DOI 10.34883/PI.2021.24.5.006

Жильцов И.В.¹, Голубев С.А.², Брухнов А.В.², Шнипов А.С.²¹ Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет, Витебск, Беларусь² СООО «НАТИВИТА», Минск, БеларусьZhiltsov I.¹, Golubev S.², Brukhnov A.², Shnipov A.²¹ Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University, Vitebsk, Belarus² JLLC "NATIVITA", Minsk, Belarus

Доказательная база применения препаратов альфа-интерферонов при ОРВИ

Evidence Base for the Use of Alpha-Interferon Preparations for ARVI

Резюме

В настоящее время клиническая эффективность препаратов рекомбинантных альфа-интерферонов при острых респираторных вирусных инфекциях (ОРВИ) является предметом интенсивных дискуссий медицинских специалистов. Мы проанализировали опубликованные результаты и качество клинических исследований, посвященных оценке клинической эффективности и безопасности препаратов альфа-интерферонов для применения при ОРВИ, и в частности при COVID-19. Показано, что данные лекарственные средства, применяемые интраназально, могут быть эффективны в постконтактной профилактике ОРВИ (прежде всего риновирусной инфекции, в меньшей степени – других ОРВИ, включая сезонный грипп). Интраназальное применение ИФН-α2 также несколько облегчает течение случаев ОРВИ, развившихся на фоне подобной профилактики. Профилактическая и терапевтическая эффективность препаратов интерферонов при COVID-19 возможна, однако нуждается в дальнейшем подтверждении в клинических исследованиях. При этом местное применение препаратов ИФН-α2 для профилактики и лечения различных ОРВИ является достаточно безопасным.

Ключевые слова: рекомбинантный интерферон альфа, интраназальные лекарственные формы, ОРВИ, COVID-19, противовирусный эффект, эффективность, безопасность, рандомизированные контролируемые исследования.

Abstract

Currently, the clinical efficacy of recombinant alpha-interferon preparations in acute respiratory viral infections (ARVI) is a subject for intense discussion among medical specialists. We have analyzed the published results of clinical trials defined by satisfactory methodological quality and devoted to assessing the clinical efficacy and safety of alpha-interferon preparations for local administration in ARVI and, in particular, in COVID-19. It was showed that these drugs administered intranasally can be effective in post-exposure ARVI prevention (primarily the rhinovirus infection, to a lesser extent – other ARVI, including seasonal influenza). Besides, intranasal administration of IFN-α2 facilitates the course of ARVI cases following such prevention. The prophylactic and therapeutic efficacy of interferon preparations in COVID-19 is possible, but needs further confirmation in clinical trials. At the same time, the local use of IFN-α2 preparations for the prevention and treatment of ARVI is sufficiently safe for patients.

Keywords: recombinant interferon alpha, intranasal dosage forms, ARVI, COVID-19, antiviral effect, efficacy, safety, randomized controlled trials.

■ ВВЕДЕНИЕ

Интерфероны (ИФН) – группа сигнальных белков, принадлежащих к классу цитокинов, производимых и высвобождаемых клетками человека и животных в ответ на вторжение вирусов. Инфицированная вирусом клетка выделяет ИФН, заставляя соседние клетки повышать свою противовирусную защиту. Свое название ИФН получили из-за их способности «мешать» (англ. «interfere») репликации вирусов, защищая клетки от вирусных инфекций [1, 2].

ИФН также обладают другими функциями: активируют иммунные клетки, такие как натуральные киллеры (NK-клетки) и макрофаги; неспецифически повышают противовирусную защиту организма путем активации механизма презентации вирусных антигенов за счет повышения синтеза молекул главного комплекса гистосовместимости (МНС). Определенные симптомы инфекций, такие как лихорадка, мышечная боль и гриппоподобные явления, также вызваны выработкой ИФН и других подобных цитокинов [3].

У животных и человека идентифицировано более 20 различных генов ИФН и соответствующих им белков. Их делят на 3 класса: ИФН типа I, ИФН типа II и ИФН типа III. Все три класса важны для борьбы с вирусными инфекциями и для регуляции иммунной системы [3, 4].

Интерфероны типа I включают в себя ИФН- α , ИФН- β , ИФН- ϵ , ИФН- κ и ИФН- ω . ИФН типа I вырабатываются фибробластами и моноцитами, когда организм распознает вирус. После высвобождения ИФН типа I связываются со специфическим рецептором на клетках-мишенях, известным как рецептор ИФН- α/β , что приводит к синтезу белков, не позволяющих вирусу реплицировать свою РНК или ДНК. Различные препараты ИФН- α одобрены для лечения гепатитов В и С, а ИФН- β – для лечения рассеянного склероза [4, 5].

Интерферон типа II – ИФН- γ , известный также как иммунный интерферон. ИФН типа II высвобождаются цитотоксическими Т-клетками, Т-хелперами 1-го типа (Th1) и блокируют пролиферацию Т-хелперов 2-го типа (Th2). Это приводит к подавлению иммунного ответа, регулируемого Th2, и дальнейшей индукции иммунного ответа, опосредуемого Th1.

Интерфероны типа III – ИФН- $\lambda 1$, ИФН- $\lambda 2$ и ИФН- $\lambda 3$ – важны для разветвления защитной реакции организма при некоторых типах вирусных и грибковых инфекций.

Синтез ИФН I и III типов может быть индуцирован практически во всех типах клеток при распознавании компонентов вирусов их цитоплазматическими и эндосомными рецепторами, в частности – вирусных нуклеиновых кислот. Образование ИФН II типа индуцируется цитокинами, например интерлейкином (IL) 12, и происходит в клетках системы иммунитета, таких как Т-клетки и NK-клетки [4].

Лекарственные препараты ИФН- $\alpha 2$ обладают противовирусным и противоопухолевым действием. Аминокислотная последовательность ИФН- $\alpha 2$ была впервые описана в лаборатории Чарльза Вейсмана в Цюрихском университете в 1980 году. Позднее ИФН- $\alpha 2$ был успешно воспроизведен при помощи рекомбинантного штамма *E. coli*, полученного в той же лаборатории [6]. Промышленная технология производства ИФН- $\alpha 2$ была разработана компанией «Biogen». К настоящему времени

описано несколько альтернативных форм ИФН- $\alpha 2$, наиболее известными из них являются $\alpha 2a$ и $\alpha 2b$ [7].

Препараты ИФН- $\alpha 2$ были внедрены в клиническую практику по широкому кругу показаний: для лечения хронических вирусных гепатитов В и С, волосатоклеточного лейкоза, болезни Бехчета, хронического миелогенного лейкоза, множественной миеломы, фолликулярной лимфомы, карциноидной опухоли, мастоцитоза и злокачественной меланомы [8–11]. В последние 5–7 лет набирает силу дискуссия среди медицинских специалистов относительно реальной клинической эффективности препаратов ИФН- $\alpha 2$ (прежде всего – ИФН- $\alpha 2b$ для местного применения) в лечении различных вирусных инфекций.

Считается доказанным, что ИФН- $\alpha 2$ обладают умеренным противовирусным эффектом по отношению к вирусам гепатитов В и С [12, 13]. В этом случае препараты ИФН- $\alpha 2$ назначаются парентерально (преимущественно подкожно) и обладают широким спектром побочных эффектов, наиболее постоянным из которых является гриппоподобная реакция организма (высокая лихорадка, озноб, общая слабость, мышечные и суставные боли, головная боль, тошнота), наступающая через 15–30 минут после введения препарата и сохраняющаяся до 4–6 часов с момента его введения. Помимо этого, на фоне парентерального применения препаратов ИФН- $\alpha 2$ возможно появление или усугубление депрессии, обострение аутоиммунных процессов, а также декомпенсация цирроза печени, что обуславливает наличие ряда противопоказаний и ограничений при клиническом применении данных препаратов [14, 15].

Противовирусная эффективность различных лекарственных форм препаратов ИФН- $\alpha 2$ при других вирусных инфекциях, прежде всего ОРВИ, а также первичных и рецидивирующих герпетических инфекциях, папилломавирусных инфекциях, подлежит обсуждению. Наиболее сомнительным представляется противовирусный эффект препаратов ИФН- $\alpha 2$, назначаемых перорально. Считается, что пероральный прием препаратов ИФН- $\alpha 2$ с целью оказания ими системного противовирусного эффекта неэффективен, поскольку данные препараты не защищены от протеолитического воздействия ферментов желудочного сока. С другой стороны, разработка и внедрение в практику парентеральных лекарственных форм для лечения банальной простуды в амбулаторных условиях лишены клинического смысла.

