

С.О. Крамарьов, д-р мед. наук, професор, зав. кафедри,
В.В. Євтушенко, канд. мед. наук, доцент
кафедра дитячих інфекційних хвороб,
Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця



Д-р мед. наук, професор
С.О. Крамарьов

Можливості використання назальних форм інтерферону в профілактиці та лікуванні гострих респіраторних інфекцій

Інтерферони (IFN) являють собою цитокіни, що виробляються імунокомпетентними клітинами у відповідь на вторгнення інфекційного фактора. До найвагоміших біологічних ефектів інтерферонів, які застосовують у клінічній практиці, належить їх здатність неспецифічно пригнічувати вірусну реплікацію. За хімічною будовою інтерферони належать до глікопротеїнів, молекули яких у людини налічують 165–208 амінокислот. За особливостями структури амінокислотних послідовностей і типом рецепторів, до яких вони приєднуються, інтерферони людини поділяють на три типи. До I типу належить IFN- α , який налічує 13 підтипів, а також IFN- β , IFN- ω , IFN- ϵ та IFN- κ ; до II типу – IFN- γ ; до III – IFN- $\lambda 1$, -2 та -3, які також відомі як інтерлейкін-29 (IL-29), IL-28A та IL-28B, відповідно [1].

Проникнення патогену в організм людини активує ланку вродженої імунної системи. Для цього вона має в арсеналі набір рецепторів, здатних розпізнавати базові компоненти вірусів і передавати сигнал про інвазію (патерн-розпізнавальні рецептори, PRRs) [2]. Під базовими компонентами розуміють певні структури патогенів, які не еволюціонують та не змінюються з часом. Наразі відомі декілька рецепторів вродженої імунної системи: Toll-подібні рецептори (TLR), NOD-подібні рецептори (NLR), RIG-I-подібні рецептори (RLR), сенсори цитозольної ДНК (CDS), лектинові рецептори типу C (CLR). Активація цих рецепторів запускає каскад сигнальних реакцій, серед яких ключовими

є автофагія, що забезпечує фагоцитоз і лізис небажаних субстанцій, та активація інфламасом, які забезпечують продукцію та секрецію прозапальних цитокінів [3].

Виявлення вірусних компонентів за допомогою RLR та TLR в імунних клітинах активізує секрецію IFN, прозапальних цитокінів і хемокінів, посилює експресію коstimулювальних молекул, таких як CD40, CD80 і CD86. Вроджена антивірусна відповідь переважно опосередковується IFN I типу (IFN- α , IFN- β) і III типу (IFN- $\lambda 1$, IFN- $\lambda 2$, IFN- $\lambda 3$), тоді як IFN типу II (IFN- γ) сприяє активації макрофагів і Th1-диференціації. IFN I типу через специфічні рецептори індукують гени, що кодують протеїнказу R та 2'5'-олігоаденилатсинтазу, які беруть участь у виведенні вірусних компонентів із заражених клітин, індукуючи апоптоз інфікованих клітин і надаючи незараженим клітинам стійкість до вірусної інфекції [4].

IFN можуть вироблятись не лише спеціалізованими імунними клітинами, такими як дендритні клітини (ДК) та макрофаги, а й непрофесійними клітинами, такими як фібробласти. Прозапальні цитокіни та хемокіни також мають важливе значення для усунення вірусної інфекції, провокуючи запалення та залучаючи клітини вродженого та набутого імунітету. Костимуляторні молекули активують Т-клітини, що призводить до запуску набутих імунних реакцій.

У набутому імунітеті проти респіраторних вірусів ключову роль відіграють Т- і В-клітини. Т-клітини здебільшого відомі як CD4⁺- і CD8⁺-Т-клітини.

CD8⁺-Т-клітини диференціюються на цитотоксичні Т-лімфоцити (CTL), які виробляють цитокіни та ефекторні молекули для обмеження вірусної реплікації та руйнування заражених вірусом клітин. Тому Т-клітини мають вирішальне значення для обмеження вірусної інфекції. Після зараження вірусом наївні CD8⁺-Т-клітини активуються ДК в Т-клітинних зонах дренажних лімфатичних вузлів, що призводить до проліферації Т-клітин і диференціації на CTL. Цьому диференціюванню сприяють також IFN I типу, IFN- γ , IL-2 та IL-12.

Іншою важливою групою імунних клітин є CD4⁺-Т-клітини. Вони можуть націлювати ефекторні клітини на інфіковані вірусом епітеліальні клітини через експресію молекул головного комплексу гістосумісності (MHC) II класу. CD4⁺-Т-клітини також сприяють активації В-клітин і виробленню антитіл. Як і CD8⁺-, CD4⁺-Т-клітини активуються ДК, які мігрують з легень до регіонарних лімфатичних вузлів. CD4⁺-Т-клітини у відповідь на вірусну інфекцію диференціюються на Th1-клітини, внаслідок дії стимуляторів, таких як антиген, костимулювальні молекули та цитокіни, що секретуються ДК, епітеліальними та іншими антигенпрезентувальними клітинами.

