

О.С. Няньковська², д-р мед. наук, професор, **С.Л. Няньковський¹**, д-р мед. наук, професор, завідувач кафедри, **М.С. Яцула¹**, доцент, **М.І. Городиловська¹**, канд. мед. наук

¹ кафедра педіатрії № 1,

² кафедра педіатрії та неонатології факультету післядипломної освіти

Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького



Д-р мед. наук, професор
О.С. Няньковська



Д-р мед. наук, професор
С.Л. Няньковський

Значення інтерферону в боротьбі з COVID-19

У грудні 2019 р. в Ухані, Китай, було зареєстровано спалах пневмонії в результаті зараження новим коронавірусом (CoV) важкого гострого респіраторного синдрому – SARS-CoV-2. Це новий β -коронавірус, що має оболонку філогенетично схожу на SARS-CoV [1]. На відміну від коронавірусів HCoV-229E, HCoV-OC43, HCoV-NL63 та HCoV-NKU, які є патогенними для людини та асоціюються зі слабкими клінічними симптомами, SARS-CoV-2 нагадує як SARS-CoV, так і респіраторний синдром Близького Сходу (MERS), які можуть спричиняти важкі захворювання. Важливою відмінністю є те, що CoV, які уражають верхні дихальні шляхи, як правило, спричиняють легке захворювання, тоді як CoV, що уражають як верхні, так і нижні дихальні шляхи (наприклад, SARS-CoV-2), можуть спричинювати важче захворювання [2].

Не існує специфічного патогномонічного симптому на ранній стадії зараження COVID-19. Інфіковані особи можуть скаржитися на слабкість, кашель, лихоманку або не мати жодних скарг і симптомів, та все ж вони вже є заразними. Точність ранньої діагностики на основі аналізу нуклеїнової кислоти може сягати 97%. Експіраторна задишка виникає на пізніх стадіях зараження, а респіраторний дистрес-синдром, гостра недостатність кровообігу або ниркова недостатність – у важких випадках.

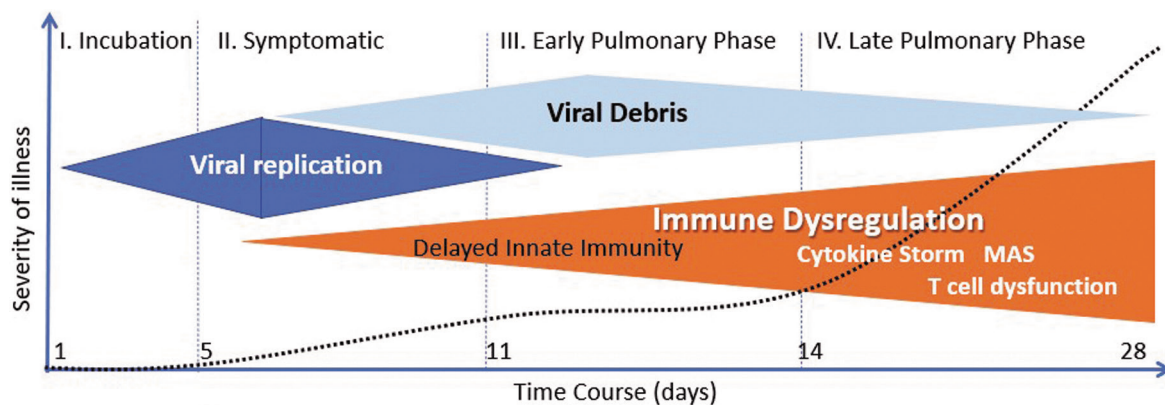
Ефективного терапевтичного протоколу для цього захворювання немає. Сучасні методи лікування є емпіричними,

заснованими на симптомах і полягають у респіраторній підтримці, прийомі антибіотиків і противірусних препаратів, доповнених інфузією імуноглобуліну, гормональними засобами тощо (рис. 1) [3–5].

SARS-CoV-2 переважно передається через дихальні шляхи під час безпосереднього контакту. Повітряна та контактна ізоляція мають вирішальне значення для зменшення поширення вірусу. Саме тому пацієнтів з COVID-19 та інфікованих SARS-CoV-2 слід ізолювати в окремій кімнаті з постійною циркуляцією та дезінфекцією повітря і предметів навколишнього середовища [5]. Маска (N95) може на 95% заблокувати потрапляння вірусу в дихальні шляхи, а суворі гігієна рук може запобігти передачі вірусу контактним шляхом [6].

Нещодавно був розроблений фактично перший чіткий протокол профілактики та лікування COVID-19 залежно від важкості стану пацієнта – EVMS Critical Care COVID-19 Management Protocol. Саме в ньому є дані щодо термінів призначення різних видів діагностичних тестів та лікування (рис. 2, 3) [7].

Клінічний спектр COVID-19 варіює від безсимптомної інфекції до важких гострих респіраторних захворювань і смерті [8]. Існує нагальна потреба в противірусних препаратах для ефективного лікування цього захворювання. Завдяки своїм противірусним властивостям і відомим механізмам дії інтерферони I типу (IFN- α/β) можуть бути препаратами вибору серед противірусних засобів широкого спектра під час глобальних спалахів вірусних інфекцій [9].



