

ВИФЕРОН®

Бережная защита от вирусов



СПЕЦИАЛИЗИРОВАННЫЙ ЖУРНАЛ ДЛЯ ВРАЧЕЙ И ФАРМАЦЕВТОВ

Спецвыпуск

Вестник

Ежеквартальное
издание

20
20

ФЕРОНА



Лечение и профилактика широкого спектра вирусных и вирусно-бактериальных инфекций (ОРИ, в том числе грипп, герпесвирусные и уrogenитальные инфекции, вирусные гепатиты В, С и D).

- ✓ Разрешен детям, начиная с первого дня жизни и будущим мамам – с 14 недели беременности
- ✓ Оригинальная формула препарата, содержащая высокоактивные антиоксиданты (витамины Е и С), позволяет усилить противовирусную активность и иммуномодулирующее действие интерферона α -2b
- ✓ Сочетается с другими противовирусными и антибактериальными препаратами



для медицинских работников и фармацевтов

ВИФЕРОН® помогает:



Блокировать
размножение
вируса



Защищать
здоровые клетки
от заражения



Восстанавливать
баланс иммунной
системы

* ВИФЕРОН® Мазь – детям с 1 года
ВИФЕРОН® Суппозитории, Гель

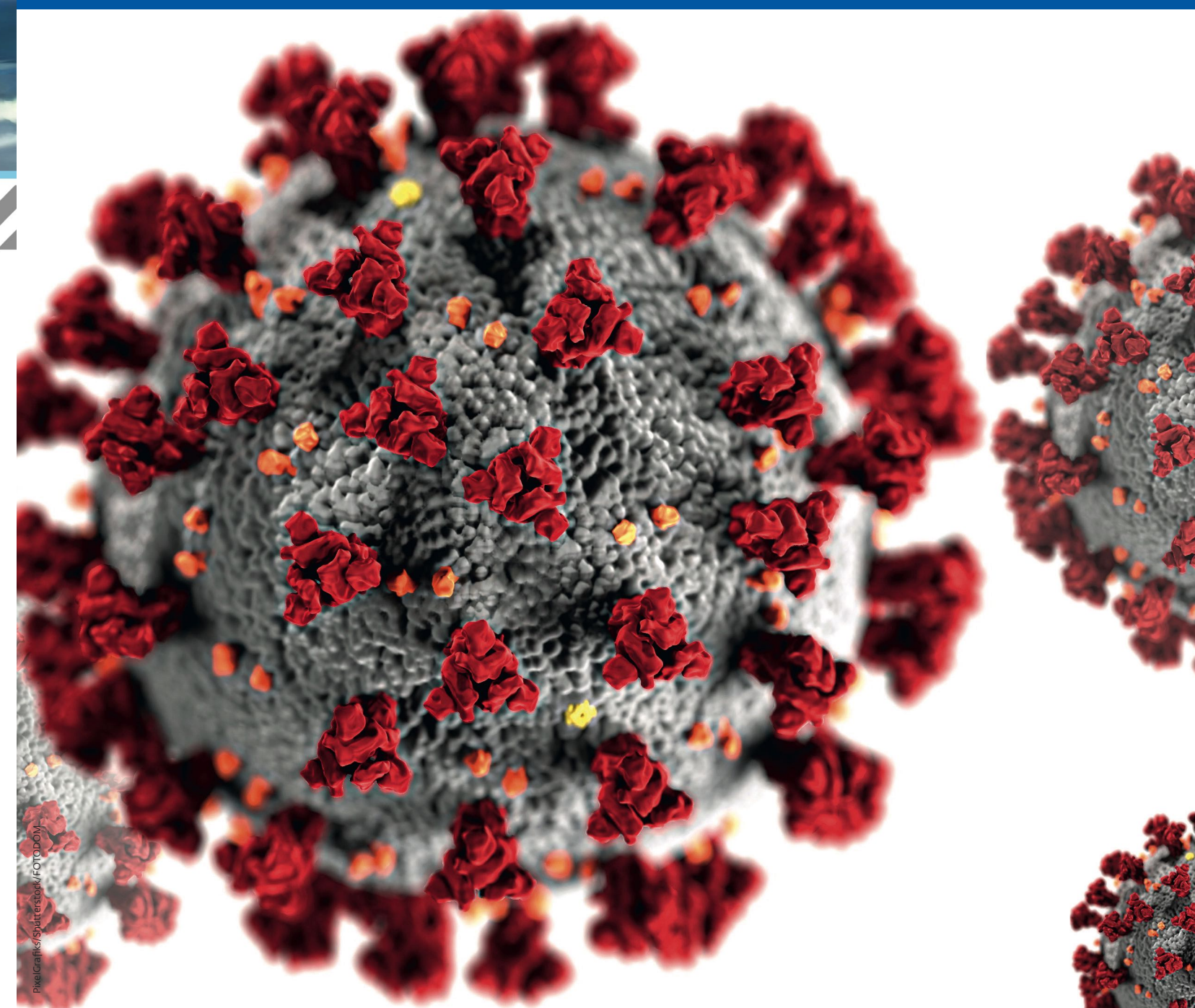
комплексный противовирусный иммуномодулирующий препарат



ферон

+7(495)646 12 19

viferon.su



Интерфероны и COVID-19: актуальная информация, результаты исследований

ВИФЕРОН®

Бережная защита от вирусов



ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ:

- Лечение гриппа и других ОРВИ, в том числе осложненных бактериальными инфекциями
- Профилактика гриппа и ОРВИ*
- Лечение герпетической и других герпесвирусных инфекций (цитомегаловирус, вирус Эпштейна – Барр и др.)
- Лечение урогенитальных инфекций (хламидиоз, уреаплазмоз, трихомониаз, кандидоз, микоплазмоз, гарднереллез, папилломавирусная инфекция)
- Лечение вирусных гепатитов В, С и D



реклама

ВИФЕРОН® Суппозитории, Гель

P N001142/02

P N000017/01

P N001142/01**

для медицинских работников и фармацевтов

* ВИФЕРОН® Гель.

** ВИФЕРОН® Мазь – детям с 1 года.



САМЫЙ НАЗНАЧАЕМЫЙ ПРЕПАРАТ ОТ ОРВИ ДЛЯ ДЕТЕЙ С ПЕРВЫХ ДНЕЙ ЖИЗНИ



ООО «ФЕРОН», российская фармацевтическая компания полного цикла:

разработка, производство, продвижение противовирусных иммуномодулирующих препаратов ВИФЕРОН®.



Производственные площадки, расположенные в Москве и Лобне,

оснащены новейшим оборудованием, выпускают продукцию в соответствии с международными стандартами качества GMP.

Лабораторный комплекс контроля качества

проводит контроль всех поступающих партий сырья, материалов и выпускаемой готовой продукции более чем по 250 показателям.

Для медицинских работников и фармацевтов.



P N000017/01 P N001142/02 P N001142/01



ферон

+7 (495) 646-12-19

viferon.su



Уважаемые коллеги!

Специальный выпуск журнала «Вестник Ферона» мы решили посвятить проблеме, которая в той или иной степени коснулась каждого из нас. SARS-CoV-2, в отличие от своих предшественников SARS-CoV и MERS, охватил огромные территории, поразив миллионы людей, бросив вызов системам здравоохранения многих стран. Вирус, агрессивный и вирулентный, вызывающий тяжелые осложнения, которые до сих пор до конца не изучены, поставил лучших ученых всего мира перед необходимостью немедленного поиска этиотропного лечения. И одним из перспективных направлений в терапии COVID-19 стала интерферонотерапия.

Десятки китайских, французских, американских, австралийских исследований, изучающих применение интерферона при новой коронавирусной инфекции, подтверждают его терапевтическую активность в отношении нового вируса. Их результаты позволили сменить вектор отношения многих западных ученых к использованию и эффективности интерферонотерапии и перейти от скепсиса к позиции конструктивного изучения свойств этого белка с точки зрения доказательной медицины. Уже очевидна и доказана способность интерферона влиять на проникновение SARS-CoV-2 в клетки и сокращать период выявления вируса в крови и других жидкостях организма. И пока ученые продолжают изучать противовирусные свойства интерферона, клинические врачи уже широко используют препараты интерферона на практике, помогая своим пациентам быстрее выздороветь и эффективно восстанавливаться.

В специальном выпуске журнала, который Вы держите в руках, мы постарались представить самую актуальную информацию о терапевтических возможностях интерферона в лечении и профилактике коронавирусной инфекции. Нашу традиционную рубрику «Кто, что, где пишет о нас» мы специально для этого номера посвятили обзорам научных исследований, изучающих активность интерферона при COVID-19. В рубрике «Между коллегами» академик РАН, профессор Александр Викторович Караулов поделится своим мнением о преимуществах интерферонотерапии при лечении инфекции SARS-CoV-2. Также вас ждет и интервью с профессором Людмилой Николаевной Мазанковой, которая расскажет об особенностях протекания заболевания у детей, группах риска, а также о первых результатах применения препарата ВИФЕРОН® при COVID-19.

Уверены, что материалы этого номера будут интересны и полезны для Вас с практической точки зрения.

С уважением,
главный редактор журнала «Вестник Ферона»,
научный руководитель компании «Ферон»
доктор биологических наук, профессор,
заслуженный деятель науки РФ
В.В. Малиновская



РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ:

Главный редактор –

В.В. Малиновская, доктор биологических наук, профессор, заслуженный деятель науки РФ, заведующая лабораторией «Онтогенеза и коррекции системы интерферона» ФГБУ «Научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф. Гамалеи» МЗ РФ

Г.А. Галегов, доктор медицинских наук, профессор, руководитель лаборатории химиотерапии вирусов, председатель проблемной комиссии химиотерапии вирусов НИИ вирусологии им. Д.И. Иванова МЗ РФ

И.Н. Захарова, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой педиатрии Российской медицинской академии последипломного образования (РМАПО) МЗ РФ

М.В. Дегтярева, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой неонатологии РНИМУ им. Н.И. Пирогова

О.В. Зайцева, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой педиатрии Московского государственного медико-стоматологического университета

Л.Н. Мазанкова, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой детских инфекционных болезней Российской медицинской академии последипломного образования (РМАПО) МЗ РФ

Г.А. Самсыгина, доктор медицинских наук, профессор, заслуженный врач РФ, председатель редакционного совета журнала «Педиатрия». Журнал им. Г.Н. Сперанского»

Н.А. Малышев, доктор медицинских наук, профессор, ведущий научный сотрудник лаборатории ОРВИ с апробацией лекарственных средств ФГБУ «Научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф. Гамалеи» МЗ РФ

Х.С. Ибишев, доктор медицинских наук, профессор кафедры урологии и репродуктивного здоровья человека с курсом детской урологии-андрологии ФПК и ППС ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ

АДРЕС РЕДАКЦИИ:

125424, г. Москва, Волоколамское шоссе, д. 73

Тел.: 8 (499) 193-07-03, e-mail: info@viferon.ru

сайт: <http://www.viferon.ru>

Издатель: ГК «ЛЮДИРЕОРЛЕ», 111116, Москва,

ул. Энергетическая, дом 16, корпус 2, этаж 1,

пом. 67, комн. 1. Тел.: +7 (495) 988-18-06 |

vashagazeta.com E-mail: ask@vashagazeta.com

Бесплатная тематическая рассылка

по специалистам.

Зарегистрирован в Федеральной службе по над-

зору в сфере связи, информационных технологий

и массовых коммуникаций (Роскомнадзор).

Рег. номер: ПИ №ФС77-40988 от 16 июля 2010 г.

Тираж 5000 экз.

Точка зрения авторов может не совпадать с мнени-

ем редакции. Редакция не несет ответственности

за содержание рекламных материалов.

