

М.В. Хайтович, д-р мед. наук, професор,
завідувач кафедри клінічної фармакології та клінічної фармації
Національний медичний університет імені О.О. Богомольця



Д-р мед. наук, професор
М.В. Хайтович

Застосування назального інтерферону для профілактики та лікування гострої респіраторної вірусної інфекції

Гострі респіраторні вірусні інфекції (ГРВІ) є найпоширенішими і соціально значимими захворюваннями. Вважається, що чи не кожна людина щорічно переносить ГРВІ. Висока захворюваність асоціюється зі значними економічними втратами, насамперед за рахунок великого числа непрацездатних пацієнтів.

В наш час відмічається значне поширення інфекції COVID-19. При цьому відсутні специфічні противірусні лікарські засоби. Тому пошук ефективних і безпечних засобів профілактики та лікування ГРВІ є надзвичайно актуальним.

Роль інтерферонів у протидії вірусній інфекції

Відомо, що на всіх етапах формування імунної системи першим бар'єром, що протистоїть розвитку інфекційного процесу, є місцевий захист слизових оболонок респіраторного тракту. У нормі механізми локального захисту мають достатній потенціал для запобігання ГРВІ вже на ранніх стадіях. Віруси, що потрапляють у верхні дихальні шляхи разом з повітрям, стикаються з такими факторами місцевого імунітету, як в'язкий секрет, рух війок епітелію, антисептичні властивості лізоциму і лактоферину, конкуруючий ефект природної мікрофлори, ферментативна активність секретів, специфічна дія IgA, тощо [2]. Однак агресивні умови навколишнього середовища, наявність хронічних вогнищ інфекції, порушення мікробіоценозу сапрофітної мікрофлори порушують колонізаційну резистентність слизової оболонки респіраторного тракту.

Інтерферони (ІФН) є індукцйбельними білками з молекулярною масою 20–30 кД. Вони відіграють важливу роль у природному контролі вірусної інфекції. ІФН класифікують за типами (α , β , ω і γ), що хімічно пов'язані, однак різні за антигенними ознаками. Встановлено, що різні клітини чутливі до ІФН різних типів. Так, ІФН- α , - β , - ω на поверхні клітин мають спільний рецептор IFNAR, ІФН- γ – окремий IFNGR. Вроджена імунна відповідь на віруси, наприклад грипу, передбачає вироблення ІФН- α та - β .

Вплив ІФН на функції клітин дуже широкий, він полягає в інгібуванні проліферації клітин; стимуляції фагоцитозу макрофагами та генерації цитотоксичних Т-лімфоцитів, а також активності натуральних кілерів, експресії антигенів головного комплексу гістоспецифічності (МНС) I і II типів та Fc-рецепторів; продукції антитіл за рахунок посилення диференціювання В-лімфоцитів.

Доведено, що ІФН- α запобігає реплікації вірусу через блокування трансляції протеїнів [10]. Також він бере участь у каскаді цитокінових реакцій, стимулюючи вироблення фактора некрозу пухлин (ФНП)- α , інтерлейкінів (ІЛ)-1, -6, -18 [2], запускає апоптоз інфікованих клітин. ІФН- α починає визначатися в тканинах плода з 10-го тижня гестації. Надалі впродовж усього терміну вагітності має місце висока здатність до інтерфероноутворення. Після народження дитини рівень ІФН- α знижується, а в більш пізньому віці починає

поступово наростати та досягає максимального рівня у 12 років [2]. Зниження продукції ІФН- α може вважатись однією з основних причин частих ГРВІ, їх тяжкого перебігу та розвитку бактеріальних ускладнень у дітей раннього віку.

Роль ІФН у перебігу ГРВІ у дорослих демонструють результати дослідження 100 пацієнтів, серед них 24 хворіли на грип (субтипи А (H3N2) і В, відповідно, у 10 і 14 пацієнтів, у тому числі 5 було госпіталізовано). У пацієнтів з грипом, які лікувались амбулаторно, рівень ІФН- α 2 у крові був вищий [21].

