

- flammation in HIV/HCV coinfection and HCV mono-infection. *Infection*. 2013, 41: 959-967.
42. Sajadi M.M., Shakeri N., Talwani R., Redfield R.R. Hepatitis C infection in HIV-1 natural viral suppressors. *AIDS*. 2010, 24: 1689-1695.
 43. Sengupta S., Powell E., Kong L., Blackard J.T. Effects of HCV on basal and Tat-induced HIV LTR activation. *PLoS ONE*. 2013, 8: e64956.
 44. Sharma S.D. Hepatitis C virus: molecular biology and current therapeutic options. *Indian Journal Medical Research*. 2010, 131: 17-34.
 45. Simmonds P. The origin of hepatitis C virus. *Current Topics Microbiology Immunology*. 2013, 369: 1-15.
 46. Swaminathan G., Pascual D., Rival G. et al. Hepatitis C virus core protein enhances HIV-1 replication in human macrophages through TLR2, JNK, and MEK1/2-dependent upregulation of TNF- α and IL-6. *FEBS Letters*. 2014, 588: 3501-3510.
 47. Szereday L., Meggyes M., Halasz M. et al. Immunological changes in different patient populations with chronic hepatitis C virus infection. *World J. Gastroenterology*. 2016, 22: 4848-4859.
 48. Tsiara C.G., Nikolopoulos G.K., Dimou N.L. et al. Effect of hepatitis C virus on immunological and virological responses in HIV-infected patients initiating highly active antiretroviral therapy: a meta-analysis. *J. Viral Hepatology*. 2013, 20: 715-724.
 49. Wandeler G., Gsponer T., Bregenzer A. et al. Hepatitis C virus infections in the swiss HIV Cohort Study: a rapidly evolving epidemic. *Clinical Infectious Diseases*. 2012, 55: 1408-1416.
 50. Witt M.D., Seaberg E.C., Darilay A. et al. Incident hepatitis C virus infection in men who have sex with men: a prospective cohort analysis, 1984-2011. *Clinical Infectious Diseases*. 2013, 57: 77-84.
 51. Yang D.R., Zhu H.Z. Hepatitis C virus and antiviral innate immunity: who wins at tug-of-war? *World J. Gastroenterology*. 2015, 21: 3786-3800.
 52. Yoon C.H., Kim S.Y., Byeon S.E. et al. p53-derived host restriction of HIV-1 replication by protein kinase R-mediated tat phosphorylation and inactivation. *J. Virology*. 2015, 89: 4262-4280.

Поступила 01.05.16

Контактная информация: Балмасова Ирина Петровна, д.м.н., проф.,
127473, Москва, Делегатская ул., 20/1

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2016

Т.П.Оспельникова¹, Е.М.Носейкина², Л.А.Гайдерова³, Ф.И. Ершов¹

ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЙ ПОТЕНЦИАЛ ПРЕПАРАТОВ АЛЬФА ИНТЕРФЕРОНОВ ПРИ СОЦИАЛЬНО-ЗНАЧИМЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ЧЕЛОВЕКА ВИРУСНОЙ ЭТИОЛОГИИ

¹Федеральный НИЦ эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф.Гамалеи, Москва,
²Всероссийский НИЦ по безопасности биологически активных веществ, Старая Купавна,
Московская обл., ³НЦЭСМП, Москва

Интерфероны (ИФН) относятся к ключевым цитокинами врожденного и приобретенного иммунитета и играют важную роль в противовирусной и противоопухолевой защите. Вместе с тем, они обладают выраженным иммуномодулирующим, антипролиферативным и антифибротическим действием. В обзоре рассмотрена общая сравнительная характеристика ИФН I типа (α/β), ИФН II типа (γ) и ИФН III типа (λ) человека и нозологическая направленность созданных на их основе современных лекарственных средств. Представлены эпидемиологические показатели для основных социально-значимых заболеваний человека вирусной этиологии: гриппа и других ОРВИ, герпетической инфекции, хронических вирусных гепатитов В, С и D. Основное внимание уделено анализу

эффективности терапевтического применения препаратов на основе ИФН α при указанных инфекциях, перечислен спектр основных индуцируемых ИФН α побочных эффектов. Рассмотрены последние достижения на пути создания принципиально новых лекарственных средств на основе ИФН, обладающих меньшей токсичностью и большей клинической эффективностью, а также перспективы применения препаратов на основе рекомбинантных ИФН для лечения потенциально опасных заболеваний.

Журн. микробиол., 2016, № 5, С. 109—121

Ключевые слова: грипп, хронический гепатит, герпесвирусная инфекция, интерфероны, терапия ИФН α

T.P.Ospelnikova¹, E.M.Noseikina², L.A.Gaiderova³, F.I.Ershov¹

THERAPEUTIC POTENTIAL OF ALPHA-INTERFERON PREPARATIONS DURING SOCIALLY-SIGNIFICANT HUMAN DISEASES OF VIRAL ETIOLOGY

¹Gamaleya Federal Research Centre of Epidemiology and Microbiology, Moscow; ²All-Russian Scientific Centre for Safety of Biologically Active Substances, Staraya Kupavna, Moscow Region; ³Scientific Centre of Expertise of Means for Medical Use, Moscow, Russia

Interferons (IFN) belong to key cytokines of innate and adaptive immune response and play an important role in anti-viral and anti-tumor protection. At the same time, they possess a pronounced immune-modulating, anti-proliferative and anti-fibrotic effect. A general comparative characteristic of human IFN type I (α/β), IFN type II (γ) and IFN type III (λ) and nosological directionality of contemporary drugs created on their base is examined in the review. Epidemiologic parameters for main socially-significant human diseases of viral etiology are presented: influenza and other ARVIs, herpes infection, chronic viral hepatitis B, C and D. Main attention is given to analysis of effectiveness of therapeutic application of preparations based on IFN α during the indicated infections, a specter of main IFN α induced side effects is listed. Recent achievements on the path of creation of principally new drugs based on IFN, that have lower toxicity and higher clinical effectiveness, as well as perspectives of application of preparations based on recombinant IFN for therapy of potentially dangerous diseases are examined.

