenic, and immunomodulating properties, it was assumed that the application of interferon beta could be extended to some others pathologies. We have analyzed the available clinical data on interferon beta preparations used for the treatment of chronic hepatitis C, ulcerative colitis, Crohn's disease, acute respiratory distress syndrome, chronic viral cardiomyopathy, worsening of asthma symptoms caused by viral infections, glioma, malignant pleural mesothelioma, and malignant pleural effusions. Results of the majority of clinical investigations confirm the acceptable tolerability profile of interferon beta preparations, but additional studies are still required to prove their sufficient effectiveness.

**Keywords:** interferon beta; multiple sclerosis; clinical trials; effectiveness; safety.