DOI: <https://doi.org/10.34883/PI.2021.7.4.023>
УДК 618.1-022.6-085.281.8.036

Жильцов И.В.¹, Занько Ю.В.², Голубев С.А.³, Брухнов А.В.³, Шнипов А.С.³

¹ Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет, Витебск, Беларусь

² Центр семейного здоровья «БИНА», Витебск, Беларусь

³ СООО «НАТИВИТА», Минск, Беларусь

Zhiltsov I.¹, Zanko Yu.², Golubev S.³, Brukhnov A.³, Shnipov A.³

¹ Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University, Vitebsk, Belarus

² Family Health Center "BINA", Vitebsk, Belarus

³ JLLC "NATIVITA", Minsk, Belarus

Доказательная база применения препаратов альфа-интерферонов при вирусных инфекциях женских половых органов

Evidence Base for the Use of Alpha-Interferon Preparations in Viral Infections of Female Genital Organs

Резюме

В настоящее время реальная клиническая эффективность препаратов альфа-интерферонов, предназначенных для местного применения, при различных вирусных инфекциях – предмет интенсивных дискуссий медицинских специалистов. Мы проанализировали опубликованные результаты и качество клинических исследований, посвященных оценке клинической эффективности и безопасности препаратов альфа-интерферонов для местного применения при вирусных инфекциях аногенитальной зоны. В работах удовлетворительного методологического качества было показано, что препараты человеческого лейкоцитарного α -интерферона и рекомбинантного интерферона- $\alpha 2b$ в виде гелей, кремов и растворов для местного применения способны оказывать лечебный эффект при поражениях слизистой оболочки женских половых органов, ассоциированных с вирусами папилломы человека и герпеса. При этом местное применение препаратов альфа-интерферонов безопасно: в ходе терапии нежелательные явления отмечались редко и имели незначительную выраженность. Тем не менее, следует принять во внимание, что размер изученных выборок в доступных клинических исследованиях невелик, что ограничивает надежность полученных результатов, несмотря на правильный дизайн и тщательность выполнения указанных исследований. Целесообразно дальнейшее изучение современных местных лекарственных форм рекомбинантного альфа-интерферона- $\alpha 2b$ в условиях контролируемых клинических исследований и реальной клинической практики.

Ключевые слова: человеческий лейкоцитарный альфа-интерферон, рекомбинантный интерферон- $\alpha 2b$, лекарственные формы для местного применения, вирусные инфекции аногенитальной зоны, заболевания, передающиеся половым путем, рандомизированные контролируемые клинические исследования.

Abstract

Currently, the real clinical efficacy of alpha-interferon preparations for local use in various viral infections is a subject of intense discussion among medical specialists. We have analyzed the published results and the quality of clinical trials evaluating the clinical efficacy and safety of alpha interferon preparations for local use in viral infections of the anogenital zone. The works of satisfactory methodological quality have shown that human leukocyte α -interferon and recombinant interferon- $\alpha 2b$ preparations in the form of gels, creams, and solutions for topical use can provide a therapeutic effect in the female genital organs mucous membrane lesions associated with human papillomavirus and herpes viruses. In addition, the local use of alpha-interferon preparations was safe: during therapy, adverse events were rarely observed and were of minor severity. However, we should consider that the sample size in the available clinical trials was small, which limited the reliability of the results obtained, despite the correct design and thoroughness of these studies. Further investigation of modern local dosage forms of recombinant alpha-interferons in controlled clinical trials and real clinical settings is needed.

Keywords: human leukocytic alpha-interferon, recombinant interferon- $\alpha 2b$, forms for topical use, viral infections of the mucosa of the anogenital zone, sexually transmitted diseases, randomized controlled clinical trials.

■ ВВЕДЕНИЕ

Интерфероны (ИФН) – группа сигнальных белков, принадлежащих к классу цитокинов, производимых и высвобождаемых клетками человека и животных в ответ на вторжение вирусов. Инфицированная вирусом клетка выделяет ИФН, заставляя соседние клетки повышать свою противовирусную защиту. Свое название ИФН получили из-за их способности «мешать» (англ. interfere) репликации вирусов, защищая клетки от вирусных инфекций [1, 2].

