

СПЕЦИАЛИЗИРОВАННЫЙ ЖУРНАЛ ДЛЯ ВРАЧЕЙ И ФАРМАЦЕВТОВ

Спецвыпуск №2

Вестник

Ежеквартальное
издание

20
20

ФЕРОНА



COVID-19

*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



Уважаемые коллеги!

Пандемия COVID-19 стала серьезным вызовом для мировой системы здравоохранения и сегодня, спустя более года после регистрации первых случаев заболевания, остается одной из самых серьезных проблем во всем мире. Над ее решением трудятся десятки тысяч людей: ученые работают над созданием эффективных вакцин, продолжаются поиски новых формул этиопатогенетических препаратов, не прекращаются исследования, изучающие свойства уже известных лекарственных средств, способных обеспечить лечение и профилактику новой коронавирусной инфекции, в том числе у самых уязвимых категорий: врачей, продолжающих самоотверженно выполнять свой долг в этих непростых

условиях, пожилых пациентов, беременных женщин, детей. Особое внимание специалистов привлекают интерфероны, которые на протяжении многих десятилетий широко используются в составе комплексной терапии и профилактики респираторных инфекций, в том числе и ассоциированных с коронавирусом. Препараты интерферонового ряда помогали медикам и ранее, во время пандемий птичьего и свиного гриппа.

В специальном выпуске нашего журнала вы сможете узнать об отечественных исследованиях, изучающих возможности применения рекомбинантного интерферона: в частности, системной и местных форм препарата ВИФЕРОН® для лечения и предупреждения COVID-19 у детей, а также у взрослых, имеющих высокую вирусную нагрузку: медицинского персонала, врачей, работающих с больными новой коронавирусной инфекцией. Также вашему вниманию представлен научный обзор, в котором отражены роль интерферонов в патогенезе COVID-19 и его место в терапии и профилактике заболевания.

Надеемся, что статьи, опубликованные в спецвыпуске, будут вам интересны и полезны как с теоретической, так и 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. Ивановского 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: ООО «Медиа-Сервис», 111116, Москва,

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

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

vashgazeta.com

E-mail: ask@vashgazeta.com

Бесплатная тематическая рассылка по специалистам.

Зарегистрирован в Федеральной службе по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций (Роскомнадзор).

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

Тираж 7000 экз.

Точка зрения авторов может не совпадать с мнением

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: 30.12.2020

INTER COLLEGAS / МЕЖДУ КОЛЛЕГАМИ

Интерферонотерапия COVID-19 у детей: теория и практика / Интервью с Г.П. Мартыновой.....3

IFN-therapy of CoViD-19 in children: theory and practice / Interview with G.P. Martynova

Неспецифическая профилактика ОРВИ: опыт инфекциониста / Интервью с Ж.Б. Понежевой.....7

Nonspecific ARVI prophylaxis: infectologist experience / Interview with Zh.B. Ponezhova

Интерферон – для скорой помощи / Интервью с В.П. Вавиловой.....11

Interferon in emergency aid / Interview with V.P. Vavilova

CONSILIUM / КОНСИЛИУМ

Интерфероны: роль в патогенезе и место в терапии и профилактике COVID-19 (научный обзор) / Т.В. Косенкова и соавт.14

IFN role in pathogenesis and in CoViD-19 therapy and prophylaxis (scientific review) / T.V. Kosenkova et al.

