

Профилактическая эффективность рекомбинантного интерферона альфа-2b в условиях пандемии COVID-19

А. А. Гришаева, А. Н. Купченко, В. В. Малиновская, В. Г. Акимкин, Ж. Б. Понежева, И. В. Маннанова, С. Б. Яцышина, С. В. Краснова

Резюме. Пандемия COVID-19 вызвала кризис здравоохранения во всем мире и продолжает наносить колоссальный экономический ущерб. Число инфицированных превысило уже 48 млн человек, зарегистрировано более 1 млн летальных случаев. В настоящее время на территории Российской Федерации отмечается неуклонный рост новых случаев COVID-19. Новая коронавирусная инфекция, вызванная вирусом SARS-CoV-2, имеет некоторые клинико-иммунопатогенетические особенности. SARS-CoV-2 – это вирус, содержащий одноцепочечную РНК и относящийся к семейству *Coronaviridae*, роду *Betacoronavirus*. COVID-19 может протекать бессимптомно, самым частым клиническим проявлением является вирусная пневмония, развитие острого респираторного дистресс-синдрома отмечено не более чем в 5% случаев. Входными воротами возбудителя являются эпителий верхних дыхательных путей и эпителиоциты желудочно-кишечного тракта. При попадании вируса в дыхательные пути человека наблюдается подавление активности мукокилиарного клиренса и гибель эпителиоцитов, что дает возможность вирусу проникнуть в периферическую кровь с последующим поражением органов-мишеней (легких, пищеварительного тракта, сердца, почек). Важное патогенетическое значение при инфекции SARS-CoV-2, особенно при тяжелом течении заболевания, играет избыточный ответ иммунной системы с массивным высвобождением цитокинов, который становится причиной возникновения острого респираторного дистресс-синдрома. В ходе клинико-экспериментальных исследований установлено, что SARS-CoV-2 может быть значительно более чувствительным к интерферонам I типа (ИФН-I), чем другие виды коронавирусов. Считается, что дефицит ИФН-I играет ключевую роль в патогенезе COVID-19, и в ряде исследований показано, что отсроченная передача сигналов ИФН-I связана с устойчивой репликацией вируса и серьезными осложнениями. Применение препаратов данной группы (ИФН-I) для лечения и профилактики COVID-19 представляется актуальным для изучения. В многочисленных исследованиях отмечено успешное применение рекомбинантного интерферона α -2b для профилактики острых вирусных инфекций. С целью определения профилактической эффективности интерферона α -2b с антиоксидантным комплексом у медицинских работников, имеющих прямой контакт с инфицированными вирусом SARS-CoV-2, проведено исследование. Под наблюдением в течение месяца были 109 медицинских работников, контактирующих с больными COVID-19. В профилактических целях 75 медработников принимали в различных схемах в течение 10 дней интерферон α -2b с антиоксидантным комплексом (витаминами Е и С), а группу сравнения составили 34 медицинских работника без профилактического курса. Среди медицинских работников, получавших профилактическую терапию интерфероном α -2b, в периоде наблюдения было инфицировано вирусом SARS-CoV-2 только 5,3% сотрудников, в то время как в группе сравнения без профилактического курса доля инфицированных коронавирусной инфекцией COVID-19 составила 32,4% медработников. Полученные данные указывают на высокую профилактическую активность данного препарата в отношении новой коронавирусной инфекции.

Острая респираторная инфекция, вызванная SARS-CoV-2, появилась в Китае в 2019 г. и быстро распространилась по всему миру, поставив мировое здравоохранение перед самой сложнейшей проблемой борьбы с новым инфекционным агентом.

По данным статистики общее число инфицированных в мире составляет более 52 млн человек, при этом зарегистрировано более 1,2 млн летальных случаев. В некоторых странах ситуация с количеством новых случаев заражений идет на спад, а в других государствах эпидемия все еще набирает обороты. На территории Российской Федерации число заболевших COVID-19 растет и на данный момент превышает 1,8 млн человек, а смертность составила более 32 тыс. человек [1].