Ефекторні CD4⁺-Th1-клітини експресують протівірусні цитокіни, такі як IFN- γ , TNF та IL-2, і активують альвеолярні макрофаги. IL-2 та IFN- γ , що продукуються Th1-клітинами, зі свого боку, регулюють диференціювання CD8⁺-Т-клітин для елімінації вірусної інфекції. CD4⁺-Т-клітини також здатні диференціюватися на Th2-, Th17-клітини, регуляторні Т-клітини, фолікулярні Т-клітини-хелпери та клітини-кілери.

Th2-клітини зв'язуються з комплексами, утвореними пептидами вірусного походження та молекулами MHC II класу на антигенпрезентувальних клітинах і продукують IL-4 та IL-13 для забезпечення В-клітинної відповіді [5]. В-клітини продукують нейтралізуювальні антитіла, що полегшує елімінацію вірусів. Під час первинного зараження вірусом в секреті слизової оболонки містяться всі три основні класи імуноглобулінів (IgG, IgA та IgM) для обмеження інфекції. Вважається, що реакція IgM є провідною під час первинної інфекції, тоді як при повторному зараженні домінує продукція IgG-антитіл.

Респіраторні інфекції є найпоширенішою причиною захворювання серед людей [6]. У дітей раннього віку вони відповідають за чверть випадків госпіталізації та до 60% відвідувань лікаря загальної практики. У більшості випадків респіраторні вірусні інфекції є самообмежувальним захворюванням. Частіше патологічний процес обмежується верхніми дихальними шляхами та супроводжується відносно легкими симптомами, такими як чхання та нежить. Однак у сприйнятливих людей, таких як діти перших років життя, люди похилого віку та пацієнти з фоновими захворюваннями, процес може поширюватись на нижні дихальні шляхи з розвитком бронхіоліту або пневмонії, появи вираженої респіраторної та загальноінтоксикаційної симптоматики, задишки.

Спектр респіраторних патогенів широкий і охоплює віруси, бактерії, гриби та паразити. Однак безперечними лідерами в цій групі захворювань є віруси. До поширених респіраторних вірусних збудників належать аденовірус, ентеровірус, коронавірус людини,

метапневмовірус людини, риновірус (RV), грип, парогрип і респіраторно-синцитіальний вірус (RSV) [7].

Наявність більш ніж 200 інфекційних агентів, що спричинюють гострі респіраторні вірусні інфекції (ГРВІ), спонукає до пошуку універсальних, ефективних, безпечних і простих у застосуванні засобів лікування цих захворювань. З огляду на ключову роль IFN у регуляції імунної відповіді застосування лікарських засобів на їх основі вважають одним з найперспективніших напрямів лікування та профілактики ГРВІ.

Результати досліджень показують, що корекція імунних процесів у вогнищі запалення дає більший ефект, ніж вплив на імунокомпетентні клітини кровоносного русла (в разі системного використання препаратів). Такі процеси, як фагоцитоз, презентація антигенів, цитотоксичність лімфоцитів, можуть бути потенційовані безпосередньо шляхом місцевого введення імунокоректорів, тому логічним підходом до терапії вірусних інфекцій, що вражають респіраторний епітелій, є інтраназальне застосування препаратів IFN, що забезпечують максимальний ефект у місці розвитку інфекційного процесу і завдяки цьому запобігають ГРВІ на самих ранніх стадіях [8].

Для створення лікарських засобів на основі IFN застосовують переважно IFN I типу, а саме IFN- $\alpha 2$. Серед багатьох біологічних ефектів IFN- $\alpha 2$ має протівірусну, імуномодулювальну та антибактеріальну дію. Протівірусна дія реалізується шляхом пригнічення реплікації вірусів і формування резистентності до них в неінфікованих клітинах. Гальмування розмноження вірусів здійснюється шляхом індукції специфічних білків і пригнічення синтезу вірусної м-РНК, індукції 2,5-олігоаденілатсинтетази і руйнуванням вірусної м-РНК, активації протеїнкінази (РНК-залежної) з пригніченням синтезу білків вірусної оболонки. IFN діє на більшість відомих вірусів, які є причиною розвитку грипу та ГРВІ, що підтверджує його універсальність.

