



Интерфероны. Роль в патогенезе и место в схеме терапии острых респираторных вирусных инфекций в сезон пандемии COVID-19

В рамках Всероссийской конференции с международным участием «COVID-19 – экспертный опыт работы в условиях пандемии. Все о диагностике, профилактике, лечении, реабилитации пациентов» при поддержке компании «Ферон» прозвучал доклад профессора кафедры детских болезней лечебного факультета ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России, д.м.н. Тамары Васильевны КОСЕНКОВОЙ, посвященный вопросам применения препаратов интерферона при острых респираторных инфекциях во время пандемии COVID-19.

Острые респираторные инфекции (ОРИ) занимают одно из ведущих мест в структуре инфекционной патологии у детей. Это обусловлено прежде всего высокой распространенностью ОРИ, гетерогенностью возбудителей, изменчивостью их антигенной структуры, высокой вирулентностью и контагиозностью, воздушно-капельным и контактным путем передачи инфекции, нестойким и недлительным иммунитетом, разнообразием серотипов возбудителей ОРИ. Кроме того, ОРИ характеризуются отсутствием перекрестного иммунитета, что способствует формированию рекуррентной патологии, особенно у детей раннего возраста, развитию транзиторных иммунодефицитных состояний, приводящих к задержке физического и нервно-психического развития. Распространенность ОРИ в педиатрической популяции объясняется также возрастными особенностями системы иммунитета, особенно у детей первых шести лет жизни.

В 90% случаев возбудителями ОРИ у детей являются вирусы. На текущий момент изучено около 1500 вирусов, из которых свыше 800 вызывают различные заболевания – от местных до генерализованных форм. Не менее половины этих вирусов убиквитарны, то есть распространены практически повсеместно.

В распознавании вирусной нуклеиновой кислоты принимают участие Toll-, RIG-I-, NOD-подобные, лектиноподобные рецепторы типа C, а также цитоплазматические рецепторы.

Процесс проникновения вирусов в клетку может происходить путем:

- взаимодействия со специфическими мембранными рецепторами внутриклеточных эндосом (рецепторный эндоцитоз);
- фагоцитоза после взаимодействия с неспецифическими лектиновыми рецепторами;
- формирования иммунного комплекса вируса с предсуществующими антителами с последующим взаимодействием с мембранными Fc-рецепторами.

После связывания вирусных нуклеиновых кислот с эндосомальными Toll-like-рецепторами (TLR) в ядре клетки происходит экспрессия более 1000 транскрипционных факторов, управляющих врожденными и адаптивными иммунными реакциями.

Интерфероны (ИФН) – основные представители системы врожденного иммунитета, отвечающие за противовирусную защиту. Это гликопротеиды (низкомолекулярные белки), синтезируемые практически всеми клетками организма в процессе защитной реакции в ответ на вторжение чужеродных агентов – вирусов и бактерий.

Способностью к продукции ИФН 1-го типа обладает большая часть клеток и тканей организма, а при вирусной инфекции – все инфицированные ядродержащие клетки. Однако основным источником ИФН являются плазматоидные дендритные клетки, производящие тысячекратно более высокие уровни ИФН 1-го типа по сравнению с другими клетками. ИФН относятся к видо- и тканеспецифическим цитокинам, действуют на всех этапах репродукции вируса, характеризуются антивирусной активностью в отношении большинства ДНК/РНК-содержащих вирусов. Они воздействуют на вирусы независимо от таксономического профиля. При этом выраженность ИФН-ответа прямо пропорциональна заражающей дозе. Кроме того, ИФН свойствен дистанционный характер действия, они нечувствительны к антителам против вирусов, индуцирующих их.

ИФН подразделяют на три типа в зависимости от клеток, в которых они образуются, рецепторов, с которыми взаимодействуют, и механизмов, которые запускают в клетках. На сегодняшний день наиболее изученным и многочисленным считается 1-й тип ИФН, включающий различные подтипы ИФН-альфа, ИФН-бета и др. При этом ИФН-бета действует местно, в точке проникновения вирусов в слизистую оболочку органов



Всероссийская конференция с международным участием

дыхания, а ИФН-альфа, распространяясь с током крови, защищает также отдаленные органы и системы от возбудителей вирусных инфекций. Основными индукторами синтеза ИФН 1-го типа служат вирусы – РНК- и ДНК-геномные одно- и двухспиральные вирусы, а также липополисахариды бактерий.

В свою очередь ИФН 2-го типа представлены двумя подтипами ИФН-гамма (гамма-1а и гамма-2а). Они характеризуются иммуномодулирующим и антипролиферативным эффектом, а также слабовыраженным противовирусным действием. ИФН 2-го типа синтезируют только определенные клетки организма.

К 3-му типу относится группа ИФН-лямбда, которые начали изучать лишь в начале XXI в. Предположительно они обладают выраженным противовирусным эффектом.

