

*Ф.И. Еришов*

## **ИНТЕРФЕРОНЫ 1-ГО И 2-ГО ТИПОВ ПРИ ВИРУСНЫХ ИНФЕКЦИЯХ**

ФГБУ «НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф. Гамалеи» Минздрава России, Москва

---

**В обзоре приведена современная классификация препаратов интерферона и данные о механизмах их действия. Рассматриваются основные итоги клинического применения интерферонов 1-го (альфа) и 2-го (гамма) типов при гриппе, герпесе, вирусных гепатитов и ВИЧ-инфекции, а также возможность сочетанного использования этих препаратов.**

---

**Ключевые слова:** *интерфероны 1-го типа, интерфероны 2-го типа, терапия вирусных инфекций.*

*F.I. Ershov*

## **THE INTERFERONS 1 AND 2 TYPES IN VIRAL INFECTIONS**

N.F. Gamaleya Institute for Epidemiology and Microbiology,  
Russian Ministry of Public Health, Moscow

---

**The review contains the modern classification of interferon and data on the mechanisms of their actions. Discusses the main results of clinical use of interferons 1-st (alpha) and 2-nd (gamma) types of flu, herpes, viral hepatitis and HIV infection, as well as the possibility of combined use of these drugs.**

---

**Key words:** *interferons type 1, interferon type 2, therapy of viral infections.*

После открытия в 1957 г. интерферонов, В.М. Жданов постоянно интересовался развитием этой проблемы, предсказывая большую медицинскую значимость применения препаратов интерферона (ИФН) в недалеком будущем. Почти 30 лет назад, нами, на основании полученных к тому времени данных, была сформулирована гипотеза о роли ИФН в гомеостазе [6]. Мы предположили, что основной функцией ИФН является распознавание, деградация и элиминация чужеродной информации (главным образом – вирусных нуклеиновых кислот). Последующие исследования полностью подтвердили правильность этих предположений. Виктор Михайлович гордился нашей гипотезой и включил её в список своих основных достижений, который составил к 70-летнему юбилею. В настоящем обзоре мне хотелось бы показать, что ИФН, как и предполагал В.М. Жданов, действительно заняли достойное место среди других средств борьбы с вирусными заболеваниями.

ИФН обладают уникальным спектром биологической активности и являются наиболее изученными медиаторами врождённого иммунитета. Доказано, что действие ИФН реализуется с помощью следующих основных механизмов:

- изменение поверхности клеточных мембран и блокада прикрепления и внедрения вируса в клетки;
- подавление репликации вирусных нуклеиновых кислот;
- активация экспрессии молекул МНС I и II классов,
- стимуляция презентации антигенов;
- повышение неспецифической активности натуральных киллеров (НК—клетки);
- стимуляция дифференцировки В-клеток;
- стимуляция Т-клеточного ответа;
- подавление аллергических реакций;
- активация дифференцировки Т-клеток в сторону Т-хелперов-1 (Th1) и ингибирование пролиферации Т-хелперов-2 (Th2);
- активация эффекторных функций моноцитов (адгезия, фагоцитоз, секреция);
- стимуляция синтеза окиси азота – NOS<sub>2</sub> или iNOS;
- стимуляция созревания плазмацитоидных дендритных клеток, повышение или подавление продукции цитокинов и хемокинов;
- развитие гиперчувствительности замедленного типа и активация высвобождения медиаторов воспаления;
- обеспечение накопления мононуклеарных фагоцитов в центрах иммунного ответа и их активация;
- активация эозинофилов и нейронов, подавление секреции АКТГ;

➤ активация факторов апоптоза.

Перечисленные эффекты определяют медицинскую значимость препаратов ИФН [1–5, 9, 11, 12, 14].

Основной точкой приложения ИФН являются вирусные мРНК, трансляция которых блокируется индуцированными ИФН ферментами – олигоденилатсинтетазами, протеинкиназами, латентными эндонуклеазами. В результате происходит приостановка трансляции вирусных белков и подавление репродукции вирусов. Данный механизм универсален и реализуется при многих вирусных инфекциях, чем объясняется широкий спектр клинического применения ИФН [3, 14, 15].