Ground-glass infiltrates	+		++		+++		++++	
Clinical Symptoms	Fever, malaise, cough, headache, diarrhea		SOB – Mild hypoxia ≤4 L/min N/C & aSat < 94%		Progressive hypoxia			
Treatment approach	Antiviral Rx		Anti-inflammatory Rx					
Potential therapies	? Ivermectin		Methylprednisolone 40mg q 12 inc. to 80 mg q 12 if reqd.					
	? Interferon-α		Enoxaparin 60 mg/day		Enoxaparin 1mg/kg s/c q 12			
	Remdesivir (IV)							
	Vitamin C 500mg PO BID		Vit C 500-1000 mg PO q 6		Vitamin C 3g IV q 6			

Рис. 1. Перебіг COVID-19 і загальний підхід до лікування [7]

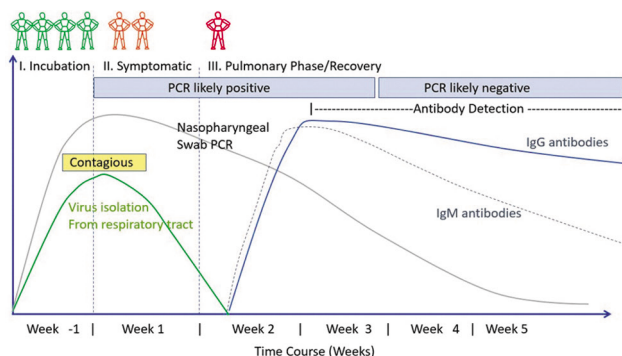


Рис. 2. Час проведення лабораторних досліджень на COVID-19

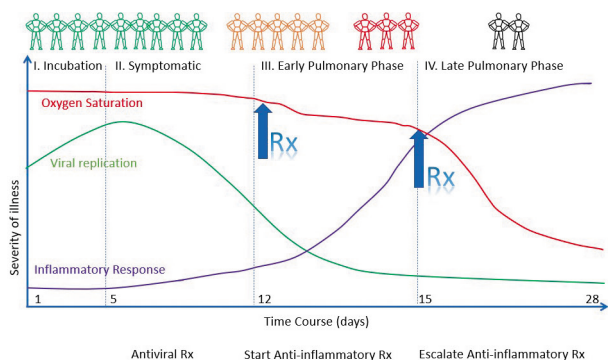


Рис. 3. Диференційований підхід до вибору лікувальної тактики залежно від стадії COVID-19

У недавньому клінічному дослідженні були надані докази того, що лікування IFN-α2b прискорювало вірусний кліренс дихальних шляхів і знижувало рівні запальних біомаркерів – інтерлейкіну-6 (IL-6) і С-реактивного білка (CRP) – у випадках COVID-19 [2]. Під час попередніх епідемій,

спричинених CoV (у 2002 р. – SARS-CoV і в 2012 р. – MERS-CoV), було надано докази того, що CoV кодують у своєму геномі фактори, що блокують вироблення IFN, у тому числі запобігають активації MyD88, пов'язаного з синтезом IFN і STAT1 (Signal transducer and activator of transcription 1, бере участь у позитивній регуляції генів за сигналами IFN) [9]. Важливо, що під час обох спалахів були наведені докази протівірусних ефектів IFN I типу, що свідчить про те, що його застосування може нівелювати інгібуючу дію CoV [10, 11].

Настанови, видані експертною комісією ВООЗ, визначили IFN-α2b як потенційний протівірусний засіб для лікування та профілактики COVID-19 [12]. На початку спалаху Китайський уряд рекомендував використовувати IFN-α для лікування COVID-19 [13]. Кілька клінічних досліджень, що оцінюють ефективність IFN-α2b для лікування COVID-19, зареєстровано на сайті clinicaltrials.gov [14].

У EVMS Critical Care COVID-19 Management Protocol є рекомендації щодо застосування IFN при різних клінічних ситуаціях. Відповідно до цього протоколу, з метою профілактики COVID-19 рекомендується IFN-α у вигляді назального спрею для медичних працівників і хворих на COVID-19, які лікуються вдома. Також рекомендовано введення IFN-α/β підшкірно, у вигляді назального спрею або інгаляцій госпіталізованим пацієнтам з неважким перебігом хвороби [7].

Інтерферони (лат.: *interferona*; *inter* – між + *ferens* – переносник) – клас низькомолекулярних глікопротеїнів, що виділяються клітинами організмів більшості хребетних тварин у відповідь на вторгнення чужорідних агентів, таких як віруси, деякі інші паразити та ракові білки. Завдяки IFN клітини стають несприйнятливими до цих агентів [15].

За типом IFN-рецепторів, через які вони передають свої сигнали, їх поділяють на три типи: IFN I, II та III.

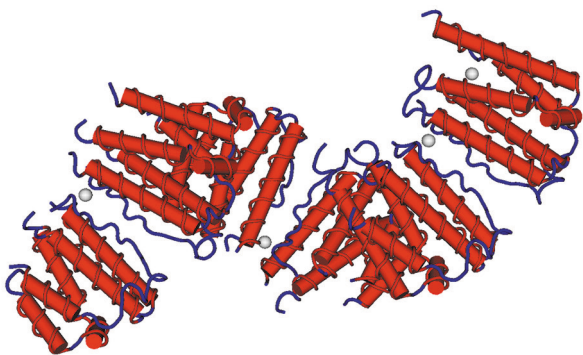


Рис. 4. Людський IFN- α

Саме IFN I типу утворюються тоді, коли організм розпізнає потрапляння вірусу. Вони продукуються моноцитами і фібробластами. Окремі підтипи можуть бути отримані шляхом експресії генів людини. Коли IFN I потрапляє до збудника, він активує молекули, які запобігають утворенню та подвоєнню РНК і ДНК збудника. До IFN- α (лейкоцитарного) належить кілька видів білків з молекулярною масою 16–21 кДа (рис. 4) [15].

Найбільш вивченою властивістю IFN є його здатність запобігати розмноженню вірусів. Він утворюється в клітинах ссавців і птахів у разі потрапляння в організм інфекції. IFN – це активний противірусний агент, характерний для більшості типів клітин, і діє певною мірою проти більшості вірусів.