Zh. Mikrobiol. (Moscow), 2016, No. 5, P. 109—121

Key words: influenza, chronic hepatitis, herpes virus infection, interferons, IFN α therapy

Сравнительная характеристика интерферонов человека. Интерфероны (ИФН) представляют собой наиболее изученную группу цитокинов, выполняющих центральную роль в регуляции межклеточных взаимодействий при развитии реакций клеточного иммунитета, а также в морфо-функциональной интеграции иммунной системы с другими системами организма [3, 24]. В настоящее время считается, что система ИФН (гены ИФН и гены, индуцируемые ими, а также факторы, которые регулируют эти процессы) является обобщенным сигналом тревоги клеточного стресса.

В соответствии с молекулярной структурой, локализацией в хромосомах и механизмом активации уникальных рецепторных комплексов интерфероны подразделяются на 3 типа: ИФН I типа (α , β , ω , ϵ , κ), ИФН II типа (γ) и ИФН III типа (λ). Разные типы ИФН имеют также некоторые отличия в источниках происхождения и характеризуются определенными особенностями функциональной активности [24, 30]. Так, ИФН α синтезируется преимущественно лейкоцитами периферической крови, ИФН β — фибробластами и эпителиоцитами, ИФН κ — кератиноцитами, ИФН γ — Т-лимфоцитами (Th1) и натураль-

ными киллерами (НК). Выявлено, что при вирус-индуцированном иммунном ответе основным источником синтеза ИФН I типа становятся плазмоцитоподобные дендритные клетки крови [45]. Идентифицированный в 2002 — 2003 годах ИФН III типа (ИФНλ), в настоящее время представленный несколькими подтипами (λ1, λ2, λ3 и λ4) [24], демонстрирует заметное сходство с ИФН α по первичной биологической активности. Так, ИФН I и III типа синтезируются в ответ на инфицирование клеток как РНК-, так и ДНК-содержащими вирусами и активируют механизмы противовирусной защиты близлежащих клеток, сохраняя их устойчивость к инфицирующему агенту на 1 — 2 сут [32, 35, 41]. Спектр противовирусной активности ИФНλ достаточно широк, а его антипролиферативный противоопухолевый эффект был продемонстрирован неоднократно в различных модельных системах с использованием опухолевых клеток как мыши, так и человека [24]. Однако в отличие от рецепторов к ИФН I типа, представленных практически на всех клетках организма, плотность экспрессии рецепторов к ИФНλ проявляет заметную тканевую и цитологическую специфичность. Так, показано, что рецепторы к ИФНλ в основном представлены эпителиоцитами бронхолегочной системы и желудочно-кишечного тракта, а также гепатоцитами печени [30]. Выявленная особенность позволила выдвинуть предположение об уменьшении выраженности системных ИФН-индуцированных токсических эффектов при сохранении позитивного фармакологического действия в случае клинического применения ИФНλ [44], что указывает на перспективность разработки препаратов на его основе в качестве альтернативы ИФН α как средства специфической противовирусной терапии, а также для лечения некоторых форм рака.

ИФН II типа, представленный ИФН γ , обладает более выраженной по сравнению с ИФН I типа иммуномодулирующей способностью, вовлекая различные клетки иммунной системы (НК, макрофаги, гранулоциты) в регуляцию гомеостаза организма как в норме, так и при повышенной функциональной нагрузке (заболевание, физическое и психо-эмоциональное напряжение, смена биоритмов).

Основные свойства ИФН связаны с их способностью оказывать опосредованное влияние на течение заболеваний различной этиологии (инфекционных, аллергических, онкологических, аутоиммунных), затрагивающих состояние иммунной системы, являясь важным звеном межклеточной кооперации посредством взаимодействия с различными цитокинами (ИЛ-2, ИЛ-10, ИЛ-12, ИЛ-18, ИЛ-15). Отмечается также как положительное, так и негативное воздействие ИФН на функциональную активность центральной нервной системы (ЦНС) [36].

Ведущая роль ИФН в поддержании противовирусной резистентности организма была установлена в середине прошлого века и доказана вначале экспериментальным путем на различных модельных системах с использованием нокаутных животных. При отсутствии в организме мышей рецепторов к ИФН α/β и ИФН γ значительно возрастала их чувствительность к вирусной инфекции, а способность к выработке продуктивного ответа на большинство вирусов редуцировалась [37, 48]. Доказательное экспериментальное подтверждение прямой зависимости устойчивости организма к вирусным инфекциям от уровня функциональной активности ИФН дало основание для разработки и внедрения большого числа препаратов ИФН в клиническую практику, в первую очередь, как средств противовирусной защиты.

Спектр и нозологическая направленность применения препаратов ИФН. В настоящее время лекарственные формы на основе ИФН производятся десятком фармацевтических компаний: ЗАО «Вектор-Медика», ООО «Фармапарк», ЗАО «Биокад», ООО «Ферон», Россия; Шеринг Плау Лабо Н.В., Бельгия; Ф. Хоффманн-Ля Рош Лтд, Германия; ТЕВА Фармасьютикалз Индустрия Лтд, Израиль и др. Следует отметить, что все серии препаратов интерферона, поступающие в обращение на территории Российской Федерации, подлежат обязательной сертификации и проходят лабораторные испытания в аккредитованных лабораториях с целью подтверждения их соответствия требованиям нормативной документации. Показатели качества, содержащиеся в нормативной документации на препарат, обеспечивают его безопасность и клиническую эффективность [12]. Основным показателем качества, обеспечивающим клиническую эффективность препаратов интерферона, является специфическая фармакологическая активность. Метод определения специфической активности основан на способности интерферона защищать культуру клеток от цитопатического действия вируса-индикатора. Специфическая активность выражается в международных единицах (МЕ), рассчитанных по сравнению со стандартным образцом активности [1].