При попадании на слизистые дыхательных путей препараты ИФН- $\alpha 2$ могут оказывать прежде всего местный противовирусный эффект. Механизм природного действия ИФН- $\alpha 2$ именно таков: интерфероны продуцируются клетками, пораженными различными вирусами, и оказывают воздействие на непораженные клетки из своего непосредственного окружения, запуская в них ряд механизмов, препятствующих проникновению вируса внутрь клетки-мишени, репликации его генома и сборке вириона. Воздействие осуществляется через специфические рецепторы, располагающиеся на поверхности клеток, и реализуется через активацию ряда генов. В целом, механизм действия ИФН- $\alpha 2$ сводится к следующему [4, 5]:

- индукторами ИФН- $\alpha 2$ являются вирусы, вирусные РНК/ДНК или липополисахариды. Наиболее сильными индукторами интерферонов являются РНК-содержащие вирусы;

- при воздействии ИФН- $\alpha 2$ на непораженные клетки происходит активация группы генов, локализованных в 21-й хромосоме, что приводит к образованию более 20 новых внутриклеточных белков, способствующих возникновению резистентности к вирусам;
- начинается синтез двух ферментов, один из которых (протеинкиназа) опосредованно расщепляет вирусную РНК, а другой (2',5'-олигоаденилатсинтетаза), также опосредованно, тормозит синтез вирусных белков;
- происходит активация латентной эндорибонуклеазы, приводящая к разрушению вирусной РНК;
- увеличивается экспрессия белков 1-го класса МНС на всех видах клеток, тем самым улучшается распознавание инфицированных клеток цитотоксическими Т-лимфоцитами;
- повышается экспрессия молекул 2-го класса МНС на антигенпрезентирующих клетках, в результате чего улучшается презентация вирусных антигенов CD4+ лимфоцитам и активируются NK-клетки;
- стимулируется фагоцитоз [4, 5, 16].

ИФН I типа индуцируют синтез ряда белков, которые препятствуют репликации вирусов, а также ограничивают распространение вирусов от клетки к клетке. Например, фермент 2'-5'-олигоаденилатсинтетаза активирует латентную рибонуклеазу L (RNase L), которая, в свою очередь, опосредует деградацию вирусной РНК. Другой фермент – РНК-активированная протеинкиназа – предотвращает рециклинг гуанозиндифосфата, что блокирует трансляцию вирусной РНК. Важными противовирусными белками, индуцируемыми ИФН I типа, являются ГТФазы (GTPases), которые ограничивают локализацию вирусного нуклеокапсида, активируют стимулированный интерфероном ген 15 (ISG15) и белок с трехчастным мотивом (TRIM), что препятствует высвобождению вирусных частиц из пораженной клетки, а также активируют белок APOBEC3, который вызывает гипермутацию вирусной ДНК. Чтобы локализовать инфекцию, ИФН I типа также могут активировать апоптоз для уничтожения инфицированных вирусом клеток путем активации Fas-лиганда (FasL), PDL-1 и TRAIL [3–5].

Помимо активации противовирусного механизма в инфицированных клетках, ИФН I типа также могут ограничивать вирусную инфекцию, модулируя как врожденный, так и адаптивный иммунитет. ИФН I типа непосредственно активируют NK-клетки, повышая их цитотоксичность. Полное устранение внутриклеточной инфекции требует активации адаптивного иммунного ответа, ИФН I типа играют важную роль в этом процессе. ИФН I типа стимулируют созревание дендритных клеток (ДК), которые способствуют дифференцировке CD4+ Т-клеток в клетки Th1 или Th2. Исследования показали, что опытные ДК под воздействием ИФН I типа становятся способны к перекрестной презентации и стимулируют наивные CD8+ Т-клетки, что вызывает клональную экспансию (активную пролиферацию антиген-специфических лимфоцитов). Эти опытные ДК усиленно синтезируют хемокины, которые привлекают NK-, Т- и В-клетки к месту инфекции, и вырабатывают IL-15, который важен для поддержания клеток памяти NK и CD8+. Все эти внутренние и внешние эффекты ИФН I типа подготавливают иммунную систему хозяина к выработке эффективного ответа против внутриклеточных патогенов [4].

Исходя из механизма природного действия ИФН- α 2, можно ожидать, что их нанесение на слизистые оболочки в виде лекарственных форм для местного применения может способствовать предупреждению развития локальных вирусных инфекций, особенно вызванных РНК-вирусами, а также замедлять прогрессирование и распространение уже развившихся заболеваний, ускоряя выздоровление. Данная гипотеза приобрела особое значение в свете развития пандемии, вызванной новым коронавирусом COVID-19, вызывающим тяжелые поражения респираторной и иных систем организма, возможности лечения которых крайне ограничены. Действующие временные клинические рекомендации по диагностике и лечению COVID-19 у детей (приказ Министерства здравоохранения Республики Беларусь № 715 от 18.06.2021) содержат следующую рекомендацию: «Амбулаторным пациентам могут быть назначены рекомбинантные интерфероны альфа-2b в виде геля/мази/капель или ректально в виде свечей в возрастных дозах» [17]. Во временных рекомендациях по организации оказания медицинской помощи взрослым пациентам с инфекцией COVID-19 (приказ Министерства здравоохранения Республики Беларусь № 900 от 21.07.2021) упоминания о возможности применения препаратов альфа-интерферонов отсутствуют [18].

■ ЦЕЛИ ИССЛЕДОВАНИЯ

1. Поиск и обобщение результатов клинических исследований достаточно высокого методологического качества, посвященных оценке местного противовирусного эффекта ИФН- α 2 (прежде всего ИФН- α 2b) по отношению к вирусным инфекциям, поражающим верхние дыхательные пути (ОРВИ).
2. Поиск, оценка качества и обобщение результатов клинических исследований, посвященных оценке эффекта препаратов ИФН при новой коронавирусной инфекции COVID-19.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Поиск публикаций результатов клинических исследований осуществлялся в электронных базах данных PubMed и Cochrane Library по ключевым словам «alpha interferon», «alfa interferon», «upper respiratory tract infection», «respiratory viral infection», «COVID-19», «SARS-CoV-2»; срок окончания поиска – 01.08.2021.

Критериями включения явились исследования клинической эффективности, выполненные с участием пациентов с ОРВИ, включая новую коронавирусную инфекцию COVID-19. При этом в обзор включались работы, посвященные клиническому применению местных интраназальных форм ИФН- α при банальной простуде (ОРВИ), а в случае COVID-19, с учетом новизны и сложности проблемы, – применению любых препаратов ИФН в любой лекарственной форме. Дизайн исследования должен был удовлетворять следующим требованиям: для банальных ОРВИ – сравнительные рандомизированные клинические исследования (РКИ); для COVID-19 – клинические исследования любого дизайна, включая серии случаев, когортные исследования, РКИ и систематические обзоры. Анализировались доступные англоязычные публикации

либо публикации, имеющие достаточно подробное и структурированное резюме на английском языке. Учитывались только результаты клинических исследований, изучавших эффективность и безопасность современных препаратов рекомбинантных альфа-интерферонов.

При этом использовались следующие критерии для оценки качества клинического исследования:

1. Достаточный объем выборки – количество пациентов, $n \geq 150$ в каждой из групп сравнения; наличие в тексте публикации методики расчета размера выборки исходя из желаемой мощности исследования.
2. Однородность изучаемых случаев (включение в исследование пациентов с ограниченным количеством нозологий, сопоставимых по степени тяжести и срокам развития).
3. Рандомизация надежным способом при распределении пациентов по группам сравнения.
4. Скрытие результатов рандомизации (ослепление); в идеале – двойной слепой дизайн клинического исследования.
5. Идентичность терапии, проводимой в контрольной группе, таковой в опытной группе, за исключением испытуемого препарата, вместо которого назначалось идентичное по виду и режиму дозирования плацебо.
6. Методологически правильная статистическая обработка результатов исследования (принцип «intention-to-treat» – с включением в анализ всех пациентов, определенных в группу лечения, вне зависимости от его завершения).
7. Независимость клинического исследования.

При этом методологический уровень исследования расценивался как высокий при соответствии всем указанным критериям качества. Исследования относились к работам среднего методологического качества при минимально достаточном размере выборки и наличии рандомизации при неидеальном соответствии другим критериям качества – например, при отсутствии плацебо-контроля либо при большой неоднородности характеристик пациентов, включаемых в группы сравнения.

Из анализа исключались статьи, опубликованные на национальных языках, не имеющие ни полнотекстовой версии, ни информативного резюме, а также протоколы выполняемых в настоящее время клинических испытаний, опубликованные без окончательных либо промежуточных результатов. В итоговый анализ результатов не включались публикации исследований низкого методологического качества. Также из анализа исключались публикации, не являющиеся клиническими исследованиями (лабораторные исследования, выполненные *in vitro*, патофизиологические исследования, морфологические исследования).