Фізіологічна реакція на вірусну інфекцію, як правило, ініціюється на клітинному рівні після реплікації [16]. Після потрапляння вірусу заражена клітина виявляє наявність реплікації вірусу за допомогою будь-якого з патернорозпізнавальних рецепторів (PRR, pattern recognition receptors) [17]. Ці рецептори служать вартовими для різноманітних мікроорганізмів як усередині, так і ззовні клітини, залучаючи різні структури, які розподіляються між різними патогенами. У разі зараження вірусом виявлення клітиною реплікації значною мірою опосередковується групою внутрішньоклітинних PRR, які вловлюють абераційні структури РНК, що зазвичай утворюються під час реплікації вірусу [17].

Залучення вірусоспецифічних структур РНК завершується олігомеризацією цих рецепторів та активацією факторів транскрипції, особливо факторів регулятора інтерферону (IRF) та ядерного фактора κB (NF- κB) [18]. Транскрипційна активація IRF і NF- κB призводить до запуску двох антивірусних програм. Перша – залучення клітинних противірусних захисних сил, що опосередковується транскрипційною індукцією IFN I і III типу з наступною активацією IFN-стимульованих генів (ISGs) [19]. Друга противірусна реакція полягає в залученні та координації певних субпопуляцій лейкоцитів, що реалізується переважно у вигляді секреції хемокинів [20, 21]. Ця потужна противірусна система чинить селективний тиск на віруси та призвела до еволюції незліченних контрзаходів проти вірусів [22].

IFN не виявляє пряму противірусну дію, але призводить до таких змін у клітині, які запобігають розмноженню вірусу. Утворення IFN можуть стимулювати не лише інтактні віруси, а й різні інші агенти, наприклад, деякі інактивовані віруси, дволанцюгові молекули РНК, синтетичні дволанцюгові олігонуклеотиди і бактеріальні ендотоксини. Біологічна активність інтерферону дуже висока.

Існує ще один шлях активації IFN. IFN запускає транскрипцію гена 2',5'-олігоаденілат-синтетази, який активує рибонуклеазу L, здатну розщеплювати вірусні РНК і мРНК. Крім того, рибонуклеаза L активує синтез ферменту протеїнкінази, яка блокує ініціацію трансляції, внаслідок чого припиняється трансляція вірусної і клітинної мРНК. Руйнуючи вірусну мРНК та блокуючи ініціацію трансляції, IFN виявляє противірусну дію проти будь-якого вірусного геному [15].

IFN, що зараз виробляють фармацевтичні компанії, умовно поділяють за типом активного компонента на IFN- α , IFN- β , IFN- γ , а за способом виготовлення – на природні (препарати I покоління) та рекомбінантні (препарати II покоління).

Перші природні IFN медичного призначення були отримані практично відразу ж після відкриття А. Айзекса та Ж. Лінденмана. Вже в 1961 р. було проведено перше клінічне дослідження з використанням препарату природного IFN, одержаного в лабораторії фірми Wellcome Ltd. Звичайно, перші препарати природних IFN не вирізнялись високою противірусною активністю та рівнем стандартизації. До того ж на початку 60-х років природні IFN одержували з лейкоцитів донорської крові. Сьогодні природні IFN- α , як правило, отримують шляхом інфікування вірусами лімфобластоїдних клітин людини або лейкоцитів крові донорів. Для продукції природних IFN- β використовують суперіндукцію культур фібробластів за допомогою синтетичних індукторів. Застосовують також методи, що підвищують вихід природних IFN, покращують ефективність очищення та концентрування кінцевого продукту.

Проте останніми роками все більше уваги приділяють рекомбінантним препаратам, розробленим за допомогою генно-інженерних технологій (наприклад, з використанням гена IFN- $\alpha 2\text{b}$ людини та *Escherichia coli* як продуцента). Відзначається стрімке розширення масштабів їх використання при скороченні виробництва природних IFN, що значною мірою обумовлено дефіцитом і високою вартістю сировини (донорська кров) для їх виробництва.

Крім рекомбінантних випускають консенсусні IFN. Ці препарати являють собою нові задані комбінації амінокислотних послідовностей відомих субтипів IFN- α . Такі консенсусні IFN можуть бути ефективнішими, ніж рекомбінантні. Новими є препарати пролонгованої дії з покращеними фармакокінетичними властивостями, що досягається шляхом приєднання до молекули IFN ланцюга інертного полімеру, а саме поліетиленгліколю з молекулярною масою 12 або 40 кДа (пегільовані IFN). Такі препарати характеризуються принципово новими параметрами фармакокінетики та фармакодинаміки, що дає змогу підтримувати відносно сталу концентрацію IFN в організмі впродовж усього проміжку часу між послідовними введеннями препарату, що здійснюються підшкірно приблизно один раз на тиждень [23].

У Китаї було проведено дослідження, в якому визначали ефективність застосування IFN- $\alpha 2\text{b}$ при COVID-19 [2]. Особи з підозрою на COVID-19 були госпіталізовані на основі первинних симптомів, таких як лихоманка, озноб, кашель, біль у горлі, головний біль, виділення з носа, міалгія, втомлюваність, задишка та/або діарея. На розсуд лікуючого лікаря в лабораторно підтверджених випадках COVID-19 призначали

противірусну терапію: IFN- α 2b (5 мМО/мл) – n = 7; ARB (арбідолу гідрохлорид; Jiangsu Simcere Pharm. Co., таблетки, що диспергуються, по 100 мг) – n = 24; або комбінацію IFN- α 2b та ARB – n = 46.