Наиболее широкое применение нашли лекарственные средства (ЛС), созданные методами генной инженерии (рекомбинантные ИФН) [4]. Медицинские препараты интерферона по составу делятся на α , β и γ интерфероны и проявляют клинически доказанную эффективность при широком спектре заболеваний различного генеза. Все эти годы список фармакологических препаратов на основе ИФН возглавляет ИФН α (альгерон, альтевир, виферон, реаферон-ЕС, реаферон-ес-липид, реалдирон, роферон А, интрон А, пегинтрон, пегасис) [4]. Это ЛС, относящиеся к группе противовирусных средств и имеющие достаточно широкое клиническое применение во всем мире. Препараты ИФН β (авонекс, бетаферон, генфаксон, инфибета, ребиф, ронбетал, синновекс) с успехом применяются для лечения рассеянного склероза [14], а ЛС на основе ИФН γ (гаммаферон, ингарон) используются для терапии пациентов с хроническими заболеваниями различной этиологии, в патогенезе которых значительную роль играет выраженная дисфункция иммунной системы, таких как хронический гранулематоз [26], остеопороз [33], атопический дерматит [17], ревматоидный артрит, системная красная волчанка [9]. Показана также эффективность ЛС данной группы в лечении туберкулеза [40]. ЛС на основе ИФН λ в настоящее время проходят клинические испытания как средства терапии вирусного гепатита С и всесторонне изучаются в качестве перспективных противоопухолевых препаратов [34].

Опыт лечения препаратами интерферона альфа наиболее распространенных заболеваний вирусной этиологии. Установлено, что основой клинического проявления любой вирусной инфекции, требующей коррекции препаратами ИФН, является иммунокомплексный, включающий снижение способности лейкоцитов к продукции ИФН α/β и ИФН γ патогенетический механизм, приводящий к развитию вторичного интерферон- и иммунодефицита [5, 10, 11].

Среди интерферонов, наиболее изученным с точки зрения вирусной патологии, является ИФН α . Благодаря достижениям генетики, молекулярной биологии, иммунологии удалось детально изучить механизм его противовирусного эффекта, что легло в основу создания целого ряда противовирусных препаратов ИФН α : 2а и 2б. В табл. наглядно продемонстрирована их эффективность при ряде вирусных инфекций.

Среди представленных в табл. заболеваний наиболее распространенными

Эффективность применения препаратов ИНФ α при основных вирусных инфекциях [4]

Нозологическая форма	Клинический эффект
Грипп и другие острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ)	Экстренная профилактика групп риска ингаляционной формой ИНФ α . Лечебный эффект при в/м введении детям раннего возраста с респираторно-синцитиальными инфекциями
Герпес гениталий	Заметное сокращение продолжительности рецидива, уменьшение боли, увеличение межрецидивных периодов у больных, получающих иммунодепрессанты на фоне интерферонотерапии
Генитальные бородавки и остроконечные кондиломы	Полное рассасывание бородавок через 6 — 10 недель после начала лечения более чем в 50% случаев. Эффект наиболее выражен у женщин
Кератиты и керато-конъюнктивиты герпес- и аденовирусной этиологии Опоясывающий лишай Вирусные гепатиты (острые и хронические формы гепатита В, С и D)	Снижение тяжести и сроков заболевания при местном назначении Увеличение межрецидивных периодов в 3 раза Выраженный клинический эффект. В тяжелых случаях уменьшение интенсивности и продолжительности интоксикации. Снижение смертности до 60%; исчезновение вирусных маркеров, нормализация сывороточных аминотрансфераз и трансаминаз
Папилломатоз гортани	После хирургического удаления папиллом хороший эффект (до 70% излечения) дает длительная интенсивная терапия до 1,5 лет
Папилломавирусные инфекции (папилломы конъюнктивы, мочевого пузыря, бородавки) Подострый склерозирующий панэнцефалит	Исчезновение папиллом при местном использовании Различная степень клинического улучшения состояния больных при введении в спинномозговой канал или желудочки мозга
СПИД	Нормализация иммунологических параметров, снижение остроты течения заболевания более чем в 50% случаев, исчезновение сывороточных маркеров (p24). Эффект в отношении саркомы Капоши достигает 32 — 50%. Показана комбинированная терапия с азидотимидином
Цитомегаловирусные инфекции при СПИД и после трансплантации почек или костного мозга	Профилактическое действие в отношении цитомегаловирусных пневмоний и гепатитов

и социально-значимыми инфекциями вирусной этиологии являются грипп и другие ОРВИ, герпетические поражения, вирусные гепатиты В и С (ВГВ, ВГС). Хронический ВГС отнесен к социально-значимым инфекционным заболеваниям России как доминирующий среди других форм ВГ, приводящих к развитию цирроза или гепатокарциномы и требующих превентивного лечения с целью подавления прогрессирования болезни [16].

Грипп и ОРВИ. Грипп и другие ОРВИ ежегодно поражают население Земли и составляют около 80% всей инфекционной заболеваемости, нанося значительный экономический урон обществу и здоровью населения. Несмотря на достижения в борьбе с гриппом, связанные с использованием вакцин, хи-

миопрепаратов, ИФН и их индукторов, иммуномодуляторов, совершенствованием методов лечения больных гриппом, особенно осложненным бактериальной инфекцией, грипп остается одной из важнейших проблем практического здравоохранения. Препараты ИФН α , сочетающие в себе свойства ингибитора вирусной продукции и повышения иммунной защиты организма [4, 11], в течение полувека успешно применяются как при сезонном гриппе, так и при пандемическом гриппе А. Под действием ИФН повышается эффективность иммунного распознавания антигена, усиливаются фагоцитарная и цитолитическая функции, направленные на элиминацию возбудителя или антигенно-измененных клеток, а также коррекция других вторичных иммунодефицитов, развивающихся вследствие патологического процесса. В экспериментах *in vivo* и *in vitro* было показано, что новый тип вируса свиного гриппа А(Н1N1), вызвавший пандемию в 2009 г., и высокопатогенный вирус птичьего гриппа Н5N1 оказались высокочувствительными к антивирусному действию ИФН(α/β) [29, 39]. Профилактическое введение ИФН α в низких дозах (однократно или многократно) редуцировало репликацию как Н1N1, так и Н5N1 вируса и оказывало защитное действие на мышей при введении им летальной дозы вируса Н5N1 [29]. Полученные экспериментальные данные могут быть использованы для разработки новых схем профилактики и комплексной терапии пандемического гриппа с применением имеющегося арсенала препаратов ИФН α .

