Т.В. СОЛОГУБ, д.м.н., профессор, **Г.С. ГОЛОБОКОВ, В.В. ЦВЕТКОВ, И.И. ТОКИН,** к.м.н., НИИ гриппа Минздрава России, Санкт-Петербург

ИНТЕРФЕРОН-ГАММА
В ТЕРАПИИ ГРИППА И ДРУГИХ РЕСПИРАТОРНЫХ ВИРУСНЫХ ИНФЕКЦИЙ

Острые респираторные заболевания (ОРЗ) занимают ведущее место в структуре всех инфекционных заболеваний. Высокое антигенное разнообразие вирусов гриппа, аденовирусов и риновирусов тормозит процесс создания универсальных вакцин и обуславливает высокую частоту развития резистентности к противовирусным препаратам прямого действия. В этой связи применение лекарственных средств, способствующих активации факторов неспецифического иммунного ответа и тем самым повышающих общую резистентность организма, является обоснованным для лечения и профилактики ОРВИ.
ИФН-γ является полипотентным иммуноцитокином с выраженным этиотропным (противовирусным) действием и мощной иммуномодулирующей активностью. Препараты ИФН-γ могут быть рекомендованы для профилактики и лечения гриппа и ОРВИ в период подъема заболеваемости либо в первые дни/часы от начала болезни. Сочетанное же применение препаратов ИФН-α и ИФН-γ в отношении гриппа и ОРВИ может значительно повысить как профилактическую, так и лечебную эффективность.

Ключевые слова:
грипп, острая респираторная вирусная инфекция
интерферон, интерферон-γ
иммуномодулирующая терапия
патогенетическая терапия

Доля ОРЗ в отдельные годы достигает 90% всей инфекционной патологии [1]. Острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ) среди всех ОРЗ обладают наиболее высоким эпидемическим потенциалом, регистрируются во все сезоны года и во всех возрастных группах. Общая тенденция последних эпидемических сезонов характеризуется снижением в структуре ОРВИ удельного веса гриппа A(H1N1) pdm09, гриппа В и ростом доли гриппа A(H3N2) [2]. Так, в Санкт-Петербурге в эпидемический сезон 2013–2014 гг. большинство ОРВИ были вызваны вирусами гриппа (30,2%), преимущественно вирусом гриппа A(H3N2), а также респираторно-синцитиальным вирусом (23,6%), риновирусами (23,6%) и аденовирусами (12,5%) [3]. ОРВИ другой этиологии, вызванные вирусами парагриппа, коронавирусами, метапневмовирусами, бокавирусами и энтеровирусами, регистрировались значительно реже. Необходимо подчеркнуть, что в этиологической структуре ОРВИ среди детского населения преобладает респираторно-синцитиальный вирус за счет высокого показателя заболеваемости РС-инфекцией детей до года [3]. С увеличением возраста этиологический спектр ОРВИ суживается до трех актуальных в эпидемиологическом плане вирусных инфекций, возбудители которых характеризуются антигенным разнообразием. К таким вирусным инфекциям в первую очередь стоит отнести грипп, вызванный вирусом гриппа A(H3N2), аденовирусные заболевания, вызванные аденовирусами 3, 4 и 7-го серотипа, а также риновирусные заболевания [4]. Высокое антигенное разнообразие этих вирусов тормозит создание универсальных вакцин и обуславливает высокую частоту развития резистентности к противовирусным препаратам прямого действия. В этой связи применение лекарственных средств, способствующих активации факторов неспецифического иммунного ответа и тем самым повышающих общую резистентность организма, является обоснованным для лечения и профилактики ОРВИ.

За прошедшее время накоплен значительный опыт применения препаратов различных групп в лечении вирусов гриппа и других ОРВИ. Очень важно, чтобы терапия имела комплексный характер и не только воздействовала на сам вирус, но и помогала нашему иммунитету достойно отвечать на цитотоксическое действие вирусов.