Интерферонотерапия COVID-19 у детей: теория и практика

С КОНЦА 2019 ГОДА И ДО СЕГОДНЯШНЕГО ДНЯ ВНИМАНИЕ ВСЕГО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ И МИРОВОЙ ОБЩЕСТВЕННОСТИ В ЦЕЛОМ ПРИКОВАНО К ОДНОЙ БОЛЬШОЙ ПРОБЛЕМЕ – РАСПРОСТРАНЕНИЮ НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ, КОТОРУЮ ВОЗ ОХАРАКТЕРИЗОВАЛА КАК ЧРЕЗВЫЧАЙНУЮ СИТУАЦИЮ МЕЖДУНАРОДНОГО ЗНАЧЕНИЯ. ОДНИМ ИЗ САМЫХ ВАЖНЫХ ВОПРОСОВ, КОТОРЫЕ ВОЗНИКЛИ ПЕРЕД ВРАЧАМИ, – КАК ЛЕЧИТЬ COVID-19 У ВЗРОСЛЫХ И ДЕТЕЙ. МЫ ПОГОВОРИЛИ ОБ ЭТОМ С ЗАВЕДУЮЩЕЙ КАФЕДРОЙ ДЕТСКИХ ИНФЕКЦИОННЫХ БОЛЕЗНЕЙ КРАСНОЯРСКОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО МЕДИЦИНСКОГО УНИВЕРСИТЕТА, ГЛАВНЫМ СПЕЦИАЛИСТОМ ПО ИНФЕКЦИОННЫМ ЗАБОЛЕВАНИЯМ У ДЕТЕЙ МЗ РФ ПО СИБИРСКОМУ ФЕДЕРАЛЬНОМУ ОКРУГУ И КРАСНОЯРСКОМУ КРАЮ ДОКТОРОМ МЕДИЦИНСКИХ НАУК, ПРОФЕССОРОМ ГАЛИНОЙ ПЕТРОВНОЙ МАРТЫНОВОЙ.



Галина Петровна, расскажите, с какими сложностями столкнулись практикующие врачи во время пандемии.

Коронавирусы – это большое семейство вирусов, способных поражать человека и некоторых животных, они известны нам с 60-х годов прошлого столетия. До 2002 года коронавирусы рассматривались в качестве агентов, вызывающих нетяжелые заболевания верхних дыхательных путей. Однако в 2002 году был открыт высокопатогенный штамм SARS-CoV, вызвавший эпидемию атипичной пневмонии, а через 10 лет – MERS-CoV. Поэтому появление еще одного представителя альфакоронавирусов SARS-CoV-2 в декабре 2019 года в городе Ухани (КНР) поначалу не вызвало особых опасений. Но сегодня уже совершенно ясно, что COVID-19 – это совершенно новая инфекция, охватившая весь мир и поставившая перед медицинскими работниками целый ряд задач диагностического и лечебного плана. Особенно большие трудности при оказании медицинской помощи пациентам имели место в начале пандемии, когда масштабы распространения новой коронавирусной инфекции COVID-19 стали очевидны. Терапия назначалась, по сути, off-label ввиду отсутствия достоверных

доказательств эффективности и безопасности тех или иных лекарственных препаратов, назначаемых пациентам. Но уже сегодня накоплено достаточное количество сведений об эпидемиологии, клинических особенностях, профилактике и лечении этого заболевания, проведен ряд клинических исследований, подтвердивших эффективность и безопасность целого ряда препаратов, которые могут быть использованы при лечении COVID-19 у взрослых и детей.

Есть мнение, что дети практически не болеют COVID-19. Насколько они подвержены инфекции?

Дети восприимчивы к SARS-CoV-2: согласно статистике, они составляют от 5 до 7% в структуре заболевших новой коронавирусной инфекцией. Однако по сравнению со взрослыми у детей COVID-19 протекает в более легкой форме. Лишь 10% инфицированных детей нуждаются в госпитализации, и только у 1% развиваются тяжелые формы заболевания.

В большинстве случаев новая коронавирусная инфекция COVID-19 у детей протекает как легкая



Препараты рекомбинантного интерферона проявляют эффект при инфекциях различной этиологии и локализации

форма острой респираторной инфекции, но в то же время, несмотря на отсутствие выраженных симптомов интоксикации, физикальных и аускультативных изменений в легких, у 20–50% детей развивается пневмония (по данным компьютерной томографии органов грудной клетки).

