

## ИНТЕРФЕРОНЫ И ГЛАЗНЫЕ БОЛЕЗНИ

Николай Андреевич КИХТЕНКО<sup>1</sup>, Павел Геннадьевич МАДОНОВ<sup>2</sup>

<sup>1</sup> ООО «Центр зрения «Доктор Линз»  
630005, г. Новосибирск, ул. Крылова, 63

<sup>2</sup> Новосибирский государственный медицинский университет Минздрава России  
630091, г. Новосибирск, Красный просп., 52

Обзор содержит анализ медицинского применения интерферонов – группы сигнальных белковых молекул, обладающих противовирусной, противоопухолевой и иммуномодулирующей активностью – в офтальмологической практике. Интерфероны обладают широким спектром действия, который обеспечивает большой потенциал препаратов интерферона для использования в офтальмологии как в комбинации, так и в качестве терапии первой линии конъюнктивального папилломатоза, плоскоклеточной неоплазии, меланомы конъюнктивы, кератита, вызванного вирусом простого герпеса, увеитов, географической хориопатии, кистозного и диабетического макулярного отека и других заболеваний. Рассмотрены механизмы действия, режимы дозирования, побочные эффекты применения интерферонов и способы устранения последних, такие как использование недавно открытого интерферона лямбда, а также пегилированных интерферонов. В отличие от убиквитарной экспрессии рецептора ИФН- $\alpha$ , рецептор ИФН- $\lambda$  определяется преимущественно в эпителиальных клетках слизистых оболочек и кератиноцитах кожи, что обеспечивает более таргетное действие препаратов. Модификация свойств биологически активных веществ путем их соединения с низкомолекулярными носителями, например молекулами полиэтиленгликоля, приводит к уменьшению лечебной дозы препарата и увеличению избирательности его действия за счет изменения фармакокинетических и фармакодинамических параметров.

**Ключевые слова:** интерфероны, клиническое применение, иммунобиологическая терапия, противовирусная терапия, офтальмология.

С момента открытия интерферонов (ИФН) их клиническое применение можно условно разделить на три этапа. На первом этапе применение препаратов ограничивалось их вспомогательным антимикробным действием. По мере развития фундаментальной иммунологии были показаны и реализованы иммунобиологические эффекты ИФН. Они заключались в так называемом иммуномодулирующем воздействии, что нашло применение в терапии аутоиммунных и онкологических заболеваний. На третьем этапе была сформулирована концепция таргетного применения ИФН в зависимости от их классов и подклассов. В настоящий момент опубликовано достаточно много результатов исследований об использовании ИФН в клинической практике при лечении глазных болезней. Настоящий обзор посвящен этому аспекту применения ИФН.

«Интерфероны относятся к цитокинам (медиаторам иммунитета) и представлены семейством

белков, обладающих антивирусной, иммуномодулирующей, противоопухолевой и другими видами активности, и относятся к важнейшим факторам врожденного иммунитета, полифункциональным биорегуляторам широкого спектра действия и гомеостатическим агентам» [5]. Эволюционно система ИФН появилась у позвоночных более 500 млн лет назад, в организме человека вырабатывается около 20 видов ИФН, которые проявляют более 300 эффектов. Семейство ИФН человека состоит из трех основных классов – ИФН I типа (содержит ИФН- $\alpha$ , - $\beta$ , - $\omega$ , - $\epsilon$ ), ИФН II типа (содержит ИФН- $\gamma$ ) и ИФН III типа (содержит ИФН- $\lambda$ ). Система ИФН относится к числу быстрореагирующих, признаки ответа клеточного генома регистрируются уже через 30–40 мин после воздействия на организм. ИФН действует на клеточный геном через мембранные рецепторы, при этом образующийся в инфицированных клетках ИФН уже не может защитить их от гибели

*Кихтенко Н.А.* – врач-офтальмолог, e-mail: kolyando@gmail.com

*Мадонов П.Г.* – д.м.н., зав. кафедрой фармакологии, клинической фармакологии и доказательной медицины, e-mail: pmadonov@yandex.ru

ли, но предохраняет окружающие здоровые клетки от вирусной инфекции. Спектр заболеваний, чувствительных к ИФН, чрезвычайно широк и включает вирусные инфекции, онкологические заболевания и другие патологии [3, 4].

Сегодня интерфероны существуют в рекомбинантной форме и используются в терапии таких заболеваний, как гепатит В и С, кондилломы, опоясывающий лишай, саркома Капоши при ВИЧ/СПИД, волосатоклеточный лейкоз, хронический лимфолейкоз, хронический миелоидный лейкоз, множественная миелома, Т-клеточная лимфома, эссенциальная тромбоцитемия, светлоклеточная карцинома в метастатической стадии, меланома, папилломы гортани, гепатоцеллюлярная карцинома и неоплазия шейки матки, рассеянный склероз, меланома, глиомы, инфекции, вызванные вирусом герпеса человека и вирусом папилломы человека, хронические гранулематозные заболевания [35].

В настоящее время Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (Food and Drug Administration, FDA, официальный сайт <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm>) одобрено к применению 10 препаратов ИФН, предназначенных для лечения рецидивирующих форм рассеянного склероза, волосатоклеточного лейкоза, злокачественной меланомы, фолликулярной лимфомы, кондилломатоза, саркомы Капоши, ассоциированной со СПИДом, хронического гепатита В и С. Кроме того, согласно данным ClinicalTrials.gov (база данных частных и государственных клинических исследований, проводимых по всему миру, является частью Национальной медицинской библиотеки США; официальный сайт <https://clinicaltrials.gov>), в США, Китае, Мексике, Германии проводятся клинические исследования препаратов ИФН- $\alpha$  2a, ИФН- $\alpha$  2b, ИФН- $\beta$ , ИФН- $\gamma$  1b для лечения таких патологий глаза, как конъюнктивально-корнеальная интраэпителиальная неоплазия, центральная серозная хориоретинопатия, первичная увеальная меланома, макулярный и кистозный макулярный отек при увеите, первичный промежуточный увеит, увеит при болезни Бехчета.