Отпечатано в типографии ООО «Юнион Принт»,

603022, г. Нижний Новгород, ул. Окский Съезд, д. 2

Аудитория: 16+

Дата выпуска – 02.07.2020

ACTUALIZATIO / АКТУАЛЬНО

Применение препаратов интерферона при COVID-19:

перспективы и возможности / Марина Поздеева..... 3

IFN drug administration in COVID-19: perspectives and opportunities / Marina Pozdelyeva

INTER COLLEGAS / МЕЖДУ КОЛЛЕГАМИ

«От терапии отчаяния к терапии спасения» / Интервью с

Александром Викторовичем Карауловым..... 9

From salvage therapy to rescue medication / Interview with Alexandr V. Karaulov

COVID-19 у детей: от теории – к практике / Интервью с

Людмилой Николаевной Мазанковой..... 13

COVID-19 in children: from theory to practice / Interview with Lyudmila N. Mazankova

AD NOTAM / КТО ЧТО ГДЕ ПИШЕТ О НАС

Интерферонотерапия при коронавирусной инфекции: обзор

западных исследований..... 19

IFN therapy in coronavirus infection: western research overview

COVID-19 в педиатрической практике: обзор публикаций..... 21

COVID-19 in pediatrics: publications review



Применение препаратов интерферона при COVID-19: перспективы и возможности

Согласно рекомендациям ВОЗ, терапевтическая тактика при подтвержденном COVID-19 в связи с отсутствием доказательной базы по прямой эффективности препаратов для этиотропного лечения основывается на назначении препаратов с предполагаемой этиотропной эффективностью off-label, которые включены во временные протоколы лечения. Так, Китайская международная ассоциация обмена и стимулирования в области здравоохранения выпустила рекомендации, в которых наряду с противовирусными препаратами ритонавиром и лопинавиром был внесен интерферон-α-2b, к активности которого в отношении возбудителей вирусных инфекций многие европейские специалисты относились скептически. Однако быстрое преодоление эпидемии в Поднебесной свидетельствует в пользу эффективности как профилактической, так и терапевтической тактики китайских врачей. А успешный опыт борьбы с вирулентной и агрессивной инфекцией важно анализировать и перенимать.

ДЕНЬ ВЧЕРАШНИЙ: ИНТЕРФЕРОНЫ ПРИ SARS- И MERS-ИНФЕКЦИИ

Возможность применения препаратов интерферона при коронавирусной инфекции изучается уже не первый год. Их активность была продемонстрирована еще в отношении коронавирусов – предшественников SARS-CoV-2: возбудителя тяжелого острого респираторного синдрома SARS-CoV и ближневосточного респираторного синдрома MERS-CoV.

В клинических исследованиях было показано, что интерферон-α ингибирует репликацию коронавирусов у животных и человека [1]. Результаты работы, опубликованной в 2013 году, свидетельствуют, что комбинация рибавирина и интерферона-α-2b блокирует репликацию MERS-CoV у зараженных макак-резусов, смяг-

чает реакцию хозяина и улучшает клинический исход [2]. Активность препарата подтверждена и в исследовании, изучающем применение комбинации интерферона-α-2b и рибавирина у пациентов с тяжелым ближневосточным респираторным синдромом. Результаты этой работы демонстрируют значительное увеличение выживаемости на фоне терапии в течение 14 дней [3].

Изучалась эффективность интерферона и при инфицировании SARS-CoV. Известно, что в инфицированных этим возбудителем клетках транскрипция интерферона блокируется [4]. На фоне применения его препаратов клетки частично восстанавливают врожденную иммунную чувствительность к SARS-CoV за счет способности блокировать ингибирование фактора транскрипции IRF-3, участвующего в индуцировании синтеза интерферона [5]. По данным Naagmans и соавт., рекомбинантный интерферон-α способен защищать пневмоциты 1-го типа макак от SARS-CoV. Препарат, назначаемый за 3 дня до заражения, снижает как репликацию вируса, так и повреждение легких по сравнению с группой контроля [6].

Результаты исследований, изучающих активность интерферона в отношении коронавирусов, ответственных за вспышки инфекции в 2002 и 2012 годах, особенно интересны в разрезе их сходства с возбудителем COVID-19. Анализ последовательности РНК SARS-CoV-2 показал, что этот возбудитель обладает типичной структурой генома коронавируса и относится, так же как и MERS-CoV и SARS-CoV, к кластеру β-коронавирусов. Геном SARS-CoV-2 более чем на 82% идентичен таковому SARS-CoV [1]. Это сходство отражается и в клинической картине заболеваний: обе инфекции, как правило, протекают с лихорадкой, одышкой, а при развитии тяжелого респираторного синдрома – с двусторонней инфильтрацией легких [7].



Результаты исследования, в котором изучались SARS-CoV и SARS-CoV-2, показали, что их репликация также схожа. И первый, и второй патоген оказались чувствительны и к интерферону, причем в отношении возбудителя COVID-19 интерферон оказался на 45% более активен, чем по отношению к SARS-CoV.

ПРИМЕНЕНИЕ ИНТЕРФЕРОНА ПРИ COVID-19: ИССЛЕДОВАНИЯ ПРОДОЛЖАЮТСЯ

В марте нынешнего года были опубликованы результаты исследования, изучающего влияние интерферона на рецептор ACE2, к которому присоединяется вирусный S-шип SARS-CoV-2 [8]. В ходе исследования авторы культивировали человеческие первичные базальные эпителиальные клетки и воздействовали на них рекомбинантным интерфероном- α -2, интерфероном- γ , цитокинами ИЛ-4, ИЛ-13, ИЛ-17A и ИЛ-1B в течение 12 часов (с увеличением дозы от 0,1 до 10 нг/мл), а затем проводили процедуру РНК-секвенирования методом RNAseq.

Результаты показали, что при воздействии интерферона- α и интерферона- γ усиливалась активация ACE2 в течение тестируемого периода. В то же время известно, что SARS-CoV-2 под действием клеточной протеазы TMPRSS2 связывается с клетками-мишенями путем присоединения к ACE2, когда рецептор находится только в неактивном состоянии [8].

Авторы пришли к выводу, что экзогенный интерферон типа I (интерферон- α) стимулирует экспрессию ACE2 в первичных эпителиальных клетках человека. Интерферон- α -2 привел к еще более значительному повышению регуляции ACE2 по всем тестируемым дозам относительно всех цитокинов.

Результаты исследования показали, что связывание коронавирусов с мышинным ACE2 *in vivo* снижает экспрессию ACE2, что приводит к острой аспирационно-индуцированной недостаточности, в то время как повышение экспрессии ACE2 в эпителиальных тканях нижних дыхательных путей, особенно за счет воздействия экзогенного интерферона, повышает толерантность бронхолегочного дерева к вирусным инфекциям, в том числе и для вируса SARS-CoV-2.

Таким образом, интерферон, с одной стороны, влияет на увеличение количества рецепторов ACE2, обеспечивающих проникновение вируса в клетку, а с другой – активирует неактивные ACE2, предотвращая присоединение вируса к рецептору и его проникновение через клеточную мембрану.

В мае 2020 года была опубликована работа, изучающая применение интерферона- α -2b при COVID-19 [9]. Ее результаты показали, что терапия интерфероном- α -2b сокращает продолжительность выделения вируса, коррелирующую со снижением маркеров острого воспаления, таких как С-реактивный белок и ИЛ-6. Напомним, что уровень последнего имеет прогностическую ценность при остром респираторном дистресс-синдроме, наиболее тяжелой форме COVID-19.

На продемонстрированной в исследованиях активности интерферона при коронавирусной инфекции основаны и рекомендации его применения при COVID-19 [7], которые регламентированы соответствующими клиническими рекомендациями ряда стран.

ОПЫТ ПОДНЕБЕСНОЙ

Прежде всего интерферон- α был включен в китайские рекомендации по диагностике и лечению пневмонии, ассоциированной с COVID-19 [10]. Этот протокол был разработан в соответствии с требованиями ВОЗ и учитывал опыт клинической практики китайских врачей из университетской больницы Ухани, Zhongnan Hospital, оказавшихся на передовой борьбы с новой коронавирусной инфекцией. Интерферон- α (ингаляционно), согласно данным протоколам, был рекомендован в составе комбинированной противовирусной терапии в комплексе с лопинавиром/ритонавиром (перорально) [10].

Идентичная схема была рекомендована и для лечения респираторной инфекции, ассоциированной с SARS-CoV-2, у детей [11]. Эти Национальные рекомендации тоже были составлены с учетом клинического опыта в провинции Zhejiang и разработаны на базе Национального центра клинических исследований детского здоровья, Национального детского регионального медицинского центра и медицинского факультета

та университета Zhejiang. В данные рекомендации ингаляционный интерферон-α-2b включен в состав комбинированной противовирусной терапии с пероральными лопинавиром/ритонавиром [11]. Следует подчеркнуть, что и во взрослой, и в детской популяции интерферон назначался не парентерально, а местно.

В ПОИСКАХ ВЫХОДА

Действия китайских эпидемиологов привели к реальному результату, позволившему обеспечить контроль над распространением инфекции в стране при относительно невысоких показателях летальности, в то время как во многих странах Европы и США ситуация приняла гораздо более серьезный оборот. Ответы на вопрос, с чем связан этот феномен, аналитикам только предстоит отыскать. Но уже сегодня можно предположить, что они вряд ли лежат в одной плоскости, например в большой доле населения старше 60 лет, которое относится к группе высокого риска.

По всей вероятности, проблема носит комплексный характер и охватывает в том числе и терапевтическую тактику. Стоит напомнить, что в отличие от Китая в США и во многих странах Европы долгие годы скептически относились к ряду лекарственных препаратов с противовирусной и иммуномодулирующей активностью. В то время как китайские врачи широко применяют их для лечения COVID-19, внеся в Национальные рекомендации, во многих европейских странах препараты этой группы по-прежнему не находят широкого применения. Но в условиях пандемии и тотальной угрозы, которую несет SARS-CoV-2 для всего мирового здравоохранения, консервативность может быть преградой к поиску пути реального выхода из кризиса.

Опыт Китая подтверждает, что гибкость в принятии решений в экстренных ситуациях может давать реальный положительный результат. В этой связи внушает оптимизм включение препаратов интерферона в число этиотропных лекарственных средств, которые могут быть использованы при лечении COVID-19, в отечественные временные методические рекомендации по профилактике, лечению заболевания [13]. В документе подчеркивается, что механизм действия рекомбинантного интерферона-α-2b основан

Результаты исследования показали, что репликация SARS-CoV-2 значительно снижается на фоне предварительной обработки интерфероном I типа

на предотвращении репликации вирусов, проникающих в организм через дыхательные пути. Препарат может снизить вирусную нагрузку на начальных стадиях заболевания, облегчить симптомы и уменьшить длительность болезни.

Кроме того, в версии 7 Временных методических рекомендаций от 03.06.2020 обосновывается применение препаратов интерферона-α в свечах, особенно с антиоксидантами, обеспечивающими системное действие препарата. Целесообразность назначения именно этой лекарственной формы обусловлена тем, что суппозитории могут способствовать сокращению периода выделения вируса SARS-CoV-2 с фекалиями. Напомним, что, согласно результатам китайского исследования, с фекалиями вирус выделяется гораздо дольше, чем из верхних дыхательных путей (28 дней против 14 дней) [13].

Подчеркивается в отечественных рекомендациях и профилактический эффект интраназальных форм рекомбинантного интерферона-α, позволяющих сдерживать репликацию вируса в дыхательных путях. Именно так и проникает SARS-CoV-2, который продолжает демонстрировать агрессивность и высокую вирулентность. Впрочем, опыт Китая подтверждает, что и первое, и второе можно контролировать, а значит, несмотря на трудности, нужно идти вперед, к победе.