■ РЕЗУЛЬТАТЫ

Доказательная база интраназального применения препаратов альфа-интерферонов при банальных ОРВИ

Первичный скрининг результатов поиска в базах данных показал, что значительное количество сгенерированных ссылок на публикации дублировали друг друга; многие из них являлись протоколами выполняющихся в настоящий момент клинических испытаний и не содержали

результатов исследования. При этом существенная часть (до 20%) ссылок не имела отношения к тематике настоящего обзора, представляя собой результаты клинических испытаний эффективности других способов лечения и профилактики ОРВИ. Вероятно, появление данных публикаций в поисковой выдаче связано либо с ошибками алгоритмов поисковых машин, либо с единичными упоминаниями альфа-интерферонов в каком-либо месте текста соответствующих статей.

По итогам обработки результатов поисковых запросов нами было отобрано 89 уникальных (неповторяющихся) публикаций, посвященных исследованию противовирусной активности ИФН- $\alpha 2b$ по отношению к возбудителям ОРВИ (как для профилактики, так и для лечения указанных заболеваний). По результатам оценки их качества для дальнейшего анализа результатов было отобрано 10 публикаций, полностью соответствовавших критериям включения. При этом РКИ высокого методологического уровня (соответствовавших всем критериям качества) обнаружено не было. Четыре работы были отнесены к КИ среднего методологического качества. Следует отметить, что часть указанных РКИ была выполнена довольно давно (1980-е годы), но весьма тщательно с позиций современных методологических требований [19–22]; некоторые из них были подкреплены морфологическими исследованиями образцов слизистой верхних дыхательных путей [20]. Одно РКИ было проведено с использованием достаточно большой по размеру выборки испытуемых ($n=1449$) [23].

Отдельно следует обратить внимание на большое количество выявленных публикаций низкого методологического качества, проведенных на выборках небольшого (≤ 100) или очень небольшого (< 20) размера [24–28]. В этих исследованиях не производилась рандомизация, не назначался плацебо-контроль, а эффект терапии обычно сравнивался с эффектом от ее отсутствия. При этом препараты ИФН- $\alpha 2b$ нередко назначались при вирусных инфекциях off-label, с игнорированием рекомендации производителя. Независимость многих из данных исследований сомнительна, а наличие конфликтов интересов не декларировалось ни в одном из них. Существование подобного массива клинических исследований низкого методологического качества способствует формированию предубеждения медицинской общественности против клинической эффективности ИФН- $\alpha 2b$ по отношению к возбудителям ОРВИ. Согласно критериям включения указанные публикации из анализа результатов были исключены.

Положительная оценка терапевтического и профилактического эффекта препаратов ИФН- $\alpha 2b$ для местного применения при ОРВИ была получена в следующих клинических исследованиях:

1. Рандомизированное плацебо-контролируемое двойное слепое исследование [19]. Цель – определить, может ли интраназальный ИФН- $\alpha 2$ предотвратить респираторные заболевания у здоровых людей, контактировавших с больными членами семьи. В течение 48 часов с момента начала заболевания член семьи, бывший в контакте, самостоятельно принимал препарат интерферона (5×10^6 ME) или плацебо в виде спрея один раз в день в течение 7 дней. Респираторное заболевание развилось в течение восьмидневного периода, начиная со второго дня распыления, у 52 из 222 человек

в группе плацебо по сравнению с 32 из 226 человек в группе интерферона ($p=0,02$; эффективность – 39%). Среди лиц, заболевших лабораторно подтвержденной риновирусной инфекцией, заболевание развилось у 2 из 27 получателей интерферона по сравнению с 12 из 34 получателей плацебо ($p=0,02$; эффективность – 79%). В течение двухнедельного периода во время и после опрыскивания риновирусная инфекция развивалась у 1,3% принимавших интерферон и у 15,1% принимавших плацебо ($p=0,003$; эффективность – 88%). Отделение слизи с примесью крови, или кровотечение из слизистой оболочки носа, или и то и другое отмечались у 7,7% пациентов, принимавших плацебо, и 13,6% пациентов, принимавших интерферон ($p=0,04$), но не было обнаружено никаких доказательств кумулятивного повреждения слизистой носа. Авторы пришли к выводу, что постконтактная профилактика интраназальным интерфероном в определенных ситуациях может обеспечить эффективную стратегию борьбы с распространением ОРВИ, особенно вызванных риновирусами.

2. Рандомизированное плацебо-контролируемое двойное слепое исследование [20]. Цель – оценить дозозависимую переносимость и гистопатологические эффекты от назначения интраназального рекомбинантного ИФН- $\alpha 2a$. Здоровые субъекты были рандомизированы для получения спреев интерферона (3 млн или 6 млн МЕ/день) или плацебо в течение 28 дней. Неблагоприятные назальные симптомы (кровотечение, заложенность носа, раздражение слизистой) чаще возникали в группе, принимавшей ИФН- $\alpha 2a$ по 6 млн МЕ/день. Слепой анализ биоптатов, собранных до и после лечения ИФН- $\alpha 2a$, показал, что обе группы пациентов, получавшие ИФН, имели достоверные гистологические изменения слизистой оболочки носа. Чаще всего отмечалась повышенная лимфоцитарная инфильтрация субэпителиально и в нижележащих железистых зонах. Подобные изменения имели место у 61% из 18 получавших ИФН по 6 млн МЕ/день, у 37% из 19 получавших ИФН по 3 млн МЕ/день и у 6% из 18 получателей плацебо. Сывороточные антитела к ИФН- $\alpha 2a$, обнаруживаемые с помощью иммуноферментного анализа (ИФА), были выявлены у 4 реципиентов ИФН по 3 млн МЕ/день и 2 реципиентов ИФН по 6 млн МЕ/день. Полученные данные позволяют прогнозировать, что использованные дозы ИФН- $\alpha 2a$ могут привести к развитию побочных эффектов при длительном применении у здоровых взрослых.
3. Рандомизированное контролируемое двойное слепое клиническое исследование [29]. Цель – оценка эффективности комбинированного противовирусного и антимиediatorного лечения экспериментальной риновирусной простуды. В РКИ было включено 150 здоровых мужчин и женщин в возрасте 18–51 год, которые были случайным образом разделены на три группы: 1) получавшие интраназальный ИФН- $\alpha 2b$ (6×10^6 ЕД каждые 12 часов) плюс пероральный хлорфенирамин (12 мг препарата с пролонгированным высвобождением) плюс ибупрофен (по 400 мг каждые 12 часов) в течение 4,5 дня ($n=59$); 2) получавшие интраназальное плацебо плюс пероральный хлорфенирамин и ибупрофен ($n=61$); 3) получавшие интраназальное и пероральное плацебо ($n=30$). Лечение было начато через

24 часа после экспериментального заражения вирусом интраназально. В ходе 4,5 дня лечения ИФН- $\alpha 2b$, хлорфенираминам и ибупрофеном среднесуточная общая оценка симптомов снизилась на 33–73% по сравнению с группами плацебо-контроля. Указанное лечение уменьшило выраженность ринореи, чихания, заложенности носа, боли в горле, кашля и головной боли, а также снизило выработку носовой слизи, степень повреждения тканей носа и концентрацию вируса в носовых выделениях. Было показано, что ИФН- $\alpha 2b$ усиливает эффективность хлорфенирамина и ибупрофена и хорошо переносится.

4. Рандомизированное контролируемое клиническое испытание [30]. Цель – оценить безопасность ИФН- $\alpha 2b$ в виде назального спрея для профилактики SARS (Severe Acute Respiratory Syndrome, тяжелый острый респираторный синдром) и других вирусных инфекций верхних дыхательных путей. Препараты ИФН- $\alpha 2b$ давали в течение 5 дней, за всеми участниками исследования наблюдали в течение 10 дней. В период применения ИФН- $\alpha 2b$ температура тела лиц из опытной группы была нормальной и не отличалась от таковой в контрольной группе. В опытной группе было больше гриппоподобных симптомов, чем в контрольной группе ($p < 0,05$), таких как головная боль (4,83–7,09%), головокружение (7,17–11,63%), утомляемость (8,55–15,06%), боли в мышцах (4,43–7,09%), першение в горле (12,10–17,85%), боль в животе (2,30–5,50%) и диарея (2,45–5,66%). Большинство побочных симптомов достигали пика своей выраженности в первые три дня. За исключением першения в горле, частота всех других побочных эффектов снизилась после завершения курса лечения ИФН- $\alpha 2b$. Отделение кровянистой слизи из носа не наблюдалось ни в опытной группе, ни в контрольной. Таким образом, использование рекомбинантного человеческого ИФН- $\alpha 2b$ в виде назального спрея могло привести к появлению некоторых гриппоподобных симптомов, однако все эти симптомы были легкими, обратимыми и исчезли после завершения курса лечения. За период наблюдения серьезных побочных эффектов не наблюдалось. Авторы делают вывод о безопасности применения ИФН- $\alpha 2b$ в виде назального спрея для профилактики ОРВИ.
5. Рандомизированное плацебо-контролируемое двойное слепое исследование [31]. Цель – изучить профилактический эффект рекомбинантного человеческого ИФН- $\alpha 2b$ в виде назального спрея по отношению к ОРВИ. В исследование включен 14 391 человек из городов и деревень Китая с высокой заболеваемостью SARS в течение мая – июня 2003 г. и декабря – апреля 2004 г. ИФН- $\alpha 2b$ вводился в виде назального спрея по 9×10^5 ME дважды в день в течение 5 дней. Образцы сыворотки крови отбирались через 15 дней после последнего введения. Серологические тесты включали выявление антител IgG и IgM против коронавируса SARS, гриппа B, вирусов парагриппа 1–3-го типов, аденовирусов 3-го и 7-го типов и респираторно-синцитиального вируса с использованием ИФА. Не было обнаружено статистически значимых различий уровней антител к коронавирусу SARS у лиц из опытной и контрольной групп (всего изучено 2757 образцов сывороток крови). С другой стороны, у лиц