Відповідно до чинних на той час у лікарні практичних рекомендацій 5 мМО IFN- α 2b (1 мл) додавали до 2 мл стерильної води та вводили у вигляді аерозолу за допомогою небулайзера та маски. Призначення IFN- α 2b було дворазовим, тобто 10 мМО/день. ARB призначали по 200 мг (2 таблетки) тричі на добу, тобто 600 мг/добу.

Зразки мазка з горла перевіряли методом полімеразної ланцюгової реакції в реальному часі (RT-PCR) на SARS-CoV-2. Використовуваний лабораторний аналіз на SARS-CoV-2 базувався на рекомендаціях Центрів з контролю та профілактики захворювань США (CDC) [17]. Повний аналіз крові та біохімічні дослідження сироватки оцінювали відповідно до звичайних клінічних лабораторних процедур лікарні.

Вірусний кліренс визначали в разі 2 негативних тестів PCR підряд з інтервалом принаймні 24 год. Оцінюючи перебіг захворювання від дня появи симптомів (D0) до першої негативної (–) PCR, було виявлено значну різницю у швидкості очищення організму від вірусу у групах лікування. Зокрема, аналіз результатів показав, що лікування IFN- α 2b, як самостійно, так і в поєднанні з ARB, прискорює вірусний кліренс порівняно з лікуванням лише ARB. Середня тривалість перебування вірусу в організмі становила 27,9 дня для пацієнтів, які отримували лише ARB, 21,1 дня – для тих, хто отримував лише IFN, та 20,3 дня – для тих, хто отримував IFN + ARB (від початку симптомів).

Враховуючи неоднорідність схем лікування, обраховували час до вірусного кліренсу для всіх випадків лікування IFN (об'єднали групу IFN з групою IFN + ARB, n = 53) і тих, хто отримував лише ARB (n = 24). Дані, наведені на рисунку 5, демонструють статистично значуще прискорення вірусного кліренсу верхніх дихальних шляхів у пацієнтів, які отримували IFN- α 2b (20,4 доби, p = 0,002). Тобто лікування IFN прискорило кліренс вірусу на ~7 днів.

Досліджували також рівні цитокінів у крові (IL-2, IL-4, IL-10, IFN- γ , IL-6, фактора некрозу пухлини- α (TNF- α) та біомаркерів запалення: CRP і прокальцитоніну (PCT). Рівні PCT, IL-2, IL-4, IL-10, IFN- γ та TNF- α залишалися в межах норми впродовж усього перебігу захворювання, незалежно від групи лікування. Значна різниця виявлена в рівнях IL-6 і CRP.

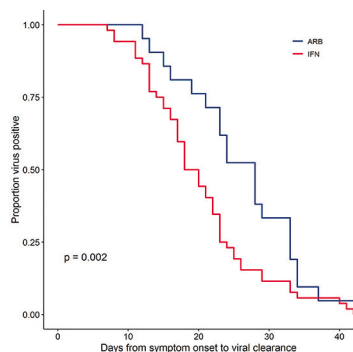


Рис. 5. Кліренс дихальних шляхів модифікованої групи IFN- α 2b та ARB

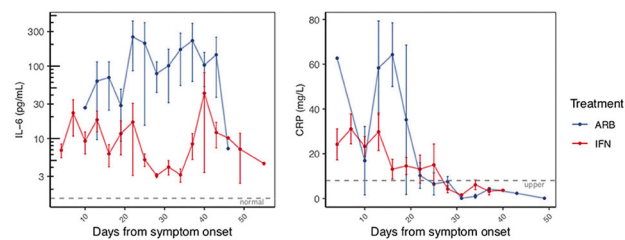


Рис. 6. Рівні маркерів запалення модифікованих груп IFN- α 2b та ARB

Упродовж усього захворювання до його розрешення рівень IL-6 залишався низьким у всіх пацієнтів, які отримували IFN, а в тих, хто отримував ARB (без IFN), спостерігалось значне підвищення рівня IL-6 (рис. 6). Схожа ситуація спостерігалась і з CRP.

На основі цього дослідження можна зробити такі висновки. Терапія IFN- α 2b скорочувала тривалість перебування SARS-CoV-2 в організмі. Зниження рівнів маркерів гострого запалення, таких як CRP та IL-6, корелювало з коротшим виділенням вірусу. IFN- α 2b діє через функціональний ланцюг причинно-наслідкових зв'язків, де вірус-індуковане запалення є патофізіологічним фактором. У сукупності це підтверджує правомірність застосування IFN- α 2b у терапії COVID-19.

У ретроспективному когортному дослідженні 77 дорослих з помірнотяжким перебігом COVID-19 у Китаї виявляли ефективність IFN- α 2b. Учасники отримували IFN- α 2b через небулайзер, IFN- α 2b через небулайзер разом з уміфеновіром або лише уміфеновір. Кліренс верхніх дихальних шляхів від вірусу та зменшення системного запалення були швидшими у групах, які отримували IFN- α 2b, аніж у групі, що приймала лише уміфеновір. Однак результати цього дослідження важко інтерпретувати, оскільки учасники з групи IFN- α 2b з уміфеновіром були значно молодшими, ніж учасники групи лише уміфеновіру (середній вік у групі IFN- α 2b з уміфеновіром становив 40 років проти 65 років у групі лише уміфеновіру), та мали на початку дослідження менше супутніх захворювань (15% проти 54% відповідно) [25].

На Кубі було проведено багатоцентрове проспективне дослідження, в якому взяли участь всі пацієнти з підтвердженою SARS-CoV-2-інфекцією впродовж перших 33 днів епідемії в країні, з 11 березня по 14 квітня 2020 р. SARS-CoV-2 було підтверджено на основі виявлення вірусу методом RT-PCR [26].