Таким образом, наиболее доказанным выраженным противовирусным эффектом характеризуются ИФН 1-го типа. Будучи плейотропными цитокинами, ИФН 1-го типа оказывают иммуномодулирующее действие, могут активировать работу многих факторов врожденного и приобретенного противовирусного иммунитета. Важно, что ИФН 1-го типа активируют цитотоксичность клеток естественных киллеров, способных лизировать инфицированные вирусом клетки организма. Они повышают функциональную активность цитотоксических Т-лимфоцитов для антиген-специфического лизиса вирус-инфицированных клеток-мишеней.

ИФН-зависимые ферменты также играют важную роль в противовирусной защите. Наиболее изучена 2'-5'-олигоденилатсинтетаза, которая разрушает спираль РНК, предотвращает считывание чужеродной генетической информации, что приводит к деградации вирусной РНК и апоптозу только вирус-инфи-

цированных клеток. Протеинкиназа R контролирует процессы транскрипции и трансляции вирусных нуклеиновых кислот, подавляет вирусную репликацию внутри клетки. М-белки ингибируют транскрипцию вирусных белков. ИФН-зависимые ферменты контролируют практически все этапы репродукции вирусов независимо от таксономического профиля – от проникновения в клетку до выхода из нее новых вирусных частиц, особенно эффективно на стадии транскрипции, трансляции и сборки. Как следствие, клетка переходит в состояние невосприимчивости к вирусной инфекции.

Как известно, процесс синтеза ИФН начинается через 30–40 минут, достигает максимума в течение двух часов после контаминации слизистой оболочки возбудителями вирусных инфекций. Эффект сохраняется в течение двух-трех дней после первого включения. Затем синтез ИФН постепенно снижается. Депо ИФН в организме отсутствует, ИФН синтезируются в организме постоянно, но в незначительном количестве – всего 2–4 МЕ/мл. Тем не менее такой концентрации достаточно для проявления биологического эффекта. После заражения организма возбудителями вирусной инфекции или другими чужеродными генетическими продуктами происходит активация синтеза ИФН.

Активность ИФН в организме строго регламентирована механизмами быстрого эндоцитоза ИФН-рецепторов с их последующей лизосомальной деградацией, что делает невозможным длительное существование ИФН в высоких концентрациях в организме.

Как уже отмечалось, система ИФН начинает действовать в первые часы после заражения в так называемой первой острой репродуктивной стадии вирусной инфекции. Вирус и клетки на этой стадии взаимодействуют

при участии собственно ИФН, цитотоксических Т-лимфоцитов, естественных клеток-киллеров, макрофагов, которые могут распознавать вирусы через паттерн-распознающие рецепторы, идентифицировать их и рекрутировать в очаг воспаления большое количество эффекторных клеток, что не всегда сопровождается гибелью клеток. Развивается латентная, или бессимптомная, вирусная инфекция.

Дальнейшая экспрессия вируса и образование новых вирионов приводят к активации клеточного и гуморального иммунитета, а также синтезу вирус-специфических антител. Стадия латентной инфекции переходит в персистирующую, появляются первые клинические симптомы болезни. На этой стадии синтезируются иммуноглобулины классов А, М, G, которые можно определить с помощью лабораторных тестов.

Процесс синтеза ИФН в организме имеет возрастные особенности. Так, у плода на четвертой-пятой неделе гестации определяются первые ранние ИФН, к 10–11-й неделе они достигают более высоких значений, а на 20-й неделе гестации практически все клетки и ткани организма плода синтезируют ИФН 1-го типа. Однако они отличаются от постнатальных ИФН слабовыраженной противовирусной, антипролиферативной, иммуномодулирующей активностью. Поэтому чем раньше рождается ребенок, тем он менее защищен от возбудителей вирусных инфекций.

В постнатальном периоде у детей в возрасте от одного месяца до одного года способность к продукции ИФН клетками периферической крови снижена в девять раз, а в возрасте от года до трех лет – в шесть раз по сравнению со взрослыми. Только к восьми годам система ИФН достигает активности взрослого человека. При повторных (рекуррентных) инфекциях, перенесенной тяжелой вирусной



инфекции у детей раннего возраста может развиваться функциональная неполноценность системы ИФН – ее истощение, транзиторная иммуносупрессия, которая может стать причиной присоединения бактериальной инфекции, формирования осложнений и повторного заражения вирусами.

Максимальная недостаточность синтеза ИФН с очень низким уровнем последнего выявляется у пациентов с ОРИ и бронхиальной астмой, поллинозом, аллергическим ринитом.