из опытной группы, где применялся ИФН- $\alpha 2b$, были выявлены статистически значимо более низкие частоты и титры IgM против вирусов парагриппа 1–3-го типа, гриппа В, аденовирусов 3-го и 7-го типов и респираторно-синцитиального вируса (РСВ). Профилактическая эффективность интерферона против этих четырех респираторных вирусов была различной: 66,76% – при гриппе В; 66,75% – при парагриппе 1–3-го типов; 39,61% – при РСВ и 32,86% – при аденовирусных инфекциях. Средняя профилактическая эффективность составила 50,27%. Авторы заключают, что профилактическое применение рекомбинантного человеческого ИФН- $\alpha 2b$ в виде назального спрея может снизить частоту инфицирования обычными респираторными вирусами в популяции.

6. Рандомизированное контролируемое клиническое исследование [23]. Цель – оценить эффективность и безопасность назального спрея ИФН- $\alpha 2b$ для профилактики ОРВИ у китайских призывников. В исследование было включено 1449 испытуемых. Результаты показали, что применение назального спрея ИФН- $\alpha 2b$ в течение 7 дней привело к статистически значимому уменьшению заболеваемости гриппом А, парагриппом, вызываемым вирусами 1–3-го типов, и аденовирусной инфекцией, вызванной вирусом типа В. Не было обнаружено никакого влияния ИФН- $\alpha 2b$ в виде назального спрея на заболеваемость РС-вирусной инфекцией. О серьезных побочных эффектах не сообщалось. Таким образом, назальный спрей ИФН- $\alpha 2b$ оказался эффективным и хорошо переносимым средством для предотвращения распространения острых вирусных респираторных инфекций у призывников.
7. Рандомизированное контролируемое открытое клиническое исследование [32]. Цель – оценить клиническую эффективность и безопасность спрея с ИФН- $\alpha 2b$ для лечения легкой формы HFMD (hand, feet and mouth disease = синдром «рука – нога – рот» – энтеровирусный везикулярный стоматит – одна из форм сезонных энтеровирусных инфекций, часто встречается у младенцев и детей младше 7 лет). В исследование было включено 400 пациентов, которые были рандомизированы в опытную группу, получавшую спрей ИФН- $\alpha 2b$, и контрольную, получавшую плацебо. В течение 7 дней оценивались температура тела, наличие и выраженность экзантемы, наличие и выраженность везикулярной сыпи в полости рта, наличие и выраженность аппетита, а также безопасность применения спрея ИФН- $\alpha 2b$. Средний возраст пациентов составил $20,1 \pm 10,2$ мес. Средняя продолжительность сохранения лихорадки, язв и/или везикул в полости рта и кожной сыпи, равно как и среднее время восстановления аппетита, в опытной группе оказались значимо короче, чем в контрольной; частота выявления энтеровирусов в трех последовательных тестах в опытной группе также была значимо ниже, чем в контрольной. Частота нежелательных побочных явлений терапии, включая тяжелые, в обеих группах значимо не различалась, и, очевидно, эти явления не были связаны с применением спрея ИФН- $\alpha 2b$, равно как и плацебо. Авторы заключают, что спрей ИФН- $\alpha 2b$ подходит для местного лечения HFMD, быстро снимает лихорадку, способствует уменьшению поражений в ротовой полости и кожных

высыпаний, повышает аппетит, способствует выздоровлению и безопасен для применения.

Результаты трех РКИ отрицали эффективность применяемых местно препаратов ИФН- $\alpha 2b$ для профилактики и лечения ОРВИ или указывали на ее неоднозначный характер:

1. Рандомизированное плацебо-контролируемое двойное слепое клиническое исследование [21]. Профилактическая эффективность низких доз интраназального рекомбинантного ИФН- $\alpha 2$ была исследована в 147 семьях (587 участников), рандомизированных для получения плацебо или ИФН- $\alpha 2$ интраназально в дозах $1,5 \times 10^6$ или $0,3 \times 10^6$ МЕ ежедневно. Лечение было начато через 2 дня после появления индексного случая в семье и продолжалось в течение 5 дней. Клинические данные первичного случая и всех членов семьи регистрировались в течение 10 дней. У индексных случаев и у всех контактных лиц были собраны смывы из носа для выделения риновирусов и иммунохимического выявления других респираторных вирусов. Местная переносимость интраназального ИФН- $\alpha 2$, по оценке авторов, оказалась очень хорошей. Обе протестированные дозы ИФН- $\alpha 2$ не оказали терапевтического воздействия на клинические проявления уже развившейся ОРВИ и не смогли предотвратить распространение ОРВИ среди членов семьи. Однако профилактическое применение ИФН- $\alpha 2$ в дозе $1,5 \times 10^6$ МЕ сократило продолжительность клинических проявлений ОРВИ (в среднем 2 дня против 4 в группе плацебо, $p=0,01$) и уменьшило тяжесть любой последующей ОРВИ (средний общий балл 10,5 по сравнению с 30, $p<0,001$). Не было обнаружено корреляции между этиологией ОРВИ (55% риновирусов против 13% других респираторных вирусов по данным исследования 122 проб жидкости носоглоточного лаважа) и профилактической эффективностью ИФН- $\alpha 2$ или тяжестью течения ОРВИ.
2. Рандомизированное плацебо-контролируемое двойное слепое клиническое исследование [22]. Оценивалась эффективность рекомбинантного ИФН- $\alpha 2a$, продуцируемого *E. coli*, в профилактике острых инфекций верхних дыхательных путей. Испытуемая группа из 412 здоровых добровольцев (190 мужчин и 222 женщины в возрасте 18–65 лет) применяла ИФН- $\alpha 2a$ интраназально по $1,5 \times 10^6$ МЕ, $3,0 \times 10^6$ МЕ и $6,0 \times 10^6$ МЕ либо плацебо один раз в день в течение 28 дней. Период исследования совпал со вспышкой гриппа А H3N2 (обнаружен в 35 из 107 изученных образцов носоглоточной слизи), а также со значительным подъемом заболеваемости респираторно-синциальной и аденовирусной инфекциями. Тем не менее риновирусы были выделены всего из 3 образцов носоглоточной слизи. Во многих случаях у пациентов были лабораторные и клинические свидетельства наличия более одной инфекции дыхательных путей в течение периода исследования. Те или иные респираторные вирусы были обнаружены в 54 из 107 образцов носоглоточной слизи (49%). Не было выявлено статистически значимых различий между группами лечения в частоте лабораторно подтвержденных ОРВИ (выделение вируса и/или выработка специфических антител). Анализ симптомов показал, что отделение кровянистой носоглоточной

слизи и заложенность носа чаще наблюдались у пациентов, получавших более высокие дозы интерферона. Было сделано заключение о том, что использование интраназального ИФН- $\alpha 2a$ для облегчения симптомов ОРВИ не принесло клинической пользы.

3. Рандомизированное контролируемое исследование [33]. Пациенты с хроническими заболеваниями дыхательных путей, тесно контактировавшие с пациентами с ОРВИ, были случайным образом распределены для приема назального спрея рекомбинантного ИФН- $\alpha 2$ (3×10^6 МЕ) либо плацебо два раза в день в течение 5 дней. Из 123 пациентов, включенных в исследование, 69 прошли 117 курсов лечения; из анализа исключены 11 курсов. Не было зарегистрировано никаких серьезных побочных эффектов, а частота возможных побочных эффектов была одинаковой в обеих группах. Лечение интерфероном не уменьшало количество или тяжесть симптоматических эпизодов; у 11 из 48 пациентов, получавших интерферон, и у 16 из 58 пациентов, получавших плацебо, развились симптомы со стороны нижних дыхательных путей. Не было выявлено статистически значимых различий в средних показателях тяжести симптомов (51 балл в группе интерферона и 52 – в группе плацебо), количестве дней с симптомами ОРВИ (3,3 дня в группе интерферона и 5,0 дня – в группе плацебо), уровнях показателей максимальной вентиляции легких, количестве консультаций врача общей практики или частоте использования антибиотиков. Был сделан вывод о том, что интраназальный ИФН- $\alpha 2$ в дозе 3×10^6 МЕ, принимаемый дважды в день в течение 5 дней, не защищает пациентов с хроническими респираторными заболеваниями от обострений после контакта с возбудителями острых инфекций верхних дыхательных путей.