Новый коронавирус SARS-CoV-2 представляет собой одноцепочечный РНК-содержащий вирус рода *Betacoronavirus*, чей геном имеет гомологию 79% с возбудителем тяжелого острого респираторного синдрома, коронавирусом SARS-CoV-2, обнаруженным в 2003-2004 гг. Высокая инфекционность вируса SARS-CoV-2 частично связана с новыми мутациями в рецепторосвязывающем домене, а именно на границе субъединиц S1/S2 S-белка [2].

Передача инфекции осуществляется воздушно-капельным путем (при кашле, чихании, разговоре). Контактно-бытовой путь реализуется через предметы, контаминированные возбудителем. Возможна реализация фекально-орального механизма (в образцах фекалий от пациентов, зараженных SARS-CoV-2, был обнаружен возбудитель).

Выделение вируса от больного начинается за 48 часов до манифестации клинических симптомов и достигает максимума в первые 1-3 дня от старта болезни. Как малоизученный вирус, SARS-CoV-2 в соответствии с действующим санитарным законодательством Российской Федерации предварительно был отнесен ко II группе

патогенности.

Новая коронавирусная инфекция, ассоциированная с COVID-19, может протекать бессимптомно, частым клиническим проявлением является вирусная пневмония, а в 5% случаев регистрируется развитие острого респираторного дистресс-синдрома. Входными воротами возбудителя являются эпителий верхних дыхательных путей и эпителиоциты желудочно-кишечного тракта. Установлено, что особое значение в процессе проникновения вируса в клетки-мишени имеют рецепторы ангиотензинпревращающего фермента 2 (АПФ2), которые экспрессированы на поверхности эпителия верхних дыхательных путей, энteroцитов тонкого кишечника, эндотелия сосудов, макрофагов, нейронов головного мозга и глии.

Сегодня уже известно, что развитие повреждения легких как основного клинического проявления инфекции определяется поражением в первую очередь альвеолярных клеток II типа [3, 4]. При попадании вируса в дыхательные пути человека наблюдается подавление активности мукоцилиарного клиренса за счет угнетения подвижности ресничек эпителия, что сопровождается гибелью эпителиоцитов. Далее вирус проникает через слизистую оболочку дыхательных путей в периферическую кровь с последующим поражением органов-мишеней (легких, пищеварительного тракта, сердца, почек).

Важное патогенетическое значение при инфекции *SARS-CoV-2*, особенно при тяжелом течении заболевания, играет избыточный ответ иммунной системы с массивным высвобождением цитокинов – «цитокиновый шторм», который становится причиной возникновения острого респираторного дистресс-синдрома [5, 6]. Цитокиновый шторм характеризуется избыточной активацией цитотоксических лимфоцитов и макрофагов с индукцией провоспалительных цитокинов и маркеров воспаления – С-реактивного белка и сывороточного ферритина, что приводит к гипервоспалительной реакции [6]. Другим значительным аспектом иммунного ответа при COVID-19 является угнетение выработки интерферонов (ИФН) I и III типов. При зондировании коронавирусов различными рецепторами распознавания патогенов (TLR), ядерными факторами транскрипции (фактор-КВ) и факторами регуляции интерферона 3 и 7 (IRF3, IRF7) были продемонстрированы способность вируса *SARS-CoV-2* к стимуляции синтеза провоспалительных цитокинов и разнонаправленное воздействие на синтез интерферонов типа I и III [7]. Установлено, что исходная вирусная нагрузка определяет индукцию ИФН I типа на ранней стадии инфекции COVID-19: высокая вирусная нагрузка может подавлять интерфероновый ответ, а при низкой вирусной нагрузке и при нормальном иммунном ответе наступает эффективная элиминация инфекции. В этом же исследовании было доказано, что индукция интерферонов чаще нарушена у людей пожилого возраста [7]. Другими авторами было установлено: вирус *SARS-CoV-2* тормозит выработку собственного интерферона, что снижает противовирусную активность, активацию регуляторных клеток, запускает гиперактивацию макрофагов с гиперпродукцией цитокинов и вызывает дисбаланс в иммунной системе [8]. Считается, что дефицит ИФН-I играет ключевую роль в патогенезе *SARS-CoV-2*. Показано, что отсроченная передача сигналов ИФН-I связана с устойчивой репликацией вируса и серьезными осложнениями.