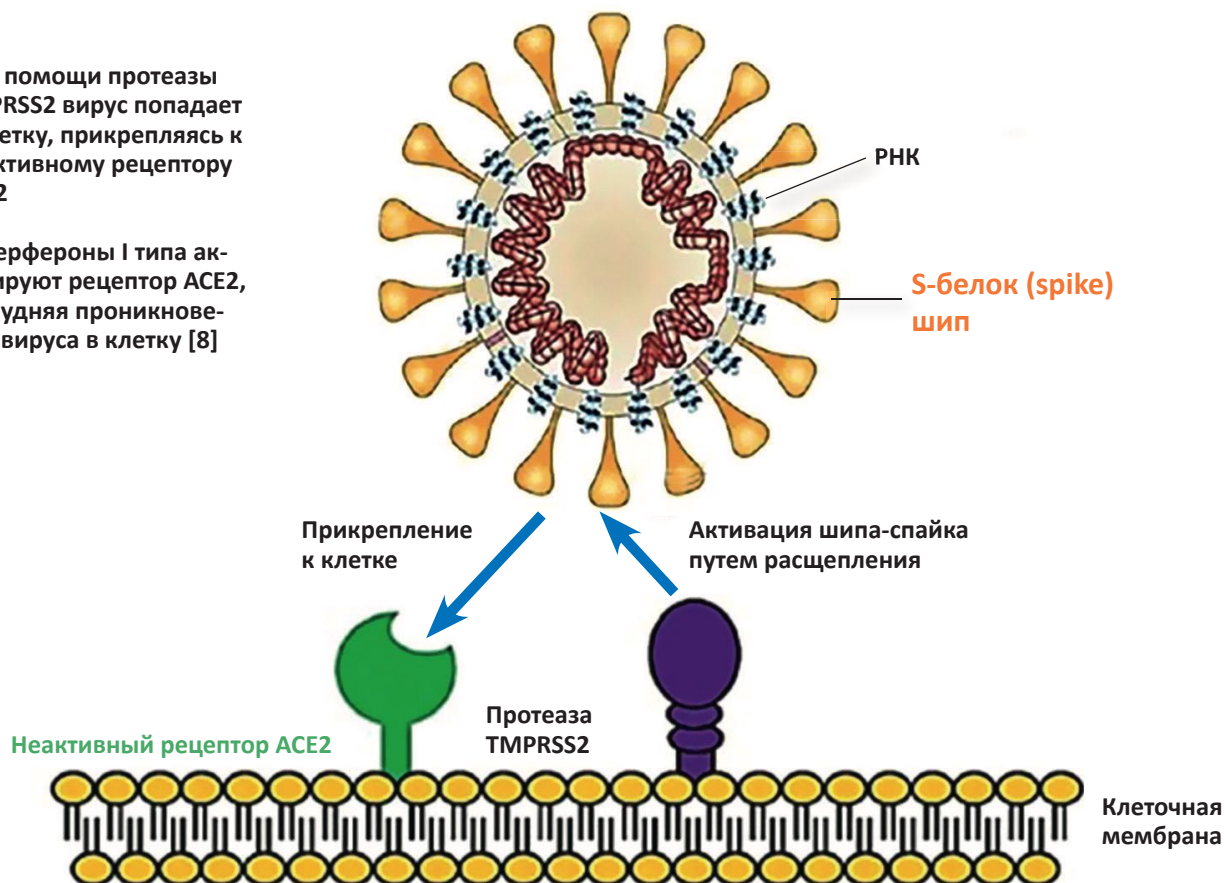
Автор Марина Поздеева



ПРОНИКНОВЕНИЕ SARS-COV-2 В КЛЕТКУ

При помощи протеазы TMPRSS2 вирус попадает в клетку, прикрепляясь к неактивному рецептору ACE2

Интерфероны I типа активируют рецептор ACE2, затрудняя проникновение вируса в клетку [8]



Вирусный S-шип под действием клеточной протеазы TMPRSS2 активируется и присоединяется к ACE2. Ангиотензин-превращающий фермент модулирует перенос аминокислот через мембрану клетки, благодаря чему SARS-CoV-2 проникает вглубь клетки, которая ошибочно принимает вирусные белковые «шипы» за необходимые для ее метаболизма молекулы. Благодаря шипам SARS-CoV-2 примерно в 4 раза быстрее проникает в клетку, чем SARS [15].

Максимальная экспрессия ACE2 и TMPRSS2 выявлена в секреторных клетках и реснитчатых клетках слизистой оболочки носовой полости [16]

Легочная ткань практически не регулирует экспрессию ACE2 [16]:

- **1,4%** пневмоцитов II типа экспрессирует ACE2
- **0,8%** пневмоцитов II типа экспрессируют ACE2 и TMPRSS2

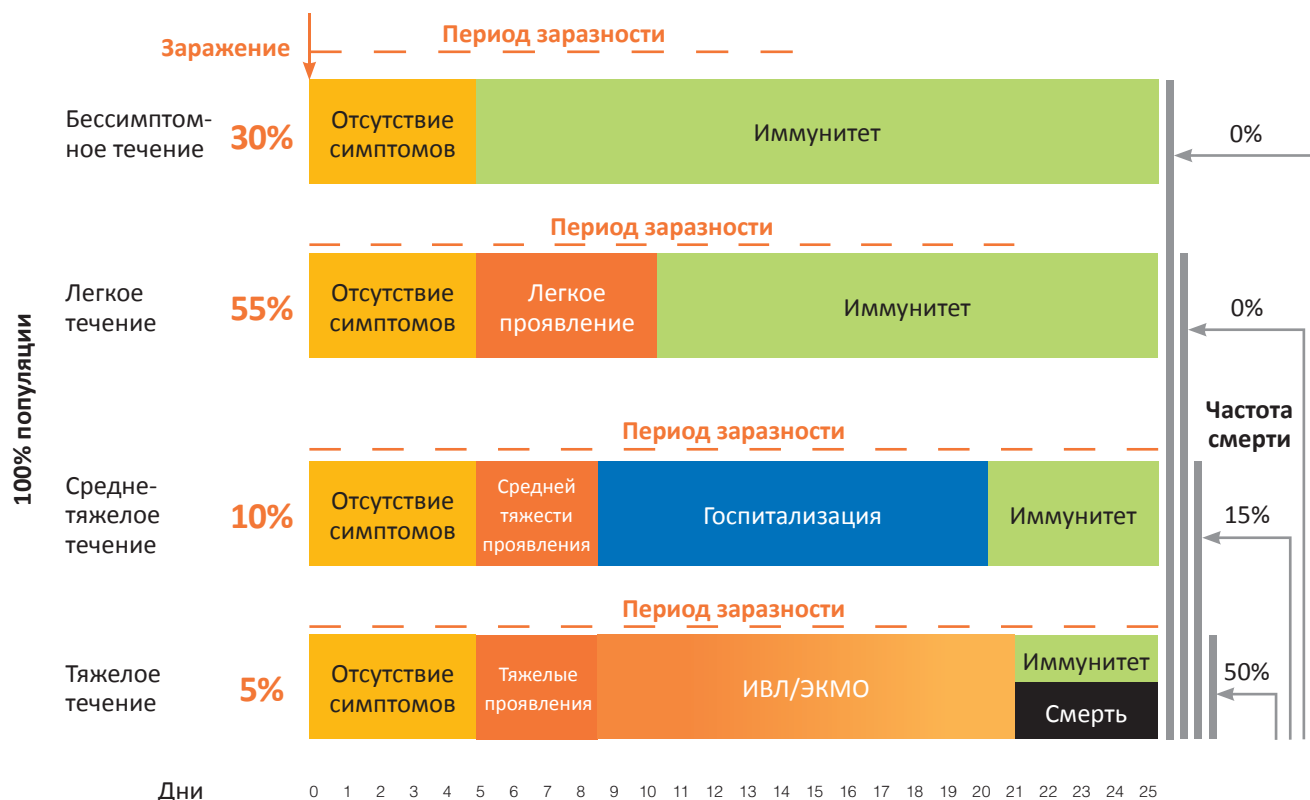
COVID-19

ОСНОВНЫЕ РАЗЛИЧИЯ МЕЖДУ СИМПТОМАМИ КОРОНАВИРУСА COVID-19, ПРОСТУДНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ И ГРИППА

[17]

СИМПТОМЫ	КОРОНАВИРУС	ПРОСТУДНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ	ГРИПП
Повышенная температура	часто	редко	часто
Усталость	иногда	иногда	часто
Кашель	часто (сухой)	незначительный	часто (сухой)
Чихание	нет	часто	нет
Боль в суставах	иногда	часто	часто
Насморк	редко	часто	иногда
Боль в горле	иногда	часто	иногда
Диарея	редко	нет	иногда (у детей)
Головная боль	иногда	редко	часто
Одышка	иногда	нет	нет

ЗАВИСИМОСТЬ МЕЖДУ СТЕПЕНЬЮ ТЯЖЕСТИ COVID-19 И ДЛИТЕЛЬНОСТЬЮ ПЕРИОДА ЗАРАЗНОСТИ [18–20]



МИНИСТЕРСТВО
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНТЕРФЕРОН-АЛЬФА ВКЛЮЧЕН ВО «ВРЕМЕННЫЕ МЕТОДИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ЛЕЧЕНИЮ И ПРОФИЛАКТИКЕ COVID-19 У ДЕТЕЙ И ВЗРОСЛЫХ»

Препараты интерферона-α рекомендуются [13, 14]:

- ♦ в качестве препарата для этиотропного лечения COVID-19 при заболевании легкой и среднетяжелой степени тяжести у взрослых и детей, в том числе групп риска, имеющих иммунодефицит и тяжелую коморбидную патологию, – интраназально или ректально;
- ♦ для специфической профилактики COVID-19 у больных сахарным диабетом;
- ♦ для медикаментозной профилактики COVID-19 у взрослых (интраназально, рекомбинантный ИФН-α);
- ♦ для медикаментозной профилактики COVID-19 у беременных (интраназально, рекомбинантный ИФН-α).



ЛИТЕРАТУРА

1. Zhang L., Liu Y. /// Potential interventions for novel coronavirus in China: A systematic review // Journal of medical virology. – 2020.
2. Falzarano D. et al. /// Treatment with interferon- α 2b and ribavirin improves outcome in MERS-CoV-infected rhesus macaques // Nature medicine. – 2013. – 19 (10). – 1313–7.
3. Mustafa S., Balkhy H., Gabere M.N. /// Current treatment options and the role of peptides as potential therapeutic components for Middle East Respiratory Syndrome (MERS): a review // J. Infect. Public Health. – 2018 – 11. – 9–17.
4. Morgenstern B., Michaelis M., Baer P.C., Doerr H.W., Cinatl J. Jr. /// Ribavirin and interferon-beta synergistically inhibit SARS-associated coronavirus replication in animal and human cell lines // Biochem. Biophys. Res. Commun. – 2005. – 326. – 905–908.
5. Kuri T., Zhang X., Habjan M. et al. /// Interferon priming enables cells to partially overturn the SARS coronavirus-induced block in innate immune activation // J. Gen. Virol. – 2009. – 90. – 2686–2694.
6. Haagmans B.L., Kuiken T., Martina B.E. et al. /// Pegylated interferon-alpha protects type 1 pneumocytes against SARS coronavirus infection in macaques // Nat. Med. – 2004. – 10. – 290–293.
7. Lokugamage K.G. et al. /// SARS-CoV-2 sensitive to type I interferon pretreatment // bioRxiv. – 2020.
8. Ziegler C., Allon S.J. et al. /// SARS-CoV-2 Receptor ACE2 is an Interferon-Stimulated Gene in Human Airway Epithelial Cells and Is Enriched in Specific Cell Subsets Across Tissues // CELL. – 42 Pages Posted. – 17 Mar 2020.
9. Zhou Q. et al. /// Interferon- α 2b Treatment for COVID-19 // Frontiers in Immunology. – 2020. – 11. – 1061.
10. Jin Y.H. et al. /// A rapid advice guideline for the diagnosis and treatment of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) infected pneumonia (standard version) // Military Medical Research. – 2020. – 7 (1). – 4.
11. Chen Z.M. et al. /// Diagnosis and treatment recommendations for pediatric respiratory infection caused by the 2019 novel coronavirus // World Journal of Pediatrics. – 2020. – 1–7.
12. COVID-19 Dashboard by the Center for Systems Science and Engineering (CSSE) at Johns Hopkins University (JHU) /// URL: <https://www.arcgis.com/apps/opsdashboard/index.html?fbclid=IwAR3KcYjr3Wle-ZUp6ZNxA2GQ70cTaGVE-aRU1IMMiuEvt8oe2732hNU0mLg#/bda7594740fd40299423467b48e9ecf6> (дата обращения 12.04.2020).
13. Временные методические рекомендации. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 7 (03.06.2020).
14. Особенности клинических проявлений и лечения заболевания, вызванного новой коронавирусной инфекцией (COVID-19) у детей. Методические рекомендации. Версия 1 (24.04.2020).
15. Renhong Yan, Yuanyuan Zhang, Yaning Li, Lu Xia, Yingying Guo, Qiang Zhou /// Structural basis for the recognition of SARS-CoV-2 by full-length human ACE2 // Science 27 Mar. 2020. – Vol. 367. – Issue 6485. – 1444–1448.
16. Waradon Sungnak, Ni Huang, Christophe Bécavin, Marijn Berg, Rachel Queen, Monika Litvinukova, Carlos Talavera-López, Henrike Maatz, Daniel Reichart, Fotios Sampaziotis, Kaylee B. Worlock, Masahiro Yoshida, Josephine L. /// Barnes SARS-CoV-2 entry factors are highly expressed in nasal epithelial cells together with innate immune genes // Nature Medicine. – Vol. 26. – May 2020. – 681–687.
17. Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека. Об основных различиях между симптомами коронавируса COVID-19, простудных заболеваний и гриппа. URL: https://www.rosпотребнадзор.ru/about/info/news/news_details.php?ELEMENT_ID=14044 (дата обращения 15.06.2020).
18. Lauer S.A. et al. /// The incubation period of coronavirus disease 2019 (COVID-19) from publicly reported confirmed cases: estimation and application // Annals of internal medicine. – 2020. – T. 172. – №9. – 577–582.
19. Ferguson N. et al. /// Report 9: Impact of non-pharmaceutical interventions (NPIs) to reduce COVID-19 mortality and healthcare demand. – 2020.
20. Liu Y. et al. /// Viral dynamics in mild and severe cases of COVID-19 // The Lancet Infectious Diseases. – 2020.