Таким образом, на основании проанализированных публикаций можно с определенной уверенностью утверждать, что местное (интраназальное) применение препаратов ИФН- $\alpha 2$ эффективно для постконтактной профилактики ОРВИ (прежде всего риновирусной инфекции, в меньшей степени – других ОРВИ, включая сезонный грипп), а также несколько облегчает течение ОРВИ, развившихся на фоне подобной профилактики (доказательства среднего и низкого качества). При этом препараты ИФН- $\alpha 2$ при длительном применении несколько повышают частоту появления прожилок крови в носоглоточной слизи, а в эпителии слизистой оболочки носовой полости при этом развиваются переходящие морфологические изменения (прежде всего лимфоцитарная инфильтрация, являющаяся типичным проявлением воспаления, разvertывающегося в тканях в ответ на внедрение вирусов; как известно, важными медиаторами такой формы воспаления являются именно альфа-интерфероны – см. Введение). В целом, интраназальное применение препаратов ИФН- $\alpha 2$ достаточно безопасно, системные нежелательные побочные явления при этом не развиваются или имеют минимальную выраженность.

Интересно, что клиническая исследовательская группа из Великобритании Common Cold Research Unit в свое время глубоко изучала клинические возможности применения препаратов интерферона при ОРВИ, аналогичные работы проводились в Австралии и США [19, 20, 22, 33, 34]. Подводя итоги своей работы, группа сделала выводы о том, что

интраназальное введение ИФН за один день до и в течение трех дней после контакта с вирусом может защитить здоровых добровольцев от ОРВИ, вызванной риновирусами, коронавирусами и вирусом гриппа. При этом исследователи подчеркивали наличие местных нежелательных явлений со стороны слизистой оболочки полости носа при более длительном применении препаратов ИФН или при применении их в больших дозах, на основании чего был сделан вывод о необходимости создания новых препаратов ИФН и режимов их применения, а также поиска иных возможностей этиотропной терапии ОРВИ. Заметим, что технологии производства рекомбинантных ИФН за прошедшие десятилетия получили существенное развитие, в то время как ни одного нового лекарственного препарата противовирусного действия против возбудителей распространенных ОРВИ не было зарегистрировано. С другой стороны, широкое применение в рутинной практике современных препаратов ИФН- $\alpha 2$ не подтвердило опасений о неприемлемом профиле безопасности при их местном применении. Важным аспектом дальнейших научных исследований остается поиск рациональных комбинаций ИФН- $\alpha 2$ с препаратами иного механизма действия для усиления профилактического и клинического эффекта при ОРВИ.

Доказательная база применения препаратов альфа-интерферонов при COVID-19

Первичный скрининг результатов поиска в базах данных показал, что значительное количество сгенерированных ссылок на публикации вики дублировали друг друга; многие из них являлись протоколами выполняющихся в настоящий момент клинических испытаний и не содержали результатов исследования. При этом существенная часть (до трети) найденных публикаций не имела отношения к тематике настоящего обзора, представляя собой результаты клинических испытаний эффективности других модальностей терапии COVID-19 – гидроксихлорохина, тоцилизумаба, ивермектина, лопинавира/ритонавира и т. д. Вероятно, появление данных публикаций в поисковой выдаче связано либо с ошибками алгоритмов поисковых машин, либо с единичными упоминаниями альфа-интерферонов в каком-либо месте текста соответствующих статей.

По итогам обработки результатов поисковых запросов нами были отобраны 126 уникальных (неповторяющихся) публикаций, посвященных оценке профилактической и терапевтической эффективности различных препаратов рекомбинантных ИФН- $\alpha 2$ при COVID-19. По результатам оценки их содержания для дальнейшего анализа результатов было отобрано 12 публикаций, полностью соответствовавших критериям включения. При этом девять из них представляли собой результаты оригинальных исследований, а три являлись систематическими обзорами и метаанализами.

1. Ретроспективное исследование эффективности методов лечения COVID-19, выполненное путем анализа медицинской документации пациентов с подтвержденной инфекцией COVID-19, госпитализированных в университетскую клинику Ханчжоу, Китай, с 19 января по 19 февраля 2020 г. [35]. Пациенты были разделены на группу ИФН (получали ингаляционную форму ИФН- $\alpha 2b$) и контрольную

группу. В исследование были включены 104 пациента, 68 из них были в группе ИФН, 36 – в контрольной группе. В группе ИФН наблюдалось меньше случаев артериальной гипертензии (27,9% против 55,6%, $p=0,006$), одышки (8,8% против 25,0%, $p=0,025$) и диареи (4,4% против 19,4%, $p=0,030$). Также в крови пациентов группы ИФН наблюдались более низкие уровни альбумина и С-реактивного белка (СРБ) и более высокий уровень натрия. Дозировка глюкокортикоидов была ниже в группе ИФН (медиана 40 мг/сутки против 80 мг/сутки, $p=0,025$). По сравнению с контрольной группой в группе ИФН меньше пациентов было переведено в отделение интенсивной терапии (16,2% против 44,4%, $p=0,002$) и получало ИВЛ (13,2% против 33,3%, $p=0,015$). В группе ИФН также было меньше пациентов, состояние которых при поступлении в стационар оценивалось как критическое (7,4% против 25,0%, $p=0,017$). Хотя частота развития осложнений во время госпитализации была сопоставима между группами сравнения, частота выписки в группе ИФН была выше (85,3% против 66,7%, $p=0,027$), а срок госпитализации – короче, чем в контрольной группе (16 против 21 дня, $p=0,015$). При этом, когда были учтены все вмешивающиеся факторы, разница в продолжительности вирусологии между пациентами из группы ИФН и контрольной группы оказалась статистически незначимой (12 дней против 15, $p=0,206$).

2. Ретроспективное мультицентровое исследование, обобщающее информацию о клинических особенностях и эффективности терапии 48 пациентов с тяжелыми формами COVID-19 [36]. В ходе исследования были проанализированы медицинские карты пациентов с COVID-19 в провинции Хунань с 21 января 2020 г. по 19 февраля 2020 г. В числе прочего показано, что наиболее частой модальностью терапии, назначаемой подобным пациентам, была комбинация лопинавира/ритонавира и ИФН- $\alpha 2b$. Анализ показал, что назначение пациентам с COVID-19 комбинации ИФН- $\alpha 2b$ как с арбидолом, так и с лопинавиром/ритонавиром не приводит к сокращению количества тяжелых форм заболевания ($p=0,219$ и $p=0,429$ соответственно). При этом препараты рекомбинантного альфа-интерферона применялись в виде аэрозольных ингаляций.
3. Ретроспективное мультицентровое когортное исследование клинической эффективности препаратов ИФН- $\alpha 2b$ у 446 пациентов с COVID-19, проживающих в провинции Хубэй, Китай [37]. Регрессионный анализ показал, что раннее (≤ 5 дней после поступления) назначение препарата ИФН- $\alpha 2b$ в виде аэрозольных ингаляций с использованием небулайзера было ассоциировано со снижением внутрибольничной летальности по сравнению с отсутствием приема ИФН- $\alpha 2b$, тогда как позднее введение ИФН- $\alpha 2b$ было связано с повышенной смертностью. Среди выживших раннее назначение ИФН- $\alpha 2b$ не коррелировало с выпиской из стационара либо улучшением результатов компьютерной томографии (КТ), тогда как позднее назначение ИФН- $\alpha 2b$ было ассоциировано с задержкой выздоровления. Кроме того, ранний прием ИФН- $\alpha 2b$ и умифеновира (арбидола) по отдельности или в комбинации был связан со снижением смертности и ускорением выздоровления по сравнению с лечением только лопинавиром/ритонавиром. Исследователи пришли

к выводу, что назначение ИФН- α 2b на ранней стадии COVID-19 может быть клинически эффективно.