Чрезвычайно важно соблюдать этапность в лечении гриппа и ОРВИ. Так, на ранних этапах необходимо блокировать репликацию вирусов до начала генерализации инфекционного процесса и развития устойчивой виремии, а также снизить вероятность дальнейшего распространения вирусной инфекции. Исключительные преимущества на начальных этапах терапии вирусных инфекций, и особенно вирусов гриппа, имеют препараты интерферонов.

Интерферон (ИФН) является одним из основных факторов неспецифической защиты, который имеет универсальный характер воздействия

Интерферон (ИФН) является одним из основных факторов неспецифической защиты, который имеет универсальный характер воздействия. ИФН стимулируют фагоцитоз, экспрессию генов главного комплекса гистосовместимости и активность естественных киллеров. Одновременно с этим они регулируют образование антител, пролиферацию лимфоцитов, гиперчувствительность замедленного типа. Система интерферонов воздействует на различные стадии вирусной репликации, включая проникновение вируса в клетку, «раздевание», транскрипцию, трансляцию и выход зрелых вирионов из клетки. Эти свойства легли в основу клинического использования ИФН для лечения заболева-

ний вирусной этиологии. В период массовой заболеваемости гриппом следует обратить особое внимание на применение препаратов ИФН. На их базе целесообразна разработка аэрозольных коктейлей для одновременной профилактики и лечения гриппозной инфекции, и особенно ее локальных осложнений: отитов, гайморитов и других воспалительных процессов в верхних дыхательных путях. Оптимальным является комбинация ИФН-γ и -α, т. к. именно такое сочетание соответствует физиологическим условиям врожденного иммунного ответа на вирусы гриппа.

За прошедшее время накоплен значительный опыт применения препаратов различных групп в лечении вирусов гриппа и других ОРВИ. Очень важно, чтобы терапия имела комплексный характер и не только воздействовала на сам вирус, но и помогала нашему иммунитету достойно отвечать на цитотоксическое действие вирусов

Как известно, наш иммунитет имеет несколько уровней защиты. Первый уровень обусловлен выработкой ИФН I типа (α и β). ИФН-α и ИФН-β обладают выраженным противовирусным и антипролиферативным действием и обеспечивают защиту организма на самых ранних этапах заболевания. Целесообразнее всего использовать ИФН I типа для профилактики гриппа и других ОРВИ. Рассматривая тяжелые формы гриппа, сопровождающиеся подавлением иммунитета, становится очевидным, что «прорыв» одного из уровней защиты организма при вирусной инфекции может быть компенсирован активацией другого уровня защиты.

Второй уровень защиты связан с продуцированием ИФН-γ (II тип). ИФН-γ – сильный медиатор иммунного ответа, обладает противовирусным действием, подавляет пролиферацию клеток и рост опухолей, усиливает функции макрофагов, натуральных киллеров, способствует экспрессии молекул главного комплекса гистосовместимости – II класса и Fc-рецептора, влияет также на образование антител и клеточного иммунного ответа. Этот тип ИФН играет важную роль в предотвращении развития инфекции.

Таким образом, в настоящее время известно, что ИФН-γ обеспечивает комбинированный эффект: этиотропный (противовирусный) широкого спектра действия и мощный иммуномодулирующий (иммуностимулирующий и индуцирующий неспецифическую защиту) *(табл. 1)*.

При секреции ИФН-γ влияет как на саму секретирующую его клетку, так и на расположенные рядом клетки через соответствующие рецепторы [5]. ИФН-γ в активном состоянии является гомодимером, т. е. состоит из двух идентичных субъединиц. Специфичные к ИФН-γ рецепторы локализуются на поверхности большинства клеток организма, но экспрессия этих рецепторов варьирует в различных клетках. Так, рецепторы с высокой степенью сродства локализованы на Т- и В-лимфоцитах, натуральных киллерах, моноцитах, макрофагах, фибробластах, нейтрофилах, эндотелиальных клетках и клетках гладкой мускулатуры. Рецептор ИФН-γ также организован из двух субъединиц, поэтому образование комплекса включает в себя димеризацию рецептора, индуцированную молекулой ИФН-γ [6]. Активированный рецептор ИФН-γ сразу взаимодействует с транскрипционным регулятором STAT-1 и двумя типами протеинкиназ, которые являются основными в трансформации внешнего сигнала во внутриклеточный. Протеинкиназы фосфорилируют фактор STAT-1, что также приводит к его димеризации, и в такой форме он способен транспортироваться в клеточное ядро и связываться с регуляторными последовательностями генов, вовлеченных в клеточный ответ на данный стимул. Результатом активации этих генов является формирование клеточной защиты, например от вирусной инфекции, включение синтеза интерлейкинов, и в частности ИЛ-12, как важного «партнера» ИФН-γ в противостоянии бактериальным и вирусным инфекциям [5]. Кроме того, известно, что ИФН-γ обладает собственным сигналом ядерной локализации, поэтому в тех случаях, когда существует подавление функций сигнальных молекул, таких как STAT-1, вирусами, он способен сам транспортировать транскрипционные факторы в клеточное ядро. Необходимо учитывать, что основным механизмом пере-