«От терапии отчаяния к терапии спасения»

СКОРОСТЬ РАСПРОСТРАНЕНИЯ COVID-19 ПОСТЕПЕННО СНИЖАЕТСЯ, НО ДО ПОБЕДЫ НАД ВИРУСОМ ЕЩЕ ДАЛЕКО. КАКИЕ ПРЕПАРАТЫ УЖЕ СЕГОДНЯ СПАСАЮТ ЖИЗНИ ПАЦИЕНТОВ И ЧТО ЖДЕТ МЕДИЦИНУ В БУДУЩЕМ, НАМ АВТОРИТЕТНО ОБЪЯСНИЛ **АЛЕКСАНДР ВИКТОРОВИЧ КАРАУЛОВ**, ДОКТОР МЕДИЦИНСКИХ НАУК, ПРОФЕССОР, ЗАСЛУЖЕННЫЙ ДЕЯТЕЛЬ НАУКИ РФ, АКАДЕМИК РАН, ЗАВЕДУЮЩИЙ КАФЕДРОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ИММУНОЛОГИИ И АЛЛЕРГОЛОГИИ ИНСТИТУТА КЛИНИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЫ ПЕРВОГО МГМУ ИМЕНИ И.М. СЕЧЕНОВА, РУКОВОДИТЕЛЬ МЕЖДУНАРОДНОЙ ЛАБОРАТОРИИ ИММУНОПАТОЛОГИИ.



funnyangel/Shutterstock/FOTODOM

Александр Викторович, как изменилось отношение к COVID-19? Ведь многие в начале эпидемии говорили, что этот вирус не страшнее сезонного гриппа.

По сути, ничего не изменилось, сейчас спекуляции связаны с подсчетом уровня летальности при гриппе и COVID-19. Однако всем специалистам ясно, что разница между этими заболеваниями существенная. При гриппе мы имеем противовирусную терапию и вакцину для профилактики, а при COVID-19 поиски этиотропного лечения и попытки создания вакцины все еще продолжаются. Очевидно, что масштабы осложнений при COVID-19 и летальность в большинстве стран мира просто несравнимы с сезонным гриппом.

Можно ли сказать, что новый вирус более агрессивен и опасен, чем другие возбудители, приводившие к эпидемиям в последние десятилетия?

Начнем с того, что это действительно пандемия, и этим все сказано, все предшествующие эпидемии не охватывали весь мир, не было такого количества летальных исходов. Самое яркое подтверждение опасности нового вируса – коллапс национальной системы здравоохранения во многих странах. Эту пандемию мы ни по одному критерию не можем сравнивать с предшествующими эпидемиями, это беспрецедентная ситуация, с которой столкнулись практически все страны мира на всех континентах. Огромное количество очень тяжелых осложнений,



поражение практически всех систем организма, развитие сложнейших жизнеугрожающих состояний, причем в кратчайшие сроки, иногда в течение буквально одной ночи. Очень часто мы не можем предсказать эти осложнения, в каждом конкретном случае видим совершенно уникальную патологию. Ссылки на пожилой возраст, диабет, сердечно-сосудистые заболевания и ожирение не более чем общие рассуждения. Большинство осложнений связаны прежде всего с дисрегуляцией в системе иммунитета. Не только инфекционисты, но и целые мультидисциплинарные команды участвуют в спасении пациентов: иммунологи, пульмонологи, нефрологи, реаниматологи, педиатры, если речь идет о детях.

Ученые всех стран пытаются подобрать этиотропные препараты и разработать вакцину против COVID-19. Как вы считаете, когда можно ждать результата?

Как ученый-практик, работающий в области создания новых методов иммунотерапии, могу сказать, что разработка вакцины занимает в среднем около трех лет. Известны случаи, когда эффективная вакцина против инфекции так и не была создана, несмотря на десятилетние старания ученых. Прошло 30 лет, а у нас, например, так и не появилась вакцина от ВИЧ-инфекции. Так что прогнозы – дело неблагодарное, но наши российские ученые и их зарубежные коллеги очень активно работают над созданием вакцины против COVID-19. Недавно мы с коллегами опубликовали статью в старейшем международном журнале по иммунологии и аллергологии с четкой стратегией разработки такой вакцины, объяснили, как предотвратить возможные осложнения, связанные с вакцинацией. Вакцина, безусловно, будет создана, но необходимо соблюдать четкий алгоритм, чтобы избежать любых осложнений. Разработаны платформы, которые позволяют быстро создавать вакцины, а вот доказательство безопасности и эффективности этих вакцин потребует времени.

В России уже начались клинические испытания вакцины, свои препараты для вакцинации создали в США и Великобритании. За этими разработками стоят гиганты биотехнологической промышленности, и результат, конечно, будет достигнут.

А какая терапия уже сегодня применяется у пациентов с COVID-19, на чем основан российский и зарубежный опыт?

Мы сторонники применения плазмы крови пациентов, которые перенесли COVID-19. Но, к сожалению, не всегда перенесенное заболевание индуцирует вируснейтрализующие антитела, этот вопрос требует дальнейшего изучения. Однако наша команда с оптимизмом смотрит в будущее и активно участвует в создании диагностических и прогностических параметров исследования иммунной системы. В России создана уже седьмая версия временных методических рекомендаций по профилактике, диагностике и лечению новой коронавирусной инфекции. Мы являемся свидетелями беспрецедентной в истории медицинской науки гонки по исследованию новых препаратов. В России недавно был одобрен новый противовирусный препарат «Авифавир» на основе действующего вещества фавипиравир, это один из немногих препаратов, доказавших свою эффективность. Но главным прорывом я считаю применение уже известных препаратов для лечения COVID-19. Кафедра, которую я возглавляю, например, первой в России оценила эффективность препарата тоцилизумаб в терапии коронавирусной инфекции. Раньше этот препарат использовали при ревматоидном артрите, а сейчас он помогает предотвращать осложнения, связанные с развитием цитокинового шторма у пациентов с COVID-19. В Великобритании так называемые оксфордские исследования доказали эффективность противовоспалительного препарата дексаметазон. Это лекарственное средство известно более 60 лет, но оказалось, что оно снижает смертность у пациентов с COVID-19, подключенных к аппарату искусственной вентиляции легких. Мы вместе с нашими зарубежными коллегами кардинально изменили философию применения препаратов при SARS-CoV-2: от терапии отчаяния к терапии спасения.

В классические рекомендации Минздрава РФ по профилактике и лечению коронавирусной инфекции у взрослых и детей включены также препараты, содержащие интерферон. Аналогичные рекомендации по применению интерферона опубликованы в Испании и Китае. Интерферон – это естественный цитокин, который обладает выраженной противовирусной активностью. Наши коллеги из Франции



Интерферон может быть использован для первичной профилактики и лечения начальных форм COVID-19, а также для восстановления после перенесенного заболевания

провели иммунопрофилирование интерферона и определили, как его выработка сопряжена с тяжестью заболевания при коронавирусной инфекции. Оказалось, что каждый пятый больной, у которого отсутствует необходимая концентрация интерферона, подвержен тяжелым осложнениям, у него повышена вирусная нагрузка. В научном сообществе активно обсуждается вопрос о том, что замедление выработки интерферона, связанное в том числе с самим вирусом SARS-CoV-2, у пациентов ассоциировано с поражением легких и летальным исходом. Раннее применение препаратов интерферона первого типа (интерферонов альфа) может предотвращать осложнения при коронавирусной инфекции. Опыт применения препаратов четко показывает, что введение интерферона альфа-2 – стратегический момент для пациентов с COVID-19, особенно при дефекте собственного интерферонового ответа.

В чем преимущества интерферонотерапии при COVID-19 и как врачи используют препараты с интерфероном?

Сам вирус SARS-CoV-2 способен подавлять врожденные защитные системы организма, нарушение выработки интерферона может быть связано с индивидуальными генетическими особенностями больного, сопутствующими заболеваниями, в том числе возрастными. Мы совершенно

четко видим, что применение препаратов интерферона, особенно на ранних стадиях, имеет колоссальное значение.

Интерферон может быть использован для первичной профилактики и лечения начальных форм COVID-19, а также при иммунной реабилитации организма, восстановлении после перенесенного заболевания. Как мы знаем, у пациентов с SARS-CoV-2 пока нет гарантии от повторного заражения, в том числе другими респираторными инфекциями. Интерферонотерапия может сокращать продолжительность выделения вируса, что имеет значение для прогноза заболевания. В отличие от других препаратов, модулирующих воспалительную активность, интерферон оказывает воздействие и на врожденный иммунитет, и на реакцию организма на SARS-CoV-2.

Сейчас заметно изменилось отношение к препаратам интерферона, особенно у педиатров и инфекционистов. Имея клинический опыт применения, например, препарата ВИФЕРОН®, врачи позитивно оценивают его перспективы для профилактики, лечения и реабилитации после инфекции. Очень многие инфекционисты в Москве и Санкт-Петербурге активно применяют ВИФЕРОН® во время пандемии. Что касается дозировки, то я считаю, что нужно четко следовать инструкции, врач не должен применять индивидуальные схемы, важно ориентироваться на общепринятые, уже исследованные показания. Мы знаем также, что ВИФЕРОН® используется в виде геля для носовой полости, именно здесь чаще всего происходит первичное заражение. Эпителиальные клетки нуждаются в защите, гель можно использовать в качестве профилактического средства. Следуя инструкции, применяют и ректальные свечи, в зависимости от возраста пациента.

Недавно в прессе появилась информация о том, что интерферон якобы способен спровоцировать цитокиновый шторм. Как вы относитесь к таким гипотезам?