4. Нерандомизированное неконтролируемое исследование эффективности ИФН- α 2b на серии лабораторно подтвержденных случаев COVID-19 в Ухане, Китай [38]. В исследовании приняли участие 77 взрослых пациентов, госпитализированных с подтвержденным COVID-19, которые получали лечение либо ингаляциями ИФН- α 2b (по 5 млн ЕД 2 раза в сутки), либо комбинацией ИФН- α 2b в той же дозе и арбидола (по 200 мг 3 раза в сутки). Лечение ИФН- α 2b в комбинации с арбидолом или без него значительно сокращало продолжительность выявления вируса SARS-CoV-2 в верхних дыхательных путях и параллельно сокращало продолжительность сохранения в крови повышенного уровня маркеров воспаления IL-6 и СРБ. Авторы исследования заключили, что полученные данные свидетельствуют о целесообразности дополнительного изучения ИФН- α 2b в качестве варианта терапии COVID-19.
5. Проспективное обсервационное исследование для оценки терапевтической эффективности ИФН- α 2b у пациентов, инфицированных SARS-CoV-2 [39]. Данное исследование было проведено в течение первого месяца (с 11 марта по 14 апреля 2020 г.) после вспышки COVID-19 на Кубе. 761 пациент получал комбинацию из пероральных противовирусных препаратов (лопинавир/ритонавир и хлорохин) и ИФН- α 2b внутримышечно (Heberon® Alpha R, разработанный и производимый Центром геной инженерии и биотехнологии, Гавана (Куба), с 1986 г.) 3 раза в неделю в течение 2 недель. 53 пациента получили одобренный протокол лечения COVID-19 без добавления ИФН- α 2b. Доля пациентов, выписанных из больницы без клинических и радиологических симптомов COVID-19 и без выявления вируса с помощью ПЦР в реальном времени, была выше в группе, получавшей ИФН- α 2b, по сравнению с группой, не получавшей данный препарат (95,4% против 26,1%, $p < 0,01$). Летальность среди всех пациентов составила 2,95%, а у тех пациентов, которые получали ИФН- α 2b, – 0,92%. В интенсивной терапии нуждались 82 пациента (10,1%), 42 из них (5,5%) получали ИФН- α 2b. Сделан вывод о том, что использование Heberon® Alpha R может способствовать выздоровлению пациентов.
6. Проспективное обсервационное исследование для оценки терапевтической эффективности ИФН- α 2b у пациентов, инфицированных SARS-CoV-2 [40]. Данное исследование было выполнено на Кубе в период с 11 марта по 17 июня 2020 г. Пациенты получали комбинацию пероральных противовирусных препаратов (лопинавир/ритонавир и хлорохин) с внутримышечным или подкожным введением ИФН- α 2b. Первичной конечной точкой была доля пациентов, выписанных из больницы; вторичной конечной точкой был уровень летальности. У 2295 пациентов был подтвержден диагноз COVID-19. 2165 пациентов лечились ИФН- α 2b, а 130 человек получали одобренную схему лечения, не содержащую препаратов интерферона. Доля полностью выздоровевших пациентов в группе, получавшей ИФН- α 2b, была выше по сравнению с группой, не получавшей интерферон. Предшествующее лечение ИФН- α 2b снижало

вероятность попадания в отделение интенсивной терапии и увеличивало выживаемость после тяжелых форм COVID-19. Результаты исследования подтверждают предварительные данные о терапевтической эффективности ИФН-α2b при COVID-19.

7. Сравнительное рандомизированное открытое исследование параллельных групп, посвященное оценке противовирусного эффекта нового ингаляционного препарата рекомбинантного ИФН-α2b, *in vitro* и *in vivo* [41]. Была оценена степень подавления ИФН-α2b репликации вируса в клетках, инфицированных SARS-CoV-2, и эффективность предотвращения проникновения SARS-CoV-2 в здоровые клетки. Оценивались противовирусные эффекты ИФН-α2b у пациентов с COVID-19, получавших лечение ИФН-α2b, ИФН-α2b в комбинации с лопинавиром/ритонавиром или только лопинавиром/ритонавиром. Первичной конечной точкой было отсутствие выделения SARS-CoV-2 на шестой день лечения, вторичной конечной точкой – время до излечения COVID-19. Было показано, что ИФН-α2b подавлял репликацию вируса ($EC_{50}=1,02$ нг/мл) и предотвращал поражение здоровых клеток ($EC_{50}=0,10$ нг/мл). Результаты лечения 89 пациентов с COVID-19, включенных в исследование, показали, что группы, пролеченные ИФН-α2b и ИФН-α2b в комбинации с лопинавиром/ритонавиром, имели значительно более высокие показатели клиренса вируса на шестой день, чем группа лопинавира/ритонавира (50,0% против 24,1%, $p=0,0400$ и 60,0% против 24,1%, $p=0,0053$). Медианное время прекращения вирусовыделения составило 6; 6 и 9 дней соответственно, то есть на 3 дня меньше в группах, получавших ИФН-α2b и ИФН-α2b в комбинации с лопинавиром/ритонавиром, по сравнению с группой, получавшей только лопинавир/ритонавир. Таким образом, в данном исследовании ИФН-α2b проявлял анти-SARS-CoV-2 эффекты *in vitro* и у пациентов с COVID-19.
8. Рандомизированное контролируемое открытое клиническое исследование клинической эффективности ингаляционного препарата ИФН-α2b у пациентов с COVID-19 средней степени тяжести [42]. Указанные пациенты получали либо арбидол, либо ингаляционный ИФН-α2b в комбинации с арбидолом. Лечение интерфероном привело к более быстрому прекращению выделения вируса из верхних дыхательных путей и снижению уровней маркеров воспаления IL-6 и СРБ в крови пациентов. По данным компьютерной томографии, ИФН-α2b уменьшает выраженность изменений в легких, ассоциированных с COVID-19. Лечение ИФН-α2b было также ассоциировано с более высоким процентом CD8+ Т-клеток и более низкими уровнями ФНО-α в крови пациентов.
9. Ретроспективный мультицентровый анализ серии случаев, выполненный на базе трех стационаров в провинции Хунань, Китай [43]. В данное исследование было включено 54 пациента, госпитализированных с 17 января по 10 февраля 2020 г. (средний возраст – 41 год, 52% – мужчины) с подтвержденным диагнозом COVID-19: у 51 из них средней тяжести, у 3 – тяжелой. Проводимая фармакотерапия включала рекомбинантный человеческий ИФН-α2b, лопинавир/ритонавир, антибиотики, системные кортикостероиды, а также средства традиционной китайской медицины. Результаты лечения показали,

что у пациентов с COVID-19 средней тяжести ИФН- α 2b несколько улучшает общее состояние, самочувствие и прогноз. Лечение антибиотиками не требуется, кортикостероиды же следует применять с осторожностью.

10. Систематический обзор и метаанализ сравнительной эффективности и безопасности различных фармакологических вмешательств при COVID-19 и уровня доказательности каждой схемы лечения в различных клинических условиях [44]. Были собраны как опубликованные, так и неопубликованные РКИ и обсервационные исследования, которые отвечали заранее определенным критериям качества выполнения. Пациенты с легким течением заболевания, не нуждающиеся в госпитализации или имеющие самолимитирующееся течение болезни, исключались из систематического обзора. Всего в обзор было включено 110 исследований (40 РКИ и 70 обсервационных исследований) из баз данных PubMed, Google Scholar, MEDLINE, Кокрейновской библиотеки, medRxiv, SSRN, платформы реестра международных клинических исследований ВОЗ и ClinicalTrials.gov, которые проводились с начала 2020 г. по 24 августа 2020 г. (общее количество пациентов с COVID-19, включенных в соответствующие КИ, – 49 569). Указанные исследования были проведены в Азии (41 страна, 37,2%), Европе (28 стран, 25,4%), Северной Америке (24 страны, 21,8%), Южной Америке (5 стран, 4,5%) и странах Ближнего Востока (6 стран, 5,4%). Учитываемыми исходами были летальность, прогрессирование до тяжелого заболевания (тяжелая пневмония, госпитализация в отделение интенсивной терапии (ОИТ) и/или перевод на ИВЛ), скорость вирусного клиренса, удлинение интервала QT, фатальные сердечные осложнения и некардиальные серьезные побочные эффекты. Применение препаратов ИФН- α оказалось ассоциировано со снижением уровня смертности у пациентов, не госпитализированных в ОИТ (ОШ 0,05; 95% ДИ 0,01–0,39; $p=0,004$); при этом применение этих препаратов не было статистически значимо связано с увеличением частоты серьезных некардиальных побочных эффектов по сравнению со стандартной терапией. Основным ограничением настоящего исследования явился общий низкий уровень доказательств, который снижает достоверность рекомендаций. Результаты, полученные из наблюдательных исследований, не могут позволить прийти к однозначному выводу о причинно-следственной связи и могут только предполагать наличие определенных ассоциаций. В целом только 29% текущих данных о медикаментозном лечении COVID-19 подтверждены исследованиями умеренной или высокой степени достоверности и могут быть применены на практике; оставшиеся 71% рекомендаций имеют низкую или очень низкую достоверность и требуют проведения дальнейших исследований.
11. Систематический обзор и метаанализ эффективности различных вариантов терапии, доступных в настоящее время для лечения COVID-19 [45]. Был проведен поиск подходящих исследований в базах публикаций PubMed, CNKI, LILACS, Koreamed и medRxiv, а также в реестре клинических исследований ВОЗ. В анализ включалось любое наблюдательное или контролируемое исследование,

в котором проспективно или ретроспективно оценивалась эффективность любого фармакологического вмешательства у пациентов с COVID-19. Исследования, соответствующие критериям включения, были объединены с использованием модели случайных эффектов. В итоге в систематический обзор были включены 9 исследований эффективности гидроксихлорохина, 6 исследований различных противовирусных препаратов, 4 исследования моноклональных антител, 2 исследования кортикостероидов, 2 исследования плазмы реконвалесцентов и 1 исследование ИФН- $\alpha 2b$. Метаанализ данных 522 пациентов выявил, что из всех протестированных противовирусных препаратов только ремдесивир показал положительный результат.

