

В помощь лечащему врачу и провизору

ГАММА-ИНТЕРФЕРОН: ОБОСНОВАНИЕ И ПЕРСПЕКТИВЫ ПРИМЕНЕНИЯ В ИНФЕКЦИОННОЙ ПРАКТИКЕ

Т.В. Сологуб, д. м. н., профессор, зав. кафедрой инфекционных болезней с курсом тропической медицины ГМА им. И.И. Мечникова, Е.В. Эсауленко, д. м. н., профессор, Э.Г. Деева, И. Йолла
Государственная медицинская академия им. И.И. Мечникова, ГУ НИИ гриппа РАМН, г. Санкт-Петербург

Проблема вирусных инфекций в нашей стране и в мире остается одной из самых актуальных проблем нынешнего века. Высокий уровень заболеваемости, поражение трудоспособного населения, разнообразие клинических форм вирусных инфекций делает эту проблему чрезвычайно значимой. Среди вирусных инфекций ведущее место занимают грипп и острые респираторные заболевания, вирусные гепатиты и ВИЧ-инфекция.

Этиотропная терапия вирусных инфекций ассоциируется, прежде всего, с препаратами интерферонового ряда. Интерфероны (ИФН) играют важнейшую роль в иммунном ответе организма на внедрение инфекционного начала [1]. Впервые ИФН были идентифицированы как эндогенные иммуномодуляторы с высокой антивирусной активностью в 1957 году, когда Isaacs и Lindenmann опубликовали данные о том, что инфицированные гриппом клетки куриного эмбриона продуцируют фактор, обладающий противовирусной активностью.

Известно, что для всех высших организмов характерно наличие 2-х типов ИФН [1]. ИФН- α и ИФН- β относятся к интерферонам I типа, а ИФН- γ – к интерферонам II типа. ИФН- α и ИФН- β способны синтезировать многие вирус-инфицированные клетки, тогда как ИФН- γ синтезируется только центральными клетками иммунной системы, включающими НК-клетки, Т-хелперы и Т-супрессоры.

В настоящее время ИФН широко применяются для лечения многих заболеваний, прежде всего вирусной этиологии. В современной медицинской практике используются ИФН- α природного и рекомбинантного происхождения в различных дозах, формах и схемах. Доказана их клиническая эффективность при острых и хронических вирусных гепатитах В, Д, С и их сочетании; при острых вирусных менингоэнцефалитах, гриппе, аденовирусной инфекции, кори, герпетическом кератите, генитальном герпесе, герпесе зостер, ВИЧ-инфекции и многих других. Кроме того, ИФН- α используют с профилактическими целями. По литературным данным, более 90% заболеваний, вызванных вирусами и сопровождающихся поражением верхних дыхательных путей, могут быть предотвращены при использовании интерферонов в интраназальной форме. ИФН не являются вирусоспецифическими, однако в экспе-

рименте показано, что они ингибируют и ДНК-, и РНК-содержащие вирусы.

Менее изученным является ИФН- γ , хотя его роль в процессах ингибирования внедрения вируса в клетки, декапсуляции, репликации вирусных РНК и ДНК, синтеза и сборки вирусных белков были исследованы на различных моделях вирусных инфекций в системах *in vitro* и *in vivo* [2].

Специфичные к ИФН- γ рецепторы локализуются на поверхности большинства клеток организма, но экспрессия этих рецепторов варьирует. Рецепторы с высокой степенью сродства локализованы на Т- и В-лимфоцитах, НК-клетках, моноцитах, макрофагах, фибробластах, нейтрофилах, эндотелиальных клетках и клетках гладкой мускулатуры.

Продукция и активация ИФН- γ происходит под влиянием ряда факторов [1]. Вирус, активизируя макрофаги и Т-хелперы, запускает процессы продукции ИФН- γ . Макрофаги, активированные инфекционным агентом, начинают секретировать ИЛ-12, который в свою очередь стимулирует Т-клетки и НК-клетки к секреции ИФН- γ и к сдвигу дифференцировки цитотоксических CD 4+ клеток в сторону Th1-клеточного фенотипа (клетки-хелперы-1). В свою очередь, ИФН- γ , продуцируемый НК-клетками и Т-хелперами, активизирует макрофаги [5, 7]. Именно на этом этапе происходит выработка медиаторов, таких как супероксид (O_2), оксид азота (NO), и цитокины (ФНО- α и ИЛ-12). Под действием ИФН- γ ингибируется продукция ИЛ-4, ИЛ-10, которые являются его антагонистами.