Никакой проблемы здесь нет, просто сейчас очень много специалистов и неспециалистов участвуют в дискуссиях, используют отдельные цитаты. Но любой вопрос всегда нужно рассматривать в комплексе, а препараты оценивать не по фрик-новостям, а по результатам клинических исследований и научным публикациям. Все



Отношение к интерферону за рубежом уже изменилось. Сегодня появилось очень много публикаций о дисрегуляции интерферона первого типа, связанной с развитием летальной пневмонии

знают, что новый вирус проникает через рецепторы ACE2, их экспрессия действительно регулируется интерфероном. Сейчас этот рецептор в центре внимания, его физиология требует детального изучения. А сегодняшние дискуссии на этот счет не имеют никакой научной основы. Ни в каких серьезных научных изданиях или официальных документах эту проблему никто не обсуждает. Чтобы получить доказательства любого предположения, необходимы серьезные клинические исследования, а все остальное – пустые разговоры. Кому-то захотелось раздуть эту историю, но нужно избегать обсуждения фактов, которые научно не установлены.

Сегодня еще не существует выверенных с точки зрения доказательной медицины исследований по лечению COVID-19, все основано на базе данных о пациентах, метаанализе и исследованиях в других областях. Мы ориентируемся только на достоверные факты — совершенно точно установлено, например, что снижение экспрессии ACE2 в верхних дыхательных путях в ряде случаев может быть полезно для уменьшения заражения вирусом SARS-CoV-2, а в нижних дыхательных путях, наоборот, предвещает более высокий риск развития острого респираторного дистресс-синдрома

и поражения легких. Регулирование экспрессии ACE2 в верхних и нижних дыхательных путях, возможно, идет по-разному, но достоверных исследований на этот счет пока нет. В лаборатории на клеточной культуре можно получить одни данные, а при экспериментах *in vivo* результаты могут быть совсем другими. Экспрессия ACE2 – это динамичный синдром, как и вся наша жизнь: прикрепился вирус – и ситуация изменилась. Известно, что выработка ACE2 повышается у пожилых людей, при наличии инфекций, при ожирении и сахарном диабете, но редуцируется при бронхиальной астме и аллергических заболеваниях. Уже доказано, что у пациентов с астмой и аллергией значительно снижена частота тяжелых осложнений при COVID-19. Кстати, аутоиммунные заболевания тоже в какой-то степени защищают от развития тяжелой пневмонии и других последствий коронавирусной инфекции, это связано с применением пожизненной противовоспалительной терапии.

Российские врачи во время эпидемии еще раз убедились в эффективности интерферонотерапии, а изменится ли отношение к интерферону за рубежом?

Оно уже изменилось, появилась масса новых публикаций зарубежных авторов, идет активное исследование системы интерферона. Очень много публикаций по дисрегуляции интерферона первого типа, связанной с развитием летальной пневмонии. И это публикации в крупнейших международных изданиях с большим импакт-фактором. Активно обсуждается взаимосвязь интерферонного ответа и различных вирусов, в том числе и коронавирусной инфекции нового типа. Ученые и раньше изучали механизмы дисрегуляции системы интерферона. Существует три специализированных журнала по цитокинам, один из них так и называется – *Journal of Interferon and Cytokine Research*. Это единственный журнал Q2, освещающий прогресс в изучении интерферонов и цитокинов от фундаментальных аспектов до их клинического применения. Другое дело, что у нас в России об этих работах знают мало, далеко не все врачи регулярно изучают научные публикации, но это уже проблема иного свойства. На международном уровне исследования по интерферону всегда вызывают огромный интерес.

Автор Евгения Кузнецова

COVID-19 у детей: от теории – к практике

ЛЮДМИЛА НИКОЛАЕВНА МАЗАНКОВА – ДОКТОР МЕДИЦИНСКИХ НАУК, ПРОФЕССОР, ЗАСЛУЖЕННЫЙ ВРАЧ РОССИИ, ЗАВЕДУЮЩАЯ КАФЕДРОЙ ДЕТСКИХ ИНФЕКЦИОННЫХ БОЛЕЗНЕЙ ФГБОУ ДПО РМАНПО МИНЗДРАВА РОССИИ. ЭТО ОДИН ИЗ ВЕДУЩИХ СПЕЦИАЛИСТОВ В РОССИИ ПО ПРОБЛЕМАМ КИШЕЧНЫХ, НЕЙРО- И ОППОРТУНИСТИЧЕСКИХ ИНФЕКЦИЙ С 40-ЛЕТНИМ СТАЖЕМ РАБОТЫ, АВТОР БОЛЕЕ ЧЕМ 450 ОПУБЛИКОВАННЫХ НАУЧНЫХ РАБОТ, 2 УЧЕБНИКОВ, 5 МОНОГРАФИЙ И 20 МЕТОДИЧЕСКИХ РЕКОМЕНДАЦИЙ И УЧЕБНЫХ ПОСОБИЙ, УЧАСТНИК КОНГРЕССОВ ПЕДИАТРОВ РОССИИ, СТРАН СНГ И ЕВРОПЕЙСКИХ ГОСУДАРСТВ, ЧЛЕН ОРГКОМИТЕТА КОНГРЕССА ДЕТСКИХ ИНФЕКЦИОНИСТОВ РОССИИ, АССОЦИАЦИИ ДЕТСКИХ ИНФЕКЦИОНИСТОВ РОССИИ, ЭКСПЕРТНОГО СОВЕТА РОССИЙСКОГО РЕФЕРЕНС-ЦЕНТРА ПО МОНИТОРИНГУ ЗА БАКТЕРИАЛЬНЫМИ МЕНИНГИТАМИ.



Об опасности коронавирусной инфекции нового типа для детей, методах лечения, восстановления после заболевания и профилактики заболевания, вызвавшего всемирную пандемию, Л.Н. Мазанкова рассказывает нашим читателям.

Людмила Николаевна, ваша больница принимает детей с подтвержденным COVID-19. Как много пациентов с этим заболеванием поступило с начала пандемии?

ДГКБ им. З.А. Башляевой ДЗМ, клиническая база нашей кафедры детских инфекционных болезней РМАНПО МЗ РФ, начала принимать детей с коронавирусной инфекцией 9 марта 2020 года. Первым пациентом стал пятилетний мальчик, при обследовании у ребенка был выявлен SARS-CoV-2. Выяснилось, что он и его мама только что вернулись из-за границы. Ребенок провел в стационаре две недели под постоянным наблюдением, но в лечении он не нуждался: вирус никак

симптоматически себя не проявлял. Мама мальчика не заразилась.

Всего с 9 марта по настоящее время в больницу было госпитализировано около 650 детей с коронавирусной инфекцией. Более 500 из них уже выписались. На сегодняшний день в больнице остается около 80 детей с подтвержденной коронавирусной инфекцией. И около 60 человек поступили для дообследования, в основном это дети из организованных коллективов, где были контакты по коронавирусной инфекции.

В целом статистика наглядно подтверждает: сообщения о том, что дети не болеют COVID-19, ошибочны. В нашу больницу поступили даже несколько новорожденных с данным диагнозом.

Как появление таких пациентов повлияло на работу стационара? Какие меры применяются в клинике для обеспечения безопасности остальных пациентов?



При поступлении первых пациентов с диагнозом COVID-19 мы открыли мельцеровские боксы – комплекс помещений, состоящих из тамбура-предбоксника, палаты для пациента, санитарного узла и шлюза для входа персонала. В середине апреля, с увеличением количества заболевших, подлежащих госпитализации, для приема был перепрофилирован отдельный пятиэтажный корпус детской городской клинической больницы им. З.А. Башляевой. Корпус был разделен на две части: для детей с подтвержденным диагнозом COVID-19 и для детей с подозрением на коронавирус нового типа. Этот корпус по своему уникальный, так как изначально строился как инфекционный. В связи с этим его правое и левое крылья разобщены в центральной части. В условиях эпидемии было легко дополнить эту изоляцию дополнительными мерами безопасности, чтобы отделить зеленую зону от красной. На каждом этаже оборудованы боксы, госпитализация детей шла в изолированных условиях. Также было расширено прекрасно оборудованное реанимационное отделение корпуса, в том числе было подготовлено все необходимое оборудование для оказания специализированной помощи новорожденным с подтвержденным COVID-19 или возможным контактным заражением.

Больные с любыми другими диагнозами в этот корпус не поступают. Согласно решению организации Департамента здравоохранения, несмотря на снижение заболеваемости, эта больница на определенное время останется специализированной для госпитализации детей с COVID-19 или подозрением на него.

Какую динамику по заболеванию можно отметить на сегодняшний день? Сокращается количество пациентов или растет?

Сегодня ситуация стабилизируется. Пик заболеваемости наблюдался в апреле, в мае количество заболевших постепенно стало снижаться. На середину июня прирост зараженных снизился почти в три раза.

Правда ли, что дети легче переносят заболевание, чем взрослые?

Да, это так. Всего в Москве было зарегистрировано более 13 000 детей с коронавирусом нового

типа. Примерно 12 000 из них проходили лечение дома, только около 1000 детей были госпитализированы в нашу и другие больницы.

В большинстве случаев дети являлись бессимптомными носителями вируса или переносили заболевание в легкой форме: с симптомами ОРЗ, назофарингита, ринита, без лихорадки или субфебрильной температуры, без выраженной интоксикации. Такие пациенты наблюдались участковыми педиатрами, обследовались на дому. Конечно, в случае ухудшения состояния дети немедленно госпитализировались.

Но в целом процент госпитализации был очень невысокий: на пике заболеваемости было 15–17% зараженных детей, которым ставилась средняя или тяжелая форма заболевания. Кроме того, очень маленький процент, только 15 из более чем 600 детей, нуждались в специализированной помощи в условиях реанимационного отделения, из них на аппарате ИВЛ находились только двое.

Исходя из вашего опыта расскажите, пожалуйста, какими симптомами в основном проявляется это заболевание у детей?

Основные проявления у детей с легкой формой заболевания идентичны с симптомами ОРВИ: насморк, кашель, в некоторых случаях незначительный конъюнктивит, субфебрильная температура, отсутствие интоксикации или умеренная интоксикация. Среднетяжелые формы характеризуются более тяжелым течением. В частности, это лихорадка, высокая температура, которую дети тяжелее переносят, а также более выраженная интоксикация, отказ от еды. Лихорадка длится более пять-шесть дней, температура плохо сбивается. Также характерен сухой, навязчивый, иногда болезненный кашель. В некоторых случаях отмечалась потеря обоняния, anosmia, но такой симптом, как правило, встречался у детей старшего возраста и гораздо реже, чем у взрослых.

Примерно у 40–50% детей, поступающих в среднетяжелой или тяжелой форме, при рентгенографии или КТ легких выявляли пневмонию, которая характеризовалась теми же признаками на КТ, как у взрослых. Это изменения в легких в виде «матового стекла», консолидации очагов.



Также характерной особенностью заболевания у детей является диарейный синдром. Более того, у некоторых детей новая коронавирусная инфекция начиналась нетипично, не с респираторных симптомов, а с появления рвоты, жидкого стула, болей в животе на фоне лихорадки, интоксикации. До появления характерных клинических симптомов COVID-19 пациентам с диареей часто ставился диагноз кишечной инфекции и ребенок госпитализировался в кишечное отделение. И только там при обследовании у ребенка обнаруживали SARS-CoV-2 в мазках из ротоглотки, носоглотки, а в некоторых случаях на КТ органов грудной клетки выявляли признаки «немой» пневмонии, для которой характерно отсутствие клинических симптомов и физикальных изменений в легких.

Еще одна особенность новой коронавирусной инфекции у детей – поражение сосудов, вирус тропен к эпителию сосудистой системы. В частности, этим обусловлено изменение слизистых, кожи. Сосудистые нарушения могут лежать и в основе поражения легких и сердца. В конце мая – июне появились дети, инфицированные новым коронавирусом, у которых на фоне стойкой лихорадки и интоксикации наблюдаются различные сыпи (экзантема), в первую очередь на ладонях и подошвах ног. Также характерно поражение слизистой полости рта с яркой гиперемией и отеком, развитие склерита. Такая форма заболевания получила определение мультисистемного воспалительного (Кавасаки-подобного) синдрома, протекающего очень тяжело, с развитием васкулита и осложнений со стороны сердца, сосудов, почек и ЦНС. Эта особенность уже зафиксирована и в наблюдениях в Италии, Китае, Великобритании и других странах.