12. Систематический обзор роли препаратов ИФН- α в лечении COVID-19 [46]. Был проведен поиск релевантных публикаций в PubMed, SCOPUS и EMBASE с даты создания до 1 октября 2020 г. Выписка пациента из стационара и прекращение вирусывыделения рассматривались как первичный и вторичный исходы соответственно. Было выполнено сравнение исходов пациентов, получавших стандартный протокол лечения, и пациентов, дополнительно получавших ИФН- α . Всего в систематический обзор было включено 356 идентифицированных пациентов из 14 клинических исследований. Большинство пациентов были мужчинами (от 43,5% до 90%). Обнаружено, что сроки прекращения вирусывыделения, определяемые по достижению отрицательного результата ПЦР на РНК SARS-CoV-2, в большинстве исследований были короче в группе пациентов, дополнительно получавших препараты ИФН- α (27,3 дня против 32,43 дня в группах ИФН- α и стандартной терапии соответственно). Аналогичным образом среднее количество дней госпитализации было также ниже у пациентов, в дополнение к стандартной терапии получавших ИФН- α (18,55 дня против 24,36 суток соответственно). Авторы сделали вывод о том, что раннее назначение препаратов ИФН- α можно рассматривать как перспективное лечение COVID-19.

На основании анализа вышеперечисленных публикаций можно заключить, что почти все исследования клинической эффективности ИФН- $\alpha 2b$ при COVID-19 выполнены в Китае (два – на Кубе). Европейских либо североамериканских исследований подобной тематики на текущий момент не опубликовано. При этом в реестре клинических испытаний Кокрейновской библиотеки в настоящее время зарегистрировано около 20 протоколов выполняющихся клинических исследований по данной проблеме; результаты этих исследований, включая предварительные, пока отсутствуют в открытом доступе.

Большинство опубликованных клинических исследований характеризуются невысоким методологическим качеством – размер изученной выборки в типичном случае составляет не более 50–80 человек, контрольной группы или нет, или распределение пациентов в опытную и контрольную группы неслучайно; в случае если рандомизация все же проводилась, не производилось сокрытие ее результатов – все исследования по проблеме COVID-19, включенные в настоящий обзор, являются открытыми. Две работы представляют собой когортные исследования без контрольной группы (фактически исследования серии случаев

ввиду небольшого размера выборки и малого срока наблюдения) [36, 38]. Один из найденных нами систематических обзоров/метаанализов, выполненных на основе результатов подобных клинических исследований, включает всего 522 пациента [45], а другой – лишь 356 пациентов [46], что является небольшой выборкой даже по меркам РКИ среднего качества. Соответственно, следует учитывать, что выводы процитированных клинических исследований и систематических обзоров носят сугубо предварительный характер и в дальнейшем будут уточняться.

На основании анализа имеющейся информации можно сделать следующие частные выводы:

- препараты ИФН- $\alpha 2b$ использовались в Китае и на Кубе при лечении пациентов с COVID-19, в том числе и с тяжелыми формами данного заболевания;
- применялись ингаляционные формы ИФН- $\alpha 2b$, а также лекарственные формы для системного (подкожного, внутримышечного) введения;
- данные препараты применялись не только у взрослых, но и у детей;
- с высокой вероятностью применение препаратов ИФН- $\alpha 2b$ (как ингаляционных, так и для системного использования) у пациентов с COVID-19 различной степени тяжести достаточно безопасно и не вызывает существенных нежелательных явлений;
- можно осторожно констатировать, что при достаточно раннем применении (в пределах первых 5 суток с момента начала заболевания) препараты ИФН- $\alpha 2b$ несколько снижают тяжесть COVID-19 и улучшают его исходы, а также сокращают продолжительность вирусовыделения. При этом сами авторы исследований отмечают слабость полученных доказательств и необходимость проведения дальнейших более масштабных исследований эффективности препаратов ИФН- $\alpha 2b$ при COVID-19;
- отсутствуют какие бы то ни было доказательства профилактического эффекта препаратов ИФН- $\alpha 2b$ в отношении COVID-19.

Следует отметить, что противовирусный эффект препаратов ИФН- $\alpha 2b$ по отношению к COVID-19, как при системном (парентеральном), так при ингаляционном и интраназальном применении, вполне может иметь место, поскольку противовирусное действие альфа-интерферонов универсально, неспецифично и должно затрагивать все вирусы, имеющие РНК-геном, а именно к таким вирусам и относится SARS-CoV-2. Если фармакокинетика препарата такова, что ИФН- $\alpha 2b$ может достигнуть клеток-мишеней, располагающихся в непосредственной близости от клеток, пораженных SARS-CoV-2, противовирусный эффект может проявиться. Это явно не касается форм ИФН- $\alpha 2b$ для перорального приема, но в случае интраназального, ингаляционного либо парентерального применения альфа-интерферонов молекулы действующего вещества могут достигать своих мишеней: в первых двух случаях – непосредственно при нанесении лекарственного средства на клетки респираторного эпителия, в третьем – через системный кровоток. Тем не менее доказательства наличия противовирусного эффекта ИФН- $\alpha 2b$ в отношении SARS-CoV-2, доступные на настоящий момент, имеют недостаточно высокое качество для того, чтобы признать этот эффект однозначно существующим.

В заключение отметим, что, согласно выводам одного из процитированных выше систематических обзоров [44], «только 29% текущих данных о медикаментозном лечении COVID-19 подтверждены исследованиями умеренной или высокой степени достоверности и могут быть применены на практике; оставшиеся 71% рекомендаций имеют низкую или очень низкую достоверность и требуют проведения дальнейших клинических исследований».

■ ВЫВОДЫ

1. Вопреки распространенному мнению препараты ИФН-α2 для местного интраназального применения, используемые для лечения и профилактики ОРВИ, не являются плацебо-препаратами: имеются достаточно убедительные доказательства того, что данные лекарственные средства могут применяться для постконтактной профилактики ОРВИ. Профилактическая эффективность ИФН-α2 в большей степени проявляется при ОРВИ, вызванных РНК-содержащими вирусами, и колеблется от минимальной до умеренной. Интраназальное применение ИФН-α2 также несколько облегчает течение ОРВИ, развившихся на фоне подобной профилактики. Наилучшие из доступных доказательств эффективности ИФН-α2 имеют удовлетворительное методологическое качество и определено заслуживают внимания работников здравоохранения.
2. Местное (интраназальное) применение современных препаратов ИФН-α2 для профилактики и лечения ОРВИ в достаточной степени безопасно. Системные нежелательные реакции при этом не развиваются или имеют минимальную выраженность. Препараты ИФН-α2 несколько повышают частоту появления прожилок крови в носоглоточной слизи, что не представляет опасности для пациентов и не приводит к значимому ухудшению их состояния и самочувствия.
3. Существуют доказательства, согласно которым препараты ИФН-α2 обладают некоторой терапевтической эффективностью при COVID-19, но их качество и объем пока недостаточны. Требуется проведение масштабных рандомизированных контролируемых клинических испытаний, по результатам которых можно будет вынести окончательное суждение о наличии и выраженности терапевтического эффекта препаратов ИФН-α2 при COVID-19, а также об оптимальных сроках и способах их применения.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Bandurska K., Król I., Myga-Nowak M. (2014) Interferony: między strukturą a funkcją [Interferons: between structure and function]. *Postępy Hig Med Dosw (Online)*, no 68, pp. 428–40.
2. Fensterl V., Sen G.C. (2009) Interferons and viral infections. *Biofactors*, no 35 (1), pp. 14–20.
3. Pestka S., Krause C.D., Walter M.R. (2004) Interferons, interferon-like cytokines, and their receptors. *Immunol Rev.*, no 202, pp. 8–32.
4. Lin F.C., Young H.A. (2014) Interferons: Success in anti-viral immunotherapy. *Cytokine Growth Factor Rev.*, no 25 (4), pp. 369–376.
5. Ghosh D., Ghosh D., Parida P. (2016) Physiological Proteins in Therapeutics: A Current Review on Interferons. *Mini Rev Med Chem.*, no 16 (12), pp. 947–52.
6. Weissmann C. (2012) The end of the road. *Prion.*, no 6 (2), pp. 97–104.