По мнению некоторых авторов, проведенные исследования в формате *in vitro* предполагают, что *SARS-CoV-2* может быть значительно более чувствительным к ИФН I типа, чем другие респираторные вирусы и коронавирусы. Профилактическое интраназальное введение или ингаляция рекомбинантных интерферонов могут ограничивать репликацию вируса в верхних дыхательных путях, а также могут быть полезны дополнительные ИФН типа I и при поражении легких.

На сегодняшний день разработана специфическая профилактика COVID-19 – на территории Российской Федерации зарегистрированы две вакцины – «Гам-КОВИД-Вак» и «ЭпиВак- Корона». Масштабное производство этих вакцин только набирает обороты, и массовая вакцинация начнется еще не скоро. В начале пандемии, тогда еще в условиях отсутствия специфической профилактики и при нарастании числа инфицированных среди медицинских работников, представлялось весьма актуальным использование давно и успешно применяемых препаратов для профилактики и лечения острых вирусных респираторных инфекций. Виферон – рекомбинантный интерферон α -2b – из числа хорошо изученных препаратов с доказанной клинико-иммунологической эффективностью. Сочетанное применение назальной и ректальной форм интерферона α -2b с антиоксидантами в ранее проведенных исследованиях выявило выраженную тенденцию к ускорению регрессии лихорадки и интоксикации, а также более эффективно предотвращало повторные госпитализации по поводу острых респираторных инфекций в течение 3-месячного наблюдения [9, 10]. Применение комбинации ректальной и топической форм интерферона α -2b (Виферон) для профилактики новой коронавирусной инфекции в условиях пандемии COVID-19 вполне обосновано, а изучение эффективности такого профилактического курса послужило целью настоящего исследования.

Целью данного исследования было оценить профилактическую эффективность рекомбинантного интерферона α -2b (Виферон) в условиях пандемии COVID-19 у медицинских работников.

Материал и методы исследования

Под наблюдением находились 109 медицинских работников КИБ № 2, контактирующих с больными COVID-19, в возрасте от 25 до 60 лет (средний возраст – $39,2 \pm 4,9$ года), 26 мужчин и 83 женщины. Из них 75 медицинских

работников, которым в профилактических целях назначен курс приема интерферона α -2b (Виферон) в течение 10 дней в различных схемах комбинации ректальной и топической форм. Исследуемые были разделены на три группы в зависимости от схем профилактического курса, выбранного самими медицинскими работниками: 15 человек (20%) согласились принимать только гель Виферон для местного применения – интраназально 2 раза в день, 45 (60%) медицинских работников согласились на комбинацию интерферона α -2b в форме геля 2 раза в день интраназально и суппозиториев 1 млн МЕ ректально 1 раз в день в рабочие дни, 15 (20%) медработников получали интраназально в форме геля Виферон 2 раза и ректально в суппозиториях 1 млн МЕ 1 раз в день ежедневно, а в день дежурства суппозиторий 3 млн МЕ ректально 1 раз в день. Группу сравнения составили 34 медицинских работника, отказавшиеся от профилактического курса (рис.).



Рис. Результаты исследования в группах сравнения у медицинских работников, контактирующих с больными COVID-19

Наблюдение продолжалось в течение 1 месяца. Всем медицинским работникам проводили еженедельное исследование мазка из носо- и ротоглотки для обнаружения РНК SARS-CoV-2 методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) с использованием набора реагентов «АмплиСенс® Cov-Bat-FL».

Обследование инфицированных медицинских работников проводили согласно временным методическим рекомендациям «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)». Верификация диагноза осуществлялась методом ПЦР с применением амплификации нуклеиновых кислот, а также определяли AT-SARS-CoV-2 IgM, IgG ИФА-методом. Инструментальная диагностика включала проведение пульсоксиметрии для оценки выраженности гипоксемии, а также компьютерной томографии органов грудной клетки (КТ) у всех заболевших медработников.

Результаты и обсуждение

В группе с профилактическим курсом интерферона α -2b было 17 (22,7%) мужчин и 58 (77,3%) женщин от 25 до 60 лет, средний возраст составил $38,9 \pm 4,2$ года. В группе без профилактического курса было 9 (26,5%) мужчин и 25 (73,5%) женщин, средний возраст – $40,4 \pm 3,9$ года.