Зокрема, вивчення на клітинних культурах протівірусної активності IFN- $\alpha 2\beta$ для інтраназального застосування щодо пандемічного штаму вірусу грипу А/Н1N1/2009 показало, що максимальний ефект від препарату спостерігається у випадку раннього його застосування і знижується з часом. У разі додавання IFN- $\alpha 2\beta$ у дозі 1×10^4 МО/мл у культуру клітин за 24 год до інфікування спостерігали пригнічення цитопатичної активності вірусу в 70–76,7% зразків. А при внесенні препарату в культуральне середовище через 1 год після інфікування ефективність пригнічення цитопатогенної дії становила лише 60% [9].

Під час дослідження рівнів IFN у венозній крові і в секреті ротової порожнини на тлі застосування ректального та інгаляційного рекомбінантного IFN- $\alpha 2$ при бронхіті в дітей було виявлено, що введення IFN ректально чи інгаляційно не супроводжується суттєвими змінами його рівня у венозній крові, показники достовірно не відрізнялися від контрольної групи, що одержувала лише базисну терапію. При цьому в секреті ротової порожнини на тлі терапії рівень IFN достовірно зростав у порівнянні з вихідним значенням і показниками контрольної групи [10].

Під час моніторингу стану місцевого імунітету слизової оболонки носа в 55 вагітних жінок з ГРВІ було показано, що введення інтраназально рекомбінантного IFN- $\alpha 2\beta$ у формі мазі знижує місцеву запальну реакцію,

що підтверджується зменшенням рівня IL-8 у носовому секреті в порівнянні з його початковим значенням [11].

В іншому контрольованому дослідженні, де вивчали ефективність препарату IFN- $\alpha 2$ у формі назальних крапель (в 1 мл не менше 10^4 МО) і мазі (в 1 г не менше 2×10^4 МО) в дітей з ГРВІ, було встановлено, що на тлі застосування препаратів IFN рівень секреторного IgA підвищувався відносно початково низького показника майже у 80% дітей (78,3% – краплі в ніс, 80% – мазь), а в групі контролю нормалізація рівня секреторного IgA відзначалася лише в 50% пацієнтів [12].

Ще в одному дослідженні вивчали динаміку показників місцевого імунітету та цитокинового статусу в дітей з ГРВІ на тлі прийому препарату Назоферон краплі для носа (в 1 мл не менше 10^5 МО IFN- $\alpha 2\beta$). Результати свідчать про зростання рівня секреторного IgA та IFN- γ в пацієнтів основної групи після проведеної терапії відносно початково низького рівня, тоді як у дітей контрольної групи ці показники при повторному визначенні істотно не змінилися і були нижчими, ніж у здорових дітей. У дітей на тлі прийому Назоферону реєстрували достовірне зниження рівня прозапальних (IL-1 β , -2, -4, -6, -8, TNF- α) цитокинів у порівнянні з вихідним їх рівнем. При повторному визначенні в кінці курсу лікування їх показники істотно не відрізнялися від здорових дітей. При цьому в групі контролю рівні цитокинів істотно не змінювались і залишилися підвищеними в порівнянні з нормальними значеннями [13].

Важливою є роль IFN і в регуляції протибактеріальної імунної відповіді. Зокрема, відомо, що в дітей у вмісті середнього вуха при гострому середньому отиті, спричиненому *Streptococcus pneumoniae*, спостерігають високі титри IFN. Вважається, що ліпополісахариди бактерій є стимулятором синтезу IFN- α . Підвищення синтезу IFN і збільшення його титрів у вогнищах запалення при бактеріальних інфекціях може підтверджувати його роль в антибактеріальному захисті [14].

IFN пригнічують здатність бактерій до інвазії в клітини організму і знижують їх вірулентність. При бактеріальних інфекціях IFN активують механізми неспецифічного і специфічного захисту організму. Основним механізмом дії IFN в неспецифічному захисті організму при бактеріальних інфекціях, як вважають, є активація фагоцитозу і збільшення активності та цитотоксичності природних кілерів (НК-клітини). IFN також підвищує здатність макрофагів руйнувати захоплені бактерії. Асоційоване з T-клітинами знищення бактерій на пізніх стадіях інфекції також пов'язують з механізмом інтерферонуутворення [15].

Багато досліджень до цього часу було також проведено щодо вивчення клінічної ефективності препаратів IFN при респіраторних захворюваннях. Є дані, що свідчать про високу ефективність рекомбінантного IFN- α для лікування ГРВІ. Його застосування, зокрема, скорочує терміни клінічного одужання хворих, зменшує ступінь вираженості клінічних симптомів захворювання [16]. При появі перших симптомів ГРВІ інтраназальне застосування IFN дає змогу уникнути маніфестації захворювання у 80% випадків [17].