Современный фармацевтический рынок представлен десятками созданных к настоящему времени лекарственных форм ИФН. В клинической практике используется два основных типа ИФН человека: 1 тип – ИФН- $\alpha$  и  $\beta$  и 2 тип – ИФН- $\gamma$  (табл. 1).

Таблица 1. Клинически пригодные препараты интерферонов.

Типы ИФН	Препараты
<i>Природные интерфероны (1-ое поколение)</i>	
Альфа	Альфаинтерферон, веллферон, интерферон лейкоцитарный лиофилизированный, сверфор, эгиферон
Бета	Ферон, фрон
<i>Рекомбинантные интерфероны (2-ое поколение)</i>	
Альфа	Берофор, генферон, виферон, гриппферон, интераль, интерген, интронА, липферон, липинт, пегасис*, реаферон, реальдерон, реколин,
Бета	Авонекс, бетаферон, ребиф, рометал
Гамма	Ингарон

\* Под пэгиллированным интерфероном подразумеваются рекомбинантные препараты ИФН- $\alpha$ , модифицированные полиэтиленгликолем (пегасис), что повышает длительность циркуляции ИФН в периферической крови.

ИФН 1-го типа обладают выраженным противовирусным действием, блокируя синтез вирусных белков и подавляя другие этапы их репродукции, а ИФН 2-го типа активно воздействует на иммуноциты (NK-клетки, Т-лимфоциты, моноциты, макрофаги и гранулоциты).

Основные варианты ИФН 1-го типа близки по своему составу и обычно рассматриваются как единая группа. Различия касаются в основном лекарственных форм (препараты для местного или парентерального применения), их доз и схем использования.

Биодоступность ИФН достигает 80 %, период полувыведения для ИФН- $\alpha$  составляет около 2 ч, для ИФН- $\beta$  – 8–10 ч, а для ИФН- $\gamma$  – 0.5 ч.

По степени изученности и масштабам применения рекомбинантные ИФН занимают сейчас доминирующее положение среди всех остальных используемых в клинической практике цитокинов.

Кроме моновалентных препаратов ИФН созданы комбинированные препараты, в состав которых, помимо ИФН, входят дополнительные компоненты, улучшающие фармакодинамику и повышающие эффективность ИФН.

**Виферон** – комплексный противовирусный иммуномодулирующий препарат, состоящий из рекомбинантного ИФН- $\alpha$ , витаминов Е и С. Применяется в виде ректальных суппозиторий, мази и геля.

В состав препарата **гриппферон** входит рекомбинантный ИФН, поливинилпирролидон, полиэтиленоксид и трилон Б. Применяется в виде капель в нос для профилактики и лечения гриппа и других ОРВИ у детей (с 1 года) и взрослых.

Препараты ИФН наиболее широко используются при острых и хронических вирусных гепатитах, гриппе и других ОРВИ, а также различных герпетических заболеваниях (кератиты и кератоконъюнктивиты, герпес гениталий, опоясывающий лишай). Менее изучена эффективность ИФН при СПИДе, папилломавирусных инфекциях (остроконечные кондиломы, ювенильный папилломатоз гортани, бородавки и др.), кори, эпидемическом паротите и бешенстве. Получены положительные результаты применения ИФН при вирусных осложнениях после пересадки органов, при гнойно-септических заболеваниях новорожденных, постнатально приобретенной цитомегаловирусной инфекции, эпидемическом паротите, рассеянном склерозе и различных бактериальных заболеваниях [2, 3, 10].

В последние годы всё большее внимание привлекает **ИФН 2-го типа (гамма)**, который относится к числу важнейших факторов регуляции и контроля клеточного иммунитета. Получены данные о способности ИФН гамма заметно повышать эффективность профилактики и лечения тех вирусных инфекций, в отношении которых уже давно используются ИФН 1-го типа. В настоящее время, когда интерферон-гамма стал доступен практическому

здоровью, его применение может серьезно повысить эффективность препаратов ИФН I типа [8, 12, 17, 18, 19].