В группе с профилактическим курсом интерферона α -2b выявлены 4 (5,3%) медицинских работника, инфицированных SARS-CoV-2 (1 мужчина и 3 женщины). При этом трое заболевших медработников применяли только гель Виферон местно интраназально 2 раза в день и 1 медработник – комбинацию ректальной (суппозитории 1 млн МЕ) и топической форм. РНК вируса SARS-CoV-2 обнаружена у 2 женщин на первой неделе, у 1 женщины на второй неделе, у 1 мужчины на четвертой неделе (таблица). Все инфицированные медработники отмечают нарушение режима профилактического курса Виферона (кратности и комбинации). В группе медработников без профилактического курса интерферона α -2b доля заболевших COVID-19 составила 32,4% (11 медработников из 34) (рис.). Количество больных и сроки выявления РНК вируса SARS-CoV-2 у медработников представлены в таблице.

Таблица

Количество заболевших медицинских работников и сроки инфицирования вирусом SARS-CoV-2 в период наблюдения

Недели наблюдения (1-4)	Число заболевших медицинских работников в группах наблюдения				Всего больных N	
	Группа без профилактики (n = 34)	Медработники с профилактическим курсом Виферона (n = 75)				
		Гель (n = 15)	Гель + суппозиторий 1 МЕ (n = 45)	Гель + суппозиторий 3 МЕ (n = 15)		
1-я неделя	2	2	—	—	4	
2-я неделя	2	1	—	—	3	
3-я неделя	4	—	—	—	4	
4-я неделя	3	—	1	—	4	
Итого	11	3	1	—	15	

При оценке степени тяжести течения COVID-19 у 4 заболевших медицинских работников, получавших профилактический курс, бессимптомное течение инфекции обнаружено у троих и у одного – поражение легких 1-й степени по данным компьютерной томографии (рис.). В группе медицинских работников без профилактики у всех 11 медработников с COVID-19 развилась двусторонняя пневмония разной степени тяжести по данным КТ: у 5 пациентов – КТ-1, у 3 выявлено поражение КТ-2, у 2 медработников – КТ-3 и КТ-4 – у одного больного (рис.). В этой группе бессимптомного течения болезни не наблюдалось. Результаты исследования в группах сравнения у медицинских работников инфекционного стационара представлены на рис.

Выявлена выраженная профилактическая эффективность применения интерферона α -2b в различных схемах как для местного применения в виде геля (заболели 3 из 15), так и в комбинации ректальной и топической форм интерферона α -2b (1 из 60) по сравнению с группой медицинских работников без профилактической терапии (11 из 34).

Такие результаты ожидаемы, совпадают с полученными нами ранее данными по эффективности интерферона α -2b при ОРВИ [9, 10] и с мнением других исследователей. Так, проведенные экспериментальные исследования в формате *in vitro* предполагают, что SARS-CoV-2 может быть значительно более чувствительным к ИФН I типа, чем другие респираторные вирусы и коронавирусы. Предполагается, что профилактическое интраназальное введение или ингаляция рекомбинантных интерферонов позволяют ограничивать репликацию вируса в верхних дыхательных путях.

Многие исследователи активно изучают эффективность интерферонов и возможность использования ИФН в лечебных схемах COVID-19. Annsea Park и Akiko Iwasaki [7] в своем исследовании отмечают эффект от комбинации лопинавира/ритонавира и интерферона α -2b в виде ингаляции ИФН. Ряд авторов показывают потенциальные возможности использования ИФН λ для лечения коронавирусной инфекции SARS-CoV-2 как у пациентов с легким течением заболевания, так и у пациентов с различной степенью тяжести пневмонии [11]. Другие авторы показывают потенциальные возможности использования ИФН λ для лечения коронавирусной инфекции, вызванной SARS-CoV-2, у пациентов как с легким течением заболевания, так и с различной степенью тяжести пневмонии [11].

