

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 (NK—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 – NOS₂ 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 – олигоаденилатсинтетазами, 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- α и β и 2 тип – ИФН- γ (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- α , 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- α составляет около 2 ч, для ИФН- β – 8–10 ч, а для ИФН- γ – 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- α , 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 1 типа [8, 12, 17, 18, 19].

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

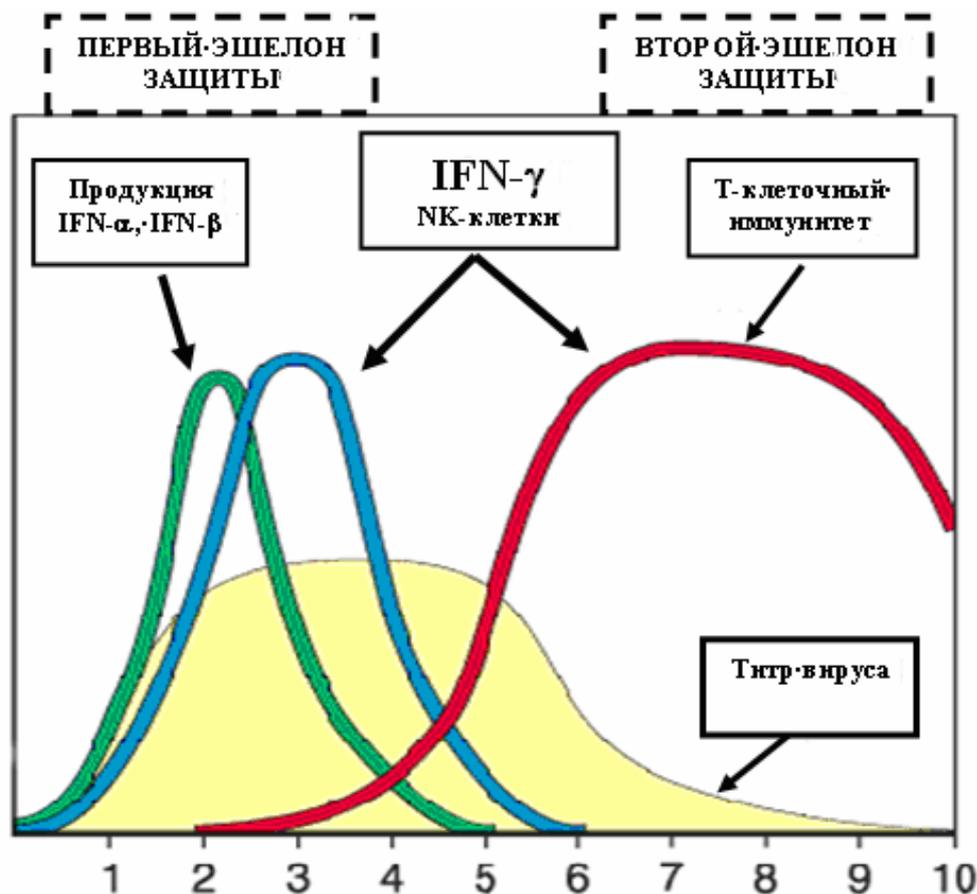


Рисунок 1. Активации ИФН и иммунитета в ответ на инфицирование.

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- γ (ингарон) открыло новые возможности профилактики и терапии гриппа, и других ОРВИ.

В результате испытаний, проведенных в НИИ гриппа, было показано, что ИФН- γ 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 (α и γ) 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 назначении 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 интерфероногенеза), 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 НВ-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 противовирусной 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 противовирусных 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 противовирусную активность. В целом, комбинация интерферонов 1-го и 2-го типов, как и в случае с гриппом, приводит к достоверному усилению противовирусного 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 – ИФН 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, β -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.