Пацієнти з підтвердженою SARS-CoV-2-інфекцією, які дали інформовану згоду та не мали протипоказань для лікування IFN, описаних в інформаційному паспорті препарату, отримували терапію, схвалену кубинським протоколом з COVID-19, а саме поєднання протівірусних препаратів і внутрішньом'язового введення рекомбінантного IFN- α 2b людини. 761 пацієнт (93,4%) отримував лікування у вигляді комбінації пероральних протівірусних препаратів (лопінавір/ритонавір (LPV/RTV) і хлорохін) та внутрішньом'язового введення IFN- α 2b тричі на тиждень впродовж 2 тиж. 53 пацієнти отримували лікування згідно із затвердженим протоколом лікування COVID-19 без застосування IFN- α 2b. Використовували LPV/RTV 250 мг, по 1 капсулі двічі на добу впродовж 30 днів, і хлорохін 150 мг, по 1 таблетці двічі на добу впродовж 10 днів. IFN- α 2b вводили внутрішньом'язово 3000 000 МО тричі на тиждень впродовж 2 тиж.

Для лікування педіатричних випадків дози препаратів були скориговані з урахуванням віку та маси або площі поверхні тіла (IFN: 100000 МО/кг). Пацієнти з протипоказаннями або ті, хто відмовився від лікування IFN- α 2b, отримували лише LPV/RTV і хлорохін. У тих випадках, коли хвороба прогресувала або стан був важким/критичним (потребував лікування у відділенні інтенсивної терапії), лікування IFN- α 2b припиняли.

Як видно з таблиці 1, пацієнти, які не отримували IFN, були старшими та з більшою частотою супутніх захворювань (56,6% проти 3,2%), таких як високий кров'яний тиск, ішемічна хвороба серця та цукровий діабет. 14 квітня стаціонарне лікування отримували 639 (78,5%) пацієнтів (сюди ж належали пацієнти з ще не відомим результатом). Серед осіб з відомими результатами (табл. 2) найбільша частка тих, хто виявився PCR (-), була з групи, що отримувала IFN- α 2b (95,4% проти 26,1%, $p < 0,01$).

На граничну дату (14 квітня 2020 р.) загальна летальність на Кубі становила 2,95% (MINSAP 2020). Летальність серед пацієнтів з групи IFN- α 2b (+) становила 0,92 ($p < 0,01$). Ці показники були нижчими, аніж ті, що повідомляли ВООЗ того ж дня (ВООЗ 2020b) [20] = 6,34%. Клінічна, рентгенологічна та вірусологічна оцінки показали, що пацієнтів з несприятливим результатом захворювання (наявність клінічних/легеневих симптомів і/або виділення вірусу) було більше у групі, яка не отримувала IFN.

Таким чином, результати цього дослідження свідчать про ефективність IFN- α 2b як противірусного засобу для лікування SARS-CoV-2 і вказують на те, що його використання може сприяти одужанню від COVID-19.

На Кубі проводили ще одне дослідження, яке повторно оцінювало внесок IFN- α 2b у лікування COVID-19 упродовж 98 днів епідемії в період з 11 березня по 17 червня 2020 р. [28]. Отже, було проведено

проспективне дослідження для моніторингу терапевтичного ефекту IFN- α 2b, що використовується в національному протоколі лікування COVID-19 на Кубі. Взяли участь пацієнти з позитивними результатами RT-PCR, які дали інформовану згоду та не мали протипоказань для лікування IFN.

Пацієнти отримували терапію відповідно до кубинського протоколу COVID-19, а саме комбінацію пероральних противірусних препаратів (LPV/RTV і хлорохін) з внутрішньом'язовим або підшкірним введенням IFN- α 2b. З 11 березня до 17 червня у 2 295 пацієнтів на Кубі було підтверджено зараження SARS-CoV-2; 2 165 – проліковано IFN- α 2b, а 130 – отримали лікування згідно з протоколом без IFN. Частка повністю вилікованих пацієнтів була вищою у групі, що отримувала IFN- α 2b, порівняно з групою, яка його не отримувала. За даними дослідників, лікування IFN- α 2b зменшує ймовірність потреби в інтенсивній терапії та збільшує ступінь виживання хворих. Тобто це дослідження підтверджує попередні результати терапевтичної ефективності IFN- α 2b при SARS-CoV-2-інфекції.

Ключами до профілактики та контролю COVID-19 є контроль за джерелами інфекції, переривання шляху передачі та захист сприйнятливих груп населення [29]. У Китаї проводилось дослідження з метою вивчення ефективності назальних крапель рекомбінантного людського IFN- α для профілактики COVID-19 серед медичних працівників [6]. Усього в дослідженні взяли участь 2 944 медичні працівники, які були розподілені в групи низького або високого ризику залежно від того, чи вони безпосередньо контактували з пацієнтами з COVID-19. Учасники групи з низьким ризиком отримували назальні краплі rhIFN- α (2–3 краплі в кожному ніздрю 4 рази на добу) впродовж 28 днів із захистом першого рівня; ті, хто входив до групи високого ризику, отримували назальні краплі rhIFN- α у поєднанні з тимозином- α 1 (1,6 мг, підшкірна ін'єкція 1 раз на тиждень) разом із захистом другого або третього рівня.

Серед 2 944 досліджуваних 2 415 були включені до групи низького ризику, у тому числі 997 лікарів і 1 418 медсестер, середній вік яких становив 37,38 і 33,56 року відповідно. До групи високого ризику було включено 529 медичних працівників, у тому числі 122 лікарів та 407 медсестер, середній вік яких становив 35,24 і 32,16 року відповідно. Результати порівнювали з новими випадками COVID-19 серед медичного персоналу провінції Хубей (у тому числі Ухань) за той самий період.