Є повідомлення про позитивний вплив IFN-терапії у вигляді інгаляцій на основні клінічні прояви ГРВІ. Зокрема, в одному з досліджень вивчали ефективність препарату IFN- $\alpha 2$ у вигляді інгаляції в пацієнтів

військового шпиталю з грипом А. Під наглядом перебувало 117 пацієнтів віком 18–20 років. 52 пацієнти основної групи окрім базисної терапії отримували інгаляції препарату IFN- $\alpha 2\beta$ у дозі 500 тис. ОД 1 раз/добу впродовж перших 3 днів хвороби. Оцінювали клінічні показники, рівні IFN- α і - γ , секреторного IgA, а також IgE. На тлі інтерферонотерапії клінічні симптоми грипу зникли достовірно швидше. Температура нормалізувалася на 1,28 дня раніше, ніж у контрольній групі ($2,26 \pm 0,13$ дня проти $3,54 \pm 0,12$), інтоксикація – на 1,16 дня ($3,24 \pm 0,15$ дня проти $4,40 \pm 0,18$). Загальна тривалість проявів риніту в основній групі була на 1,58 дня меншою ($3,64 \pm 0,26$ дня проти $5,22 \pm 0,34$), кашлю – на 2,2 дня ($3,40 \pm 0,32$ дня проти $5,60 \pm 0,22$) [18].

В іншому плацебо-контрольованому дослідженні вивчали ефективність препарату IFN- $\alpha 2$ у вигляді назальних крапель (в 1 мл не менше 10^4 МО IFN- $\alpha 2\beta$) у вагітних жінок з проявами ГРВІ. Було встановлено, що в пацієток основної групи достовірно скорочувалась тривалість гарячкового періоду ГРВІ ($3,75 \pm 0,61$ дня проти $5,93 \pm 0,67$), гіперемії ротоглотки ($2,86 \pm 0,45$ дня проти $4,25 \pm 0,63$) і загальної тривалості захворювання ($3,8 \pm 0,93$ дня проти $5,22 \pm 0,76$) [13].

Високу терапевтичну ефективність демонстрували препарати IFN і при лікуванні ГРВІ в дітей. В одному з клінічних спостережень автори оцінювали ефект комплексної терапії з включенням інтраназальної форми IFN- α у 30 пацієнтів з гострою респіраторною патологією. Поліпшення стану пацієнтів наставало на 2–3-й день лікування. Загальне нездужання, головний біль і закладеність носа зникали до 2–3-го дня лікування. Кашель до 2–3-го дня лікування ставав вологим і менш частим. Температура тіла нормалізувалася на 4–5-й день хвороби. Гіперемія піднебінних дужок, задньої стінки глотки зберігалась упродовж 3 днів. Ускладнення у вигляді синуситу та отиту спостерігали в 5 (16,7%) хворих, проте вони були легкими і не потребували призначення антибактеріальної терапії. До 10-го дня спостереження в усіх пацієнтів зникли клінічні ознаки захворювання [19].

Наші попередні дослідження, що проводились на клінічній базі кафедри дитячих інфекційних хвороб Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця виявили ефективність терапії препаратом IFN- $\alpha 2$ у формі крапель у ніс (в 1 мл не менше 10^4 МО IFN- $\alpha 2$) при грипі та інших ГРВІ. 37 дітей віком від 3 міс до 14 років з грипом та іншими ГРВІ отримували препарат IFN- $\alpha 2$. Результати порівнювали з групою дітей (37 осіб), які отримували стандартну симптоматичну терапію. Оцінювали частоту і тривалість основних клінічних проявів ГРВІ. У перші 3–5 днів лікування ліквідація проявів ГРВІ відбувалася на тлі застосування IFN в 2–5 разів швидше в порівнянні з контрольною групою ($p \leq 0,05$) [20].

У 2008 р. в іншому нашому дослідженні вивчали ефективність препарату IFN- $\alpha 2\beta$ (Назоферон) у формі назальних крапель/спрея для носа в дітей віком 1–14 років з ГРВІ. Основну групу становили 78 дітей, які крім базисної терапії отримували препарат Назоферон упродовж 5 днів. Група контролю (70 дітей) отримувала лише базисну симптоматичну терапію. Вже з 2-го дня лікування в основній групі, у порівнянні з контрольною, достовірно знижувалась вираженість симптомів інтоксикації, з 3-го дня – прояви лихоманки [21].

Кривоустов С.П. (2010) опублікував дослідження ефективності препарату Назоферон (назальна форма IFN- $\alpha 2\beta$) при гострому риніті в дітей. 15 дітей основної групи отримували крім симптоматичної терапії препарат Назоферон, 15 пацієнтів контрольної групи – лише симптоматичну терапію. У дітей основної групи в середньому на 2 дні швидше нормалізувалася температура тіла, відзначалося поліпшення загального стану, сну і апетиту в порівнянні з групою контролю [22].