Примечательно, что наряду с новой коронавирусной инфекцией сегодня регистрируется традиционное сезонное повышение заболеваемости, вызванной другими респираторными вирусами: риновирусами, респираторно-синцитиальным вирусом, аденовирусом, вирусом гриппа и парагриппа. Но сезонный подъем ОРВИ в современных условиях, конечно, необычен: он протекает на фоне продолжающейся пандемии, когда ввиду большого сходства клинических проявлений определить, какой вирус (или вирусы) явился причиной заболевания, очень сложно, особенно в амбулаторных условиях. Вот почему рациональный подход к терапии новой коронавирусной инфекции у детей, по мнению специалистов, проводится согласно основным принципам лечения острых респираторных вирусных инфекций.

При этом следует учитывать, что респираторные вирусы, в том числе и коронавирус, способны мутировать, изменять свою антигенную структуру, вырабатывать резистентность к ряду препаратов прямого противовирусного действия. Возьмем в качестве примера вирус гриппа, в отношении которого были созданы мощные противовирусные препараты, имеющие убедительную доказательную базу. В то же время на сегодняшний день более 40% штаммов вирусов гриппа нечувствительны к «Римантадину» и другим препаратам амантадина. Имеются данные о появлении штаммов вируса гриппа, резистентных к препаратам первой линии – ингибиторам нейраминидазы, в частности «Осельтамивуру». И это касается только гриппа. Но ведь нельзя исключить возможность

сочетанного поражения респираторного тракта, когда причиной заболевания являются сразу несколько вирусов, что, конечно, в значительной степени затрудняет выбор противовирусной терапии.

В связи с этим при лечении респираторных вирусных инфекций возникла необходимость применения препаратов, действующих не на конкретные белки вируса, а на иммунные механизмы противовирусной защиты. В этой ситуации препаратами выбора при лечении ОРВИ различной этиологии, в том числе новой коронавирусной инфекции COVID-19, являются препараты рекомбинантного интерферона.

Некоторые специалисты считают, что организму достаточно эндогенного интерферона. Насколько это мнение обоснованно?

К сожалению, это не совсем так. Конечно, вирусы являются мощными стимуляторами выработки эндогенного интерферона, которая не зависит от таксономических свойств возбудителя и будет продолжаться весь период его репликации. С момента контакта возбудителя с эпителием слизистых оболочек респираторного тракта начинается активная индукция эндогенного (внутреннего) интерферона. Однако это не значит, что его концентрация достаточна для надежной защиты от инфекции, в том числе и новой коронавирусной инфекции. У детей раннего возраста, особенно у новорожденных, при инфекционно-воспалительных заболеваниях снижается способность организма к продукции интерферона альфа и гамма, что снижает эффективность защитных сил организма, в том числе и местного иммунитета. Более того, результаты экспериментальных и клинических исследований наших европейских коллег свидетельствуют, что SARS-CoV-2, в отличие от других респираторных вирусов, подавляет синтез собственного интерферона в организме. При ослаблении иммунитета вирусы ускользают от иммунных механизмов, болезнь затягивается, развиваются осложнения, которые могут стать причиной даже неблагоприятного исхода. В связи с вышесказанным логичным в данной ситуации является использование в педиатрической практике препаратов рекомбинантного интерферона, противовирусная, иммуномодулирующая и антиоксидантная активность которых продемонстрирована в многочисленных клинических исследованиях. Препараты рекомбинантного интерферона-α-2b проявляют эффект при инфекциях различной этиологии (вирусной и бактериальной) и локализации (заболевания респираторного и желудочно-кишечного тракта, нервной и мочевыделительной системы, врожденные инфекции). Немаловажно, что

препараты интерферона могут применяться у пациентов совершенно разных возрастных категорий: у детей, в том числе новорожденных, подростков, взрослых, включая беременных женщин и пожилых людей. Поэтому спектр показаний к применению препаратов рекомбинантного интерферона очень велик, без всякого преувеличения.

Лидером среди препаратов рекомбинантного интерферона-α-2b, конечно, является ВИФЕРОН®, лечебная и профилактическая эффективность которого доказана в многочисленных исследованиях у пациентов разных возрастных групп с различным состоянием здоровья. Наша клиника также приняла участие в изучении эффективности и безопасности препаратов рекомбинантного интерферона при лечении детей с новой коронавирусной инфекцией COVID-19.

А почему объектом исследований стал именно ВИФЕРОН®?