Захворюваність на COVID-19 упродовж цих 28 днів дорівнювала нулю як у групі високого, так і низького ризику. Для контролю в період з 21 січня по 23 лютого 2020 р. спостерігали 2 035 нових випадків COVID-19 серед медичного персоналу тієї ж області (провінція Хубей). Отримані результати показали, що назальні краплі rhIFN- α можуть ефективно запобігати COVID-19 серед медичного персоналу. Також вони вказують на те, що назальні краплі rhIFN- α потенційно обіцяють захистити сприйнятливих здорових людей під час пандемії COVID-19.

Факти свідчать, що кожен тип IFN може відігравати важливу роль у захисті організму хазяїна. Нещодавнє дослідження на основі даних scRNA-seq виявило, що келихоподібні та миготливі клітини носа експресують ангіотензин-перетворювальний

Таблиця 1. Клінічні характеристики когорти пацієнтів

	IFN- α 2b (+) n = 761	IFN- α 2b (-) n = 53	p
Середній вік, роки	42.9 (2–96)	66.9 (1–101)	$p < 0,01$
Чоловіки	380 (49.9%)	27 (50.9%)	1,0
Жінки	381 (50.1%)	26 (49.1%)	1,0
Відділення інтенсивної терапії	42 (5.5%)	40 (75.5%)	$< 10^{-5}$
Коморбідність	24 (3.2%)	30 (56.6%)	$< 10^{-5}$

Таблиця 2. Ефективність лікування хворих COVID-19 у досліджуваних групах

Відомий результат n = 175	IFN- α 2b (+) n = 152	IFN- α 2b (-) n = 23	p
Виписано	145 (95,4%)	17 (32,1%)	$< 0,01$
Смертність	7 (0,9%)	27 (50,9%)	$< 0,01$
Смертність для важких/критичних випадків	7 (21,9%)	17 (48,6%)	$< 0,05$
Вік померлих	69,3 (49–91)	68,8 (38–101)	0,92

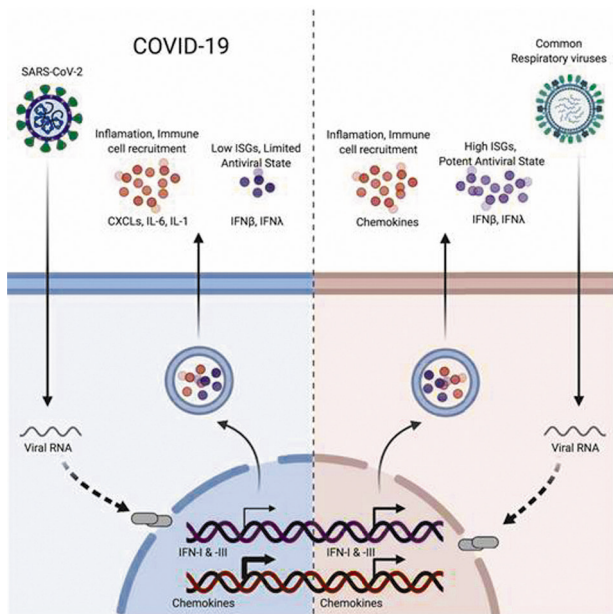


Рис. 7. Різниця у механізмах дії SARS-CoV-2 та інших респіраторних вірусів на регуляцію IFN-стимульованих генів [31]

фермент 2 (ACE2) – рецептор інвазії SARS-CoV-2, а також вірусну протеазу TMPRSS2, що вказує на те, що ці клітини є початковими місцями інвазії та можуть бути резервуаром вірусу для передачі захворювання [30]. В іншій статті було показано, що IFN- α 2 та IFN- γ керують експресією ACE2 в клітинах носового епітелію людини. Відмічено різке зменшення реплікації вірусу після додавання IFN I типу *in vitro*, припускаючи, що SARS-CoV-2 може інгібувати наступну регуляцію ISG (рис. 7) [31].

Клінічна симптоматика SARS-CoV-1-інфекції, ймовірно, і SARS-CoV-2-інфекції, залежить від порушення регуляції імунної відповіді в пацієнтів і затримки експресії IFN-I [32–34]. На основі моделей на тваринах було встановлено, що SARS-CoV-1 індукує стійку цитокинову реакцію, яка, як правило, демонструє затримку продукції IFN-I, що завершується неправильним набором запальних популяцій моноцитів-макрофагів [32]. Ця динаміка відповідає і тому, що спостерігається в разі SARS-CoV-2-інфекції, оскільки у відповідь на інфекцію, ймовірно, виробляється низький рівень IFN-I і -III. З огляду на помірний рівень реплікації вірусів, який спостерігають *in vivo*, одним з пояснень низької експресії IFN може бути те, що невелика частина клітин є рефрактерною до антагоністичного впливу SARS-CoV-2, виробляючи достатню кількість IFN-I та/або IFN-III для активації імунних клітин та індукції ISG [31].

Таким чином, можна зробити висновок, що екзогенне додавання IFN I в клітини епітелію носа може запобігти інвазії та передачі вірусу шляхом створення високої локальної концентрації IFN, інгібуючи реплікацію вірусу та зменшуючи його резервування.

На ринку України вже багато років є препарат рекомбінантного людського IFN- α 2 100 000 МО/мл у формі назальних крапель і спрею – Назоферон. Його ефективність вивчалась у численних дослідженнях щодо лікування та профілактики різних респіраторних захворювань серед усіх категорій населення [35–42]. Він зарекомендував себе як ефективний і безпечний засіб,

який може використовуватись як педіатричними пацієнтами, так і вагітними жінками.