На рис. 1 схематически показаны основные этапы развития интерферонового и иммунного ответа при вирусном инфицировании.

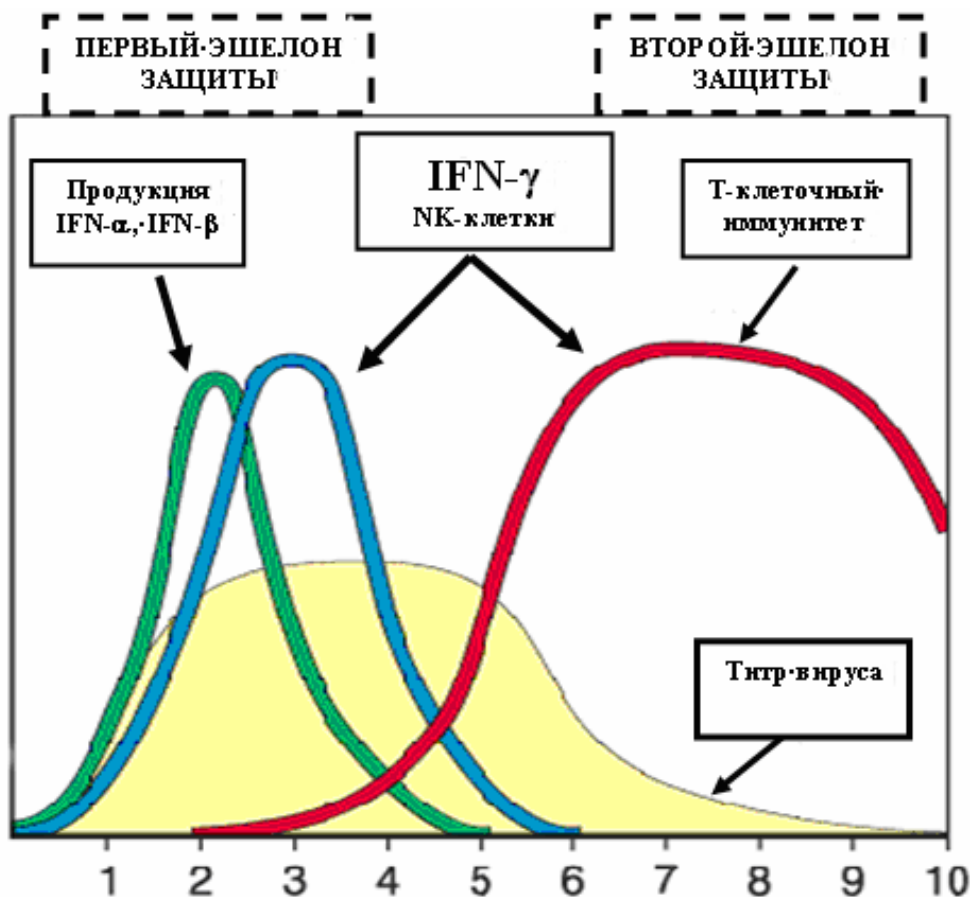


Рисунок 1. Активации ИФН и иммунитета в ответ на инфицирование.

Как видно из рисунка, ИФН занимают ключевое место в формировании двух основных уровней защиты от вирусных инфекций. Первый уровень обеспечивают ИФН 1-го типа (альфа и бета), а второй - интерферон 2-го типа и активация NK-клеток. Стимуляция специфического Т-клеточного иммунитета происходит на более поздних стадиях развития инфекции.

При легком течении заболевания первого уровня защиты достаточно для подавления инфекционного процесса, при тяжёлых – «прорыв» в первом уровне защиты организма компенсируется активацией второго уровня защиты.

Ниже суммированы основные итоги использования ИФН 1-го и 2-го типов при четырех наиболее распространенных социально-значимых вирусных инфекциях.

## Грипп

Современный арсенал средств, используемых при гриппе и ОРВИ, отличается разнообразием и охватывает практически все возможные способы влияния на инфекционный процесс (химиопрепараты, ИФН и их индукторы, средства иммунокорректирующей, патогенетической и симптоматической терапии [2, 4, 5, 8].