В настоящее время ученые активно изучают структуру вируса SARS-CoV-2. Установлено, что его капсид покрыт большим количеством антигенных детерминант. Спайк (S) протеин не только придает вириону форму солнечной короны, но и является антигеном, взаимодействующим непосредственно с рецепторами на поверхности органов дыхания. Он имеет цитоплазматический, трансмембранный эктодомен. При этом S-протеин SARS-CoV-2 распознает в качестве своего рецептора протеин ангиотензинпревращающего фермента 2 (АПФ2) – цинк-зависимую пептидазу ренин-ангиотензиновой системы (РАС).

Входными воротами для SARS-CoV-2 служит эпителий дыхательных путей, клетки которого высоко экспрессируют основной рецептор входа АПФ2, являющийся мощным ингибитором активности РАС. Однако вирус SARS-CoV-2 использует рецептор АПФ2 для связывания с клетками-мишенями хозяина в тот момент, когда данный рецептор находится в неактивном состоянии.

Для эффективного проникновения вируса в клетку необходимо наличие «помощника» – трансмембранной сериновой протеазы 2 (TMPRSS2), под действием которой происходит активация вирусного S-типа, его расщепление.

Исследования последних месяцев показали, что вирус SARS-CoV-2 способен проникать в клетки не только путем взаимодействия с АПФ2-рецептором, но и через взаимодействие с антигеном мембраны клетки-мишени – белком CD147 (базигином), с полисахаридами бактерий легочного микробиома, через механизмы блокирования гемоглобина, связывания порфирина и ингибирования синтеза гема. Кроме того, белки SARS-CoV-2 связываются с лектинами иммунных клеток С-типа, а также шаперонным белком митохондрий человека Tom-70, что делает данный вирус более способным к инвазии в клетки организма человека и создает определенные трудности при лечении и разработке вакцин.

В отличие от других вирусов в распознавании SARS-CoV-2 участвуют TLR 2, 3, 4, которые инициируют в зараженной вирусом клетке продукцию многочисленных провоспалительных цитокинов. На ранних стадиях SARS-CoV-2 подавляет синтез ИФН. Вирус SARS-CoV-2 блокирует проведение сигнала непосредственно от ИФН-рецепторов на поверхности клетки путем подавления фосфорилирования транскрипционного фактора STAT1, в результате чего запуска в ядре клетки ИФН-связанных генов не происходит и противовирусные факторы в клетке не синтезируются. SARS-CoV-2 тормозит выработку собственного ИФН и запускает иммунитет в направлении развития «цитокинового шторма» на ранних этапах заболевания. Дисбаланс противовирусного и провоспалительного ответа – один из ключевых механизмов патогенеза COVID-19.

Лекарственные препараты интерферонов подразделяют на четыре группы: лейкоцитарные, лимфоцитарные, рекомбинантные и пегилированные. В педиатрической практике широко используют рекомбинантные препараты ИФН. Их получают из культу-

ры клеток бактерий или грибов со специально внедренным в них участком человеческого гена. Генно-инженерные технологии позволяют выращивать в производственных условиях рекомбинантные штаммы бактерий, синтезирующих рекомбинантные ИФН. Рекомбинантные ИФН безопасны с точки зрения заражения заболеваниями, передающимися через кровь. В них полностью отсутствуют человеческие вирусы-контаминанты.

К основным представителям рекомбинантных ИФН, имеющих самую высокую доказательную базу эффективности, относится препарат ВИФЕРОН®. В его состав входят ИФН-альфа-2b человеческого рекомбинантный, антиоксиданты – витамины Е и С. Антиоксиданты не только уменьшают выраженность процессов перекисного окисления липидов в очаге воспаления, но и способствуют синтезу эндогенных ИФН. ВИФЕРОН® выпускается в виде системных (суппозитории ректальные с различной дозировкой) и местных форм (гель/мазь).

Эффективность препарата ВИФЕРОН® при ОРИ доказана в многочисленных исследованиях с участием детей и взрослых. Препарат указан в перечне жизненно необходимых лекарственных средств, методических рекомендациях по лечению вирусных инфекций, в том числе в педиатрической практике.

Сегодня препарат ВИФЕРОН® является единственным рекомбинантным ИФН, разрешенным к применению в монорежиме и составе комбинированной терапии при вирусных и бактериальных инфекциях у недоношенных с гестационным возрастом менее 34 недель. ВИФЕРОН® используется у новорожденных, детей всех возрастов, взрослых, а также беременных начиная с 14-й недели гестации.

Местные формы препарата ВИФЕРОН® – мазь/гель характеризуются не только выражен-



Всероссийская конференция с международным участием

ным местным противовирусным и провоспалительным эффектом, но и системным действием. Гель ВИФЕРОН® – лекарственная форма на водной основе, в состав которой входят липидные компоненты, позволяющие преодолевать эпителиальный барьер. Эта форма препарата считается более физиологичной для слизистых оболочек, обладает пролонгированным действием. Мазь ВИФЕРОН® – лекарственная форма на жировой липидной основе, предназначенная для местного применения.