Более 90% заболеваний, вызванных вирусами и сопровождающихся поражением верхних дыхательных путей, могут быть предотвращены при использовании интерферонов, применяемых интраназально

Таблица 1. Биологические эффекты ИФН-γ [7]

Действие	Эффект	Механизм действия
Антивирусное	Ингибирование вирусной репликации	Индукция протеинкиназы и олигоаденилатсинтетазы, изменение поверхности клеточных мембран, что блокирует прикрепление и внедрение вируса в клетки
Антимикробное	Активация бактерицидного действия макрофагов	Активация оксидативных процессов: продукция активных форм кислорода Активация индуцибельной NO-синтетазы: продукция оксида азота
Иммуно-модулирующее	Активация защитных механизмов	Индукция антигенов MHC II класса, поляризация наивных Т-хелперов в Т-хелперы 1-го типа, переключение изотипа В-лимфоцитов на IgG2a, повышение продукции IL-1, GSF, TNF, стимуляция предшественников NK-клеток, снижение продукции IL-4
Адгезия	Повышение клеточного «сцепления»	Ингибирование синтеза коллагена, стимуляция синтеза фибронектина, повышение экспрессии адгезивных молекул (ICAM-1, VCAM-1) и хемокинов (IP-10, MCP-1, MIG, MIP-1α/β, RANTES) в очаге воспаления

дачи вирусов гриппа и других ОРВИ является воздушно-капельный, а основными воротами при заражении являются верхние дыхательные пути. Все процессы, связанные с поражением эпителия верхних дыхательных путей, развиваются в носоглотке. Причем при гриппе активация и раз-

В настоящее время известно, что ИФН-γ обеспечивает комбинированный эффект: этиотропный (противовирусный) широкого спектра действия и мощный иммуномодулирующий (иммуностимулирующий и индуцирующий неспецифическую защиту)

множение вируса в верхних дыхательных путях занимают от 12 ч до 3 дней. Чаще всего этим процесс и заканчивается, если нет условий для генерализации вирусной инфекции и «выхода» вируса в кровоток. Обычно это происходит при воспалительном поражении базальной мембраны, связанном с массовой гибелью эпителия верхних дыхательных путей и нарушением проницаемости капилляров в носоглотке и трахее. Из этого мы можем сделать вывод, что наиболее актуальной и эффективной формой применения цитокинов является интраназальная [8, 10].