Один из препаратов отечественной фарминдустрии — виферон (суппозитории ректальные на основе ИФН α -2b, 150 000 и 500 000 МЕ) широко используется в педиатрической практике для лечения ОРВИ у детей различного возраста, включая новорожденных [8]. Важно подчеркнуть, что интерферонотерапия может оказаться ценным дополнительным методом лечения осложненного гриппа на фоне развития резистентности вируса к известным противовирусным средствам — производным адамантана (римантадин, амантадин) и ингибиторам нейроминидазы (осельтамивир, занамивир).

Герпесвирусная инфекция. Герпес — одна из наиболее распространенных неконтролируемых инфекций человека. Вирусы простого герпеса (ВПГ1 и ВПГ2) могут циркулировать бессимптомно в организме практически здорового человека, но у людей с иммуносупрессией могут вызывать серьезный исход, вплоть до летального. Согласно данным сероэпидемиологических исследований, инфицирование вирусами ВПГ1 обнаруживается у 20 — 40%, а ВПГ2 — у 50 — 70% больных генитальным герпесом [13]. ВПГ1 и ВПГ2 вызывают разнообразные инфекционные заболевания, поражающие слизистые оболочки и кожные покровы, ЦНС, а иногда и внутренние органы. Попав в организм человека, ВПГ сохраняется в нем на протяжении всей жизни, периодически вызывая рецидивы заболевания различной степени тяжести. Неуклонный рост этого заболевания, приводящего к высоким перинатальным потерям и рождению детей с тяжелыми поражениями мозга, паренхиматозных органов и легких обуславливает необходимость всестороннего изучения герпетической инфекции и поиска эффективных методов профилактики и лечения.

В настоящее время около половины всех существующих противовирусных препаратов составляют именно антигерпетические средства [5], и значительная роль среди них отводится препаратам ИФН α . Доказано, что ИФН являются наиболее важными цитокинами при формировании противовирусного иммунного ответа при данной патологии. Защитный эффект ИФН при ВПГ-

инфекции проявляется уже на ранних этапах заболевания еще до образования антител и обусловлен как его прямой антивирусной, так и иммуномодулирующей активностью. ИФН замедляет развитие продуктивной инфекции, ингибируя, по-видимому, высвобождение вируса из инфицированной клетки. Коррекция ИФН статуса в динамике при использовании препаратов (ИФН, индукторов ИФН, иммуномодуляторов) может служить критерием эффективности проводимой терапии у больных [10, 11]. Назначение препаратов ИФН для лечения рецидивирующего герпеса приводит к заметному положительному эффекту — уменьшению выраженности клинических проявлений во время рецидива и ускорению реэпителизации. Доказано, что под их влиянием отмечается значительное усиление иммунного ответа, приводящее к более быстрому купированию рецидива и удлинению межрецидивных периодов [15].

Вирусные гепатиты. Гепатиты В, С и D занимают значительную часть среди парентеральных инфекционных заболеваний вирусной этиологии. Согласно данным ВОЗ, представленным в 2015 г., порядка 2 млрд человек инфицированы ВГВ, при этом 350 млн из них имеют хроническую форму заболевания. Ежегодно от 0,5 до 1 млн больных умирают от гепатоцеллюлярной карциномы и других серьезных патологий печени, ассоциированных с ВГВ [27, 43]. Среди 8 известных генотипов вируса ГВ, обозначенных буквами латинского алфавита от А до Н, в Российской Федерации заметно превалирует ВГВ с генотипом D, выявляющийся у 93% больных [23].

Показатель распространенности ВГС в мире в настоящее время составляет 3%, а хроническим ВГС страдает около 170 млн человек [49]. По оценкам ВОЗ, количество инфицированных ВГС продолжает увеличиваться на 3 — 4 млн человек каждый год [43]. Среди идентифицированных шести генотипов ВГС в России чаще всего регистрируются ВГС 1b, выявляющийся примерно в половине случаев, далее с убывающей частотой следуют 3a (30 — 40% случаев), затем 1a и 2a [16]. У 15 — 45% инфицированных ВГС наблюдается спонтанное исчезновение вируса в течение 6 месяцев после заражения, однако у остальных 55 — 85% течение гепатита принимает хроническую форму, выраженность которой варьирует от бессимптомного течения до развития таких серьезных заболеваний печени, как цирроз и первичный рак [49].

ВГD, являющийся уникальным РНК-содержащим патогеном, проявляет свою вирулентность только при наличии поверхностного антигена ВГВ (HbsAg), циркулирующего в крови пациентов с острым или хроническим ВГВ. По существующим оценкам, на сегодняшний день 15 — 20 млн человек в мире являются носителями как ВГВ, так и ВГD [19]. Клинические наблюдения показали, что у пациентов с ВГВ/ВГD риск развития супер-инфекции с высокой вероятностью неблагоприятного разрешения достаточно велик.

Хронические вирусные гепатиты В и С сопровождаются развитием дефицита системы ИФН, характеризующимся подавлением способности лимфоцитов к продукции ИФН α и ИФН γ [4]. Поэтому эффективность применения препаратов ИФН при этих заболеваниях обусловлена не только их противовирусным, но и, что особенно важно, иммуномодулирующим действием на сопутствующее иммунодефицитное состояние.