Как долго в среднем протекает заболевание у детей?

В большинстве случаев новая коронавирусная инфекция без осложнений длится 12–14 дней. Катаральные явления продолжаются 7–8 дней.

Какие методы диагностики коронавирусной инфекции нового типа используются на сегодняшний день?

Как у взрослых, так и у детей для подтверждения диагноза новой коронавирусной инфекции

применяется метод ПЦР для определения РНК SARS-CoV-2 в мазке из носоглотки и ротоглотки. По стандартам и диагностическому алгоритму, соскоб берется в 1-й и 3-й день заболевания и на 10-й день.

Совсем недавно у детей начал применяться серологический анализ крови – ИФА – для определения антител к коронавирусу, который сейчас широко применяют для изучения популяционного иммунитета. Еще предстоит разобраться, насколько он информативен для понимания течения инфекции, но в целом тест нужен, в том числе для реконвалесцентов, чтобы определять ход выздоровления, восстановления организма.

Какие дети относятся к группе риска по развитию осложнений?

У взрослых пациентов это в первую очередь такие заболевания, как артериальная гипертония, сахарный диабет, ожирение и другие состояния, при которых быстро наступает так называемый цитокиновый шторм, сопровождающий тяжелое течение заболевания.

У детей, госпитализированных в нашу больницу, мы обращали особое внимание на эти показатели, в особенности у подростков. Осложнения наблюдались у пациентов с иммуносупрессией, особенно у детей с онкогематологическими заболеваниями, у детей после трансплантации органов. У таких пациентов коронавирусная инфекция вызывала резкое ухудшение состояния, вплоть до развития мультисистемного воспалительного тяжелого процесса с полиорганной недостаточностью. Я бы вынесла на первый план у детей именно проблему иммунодефицита как фактора риска тяжелого течения и развития осложнений.

На сегодняшний день каковы общие принципы лечения коронавируса нового типа у детей? Что используется на практике?

Согласно Временным методическим рекомендациям Минздрава РФ по лечению и наблюдению детей с новой коронавирусной инфекцией, бессимптомные формы лечить не надо. При легких формах рекомендуется назначение симптоматической терапии и препаратов рекомбинантных интерферонов интраназально



и/или ректально. Это действительно эффективно и приводит к выздоровлению детей. Показана витаминотерапия: в частности, педиатры уделяют большое внимание витамину Д как препарату с иммунокорректирующими свойствами. Также показано обильное питье, правильное питание и другие общие при вирусных заболеваниях рекомендации. Если при легкой форме присутствуют насморк и небольшой кашель, мы назначаем сосудосуживающие капли в нос. Для предупреждения и профилактики развития более тяжелых симптомов у ребенка мы рекомендуем препараты интерферона интраназально, чтобы избежать дальнейшей репликации вируса. Интерфероны в рамках интраназальной терапии назначаются в форме капель или мягких лекарственных форм: мази, геля, в частности препарата ВИФЕРОН®.

При среднетяжелых формах лечение аналогично терапии острых респираторных заболеваний. Показаны жаропонижающие средства для снижения температуры у ребенка. Также рекомендованы несколько противовирусных препаратов, однако доказательной базы эффективности этих препаратов у детей при коронавирусной инфекции нет. Если заболевание протекает без воспаления легких, антибиотики мы не назначаем. При среднетяжелой форме COVID-19 у детей также

показаны препараты рекомбинантного интерферона альфа-2b интраназально или ректально, в форме суппозитория для системной терапии.

Детям можно также назначать умифеновир – препарат, который клинически эффективен. Наиболее положительный эффект мы получаем при сочетании умифеновира с рекомбинантными интерферонами.

Препараты, рекомендованные для взрослых и допустимые для детей, такие как гидроксихлорохин, лопинавир/ритонавир, тоцилизумаб, в своей практике мы практически не применяли. Из числа госпитализированных к нам детей были всего два ребенка, у которых были показания к назначению тоцилизумаба однократно при развитии тяжелого системного воспалительного ответа и резкого развития цитокинового шторма.

Также в случае тяжелого течения заболевания мы пользовались гормональной терапией: системными глюкокортикостероидами и внутривенными иммуноглобулинами. Однако, подчеркну, такие средства применялись осторожно, по показаниям, в частности при присоединении бактериальных инфекций или при развитии мультисистемного воспаления. Также при терапии тяжелых форм заболевания или тяжелых пневмоний обязательно назначаются парентеральные антибиотики – цефалоспорины, карбапенемы и т.д. Дети с тяжелой формой проходят лечение в реанимации. В крайних случаях также назначается ИВЛ, однако большинство детей с заболеванием в тяжелой форме в нашем стационаре нуждались только в кислородной поддержке под контролем пульсоксиметрии, тогда как у взрослых больных, как известно, потребность в терапии с помощью ИВЛ была колоссальная при тяжелых формах заболевания.

Среди наших пациентов был мальчик в возрасте 17 лет, поступивший со среднетяжелой формой COVID-19 и нетяжелой пневмонией. Однако вскоре после госпитализации состояние начало резко ухудшаться, несмотря на терапию гидроксихлорохином с азитромицином согласно рекомендациям, выросли явления дыхательной недостаточности, появилась геморрагическая сыпь. На КТ органов грудной клетки зафиксировано увеличение

При назначении
препарата ВИФЕРОН®
для лечения
инфекционных
заболеваний
у детей с периода
новорожденности мы
получаем хороший
клинический эффект

Чтобы избежать дальнейшей репликации вируса, предупредить развитие более тяжелых симптомов у детей с COVID-19, мы рекомендуем препараты интерферона интраназально в форме капель, мази, и геля, в частности препарат ВИФЕРОН®

объема поражения легких вирусной этиологии III–IV степени с развитием гемоторакса. Состояние пациента оценивалось как тяжелое, он был переведен в отделение реанимации в связи с необходимостью кислородной поддержки. Для лечения этого ребенка были назначены парентеральные антибиотики, внутривенные иммуноглобулины, тоцилизумаб, ВИФЕРОН® в дозе 1 млн 2 раза в день. На фоне комбинированной терапии состояние пациента стало быстро улучшаться. Сегодня ребенок выписан домой с положительным эффектом, но с остаточными явлениями в легких по КТ – уже не III–IV, а I–II степени. Терапия препаратом ВИФЕРОН® была продолжена и после выписки из стационара в поддерживающих дозах. Ребенок остается под наблюдением. Описывая этот клинический случай, хотелось бы подчеркнуть роль интерферонотерапии, в частности препарата ВИФЕРОН®, в комплексном лечении этого тяжелого пациента

с комбинированными жизнеугрожающими осложнениями. Сегодня уже достаточно много публикаций зарубежных авторов, в том числе китайских коллег, демонстрирующих высокую чувствительность SARS-CoV-2 к интерферону альфа-2b, служащую обоснованием его применения при этой инфекции.

Этот и ряд других случаев наглядно подтверждают, что дети, перенесшие заболевание в среднетяжелой и тяжелой форме, нуждаются в обязательном последующем наблюдении и реабилитации. В частности, показаны ежемесячное обследование, исследования антител в крови, мазки на коронавирус. Большое значение в программе реабилитации придается поддержанию иммунитета и профилактике рекуррентных респираторных заболеваний, что возможно с применением препарата ВИФЕРОН®, который обладает широким спектром противовирусной, иммуномодулирующей и антипролиферативной активности, подавляя репликацию РНК и ДНК респираторных, кишечных и герпес-вирусов. Профилактические курсы в среднем длятся не менее 14 дней, но могут и устанавливаться индивидуально в зависимости от тяжести перенесенной коронавирусной инфекции и преморбидного фона ребенка.

Что вы, как врач-клиницист, можете сказать об активности и профиле безопасности препарата ВИФЕРОН®?

ВИФЕРОН® – препарат, который мы знаем уже более 20 лет. Он успешно применяется в лечении респираторных вирусных инфекций, врожденных вирусных инфекций, вирусных кишечных инфекций. Клинические исследования доказали, что интерферонотерапия при вирусных инфекциях является ключевым направлением лечения. Сегодня мы знаем, что практически все вирусы, в том числе вирус гриппа, угнетают интерферогенез при среднетяжелых и тяжелых формах, что, собственно, и требует с проявления первых клинических симптомов заболевания дополнительного назначения рекомбинантных интерферонов, чтобы подавить репликацию вирусов и остановить их проникновение в клетку. Благодаря этой особенности патогенеза вирусных инфекций применение рекомбинантного интерферона альфа-2b – препарата



ВИФЕРОН® – становится этиологически и патогенетически оправданным. В многочисленных исследованиях, изучавших активность препарата ВИФЕРОН® при различных вирусных и даже бактериальных инфекциях, были доказаны его эффективность, а также высокий профиль безопасности. У нас есть исследование по его эффективности даже при нейроинфекциях, менингитах. Я не знаю ни одного случая каких-либо осложнений или проявлений неблагоприятного воздействия этих препаратов. Наоборот, при назначении препарата ВИФЕРОН® мы получаем хороший клинический и иммунологический эффект в комплексной терапии при многих инфекционных заболеваниях у детей с периода новорожденности.

Дети, перенесшие COVID-19, нуждаются в каких-либо реабилитационных мероприятиях?

Обязательно. Сегодня мы можем сказать, что без последствий выздоравливают только дети, которые перенесли новую коронавирусную инфекцию в легкой бессимптомной форме. Дети, которые перенесли заболевание в среднетяжелой и тяжелой формах, в особенности с осложнением в виде «ковидной» пневмонии, с обширными изменениями легких, нуждаются в восстановлении и после завершения лечения в стационаре. У нас были больные, у которых фиксировались КТ-изменения в легких, характерные для вирусной пневмонии с объемом поражения 50–70%, эти изменения сохраняются длительно, и дети нуждаются в квалифицированном междисциплинарном наблюдении, включая консультации пульмонолога, психоневролога и других специалистов.

Сегодня такие дети наблюдаются в реабилитационном центре, созданном Департаментом здравоохранения г. Москвы на базе Центра детской психоневрологии. После выписки пациенты в обязательном порядке на две недели изолируются на дому, а затем приглашаются в этот центр, где наблюдаются, обследуются и проходят необходимый комплекс реабилитации.

Есть мнение, что осенью нас ожидает вторая волна коронавирусной инфекции. Как вы оцениваете эту возможность?

Осень традиционно характеризуется повышением активности вирусных инфекций. SARS-CoV-2, как и другие коронавирусы, останется с нами и с большой долей вероятности станет сезонным коронавирусом. Я бы не сказала, что возможная вторая волна станет повторением пандемической ситуации, но существует вероятность подъема заболеваемости среди тех, кто еще не встретился с этим вирусом. Уверена, что в арсенале наших лабораторных обследований обязательно должен остаться анализ на SARS-CoV-2, это, в частности, даст понимание того, насколько вместе с другими вирусами эпидемиологически высока роль нового коронавируса.

Существуют ли способы профилактики новой коронавирусной инфекции? Можно ли использовать ВИФЕРОН® для предупреждения заражения?

Да, конечно. Мы рекомендуем для профилактики именно интраназальную форму препарата ВИФЕРОН® в виде геля или мази, в частности, когда ребенок выписывается из больницы и еще ослаблен после инфекции. Иммуитет не сразу восстанавливает свои свойства после болезни. Чтобы не заразиться другими инфекциями, чтобы не было осложнений, еще какое-то время после выписки из стационара рекомендуется пользоваться препаратами интерферона, гелем или мазью ВИФЕРОН®.