ИФН также обладают другими функциями: активируют иммунные клетки, такие как натуральные киллеры (NK-клетки) и макрофаги; неспецифически повышают противовирусную защиту организма путем активации механизма презентации вирусных антигенов за счет повышения синтеза молекул главного комплекса гистосовместимости (МНС). Определенные симптомы инфекций, такие как лихорадка, мышечная боль и гриппоподобные явления, также вызваны выработкой ИФН и других подобных цитокинов [3].

У животных и человека идентифицировано более 20 различных генов ИФН и соответствующих им белков. Их делят на три класса: ИФН типа I, ИФН типа II и ИФН типа III. Все три класса важны для борьбы с вирусными инфекциями и для регуляции иммунной системы [3, 4].

Интерфероны типа I включают в себя ИФН- α , ИФН- β , ИФН- ϵ , ИФН- κ и ИФН- ω . ИФН типа I вырабатываются фибробластами и моноцитами, когда организм распознает вирус. После высвобождения ИФН типа I связываются со специфическим рецептором на клетках-мишенях, известным как рецептор ИФН- α/β , что приводит к синтезу белков, не позволяющих вирусу реплицировать свою РНК или ДНК. Различные препараты ИФН- α одобрены для лечения гепатитов В и С, а ИФН- β – для лечения рассеянного склероза [4, 5].

Интерферон типа II – ИФН- γ , известный также как иммунный интерферон. ИФН типа II высвобождаются цитотоксическими Т-клетками, Т-хелперами 1-го типа (Th1) и блокируют пролиферацию Т-хелперов 2-го типа (Th2). Это приводит к подавлению иммунного ответа, регулируемого Th2, и дальнейшей индукции иммунного ответа, опосредуемого Th1.

Интерфероны типа III – ИФН- λ 1, ИФН- λ 2 и ИФН- λ 3 – важны для развёртывания защитной реакции организма при некоторых типах вирусных и грибковых инфекций.

Синтез ИФН I и III типов может быть индуцирован практически во всех типах клеток при распознавании цитоплазматическими и эндосомными рецепторами компонентов вирусов, в частности вирусных нуклеиновых кислот. Образование ИФН II типа индуцируется цитокинами, например, интерлейкином-12 (IL-12), и происходит в клетках системы иммунитета, таких как Т-клетки и NK-клетки [4].

Лекарственные препараты ИФН- α 2 обладают противовирусным и противоопухолевым действием. Аминокислотная последовательность ИФН- α 2 была впервые описана в лаборатории Чарльза Вейсмана в Цюрихском университете в 1980 году. Позднее ИФН- α 2 был успешно воспроизведен при помощи рекомбинантного штамма *E. coli*, полученного в той же лаборатории [6]. К настоящему времени описано несколько альтернативных форм ИФН- α 2, наиболее известными из них являются α 2a и α 2b [7].

Препараты ИФН- α 2 были внедрены в клиническую практику по широкому кругу показаний: для лечения хронических вирусных гепатитов В и С, волосатоклеточного лейкоза, болезни Бехчета, хронического миелогенного лейкоза, множественной миеломы, фолликулярной лимфомы, карциноидной опухоли, мастоцитоза и злокачественной меланомы [8–11]. В последние 5–7 лет набирает силу дискуссия среди медицинских специалистов относительно реальной клинической эффективности препаратов ИФН- α 2 (прежде всего ИФН- α 2b для местного применения) в лечении различных вирусных инфекций.

Считается доказанным, что ИФН- α 2 обладают умеренным противовирусным эффектом по отношению к вирусам гепатитов В и С [12, 13]. В этом случае препараты ИФН- α 2 назначаются парентерально (преимущественно подкожно) и обладают широким спектром нежелательных реакций – наиболее частой является гриппоподобная реакция организма (высокая лихорадка, озноб, общая слабость, мышечные и суставные боли, головная боль, тошнота), наступающая через 15–30 минут после введения препарата и сохраняющаяся до 4–6 часов с момента его введения. Помимо этого, на фоне парентерального применения препаратов ИФН- α 2 возможно появление или усугубление депрессии, обострение аутоиммунных процессов, а также декомпенсация цирроза печени, что обуславливает наличие ряда противопоказаний и ограничений при клиническом применении данных препаратов [14, 15].