У пацієнтів з тяжким перебігом COVID-19 виявлено дефіцит ІФН I типу з відсутністю продукції ІФН- β і низькою продукцією та активністю ІФН- α , що асоціювалося з персистенням вірусу в крові, глибокою запальною відповіддю частково через транскрипційний фактор NF- κ B зі зростанням рівня продукції таких цитокінів, як ІЛ-6 і ФНП- α [12].

Описано феномен клітинного імунітету – ІФН- α і - β , що виділяються з уражених вірусом клітин, діють на сусідні клітини, запобігаючи реплікації вірусу в них і створюючи таким чином противірусний статус [20]. Клітини, що секретують ІФН- α/β , мають патернрозпізнавальні рецептори (pattern-recognition receptors, PRR) для виявлення молекул, пов'язаних з інфекцією. Такими молекулами є вірусні нуклеїнові кислоти, такі як dsRNA. PRR після стимуляції за допомогою відповідних лігандів активують внутрішньоклітинні сигнальні каскади, що призводить до транскрипції генів ІФН- α/β . Після секреції ІФН- α/β зв'язується з відповідним рецептором на сусідніх неінфікованих клітинах (а також на початковій інфікованій клітині) і активує внутрішньоклітинний сигнальний каскад, що призводить до регуляції декількох сотень регулюючих на ІФН- α/β генів, багато з яких мають прямі або непрямі противірусні ефекти. Віруси, що виділяються з первинної інфікованої клітини, неефективно розмножуються в клітинах, які знаходяться в противірусному статусі (див. рисунок) [20].

Вважають, що вплив на ІФН-ланку є одним з найперспективніших для лікування та профілактики ГРВІ і являє собою своєрідний пусковий механізм, здатний активувати як локальні захисні бар'єри слизової оболонки, так і системні гуморальні і клітинні реакції.

Застосування препаратів ІФН при вірусній інфекції

Препарати ІФН застосовують у клінічній практиці понад 30 років. Важливою їх перевагою є природність для організму, що обумовлює мінімальну токсичність і можливість призначення дітям. Введення екзогенного ІФН дає змогу мобілізувати противірусний захист

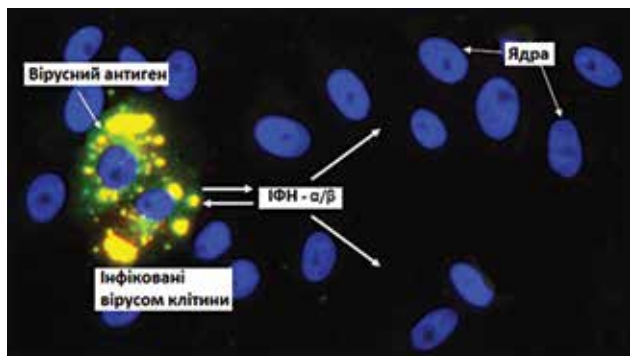


Рисунок. Противірусний статус у клітинах, розташованих поруч з клітиною, інфікованою вірусом, внаслідок дії ІФН- α/β [20]

швидше, ніж у процесі вироблення власного ІФН, скоротити перебіг і знизити інтенсивність вірусного запалення. Ще в 1990 р. було опубліковано результати подвійного сліпого плацебо-контрольованого дослідження, в якому ІФН- α 2 чи плацебо використовували до або після розвитку респіраторно-синцитіальної інфекції. Кількість респіраторних інфекцій і тяжкість симптомів були меншими в дослідній групі [15]. Також інтраназальний ІФН- α запобігав розвитку експериментальної риновірусної інфекції, поширенню ГРВІ серед членів сім'ї [7].

На тваринних моделях було встановлено, що комбінація рибавіріну та ІФН- α 2b була ефективною як для профілактики, так і лікування MERS-CoV-інфекції [16]. Їх високу активність виявлено також під час лікування пацієнтів з MERS-CoV-інфекцією в лікарні четвертого рівня [17]. Встановлено, що в пацієнтів з тяжкою MERS-CoV-інфекцією застосування рибавіріну орально та ІФН- α 2b підшкірно сприяло кращому виживанню хворих [19], однак це не стосувалось критично тяжких пацієнтів [3].