Эффективность местных форм препарата ВИФЕРОН® обеспечивается наличием липофильной основы и переносчика. Так, альфа-токоферола ацетат (витамин Е) легко проникает через эпителиальный барьер за счет своей липофильности, а также является активным химическим переносчиком вещества в кровоток. В свою очередь ланолин безводный, вазелин усиливают диффузионную способность лекарственного вещества, а также демонстрируют липофильные свойства.

В последнее время знания о патогенезе и терапии коронавирусной инфекции значительно расширились. Сегодня известно, что вирус SARS-CoV-2 более чувствителен к действию ИФН, чем его предшественники. ИФН I-го типа дозозависимо увеличивают экспрессию АПФ2-рецептора. Причем они активируют неактивные АПФ2-рецепторы, предотвращая присоединение вируса к рецептору и его проникновение в клетку. У тяжелых больных определяется очень низкий уровень ИФН или отсутствие ИФН. Дефицит ИФН I-го типа свидетельствует о тяжелой форме COVID-19. Кроме того, вирус SARS-CoV-2 обладает выраженными механизмами пассивной и активной эвазии. У пациентов с хронической соматической патологией, гематологическими, онкологическими заболеваниями быстро развивается вторая ста-

дия заболевания, сопровождающаяся избыточным накоплением провоспалительных цитокинов. В многочисленных исследованиях показано, что ИФН эффективны как при лечении, так и профилактике коронавирусной инфекции. Использовать препараты ИФН, причем в высоких дозах, необходимо в комплексной терапии на ранних стадиях COVID-19.

Согласно временным методическим рекомендациям по профилактике, диагностике и лечению новой коронавирусной инфекции COVID-19 от 8 февраля 2021 г., рекомбинантные ИФН-альфа, в частности препарат ВИФЕРОН®, можно использовать в комплексном лечении коронавирусной инфекции легкого, среднетяжелого течения на амбулаторном и тяжелого течения на стационарном этапе у детей и взрослых.

В нашей стране в 2020 г. были проведены сравнительные контролируемые рандомизированные исследования эффективности и безопасности комплексной терапии препаратом ВИФЕРОН® (суппозитории ректальные и гель для наружного и местного применения) у детей в возрасте от года до 17 лет со среднетяжелой формой коронавирусной инфекции. Пациенты были разделены на две возрастные группы: 1–7 и 8–17 лет. Внутри каждой группы пациенты были распределены на группы в зависимости от получаемой терапии. Дети основной группы получали общепринятую терапию и препарат ВИФЕРОН®, дети контрольной группы – только общепринятую терапию. Детям в возрасте от года до семи лет назначали ВИФЕРОН® в форме ректальных суппозиторий 1 000 000 МЕ по одному суппозиторию два раза в сутки и ВИФЕРОН® гель для наружного и местного применения – наносили на слизистую оболочку носовых ходов полоску длиной 0,5 см (4000 МЕ) пять раз в сутки. Дети в возрасте от восьми до 17 лет применяли препарат ВИФЕРОН®

в форме ректальных суппозиторий 3 000 000 МЕ по одному суппозиторию два раза в сутки и ВИФЕРОН® гель для наружного и местного применения – наносили на слизистую оболочку носовых ходов полоску длиной 0,5 см (4000 МЕ) пять раз в сутки.

Результаты проведенных исследований продемонстрировали, что в отличие от детей контрольной группы у детей, получавших терапию с применением препарата ВИФЕРОН®, быстрее купировались основные симптомы заболевания (в среднем на четыре дня), диарейный синдром, быстрее происходила элиминация вируса SARS-CoV-2 в отделяемом из носоглотки (в 2,5 раза) и образцах кала. Кроме того, в группах препарата ВИФЕРОН® уровни С-реактивного белка, D-димера, интерлейкина 6 были значимо ниже, чем у больных, получавших только общепринятую терапию. В ходе наблюдений не зафиксировано отрицательных эффектов от терапии препаратом ВИФЕРОН®.

Таким образом, ИФН играют важнейшую роль в защите организма от вирусной инфекции. При этом они синтезируются уже через 30–40 минут после контаминации слизистой оболочки возбудителями вирусных инфекций. Действие ИФН направлено не только на уничтожение вирусов, но и на перевод здоровых клеток в противовирусный статус. Именно эти клетки ограничивают очаг воспаления от здоровых тканей. ИФН признаны основными противовирусными средствами, особенно у детей первых трех лет жизни. ИФН действуют на все вирусы независимо от таксономического профиля и на всех этапах репродукции вирусов. Инфекция COVID-19 характеризуется механизмами, приводящими к раннему блокированию синтеза ИФН и быстрому развитию «цитокинового шторма», что требует назначения препаратов ИФН как в профилактических, так и лечебных целях. *