В Государственном реестре лекарственных средств России (<https://grls.rosminzdrav.ru/GRLS.aspx>) зарегистрировано 57 препаратов ИФН, среди которых три препарата российского производства предназначены для лечения заболеваний глаз: «Аллергоферон® бета» (ООО «Фирн М»), «Офтальмоферон®» (ООО «Фирн М») и «Лайфферон®» (ЗАО «Вектор-Медика»). Показаниями для использования «Аллергоферона® бета» (действующие вещества – бетаметазон и ИФН- $\alpha$  2b)

являются сезонный аллергический ринит и конъюнктивит (поллиноз) среднетяжелого течения в стадии обострения, для «Офтальмоферона®» (действующие вещества ИФН- $\alpha$  2b и дифенгидрамин) – аденовирусные, геморрагические (энтеровирусные), герпетические конъюнктивиты, аденовирусные, герпетические (везикулезные, точечные, древовидные, картообразные) кератиты, герпетический стромальный кератит с изъязвлением роговицы и без изъязвления, аденовирусные и герпетические кератоконъюнктивиты, герпетические увеиты, герпетические кератоувеиты (с изъязвлениями и без него). «Лайфферон®» (действующее вещество – ИФН- $\alpha$  2b) показан для лечения таких офтальмологических заболеваний, как вирусные конъюнктивиты, кератоконъюнктивиты, кератиты, кератоувеиты.

**Лечение офтальмологических заболеваний интерферонами. Заболевания глазной поверхности. Конъюнктивальный папилломатоз.** ИФН- $\alpha$  2b в виде субконъюнктивальных инъекций совместно с хирургическим удалением и криотерапией успешно применяется для лечения конъюнктивального папилломатоза. Механизм терапевтического действия ИФН- $\alpha$  2b заключается в снижении вирусной нагрузки вируса папилломы человека в зараженных клетках конъюнктивы, а именно в неороговевающем плоском многослойном и железистом эпителии с бокаловидными клетками. ИФН- $\alpha$  2b секретруется лимфоцитами, макрофагами и фибробластами для запуска врожденного противовирусного иммунного ответа [45]. Однако в некоторых особенных случаях, например при длительном приеме такролимуса с целью иммуносупрессии, терапия ИФН- $\alpha$  2b не дает положительного исхода [21].

**Плоскоклеточная неоплазия.** Плоскоклеточная неоплазия, которая является наиболее частым новообразованием глазной поверхности, представлена широким спектром диспластических изменений эпителия роговицы, лимба и конъюнктивы, включая интраэпителиальную неоплазию и плоскоклеточную карциному [15]. В лечении данных новообразований традиционно используют митомицин С и 5-фторурацил как адъювантную терапию к хирургическому иссечению или как основную химиотерапию. Однако при этом наблюдаются серьезные побочные эффекты: эритема век, гиперемия конъюнктивы, точечные эрозии роговицы, стеноз слезных точек и блефароспазм [48].

По сравнению с лечением митомицином С или 5-фторурацилом, которые являются алкилирующими и антиметаболитными агентами, ингибирующими S-фазу митоза и, следовательно, цикл репликации клеток, ИФН- $\alpha$  2b, благодаря его ме-

ханизму действия, менее токсичен для поверхности глаза [27]. Некоторые исследователи рекомендуют использовать местный ИФН-α 2b в качестве первой линии терапии в случае интраэпителиальной неоплазии роговицы и конъюнктивы как более эффективный и безопасный по сравнению с другими методами лечения, такими как хирургическое иссечение и использование химиотерапевтических препаратов, которые могут вызывать тяжелую лимбальную недостаточность и другие побочные эффекты [41]. Как показывают некоторые работы, распространенная на весь лимб внутриэпителиальная плоскоклеточная неоплазия может быть успешно вылечена с помощью местной терапии ИФН-α 2b в дозировке 1 млн МЕ/мл 4 раза в день [42]. Другие исследования, однако, предполагают более высокие концентрации местного ИФН-α 2b, такие как 3 млн МЕ/мл 4 раза в день с продолжением терапии в течение 2–3 месяцев после клинического разрешения опухоли [51]. Лечение плоскоклеточной неоплазии глазной поверхности с отсутствующим или слабым ответом на местный митомицин С перед выполнением операции также может быть заменено на местный рекомбинантный ИФН-α 2b [46].

ИФН-α 2b может быть использован для иммуноредукции, иммунотерапии и иммунопрофилактики плоскоклеточной неоплазии глазной поверхности. Так, для иммуноредукции/иммунотерапии пациентам с роговичной плоскоклеточной неоплазией местно назначали ИФН-α 2b в виде глазных капель (1 млн МЕ/мл) 4 раза в день, больным с конъюнктивальной или конъюнктиво-лимбально-роговичной плоскоклеточной неоплазией – комбинацию глазных капель с ИФН-α 2b (1 млн МЕ/мл) 4 раза в день и интралезиональных инъекций ИФН-α 2b (5 млн МЕ/мл) один раз в месяц. Пациентам с опухолью *in situ*, которым провели эксцизионную биопсию и выявили рак *in situ* в ходе гистопатологического исследования в одном или более хирургических полях, для иммунопрофилактики назначали капли с ИФН-α 2b (1 млн МЕ/мл) 4 раза в день [30].