Местная профилактика рекомбинантными интерферонами – постэкспозиционная – также рекомендуется неболевшим детям. Она особенно актуальна, когда существует возможность контакта с носителями вируса, например в коллективе или на прогулке. Начинать профилактику стоит сразу, как только фиксируется рост заболеваемости вирусной инфекцией, особенно если ребенок посещает коллективы: садик, школу и так далее. Достаточно где-то 10–14 дней проводить постэкспозиционную профилактику местными интерферонами, гелем или мазью ВИФЕРОН®: обработать слизистые носа перед прогулкой или посещением коллектива, а после возвращения домой умыться, промыть слизистые и снова обработать их препаратом интерферона. Это обеспечит хороший профилактический эффект и поможет противостоять любой вирусной инфекции как у детей, так и у взрослых.

Автор Анна Вайцеховская

Интерферонотерапия при коронавирусной инфекции: обзор западных исследований

Активность интерферона при инфицировании SARS-CoV-2 вызывает закономерный интерес ученых всего мира, которые целенаправленно работают над созданием эффективных препаратов и вакцин для лечения COVID-19. Мы провели обзор самых интересных публикаций в этой области.



Интерфероны типа I как потенциальное средство для лечения COVID-19 [1]

Об интерферонах типа I как потенциально эффективном способе лечения COVID-19 сообщили французские ученые. Авторы отмечают эффект от комбинации лопинавира/ритонавира и интерферона альфа-2b, а также от вдыхания паров интерферона в сочетании с рибавирином. По мнению авторов, проведенные исследования в формате *in vitro* предполагают, что SARS-CoV-2 может быть значительно более чувствительным к интерферонам I типа, чем другие виды коронавирусов. Комбинация интерферона I с лопинавиром/ритонавиром, рибавирином или ремдесивиром может повысить его эффективность, поскольку активность таких комбинаций наблюдается *in vitro* при инфицировании другими коронавирусами.



Время ответа на введение интерферона типа I определяет исход коронавирусной инфекции MERS [2]

Группа американских ученых под руководством Ridgouida Шаппарпаваг изучила передачу сигналов интерферона I типа при инфицировании MERS-CoV. Результаты работы показали, что введение интерферона типа I в виде интерферона альфа-2b в течение 1 дня после инфицирования коронавирусом MERS-CoV (до пика титров вируса) защищало мышей от летальной инфекции, несмотря на снижение экспрессии стимулированного IFN гена (ISG) и гена воспалительного цитокина. В отличие от этого замедленное лечение интерфероном-β не смогло эффективно подавить репликацию вируса: увеличилась инфильтрация

и активация моноцитов, макрофагов и нейтрофилов в легких, наблюдалась повышенная экспрессия провоспалительных цитокинов, что приводило к смертельной пневмонии при сублетальной инфекции. В совокупности эти результаты свидетельствуют о том, что относительное время реакции интерферона I типа и максимальная репликация вируса являются ключевыми факторами в определении исходов, по крайней мере у инфицированных мышей. Авторы считают, что для лечения вирусных инфекций в клинических условиях необходимо применение интерферона-α или комбинированной терапии.



Сравнительная эффективность и безопасность рибавирина в комбинации с интерфероном альфа, лопинавира/ритонавира плюс интерферон альфа и рибавирина плюс лопинавир/ритонавир плюс интерферон альфа у пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19 в легкой и умеренной степени тяжести: протокол исследования [3]

Китайские ученые проводят открытое одноцентровое проспективное рандомизированное контролируемое клиническое исследование, изучающее эффективность и безопасность интерферона альфа в трех комбинациях с противовирусными препаратами. В исследовании участвуют 108 пациентов с легкой или средней степенью тяжести COVID-19. Участники рандомизированы в одну из трех групп терапии. Конечными точками являются два последовательных отрицательных результата на SARS-CoV-2 после начала противовирусной терапии; прогрессирование заболевания до тяжелой формы; завершение схемы лечения и визитов пациента; отмена препаратов из-за неблагоприятных событий, тяжелых побочных эффектов и т.д.

Целью исследования является получение надежных клинических данных о терапевтической эффективности и безопасности трех различных



противовирусных схем терапии COVID-19 легкой и средней степени тяжести, включающих интерферон альфа.



Интерферон типа I при COVID-19: портрет иммунной активности [4]

В исследовании, опубликованном в апреле 2020 года в журнале Elsevier, французские ученые под руководством Sophie Trouillet-Assant оценивали кинетику интерферона типа I в плазме у пациентов с COVID-19 средней степени тяжести, а также пациентов в критическом состоянии. Ученые выяснили, что при COVID-19 выявляется гетерогенная продукция интерферона альфа-2. Около 20% пациентов в критическом состоянии не могут продуцировать интерферон альфа-2. Это подчеркивает гетерогенность иммунного ответа и открывает возможности для целенаправленной терапии.

По мнению авторов исследования, раннее введение интерферона альфа-2 может быть перспективным у пациентов с COVID-19, особенно в случаях дефектного ответа на интерферон. Время экспозиции интерферона может иметь решающее значение для контроля над заболеванием.



Лечение COVID-19 с помощью интерферона альфа-2b [5]

В мае 2020 года в журнале «Границы иммунологии» (Frontiers in Immunology) были опубликованы

результаты исследования китайских ученых, изучавших эффективность терапии COVID-19 с помощью интерферона альфа-2b. В работе приняли участие 77 пациентов, госпитализированных с COVID-19. Все пациенты были разбиты на три группы: пациенты, получавшие монотерапию, терапию препаратом интерферона альфа-2b, пациенты, получавшие в качестве терапии препарат на основе умифеновира, и пациенты, получавшие комбинацию вышеуказанных препаратов. Ученые сделали вывод о положительном влиянии интерферона альфа-2b на вирусный клиренс. В частности, анализ результатов показал, что лечение интерфероном альфа-2b в виде монотерапии или в комбинации с препаратом умифеновира ускоряет вирусный клиренс по сравнению с лечением только препаратом умифеновира. Средние дни до вирусного клиренса составили 27,9 дня для пациентов, получавших только умифеновир, 21,1 дня для тех, кто получал только интерферон альфа-2b, и 20,3 дня для тех, кто получал комбинированную терапию (от начала симптомов). Эти данные свидетельствуют о том, что лечение интерфероном альфа-2b ускорило вирусный клиренс на ~7 дней.

Полученные результаты свидетельствуют о том, что препараты экзогенного интерферона альфа-2b следует дополнительно изучать в качестве активного лечебного средства при терапии COVID-19.

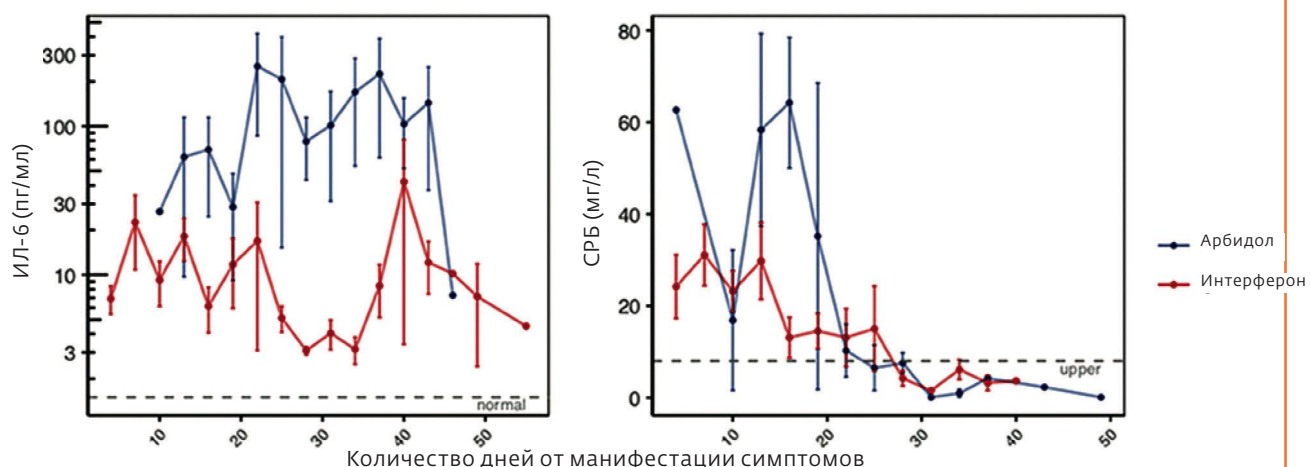


Рисунок 1. Снижение уровня маркеров воспаления при терапии интерфероном альфа-2b

COVID-19 в педиатрической практике: обзор публикаций



Рекомендации по диагностике и лечению детской респираторной инфекции, вызванной SARS-CoV-2 [6]

В журнале World Journal of Pediatrics были опубликованы рекомендации китайских ученых, описывающие этиологию, клинические характеристики, диагностику и терапию COVID-19 у детей.

Эпидемиологический анамнез

- Дети, контактировавшие с больными лихорадкой или с респираторными симптомами в течение 14 дней до начала заболевания.
- Дети с подтвержденным или подозрительным контактом в течение 14 дней до начала заболевания.
- Дети, связанные со вспышкой коронавирусной инфекции, начиная с ноября 2019 года.
- Новорожденные от матерей с подозреваемым или подтвержденным диагнозом коронавирусной инфекции.

Клиническая картина

Инкубационный период инфекции колеблется от 2 до 14 дней, чаще 3–7 дней. В начале заболевания в основном выявляется лихорадка (умеренная, иногда регистрируется нормальная температура тела), усталость, головная боль, кашель, заложенность носа, насморк, диарея и т.д.

По мере прогрессирования заболевания (как правило, через 1 неделю после манифестации) могут возникать одышка, цианоз, которые часто сопровождаются системной интоксикацией, недомоганием, беспокойством, снижением аппетита и активности.

У некоторых детей стремительно нарастает дыхательная недостаточность, которая не облегчается подачей кислорода с помощью маски или носового катетера. В тяжелых случаях возможен септический шок, метаболический ацидоз и нарушение свертываемости крови с необратимым течением.

Быстрая частота дыхания и влажные хрипы при аускультации обычно указывают на пневмонию. Критерии учащенного дыхания (после прекращения лихорадки и плача):

- Дети младше 2 месяцев – ≥ 60 раз/мин.
- Дети 2–12 месяцев – ≥ 50 раз/мин.
- Дети 1–5 лет – ≥ 40 раз/мин.

- Дети старше 5 лет – ≥ 30 раз/мин.

С обострением болезни возможно развитие респираторного дистресс-синдрома, носового кровотечения, супрастернальных, межреберных и подреберных втяжений, цианоза.

Материнская гипоксемия, вызванная тяжелой инфекцией, может привести к внутриутробной асфиксии, преждевременным родам и другим рискам. Новорожденные, особенно недоношенные дети, с большей вероятностью подвержены тяжелым симптомам.

Противовирусная терапия

В настоящее время не существует эффективных противовирусных препаратов для лечения коронавирусной инфекции у детей. Можно применять препараты интерферона альфа-2b ингаляционно (с помощью небулайзера). Рекомендованная схема терапии:

1. Ингаляция интерферона альфа-2b 100 000–200 000 МЕ/кг для легких случаев и 200 000–400 000 МЕ/кг для тяжелых случаев два раза в день в течение 5–7 дней.

2. Лопинавир/ритонавир (200 мг/50 мг), рекомендуемые дозы: масса 7–15 кг – 12 мг/3 мг/кг; вес 15–40 кг – 10 мг/2,5 мг/кг; вес >40 кг – 400 мг/100 мг два раза в день в течение 1–2 недель.

Эффективность и безопасность вышеуказанных препаратов еще предстоит определить.



Характеристика детской инфекции, вызванной SARS-CoV-2, и потенциальные доказательства персистенции вируса в фекалиях [7]

В статье китайских ученых, опубликованной в журнале Nature Medicine, описаны результаты эпидемиологических и клинических исследований десяти педиатрических случаев инфекции SARS-CoV-2, подтвержденных ПЦР-анализом в режиме реального времени.

Из десяти пациентов шестеро были мальчиками, а четверо – девочками в возрасте от 2 месяцев до 15 лет. Четверо детей имели контакт с инфицированным SARS-CoV-2, шестеро были из семей, совершавших поездки в эпидемические районы в провинции Хубэй за две недели до заражения.