Прежде всего потому, что ВИФЕРОН® имеет удобные для детской практики формы выпуска – свечи (действуют системно, то есть на весь организм в целом), а также гель и мазь (действуют местно, в очаге поражения). При местном применении интерферон препятствует фиксации и размножению вирусов в месте их внедрения, таким образом создает препятствие для них: вирус не может проникнуть в клетку, ему негде размножаться. Поэтому местные гелевые или мазевые формы могут с успехом использоваться не только с целью лечения, но и для эффективной профилактики.

Назначение рекомбинантного интерферона-α-2b с момента появления самых первых симптомов заболевания подавляет репликацию вирусов. Неудивительно, что не только в России, но и в Европе в настоящее время идет активное изучение применения препаратов рекомбинантного интерферона при лечении и профилактике новой коронавирусной инфекции COVID-19.

Расскажите подробнее об исследовании, в котором Вы участвовали.

Исследование проводилось в трех научно-исследовательских центрах, в которых были развернуты госпитали для лечения детей с COVID-19: в Москве, Красноярске и Казани. Целью исследования явилось изучение эффективности интерферона-α-2b в высоких дозах. Ведь SARS-CoV-2 блокирует выработку эндогенного интерферона, и поэтому целесообразно вводить именно высокие дозы рекомбинантного интерферона-α-2b.

Назначение рекомбинантного интерферона с появления первых симптомов заболевания подавляет репликацию вирусов

В исследовании участвовали 140 детей в возрасте от 1 года до 17 лет, которые были разделены на две возрастные группы. Первая – дети с 1 года до 7 лет, получавшие в качестве этиотропной противовирусной терапии рекомбинантный интерферон-α-2b (ВИФЕРОН®) в форме ректальных суппозиторий в дозировке 1 000 000 МЕ 2 раза в сутки в комбинации с ВИФЕРОН® Гель 5–6 раз в сутки местно (на слизистую оболочку носа).

Вторая группа – дети от 8 до 17 лет, получали ректальные суппозитории ВИФЕРОН® 3 000 000 МЕ 2 раза в день в комбинации с ВИФЕРОН® Гель местно 5–6 раз в день.

Контрольную группу составили 70 детей, получавших в качестве противовирусной терапии препарат с прямым противовирусным действием «Умифеновир» в терапевтической дозировке в соответствии с возрастом ребенка.

Клиническая эффективность оценивалась по уменьшению выраженности клинических симптомов заболевания: купированию лихорадки, кашля, заложенности носа, ринореи, боли в животе, восстановлению слизистых оболочек глаз, нормализации обоняния, вкуса. В ходе исследования изучались динамика выделения коронавируса, уровень антител класса IgM и IgG к SARS-CoV-2 в сыворотке крови, позволяющие оценить скорость формирования иммунного ответа.

Мы можем уже говорить о результатах работы?

Да, исследование практически закончено, и его результаты показали положительную динамику на фоне терапии у пациентов основной и контрольной групп. В то же время необходимо отметить, что у пациентов основной группы, получающих комбинированную терапию препаратами рекомбинантного интерферона-α-2b (ВИФЕРОН®



Суппозитории ректальные и Гель), купирование клинических симптомов заболевания происходило достоверно быстрее по сравнению с детьми группы сравнения.

У детей основной группы достоверно быстрее в сыворотке крови появлялись антитела к SARS-CoV-2 (сначала – IgM, а затем – IgG) по сравнению с участниками контрольной группы. Это подтверждает факт, что иммунный ответ к новому коронавирусу на фоне применения рекомбинантного интерферона в высоких дозах в комбинированной схеме формировался быстрее по сравнению с терапией препаратом прямого противовирусного действия. Безусловно, это отражалось и на продолжительности клинических проявлений заболевания, сокращало сроки пребывания детей в стационаре.