В Китае были опубликованы рекомендации разных авторов по лечению COVID-19 путем введения 5 млн ЕД рекомбинантного интерферона α путем ингаляции пара два раза в день в комбинации с рибавирином [12, 13]. Введение препаратов ИФН различными путями (ингаляция паров, внутривенный и подкожный способы) имеет различную эффективность. Сами препараты интерферонового ряда хорошо описаны, уже доказали свою безопасность в нескольких клинических испытаниях [14]. E. Mantlo и соавт. в своем исследовании оценивали противовирусную активность ИФН I типа в отношении инфекции, вызванной SARS-CoV-2. Было показано, что интерферон α и интерферон β в концентрации 50 МЕ снижают вирусные титры на 3,4 log и более чем на 4 log соответственно. Эти данные демонстрируют эффективность человеческого ИФН I типа в подавлении инфекции, вызванной SARS-CoV-2, что может послужить основой для будущих вариантов лечения COVID-19 [15].

По результатам наших наблюдений 10-дневный профилактический курс комбинированного применения интерферона α -2b с антиоксидантами более эффективно, чем курс только с интраназальным введением интерферона α -2b в форме геля, предотвращал инфицирование вирусом SARS-CoV-2 в условиях пандемии, доля инфицированных в этих группах составила 1,6% и 20% соответственно. Комбинированные схемы рекомбинантного интерферона α -2b (Виферон) показали свою высокую профилактическую эффективность у медицинских работников в условиях пандемии при отсутствии специфической профилактики. Полученные данные убедительно указывают на целесообразность применения препарата Виферон для профилактики COVID-19 в условиях пандемии, а в комбинации назальной (гель/мазь) и ректальной форм интерферона α -2b с антиоксидантами (суппозиторий) более эффективны для экстренной постконтактной профилактики COVID-19.

Таким образом, применение рекомбинантного интерферона для профилактики COVID-19 в условиях пандемии является перспективным направлением дальнейших исследований.

Литература/References

1. Онлайн-карта распространения коронавируса. URL:<https://coronavirus-monitor.ru/>. [Onlayn-karta rasprostraneniya korona-virusa [Online map of the spread of coronavirus] URL:<https://coronavirus-monitor.ru/>.]
2. Lu R., Xiang Zhao, Juan Li et al. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding // Lancet. 2020; 395 (10224): 565–574. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30251-8.
3. Walls A. C., Park Y. J., Tortorici M. A. et al. Structure, Function, and Antigenicity of the SARS-CoV-2 Spike Glycoprotein // Cell. 2020; 181 (2): 281-292. DOI: 10.1016/j.cell.2020.02.058.
4. Омарова Х. Г., Макашова В. В., Понежева Ж. Б. и соавт. Актуальные вопросы патогенеза COVID-19 и возможные меры профилактики тяжелых форм заболевания // Лечащий Врач. 2020; 8: 77-82. DOI: 10.26295/OS.2020.77.18.013. [Omarova Kh. G., Makashova V. V., Ponezheva Zh. B. i soavt. Aktual'nyye voprosy patogeneza COVID-19 i vozmozhnyye mery profilaktiki tyazhelykh form zabolevaniya [Topical issues of the pathogenesis of COVID-19 and possible measures to prevent severe forms of the disease] The Lechaschy Vrach Journal. 2020; 8: 77-82. DOI: 10.26295/OS.2020.77.18.013.]
5. Qing Ye, Bili Wang, Jianhua Mao. The pathogenesis and treatment of the 'Cytokine Storm' in COVID-19 // J Infect. 2020; 80 (6): 607-613. DOI: 10.1016/j.jinf.2020.03.037.
6. Mehmet Soy, Gökhane Keser et al. Cytokine storm in COVID-19: pathogenesis and overview of anti-inflammatory agents used in treatment // Clin Rheumatol. 2020; 39 (7): 2085-2094. DOI: 10.1007/s10067-020-05190-5.
7. Annsea Park, Akiko Iwasaki. Type I and Type III Interferons – Induction, Signaling, Evasion, and Application to Combat COVID-19 // Cell Host Microbe. 2020; 27 (6): 870-878. DOI: 10.1016/j.chom.2020.05.008.
8. Margarida Sa Ribero, Nolwenn Jouvenet et al. Interplay between SARS-CoV-2 and the type I interferon response // PLoS Pathog. 2020; 16 (7): e1008737. DOI: 10.1371/journal.ppat.1008737.
9. Акимкин В. Г., Коротченко С. И. и соавт. Эпидемиологическая и иммунологическая эффективность использования препарата «ВИФЕРОН-гель» для профилактики гриппа и других острых респираторных инфекций в организованных воинских коллективах // Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы. 2011; 1: 28-36. [Akimkin V. G., Korotchenko S. I. i soavt. Epidemiologicheskaya i immunologicheskaya effektivnost' ispol'zovaniya preparata «VIFERON-gel» dlya profilaktiki grippa i drugikh ostrykh respiratornykh infektsiy v organizovannykh voinskikh kollektivakh [Epidemiological and immunological effectiveness of using the drug «VIFERON-gel» for the prevention of influenza and other acute respiratory infections in organized military teams] Epidemiologiya i infektsionnyye bolezni. Aktual'nyye voprosy. 2011; 1: 28-36.]
10. Калюжин О. В., Понежева Ж. Б., Купченко А. Н. и соавт. Клиническая и интерферон-модулирующая эффективность комбинации ректальной и топической форм интерферона- α 2b при острых респираторных инфекциях // Терапевтический архив 2018; 11: 48. [Kalyuzhin O. V., Ponezheva ZH. B., Kupchenko A. N. i soavt. Klinicheskaya i interferon-moduliruyushchaya effektivnost' kombinatsii rektal'noy i topicheskoy form interferona-a2b pri ostrykh respiratornykh infektsiyakh [Clinical and interferon-modulating efficacy of a combination of rectal and topical forms of interferon- α 2b in acute respiratory infections] Terapevticheskiy arkhiv 2018; 11: 48.]
11. Evangelos Andreakos, Sotirios Tsiodras. COVID-19: lambda interferon against viral load and hyperinflammation // EMBO Mol Med. 2020; 12 (6): e12465. DOI: 10.15252/emmm.202012465.
12. Dong L., Hu S., Gao J. Discovering drugs to treat coronavirus disease 2019 (COVID-19) // Drug Discov. Ther. 2020; 14: 58-60. <https://doi.org/10.5582/ddt.2020.01012>.
13. Lu H. Drug treatment options for the 2019-new coronavirus (2019-nCoV) // Bioscience Trends. 2020. <https://doi.org/10.5582/bst.2020.01020>.
14. Mager D. E., Jusko W. J. Receptor-mediated pharmacokinetic/pharmacodynamic model of interferon- β 1a in humans // Pharm. Res. 2002; 19 (10): 1537-1543. <https://doi.org/10.1023/A:1020468902694>.
15. Mantlo E., Bukreyeva N. et al. Antiviral activities of type I interferons to SARS-CoV-2 infection //Antiviral Res. 2020; 179: 104811. DOI: 10.1016/j.antiviral.2020.104811.