7. von Gabain A., Lundgren E., Ohlsson M. (1990) Three human interferon- α 2 subvariants disclose structural and functional differences. *Eur J Biochem*, no 190 (2), pp. 257–61.
8. Kirkwood J.M., Ernst M.S. (1984) Interferons in the treatment of human cancer. *J Clin Oncol*, no 2 (4), pp. 336–52.
9. Chou S. (1984) Advances in antiviral therapy. *J Invest Dermatol*, no 83 (suppl. 1), pp. 116–120.
10. Berraondo P., Sanmamed M.F., Ochoa M.C. (2019) Cytokines in clinical cancer immunotherapy. *Br J Cancer*, no 120 (1), pp. 6–15.
11. Kiladjan J.J., Giraudier S., Cassinat B. (2016) Interferon- α for the therapy of myeloproliferative neoplasms: targeting the malignant clone. *Leukemia*, no 30 (4), pp. 776–81.
12. Carithers R.L. Jr., Emerson S.S. (1997) Therapy of hepatitis C: meta-analysis of interferon α -2b trials. *Hepatology*, no 26 (3 suppl. 1), pp. 83–88.
13. Wong J.B., Koff R.S., Tinè F. (1995) Cost-effectiveness of interferon- α 2b treatment for hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B. *Ann Intern Med*, no 122 (9), pp. 664–75.
14. Ascione A., De Luca M., Di Costanzo G.G. (2002) Incidence of side effects during therapy with different types of α interferon: a randomised controlled trial comparing recombinant α 2b versus leukocyte interferon in the therapy of naive patients with chronic hepatitis C. *Curr Pharm Des*, no 8 (11), pp. 977–80.
15. Ryff J.C. (1993) To treat or not to treat? The judicious use of interferon- α -2a for the treatment of chronic hepatitis B. *J Hepatol*, no 17, suppl. 3, pp. 42–6.
16. Samuel C.E. (2001) Antiviral actions of interferons. *Clin Microbiol Rev*, no 14 (4), pp. 778–809.
17. Recommendations (temporary) on the specifics of providing medical care to patients with COVID-19 infection under the age of 18 (approved by order of the Ministry of Health of the Republic of Belarus 30.09.2020 No. 1019; as amended by order of the Ministry of Health of the Republic of Belarus 18.06.2021 No. 715). Available at: <https://drive.google.com/file/d/1AKxK6Nwt-tK9Jd0XF8fOkmL25Yq7-B30/view> (accessed 10 August 2021).
18. Recommendations (temporary) on the organization of medical care for patients with COVID-19 infection (approved by order of the Ministry of Health of the Republic of Belarus No. 900 dated 21.07.2021). Available at: <https://bimed.top/docs/by-regulatory/protocols/рекомендации-covid-19-900-1632> (accessed 10 August 2021).
19. Hayden F.G., Albrecht J.K., Kaiser D.L. (1986) Prevention of natural colds by contact prophylaxis with intranasal α 2-interferon. *N Engl J Med*, no 314 (2), pp. 71–5.
20. Hayden F.G., Mills S.E., Innes D.J. (1987) Tolerance and nasal histopathologic effects of long-term, low-dose intranasal recombinant interferon α -2A (Roferon-A). *Antiviral Res*, no 8 (3), pp. 139–49.
21. Herzog C., Berger R., Femex M. (1986) Intranasal interferon (rIFN- α A, Ro 22-8181) for contact prophylaxis against common cold: a randomized, double-blind and placebo-controlled field study. *Antiviral Res*, no 6 (3), pp. 171–6.
22. Tannock G.A., Gillett S.M., Gillett R.S. (1988) A study of intranasally administered interferon A (rIFN- α 2A) for the seasonal prophylaxis of natural viral infections of the upper respiratory tract in healthy volunteers. *Epidemiol Infect*, no 101 (3), pp. 611–621.
23. Gao L., Yu S., Chen Q. (2010) A randomized controlled trial of low-dose recombinant human interferons α -2b nasal spray to prevent acute viral respiratory infections in military recruits. *Vaccine*, no 28 (28), pp. 4445–51.
24. Krasnov V.V. (2019) Influenza and ARVI: the use of recombinant interferon for treatment and prevention in children. *Pediatrician practice*, no 1, pp. 24–29.
25. Chudakova T.K., Mikhajlova E.V. (2020) The effectiveness of interferon therapy in acute respiratory viral infections in young children. *Childhood infections*, no 19 (1), pp. 13–16.
26. Petrov V., Tsopa T., Medvedeva T. (2007) The use of interferon α -2 in the treatment of acute respiratory viral infections in children. *Problems in modern pediatrics*, no 6 (6), pp. 101–103.
27. Feklisova L., Gorelov L., Drinevsky V. (2011) The role of interferon medicines in the ARVI treatment in infants and young children (results of a multicenter comparative randomized clinical trial). *Pediatric Pharmacology*, no 8 (5), pp. 76–82.
28. Abaturay A.E., Agaphonova E.A. (2017) Interferon therapy of acute respiratory viral infections in children. *Child health*, vol. 12, no 3, pp. 370–375.
29. Gwaltney J.M. Jr., Winther B., Patrie J.T. (2002) Combined antiviral-antimediator treatment for the common cold. *J Infect Dis*, no 186 (2), pp. 147–54.
30. Chen Q., Zhang L.L., Yu D.X. (2005) A field trial for evaluating the safety of recombinant human interferon α -2b for nasal spray. *Chinese Journal of Experimental and Clinical Virology*, no 19 (3), pp. 211–5.
31. Yu D.X., Chen Q., Zhang L.L. (2005) A field trial of recombinant human interferon α -2b for nasal spray to prevent SARS and other respiratory viral infections. *Chinese Journal of Experimental and Clinical Virology*, no 19 (3), pp. 216–9.
32. Lin H., Huang L., Zhou J. (2016) Efficacy and safety of interferon- α 2b spray in the treatment of hand, foot, and mouth disease: a multicenter, randomized, double-blind trial. *Arch Virol*, no 161 (11), pp. 3073–80.
33. Wiselka M.J., Nicholson K.G., Kent J. (1991) Prophylactic intranasal α 2 interferon and viral exacerbations of chronic respiratory disease. *Thorax*, no 46 (10), pp. 706–11.
34. Tyrrell D.A.J. (1986) The efficacy and tolerance of intranasal interferons: studies at the Common Cold Unit. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, vol. 18, suppl. B, pp. 153–156.
35. Hao S.R., Yan R., Zhang S.Y. (2020) Interferon- α 2b spray inhalation did not shorten virus shedding time of SARS-CoV-2 in hospitalized patients: a preliminary matched case-control study. *J Zhejiang Univ Sci B*, no 21 (8), pp. 628–636.
36. Guo T., Shen Q., Zhou Z. (2020) Combined Interventions for Severe Novel Coronavirus Disease (COVID-19): Experience from 350 Patients. *Infect Drug Resist*, no 13, pp. 3907–3918.
37. Wang N., Zhan Y., Zhu L. (2020) Retrospective Multicenter Cohort Study Shows Early Interferon Therapy Is Associated with Favorable Clinical Responses in COVID-19 Patients. *Cell Host Microbe*, no 28 (3), pp. 455–464.
38. Zhou Q., Chen V., Shannon C.P. (2020) Interferon- α 2b Treatment for COVID-19. *Front Immunol*, no 11, p. 1061.
39. Pereda R., González D., Rivero H.B. (2020) Therapeutic Effectiveness of Interferon- α 2b Against COVID-19: The Cuban Experience. *J Interferon Cytokine Res*, no 40 (9), pp. 438–442.
40. Pereda R., González D., Rivero H.B. (2020) Therapeutic Effectiveness of Interferon α 2b Treatment for COVID-19 Patient Recovery. *J Interferon Cytokine Res*, no 40 (12), pp. 578–588.
41. Zheng F., Zhou Y., Zhou Z. (2020) SARS-CoV-2 clearance in COVID-19 patients with Nofaferon treatment: A randomized, open-label, parallel-group trial. *Int J Infect Dis*, no 99, pp. 84–91.
42. Zhou Q., MacArthur M.R., He X. (2020) Interferon- α 2b Treatment for COVID-19 Is Associated with Improvements in Lung Abnormalities. *Viruses*, no 13 (1), p. 44.
43. Huang Q., Deng X., Li Y. (2020) Clinical characteristics and drug therapies in patients with the common-type coronavirus disease 2019 in Hunan, China. *Int J Clin Pharm*, no 42 (3), pp. 837–845.
44. Kim M.S., An M.H., Kim W.J. (2020) Comparative efficacy and safety of pharmacological interventions for the treatment of COVID-19: A systematic review and network meta-analysis. *PLoS Med*, no 17 (12): e1003501.
45. Choupo N.S., Das S.K., Haldar R. (2020) Evaluating the Efficacy and Safety of the Existing Repurposed Pharmacological Agents for Treating COVID-19: A Meta-analysis and Systematic Review of Clinical Trials. *Indian J Crit Care Med*, no 24 (11), pp. 1106–1113.
46. Nakhilband A., Fakhari A., Azizi H. (2021) Interferon- α position in combating with COVID-19: A systematic review. *J Med Virol*, no 93 (9), pp. 5277–5284.

Подана/Submitted: 11.10.2021

Принята/Accepted: 21.10.2021

Контакты/Contacts: evgeny.vinogradov@nativita.com