Хочу отметить, что среди пациентов контрольной группы были дети (как правило, подростки с поражением нижних дыхательных путей, пневмонией), у которых на 8–9-й день с момента назначения противовирусной терапии «Умифеновиром» сохранялись клинические проявления болезни, в контрольных мазках из носоглотки продолжалось выделение SARS-CoV-2. Назначение больным второго курса противовирусной терапии препаратами рекомбинантного интерферона-α-2b (ректальные суппозитории и гель) приводило не только к купированию клинических симптомов COVID-19, но и к санации организма от вируса, уже на 5–7-й день вирус в мазках из носоглотки не определялся.

То есть на фоне применения препаратов интерферона сокращается период выделения вируса?

Да, при применении препарата ВИФЕРОН® быстрее происходила санация организма: в мазках из носоглотки более чем у половины детей уже на 5–7-й день вирус не определялся (методом ПЦР) в отличие от детей контрольной группы. Более того, его использование позволяло сократить период выделения вируса из кала, хотя, согласно литературным данным, выделение вируса с калом происходит более длительное время по сравнению с выделением его со слизистых оболочек носоглотки.

Мы проанализировали результаты исследования ПЦР кала на SARS-CoV-2 у детей с новой коронавирусной инфекцией, разделив их на три группы. Первая группа пациентов в качестве противовирусной терапии получала «Умифеновир»,

вторая – ВИФЕРОН® в стандартных невысоких дозировках и третья – ВИФЕРОН® в высоких дозировках (это были дети, участвовавшие в нашем исследовании). Во время терапии у пациентов трех групп проводилось исследование кала на SARS-CoV-2 методом ПЦР в начале терапии и по ее окончании – на 11–13-й день. Результаты показали, что на фоне применения препарата ВИФЕРОН® достоверно быстрее прекращается выделение вируса с фекалиями по сравнению с детьми, получающими «Умифеновир». Более того, была выявлена зависимость между дозой интерферона и сроком выделения вируса: в группе детей, получающих высокие дозировки препарата ВИФЕРОН®, этот период был меньше, чем у детей на стандартных дозировках.

Таким образом, мы говорим не только о клинической эффективности рекомбинантного интерферона-α-2b с антиоксидантами в виде ректальных суппозиторий и геля для наружного применения при лечении новой коронавирусной инфекции, но и в значительной степени о сокращении времени репликации вируса и продолжающегося вирусывыделения. Это очень важно, поскольку выделение вируса в окружающую среду – причина распространения инфекции. Пациент, у которого уже нет клинических симптомов заболевания, может считать себя здоровым, но на самом деле может продолжать выделять вирус в окружающую среду, оставаясь потенциальным источником инфекции.

А можно ли использовать интерфероны для лечения взрослых пациентов?

Да, мы изучали и этот вопрос. В стационаре со многими детьми находятся мамы, которые, как правило, тоже больны коронавирусной инфекцией. Чаще всего в качестве противовирусной терапии им назначался «Умифеновир», однако в ряде случаев, несмотря на проводимую терапию, женщины продолжали выделять вирус в мазках из носоглотки. В таких ситуациях был рекомендован ВИФЕРОН®, который продемонстрировал положительный результат.

Данные исследований, клинический опыт подтверждают, что рекомбинантные интерфероны, в частности ВИФЕРОН®, в системной (суппозитории) и местной (гель или мазь) формах целесообразно использовать для лечения острых респираторных инфекций, в том числе коронавирусной инфекции как у детей, так и у взрослых.