Противовирусная эффективность различных лекарственных форм препаратов ИФН- α 2 при других вирусных инфекциях, включая заболевания, передающиеся половым путем (первичные и рецидивирующие герпетические инфекции, папилломавирусные инфекции), подлежит обсуждению. Наиболее сомнительным представляется противовирусный

эффект препаратов ИФН- $\alpha 2$, назначаемых перорально. Считается, что пероральный прием препаратов ИФН- $\alpha 2$ с целью оказания ими системного противовирусного действия не эффективен, поскольку данные препараты не защищены от протеолитического воздействия ферментов желудочного сока. С другой стороны, разработка и внедрение в практику парентеральных лекарственных форм ИФН для лечения распространенных инфекций слизистых оболочек половых органов в амбулаторных условиях лишены клинического смысла.

При попадании на слизистые препараты ИФН- $\alpha 2$ могут оказывать прежде всего местный противовирусный эффект. Механизм природного действия ИФН- $\alpha 2$ именно таков: ИФН продуцируются клетками, пораженными различными вирусами, и оказывают воздействие на непораженные клетки из своего непосредственного окружения, запуская в них ряд механизмов, препятствующих проникновению вируса внутрь клетки-мишени, репликации его генома и сборке вириона. Воздействие осуществляется через специфические рецепторы, располагающиеся на поверхности клеток, и реализуется через активацию ряда генов. В целом механизм действия ИФН- $\alpha 2$ сводится к следующему [4, 5]:

- индукторами ИФН- $\alpha 2$ являются вирусы, вирусные РНК/ДНК или липополисахариды; наиболее сильными индукторами интерферонов являются РНК-содержащие вирусы;
- при воздействии ИФН- $\alpha 2$ на непораженные клетки происходит активация группы генов, локализованных в 21-й хромосоме, что приводит к образованию более 20 новых внутриклеточных белков, способствующих возникновению резистентности к вирусам;
- начинается синтез двух ферментов, один из которых (протеинкиназа) опосредованно расщепляет вирусную РНК, а другой (2',5'-олигоаденилатсинтетаза) также опосредованно тормозит синтез вирусных белков;
- происходит активация латентной эндорибонуклеазы, приводящая к разрушению вирусной РНК;
- увеличивается экспрессия белков 1-го класса МНС на всех видах клеток, тем самым улучшается распознавание инфицированных клеток цитотоксическими Т-лимфоцитами;
- повышается экспрессия молекул 2-го класса МНС на антиген-презентирующих клетках, в результате чего улучшается презентация вирусных антигенов CD4+ лимфоцитам и активируются NK-клетки;
- стимулируется фагоцитоз [4, 5].

ИФН I типа индуцируют синтез ряда белков, которые препятствуют репликации вирусов, а также ограничивают распространение вирусов от клетки к клетке. Например, фермент 2'-5'-олигоаденилатсинтетаза активирует латентную рибонуклеазу L (RNase L), которая, в свою очередь, опосредует деградацию вирусной РНК. Другой фермент, РНК-активированная протеинкиназа, предотвращает рециклинг гуанозиндифосфата, что блокирует трансляцию вирусной РНК. Важными противовирусными белками, индуцируемыми ИФН I типа, являются ГТФазы (GTPases), которые ограничивают локализацию вирусного нуклеокапсида, активируют стимулированный интерфероном ген 15 (ISG15) и белок с трехчастным мотивом (TRIM), что препятствует высвобождению вирусных частиц из пораженной клетки, а также активируют белок APOBEC3,

который вызывает гипермутацию вирусной ДНК. Чтобы локализовать инфекцию, ИФН I типа также могут активировать апоптоз для уничтожения инфицированных вирусом клеток путем активации Fas-лиганда (FasL), PDL-1 и TRAIL [3–5].

Помимо активации противовирусного механизма в инфицированных клетках, ИФН I типа также могут ограничивать вирусную инфекцию, модулируя как врожденный, так и адаптивный иммунитет. ИФН I типа непосредственно активируют NK-клетки, повышая их цитотоксичность. Полное устранение внутриклеточной инфекции требует активации адаптивного иммунного ответа, ИФН I типа играют важную роль в этом процессе. ИФН I типа стимулируют созревание дендритных клеток (ДК), которые способствуют дифференцировке CD4+ Т-клеток в клетки Th1 или Th2. Исследования показали, что опытные ДК под воздействием ИФН I типа становятся способны к перекрестной презентации и стимулируют наивные CD8+ Т-клетки, что вызывает клональную экспансию (активную пролиферацию антиген-специфических лимфоцитов). Эти опытные ДК усиленно синтезируют хемокины, которые привлекают NK-, Т- и В-клетки к месту инфекции и вырабатывают IL-15, который важен для поддержания клеток памяти NK и CD8+. Все эти внутренние и внешние эффекты ИФН I типа подготавливают иммунную систему хозяина к выработке эффективного ответа против внутриклеточных патогенов [4].