Усиление выработки ИФН- γ вызывает эффекты, направленные на нейтрализацию внутриклеточных вирусных и бактериальных антигенов. В целом, основные функции ИФН- γ в реализации противовирусного ответа можно систематизировать следующим образом [7]:

ИММУНОЛОГИЯ

- Стимуляция макрофагов.
- Активация продуктов МНС 1 и 2 классов, что способствует распознаванию антигенов клетками иммунной системы.
- Повышение неспецифической активности НК-клеток (второго уровня защиты организма от наиболее опасных вирусных инфекций).
- Стимуляция Т-клеточного ответа с целью создания основы для сильного цитотоксического и перекрестного иммунитета (в отношении одного и того же подтипа вируса гриппа вне зависимости от дрейфа поверхностных антигенов).
- Активация дифференцировки Т-клеток в сторону Т-хелперов-1 (Th1) и ингибирование Т-хелперов-2 (Th2).
- Стимуляция дифференцировки В-клеток в сторону иммуноглобулинов G, активизирующих систему комплемента и «опсонизирующих» внеклеточные чужеродные антигены, (распознаваемые и поглощаемые фагоцитами).
- Стимуляция созревания плазматоидных дендритных клеток (тем самым достигая распознавания вирусных антигенов и создавая благоприятные условия для комбинированного цитокинового ответа на репродукцию вирусов с последующим развитием устойчивого защитного иммунитета).
- Подавление репликации вирусных РНК и ДНК и освобождение клетки от вируса (вызывающие изменения поверхности клеточных мембран, что блокирует прикрепление и внедрение вируса в клетки).
- Повышение внутриклеточного синтеза фермента олигоденилатсинтетазы. Эндонуклеаза участвует в процессах деструкции вирусных м РНК, повышает образование фермента протеинкиназы, блокирующего синтез вирусных белков.
- Участие в некоторых иммунорегуляторных механизмах, повышающих активность ряда цитокинов.
- Участие в развитии реакции гиперчувствительности замедленного типа.

Таким образом, в настоящее время установлено, что ИФН- γ обладает комбинированным эффектом – этiotропным (противовирусным) с широким спектром действия и мощным иммуномодулирующим (иммуностимулирующим и индуцирующим неспецифическую защиту [1]. Возможность использования ИФН- γ в клинике инфекционных болезней вызывает огромный интерес у ученых и практических врачей, поскольку в литературе имеются лишь единичные работы, посвященные терапевтической эффективности ИФН- γ у больных с хроническими вирусными инфекциями.

Наибольшее внимание исследователей привлекает перспектива применения ИФН- γ в терапии ВИЧ-инфекции и ее осложнений. Ряд авторов продемонстрировал эффективность лечения больных СПИД и ВИЧ-инфицированных ИФН- γ (Shearer W.T., et al. 1999; Lane H.C. et

al., 1989; Suzuki Y., et al., 1991). Так, в 1989 году Lane H.C. с соавт. [3] провел клиническое испытание различных доз (от 0,001 до 1 мг/м²) рекомбинантного ИФН- γ у больных ВИЧ-инфекцией с саркомой Капоши. Был обнаружен иммуномодулирующий эффект препарата, но только при применении его в высоких дозах (0,1–1,0 мг/м²). В то же время Lane H.C., et al. (1989) отмечал нежелательные явления (гриппоподобный синдром, повышенную утомляемость, лейкопению, токсический гепатит) у пациентов, получивших большую дозу ИФН- γ .

Heagy W., et al. [4] и Lane H.C., et al. [3] наблюдали клинический эффект (улучшение состояния и повышение уровня CD4 более чем на 200 кл/мкл) у 21 больного СПИДом с саркомой Капоши, получавших малые дозы ИФН- γ . Heagy W., et al. [4], применив у больных ВИЧ-инфекцией, осложненной развитием саркомы Капоши, новый высокоочищенный препарат рекомбинантного ИФН- γ внутривенно 2 раза в неделю в течение 8 недель в дозе 0,03 до 3 мг/м², не отметили его выраженной токсичности. У 3 из 17 пациентов, получавших препарат в дозе 3 мг/м², отмечалось обратное развитие опухоли.

В ходе клинического исследования рекомбинантного ИФН- γ (III фаза) Riddell L.A., et al. [5] отметил эффективность препарата для снижения риска присоединения оппортунистических инфекций (грибы рода кандиды, простой герпес, ЦМВ), а также для трехлетней выживаемости пациентов. В то же время авторы отметили и нежелательные явления (гриппоподобный синдром, тошноту, рвоту, головные боли, миалгии, депрессию и преходящую гранулоцитопению), возникающие на фоне применения препарата (в дозе 0,05 мг/м²).