Автор Марина Изварина

Неспецифическая профилактика ОРВИ: опыт инфекциониста

ПАНДЕМИЯ COVID-19, ВЫЗВАННАЯ НОВЫМ КОРОНАВИРУСОМ SARS-COV-2, СОЗДАЛА КОЛОССАЛЬНУЮ НАГРУЗКУ НА СИСТЕМУ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ ВО ВСЕМ МИРЕ. ВЫСОКАЯ ПОТРЕБНОСТЬ ПАЦИЕНТОВ В СТАЦИОНАРНОМ ЛЕЧЕНИИ, КИСЛОРОДНОЙ ТЕРАПИИ И, КОНЕЧНО, НЕОБХОДИМОСТЬ КАЧЕСТВЕННОЙ ЗАЩИТЫ ВРАЧЕЙ, СРЕДНЕГО МЕДИЦИНСКОГО ПЕРСОНАЛА ОТ КОНТАГИОЗНОЙ ОПАСНОЙ ИНФЕКЦИИ СТАЛИ АКТУАЛЬНЫМИ ПРОБЛЕМАМИ ДЛЯ ВСЕГО МЕДИЦИНСКОГО СООБЩЕСТВА. КАК ОБЕСПЕЧИВАЕТСЯ БЕЗОПАСНОСТЬ МЕДРАБОТНИКОВ, СУЩЕСТВУЕТ ЛИ ДОСТУПНАЯ НЕСПЕЦИФИЧЕСКАЯ ПРОФИЛАКТИКА COVID-19 – ОБ ЭТОМ И МНОГОМ ДРУГОМ МЫ ПОГОВОРИЛИ С ЗАВЕДУЮЩЕЙ КЛИНИЧЕСКИМ ОТДЕЛОМ ИНФЕКЦИОННОЙ ПАТОЛОГИИ ЦЕНТРАЛЬНОГО НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКОГО ИНСТИТУТА ЭПИДЕМИОЛОГИИ, ИНФЕКЦИОНИСТОМ ДОКТОРОМ МЕДИЦИНСКИХ НАУК ЖАННОЙ БЕТОВНОЙ ПОНЕЖЕВОЙ.



Жанна Бетовна, коронавирус принадлежит к респираторным вирусам, и все же очевидно, что COVID-19 может иметь гораздо более серьезные последствия, чем банальная простуда. Почему?

Как мы уже понимаем, тяжелая форма течения COVID-19 – это не просто респираторная острая инфекция и воспаление легких, а системное инфекционное заболевание сосудов с нарушениями в системе гемостаза. Болезнь, вызываемая SARS-CoV-2, во многом непредсказуема, с рядом неизвестных параметров по прогнозу течения и исходам, так как до сих пор отсутствует ясность и определенность в понимании иммунопатогенеза этой инфекции. По данным многих национальных служб здравоохранения, у 45% переболевших после выписки

из больницы значительно снижено качество жизни и пациенты достаточно длительное время могут нуждаться в медицинской помощи и реабилитации.

О путях передачи вируса и клинических проявлениях писали уже очень много. И все же хотелось бы услышать мнение инфекциониста: какие акценты вы бы расставили?

Передача инфекции осуществляется воздушно-капельным путем, когда вирус передается при кашле, чихании, разговоре. Контактный путь реализуется через предметы, контактированные возбудителем. Возможна реализация фекально-орального механизма, и это подтверждено обнаружением возбудителя в образцах фекалий пациентов.



Применение препаратов интерферона сокращает число госпитализаций больных с острыми респираторными инфекциям

COVID-19 может протекать бессимптомно, самым частым осложнением является вирусная пневмония, развитие острого респираторного дистресс-синдрома отмечено не более чем в 5% всех случаев от общего числа инфицированных. Входные ворота возбудителя – эпителий верхних дыхательных путей и эпителиоциты желудочно-кишечного тракта. При попадании вируса в дыхательные пути человека наблюдается подавление активности мукоцилиарного клиренса и гибель эпителиоцитов, что дает возможность вирусу проникнуть в периферическую кровь с последующим поражением органов-мишеней (легких, пищеварительного тракта, сердца, почек).

Кто находится в группе риска по тяжелому течению, какова летальность для таких пациентов?

По имеющимся в мире данным, риску тяжелого течения COVID-19 подвержены лица в возрасте 60 лет и старше, а также пациенты с сопутствующими заболеваниями: патологиями сердечно-сосудистой системы (ИБС, гипертония), почек, печени, метаболическим синдромом (гипертония, ожирение, СД, нарушение липидного обмена), хроническими заболеваниями бронхолегочной системы, злокачественными новообразованиями. Летальность в группе риска колеблется от 50 до 80%, по данным разных стран. Кроме возраста и хронических заболеваний, есть и дополнительные факторы риска. Прежде всего это вредные привычки: прием наркотических средств, курение, злоупотребление алкоголем снижают локальный и системный иммунитет, что облегчает возможность инфицирования.