Предрасполагающим фактором для формирования терапевтической ИФН-чувствительности больных как ВГВ, так и ВГС является генетический вариант вируса. Наибольшая резистентность к ИФН терапии отмечается у больных, инфицированных ВГВ генотипа D [23] и ВГС 1b типа. Немаловаж-

ную роль в достижении положительного эффекта при ИФН терапии играет и фактор наследственности больного. Так, установлено, что особенности формирования противовирусного ответа у пациентов с ВГС связаны с полиморфизмом гена IL28B, встречающегося в 3 вариантах — СС, СТ и ТТ. У пациентов с СС генотипом IL28B частота быстрого вирусологического ответа и частота устойчивости вирусологического ответа (УВО) — неопределяемый уровень РНК ВГС через 6 месяцев после завершения терапии — в 2 — 3 раза выше, чем у пациентов с СТ и ТТ [2].

В настоящее время основным этиологическим средством терапии вирусных гепатитов С, дающим клинически значимые результаты, остается так называемый «международный золотой стандарт» — сочетанное применение инъекционной формы препаратов ИФН α (интрон А, роферон А, пегинтрон, пегасис подкожно) и рибавирина (ежедневно, в форме таблеток). Оптимальный ответ на комбинированную терапию в течение 6 месяцев достигается у 40 — 50% пациентов, инфицированных ВГС 1b генотипа [22] и у 70 — 80% больных, инфицированных ВГС с генотипом 2 или 3 [25].

Поиск новых биологически активных соединений одновременно с изучением природы вируса гепатита С привело к созданию препаратов, оказывающих прямое ингибирующее действие на различные фазы жизненного цикла вируса. К 2015 г. Управлением США по надзору за качеством пищевых продуктов и лекарственных средств уже одобрены к применению 3 прямых ингибитора вирусных протеаз — телапревир, боцепревир, семипревир и один NS5B ингибитор полимеразы — софосбувир [21] в качестве дополнительного компонента комплексного лечения пациентов с ВГС генотипа 1b. Телапревир зарегистрирован также и в России. Стойкий противовирусный эффект при применении предложенных средств в комбинации с пегилированным ИФН α и рибавирином отмечается в 80 — 89% случаев при лечении больных с ВГС 1b типа и в 83 — 100% случаев при лечении пациентов, инфицированных ВГС 2 или 3 типа, при этом срок лечения сокращается до 12 недель [18].

Несмотря на значительные успехи в профилактике ВГВ благодаря вакцинации населения, до сих пор значительное количество больных с хронической формой ВГВ нуждаются в терапии. Лечение данного заболевания на текущий момент основано на применении двух классов соединений — препаратов ИФН α и пяти аналогов нуклеозидов и нуклеотидов как в виде моно-, так и в виде комплексной терапии. Стандартная ИФН монотерапия проводится в течение 48 — 52 недель, при этом предпочтение отдается инъекционным пегилированным формам ИФН α — ПегИФН α -2 α и ПегИФН α -2b (ежедневно однократно, подкожно), демонстрирующим сходную эффективность и позволяющим добиться положительного результата в 20 — 30% случаев [42]. Аналоги нуклеозидов (ламивудин, телбивудин, энтекавир) и нуклеотидов (адефовир, тенофовир), являющиеся ингибиторами ДНК полимеразы ВГВ, превосходят по эффективности препараты ИФН, однако для достижения устойчивости вирусологического ответа требуется длительная поддерживающая монотерапия в течение нескольких лет, во время которой отмечается накопление резистентных мутаций вируса и появление терапевтически устойчивой реинфекции [27]. Выбор комбинированной терапии аналогами нуклеозидов/нуклеотидов с препаратами ИФН α , оказывающих комплексное воздействие на иммунную систему, позволяет не только сократить длительность применения аналогов нуклеозидов/нуклеотидов, но и увеличить кли-

ническую эффективность. Так, при комбинированной терапии пациентов с ВГВ генотипа D, преобладающим в РФ, у 37% больных удалось добиться положительного результата, тогда как при монотерапии ИФН или ламивудином аналогичный результат наблюдался только в 16,3 и 11,0% случаев соответственно [7]. Следует отметить, что ламивудин, являющийся относительно недорогим противовирусным препаратом первого поколения, значительно чаще других аналогов нуклеозидов/нуклеотидов ассоциирован с развитием резистентности к терапии уже через год применения. Наиболее интересны с этой точки зрения препараты нового поколения — энтекавир и тенофовир, сочетающие в себе высокую эффективность по всем основным показателям и наиболее низкую частоту возникновения резистентности [27]. Именно эти ЛС рассматриваются в настоящее время как наиболее перспективные кандидаты для комбинированной терапии препаратами ИФН α , и разрабатываются наиболее оптимальные схемы их совместного клинического применения [51].

В отличие от препаратов для ВГС и ВГВ, до сих пор отсутствуют новые эффективные лекарственные средства прямого действия для лечения пациентов, инфицированных вирусом гепатита D, при котором препараты ИФН α остаются единственным средством этиотропной терапии. Использование препаратов ИФН α (3 — 9 млн МЕ в течение 3 — 24 месяцев) при лечении латентной инфекции ВГД показало, что биохимический и вирусологический ответ достигается у 70% пациентов с хроническим ВГД к концу терапии. Однако устойчивый вирусологический ответ отмечается в среднем только у 25 — 28% больных [6, 50], что указывает на необходимость разработки как новых схем лечения на основе имеющегося потенциала, так и создания новых фармакологических средств этиотропной терапии ВГД.