Исходя из приведенных выше механизмов природного действия ИФН-α2, можно ожидать, что местное применение препаратов ИФН на слизистые оболочки может быть эффективным в лечении вирусных поражений, в особенности – вызванных РНК-вирусами [16], а также замедлять прогрессирование и распространение данных заболеваний, обеспечивая выздоровление.

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Поиск, анализ и обобщение результатов клинических исследований достаточно высокого методологического качества, посвященных оценке местного противовирусного эффекта лекарственных препаратов ИФН при вирусных инфекциях, поражающих слизистые оболочки женских половых органов.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Поиск публикаций результатов клинических исследований осуществлялся в электронных базах данных PubMed и Cochrane Library по ключевым словам «alpha interferon», «alfa interferon», «genital infections», «sexually transmitted infections»; срок окончания поиска – 01.08.2021.

Критериями включения явились исследования клинической эффективности и/или безопасности лекарственных препаратов ИФН (человеческого лейкоцитарного α-интерферона и рекомбинантного ИФН-α2b) для местного применения, выполненные с участием пациентов женского пола с вирусными поражениями аногенитальной зоны. Дизайн исследований – сравнительные рандомизированные клинические исследования (РКИ), а также их систематические обзоры и метаанализы. Включались либо полнотекстовые англоязычные публикации, либо публикации, имеющие достаточно подробное и структурированное резюме на английском языке.

Для оценки качества клинического исследования использовались следующие критерии:

1. Достаточный объем выборки – количество пациентов $n \geq 150$ в каждой из групп сравнения; наличие в тексте публикации методики расчета размера выборки, исходя из желаемой мощности исследования.
2. Однородность изучаемых случаев (включение в исследование пациентов с ограниченным количеством нозологий, сопоставимых по степени тяжести и срокам развития).
3. Рандомизация надежным способом при распределении пациентов по группам сравнения.
4. Скрытие результатов рандомизации (ослепление), в идеале – двойной слепой дизайн клинического исследования.
5. Идентичность терапии, проводимой в контрольной группе, таковой в опытной группе, за исключением испытуемого препарата, вместо которого назначалось идентичное по виду и режиму дозирования плацебо.
6. Методологически правильная статистическая обработка результатов исследования (принцип «intention-to-treat» – с включением в анализ всех пациентов, определенных в группу лечения вне зависимости от его завершения).
7. Независимость клинического исследования.

При этом методологический уровень исследования расценивался как высокий при соответствии всем указанным критериям качества. К работам среднего методологического качества были отнесены исследования с выборкой, незначительно отличавшейся от рекомендованной в меньшую сторону, при наличии рандомизации, по крайней мере простого слепого дизайна, а также плацебо-контроля или активного контроля. Исследования низкого методологического качества (не соответствовавшие указанным выше критериям среднего качества) в дальнейшем анализ не включались.

Из анализа исключались статьи, опубликованные на национальных языках, не имеющие ни полнотекстовой версии, ни информативного резюме, а также протоколы выполняемых в настоящее время клинических испытаний, опубликованные без окончательных либо промежуточных результатов. Также из анализа исключались публикации, не являющиеся клиническими исследованиями (лабораторные исследования, выполненные *in vitro*, патофизиологические исследования, морфологические исследования).

■ РЕЗУЛЬТАТЫ

Проведенный по заранее определенному алгоритму первичный скрининг записей в международных базах научных публикаций выявил 48 уникальных (неповторяющихся) РКИ, посвященных изучению клинической эффективности и/или безопасности препаратов человеческого лейкоцитарного α -интерферона и ИФН- $\alpha 2b$ для местного применения при лечении вирусных инфекций слизистой оболочки женских половых органов. В ходе анализа найденных публикаций было выявлено, что 14 публикаций не имели прямого отношения к теме настоящего обзора, 5 опубликованных исследований были выполнены исключительно

на мужчинах, в 19 публикациях описывалась эффективность препаратов ИФН, применяемых системно (подкожно либо внутримышечно), в 2 случаях имело место дублирование одной и той же публикации в разных журналах, 4 публикации были исключены из дальнейшего анализа ввиду их неприемлемо низкого методологического качества. При этом обобщающих работ, представляющих собой систематические обзоры и/или метаанализы оригинальных исследований по данной проблеме, нами выявлено не было.