Велика увага приділяється дослідниками також вивченню ефективності IFN для профілактики вірусних інфекцій. IFN, за результатами досліджень, показали свою ефективність при використанні відразу після контакту з хворим, при перших симптомах захворювання і в період сезонного підйому захворюваності на ГРВІ. Таким чином, ці засоби можна віднести до засобів екстреної профілактики. Профілактичне застосування IFN дає змогу в багатьох випадках запобігти захворюванню або, в разі його розвитку, зменшити тяжкість проявів і ймовірність ускладнень.

В одному з плацебо-контрольованих досліджень, зокрема, було показано, що в групі, яка отримувала плацебо, число людей з клінічною маніфестацією ГРВІ було 55%, тоді як серед тих, хто отримував IFN, – менше 13% [23]. В аналогічному дослідженні профілактичної ролі IFN було показано, що ефективність плацебо для профілактики ГРВІ становить 39%, а IFN – 79% [24].

Yu D.X. et al. (2005) у рандомізованому плацебо-контрольованому подвійному сліпому дослідженні вивчали профілактичний ефект рекомбінантного людського IFN- $\alpha 2\beta$ у вигляді назального спрею проти SARS та інших поширених респіраторних вірусних інфекцій. У дослідженні взяли участь 14 391 особа. IFN- $\alpha 2\beta$ призначали двічі на день по 9×10^5 МО у вигляді назального аерозолу впродовж 5 днів. Зразки сироватки брали через 15 днів після останнього введення. Серологічні тести проводили на антитіла IgM і IgG проти SARS, грипу В, парагрипу (типи 1–3), аденовірусів (тип 3, 7) і RSV з використанням комерційних наборів ELISA. За результатами роботи не було виявлено статистичної різниці з контрольною групою щодо IgG до SARS. Водночас після курсу IFN титри IgM-антитіл до всіх чотирьох респіраторних вірусів (парагрип типів 1–3, вірус грипу В, типи аденовірусів 3, 7 і RSV) у групі IFN були нижчими, ніж у контрольній групі. Профілактична ефективність IFN проти грипу В становила 66,76%, парагрипу типів 1–3 – 66,75%, RSV – 39,61% і аденовірусу – 32,86%. Середня профілактична ефективність становила 50,27%. Авторами був зроблений висновок, що рекомбінантний людський IFN- $\alpha 2\beta$ у вигляді назального спрею може знижувати ризик захворювання на ГРВІ в обраній популяції [25].

Zhao J. et al. (2005) досліджували ефективність назального спрею IFN- $\alpha 2\beta$ для профілактики краснухи і кору. Групи добровольців були розподілені на експериментальну і контрольну групи. Експериментальна група отримувала IFN- $\alpha 2\beta$. Препарат застосовували впродовж 2 днів до імунізації, потім обидві групи заражали вакцинними штамми краснухи й кору. Зразки сироваток збирали до імунізації та через 21 і 28 днів після імунізації. В результаті різниця титрів антитіл проти вірусу кору між експериментальною і контрольною групами була статистично значущою і становила 1,26 (21-й день) і 2,96 (28-й день). Різниця між титрами антитіл до вірусу

краснухи була 0,95 (21-й день) і 0,37 (28-й день), але відмінності були статистично незначущими. Автори зробили висновок, що IFN- α може використовуватись для профілактики кору та краснухи [26].

В іншому дослідженні з участю 329 дітей віком від 1 до 10 років вивчали профілактичне застосування інгаляційного людського лейкоцитарного IFN. Дослідження проводили в період епідемічного підйому захворюваності на грип: 167 дітей отримували як профілактичний засіб інгаляції лейкоцитарного IFN, а 162 дитини становили групу контролю. У дітей, які отримували IFN, було зареєстровано 31 випадок грипу (18,5%), в групі контролю – 88 випадків (54,9%). Індекс ефективності становив 2,9 [16].

Також вивчали профілактичну дію препарату IFN- $\alpha 2$ у дітей в період сезонного підйому захворюваності на ГРВІ. В одному такому дослідженні взяли участь 42 дитини віком від 6 до 10 років, в іншому – 100 дітей віком 7–12 років. Пацієнти основних груп (21 і 50 пацієнтів) отримували IFN- $\alpha 2$ по 2 краплі в кожен ніздрю двічі на день двома курсами по 7 днів з інтервалом 14 днів. Пацієнти контрольних груп не отримували ніяких лікарських засобів. У дітей основної групи захворюваність була на 38,2% і 12% нижче, ніж у групі контролю. Зазначалося також зниження важкості перебігу ГРВІ у дітей, які отримували IFN- $\alpha 2$, в порівнянні з контрольною групою [20].