В процессе проведения лечения ВГ препаратами ИФН в обязательном порядке должен проводиться постоянный мониторинг вирусологических, биохимических и гематологических показателей. Для прогноза эффективности терапии рекомендуется во время лечения проводить также мониторинг параметров ИФН статуса. Текущая оценка эффективности терапии и выраженности побочных эффектов, а также своевременное выявление индуцированных или спонтанных резистентных мутаций вируса [18] позволит вовремя скорректировать схему лечения. Положительные сдвиги биохимических показателей, достижение устойчивого вирусологического ответа, исчезновение специфического маркера — HbsAg, уменьшение цитолитического процесса в печени, тенденция к нормализации показателей ИФН и иммунной системы указывают на эффективность противовирусной ИФН терапии при ВГ.

Побочные эффекты интерферонотерапии. Необходимо отметить, что при длительном, многомесечном применении препаратов ИФН в процессе лечения ВГ, а также некоторых других заболеваний (онкология, рассеянный склероз и др.) развивается ряд побочных эффектов, затрагивающих в той или иной степени практически все жизненно важные органы и системы, а также возможное образование антител, частично нейтрализующих действие самих препаратов [14]. В 10 — 15% случаев тяжелые осложнения приводят к прерыванию терапии [31]. Наиболее часто при комбинированном применении препаратов ИФН α и рибавирина отмечается развитие острых осложнений в виде гриппоподобного состояния (более 90% случаев), проявляющегося в апатии, миалгии, повышении температуры тела, усталости [22, 46]. Описанные выше синдромы

достаточно легко устранимы в течение нескольких дней и не связаны с прерыванием лечения.

Преобладающим хроническим осложнением, ведущим к редукции доз рибавирина и/или ингибитора прямого действия при двойной (пегИФН α +рибавирин) и тройной (пегИФН α +рибавирин+телапревир/боцепревир) терапии является цитопения, в частности, анемия, которая развивается вследствие угнетения костно-мозгового кроветворения и индукции гемолиза в 29 и 49% случаев при двойной и тройной терапии соответственно. В 16% случаев при ИФН терапии отмечается развитие депрессивного синдрома, сопровождающегося суицидальными намерениями у 4 — 6% пациентов, что требует немедленного прекращения терапии и помощи психиатра. В некоторых случаях ИФН терапия является провоцирующим фактором для развития аутоиммунных нарушений различной степени выраженности — от появления аутоиммунных антител в крови пациентов до отчетливых клинических проявлений таких заболеваний, как ревматоидный артрит, полимиозит и системная красная волчанка [30]. Развитие дисфункции щитовидной железы во время антивирусной терапии или непосредственно после нее затрагивает в среднем 5% пациентов [22], однако этот показатель варьирует в широких пределах и связан, по-видимому, с генетической предрасположенностью. Так, отмечается достаточно высокий риск развития аутоиммунных тиреоидитов у жителей кавказского региона и Японии (25 и 31% соответственно), у которых, кроме того, в процессе проведения стандартной двойной ИФН терапии практически во всех случаях развивается аутоиммунный хронический сахарный диабет I типа [52]. Влияние наследственности и факторов окружающей среды на генерализацию различных аутоиммунных нарушений после завершения ИФН терапии отмечается и другими авторами [38].

Из иных достаточно часто встречающихся побочных эффектов следует отметить развитие различных обратимых дерматологических нарушений — аллопеции, кожного зуда, уртикарий, экзематозной сыпи и др. [22], а также снижение веса, миалгии и артралгии. Случаи кардиотоксического действия препаратов ИФН α , проявляющиеся в развитии аритмии и застойной сердечной недостаточности, достаточно редки, однако требуют немедленного прекращения терапии [46].

В целом, положительный эффект при длительном применении препаратов ИФН в высоких дозах, при ряде вирусных инфекций остающихся единственной основой эффективной противовирусной терапии, значительно преобладает над отдельными нежелательными симптомами, имеющими в большинстве случаев обратимый характер.

Перспективы терапевтического применения интерферонов. В настоящее время в медицинской практике эффективно используются препараты ИФН в виде растворов для инъекций, мазей, гелей, суппозиториев, капель в нос. При этом спектр новых лекарственных форм ИФН постоянно расширяется, предлагаются новые варианты создания рекомбинантных молекул ИФН и новые схемы его клинического применения. Так, разработана пероральная лекарственная форма рекомбинантного ИФН α (липосомальный отечественный препарат реаферон-ЕС-липинт), позволившая обеспечить эффективность ЛС не только депонированием ИФН в организме с последующим замедленным, регулируемым высвобождением, но и его направленным транспортом к органу-мишени.

Основная задача разработчиков новых ЛС на основе ИФН, имеющих раз-

личную нозологическую направленность, состоит в снижении системных токсических эффектов и увеличении клинической эффективности. Дальнейший прогресс при создании новых препаратов в основном связан с применением методов молекулярной биологии и биотехнологии. Исследования, проводимые в этом направлении на базе новейших биотехнологий, открывают новые возможности для создания на основе интерферонов I типа эффективных и относительно безопасных лекарственных средств лечения онкологических больных.

Так, созданный методами генной инженерии вектор на базе аденоассоциированного вируса, кодирующий ИФН α и сцепленный с аполипопротеином А1, продемонстрировал хороший терапевтический потенциал при его комбинированном использовании с энтекавиром на моделях хронического ВГ у хомячков [20].

Недавно показана высокая эффективность применения ИФН α , связанного с антителами к различным маркерам опухолевых или иммунокомпетентных клеток-мишеней [47], что является основой для разработки новых лекарственных препаратов для иммунотерапии опухолей различного генеза.

Особый интерес вызывает инновационная концепция создания мутантных рекомбинантных молекул ИФН I типа, связанных со специфическими антителами. Такие соединения позволяют снижать системные токсические эффекты ИФН, сохраняя при этом специфическое фармакологическое действие в отношении клеток-мишеней [47].

В экспериментах *in vivo* и *in vitro* было продемонстрировано, что такой ИФН комплекс, содержащий мутантный ИФН α 2 и использующий специфическое антитело как способ доставки к клеткам-мишеням, в 1000 раз усиливает специфическую активность ИФН, причем 90 % активности приходится именно на клетки-мишени [28].