З розвитком генної інженерії було впроваджено три основні методи отримання ІФН для клінічного використання. Один з них – рекомбінантний ІФН- α 2b, що продукується *E. coli*, у ДНК якої вбудований ген ІФН людини. Це значно зменшує вартість виробництва й зводить до нуля ймовірність передачі інфекції від донора [2]. Ген ІФН- α 2b, використаний для виготовлення препарату, домінує в людській популяції, тому до нього не синтезуються антитіла, що забезпечує стійкий терапевтичний ефект.

Доведено, що рекомбінантний людський ІФН- α 2b *in vitro* виявляв широкий спектр антивірусної активності [23]. В низькій дозі він призводив до індукції противірусних цитокінів, знижував вірусне навантаження в легеневій тканині під час інфекційного процесу, спричиненого вірусами грипу А типів H5N1 і H1N1, зменшував летальність мишей у разі інфікування їх вірусом грипу А типу H5N1 [11]. Противірусний ефект посилювався після багаторазових попередніх обробок. ІФН- α 2b пригнічував реплікацію вірусу пташиного грипу А (H7N9) – як дикого штаму, так і штаму, резистентного до дії інгібіторів нейрамінідази [5,18].

Одна з основних проблем ІФН-терапії полягає в тому, щоб впливати безпосередньо у вогнищі запалення, таким чином мінімізуючи як дозу, так і можливість розвитку небажаних явищ. Дуже зручною для використання при ГРВІ є назальна форма ІФН у вигляді спрею та крапель, і тому вона широко застосовується у клінічній практиці з позитивним ефектом щодо профілактики й лікування ГРВІ, особливо при появі перших симптомів.

Ефективність застосування інтраназального ІФН- α 2b при лікуванні ГРВІ

Проведено декілька досліджень ефективності та безпечності застосування інгаляційного рекомбінантного ІФН- α 2b людини двічі на добу у пацієнтів з COVID-19 [4, 9, 13, 14, 24]. Так, за результатами обстеження 104 пацієнтів з підтвердженою інфекцією встановлено, що, хоча час виділення вірусу SARS-CoV-2 у госпіталізованих пацієнтів не скорочується, тривалість госпіталізації осіб, які використовували інгаляційний ІФН- α 2b після поступлення в стаціонар, була достовірно коротшою, також у них була

меншою загальною дозою глюкокортикоїдів, рідше відмічали артеріальну гіпертензію, був нижчим рівень С-реактивного білка, вони рідше потребували вентиляційної терапії та не так довго перебували у відділенні інтенсивної терапії, серед них було менше критично хворих [13].

За результатами багатоцентрового ретроспективного когортного дослідження з участю 141 пацієнта (старше 18 років) з лабораторно підтвердженою COVID-19-пневмонією, які не потребували вентиляційної терапії, встановлено, що комбінація арбідолу/ІФН- α 2b була ефективніша і забезпечувала швидше розсмоктування пневмонії, ніж у групах монотерапії [24]. Однак на пізніх стадіях інфекції введення ІФН вважають недоцільним, оскільки це може призводити до посилення цитокінового шторму [27].

Ефективність застосування ІФН- α 2b для профілактики ГРВІ

Як засіб запобігання ГРВІ ІФН відносять до заходів екстреної профілактики. Вони можуть бути використані відразу ж після контакту з хворим, при перших симптомах захворювання і в період сезонного підйому захворюваності на ГРВІ. Інтраназальне призначення ІФН в перші години після появи ознак ГРВІ дає змогу уникнути її прогресування більш ніж у 80% випадків [1]. Встановлено, що використання ІФН разом з протигрипозною вакциною ефективніше для профілактики ГРВІ, ніж ізольоване застосування вакцини [1], причому в дітей профілактика інтраназальними препаратами ІФН порівняно з вакцинацією виявилась більш дієвою і краще переносилась [1].

Доведено, що рибавірин у монотерапії не покращував профілактику SARS-CoV-інфекції, тоді як ІФН- α 2b виявляв *in vitro* інгібувальний ефект починаючи з концентрації 1000 МО/мл [22].