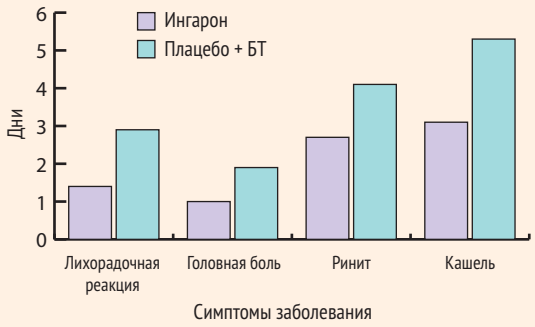
По данным зарубежных исследований, более 90% заболеваний, вызванных вирусами и сопровождающихся поражением верхних дыхательных путей, могут быть предотвращены при использовании интерферонов, применяемых интраназально [11]. Многие ингаляционные препараты такого типа были испытаны в США для модуляции мукозального иммунитета в респираторном тракте. Все препараты были тестированы в виде ингаляций и интраназальной аппликации на модели гриппозной инфекции, вызванной вирусом гриппа A(H5N1) у мышей, хорьков, свиней и обезьян. В этих исследованиях было установлено, что препараты ИФН-α и ИФН-γ эффективно индуцировали дсРНК-зависимую протеинкиназу, 2'- 5'-олигонуклеотид синтетазу, РНКазу L и белок MxA. Препараты на основе дсРНК, односпиральной РНК и олигонуклеотидов CpG, являясь лигандами Toll-рецепторов, эффективно индуцировали синтез эндогенных интерферонов, «запуская» систему противовирусной защиты. На всех использованных моделях (H5N1, H1N1, оспа) был установлен высокий протективный эффект препаратов ИФН-α и ИФН-γ [9]. Несмотря на высокую устойчивость вирусов H5N1 к интерферонам и ФНО-α, профилактическое использование препаратов ИФН обеспечивало на животных моделях высокий уровень противовирусной защиты.

Учитывая тот факт, что современные вирусы гриппа обладают способностью ингибировать интерфероны, стоит обратить внимание на препараты ИФН-γ. Кроме этого, ИФН-γ активирует через ИЛ-12 и адаптивный иммунитет, что в достаточной степени гарантирует защиту от вторичной инфекции. Применение ИФН-γ у инфицированных лиц способствует быстрому формированию цитотоксического и секретного противогриппозного иммунитета. Неразвившийся инфекционный процесс в условиях применения ИФН-γ фактически имитирует вакцинацию, и у таких пациентов развивается устойчивый иммунитет к

Основным механизмом передачи вирусов гриппа и других ОРВИ является воздушно-капельный, а основными воротами при заражении являются верхние дыхательные пути. Все процессы, связанные с поражением эпителия верхних дыхательных путей, развиваются в носоглотке

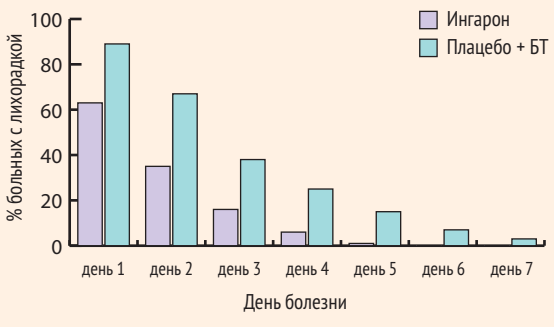
инфекции. Это позволяет защитить на весь пандемический период невакцинированное население. Такой подход может быть исключительно эффективным. При этом аэрозольные формы препаратов интерферонов обладают хорошей переносимостью и не приводят к развитию тех побочных эффектов, которые характерны для инъекционных препаратов. Следует также помнить, что интраназальное и интратрахеальное применение интерферонов способствует снижению контагиозности зараженных лиц, что

Рисунок 1. Продолжительность клинических симптомов в зависимости от типа терапии



На гистограмме представлена продолжительность клинических симптомов (дни) в зависимости от типа терапии. Среди больных гриппом и острыми респираторными заболеваниями (ОРЗ), получавших препарат Ингарон, длительность проявления таких симптомов, как лихорадка, головная боль, ринит, кашель, была существенно ниже, чем среди пациентов контрольной группы

Рисунок 2. Динамика температурной реакции в зависимости от типа терапии



На гистограмме представлена динамика температурной реакции (% больных с повышением температуры тела более 37,0 °С) в зависимости от типа терапии. У абсолютного большинства больных гриппом и острыми респираторными заболеваниями (ОРЗ), получавших препарат Ингарон, лихорадочные реакции разрешались уже к 4–5-му дню болезни, в то время как у некоторых пациентов контрольной группы лихорадка сохранялась до 7-го дня болезни

приводит к ограничению распространения инфекции в очагах и в целом способствует снижению интенсивности эпидемического процесса. Очевидно, что лечение интраназальными интерферонами должно начинаться с первых проявлений гриппа и простуды и заканчиваться после купирования основных симптомов этих заболеваний.