Клиническая картина

Симптомы в описываемых случаях были неспецифичными, и никому из детей не требовалась респираторная поддержка или интенсивная терапия. При рентгене грудной клетки отсутствовали явные признаки пневмонии, которые являются определяющими признаками инфекции у взрослых больных. Примечательно, что у восьми детей был постоянно положительный результат теста на ректальные мазки при отрицательном тестировании мазков из носоглотки, что свидетельствует о вероятности фекально-орального механизма передачи вируса.

Противовирусная терапия

Все пациенты получали противовирусную терапию интерфероном альфа перорально в виде спрея с момента поступления (8000 ЕД, два распыления, три раза в сутки). Пациент 1 стал первым ребенком в провинции Гуанчжоу с подтвержденной SARS-CoV-2 инфекцией. Ему также был назначен азитромицин из расчета 10 мг/кг 1 раз в сутки в течение 5 дней и иммуноглобулин 300 мг/кг 1 раз в сутки в течение 3 дней. Все дети выздоровели, симптомы заболевания исчезли.



COVID-19 у новорожденных: что нужно знать неонатологу [8]

В статье китайских ученых описываются особенности этиологии, клиники и терапии новой коронавирусной инфекции у детей, в том числе новорожденных. Авторы подчеркивают, что в настоящее время нет никаких доказательств того, что SARS-CoV-2 может передаваться трансплацентарно от матери к новорожденному.

Клиническая картина

Инфекция у детей может протекать как бессимптомно, так и тяжело, с развитием тяжелой дыхательной недостаточности (как правило, при наличии сопутствующих заболеваний). В целом течение COVID-19 у детей мягче, чем у взрослых. Наиболее распространенные симптомы: лихорадка, усталость, сухой кашель. Возможно развитие респираторных проявлений (насморк, боль в горле) и диспепсии (рвота, боль в животе, диарея).

Терапия

В основе – симптоматическое и поддерживающее лечение, восстановление водно-электролитного и кислотно-щелочного баланса. Ингаляционный интерферон альфа-2b (небулайзерная терапия), продемонстрировавший эффективность при коронавирусных инфекциях MERS-CoV и SARS-CoV, может быть рассмотрен в качестве препарата для лечения инфекции, вызванной SARS-CoV-2.



COVID-19 у детей, беременных и новорожденных:

обзор эпидемиологических и клинических особенностей [9]

В обзоре австралийских и швейцарских ученых, опубликованном в журнале The Pediatric Infectious Disease Journal, обобщаются эпидемиологические и клинические особенности у детей, инфицированных SARS-CoV-2, и анализируются перинатальные исходы у новорожденных, рожденных у женщин, инфицированных SARS-CoV-2 во время беременности. В обзоре были изучены 11 серий случаев заболевания, включивших в общей сложности 333 младенца и ребенка. В целом 83% детей были контактными, в основном с инфицированными членами семьи. Инкубационный период варьировал от 2 до 25 дней со средним значением 7 дней. Вирус выделяли из носоглоточных мазков до 22 дней и из стула более 30 дней. Сопутствующие инфекции были у 79% детей (в основном микоплазменная инфекция и грипп).

Клиническая картина

У 35% детей заболевание протекало бессимптомно. Наиболее распространенными симптомами были кашель (48%; диапазон 19–100%), лихорадка (42%; 11–100%) и фарингит (30%; 11–100%). Другими симптомами были заложенность носа, ринорея, тахипноэ, одышка, диарея, рвота, головная боль и усталость. Параметры лабораторных исследований были изменены незначительно. Рентгенологические данные были неспецифичны и включали односторонние или двусторонние инфильтраты, в некоторых случаях отмечался симптом матового стекла или уплотнение с окружающими тяжами. Дети редко нуждались в госпитализации в отделения интенсивной терапии (3%).

Перинатальные исходы у женщин, инфицированных SARS-CoV-2

Представлено девять тематических серий и два тематических доклада описанных результатов материнской инфекции SARS-CoV-2 во время беременности у 65 женщин. Две матери (3%) были госпитализированы в отделение интенсивной терапии. У 37% женщин были преждевременные роды.

Четверо новорожденных (трое с пневмонией) были госпитализированы с SARS-CoV-2, несмотря на строгое соблюдение инфекционного контроля и профилактических процедур во время родов и разлучение матерей и новорожденных, что означает, что вертикальная передача SARS-CoV-2 не может быть исключена.

Неонатальные осложнения включали респираторный дистресс или пневмонию (18%), диссеминированное внутрисосудистое свертывание крови (3%), асфиксию (2%) и две перинатальные смерти.

Противовирусная терапия

Детей лечили осельтамивиром, рибавирином ($\pm$ лопинавир), интерфероном альфа (небулайзерная терапия), глюкокортикоидами, иммуноглобулином, антибиотиками и традиционной китайской медициной. Время пребывания в больнице варьировалось от 5 до 28 дней.



Клинические особенности, акушерские и неонатальные исходы у беременных пациенток с COVID-19 в Ухане, Китай: ретроспективное, одноцентровое, описательное исследование [10]

В исследование были включены семь женщин, поступивших в больницу Тунцзи с 1 января по 8 февраля 2020 года. Средний возраст пациенток составил 32 года (диапазон 29–34 года), а средний гестационный возраст – 39 недель плюс 1 день (диапазон от 37 недель до 41 недели плюс 2 дня).

Клинические проявления: лихорадка (шесть [86%] пациенток), кашель (одна [14%] пациентка), одышка (у одной [14%] пациентки) и диарея (у одной [14%] пациентки).

Всем пациенткам было проведено кесарево сечение в течение трех дней клинической картины со средним гестационным возрастом 39 недель плюс 2 дня. Окончательная дата последующего наблюдения была 12 февраля 2020 года. Три но-

ворожденных были протестированы на наличие SARS-CoV-2, и один новорожденный был инфицирован SARS-CoV-2 через 36 ч после рождения.

Противовирусная терапия

Все пациентки получали противовирусное лечение, в том числе осельтамивир (75 мг каждые 12 ч, перорально), ганцикловир (0,25 г каждые 12 ч, внутривенно), интерферон (40 мкг ежедневно, ингаляции) и таблетки «Арбидол» (200 мг 3 раза в день, перорально). Всем пациенткам были назначены антибактериальные препараты (цефалоспорины, фторхинолоны, макролиды): две (29%) пациентки лечились одним антибиотиком, пяти (71%) пациенткам была назначена комбинированная терапия. Пять (71%) пациенток также получали лечение метилпреднизолоном.

Материнские, внутриутробные и неонатальные исходы у пациенток, инфицированных SARS-CoV-2 на поздних сроках беременности, были благоприятными, что свидетельствует о хорошем терапевтическом ответе на лечение и уход.

Клинические характеристики пациенток с SARS-CoV-2 во время беременности были аналогичными таковым у небеременных взрослых с SARS-CoV-2.



Диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции 2019 года у детей: актуальная проблема [11]

Китайские ученые в статье, опубликованной в журнале *The Pediatric Infectious Disease Journal*, приводят доказательства противовирусных свойств интерферона альфа при коронавирусных инфекциях.

По данным исследования, человеческий рекомбинантный интерферон альфа-2b предотвращал инфекцию, вызванную SARS-CoV (вспышка атипичной пневмонии в 2003 году) на модели макаки-резуса путем ингибирования репликации вируса [12].

Дальнейшие популяционные исследования показали, что рекомбинантный интерферон альфа-2b в форме интраназального спрея эффективно снижает уровень инфицирования респираторно-синцитиальным вирусом, вирусом гриппа, аденовирусом и SARS-CoV [13].

В статье подчеркивается, что в новых Стандартах лечения (четвертое издание) и Кон-



сенсусе экспертов по диагностике, лечению и профилактике инфекции, вызванной новым коронавирусом 2019 года у детей, интерферон альфа рекомендуется в качестве препарата выбора для лечения пневмонии, ассоциированной с COVID-19 [14].

Для подтверждения эффективности и безопасности применения интерферона для лечения детей с COVID-19 необходимо продолжение исследований.



Первый случай неонатальной инфекции COVID-19 в Испании [15]

41-летняя мать с SARS-CoV-2 родила недоношенную девочку, у которой также обнаружен SARS-CoV-2. Предполагается вертикальный путь передачи вируса.

Методика лечения матери и ребенка в статье не приводится.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Erwan Sallarda, François-Xavier Lescureb, Yazdan Yazdanpanahb, France Mentreb, Nathan Peiffer-Smadjab /// **Type 1 interferons as a potential treatment against COVID-19** // Antiviral Research. – 178 (2020) 1047913.
2. Channappanavar R., et al. /// **IFN-I response timing relative to virus replication determines MERS coronavirus infection outcomes** // The Journal of clinical investigation. – 2019. – Т. 129. – №9. 3625–3639.
3. **Comparative effectiveness and safety of ribavirin plus interferon-alpha, lopinavir/ritonavir plus interferon-alpha and ribavirin plus lopinavir/ritonavir plus interferon-alpha in patients with mild to moderate novel coronavirus pneumonia** // 2020-03-02, ChiCTR2000029387.
4. Sophie Trouillet-Assant, Alexandre Gaymard, Sylvie Pons, Jean-Christophe Richard, et al. /// **Type I IFN Immunoprofiling in COVID-19 Patients** // J. Allergy. Clin. Immunol. – 2020, Apr., 29; S0091-6749 (20) 30578-9. DOI: 10.1016/j.jaci.2020.04.029.
5. Qiong Zhou, Virginia Chen, Casey P. Shannon, Xiao-Shan Wei, Xuan Xiang, Xu Wang, Zi-Hao Wang, Scott J. Tebbutt, Tobias R. Kollmann⁴ and Eleanor N. Fish /// **Interferon-α2b Treatment for COVID-19** // Frontiers in Immunology. – May 2020. – Vol. 11. – Article 1061.
6. Chen Z. M. et al. /// **Diagnosis and treatment recommendations for pediatric respiratory infection caused by the 2019 novel coronavirus** // World Journal of Pediatrics. – 2020: 1–7.
7. Xu Y. et al. /// **Characteristics of pediatric SARS-CoV-2 infection and potential evidence for persistent fecal viral shedding** // Nature medicine. – 2020. – Т. 26. – №4. – P. 502–505.
8. Lu Q., Shi Y. /// **Coronavirus disease (COVID-19) and neonate: What neonatologist need to know** // Journal of medical virology. – 2020; 92 (6): 564–567.
9. Zimmermann P., Curtis N. /// **COVID-19 in children, pregnancy and neonates: a review of epidemiologic and clinical features** // The Pediatric infectious disease journal. – 2020; 39 (6): 469–477.
10. Yu N. et al. /// **Clinical features and obstetric and neonatal outcomes of pregnant patients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective, single-centre, descriptive study** // The Lancet Infectious Diseases. – 2020.
11. Shen K. L., Yang Y. H. /// **Diagnosis and treatment of 2019 novel coronavirus infection in children: a pressing issue.** – 2020.
12. Gao H, Zhang LL, Qin C, Duan ZJ, Tu XM, Yu ZA, et al. /// **Experimental study on the prevention and treatment of SARS-CoV infection in rhesus monkeys with recombinant human interferon 2b nasal spray** // Chin J Exp Clin Virol. – 2005; 19: 207–11.
13. Wang HQ, Ma LL, Jiang JD, Pang R, Chen YJ, Li YH, et al. /// **Study on the pharmacodynamics of recombinant human interferon alpha 2b against respiratory viruses** // Yao Xue Xue Bao – 2014; 49: 1547–53.
14. **National Health Commission of People's Republic of China. Diagnosis and treatment of pneumonia caused by novel coronavirus (trial version 4).** – 2020.
15. MT M. P., et al. /// **First case of neonatal infection due to SARS-CoV-2 in Spain** // Anales de Pediatría (Barcelona, Spain: 2003). – 2020; 92 (4): 237–238.