**ИФН 1-го типа** являются значимой составляющей комплексной терапии гриппа. Кроме гриппа, они используются также для экстренной профилактики рино-, корона-, аденовирусных инфекций и защиты групп риска (дети, лица пожилого возраста, медработники и др.). У больных, получавших интерфероны, отмечено сокращение длительности лихорадочного периода, а также синдромов ларингита, трахеита, бронхита по сравнению с больными, получавшими традиционную терапию.

При гриппе препараты ИФН широко используются в различных лекарственных формах: капли, мази, гели, ингаляции, свечи, инъекции. Продолжительность лечения, дозы и лекарственная форма препарата определяются целью применения (профилактика или лечение) и тяжестью заболевания.

**ИФН 2-го типа.** Применение нового отечественного препарата ИФН- $\gamma$  (ингарон) открыло новые возможности профилактики и терапии гриппа, и других ОРВИ.

В результате испытаний, проведенных в НИИ гриппа, было показано, что ИФН- $\gamma$  проявляет выраженную противовирусную активность в отношении различных штаммов вируса гриппа (в том числе и вирусов гриппа птиц и свиней). Учитывая тот факт, что вирусы гриппа могут подавлять продукцию ИФН I-го типа, применение ИФН 2-го типа для профилактики и лечения гриппа человека является целесообразным.

Нами была показана перспективность комбинированного использования двух основных классов ИФН ( $\alpha$  и  $\gamma$ ) при лечении гриппа. Клинические исследования показали, что комплексное применение этих препаратов ИФН при гриппе приводит к ослаблению тяжести течения инфекционного процесса, укорочению времени заболевания и предотвращает развитие тяжелых осложнений.

## Герпесвирусные заболевания.

Включение препаратов ИФН в комплексную терапию больных рецидивирующим генитальным герпесом улучшает клиническое состояние больных и нормализует показатели иммунного и ИФН-статусов.

**ИФН 1-го типа** сокращают частоту, продолжительность и остроту рецидивов. При раннем назначения препаратов ИФН лечебный эффект удается получить у 66 % больных

герпетическим кератитом, у 75 % – генитальным герпесом, у 80 % – герпесом-зостер [2–5, 7, 13].

**ИФН 2-го типа**, используемый в комплексной терапии больных рецидивирующим генитальным герпесом и папилломавирусной инфекцией, также приводит к улучшению состояния больных, уменьшению продолжительности и остроты рецидивов и более быстрому клиническому выздоровлению пациентов.

### **Вирусные гепатиты (ВГ).**

Основная цель лечения больных гепатитом состоит в элиминации вируса и предотвращении прогрессирования поражения печени. Механизм действия ИФН при ВГ связан с противовирусным и иммуномодулирующим эффектами, благодаря чему с одной стороны достигается подавление репликации вируса (снижение адсорбции, ингибция депротенизации, индукция клеточных нуклеаз и протеаз, стимуляция интерферогенеза), с другой – стимуляция иммунной системы (увеличение HLA гепатоцитов, амплификация киллерных клеток и цитотоксических Т-лимфоцитов и продукция нейтрализующих антител).

**ИФН 1-го типа** являются мировым стандартом лечения вирусных гепатитов. Используются высокие дозы (миллионы единиц) ИФН в сочетании с этиотропными химиопрепаратами. Стандартом лечения гепатитов В и С стало применение ИФН в сочетании с нуклеотидными антиметаболитами (лавимудин, рибавирин и др.), которые заметно усиливают эффективность действия ИФН. Так, комбинированная терапия ИФН с рибавирином позволила более чем в 2 раза снизить вирусную нагрузку у больных хроническим гепатитом С [2–5, 6].

### **Острый вирусные гепатиты (ОВГ).**

Показанием для назначения ИФН-терапии являются легкие и среднетяжелые формы ОВГВ с высокой активностью инфекционного процесса, длительной персистенцией HbsAg, HbeAg, анти-Hbcog IgM, ДНК ВГВ и длительного отсутствия их сероконверсии.