Таким образом, по результатам оценки качества работ согласно предварительно сформулированным критериям для дальнейшего анализа было отобрано 5 публикаций РКИ. Все они представляли собой исследования среднего методологического качества. Работы были посвящены лечению аногенитальных бородавок, включая интравагинальные, папилломавирусного вагинита и цервицита, а также первичных герпетических поражений слизистой оболочки вульвы и влагалища. Препараты ИФН назначались местно в виде кремов, гелей, растворов. Ниже представлены основные результаты указанных РКИ.

1. Рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование [17]. Цель – определение клинической эффективности и переносимости лейкоцитарного человеческого ИФН- α (2×10^6 МЕ/г) в виде гидрофильного крема для лечения генитальных кондилом. Предварительно отобранные пациентки азиатского происхождения ($n=150$) в возрасте 18–40 лет (в среднем 22,5 года) с клиническим и подтвержденным биопсией диагнозом остроконечных кондилом (в среднем по 2,64 кондиломы на пациентку), преимущественно – плоских влагалищных кондилом, были случайным образом разделены на 3 параллельные группы. Каждой пациентке выдавали кодированную пробирку, содержащую 80 г плацебо либо активного препарата с градуированным аппликатором. Пациенткам было рекомендовано вводить 6 г плацебо либо активного крема глубоко во влагалище трижды в день в течение 3 дней подряд (группа А) или 4 дня подряд (группа В) в неделю, и, если излечение не происходило, лечение продлевалось до 3 недель (максимум 4 недели активной терапии). Для оценки клинической эффективности лейкоцитарного ИФН- α пациентки обследовались еженедельно. Полное освобождение от кондилом (подтвержденное биопсией) расценивалось как полное излечение. К концу исследования доля полностью излеченных пациенток составила 57,2% (227/397): 48% пациенток в группе А, 90% пациенток в группе В и 10% пациенток в группе плацебо.

Из 150 пациенток 128 (85,3%) не жаловались на какие-либо побочные явления, связанные с приемом ИФН. Наиболее частыми побочными эффектами были временное повышение температуры тела (в среднем до 38,4 °С), сопровождающееся головной болью (14,6%) и генерализованным зудом (6,6%); тем не менее лечение хорошо переносилось всеми пациентками и никто из них его не прекратил.

2. Рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование [18]. Цель – изучить клиническую эффективность и переносимость человеческого лейкоцитарного ИФН- α (2×10^6 МЕ/г) в виде гидрофильного крема для лечения пациенток, страдающих первичным генитальным герпесом. 60 пациенток в возрасте

18–40 лет (в среднем 24,5 года) с подтвержденным наличием вируса простого герпеса в воспалительных элементах слизистой оболочки гениталий и 755 очагами поражения (в среднем по 12,6 герпетических элементов на пациентку) были рандомизированы в группы активной терапии и плацебо-контроля. Пациентки включались в исследование в течение 7 дней (в среднем 4,1 суток) после появления высыпаний. Каждой пациентке давали кодированную пробирку на 40 г, содержащую плацебо либо активный препарат, с инструкциями по самостоятельному нанесению исследуемого лекарства на поражения слизистой оболочки гениталий три раза в день в течение 5 дней подряд (15 местных аппликаций в неделю). Всего было использовано 160 пробирок. Пациентки обследовались три раза в неделю для оценки клинической эффективности и безопасности терапии. Повторно эпителизированные эрозии с явлениями остаточной гиперемии считались зажившими. У пациенток, получавших крем с лейкоцитарным ИФН- α , средняя продолжительность вирусовыделения и заживления эрозий оказалась значительно короче, чем у пациенток, получавших плацебо (6,2 дня против 15 дней, $p < 0,01$); таким образом, общее число излеченных пациенток составило 25 из 30 (83,3%) в группе активной терапии по сравнению с 5 из 30 (17%) в группе плацебо-контроля ($p < 0,001$). Из 60 пациенток 48 (80%) не отмечали никаких побочных эффектов проводимой терапии. У 12 пациенток (20%) имело место кратковременное повышение температуры тела ($>38^{\circ}\text{C}$), ассоциированное с умеренной головной болью, слабостью и миалгией; ни одна из испытуемых не прекратила лечение и не вышла из исследования из-за побочных эффектов.

3. Рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование [19]. Цель – оценка клинической эффективности, безопасности и переносимости человеческого лейкоцитарного ИФН- α (2×10^6 МЕ/г) в форме гидрофильного геля (1% гидроксипропилцеллюлоза) для лечения интравагинальных папиллом у женщин. В исследование было включено 60 женщин в возрасте от 18 до 50 лет (в среднем 23,7 года), у которых имелось 275 вагинальных бородавок (в среднем по 4,6 на пациентку). Клинические, гистопатологические данные и результаты ПЦР-тестов однозначно указывали на наличие у всех участниц исследования инфекций, вызванных вирусами папилломы человека (ВПЧ). Участницы исследования были рандомизированы в две параллельные группы – активной терапии и плацебо-контроля. Каждой пациентке выдавались кодированные пробирки, содержащие лекарственное средство либо плацебо массой 45 г, с одноразовыми аппликаторами и инструкциями по применению. Участницы исследования должны были вводить по 4 г препарата глубоко во влагалище два раза в день в течение 5 дней подряд. Пациентки обследовались еженедельно в течение 4 недель. Отсутствие клинических признаков инфекции, а также отрицательный результат ПЦР-исследования и саузерн-блоттинга на ДНК ВПЧ трактовались как полное излечение. К моменту прекращения исследования полное излечение наблюдалось у 41,7% пациенток, у которых разрешилось 44,4% интравагинальных кондилом. Раскрытие рандомизационных кодов показало, что терапия ИФН- α (2×10^6 МЕ/г)

в форме гидрофильного геля привела к излечению 73,3% пациенток и исчезновению 79,3% интравагинальных папиллом, в то время как на фоне назначения плацебо излечилось 10% пациенток и исчезло 8,1% папиллом ($p < 0,0001$). 51 пациентка (85%) отметила отсутствие побочных реакций, связанных с проведением терапии. Девять пациенток (15%), которые принимали гель ИФН- α , предъявляли жалобы на легкую головную боль, общую слабость и кратковременное повышение температуры тела ($>38^\circ\text{C}$).

4. Рандомизированное простое слепое контролируемое клиническое исследование [20]. Цель – оценить клиническую эффективность сочетания рекомбинантного ИФН- $\alpha 2b$ в виде инъекционного раствора, вводимого непосредственно в очаги поражения, со стандартной местной терапией подофиллином при лечении аногенитальной папилломавирусной инфекции. 97 пациентов обоего пола (63 мужчины, 34 женщины) с аногенитальными папилломами были рандомизированы на короткий курс лечения либо интерфероном в комбинации с подофиллином, либо только подофиллином. Раствор ИФН- $\alpha 2b$ ($1,5 \times 10^6$ МЕ) вводили непосредственно в очаг поражения, а подофиллиновую смолу наносили на каждую из папиллом один раз в неделю в течение 3 недель. Максимальный ответ наблюдался в течение 2 недель терапии, и в целом имело место полное исчезновение пролеченных папиллом у 67% пациентов, получавших ИФН и подофиллин, по сравнению с 42% пациентов, получавших только подофиллин ($p < 0,05$, тест по критерию хи-квадрат). Показатели выздоровления были выше у женщин (в сравнении с мужчинами), у пациентов с папилломавирусной инфекцией продолжительностью менее 12 месяцев и у ВИЧ-негативных пациентов. Рецидивы папилломавирусной инфекции наблюдались у 67% пациентов, получавших ИФН и подофиллин, и у 65% пациентов, получавших только подофиллин. Таким образом, при коротких курсах лечения аногенитальных папиллом внутриочаговое введение ИФН- α усиливало эффект от местного применения подофиллина.
5. Рандомизированное контролируемое клиническое исследование [21]. Цель – оценить эффективность и безопасность комбинированной терапии высокими дозами ИФН- α в виде крема (доза 1×10^6 МЕ) либо раствора для местного применения (доза 9×10^6 МЕ) и красным светом для лечения субклинических и латентных инфекций, вызванных ВПЧ. 90 пациенток с диагнозом «субклиническая или латентная ВПЧ-инфекция» были рандомизированы для местного применения рекомбинантного ИФН- $\alpha 2b$ в низкой дозе (1×10^6 МЕ), в высокой дозе (9×10^6 МЕ) или комбинации высокой дозы ИФН- $\alpha 2b$ и фототерапии шейки матки и влагалища красным светом. Все пациентки получали лечение один раз в день в течение 4 недель. Концентрацию ВПЧ измеряли сразу и через 4, 8 и 12 недель после окончания терапии. Также оценивалась клиническая динамика ВПЧ-ассоциированных вагинита и цервицита. Было показано, что сразу и через 4, 8 и 12 недель после завершения курса лечения показатели клиренса ВПЧ и излечения инфекции были выше в группах, получавших ИФН- $\alpha 2b$ в высокой дозе, в виде монотерапии и в комбинации с фототерапией, по сравнению с группой, получавшей ИФН- $\alpha 2b$ в низкой дозе. Высокая

