

Индукция интерферона при новой коронавирусной инфекции

Многие исследователи сходятся во мнении, что особенности иммунного ответа при SARS-CoV-2 определяют течение заболевания и прогноз [1]. Кроме антител, непосредственным блокирующим действием на вирус обладают интерфероны (ИФН). Однако SARS-CoV-2 способен ингибировать выработку интерферонов клетками хозяина – это было подтверждено в исследованиях *in vitro* [2]. При этом показано, что на течение заболевания не оказывает влияние местный интерфероновый статус [3], что позволяет предположить ведущую роль концентрации интерферонов в циркулирующей крови при COVID-19. Это послужило поводом для рассмотрения препаратов интерферона для лечения новой коронавирусной инфекции.

Действительно, есть данные, указывающие, что при COVID-19 вирусная нагрузка достоверно коррелирует с уровнями интерферонов в плазме крови [4]. Это патофизиологически вполне обосновано: хотя интерфероны не обладают прямым противовирусным действием, но они вызывают реакцию клеток с развитием в них изменений, которые препятствуют репликации вируса.

Большинство представленных препаратов интерферона содержат ИФН- α . Однако при COVID-19 показан парадоксальный интерфероногенез: с одной стороны, интерфероны явно не могут успешно контролировать репликацию вируса, а с другой имеет место слишком длительная персистенция ИФН- α , которая ассоциирована с худшим прогнозом и исходами заболевания [4]. Исследования показали, что высокие значения ИФН- α персистируют у пациентов с тяжелым течением заболевания, в то время как у пациентов с коронавирусной инфекцией средней тяжести они снижаются [4]. ИФН- λ обладает опосредованной противовирусной активностью, поскольку стимулирует экспрессию противовирусных генов в эпителиальных клетках, одновременно блокируя миграцию нейтрофилов в очаги воспаления и снижая моноклеарное макрофагально-опосредованное провоспалительное действие ИФН других классов, не вызывая, в отличие от них, провоспалительного эффекта [5]. Также было показано, что ИФН- β является более мощным ингибитором коронавирусов, чем ИФН- α [6].

Вероятно, эти особенности находят отражение в клинической практике: раннее начало лечения ИФН не приводило к снижению смертности [7], а эффективность применения интерферонов на поздних сроках заболевания была сравнима с плацебо. Возможно, персистенция ИФН- α у тяжелых больных отражает запоздалый несовершенный интерфероногенез [8]. Сложившаяся ситуация заставила специалистов обратить внимание на индукторы интерфероногенеза, которые стимулируют выработку всего спектра интерферонов с возможным переключением на таргетный синтез молекул ИФН, обладающих лечебным действием при конкретной вирусной инфекции. Ведь эффективная стимуляция ИФН дает перспективы ограничить распространение вирусной инфекции в макроорганизме и предотвратить прогрессирование COVID-19. Кроме того, индукторы ИФН в отличие от экзогенных препаратов ИФН не стимулируют наработку антител к ИФН, слабо аллергенны и вызывают пролонгированную продукцию эндогенного ИФН в физиологических дозах [9].

Ранее полученные данные об отсутствии влияния интерфероногенеза во входных воротах инфекции [3] указывают на необходимость рассмотрения индукторов интерферона системного действия. К таким препаратам относится Неовир®. Его активным веществом является низкомолекулярный синтетический иммуномодулятор с молекулярной массой не более 300 кДа.

Неовир® выпускается в виде раствора для внутримышечного введения 250 мг/2 мл. Внутримышечное введение препарата вызывает быстрое нарастание титров эндогенных интерферонов различных классов, активацию стволовых кроветворных клеток, нормализацию баланса субпопуляций Т-лимфоцитов, стимуляцию эффекторных звеньев Т-клеточного иммунитета. Соответственно, препарат обладает противовирусной, иммуномодулирующей, противоопухолевой, антипротозойной и антибактериальной активностью [10].

Неовир® рекомендован в качестве лекарственного средства для профилактики и терапии инфекционных заболеваний различной этиологии, включая целый спектр острых респираторных заболеваний (ОРЗ) и грипп [11]. В исследовании показано, что риск заболеть ОРЗ или гриппом в течение 28 дней после однократного профилактического применения Неовира в 2,778 раза меньше, чем в случае, если препарат не применяется [12].

Литература

1. Chen G., Wu D., Guo W. et al. Clinical and immunological features of severe and moderate coronavirus disease 2019. *J Clin Invest.* 2020;130:2620–2629.
2. Hadjadj J, Yatim N, Barnabei L. et al. Impaired type I interferon activity and inflammatory responses in severe COVID-19 patients. *Science* 2020;doi:10.1126/science.abc6027
3. Koch CM, Prigge AD, Anekalla KR, et al. Immune response to SARS-CoV-2 in the nasal mucosa in children and adults. Preprint. medRxiv. 2021;2021.01.26.21250269. Published 2021 Jan 28. doi:10.1101/2021.01.26.21250269
4. Lucas C, Wong P, Klein J, et al. Longitudinal analyses reveal immunological misfiring in severe COVID-19. *Nature.* 2020;584(7821):463-469. doi:10.1038/s41586-020-2588-y
5. Andreakos E., Tsiodras S. COVID-19: Lambda interferon against viral load and hyperinflammation. *EMBO Mol Med.* 2020 doi: 10.15252/emmm.202012465.
6. Hart B.J., Dyall J., Postnikova E., Zhou H., Kindrachuk J., Johnson R.F. Interferon- β and mycophenolic acid are potent inhibitors of Middle East respiratory syndrome coronavirus in cell-based assays. *J Gen Virol.* 2014;95:571–577. doi: 10.1099/vir.0.061911-0.
7. Omrani A.S., Saad M.M., Baig K., Bahloul A., Abdul-Matin M., Alaidaroos A.Y., Almakhlafi G.A., Albarrak M.M., Memish Z.A., Albarrak A.M. Ribavirin and interferon alfa-2a for severe Middle East respiratory syndrome coronavirus infection: A retrospective cohort study. *Lancet Infect. Dis.* 2014;14:1090–1095. doi: 10.1016/S1473-3099(14)70920-X.
8. Lee JS, Park S, Jeong HW, Ahn JY, Choi SJ, Lee H, et al. Immunophenotyping of COVID-19 and influenza highlights the role of type I interferons in development of severe COVID-19. *Science Immunology.* 2020. July 10;5(49).
9. Кареткина Г.Н. Применение индукторов интерферона для лечения и профилактики гриппа и других острых респираторных вирусных инфекций. *Лечащий врач.* 2009;10:36–40.
10. Стаханов В.А., Мезенцева М. А., Захарова М.В. Неовир в комплексной терапии больных впервые выявленным инфильтративным туберкулезом легких. Пособие для врачей. Москва 2012.
11. Инструкция по медицинскому применению препарата Неовир®.
12. К.А. Захаров, К.Г. Сурков, В.Б. Василюк и др. Эффективность применения препарата Неовир® для профилактики заболеваемости острыми респираторными

заболеваниями и гриппом в производственном коллективе. Фарматека. 2015. 11:57-62.