Механизм действия ИФН-α заключается в том числе в способности стимулировать хемотаксис естественных киллеров (NK-клеток) врожденной иммунной системы, а также цитотоксических Т-клеток адаптивной иммунной системы в опухолевую ткань, что приводит к разрушению опухолевых клеток и, следовательно, регрессии опухолевого процесса. Побочные эффекты самоограничены, наиболее значимый из них – спонтанное внутриопухолевое кровотечение через 3 недели после начала местной терапии [32]. Однако механизм, по которому плоскоклеточная неоплазия отвечает на местное воздействие

ИФН-α 2b, до сих пор остается неясным [8]. Причиной того, что она не будет реагировать на лечение местным ИФН-α 2b, может быть иммуносупрессия различного генеза, таким образом, для терапевтического эффекта ИФН-α 2b необходим интактный иммунный ответ [27].

При сравнении параметров, связанных с качеством зрения и психосоциальным качеством жизни при хирургическом лечении или ИФН-терапии плоскоклеточной неоплазии, установлено, что показатели разрешения опухоли и рецидивов сопоставимы в обеих группах, но причины выбора конкретного лечения достоверно различались: 40 % пациентов в терапевтической группе сообщили о страхе перед операцией ( $p = 0,03$ ), а 32 % пациентов в хирургической группе выбрали хирургию из-за боязни снижения зрения из-за разрастания новообразования, что требовало немедленного вмешательства ( $p = 0,09$ ). При этом глазные капли вызывали больше побочных симптомов, таких как слезотечение и зуд, а пациенты, перенесшие хирургическое вмешательство, больше страдали от боли [37].

При сравнении стоимости лечения плоскоклеточной неоплазии хирургическим и медикаментозным путем, включающей оплату услуг врача (клиника, патология, анестезия и хирургическое вмешательство), оплату услуг учреждения (клиника, патология и операционная) и расходы на лечение, выяснилось, что при подсчете методом оплаты больничных услуг она составляла в среднем  $17598 \pm 7624$  долл. США в хирургической группе и  $4986 \pm 2040$  долл. США в группе, получавшей ИФН-α 2b. При подсчете методом допустимых расходов по медицинскому страхованию стоимость лечения была сопоставима:  $3528 \pm 1610$  и  $2831 \pm 2040$  долл. США соответственно [39].

*Меланома конъюнктивы.* Местное применение ИФН-α 2b приводит к весьма обнадеживающим результатам лечения первичного меланоза с атипией и меланомой конъюнктивы без проявления местных или системных побочных эффектов. Местное применение ИФН-α 2b (1 млн МЕ/мл, 5 раз в день) в серии 6-недельных циклов лечения с короткими интервалами показало значительное (на 98 %) уменьшение размера опухоли [22]. Глазные капли ИФН-α 2b могут использоваться и в качестве дополнительного лечения после хирургической резекции у пациентов с меланомой конъюнктивы, не вызывая побочных эффектов [31].

В случае опухоли лимфоидной ткани, ассоциированной со слизистыми оболочками (МАЛТ-лимфома), поражающей преимущественно пожилых людей и являющейся наиболее распро-

страненной лимфомой придаточного аппарата глаза, субконъюнктивальное введение ИФН-α 2a в область поражения в дозировке 1,5 млн МЕ 3 раза в неделю в течение 4 недель, а затем, даже в случае минимального ответа опухоли на лечение, в дозировке 1 млн МЕ 3 раза в неделю в течение еще 4 недель оказалось эффективным лечением, при котором происходило полное разрешение опухоли с небольшим количеством проходящих побочных эффектов [10]. В случае глазной МАЛТ-лимфомы у 14-летнего пациента интралезиональное введение ИФН-α 2b в дозировке 1,5 млн МЕ также привело к полному разрешению к 8-й неделе [25]. Единственный недостаток этой схемы – довольно высокая (15 %) доля рецидивов [10].

*Другие заболевания.* ИФН-α способен снижать риск глаукоматозных операций, поскольку тормозит пролиферацию фибробластов в теновой капсуле, тем самым уменьшая количество осложнений со стороны роговицы в сравнении с лечением 5-фторурацилом [23], эффективен при лечении ранних рецидивов птеригиума [14], двусторонней язвы Мурена у пациентов с хроническим гепатитом [19], рецидивирующего весеннего кератоконъюнктивита [24].

Кроме того, ИФН-α 2a успешно использовался в дополнении к ацикловиру при лечении кератита, вызванного вирусом простого герпеса, в случае с ацикловир-резистентными штаммами (особенно у пациентов с ослабленным иммунитетом). В этом случае ИФН действует как иммуномодулятор врожденной и адаптивной иммунной системы, привлекая цитотоксические Т-лимфоциты, макрофаги и NK-клетки для фагоцитирования клеток роговицы, инфицированных вирусом простого герпеса [38]. Тем не менее эффективность сочетанного действия интерферона и нуклеозидного противовирусного агента требует дополнительной оценки, чтобы обосновать любое возможное преимущество такого лечения [49].

Комбинация ИФН-α 2b и 0,01%-й полностью трансретиноевой кислоты может рассматриваться как лечение при частичном дефиците лимбальных стволовых клеток, когда смежные части лимба остаются нетронутыми [47], а вот местное применение ИФН-α 2b после эксимерлазерной фоторефрактивной кератэктомии может как предотвратить помутнение роговицы, так и вызывать значительное замедление заживления эпителия из-за индукции воспалительной иммунной реакции [23].