Результатами клінічних досліджень доведено, що назальний спрей ІФН- α 2b запобігав ГРВІ у військових новобранців [8]. Спрей виявляв переваги у профілактиці інфекцій, спричинених вірусом грипу, аденовірусом, не було користі у профілактиці респіраторно-синцитіальної вірусної інфекції [8].

За результатами рандомізованого плацебо-контрольованого подвійного сліплого дослідження 14 391 пацієнта з SARS-інфекцією встановлено, що використання впродовж 5 днів назального спрею ІФН- α 2b двічі на добу асоціювалось з протекторним ефектом у вигляді запобігання ГРВІ в середньому в 50,27%, грипу В – у 66,76%, парагрипу – у 66,75%, респіраторно-синцитіальної вірусної інфекції – у 32,6% [26].

Низка авторів рекомендували використовувати гідроксихлорохін у низькій дозі (50–100 мг/добу орально) і спрей інтраназального ІФН- α 2b в дозі $0,5 \times 10^6$ МО двічі на добу для профілактики COVID-19 [25], особливо в пацієнтів групи ризику та співробітників лікарень.

Безпека застосування

ІФН вирізняються безпечним профілем [25], у низьких дозах не чинять токсичного впливу на печінку та селезінку [11]. Повідомлялось, що назальний спрей рекомбінантного людського ІФН- α 2b виявляв низьку токсичність і високий терапевтичний індекс [23], але інколи спричинював легкі короточасні симптоми грипу (головний біль, запаморочення, біль у животі тощо); серйозних побічних ефектів від його застосування не зареєстровано [6]. Оскільки повторне призначення

назального ІФН асоціювалось з прогресивним пошкодженням слизової оболонки, довготривала профілактика недоцільна [7].

Існує кілька видів лікарських форм ІФН для місцевого призначення: краплі, мазь, гель, спрей. Найбільш доцільним у разі ГРВІ є назальний спрей, що забезпечує точність дозування, рівномірне нанесення, проникнення в глибокі відділи носових ходів, а також зручність застосування [1].

На нашому фармацевтичному ринку назальний спрей рекомбінантного людського ІФН- α 2b представлений компанією «Фармак» під торговою назвою Назоферон. 1 мл спрею Назоферон містить 100 000 МО рекомбінантного ІФН- α 2b людини.

Отже, результати експериментальних і клінічних досліджень доводять ефективність і безпечність застосування назального спрею рекомбінантного ІФН- α 2b людини для профілактики та лікування ГРВІ, в тому числі COVID-19. З точки зору фармакоекономіки, для цього двічі на добу можна використовувати препарат Назоферон (компанія «Фармак»).