доза ИФН, равно как и комбинированная терапия, оказались весьма эффективны против ВПЧ-инфекций как низкого, так и высокого риска. Показатели излечения вагинита и цервицита были значительно выше в группе пациенток, получавших ИФН-α2b в высокой дозе, по сравнению с группой пациенток, получавших низкие дозы ИФН. Кроме того, указанные показатели были выше в группе комбинированной терапии по сравнению с группой ИФН в высокой дозе. Нежелательные явления, связанные с терапией, были легкими и отмечались только у 3 пациенток, относящихся к группе комбинированной терапии (ощущение жжения и покалывания незначительной интенсивности в месте нанесения препарата, которые проявлялись в течение 2 дней с момента начала терапии и постепенно разрешались). В ходе исследования не наблюдалось ни одного случая местного инфицирования, образования язв или рубцов; ни одна пациентка не жаловалась на лихорадку, тошноту, рвоту, утомляемость или дизурию.

Таким образом, проанализированный массив научных данных позволяет прийти к заключению об эффективности и безопасности местного применения препаратов ИФН при вирусных поражениях аногенитальной зоны. Обращает на себя внимание достаточно высокая клиническая эффективность данного терапевтического подхода, которая может быть достигнута в относительно короткие сроки. Местное применение препаратов ИФН возможно в амбулаторных условиях, при этом оно является простым и удобным как для лечащего врача, так и для пациента. Следует также отметить, что за время, прошедшее с конца XX века, когда было выполнено большинство включенных в анализ работ, фармацевтической индустрией достигнут значительный прогресс как в разработке генно-инженерных препаратов ИФН, так и в создании их оптимальных лекарственных форм для местного применения (суппозитории). Накопление и обобщение клинического опыта применения этих лекарственных препаратов является важным для успешного решения задач своевременного и эффективного лечения вирусных поражений аногенитальной зоны – распространенной патологии в практике врачей различных специальностей.

■ ВЫВОДЫ

1. Проанализированные РКИ имеют качественный дизайн и тщательно выполнены, однако размер изученных выборок невелик (от 60 до 150 пациентов), что ограничивает надежность полученных результатов.
2. Почти все включенные в данный обзор РКИ выполнены в конце XX века; лишь одно исследование датировано 2018 годом.
3. В открытом доступе не найдено систематических обзоров и метаанализов, обобщающих результаты клинических исследований данной тематики.
4. Большая часть исследований выполнена с использованием препаратов человеческого лейкоцитарного ИФН-α. В качестве местных лекарственных форм использовались кремы, гели, растворы.
5. Вопреки распространенному мнению, препараты ИФН для местного применения, используемые для лечения вирусных инфекций слизистой оболочки женских половых органов, не являются

платцебо-препаратами. Имеются достаточно убедительные доказательства того, что препараты человеческого лейкоцитарного ИФН- α и рекомбинантного ИФН- $\alpha 2b$ для местного применения, в том числе при введении непосредственно в очаги поражения, способны в короткие сроки оказывать лечебный эффект при ВПЧ-ассоциированных и первичных герпетических поражениях женских половых органов.