Современные препараты ИФН α уже давно используют для лечения вирусных инфекций. Полиэтиологическая направленность противовирусного, иммуномодулирующего и антипролиферативного действия ИФН позволяет рассматривать их как перспективные средства для лечения не только вирусных заболеваний, но и ряда других форм соматической патологии (бактериальные, аутоиммунные, онкологические и др. заболевания). Это значительно расширяет область дальнейшего клинического использования рассмотренных выше препаратов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Волкова Р.А., Фадейкина О.В., Борисевич И.В., Мовсисянц А.А., Бондарев В.П. Оценка состояния проблемы аттестации и применения отраслевых стандартных образцов медицинских иммунобиологических препаратов. Стандартные образцы. 2013, 3: 58-61.
2. Громова Н.И. Применение принципов персонализированной медицины в лечении больных вирусными гепатитами. В мире вирусных гепатитов. 2014, 1: 14-19.
3. Ершов Ф.И. Система интерферона в норме и при патологии. М.: Медицина, 1996.
4. Ершов Ф.И. Антивирусные препараты. М.: Гэотар-Медиа, 2006.
5. Ершов Ф.И., Оспельникова Т.П. Современный арсенал антигерпетических лекарственных средств. Инфекции и антимикробная терапия. 2001, 3 (4): 100-104.
6. Ильченко Л.Ю., Кожанова Т.В., Морозов И.А., Федоров И.Г., Миронова Н.И. Цирроз печени в исходе латентной дельта-инфекции. В мире вирусных гепатитов. 2014, 1: 38-46.
7. Нурмухаметова Е.А., Блохина Н.П. Генотипы вируса гепатита В: потенциальное клиническое значение. Фарматека. 2008, 2: 33-35.

8. Околышева Н.В., Кистенева Л.Б., Выжлова Е.Н., Малиновская В.В., Чешик С.Г., Парфенов В.В., Ружицкая Е.А., Семенов А.В., Фисенко А.П. Эффективность виферонотерапии у детей раннего возраста с острой респираторной вирусной инфекцией. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2015, 2: 78-86.
9. Оспельникова Т.П., Егорова О.Н., Балабанова Р.М., Козина В.И., Ершов Ф.И. Интерферон и другие цитокины при ревматических заболеваниях. *Вестник РАМН*. 2010, 7: 3-7.
10. Оспельникова Т.П. Выявление и коррекция интерферондефицита при воспалительных гинекологических заболеваниях. *Georgian Medical News*. 2012, 11 (212): 24-32.
11. Оспельникова Т.П. Роль интерферона при гриппе и генитальном герпесе. *Вопросы вирусологии*. 2013, 5: 4-10.
12. Постановление правительства РФ от 01.12.2009 № 982 (ред. от 20.10.2014) «Об утверждении единого перечня продукции, подлежащей обязательной сертификации, и единого перечня продукции, подтверждение соответствия которой осуществляется в форме принятия декларации о соответствии».
13. Семенова Т.Б. Принципы лечения простого герпеса. *Русский медицинский журнал*. 2002, 10, 20 (164): 924-930.
14. Хабиров Ф.А., Хайбуллин Т.И., Бабичева Н.Н., Аверьянова Л.А., Гранатов Е.В., Оспельникова Т.П. Долгосрочная эффективность и переносимость отечественного биоаналога интерферона бета-1b для лечения рассеянного склероза. *Практическая медицина*. 2013, 1-1 (68): 202-204.
15. Халдин А.А., Полеско И.В., Малиновская В.В. Клинико-патогенетическое обоснование применения рекомбинантного интерферона $\alpha 2b$ с антиоксидантами (витамины Е и С), суппозитории ректальные в терапии рецидивирующего простого герпеса. *Лечащий врач*. 2015, 11: 12-15.
16. Эсауленко Е.В. Гепатит С: взгляд на проблему. *В мире вирусных гепатитов*. 2013, 4: 14-19.
17. Akhavan A., Rudikoff D. Atopic dermatitis: systemic immunosuppressive therapy. *Semin Cutan. Med. Surg.* 2008, 27 (2): 151-155.
18. Alexopoulou A., Karayiannis P. Interferon-based combination treatment for chronic hepatitis C in the era of direct acting antivirals. *Ann. Gastroenterol.* 2015, 28 (1): 55-65.
19. Alfaiate D., Dény P., Durantel D. Hepatitis delta virus: From biological and medical aspects to current and investigational therapeutic options. *Antiviral Res.* 2015, 122: 112-129.
20. Berraondo P., Di Scala M., Korolowicz K. et al. Liver-directed gene therapy of chronic hepatitis B infection using interferon alpha tethered to apolipoprotein A-I. *J. Hepatol.* 2015, 63 (2): 329-336.
21. Brochot E., Helle F., Castelain S. et al. Which therapeutic option for hepatitis C virus genotype 1? *Scand. J. Gastroenterol.* 2015, 50 (4): 470-823.
22. Chopra A., Klein P.L., Drinnan T., Lee S.S. How to optimize HCV therapy in genotype 1 patients: management of side-effects. *Liver Int.* 2013, 33 (1): 30-34.
23. Croagh C.M., Desmond P.V., Bell S.J. Genotypes and viral variants in chronic hepatitis B: A review of epidemiology and clinical relevance. *World J. Hepatol.* 2015, 7 (3): 289-303.
24. Donnelly R.P., Kottenko S.V. Interferon-lambda: a new addition to an old family. *J. Interferon Cytokine Res.* 2010, 30 (8): 555-564.
25. Dore G.J., Lawitz E., Hézode C., Shafraan S.D. et al. Daclatasvir plus peginterferon and ribavirin is noninferior to peginterferon and ribavirin alone, and reduces the duration of treatment for HCV genotype 2 or 3 infection. *Gastroenterology*. 2015, 148 (2): 355-366.
26. Errante P.R., Frazro J.B., Condino-Neto A. The use of interferon-gamma therapy in chronic granulomatous disease. *Recent Pat. Antiinfect. Drug Discov.* 2008, 3 (3): 225-230.
27. European association for the study of the liver. EASL clinical practice guidelines: management of chronic hepatitis B virus infection. *J. Hepatol.* 2012, 57: 167-185.
28. Garcin G., Paul F., Staufienbiel M. et al. High efficiency cell-specific targeting of cytokine activity. *Nat. Commun.* 2014, 5: 3016.
29. Haasbach E., Droebner K., Vogel A.B., Planz O. Low-dose interferon type I treatment is effective against H5N1 and swine-origin H1N1 influenza A viruses in vitro and in vivo. *J. Interferon Cytokine Res.* 2011, 31 (6): 515-525.
30. Hall J.C., Rosen A. Type I interferons: crucial participants in disease amplification in autoimmunity. *Nat. Rev. Rheumatol.* 2010, 6 (1): 40-49.
31. Hunyady B., Kovács B., Battyáni Z. Side-effects of pegylated interferon plus ribavirin therapy