Список літератури

1. Genomic characterization and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding / R. Lu, X. Zhao, J. Li [et al.] Lancet. 2020. Vol. 395. P. 565–574. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30251-8.
2. Interferon- α 2b Treatment for COVID-19 / Q. Zhou, V. Chen, C. P. Shannon [et al.] Front. Immunol. 2020. Vol. 11. P. 1–6. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.01061>
3. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China / C. Huang, Y. Wang, X. Li X [et al.] Lancet. 2020. Vol. 395(10223). P. 497–506.
4. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in wuhan, china / D. Wang, B. Hu, C. Hu [et al.] JAMA. 2020. Vol. 323(11). P. 1061–1069.
5. Letter: Strategies for Prevention and Control of 2019 Novel Coronavirus Infection Among Medical Staff / X. Wang, M. J. Wang, X. B., Jiang [et al.] Neurosurgery. 2020. Vol. 87, Issue 1. P. E57–E62. <https://doi.org/10.1093/neuros/nyaa117>.
6. An experimental trial of recombinant human interferon alpha nasal drops to prevent COVID-19 in medical staff in an epidemic area / Z. Meng, T. Wang, L. Chen [et al.] medRxiv. 2020. DOI: 10.1101/2020.04.11.20061473.
7. EVMS Critical care COVID-19 management protocol.2020. https://www.evms.edu/media/evms_public/departments/internal_medicine/EVMS_Critical_Care_COVID-19_Protocol.pdf?fbclid=IwAR0HghHtO9ngm7TFKGe7BrRyE6B3VCK_fDI6Y9GZfmerEVTmqRC24ZAYoU.
8. Rothan H.A., Byrareddy S.N. The epidemiology and pathogenesis of coronavirus disease (COVID-19) outbreak. J Autoimmun. 2020. Vol. 109. P. 102433.
9. Wang B.X., Fish E.N. Global virus outbreaks: interferons as 1st responders. Semin Immunol. 2019. Vol. 43. P. 101300.
10. Interferon alphacon-1plus corticosteroids in severe acute respiratory syndrome / M. Loutfy, L.M. Blatt, K.A. Siminovitch [et al.] JAMA. 2003. Vol. 290. P. 3222–3228.
11. Interferon- β and mycophenolic acid are potent inhibitors of Middle East respiratory syndrome coronavirus in cell-based assays / B.J. Hart, J. Dyal, E. Postnikova [et al.] J Gen Virol. 2014. Vol. 95. P. 571–577.
12. World Health Organization. (2020a). Clinical management of severe acute respiratory infection when novel coronavirus (2019-nCoV) infection is suspected: interim guidance, 28 January 2020. World Health Organization. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/330893>.
13. Qiu T, Liang S, Dabrows M, Wang Y, Han R, Toumi M. 2020. Chinese Guidelines Related to Novel Coronavirus Pneumonia. Preprints 2020:2020040207 [Epub ahead of print]; DOI: 10.20944/preprints202004.0207.v1.
14. Belhadi D, Peiffer-Smadja N, Yazdanpanah Y, Mentre F, Laoue 'an C. 2020. A brief review of antiviral drugs evaluated in registered clinical trials for COVID-19. MedRxiv. [Epub ahead of print]; DOI: 10.1101/2020.03.18.20038190.
15. <https://uk.wikipedia.org/wiki/%D0%86%D0%BD%D1%82%D0%B5%D1%80%D1%84%D0%B5%D1%80%D0%BE%D0%BD%D0%B8>.
16. TenOver B.R. The Evolution of Antiviral Defense Systems. Cell Host Microbe. 2016. Vol. 19. P. 142–149.
17. Janeway C.A., Medzhitov R. Innate immune recognition. Annu. Rev. Immunol. 2002. Vol. 20. P. 197–216.
18. Hur S. Double-Stranded RNA Sensors and Modulators in Innate Immunity. Annu. Rev. Immunol. 2019. Vol. 37. P. 349–375.
19. Lazear H.M., Schoggins J.W., Diamond M.S. Shared and Distinct Functions of Type I and Type III Interferons. Immunity. 2019. Vol. 50. P. 907–923.
20. Proudfoot A.E. Chemokine receptors: multifaceted therapeutic targets. Nat. Rev. Immunol. 2002. Vol. 2. P. 106–115.
21. Sokol C.L., Luster A.D. The chemokine system in innate immunity. Cold Spring Harb. Perspect. Biol. 2015. Vol. 7. P. a016303.
22. Garcia-Sastre A. Ten Strategies of Interferon Evasion by Viruses. Cell Host Microbe. 2017. Vol. 22. P. 176–184.
23. Дзюблик І.В. Інтерферони: природа, механізми дії та клінічне застосування препаратів інтерферону. Здоров'я дитини. 2016. № 5 (73). С. 79–84. <http://dx.doi.org/10.22141/2224-0551.5.73.2016.78306>.
24. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/lab/rpcr-detection-instructions.html>
25. <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/immune-based-therapy/immunomodulators/interferons/>
26. Therapeutic Effectiveness of Interferon- α 2b Against COVID-19: The Cuban Experience / R. Pereda, D. Gonza 'lez, H. Blas Rivero [et al.] JOURNAL OF INTERFERON & CYTOKINE RESEARCH. 2020. Vol. 40, № 9. P. 438–442. DOI: 10.1089/jir.2020.0124
27. World Health Organization. (2020b). Coronavirus disease (COVID-2019) situation reports-85, 14 April. World Health Organization. <https://www.who.int/emergencies/diseases/novelcoronavirus-2019/situation-reports>.
28. Therapeutic effectiveness of interferon alpha 2b treatment for COVID-19 patient recovery / R. Pereda, D. Gonzalez, H.B. Rivero [et al.] / medRxiv. 2020. <https://doi.org/10.1101/2020.07.28.20157974>.
29. Air, Surface Environmental, and Personal Protective Equipment Contamination by Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) from a Symptomatic Patient / SWX Ong, Y.K. Tan, P.Y. Chia [et al.] JAMA. 2020. Vol. 23(16). P. 1610–1612. doi:10.1001/jama.2020.3227.
30. SARS-CoV-2 entry factors are highly expressed in nasal epithelial cells together with innate immune genes / W. Sungnak, N. Huang, C. Becavin [et al.] Nat Med. 2020. Vol. 26. P. 681–687. DOI: 10.1038/s41591-020-0868-6
31. Imbalanced host response to SARS-CoV-2 drives development of COVID-19 / B.-M. Daniel, N.-P. Benjamin, L. Wen-Chun [et al.] Cell. Vol. 181. P. 1036–1045. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.04.0261>.
32. Dysregulated Type I Interferon and Inflammatory Monocyte-Macrophage Responses Cause Lethal Pneumonia in SARS-CoV-Infected Mice / R. Channappanavar, A.R. Fehr, R. Vijay, [et al.] Cell Host Microbe. 2016. Vol. 19. P. 181–193.
33. Pathogenic influenza viruses and coronaviruses utilize similar and contrasting approaches to control interferon-stimulated gene responses / V.D. Menachery, A.J. Eisfeld, A. Schaffer [et al.] MBio. 2014. Vol. 5. P. e01174-e14.
34. Chemokine up-regulation in SARS-coronavirus-infected, monocyte-derived human dendritic cells / H.K. Law, C.Y. Cheung, H.Y. Ng [et al.] Blood. 2005. Vol. 106. P. 2366–2374.
35. Чернышева О.Е., Сорока Ю.А. Интерферонотерапия в лечении острых респираторных вирусных заболеваний у детей. Здоров'я дитини. 2011. № 6 (33). С. 41–45.
36. Абагуров А.Е., Агафонова Е.А. Интерферонотерапия острых респираторных вирусных инфекций у детей. Здоров'я дитини. 2017. № 3. С. 370–375.
37. Давидова Ю.В., Ліманська А.Ю. Безпека використання препаратів інтерферону в лікуванні ГРВІ у вагітних високого ризику. Перинатологія і педіатрія. 2016. № 1 (65). С. 27–32. doi 10.15574/PP.2016.65.27.
38. Оптимізація лікування острих респіраторних вірусних інфекцій у дітей / К.К. Орынбасарова, Л.С. Сагидуллина, Г.К. Ксетаева [и др.] Вестник КазНМУ. 2016. № 2. С. 61–64.
39. Беш Л.В. Оцінка ефективності препаратів інтерферону в лікуванні гострих респіраторних вірусних інфекцій у дітей, які часто хворіють. Здоров'я дитини. 2015. № 2(61). С. 32–36.
40. Крамарев С.О., Євтушенко В.В. Оцінка ефективності рекомбінантного інтерферону альфа для профілактики та лікування респіраторних вірусних інфекцій у дітей. Здоров'я України. 2009. № 10. С. 52–53.
41. Абагуров О.Е., Височина І.Л. Неспецифічна профілактика гострих респіраторних вірусних інфекцій у дітей. Современная педіатрія. 2012. № 8(48). С. 60–63.
42. Кузнецов С.В., Копейченко Т.С. Інтерферонотерапія гострих респіраторних вірусних інфекцій у дітей. Актуальная інфектологія. 2016. № 1 (10). С. 48–50.