В литературе имеются единичные работы, посвященные использованию ИФН- γ в терапии хронического гепатита С. Так, Katayama K., et al. [6] применял натуральный ИФН- γ в дозе 1 млн МЕ 1 раз в день в течение 14 дней перед стартом противовирусной терапии, ИФН-альфа в дозе 5 млн МЕ 1 раз в день в течение 14 дней, а затем в стандартной дозе 3 млн МЕ 3 раза в неделю. Указанная схема применялась у больных с 1b генотипом вируса, не ответивших на ранее проводимую противовирусную терапию. Вирусологический ответ по окончании терапии был достигнут у 6, а устойчивый вирусологический ответ – у 2 из 19 пациентов. Авторы делают вывод о том, что назначение ИФН- γ перед стартом традиционной противовирусной терапии улучшает результаты лечения за счет иммуномодулирующих свойств.

В России в 1996 г. С.В. Федорченко провел исследование эффективности и переносимости ИФН- γ в сочетании с ИФН-альфа при лечении хронической дельта-инфекции [7]. Автор отметил, что больные переносили сочетанную терапию тяжелее, чем стандартную монотерапию ИФН-альфа.

Musch E., et al. [8] привел результаты клинических испытаний (II фаза) комбинированной схемы лейко-

В помощь лечащему врачу и провизору

цитарного ИФН-бета и рекомбинантного ИФН-γ в лечении хронического гепатита В. Общий курс терапии составил 4 недели и по эффективности был сопоставим со стандартным 6–12-месячным курсом ИФН-альфа.

Исследованиями последних лет установлена также существенная роль ИФН-γ в развитии противотуберкулезного иммунитета. В экспериментах на knockout животных показано, что отсутствие гена ИФН-γ приводит к резкому падению способности бороться с туберкулезной инфекцией (Александрова А.Е., Заболотных Н.В., Антоненкова Е.В. и соав., 1997).

В работе Т.В. Сологуб и др. [9] показана высокая эффективность сочетанного использования ИФН-γ в дозе 500 тыс. МЕ и ИФН-альфа в дозе 3 млн МЕ через день в течение 8 недель у больных ВИЧ-инфекцией в сочетании с туберкулезом легких и гепатитом С. К концу терапии в 84% случаев подтверждено абацилирование. У больных с уровнем CD4 более 350 кл/мкл отмечалось повышение уровня Т-лимфоцитов с рецептором CD4 на 19,3%, а также снижение вирусной нагрузки. Пациенты, не имеющие иммунологического резерва, на терапию не ответили. Авторы делают вывод о целесообразности использования ИФН-γ и ИФН-альфа в комплексной терапии больных сочетанной формой ВИЧ/СПИД-инфекции, туберкулезом легких и гепатитом С.

Среди семейства интерферонов именно ИФН-γ наиболее важен в плане использования его для лечения и профилактики вирусных инфекций, вызванных вирусом гриппа, в том числе птичьего происхождения [1, 8]. В бюллетене по птичьему гриппу (Avian Flu Update Bulletin Board – Learn the Latest on the Avian Flu., p.7) [11] даны рекомендации по применению ИФН-γ как наиболее активного в отношении особо опасных вирусных инфекций, при которых развиваются состояния, квалифицируемые как острый иммунодефицит.

Работ, посвященных профилактическому или лечебному действию препаратов ИФН-γ при гриппе и других ОРВИ у людей, обнаружить не удалось. Однако при экспериментальной гриппозной инфекции (на животных) была продемонстрирована его протективная активность [6]. Tomoda T., et al. [12], изучая влияние живой гриппозной интраназальной вакцины на факторы местного иммунитета, пришел к выводу о важной роли ИФН-γ в защите от заболевания гриппом и другими ОРВИ. При этом уровень ИФН-γ не зависел от уровня специфических антител класса IgA. Авторы отметили важную профилактическую роль ИФН-γ в местном иммунитете при гриппе.