6. Локальное применение препаратов ИФН является безопасным: нежелательные явления во всех проанализированных клинических исследованиях отмечались редко и имели незначительную выраженность.
7. Целесообразно дальнейшее изучение современных лекарственных форм препаратов рекомбинантного ИФН- $\alpha 2b$ в условиях контролируемых клинических исследований и реальной клинической практики, включая возможности комбинирования с другими препаратами и средствами немедикаментозного воздействия.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Bandurska K., Król I., Myga-Nowak M. (2014) Interferony: między strukturą a funkcją [Interferons: between structure and function]. *Postepy Hig Med Dosw* (Online), no 68, pp. 428–40.
2. Fensterl V., Sen G.C. (2009) Interferons and viral infections. *Biofactors*, no 35 (1), pp. 14–20.
3. Pestka S., Krause C.D., Walter M.R. (2004) Interferons, interferon-like cytokines, and their receptors. *Immunol Rev.*, no 202, pp. 8–32.
4. Lin F.C., Young H.A. (2014) Interferons: Success in anti-viral immunotherapy. *Cytokine Growth Factor Rev.*, no 25 (4), pp. 369–376.
5. Ghosh D., Ghosh D., Parida P. (2016) Physiological Proteins in Therapeutics: A Current Review on Interferons. *Mini Rev Med Chem.*, no 16 (12), pp. 947–52.
6. Weissmann C. (2012) The end of the road. *Prion*, no 6 (2), pp. 97–104.
7. Spiegel R.J. (1986) Intron A (interferon alpha-2b): clinical overview and future directions. *Semin Oncol.*, no 13 (3 Suppl 2), pp. 89–101.
8. Nodarse-Cuní H., López-Saura P.A. (2017) Cuban interferon alpha-2b. Thirty years as an effective and safe drug. *Biotechnol Appl.*, no 34 (1), pp. 1211–1217.
9. Von Gabain A., Lundgren E., Ohlsson M. (1990) Three human interferon-alpha 2 subvariants disclose structural and functional differences. *Eur J Biochem.*, no 190 (2), pp. 257–61.
10. Kirkwood J.M., Ernstoff M.S. (1984) Interferons in the treatment of human cancer. *J Clin Oncol.*, no 2 (4), pp. 336–52.
11. Chou S. (1984) Advances in antiviral therapy. *J Invest Dermatol.*, no 83 (suppl. 1), pp. 116–120.
12. Berraondo P., Sanmamed M.F., Ochoa M.C. (2019) Cytokines in clinical cancer immunotherapy. *Br J Cancer*, no 120 (1), pp. 6–15.
13. Kiladjian J.J., Giraudeau S., Cassinat B. (2016) Interferon-alpha for the therapy of myeloproliferative neoplasms: targeting the malignant clone. *Leukemia*, no 30 (4), pp. 776–81.
14. Carithers R.L. Jr., Emerson S.S. (1997) Therapy of hepatitis C: meta-analysis of interferon alpha-2b trials. *Hepatology*, no 26 (3 suppl. 1), pp. 83–88.
15. Wong J.B., Koff R.S., Tine F. (1995) Cost-effectiveness of interferon-alpha 2b treatment for hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B. *Ann Intern Med.*, no 122 (9), pp. 664–75.
16. Zhiltsov I., Golubev S., Brukhnov A., Shnipov A. (2021) Evidence Base for the Use of Alpha-Interferon Preparations for ARVI. *Recept*, no 5 (24), pp. 663–683.
17. Syed T.A., Lundin S., Cheema K.M. (1994) Human leukocyte interferon-alpha in cream, for the treatment of genital warts in Asian women: a placebo-controlled, double-blind study. *Clin Investig.*, no 72 (11), pp. 870–3.
18. Syed T.A., Lundin S., Cheema K.M. (1995) Human leukocyte interferon-alpha in cream for the management of genital herpes in Asian women: a placebo-controlled, double-blind study. *J Mol Med (Berl)*, no 73 (3), pp. 141–4.
19. Syed T.A., Ahmadpour O.A. (1998) Human leukocyte derived interferon-alpha in a hydrophilic gel for the treatment of intravaginal warts in women: a placebo-controlled, double-blind study. *Int J STD AIDS*, no 9 (12), pp. 769–72.
20. Douglas J.M. Jr, Eron L.J., Judson F.N. (1990) A randomized trial of combination therapy with intralesional interferon alpha 2b and podophyllin versus podophyllin alone for the therapy of anogenital warts. *J Infect Dis.*, no 162 (1), pp. 52–9.
21. Shi H.J., Song H., Zhao Q.Y. (2018) Efficacy and safety of combined high-dose interferon and red light therapy for the treatment of human papillomavirus and associated vaginitis and cervicitis: A prospective and randomized clinical study. *Medicine (Baltimore)*, no 97 (37), e. 12398.

Подана/Submitted: 29.11.2021

Принята/Accepted: 17.12.2021

Контакты/Contacts: zhytsov@tut.by