ИФН-терапия, примененный в ранние сроки ОВГВ (до 7 сут. желтухи) в дозе 2 млн. МЕ в сут. в течение 10 сут. оказывала положительное влияние на клиническое течение болезни и динамику лабораторных показателей. Лечебный эффект выражается в снижении интоксикации, числа и остроты осложнений и нейтрализации вируса-возбудителя. Наблюдалось более быстрое снижению интоксикации, сокращение длительности желтушного периода, сроков персистенции HbsAg, частоты суперинфекций, синтеза простагландинов, повышение цитотоксичности ЕКК, что, в свою очередь, обеспечивало более быструю элиминацию HB-вируса.

При ВГС критериями эффективности является исчезновение РНК ВГС, а также нормализация АлАТ и АсАТ в течение 6 мес. после завершения курса лечения. Максимальный

эффект (до 60 %) отмечен при лечении острого ВГС, начатом в возможно ранние сроки после заражения.

### **Хронический вирусный гепатит В (ХВГВ).**

При разработке ИФН-терапии ХВГВ были апробированы различные схемы применения ИФН 1-го типа. Оказалось, что наиболее эффективным оказался длительный (до года) курс лечения в дозе 3–5 млн. МЕ в/м три раза в неделю, который переносился больными вполне удовлетворительно. Как показали исследования, такая длительная ИФН-терапия приводит к полной ремиссии у 37.5 % больных. У остальных больных она дает лишь кратковременный эффект.

На ИФН-терапию лучше отвечали больные ХВГВ с длительностью болезни до 2 лет, перенесшие ранее ОВГВ с отсутствием признаков цирроза печени и тяжелых сопутствующих заболеваний (наркомании, коинфекции гепатита D).

### **Хронический вирусный гепатит С (ХВГС).**

Основанием для проведения антивирусной терапии ХВГС является: 1) активный гепатит без признаков цирроза; 2) выявление РНК ВГС в крови; 3) постоянно повышенный уровень АЛТ. Максимальные результаты достигаются при лечении больных с невысоким уровнем виремии и гиперферментемии. При этом, каждый больной требует индивидуального подхода, а назначенное лечение препаратами ИФН должно быть осмотрительным и обоснованным. Учитывая этот факт, весьма актуальным остается разработка комбинированной терапии и поиск новых антивирусных химиопрепаратов, эффективных при лечении ВГС инфекции.

Показано, что ИФН могут дать эффект примерно у 50 % случаях ХВГС, причём лучше поддаются лечению инфицированные генотипами II (1a) и III (2a), чем больные, инфицированные вирусами I (1b) и IV.

**ИФН 2-го типа** лишь недавно был апробирован в терапии хронического гепатита В. При монотерапии он оказался малоэффективен. В последующем была апробирована схема лечения, сочетающая ИФН 1-го и 2-го типов. Предполагается, что ИФН 2-го типа повышает иммунный ответ, в то время, как ИФН 1-го типа проявляют антивирусную активность. В целом, комбинация интерферонов 1-го и 2-го типов, как и в случае с гриппом, приводит к достоверному усилению антивирусного и иммуностимулирующего эффектов.

### **ВИЧ-инфекция.**

**ИФН 1-го типа** используются как дополнительный компонент базисной терапии. Однако до сих пор не существует четких показаний для применения ИФН при ВИЧ-1-инфекции



и данных об их эффективности. Исключение составляют лишь положительные результаты применения ИФН-альфа для лечения ВИЧ-ассоциированной саркомы Капоши [2].

**ИФН 2-го типа.** Показана принципиальная возможность использования ИФН-гамма в терапии ВИЧ-инфекции, особенно для снижения риска оппортунистических инфекций (грибы рода кандиды, простой герпес, ЦМВ).

### **Заключение**

Как следует из представленных данных, почти 50-летний опыт клинического применения ИФН 1-го типа (альфа) и 5-летний – И 2-го типа (гамма) выявил эффективность данных препаратов для профилактики и лечения наиболее массовых вирусных инфекционных заболеваний (грипп, герпес, гепатит, ВИЧ).