РОЛЬ ИНТЕРФЕРОНА В БОРЬБЕ С COVID-19

С.Л. Няньковский, Е.С. Няньковская, М.С. Яцула, М.И. Городиловская

Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого

Резюме

Клинический спектр COVID-19 варьирует от бессимптомной инфекции до тяжелых острых респираторных заболеваний и смерти. Существует настоятельная потребность в противовирусных препаратах для эффективного лечения этого заболевания. Благодаря противовирусным свойствам и известным механизмам действия интерфероны типа I являются первыми кандидатами среди противовирусных препаратов широкого спектра при глобальных вспышках вирусных заболеваний. Интерферон- α/β уже включен в протоколы лечения COVID-19 в некоторых странах мира. В Украине с этой целью можно применять назальные капли или спрей рекомбинантного человеческого интерферона- $\alpha 2b$ – Назоферон.

Ключевые слова: SARS-CoV-2, COVID-19, интерферон, интерферон- $\alpha 2b$, Назоферон.

ROLE OF INTERFERONE TO COMBAT COVID-19

S.L. Nyankovsky, O.S. Nyankovska, M.S. Yatsula, M.I. Horodylovska

Danylo Halytsky Lviv National Medical University

Abstract

The clinical spectrum of COVID-19 varies from asymptomatic infection to severe acute respiratory illness and death. There is an urgent need for antiviral drugs to effectively treat this disease. Owing to their antiviral properties and known mechanisms of action, type I interferons present as candidate broad spectrum antivirals for global virus outbreaks. Interferon - α/β is already included in COVID-19 treatment protocols in some countries. Nasal drops or spray of recombinant human interferon- $\alpha 2b$ – Nazoferon – can be used for this purpose in Ukraine.

Key words: SARS-CoV-2, COVID-19, interferon, interferon- $\alpha 2b$, Nazoferon.