*Заболевания сосудистой оболочки.* Увеит. ИФН-α 2a и 2b обладают значительным потенциалом в лечении тяжелого угрожающего зрению увеита различного генеза, который устойчив к

обычно применяемым иммуносупрессорам и может рассматриваться как терапия второй линии. Положительный ответ на введение ИФН-α 2b подкожно по схеме 3 млн МЕ в день в течение трех дней с последующим увеличением дозы до 6 млн МЕ в день в течение 2–4 недель и корректировки в сторону увеличения или уменьшения, в зависимости от активности заболевания, наблюдался у 83 % пациентов с увеитом, проявляющимся в виде панuveита, промежуточного увеита, витреита, ретинального васкулита, окклюзионного васкулита, папиллита, неоваскуляризации диска зрительного нерва, мультифокального хориоидита и гипопиона. Макулярный отек (при наличии) исчезал во всех случаях в течение нескольких дней лечения. Наблюдалось увеличение прозрачности стекловидного тела, определяемое посредством непрямой офтальмоскопии. Побочные эффекты возникали, но в основном были умеренными и хорошо переносились пациентами [43]. Положительный эффект на введение ИФН-α 2a подкожно в дозе 3 млн МЕ 3 раза в неделю наблюдался у 82,6 % пациентов с увеитом при болезни Бехчета и 59 % пациентов с другими типами увеита [11].

Несмотря на то что ИФН-α 2a эффективен и безопасен при лечении хронических постинфекционных увеитов, согласия относительно терапевтического применения интерферона при инфекционном увеите и единой схемы введения ИФН-α 2a нет. Некоторые применяют дозу от 3 до 6 млн МЕ в день в начале терапии, а другие сообщают, что эффективна и более низкая доза. В любом случае при инфекционном увеите в первую очередь лечится вызвавшая его инфекция, а наступивший постинфекционный увеит затем может лечиться ИФН [29].

*Географическая хориопатия* – хроническое воспалительное прогрессирующее рецидивирующее заболевание, приводящее к потере зрения, которое также можно лечить с помощью ИФН-α 2a, начиная с ежедневных субконъюнктивальных инъекций по 1 млн МЕ, что приводит к остановке прогрессирования заболевания и сохранению остроты зрения, не вызывая побочных эффектов, связанных с иммуносупрессией. ИФН-α 2a действует по механизмам, аналогичным эндогенному ИФН, но с большей эффективностью, обусловленной достижением более высоких концентраций. При этом проникновение ИФН-α 2a внутрь глаза и его потенциальная токсичность при субконъюнктивальном применении остаются под вопросом [50].

*Почечно-клеточная карцинома.* Описан случай заметного положительного эффекта от системного введения ИФН-α при консервативном

лечении метастазов почечно-клеточной карциномы в радужную оболочку: опухоль начала регрессировать примерно через 3 недели от начала введения ИФН- $\alpha$  и через 16 недель она полностью разрешилась [28].

**Заболевания сетчатки и макулы. Кистозный макулярный отек (КМО).** ИФН- $\alpha$  2a в дозе от 3 до 6 млн МЕ в день подкожно (в зависимости от массы тела, с постепенным снижением дозы в течение 6 месяцев) и ИФН- $\alpha$  2b в дозировке 6 млн МЕ в день подкожно (с ежемесячным снижением дозы в соответствии с результатами офтальмологического осмотра и оптической когерентной томографии) являются эффективным вариантом лечения рефрактерного КМО, вызванного увеитом, при котором уменьшается средняя толщина сетчатки в макулярной области и повышается острота зрения [12].

ИФН- $\alpha$  2a также может быть альтернативным методом лечения КМО, вызванного внутриглазной инфекцией и невосприимчивого к другим методам лечения. Он был эффективен в дозировке 3 млн МЕ 3 раза в неделю подкожно в дополнение к антиинфекционной и нестероидной противовоспалительной терапии у пациентов с хроническим КМО и диагностированными внутриглазными инфекциями, такими как вирус простого герпеса 1 и 2 типа, вирус ветряной оспы, вирус лихорадки Денге и *Treponema pallidum* [44].

Механизм действия ИФН- $\alpha$  при КМО также является сложным и многофакторным. ИФН- $\alpha$  2a стимулирует восстановление продукции интерлейкина-2 и снижает количество НК-клеток, CD8- и CD3-позитивных Т-клеток у пациентов с болезнью Бехчета. Однако, учитывая недостаточную эффективность других противовоспалительных препаратов, его терапевтическое действие при КМО нельзя объяснить исключительно результатом иммунорегуляции. Способностью стабилизировать гематоофтальмический барьер можно объяснить эффективность ИФН- $\alpha$  при применении для полного разрешения хронического псевдофакического КМО, связанного с синдромом Ирвина – Гасса, который устойчив к традиционной терапии [17, 36]. Также высказано предположение, что ИФН- $\alpha$  стимулирует функцию эндотелия микрососудов сетчатки, который повреждается вследствие воспаления [18].

**Диабетический макулярный отек (ДМО).** Показано, что ИФН- $\alpha$  2a эффективен в терапии рефрактерного ДМО при введении в заднее субтеноново пространство в дозировке 1 млн МЕ/мл 3 раза в неделю, что позволило существенно улучшить остроту зрения и уменьшить толщину сетчатки в макулярной области [13]. ИФН- $\alpha$  2a также действует как ингибитор ангиогенеза в гла-

зах с активной неоваскуляризацией после проведения панретинальной лазеркоагуляции: лечение подкожными инъекциями по 6 млн МЕ ИФН- $\alpha$  2a 3 раза в неделю в среднем в течение 10 месяцев привело к регрессии пролиферативной диабетической ретинопатии. Однако для установления терапевтического эффекта ИФН- $\alpha$  при ДМО и пролиферативной диабетической ретинопатии необходимы дальнейшие исследования [34].