Ж. Б. Понежева^{*, 1}, доктор медицинских наук

А. А. Гришаева*

И. В. Маннанова*

А. Н. Купченко*

С. Б. Яцышина*, кандидат биологических наук

С. В. Краснова, кандидат медицинских наук**

Б. В. Малиновская*, доктор биологических наук, профессор**

Б. Г. Акимкин*, доктор медицинских наук, профессор, академик РАН

*ФБУН ЦНИИЭ Роспотребнадзора РФ, Москва, Россия

**ГБУЗ ИКБ № 2 ДЗМ, Москва, Россия

***ФГБУ НИЦЭМ им. Н. Ф. Гамалеи Минздрава России, Москва, Россия

¹Контактная информация: doktorim@mail.ru

Профилактическая эффективность рекомбинантного интерферона α -2b в условиях пандемии COVID-19/ Ж. Б. Понежева, А. А. Гришаева, И. В. Маннанова, А. Н. Купченко, С. Б. Яцышина, С. В. Краснова, В. В. Малиновская, В. Г. Акимкин

Для цитирования: Понежева Ж. Б., Гришаева А. А., Маннанова И. В., Купченко А. Н., Яцышина С. Б., Краснова С. В.,

Малиновская В. В., Акимкин В. Г. Профилактическая эффективность рекомбинантного интерферона α -2b в условиях пандемии COVID-19 // Лечащий Врач. 2020; 12 (23): 56-60. DOI: 10.26295/OS.2020.29.66.011

Теги: коронавирусная инфекция, профилактика, иммунитет

© «Открытые системы», 1992-2020. Все права
защищены.