Учитывая тот факт, что современные вирусы гриппа обладают способностью ингибировать интерфероны, стоит обратить внимание на препараты ИФН-γ. Кроме этого, ИФН-γ активирует через ИЛ-12 и адаптивный иммунитет, что в достаточной степени гарантирует защиту от вторичной инфекции.

В настоящее время препараты на основе ИФН-γ производятся всего в трех странах: США, Германии и России. Отечественный инновационный препарат на основе интерферона-γ зарегистрирован под торговым названием Ингарон. На данный момент выпускается препарат Ингарон в двух лекарственных формах: интраназальной и инъекционной.

Результаты испытаний в НИИ гриппа РАМН показали, что препарат Ингарон проявляет выраженную противовирусную активность в отношении различных штаммов вируса гриппа, в т. ч. и вирусов гриппа птиц, в ряде случаев значительно превосходящую активность эталонного противовирусного препарата Ремантадин. Полученные результаты исследования показали высокую клиническую и лабораторную эффективность препарата. Он внесен в официально утвержденные Министерством здравоохранения и социального развития РФ «Список дополнительного лекарственного обеспечения» и «Список жизненно необходимых и важных лекарственных средств», в стандарты лечения гриппа, гепатитов В и С, онкологических заболеваний, туберкулеза, ВИЧ. Более того, следует подчеркнуть, что, по данным литературы, противовирусная активность ИФН-γ значительно выше при профилактическом применении в системах как in vitro, так и in vivo. Изучая влияние живой гриппозной интраназальной вакцины на факторы местного иммунитета, пришли к выводу о важной роли ИФН-γ в защите от заболевания гриппом и другими ОРВИ. При этом уровень ИФН-γ не зависел от уровня специфических антител класса IgA. Данные факты позволяют сделать вывод о важной профилактической роли ИФН-γ в местном иммунитете при гриппе [12].

С целью оценки эффективности и переносимости препарата Ингарон при интраназальном способе введения для профилактики гриппа и других ОРВИ у взрослых в ФГБУ «НИИ гриппа» Минздрава России проведено рандомизированное плацебо-контролируемое исследование. Курс профилактики включал в себя два 10-дневных цикла с интервалом в одну неделю. В течение 10-дневного цикла препарат Ингарон применяли через день интраназально по 2–3 капли в каждый носовой ход, всего в течение 2 циклов – 10 раз. Результаты исследования показали, что профилактический курс приема препарата Ингарон обеспечил достоверное снижение частоты возникновения ОРВИ в основной группе. Кроме того, среди лиц, получавших препарат Ингарон с профилактической целью, было отмечено более легкое течение развившихся ОРВИ и

Противовирусная активность ИФН-γ значительно выше при профилактическом применении в системах как in vitro, так и in vivo. Изучая влияние живой гриппозной интраназальной вакцины на факторы местного иммунитета, пришли к выводу о важной роли ИФН-γ в защите от заболевания гриппом и другими ОРВИ



уменьшение числа осложненных форм в 1,9 раза, а длительность течения неосложненного ОРВИ была на 1,5 дня короче, чем в контрольной группе.

С целью оценки переносимости, безопасности и лечебной эффективности препарата Ингарон в терапии гриппа и ОРВИ при интраназальном способе введения у взрослых в ФГБУ «НИИ гриппа» Минздрава России было также проведено открытое рандомизированное контролируемое исследование. В исследование были включены 155 взрослых пациентов с клинически установленным диагнозом «грипп» или «ОРВИ». Пациенты основной группы (n = 90) получали лечение препаратом Ингарон по 2 капли в каждый носовой ход 5 раз в день в течение 5 дней. Лечение пациентов контрольной группы (n = 65) проводилось препаратами базисной терапии, не содержащими интерфероны. Результаты исследования показали, что переносимость исследуемого препарата была хорошей, побочных явлений и аллергических реакций зарегистрировано не было. Терапевтический курс с использованием препарата Ингарон в течение 5 дней обеспечил уменьшение длительности основных синдромов заболевания: лихорадки – в 1,7 раза, а интоксикации – в 2 раза ($p < 0,05$) (*рис. 1, 2*). Что немаловажно – у больных ОРВИ, получавших препарат Ингарон с лечебной целью, также удалось сократить сроки временной нетрудоспособности.