**Побочные эффекты при использовании интерферонов и способы их устранения.** ИФН- $\alpha$ , используемый местно в виде глазных капель, обычно хорошо переносится и имеет минимальные побочные эффекты, среди которых умеренный фолликулярный конъюнктивит, поверхностная точечная кератопатия и формирование эпителиальных микрокист роговицы [48]. Однако, поскольку ИФН вводятся чаще всего подкожно и в течение длительного (до 24 мес.) времени [40], побочные эффекты весьма многочисленны и разнообразны. Сюда входит гриппоподобный синдром, реакции в месте инъекции (покраснение и боль), миелосупрессия, психические расстройства (депрессия и суицидальные мысли и попытки), сердечно-сосудистые патологии (артериальная гипертензия или гипотония, аритмия и инфаркт миокарда), поражение центральной и периферической нервной системы (дисфагия, дизартрия, афазия, афония, амнезия, рассеянное склерозоподобное заболевание, преходящие ишемические атаки, энцефалопатия, спутанность сознания, сонливость, кома, атаксия, парестезия, тремор и периферические невропатии), тошнота и рвота, потеря аппетита, диарея, кашель, сухость во рту, головокружение, потливость, зуд, выпадение волос, усталость, боль в животе, запоры, боль в горле, бессонница и беспокойство и онемение. Большинство побочных эффектов носят временный характер и проходят после снижения дозы или отмены препаратов, однако они значительно снижают комплаентность пациентов [35]. Сходные побочные эффекты наблюдаются и при субконъюнктивальном и интралезиональном введении интерферонов, что означает, что интерферон, скорее всего, действует не только путем проникновения непосредственно в глаз, но и всасывается в системный кровоток.

Одним из наиболее перспективных методов, позволяющих снизить побочные эффекты, является модификация свойств биологически активных веществ путем их соединения с низкомолекулярными носителями, например молекулами полиэтиленгликоля (ПЭГ). Такие манипуляции приводят к уменьшению дозы лекарства и увеличению избирательности его действия за счет изменения фармакокинетических и фармакоди-

намических параметров [6, 16]. Пегилированные ИФН – это противовирусные и иммуностимулирующие средства. Коммерчески доступными сегодня являются три пегилированных ИФН: ИФН- $\alpha$  2a (Pegasys<sup>®</sup>, «Hoffman-La Roche», Швейцария), ИФН- $\alpha$  2b (PegIntron, или Sylatron, «Schering-Plough», США) и ИФН- $\beta$  2b (Plegridy, «Biogen Inc.», США). На фармакокинетику и режим дозирования пегилированных интерферонов наибольшее влияние оказывают размер и природа ковалентно связанного ПЭГ. Так, ИФН- $\alpha$  2b через остаток гистидина-34 соединен с линейной цепью ПЭГ с молекулярной массой 12 кДа посредством нестабильной уретановой связи, которая гидролизуется после инъекции с высвобождением нативного ИФН- $\alpha$  2b; ИФН- $\alpha$  2a, через остаток лизина соединенный с разветвленной цепью ПЭГ с молекулярной массой 40 кДа посредством стабильной амидной связи, циркулирует в организме в виде интактной молекулы [20].

Показано, что пегилированный ИФН- $\alpha$  2a служит терапевтической альтернативой в случаях тяжелого увеита, вызванного болезнью Бехчета, способствуя постоянной и длительной ремиссии после окончания лечения. Группа из пяти пациентов первоначально в течение 6 мес. получала обычный ИФН- $\alpha$  2a в дозировке от 3 до 9 млн МЕ подкожно 3 раза в неделю, после чего обычный ИФН- $\alpha$  2a был заменен на пегилированный, который пациенты получали в дозе 180 мг подкожно один раз в неделю. Такая замена стала возможна благодаря более длительному периоду полувыведения пегилированного ИФН, при этом у пациентов наблюдалось улучшение остроты зрения, снижение толщины макулярной зоны сетчатки и уменьшение признаков ретинального васкулита без рецидивов или новых экстраокулярных проявлений без увеличения токсичности и со снижением числа побочных эффектов. В следующие 6 мес. пациенты получали пегилированный ИФН- $\alpha$  2a в дозировке 180 мг подкожно один раз в 15 дней, при этом острота зрения у них оставалась стабильной. Это – первый случай использования пегилированного ИФН в офтальмологии, он показывает несомненный потенциал такой фармакологической формы ИФН для лечения увеита, ассоциированного с болезнью Бехчета, который необходимо подтверждать и изучать в последующих исследованиях [9].

Со временем появляются все новые и новые варианты пегилированных ИФН. Так, недавно Куба и Бразилия совместно разработали новый ИФН- $\alpha$  2b, конъюгированный с четырьмя разветвленными молекулами ПЭГ с молекулярной массой 12 кДа, VIP48 («Bio-Manguinhos/Fiocruz», Бразилия) со свойствами Pegasys<sup>®</sup>. При сравне-

нии фармакологических свойств в I фазе двойного слепого рандомизированного исследования, зарегистрированного на платформе ClinicalTrials.gov за номером NCT01889849 ( $n = 31$ ), при подкожном введении в дозе 180 мкг поглощение препарата было сходным, но временные параметры соответствовали более медленной элиминации ИФН- $\alpha$  2b, что согласуется с предыдущими исследованиями [16]. В 2001–2008 гг. в США проведено три и в настоящее время проходит еще одно клиническое исследование по использованию пегилированного ИФН- $\alpha$  2b при лечении пилоситарной астроцитомы и глиомы зрительного пути у детей и интраокулярной меланомы (<https://clinicaltrials.gov>).

Разработанный в России способ пегилирования низкомолекулярных биологически активных веществ посредством технологии электронно-лучевого синтеза позволил получить пегилированные формы ИФН- $\alpha$  2b и ИФН- $\lambda$ , которые сохранили свою противовирусную активность в отношении вируса гепатита С [1, 2], а для ИФН- $\alpha$  2b, пегилированного с помощью этой технологии, показана безопасность в доклинических исследованиях [7].