- with or without protease inhibitor direct acting antiviral agents during treatment of chronic hepatitis C virus infection. *Orv. Hetil.* 2011, 152 (50): 1997-2009.
32. Iikura K., Katsunuma T., Saika S. et al. Peripheral blood mononuclear cells from patients with bronchial asthma show impaired innate immune responses to rhinovirus in vitro. *Int. Arch. Allergy Immunol.* 2011, 155 (1): 27-33.
 33. Key L.L., Ries W.L., Rodriguiz R.M., Hatcher H.C. Recombinant human interferon gamma therapy for osteopetrosis. *J. Pediatr.* 1992, 121 (1): 119-124.
 34. Lasfar A., Zloza A., Cohen-Solal K.A. IFN-lambda therapy: current status and future perspectives. *Drug Discov. Today.* 2015, Nov. 10. pii: S1359-6446(15)00419-5. doi: 10.1016/j.drudis.2015.10.021.
 35. Li J., Ye L., Wang X. et al. Induction of interferon- λ contributes to toll-like receptor 3-mediated herpes simplex virus type 1 inhibition in astrocytes. *J. Neurosci Res.* 2012, 90 (2): 399-406.
 36. Nallar S.C., Kalvakolanu D.V. Interferons, signal transduction pathways, and the central nervous system. *J. Int. Cytokine Research.* 2014, 34 (8): 559-576.
 37. Nunez R. Revision of the functional analysis and structural features of immortalized dendritic cell lines derived from mice lacking both type I and type II interferon receptors. *Immunology Letters.* 1999, 68: 173-186.
 38. Okanoue T., Sakamoto S., Itoh Y. et al. Side effects of high-dose interferon therapy for chronic hepatitis C. *J. Hepatol.* 1996, 25: 283-291.
 39. Osterlund P., Pirhonen J., Ikonen N. et al. Pandemic H1N1 2009 influenza A virus induces weak cytokine responses in human macrophages and dendritic cells and is highly sensitive to the antiviral actions of interferons. *J. Virol.* 2010, 84 (3): 1414-1422
 40. Reljic R. IFN-gamma therapy of tuberculosis and related infections. *J. Interferon Cytokine Res.* 2007, 27 (5):353-364.
 41. Samuel C.E. Antiviral actions of interferons. *Clinical Microbiology Reviews.* 2001, 14 (4): 778-809.
 42. Santantonio T.A., Fasano M. Chronic hepatitis B: Advances in treatment. *World J. Hepatol.* 2014, 6 (5): 284-292. doi: 10.4254/wjh.v6.i5.284.
 43. Stasi C., Silvestri C., Voller F., Cipriani F. The epidemiological changes of HCV and HBV infections in the era of new antiviral therapies and the anti-HBV vaccine. *J. Infect. Public Health.* 2015 Jul. 3. pii: S1876-0341(15)00101-X. doi: 10.1016/j.jiph.2015.05.004.
 44. Stiff A., Carson I. W. Investigations of interferon-lambda for the treatment of cancer. *J. Innate Immun.* 2015, 7 (3): 243-250.
 45. Swiecki M., Colonna M. The multifaceted biology of plasmacytoid dendritic cells. *Nature Reviews Immunology.* 2015, 15: 471-485.
 46. Talpaz M., Hehlmann R., Quintars-Cardama A. et al. Re-emergence of interferon- α in the treatment of chronic myeloid leukemia. *Leukemia.* 2013, 27: 803-812.
 47. Uzé G., Tavernier J. High efficiency targeting of IFN- α activity: Possible applications in fighting tumours and infections. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2015, 26 (2):179-182.
 48. Van den Brock., Muller M.F.U., Huang S. et al. Antiviral defense in mice lacking both alpha/beta and gamma interferon receptors. *J. Virology.* 1995, 69: 4792-4796.
 49. WHO. Hepatitis C. Factsheet No 164 (цит. апрель 2014). <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs164/en/>.
 50. Yurdaydin C. Treatment of chronic deltahepatitis. *Semin Liver Dis.* 2012; 32 (3): 237-244.
 51. Yin G.Q., Zhong B. Efficacy of interferon for chronic hepatitis B in patients with nucleoside and nucleotide combination therapy failure. *J. Gastroenterol Hepatol.* 2015, Oct. 12. doi: 10.1111/jgh.13191.
 52. Zornitzki T., Malnick S., Lysy L., Knobler H. Interferon therapy in hepatitis C leading to chronic type 1 diabetes. *World J. Gastroenterol.* 2015, 21 (1): 233-239.

Поступила 26.02.16

Контактная информация: Оспельникова Татьяна Петровна, к.м.н.,
123098, Москва, ул. Гамалеи, 18