Для профилактики гриппа в период сезонного повышения заболеваемости, особенно при контакте с больным гриппом или другим ОРВИ, при переохлаждении препарат Ингарон закапывают последовательно по 2–3 капли в каждый носовой ход (после туалета носовых ходов) за 30 мин до еды 1 раз в день через день в течение 10 дней. После закапывания рекомендуется помассировать пальцами крылья носа в течение нескольких минут для равномерного распределения препарата в носовой полости.

Препараты ИФН-γ целесообразно назначать для профилактики гриппа и ОРВИ в период подъема заболеваемости либо в первые дни от начала болезни. Сочетанное же применение препаратов ИФН-α и ИФН-γ в отношении гриппа и ОРВИ может значительно повысить как профилактическую, так и лечебную эффективность

В заключение следует подчеркнуть, что препараты ИФН-γ целесообразно назначать для профилактики гриппа и ОРВИ в период подъема заболеваемости либо в первые дни от начала болезни. Сочетанное же применение препаратов ИФН-α и ИФН-γ в отношении гриппа и ОРВИ может значительно повысить как профилактическую, так и лечебную эффективность.

ЛИТЕРАТУРА

1. Львов Н.И. Острые респираторные заболевания. Н.И. Львов, В.П. Лихопоенко. Руководство по инфекционным болезням: в 2 кн. 4-е изд., доп. и перер. СПб.: Фолиант, 2011, 2, III: 7–122.
2. Суховецкая В.Ф. Лабораторная диагностика острых респираторных вирусных инфекций в условиях эволюционной изменчивости вирусов гриппа. В.Ф. Суховецкая, Е.А. Дондурей, В.П. Дриневский. *Журнал инфектологии,* 2012. 4, 1: 36–41.
3. Львов Н.И., Писарева М.М., Мальцев О.В. Особенности этиологической структуры ОРВИ в отдельных возрастных и профессиональных группах населения Санкт-Петербурга в эпидемический сезон 2013–2014 гг. *Журнал инфектологии*. 2014. 6, 3. 62–70.
4. Львов Н.И., Соминина А.А., Жданов К.В., Лобзин Ю.В. Особенности клинического течения острых респираторных заболеваний, вызванных аденовирусами эпидемически значимых серотипов. *Журнал инфектологии*. 2014. 6, 2. 5–11.
5. Young HA, Hardy KJ. Role of interferon-gamma in immune cell regulation. *J. Leukoc. Biol.* 1995; 58: 373–381.
6. Bach EA, Aguet M, Schreiber RD. The IFN gamma receptor: a paradigm for cytokine receptor signaling. *Annu. Rev. Immunol.* 1997; 15: 563–591.
7. Ершов Ф.И., Киселев О.И. Интерфероны и их индукторы (от молекул до лекарств). М.: Гэотар-Медиа, 2005. 356 с.
8. Киселев О.И., Ершов Ф.И., Деева Э.Г. Гамма-интерферон: новый цитокин в клинической практике «Ингарон». М., СПб.: Компания «Димитрэйд График Групп», 2007.
9. Bot A, Bot S, Bona CA. Protective role of gamma interferon during the recall response to influenza virus. *J of Virology,* 1998; 72(8): 6637-6645.
10. Грипп: эпидемиология, диагностика, лечение, профилактика. Под ред. Киселева О.И., Цыбаловой Л.М., Покровского В.И. М.: ООО «Издательство "Медицинское информационное агентство"», 2012. 496 с.
11. Costa-Pereira AP, Williams TM, Strobl B et al. The antiviral response to gamma interferon. *J. of Virology*. 2002. 76. 18. 9060—9068.
12. Tomoda T, Morita H, Kurashige T, Maassab HF. Prevention of influenza by the intranasal administration of cold-recombinant, live-attenuated influenza virus vaccine: importance of interferon-gamma production and local IgA response. *Vaccine*. 1995. 13(2). 185—190.