Имеющийся опыт совместного применения ИФН 1-го и 2-го типов указывает на целесообразность и перспективность этого подхода. Наиболее сложной была и остается проблема тактики лечения конкретных пациентов, связанная с подбором оптимальных доз и схем ИФН, что имеет прямое отношение к рациональной фармакотерапии.

Следует учесть, что многие препараты ИФН являются взаимозаменяемыми, обладая близкими, а иногда сходными, эффектами. Определяющими, при этом, являются такие факторы, как: индивидуальная переносимость к применяемым ИФН, степень чувствительности к ним вирусов – возбудителей вирусных инфекций, сроки начала терапии, острота заболевания, возраст пациента и состояние его врожденного (системы интерферонов, комплемента, киллерных клеток, цитокинов,  $\beta$ -ингибиторов и т.д.) и приобретенного иммунитета (клеточные и гуморальные факторы).

В целом, знание существующего арсенала препаратов ИФН и показаний их использования в клинической практике значительно расширят возможности профилактики и терапии вирусных инфекций.

### **Литература.**

1. *Ершов Ф.И.* Система интерферона в норме и при патологии. М.: Медицина; 1996.
2. *Ершов Ф.И.* Антивирусные препараты (2-ое издание). М.: Гэотар-Медиа; 2006.
3. *Ершов Ф.И., Киселев О.И.* Интерфероны и их индукторы. М.: Гэотар-Медиа; 2005.
4. *Ершов Ф.И., Романцов М.Г.* Антивирусные средства в педиатрии. М.: Русский врач; 2005.
5. *Ершов Ф.И., Романцов М.Г.* Лекарственные средства, применяемые при вирусных

заболеваниях. М.: Гэотар-Медиа; 2007.

6. Интерферону – 50 лет. Материалы научно-практической конференции (19–20 ноября 2007 г.; Москва). М.; 2007.
7. *Исаков В.А., Рыбалкин С.Б., Романцов М.Г.* Герпесвирусная инфекция Рекомендации для врачей. СПб.; 2006.
8. *Киселев О.И., Ершов Ф.И., Быков А.Т., Покровский В.И.* Пандемия гриппа 2009/2010 Санкт-Петербург-Москва. СПб-М.; 2010.
9. *Киселев О.И., Ершов Ф.И., Деева Э.* Интерферон-гамма: новый цитокин в клинической практике. СПб.–М.; 2007.
10. *Antoniou K.M., Ferdoutsis E., Bouros D.* Interferons and their application in the diseases of the lung. *Chest.* 2003; 123 (1) : 209–216.
11. *Biron C.A.* Interferons alpha and beta as immune regulators—a new look. *Immunity.* 2001; 14: 661–667.
12. *Costa-Pereira A.P., Williams T.M., Strobl B., et al.* The antiviral response to gamma interferon. *J. Virol.* 2002; 76 (18) : 9060–9068.
13. *Mikloska Z., Cunningyam A.L.* Alpha and gamma interferons inhibit herpes simplex virus type 1 infection and spread in epidermal cells after axonal transmission. *J. Virol.* 2001; 75 (23) : 1821–11826.
14. *Muller U., Steinhoff U., Reis L.F., Hemmi S., Pavlovic J., et al.* Functional role of type I and type II interferons in antiviral defense. *Science.* 1994; 264 : 1918–1921.
15. *Samuel C.E.* Antiviral actions of interferons. *Clin. Microbiol. Rev.* 2001; 14 (4) : 778–809.
16. *Stark G.R., Kerr I.M., Williams B.R., Silverman R.H., Schreiber R.D.* How cells respond to interferons. *Annu. Rev. Biochem.* 1998; 67 : 227–264.
17. *Uternwhlen O., Dangel B., Tarnok A., Lehmann-Grube F.* Modulation by gamma interferon of antiviral cell-mediated immune responses in vivo. *J. Virol.* 1996; 70 (3) : 1521–1526.
18. *Young H.A., Bream J.H.* IFN-gamma recent advances in understanding regulation of expression, biological functions, and clinical applications. *Curr. Top. Microbiol. Immunol.* 2007; 316 : 97–117.