В іншому дослідженні взяли участь 160 здорових дітей віком від 4 до 16 років, 80 пацієнтів отримували як профілактичний засіб Назоферон (IFN- $\alpha 2\beta$ краплі для носа/спрей для носа) по одному введенню кожні 48–72 год упродовж 1 міс у період сезонного підйому захворюваності на ГРВІ. Пацієнти контрольної групи (80 дітей) не отримували ніякої медикаментозної профілактики ГРВІ. У групі, що одержувала профілактику IFN, зазначали достовірно меншу кількість дітей, хворих на ГРВІ (13,8% проти 37,5%) [6].

В умовах пандемії коронавірусної хвороби COVID-19, що триває, проводяться дослідження щодо ефективності назальних IFN для її профілактики та лікування. Інтерес до інтерферонотерапії, зокрема, стимулюється даними, які свідчать про дизрегуляцію та ймовірну протидію захисній продукції IFN при SARS-CoV-2-інфекції. Клінічні дані свідчать, що тяжкий перебіг COVID-19 асоціюється з низькими рівнями інтерферонів у периферичній крові та тканинах легень [27]. При цьому дослідники звертають увагу, що низький рівень IFN контрастує з одночасним підвищенням концентрації інших прозапальних медіаторів, таких як TNF- α та IL-6 [28]. Є також спостереження, які свідчать, що рівень IFN при SARS-CoV-2-інфекції все-таки зростає, але це відбувається із запізненням, через що антивірусний імунітет не може повною мірою реалізуватись на ранній стадії інфекційного процесу [29]. Науковці припускають, що введення IFN саме в цей ранній період захворювання може відновити баланс імунітету та зменшити ймовірність несприятливого перебігу.

Проведені дослідження *in vitro* доводять, що IFN впливає на динаміку реплікації вірусу SARS-CoV-2, і цей вірус є навіть чутливішим до IFN I типу, ніж SARS-CoV [30]. Наразі тривають клінічні дослідження IFN як засобів профілактики та етіотропного лікування COVID-19 [31]. Проте окремі повідомлення вже

дають сподівання на терапевтичний потенціал цих засобів. Зокрема, нещодавнє ретроспективне дослідження, в якому взяли участь 446 пацієнтів з COVID-19, зазначило, що раннє використання IFN- α зменшувало смертність, тоді як пізнє його застосування збільшувало смертність і затримувало одужання [32]. У ретроспективному дослідженні 77 пацієнтів з COVID-19 у місті Ухань, Китай, які отримували IFN- α 2b через небулайзер, арбідол або їх комбінацію, терапія IFN- α 2b значно скорочувала тривалість виявлення вірусних і запальних маркерів, таких як ІЛ-6 і С-реактивний білок (СРБ) [33]. В іншому дослідженні Meng Z. et al. (2020) вивчали профілактичну дію назальної форми рекомбінантного людського IFN- α для профілактики COVID-19. У дослідженні було залучено 2 944 медичних працівника. За результатами цього дослідження автори наголошують на значному потенціалі назального IFN для профілактики COVID-19 [34].

Таким чином, препарати рекомбінантного IFN- α 2 для інтраназального застосування є ефективними засобами для профілактики та лікування гострих респіраторних інфекцій різної етіології.

Список літератури

1. Fensterl V, Sen GC. Interferons and viral infections. BioFactors [Internet]. John Wiley & Sons, Ltd. 2009;35:14–20. Available from: <https://doi.org/10.1002/biof.6>
2. Zhou A, Li S, Wu J, Khan FA, Zhang S. Interplay between microRNAs and host pathogen recognition receptors (PRRs) signaling pathways in response to viral infection. Virus Res. Netherlands. 2014;184:1–6.
3. Kumar H, Kawai T, Akira S. Pathogen recognition by the innate immune system. Int Rev Immunol. England. 2011;30:16–34.
4. Durbin RK, Kolenko S V, Durbin JE. Interferon induction and function at the mucosal surface. Immunol Rev [Internet]. 2013;255:25–39. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23947345>
5. Rowe RK, Pyle DM, Farrar JD, Gill MA. Type I interferon regulates IgE-mediated enhancement of rhinovirus-induced Th2 priming by primary human monocytes. bioRxiv [Internet]. 2018;432815. Available from: <http://biorxiv.org/content/early/2018/10/08/432815.abstract>
6. José RJ. Respiratory infections: a global burden. Ann Res Hosp [Internet]. 2018 [cited 2019 Sep 15];2:12–12. Available from: <http://arh.amegroups.com/article/view/4514/5468>
7. Trengning JS, Schwarze J. Respiratory viral infections in infants: causes, clinical symptoms, virology, and immunology. Clin Microbiol Rev [Internet]. American Society for Microbiology (ASM). 2010 [cited 2019 Sep 15];23:74–98. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20065326>
8. Kugel D, Kochs G, Objoes K, Roth J, Kobinger GP, Kobasa D, et al. Intranasal Administration of Alpha Interferon Reduces Seasonal Influenza A Virus Morbidity in Ferrets. J Virol [Internet]. 2009;83:3843 LP – 3851. Available from: <http://jvi.asm.org/content/83/8/3843.abstract>
9. Лиманская А, Давыдова Ю. Препараты интерферона в лечении острых респираторных вирусных инфекций у беременных группы высокого риска. Здоровье женщины. 2015;9:74–6.
10. Воробьев АА, Афанасьев СС, Рубальский ОВ, Алешкин ВА, Башкина ОА, Кокуев АВ, и др. Эффект лечения рецидивирующего бронхита у детей комбинированными интерфероновыми препаратами при различных путях аппликации. Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии. 2005;3:99–102.