Список літератури

1. Борзанова М.В., Алпендідзе Д.Н., Горельшова Н.Е. Обзор эффективности препаратов интерферона альфа-2b при интраназальном применении. ПМЖ. 2012;24:1208.
2. Марушко Ю.В., Голубовська Ю.Е., Марушко Е.Ю. Застосування рекомбінантного інтерферону альфа-2b у педіатричній практиці. Здоров'я дитини. 2016;70(2). <http://www.mif-ua.com/archive/article/42542>
3. Arabi Y.M., Shalhoub S., Mandourah Y. et al. Ribavirin and Interferon Therapy for Critically Ill Patients With Middle East Respiratory Syndrome: A Multicenter Observational Study. *Clin Infect Dis.* 2020 Apr 15;70(9):1837–1844. doi: 10.1093/cid/ciz544.
4. Cao W., Mai M., Liu Z., Ren H. An infant with coronavirus disease 2019 in China: A case report. *Medicine (Baltimore).* 2020 Jul 17;99(29):e21359. doi: 10.1097/MD.00000000000021359.
5. Chen A.-J., Dong J., Yuan X.-H. et al. Anti-H7N9 avian influenza A virus activity of interferon in pseudostratified human airway epithelium cell cultures. *Virology.* 2019 Apr 3;16(11):44. doi: 10.1186/s12985-019-1146-4.
6. Chen Q., Zhang L.-L., Yu D. et al. A field trial for evaluating the safety of recombinant human interferon alpha-2b for nasal spray. *Zhonghua Shi Yan He Lin Chuang Bing Du Xue Za Zhi.* 2005 Sep;19(3):211–5.
7. Finter N.B., Chapman S., Dowd I P. The Use of Interferon- α in Virus Infections. *Drugs.* 1991;42(5):749–765.
8. Gao L., Yu S., Chen Q. et al. A randomized controlled trial of low-dose recombinant human interferon alpha-2b nasal spray to prevent acute viral respiratory infections in military recruits. *Vaccine.* 2010 Jun 17;28(28):4445–51. doi: 10.1016/j.vaccine.2010.03.062.
9. Gilzad-Kohan H., Jamalif F. Anti-Inflammatory Properties of Drugs Used to Control COVID-19 and their Effects on the Renin-Angiotensin System and Angiotensin-Converting Enzyme-2. *J Pharm Pharm Sci.* 2020;23:259–277. doi: 10.18433/jpps31346.
10. Guo J. T. et al. Mechanism of the interferon alpha response against hepatitis C virus replicons. *Virology.* 2004;325(1):71–81.
11. Haasbach E., Droebner K., Vogel A.B., Planz O. Low-dose interferon Type I treatment is effective against H5N1 and swine-origin H1N1 influenza A viruses in vitro and in vivo. *J Interferon Cytokine Res.* 2011;31(6):515–525. doi: 10.1089/jir.2010.0071.
12. Hadjadji J., Yattim N., Barnabeil L. et al. Impaired type I interferon activity and inflammatory responses in severe COVID-19 patients. *Science.* 2020;369(6504):718–724. doi: 10.1126/science.abc6027.
13. Hao S.-R., Yan R., Zhang S.-Y. et al. Interferon- α 2b spray inhalation did not shorten virus shedding time of SARS-CoV-2 in hospitalized patients: a preliminary matched case-control study. *J Zhejiang Univ Sci B.* 2020 Aug.;21(8):628–636. doi: 10.1631/jzus.B2000211.
14. He G., Sun W., Wu J., Cai J. Serial Computed Tomography Findings in a Child with Coronavirus Disease (COVID-19) Pneumonia. *Indian Pediatrics.* 2020;57:467–468.
15. Higgins P.G., Barrow G.L., Tyrrell D.A.J. et al. The efficacy of intranasal interferon-2a in respiratory syncytial virus infection in volunteers. *Antiviral Research.* 1990;14:3–10.
16. Khalid M., Al Rabiah F., Khan B. et al. Ribavirin and interferon- α 2b as primary and preventive treatment for Middle East respiratory syndrome coronavirus: a preliminary report of two cases. *Antivir Ther.* 2015;20(1):87–91. doi: 10.3851/IMP2792.
17. Khalid M., Khan B., Al Rabiah F. et al. Middle Eastern Respiratory Syndrome Corona Virus (MERS-CoV): case reports from a tertiary care hospital in Saudi Arabia. *Ann Saudi Med.* 2014;34(5):396–400. doi: 10.5144/0256-4947.2014.396.
18. Liu Q., Ma J., Strayer D.R. et al. Emergence of a novel drug resistant H7N9 influenza virus: evidence based clinical potential of a natural IFN- α for infection control and treatment. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2014;12(2):165–169. doi: 10.1586/14787210.2014.870885.
19. Omrani A.S., Saad M.M., Baig K. Ribavirin and interferon alpha-2a for severe Middle East respiratory syndrome coronavirus infection: a retrospective cohort study. *Lancet Infect Dis.* 2014;14(11):1090–1095. doi: 10.1016/S1473-3099(14)70920-X
20. Randall R.E., Goodbourn S. Interferons and viruses: an interplay between induction, signalling, antiviral responses and virus countermeasures. *J Gen Virol.* 2008;89(Pt 1):1–47. doi: 10.1099/vir.0.83391-0.
21. Scotta M.C., Machado D.G., Oliveira S.G. et al. Evaluation of nasal levels of interferon and clinical severity of influenza in children. *J Clin Virol.* 2019 May;114:37–42. doi: 10.1016/j.jcv.2019.02.003.
22. Stroher U., DiCaro A., Yan Li Y. et al. Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus is inhibited by interferon- α . *J Infect Dis.* 2004 Apr 1;189(7):1164–7. doi: 10.1086/382597.
23. Wang H.-Q., Ma L.-L., Jiang J.-D. et al. Recombinant human interferon alpha 2b broad-spectrum anti-respiratory viruses pharmacodynamics study in vitro. *Yao Xue Xue Bao.* 2014;49(11):1547–53.
24. Xu P., Huang J., Fan Z. Arbidol/IFN- α 2b therapy for patients with corona virus disease 2019: a retrospective multicenter cohort study. *Microbes Infect.* 2020;22(4–5):200–205. doi: 10.1016/j.micinf.2020.05.012.
25. Yang A., Yang C., Yang B. Use of hydroxychloroquine and interferon alpha-2b for the prophylaxis of COVID-19. *Medical Hypotheses.* 2020. 1441109802.
26. Yu De-xian, Qing C., Zhang Li-lan et al. A field trial of recombinant human interferon alpha-2b for nasal spray to prevent SARS and other respiratory viral infections. *Zhonghua Shi Yan He Lin Chuang Bing Du Xue Za Zhi.* 2005;19(3):216–219.
27. Zhirmov O.P. Molecular Targets in the Chemotherapy of Coronavirus Infection. *Biochemistry (Moscow).* 2020;85(5):523–530.