ИФН- $\alpha$  и ИФН- $\lambda$  весьма схожи в отношении индукции вирусной инфекцией, активации общих сигнальных путей и транскрипционных программ, однако между ними существуют и специфические функциональные различия, коррелирующие с ограниченным распределением рецептора ИФН- $\lambda$ . В отличие от убиквитарной экспрессии рецептора ИФН- $\alpha$ , рецептор ИФН- $\lambda$  определяется преимущественно в эпителиальных клетках слизистых оболочек и кератиноцитах кожи. Такое избирательное распределение экспрессии и действия обеспечивает дополнительную адресную защиту слизистых структур респираторного, желудочно-кишечного тракта, ряда других органов и кожных покровов и, препятствуя инвазии через поверхность слизистой оболочки и кожи большинства окружающих патогенных вирусов (или микробов), создает первую линию противовирусной защиты, которая контролирует инфекцию на эпителиальных барьерах, одновременно сводя к минимуму повреждающие воспалительные реакции и оставляя за собой более мощный ответ ИФН- $\alpha$  на случай, когда местные ответы недостаточны. Ограниченный ткане- и органоспецифичный профиль экспрессии рецептора ИФН- $\lambda$  в клетках организма создает предпосылки уменьшения или элиминации побочных эффектов, характерных для ИФН- $\alpha$ , что нашло подтверждение при клинических испытаниях ПЭГ-ИФН- $\lambda$  у пациентов с хроническим гепатитом С [26, 33].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, интерфероны обладают большим потенциалом для лечения заболеваний глаз, однако необходимы дополнительные исследования для поиска наиболее эффективных и безопасных лекарств, обладающих таргетным действием, а также их режима дозирования.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Артамонов А.В., Бекарев А.А., Балданов Н.В., Кинит Д.Н., Мадонов П.Г., Мирошников П.Н., Дыгай А.М., Данилец М.Г., Лигачева А.А., Масная Н.В., Трофимова Е.С., Шерстобоев Е.Ю., Шитикова О.Г. Противозерновирусное и иммуностимулирующее средство. Пат. 2554761 РФ; Опубл. 27.06.2015.
2. Артамонов А.В., Бекарев А.А., Дыгай А.М., Жданов В.В., Кинит Д.Н., Мадонов П.Г., Шерстобоев Е.Ю. Пегилированный интерферон лямбда, обладающий высокой биодоступностью при пероральном применении, и способ его получения. Пат. 2678332 РФ; Опубл. 28.01.2019.
3. Денисов Л.А., Шолохов И.В. Открытие интерферона и его клиническое применение // Инфекц. болезни. 2017. (1). 23–31.
4. Ершов Ф.И., Наровлянский А.Н. Теоретические и прикладные аспекты системы интерферонов: к 60-летию открытия интерферонов // Вопр. вирусологии. 2018. 63. (1). 10–18.
5. Ершов Ф.И., Киселев О.И. Интерфероны и их индукторы (от молекул до лекарств). М.: ГЭОТАР-Медиа, 2005.
6. Кинит Д.Н., Мадонов П.Г., Ластовецкий А.Г., Китанина К.Ю., Удут В.В. Технология электронно-лучевого синтеза как перспективное направление в разработке иммобилизованных интерферонов для перорального применения (обзор литературы) // Вестн. нов. мед. технологий. 2017. (3). 211–225.
7. Чуринов А.А., Шерстобоев Е.Ю., Кинит Д.Н., Тартынова Т.С., Мадонов П.Г. Доклиническое исследование токсичности пероральной формы пегилированного интерферона  $\alpha$ -2b при его длительном введении // Сиб. науч. мед. журн. 2018. 38. (1). 17–21.
8. Ashkenazy N., Karp C.L., Wang G., Acosta C.M., Galor A. Immunosuppression as a possible risk factor for interferon nonresponse in ocular surface squamous neoplasia // Cornea. 2017. 36. (4). 506–510.
9. Bielefeld P., Devilliers H., Deschasse C., Saadoun D., Se`ve P., Muselier A., Creuzot-Garcher C., Besancenot J.F., Bron A.M. Potential of pegylated interferon alpha-2a in Behc et uveitis: a report of five cases // Ocul. Immunol. Inflamm. 2016. 24. (5). 599–602.
10. Blasi M.A., Tiberti A.C., Valente P., Laguardia M., Sammarco M.G., Balestrazzi A., Larocca L.M., Balestrazzi E. Intralesional interferon- $\alpha$  for conjunctival mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma: long-term results // Ophthalmology. 2012. 119. (3). 494–500.
11. Bodaghi B., Gendron G., Wechsler B. Efficacy of interferon alpha in the treatment of refractory and sight threatening uveitis: a retrospective monocentric study of 45 patients // Br. J. Ophthalmol. 2007. 91. (3). 335–339.
12. Butler N.J., Suhler E.B., Rosenbaum J.T. Interferon alpha 2b in the treatment of uveitic cystoid macular edema // Ocul. Immunol. Inflamm. 2012. 20. (2). 86–90.
13. Cellini M., Balducci N., Strobbe E., Campos E.C. Subtenon injection of natural leukocyte interferon  $\alpha$ -2a in diabetic macular edema: a case report // BMC Ophthalmol. 2013. 13. 63.
14. Chalkia A.K., Spandidos D.A., Detorakis E.T. Viral involvement in the pathogenesis and clinical features of ophthalmic pterygium (Review) // Int. J. Mol. Med. 2013. 32. (3). 539–543.
15. Chaugule S.S., Park J., Finger P.T. Topical chemotherapy for giant ocular surface squamous neoplasia of the conjunctiva and cornea: is surgery necessary? // Indian J. Ophthalmol. 2018. 66. (1). 55–60.
16. Costa M.B., Picon P.D., Sander G.B., Cuni H.N., Silva C.V., Meireles R.P., Góes A.C.M.A., Batoreu N.M., Maia M.L.S., Albuquerque E.M., Matos D.C.S., Saura P.L. Pharmacokinetics comparison of two pegylated interferon alpha formulations in healthy volunteers // BMC Pharmacol. Toxicol. 2018. 19. (1). 1–1.
17. Deuter C.M., Gelisken F., Stubiger N. Successful treatment of chronic pseudophakic macular edema (Irvine-Gass syndrome) with interferon alpha: a report of three cases // Ocul. Immunol. Inflamm. 2011. 19. (3). 216–218.
18. Deuter C.M., Kotter I., Gunaydin I., Stubinger N., Doycheva D., Gierhut M. Efficacy and tolerability of interferon alpha treatment in patients with chronic cystoid macular oedema due to non-infectious uveitis // Br. J. Ophthalmol. 2009. 93. 906–913.
19. Erdem U., Kerimoglu H., Gundogan F.C., Dagli S. Treatment of Mooren's ulcer with topical administration of interferon alfa 2a // Ophthalmology. 2007. 114. (3). 446–449.
20. Foster G.R. Pegylated interferons for the treatment of chronic hepatitis C: pharmacological and clinical differences between peginterferon-alpha-2a and peginterferon-alpha-2b // Drugs. 2010. 70. (2). 147–165.
21. Ganapathy P.S., Plesec T., Singh A.D. Conjunctival squamous papilloma refractory to interferon  $\alpha$ -2b in a patient on systemic immunosuppression (tacrolimus) // Am. J. Ophthalmol. Case Rep. 2017. 6. 1–3.