11. Kneyber MC, Moll HA, de Groot R. Treatment and prevention of respiratory syncytial virus infection. Eur J Pediatr. Germany. 2000;159:399–411.
12. Образцова ЕВ, Осидак ЛВ, Афанасьева ОИ, Головачева ЕГ, Милькин КК, Протасова СФ, и др. Препараты рекомбинантного интерферона альфа-2 в лечении острых респираторных инфекций у детей. 2005. № 2. URL: (дата обращения: 02.11.2020). Детские инфекции [Internet]. 2005;2:46–50. Available from: <https://cyberleninka.ru/article/n/preparaty-rekombinantnogo-interferona-alfa-2-v-lechenii-ostryh-respiratornyh-infektsiy-u-detej>
13. Буряк ВН, Такташов РФ, Махмутов РФ, Пошехонова ЮВ, Шабан НИ, Моисеева ТЮ. Клинико-патогенетические аспекты и оптимизация терапевтических подходов при острых респираторно-вирусных инфекциях у детей. Современная педиатрия. 2014;4:72–6.
14. Baron S, Tying SK, Fleischmann WRJ, Coppenhaver DH, Niesel DW, Klimpel GR, et al. The interferons. Mechanisms of action and clinical applications. JAMA. United States. 1991;266:1375–83.
15. Boxx GM, Cheng G. The Roles of Type I Interferon in Bacterial Infection. Cell Host Microbe [Internet]. 2016;19:760–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27281568>
16. Феклисова Л, Шебекова В, Целипанова Е, Михайлова Н, Гапонюк П. Гриппферон у детей, больных ОРВИ. Врач. 2001;3:40–1.
17. Cantell K. Development of antiviral therapy with alpha interferons: promises, false hopes and accomplishments. Ann Med. England. 1995;27:23–8.
18. Москалюк ВД. Лаферон у комплексному лікуванні хворих на грип А. Інфекційні хвороби. 2004;1:32–4.
19. Чернышева ОЕ, Сорока ЮА, Фоменко ТА, Левченко СА, Баева ВГ, Вьюниченко ЮС. Интерферонотерапия в лечении острых респираторных вирусных заболеваний у детей. Здоровье ребенка. 2011;6:41–5.
20. Крамарев СО, Мальцев ВІ, Казимирко ВК. Гриппферон як ефективний засіб профілактики та лікування грипу й інших ГРВІ. Інфекційні хвороби. 2003;1:22–4.
21. Крамарев СО, Бвтушенко ВВ. Оцінка ефективності рекомбінантного інтерферону альфа для профілактики та лікування гострих респіраторних вірусних інфекцій та грипу в дітей. Сімейна медицина. 2008;4:19–22.
22. Кривошустов СП. Интраназальное применение рекомбинантного интерферона альфа в педиатрии. Здоров'я України. 2010;32.
23. Herzog C, Berger R, Fernex M, Friesecke K, Havas L, Just M, et al. Intranasal interferon (rIFN-alpha A, Ro 22-8181) for contact prophylaxis against common cold: a randomized, double-blind and placebo-controlled field study. Antiviral Res. Netherlands. 1986;6:171–6.
24. Hayden FG, Albrecht JK, Kaiser DL, Gwaltney JM. Prevention of Natural Colds by Contact Prophylaxis with Intranasal Alpha2-Interferon. N Engl J Med [Internet]. Massachusetts Medical Society. 1986;314:71–5. Available from: <https://doi.org/10.1056/NEJM19861093140202>
25. Yu D, Chen Q, Zhang L, Liu Y, Yu Z, Li Z, 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 [Internet]. 2005 [cited 2016 Apr 26];19:216–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16261200>
26. Zhao J, Zhu F, Shu Y, Zhou R, Liu L, Zhang L, et al. Preliminary study on nasal spray of interferon alpha-2b used for prevention of rubella and measles virus infections. Zhonghua Shi Yan He Lin Chuang Bing Du Xue Za Zhi [Internet]. 2005 [cited 2016 Apr 26];19:220–2. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16261201>
27. Acharya D, Liu G, Gack MU. Dysregulation of type I interferon responses in COVID-19. Nat Rev Immunol [Internet]. 2020;20:397–8. Available from: <https://doi.org/10.1038/s41577-020-0346-x>
28. Hadjadj J, Yatim N, Barnabei L, Corneau A, Bouscier J, Smith N, et al. Impaired type I interferon activity and inflammatory responses in severe COVID-19 patients. Science (80-) [Internet]. 2020;369:718 LP – 724. Available from: <http://science.sciencemag.org/content/369/6504/718.abstract>
29. Park A, Wasaki A. Type I and Type III Interferons – Induction, Signaling, Evasion, and Application to Combat COVID-19. Cell Host Microbe [Internet]. Elsevier Inc. 2020;27:870–8. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.chom.2020.05.008>
30. Lokugamage KG, Hage A, Schindewolf C, Rajsbaum R, Menachery VD. SARS-CoV-2 is sensitive to type I interferon pretreatment. bioRxiv [Internet]. 2020;2020.03.07.982264. Available from: <http://biorxiv.org/content/early/2020/03/18/2020.03.07.982264.abstract>
31. Sallard E, Lescuré F-X, Yazdanpanah Y, Mentre F, Peiffer-Smadja N. Type 1 interferons as a potential treatment against COVID-19. Antiviral Res [Internet]. 2020;178:104791. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0166354220302059>
32. Wang N, Zhan Y, Zhu L, Hou Z, Liu F, Song P, et al. Retrospective Multicenter Cohort Study Shows Early Interferon Therapy Is Associated with Favorable Clinical Responses in COVID-19 Patients. Cell Host Microbe [Internet]. 2020;07/18. Elsevier Inc.; 2020;28:455–464.e2. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32707096>
33. Zhou Q, Wei X-S, Xiang X, Wang X, Wang Z-H, Chen V, et al. Interferon-a2b treatment for COVID-19. medRxiv [Internet]. 2020;2020.04.06.20042580. Available from: <http://medrxiv.org/content/early/2020/04/10/2020.04.06.20042580.abstract>
34. Meng Z, Wang T, Li C, Chen X, Li L, Qin X, et al. An experimental trial of recombinant human interferon alpha nasal drops to prevent coronavirus disease 2019 in medical staff in an epidemic area. medRxiv [Internet]. 2020;2020.04.11.20061473. Available from: <http://medrxiv.org/content/early/2020/05/07/2020.04.11.20061473.abstract>

ВОЗМОЖНОСТИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ НАЗАЛЬНЫХ ФОРМ ИНТЕРФЕРОНА В ПРОФИЛАКТИКЕ И ЛЕЧЕНИИ ОСТРЫХ РЕСПИРАТОРНЫХ ИНФЕКЦИЙ

С.А. Крамарев, В.В. Бвтушенко

Национальный медицинский университет им. А.А. Богомольца

Резюме

Лекарственные средства на основе интерферона (IFN)- α 2 оказывают противовирусное, иммуномодулирующее и антибактериальное действие. Интраназальное применение препаратов IFN обеспечивает максимальный эффект в месте развития инфекционного процесса. Препараты IFN позволяют предотвратить развитие ОРВИ или облегчать их течение в случае применения на ранних стадиях – сокращают сроки выздоровления. В условиях пандемии коронавирусной инфекции проводятся исследования эффективности назальных IFN для ее профилактики и лечения. Авторы отмечают значительный потенциал назального IFN для профилактики COVID-19 и облегчения течения заболевания.

Ключевые слова: интерфероны, интраназальный интерферон, профилактика ОРВИ, местный иммунитет, интерферонотерапия.

POSSIBILITIES OF USING OF INTERFERON NASAL FORMS IN THE PREVENTION AND TREATMENT OF ACUTE RESPIRATORY INFECTIONS

S.O. Kramarev, V.V. Yevtushenko

Bogomolets National Medical University

Abstract

Interferon (IFN)- α 2 based drugs have antiviral, immunomodulatory and antibacterial effects. Intranasal use of IFN drugs provides the maximum effect at the site of the infectious process. IFN drugs can prevent the development of SARS or facilitate their course in the case of use in the early stages: reduce recovery time. In a pandemic of coronavirus infection, studies of the effectiveness of nasal IFN for its prevention and treatment are being conducted. The authors note the significant potential of nasal IFN for the prevention of COVID 19 and the alleviation of the disease.

Key words: interferons, intranasal interferon, SARS prevention, local immunity, interferon therapy.