Единственным лекарственным препаратом ИФН-γ, зарегистрированным на территории России, является препарат "Ингарон" (интерферон-гамма человеческий рекомбинантный). Препарат получен микробиологическим синтезом в рекомбинантном штамме *Escherichia coli* и очищен колоночной хроматографией. Лекарственная форма: лиофилизат для приготовления раствора и для

интраназального введения. Активное вещество: интерферон-гамма человеческий рекомбинантный – не менее 100 000 МЕ для интраназального использования. "Ингарон" обладает противовирусной активностью против вирусов ОРВИ и гриппа, включая птичий. Содержимое флакона растворяют в 5,0 мл воды для инъекций. При первых признаках заболевания гриппом или гриппом птичьего происхождения закапывают по 2 капли в каждый носовой ход после туалета носовых ходов 5 раз в день. Кроме того, существует форма для подкожного и внутривенного введения препарата.

На кафедре инфекционных болезней СПбГМА им. И.И. Мечникова проведены исследования по изучению эффективности и безопасности препарата "Ингарон" у больных хроническим гепатитом С. Авторы исследования делают вывод о высокой эффективности комбинированной терапии, превышающей таковую при назначении стандартных ИФН-альфа и рибавирина.

По результатам испытаний, проведенных в НИИ гриппа РАМН, было показано, что препарат "Ингарон" проявляет выраженную противовирусную активность в отношении различных штаммов вируса гриппа, в том числе и вирусов гриппа птиц, в ряде случаев значительно превосходящую по активности эталонный противовирусный препарат ремантадин.

В настоящее время на базе ГУ НИИ гриппа близки к завершению исследования по применению "Ингарона" в комплексной терапии и профилактике острых респираторных инфекций и гриппа.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ершов Ф.И., Киселев О.И. Интерфероны и их индукторы (от молекул до лекарств). 2005. Москва, Изд. «Гэотар-Медиа», 356 стр.
2. Costa-Pereira A.P., Williams T.M., Strobl B., et al. The antiviral response to gamma interferon. 2002, J of Virology, Vol 76, # 18, P 9060–9068.
3. Lane H.C., Davey R.T. Jr., Sherwin S.A., Masur H., Rook A.H., Manischewitz J.F., Quinnan G.V., Smith P.D., Easter M.E., Fauci A.S. A phase I trial of recombinant human interferon-gamma in patients with Kaposi's sarcoma and the acquired immunodeficiency syndrome (AIDS). // J Clin Immunol. - 1989. - Vol. 9(4). - P. 351–361.
4. Heagy W., Groopman J., Schindler J., Finberg R. Use of IFN-gamma in patients with AIDS. // J Acquir Immune Defic Syndr. - 1990. - Vol. 3(6). - P. 584–590.
5. Федорченко С.В. Комбинированная терапия рекомбинантным α2- и γ-интерфероном больных с хронической H дельта-вирусной инфекцией // Клиническая медицина. - 1996. - № 2. - С. 35–37.
6. Katayama K., Kasahara A., Sasaki Y., Kashiwagi T., Naito M., Masuzawa M., Katoh M., Yoshihara H., Kamada T., Mukuda T., Hijioka T., Hori M., Hayashi N. Immunological response to interferon-gamma priming prior to interferon-alpha treatment in refractory chronic hepatitis C in relation to viral clearance. // J Viral Hepat. - 2001. - Vol. 8(3). - P. 180–185.
7. Musch E., Hogemann B., Gerritzen A., Fischer H.P., Wiese M., Kruijs W., Malek M., Gugler R., Schmidt G., Huchzermeyer H., Gerlach U., Dengler H.J., Sauerbruch T. Phase II clinical trial of combined natural interferon-beta plus recombinant interferon-gamma treatment of chronic hepatitis B. // Hepatogastroenterology. - 1998. - Vol. 45(24). - P. 2282–2294.
8. Сологуб Т.В., Иванов А.К., И. Йола. Использование интерферонов и их индукторов в терапии ВИЧ-инфекции. Конгресс инфекционистов, Вашингтон, 2005.
9. Грипп птиц: происхождение инфекционных биокатастроф (сборник статей под ред. Президента РАМН, академика В.И. Покровского). Санкт-Петербург, Изд. «Росток», 2005. стр. 123–126.
10. Avian Flu Update Bulletin Board – Learn the Latest on the Avian Flu., p.7 - <http://www.healthyealthyandwiseshow.com/Avian%20Flu.htm>
11. Gallin IJ, Farber JM, Holland SM, Nutman TB. Interferon-γ in the management of infection diseases, 1995, Annals of Internal Medicine, - Vol. 123, # 3, - P. 216–224.
12. Tomoda T., Morita H., Kurashige T., Maassab H.F. Prevention of influenza by the intranasal administration of cold-recombinant, live-attenuated influenza virus vaccine: importance of interferon-gamma production and local IgA response // Vaccine. - 1995. - Vol. 13 (2). - P. 185–190.