22. Garip A., Schaumberger M.M., Wolf A., Herold T.R., Miller C.V., Klingenstein A., Schebitz-Walter, Hintschich C.R. Evaluation of a short-term topical interferon a-2b treatment for histologically proven melanoma and primary acquired melanosis with atypia // *Orbit*. 2016. 35. (1). 29–34.
23. Gillies M.C., Garrett S.K., Shina S.M., Morlet N., Taylor H.R. Topical interferon alpha 2b for corneal haze after excimer laser photorefractive keratectomy. The Melbourne Excimer Laser Group // *J. Cataract Refract. Surg.* 1996. 22. (7). 891–900.
24. Gupta P.C., Ram J. Comparative evaluation of tacrolimus versus interferon alpha-2b eye drops in the treatment of vernal keratoconjunctivitis: a randomized, double-masked study // *Cornea*. 2017. 36. (6). 675–678.
25. Holds J., Buchanan A., Hanson R. Intralesional interferon- $\alpha$  for the treatment of bilateral conjunctival mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma // *Pediatr. Blood Cancer*. 2012. 59. (1). 176–178.
26. Hruska M., Wang X., Chan P., Ahmad A., Freeman J., Horga M.A., Hillson J., Kansra V., Lopez-Talavera J.C. Derivation of Phase 3 dosing for peginterferon lambda-1a in chronic hepatitis C, Part 2: Exposure-response analyses for efficacy and safety variables // *J. Clin. Pharmacol.* 2015. 55. (1). 73–80.
27. Huerva V., Manques I. Treatment of conjunctival squamous neoplasias with interferon alpha 2ab // *J. Fr. Ophthalmol.* 2008. 31. (3). 317–325.
28. Ikeda T., Sato K., Tokuyama T. Interferon alfa therapy against metastatic iris tumor of renal cell carcinoma // *Arch. Ophthalmol.* 2000. 118. (6). 846–847.
29. Invernizzi A., Iannaccone F., Marchi S., Mastrofilippo V., Coassin M., Fontana L., Salvarani C., McCluskey P., Cimino L. Interferon alpha-2a for the treatment of post-infectious uveitis secondary to presumed intraocular tuberculosis // *Ocul. Immunol. Inflamm.* 2018. 22. 1–8.
30. Kaliki S., Singh S., Iram S., Tripuraneni D. Recombinant interferon alpha 2b for ocular surface squamous neoplasia: an efficient and cost-effective treatment modality in Asian Indian patients // *Indian J. Ophthalmol.* 2016. 64. (10). 702–709.
31. Kikuchi I., Kase S., Ishijima K., Ishida S. Long-term follow-up of conjunctival melanoma treated with topical interferon alpha-2b eye drops as adjunctive therapy following surgical resection // *Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.* 2017. 255. (11). 2271–2276.
32. Kusumesh R., Ambastha A., Sinha B., Kumar R. Topical Interferon a-2b as a single therapy for primary ocular surface squamous neoplasia // *Asia Pac. J. Ophthalmol. (Phila)*. 2015. 4. (5). 279–282.
33. Lazear H.M., Schoggins J.W., Diamond M.S. Shared and distinct functions of type I and type III interferons // *Immunity*. 2019. 50. (4). 907–923.
34. Leibovitch I., Loewenstein A., Alster Y., Rosenblatt I., Lazar M., Yassur Y., Rubinstein A. Interferon alpha-2a for proliferative diabetic retinopathy after complete laser panretinal photocoagulation treatment // *Ophthalmic Surg. Lasers Imaging*. 2004. 35. (1). 16–22.
35. Lewczuk N., Zdebik A., Boguslawska J. Interferon alpha 2a and 2b in ophthalmology: A review // *J. Interferon Cytokine Res.* 2019. [Epub ahead of print]. doi: 10.1089/jir.2018.0125.
36. Maleki A., Aghaei H., Lee S. Topical interferon alpha 2b in the treatment of refractory pseudophakic cystoid macular edema // *Am. J. Ophthalmol. Case Rep.* 2018. 10. 203–205.
37. Mercado C.L., Pole C., Wong J., Batlle J.F., Roque F., Shaikh N., Murillo J.C., Galor A., Karp C.L. Surgical versus medical treatment for ocular surface squamous neoplasia: A quality of life comparison // *Ocul. Surf.* 2019. 17. (1). 60–63.
38. Minkovitz J.B., Pepose J.S. Topical interferon alpha-2a treatment of herpes simplex keratitis resistant to multiple antiviral medications in an immunosuppressed patient // *Cornea*. 1995. 14. (3). 326–330.
39. Moon C.S., Nanji A.A., Galor A., McCollister K.E., Karp C.L. Surgical versus medical treatment of ocular surface squamous neoplasia: A cost comparison // *Ophthalmology*. 2016. 123. (3). 497–504.
40. Oray M., Onal S., Uludag G., Akbay A.K., Tugal-Tutkun I. Interferon alpha for the treatment of cystoid macular edema associated with presumed ocular tuberculosis // *J. Ocul. Pharmacol. Ther.* 2017. 33. (4). 304–312.
41. Pagan Carrasco S., Arranz Maestro D. Topical interferon alpha-2B topic as the first therapeutic option in a clinical case of conjunctival intraepithelial neoplasia // *Arch. Soc. Esp. Oftalmol.* 2017. 92. (9). 442–446.
42. Patel H., Jeang L.J., Shah A., Espana E.M., Margo C.E. Widespread ocular surface squamous neoplasia treated with topical interferon alpha-2b // *Ocul. Oncol. Pathol.* 2018. 4. (5). 298–303.
43. Plskova J., Greiner K., Forrester J.V. Interferon-alpha as an effective treatment for noninfectious posterior uveitis and panuveitis // *Am. J. Ophthalmol.* 2007. 144. (1). 55–61.
44. Qian Z., Fardeau C., Cardoso J.N., Jellab B., Fan X., LeHoang P. Effect of interferon a2a in cystoid macular edema due to intraocular infection // *Eur. J. Ophthalmol.* 2015. 25. (5). 431–436.
45. Singh M., Gautam N., Gupta A., Kaur M. Interferon alfa-2b in the management of recurrent conjunctival papillomatosis // *Indian J. Ophthalmol.* 2016. 64. (10). 778–780.
46. Singh M., Gautam N., Kaur M. Role of topical interferon alpha-2b in «mitomycin-C-resistant» ocular surface squamous neoplasia: our preliminary findings // *Int. Ophthalmol.* 2019. 39. (2). 295–301.
47. Tan J.C., Tat L.T., Coroneo M.T. Treatment of partial limbal stem cell deficiency with topical