ПРИМЕНЕНИЕ НАЗАЛЬНОГО ИНТЕРФЕРОНА ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ОСТРОЙ РЕСПИРАТОРНОЙ ВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ

М.В. Хайтович

Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца

Резюме

Поиск эффективных и безопасных средств для профилактики и лечения ОРВИ является чрезвычайно актуальным. Доказано, что интерфероны (ИФН)- α предотвращает репликацию вируса, подавляет пролиферацию клеток; стимулирует фагоцитоз, образование цитотоксических лимфоцитов и активность натуральных киллеров, продукцию антител и др. Важным преимуществом ИФН является естественность для организма, что обуславливает минимальную токсичность и возможность назначения детям. Введение экзогенного ИФН позволяет мобилизовать противовирусную защиту быстрее, чем в процессе выработки собственного ИФН, сократить ход и снизить интенсивность вирусного воспаления.

Наиболее целесообразным в случае ОРВИ является применение ИФН в форме назального спрея, что обеспечивает точность дозирования, равномерное нанесение, проникновение в глубокие отделы носовых ходов, а также удобство применения. На нашем фармацевтическом рынке назальный спрей рекомбинантного человеческого ИФН- $\alpha 2b$ представлен компанией «Фармак» под торговым названием Назоферон.

Ключевые слова: профилактика ОРВИ, интраназальный интерферон, интерферонотерапия, Назоферон.

THE USE OF NASAL INTERFERON FOR THE PREVENTION AND TREATMENT OF ACUTE RESPIRATORY VIRAL INFECTION

M.V. Khaitovich

Bogomolets National Medical University

Abstract

The search for effective and safe means for the prevention and treatment of ARVI is extremely important. It has been proven that IFN- α prevents viral replication, inhibits cell proliferation; stimulates phagocytosis, the formation of cytotoxic lymphocytes and the activity of natural killer cells, the production of antibodies, etc. An important advantage of IFN is its naturalness for the body, which leads to minimal toxicity and the possibility of prescribing to children. The introduction of exogenous IFN allows you to mobilize antiviral defence faster than in the process of developing your own IFN, to shorten the course and reduce the intensity of viral inflammation.

The most appropriate in the case of acute respiratory viral infections is the use of IFN in the form of a nasal spray, which ensures dosing accuracy, uniform application, penetration into the deep parts of the nasal passages, and ease of use [1]. In our pharmaceutical market, the nasal spray of recombinant human IFN- $\alpha 2b$ is presented by Farmak under the trade name Nazoferon.

Key words: ARVI prevention, intranasal interferon, interferon therapy, Nazoferon.