interferon a-2b and retinoic acid // Br. J. Ophthalmol. 2016. 100. (7). 944–948.

48. Viani G.A., Fendi L.I. Adjuvant treatment or primary topical monotherapy for ocular surface squamous neoplasia: a systematic review // Arq. Bras. Oftalmol. 2017. 80. (2). 131–136.

49. Wilhelmus K.R. Antiviral treatment and other therapeutic interventions for herpes simplex virus epithelial keratitis // Cochrane Database Syst. Rev. 2015. 1. ID CD002898.

50. Yalcinbayir O., Yucel A.A., Kaderli B., Gelisken O. Subconjunctival interferon a-2a application in a case with serpiginous choroidopathy // Retin. Cases Brief Rep. 2009. 3. (2). 214–217.

51. Zarei-Ghanavati M., Mousavi E., Nabavi A., Latifi G., Mehrjardi H.Z., Mohebbi M., Ghassemi H., Mirzaie F., Zare M.A. Changes in vivo confocal microscopic findings of ocular surface squamous neoplasia during treatment with topical interferon alfa-2b // Ocul. Surf. 2018. 16. (2). 235–241.

## INTERFERONS AND EYE DISEASES

Nikolay Andreevich KIKHTENKO<sup>1</sup>, Pavel Gennad'evich MADONOV<sup>2</sup>

<sup>1</sup> «Vision center “Doctor Linz”», Ltd.  
630005, Novosibirsk, Krylov str., 63

<sup>2</sup> Novosibirsk State Medical University of Minzdrav of Russia  
630091, Novosibirsk, Krasny av., 52

---

The review contains an analysis of the medical use of interferons – a group of signaling protein molecules that have antiviral, antitumor, and immunomodulatory activity – in ophthalmic practice. Interferons have a wide spectrum of action, including antiviral, immunomodulatory, antitumor and other types of activity. This provides a great potential for interferon use in ophthalmology, both in combination and as a first-line therapy for conjunctival papillomatosis, squamous cell neoplasia, conjunctival melanoma, keratitis caused by the herpes simplex virus, uveitis, geographical choriopathy, cystic and diabetic macular edemas, etc. There are considered mechanism of action, dosing regimens, side effects of using interferons and such their solutions as use of newly discovered interferon lambda and interferon pegylation. In contrast to the ubiquitous expression of the IFN- $\alpha$  receptor, IFN- $\lambda$  receptor is determined mainly in the epithelial cells of the mucous membranes and skin keratinocytes, which provides a more targeted effect of the drugs. Modifying the properties of biologically active substances by combining them with low molecular weight carriers, for example, polyethylene glycol molecules (PEG), leads to a decrease in the therapeutic dose of the drug and an increase in the selectivity of its action due to changes in pharmacokinetic and pharmacodynamic parameters.

---

**Key words:** interferons, clinical use, immunobiological therapy, antiviral therapy, ophthalmology.

**Kikhtenko N.A.** – ophthalmologist, e-mail: kolyando@gmail.com

**Madonov P.G.** – doctor of medical sciences, head of the Department of pharmacology, clinical pharmacology and evidence-based medicine, e-mail: pmadonov@yandex.ru