Нельзя забывать, что риск заражения и тяжелого течения болезни или летального исхода затрагивает всех и имеется во всех возрастных группах.

У врачей есть дополнительный риск инфицирования COVID-19 при исполнении служебных обязанностей. Подтверждает ли это официальная статистика?

Действительно, профессиональная деятельность врачей, работающих с новой коронавирусной инфекцией, особенно в красной зоне, связана с повышенным риском заражения. Этому способствуют условия работы, стресс, постоянные высокие нагрузки и контакт с больными. Официальная статистика подтверждает высокие риски инфицирования медицинского персонала. В начале эпидемии количество инфицированных медицинских работников было значительно выше, чем в общей популяции, и, по различным источникам, их доля достигала 12–15% от общего числа инфицированных на конец апреля. Это было связано с реальным дефицитом средств индивидуальной защиты у медицинского персонала в красной зоне во всем мире. В РФ на начало июля официально подтвердили инфицирование около 14 тыс. медицинских работников. И в «Списке памяти», в котором перечислены врачи, средний медицинский персонал, санитары, лаборанты и другие медицинские работники, погибшие от COVID-19, приводится 484 имени. Официальное число погибших медработников, инфицированных в ходе оказания медицинской помощи больным с COVID-19, в настоящее время неизвестно. Для уточнения причины смерти каждого медработника работает специальная комиссия, которая и устанавливает все обстоятельства в ходе расследования.

Не секрет, что в начале пандемии медикам не хватало средств индивидуальной защиты. Какая ситуация с обеспечением безопасности медицинского персонала складывается сегодня?

На сегодня в РФ все лечебно-профилактические учреждения обеспечены необходимыми средствами защиты. Важно соблюдать абсолютно простые правила для профилактики распространения инфекции (масочный режим, дистанцирование, санитарно-гигиенические правила) и уменьшить активное общение. Это реально снижает распространение инфекции в инкубационный период и при

бессимптомном, легком течении, когда инфицированный не предъявляет жалоб. Простые правила спасают жизни!

Давайте поговорим о том, что сегодня волнует, наверное, каждого, – о профилактике. Как можно предупредить инфекцию?

Большие надежды на вакцину. Сейчас в мире разрабатываются минимум девять вакцин. У нас в стране зарегистрированы две: «Гам-КОВИД-Вак» (ФГБУ «НИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи» МЗ России) и «ЭпиВакКорона» (ФБУН ГНЦ ВБ «Вектор» Роспотребнадзора). В будущем будет доступна массовая специфическая вакцинопрофилактика новой коронавирусной инфекции. И, конечно, широко изучалась и продолжает изучаться возможность неспецифической профилактики заболевания, в частности препаратами интерферона. Проведенные ранее исследования по профилактической и терапевтической эффективности препаратов интерферона в эпидсезон установили, что терапия препаратами интерферона эффективно предотвращает повторные госпитализации по поводу ОРВИ в течение трехмесячного наблюдения. Исследования, изучавшие сочетанное применение назальной и ректальной форм интерферона-α-2b с антиоксидантами, подтверждают выраженную клинико-иммунологическую эффективность этих лекарственных средств.

Какая теоретическая база лежит в основе неспецифической профилактики интерферона-α-2b?

Известно, что особое значение в процессе проникновения вируса в клетки-мишени имеет тропность к ангиотензинпревращающему ферменту II типа (АПФ-2), который представляет собой рецептор на поверхности многих клеток организма. Основной мишенью нового коронавируса являются в первую очередь альвеолярные клетки II типа, содержащие в большом количестве АПФ-2. Считается, что дефицит интерферона I типа (альфа-интерфероны) играет ключевую роль в патогенезе SARS-CoV-2. Показано, что отсроченная передача сигналов интерферона I типа (ИФН-I) связана с устойчивой репликацией вируса и серьезными осложнениями. Вирус SARS-CoV-2 тормозит выработку собственного интерферона, что снижает активацию регуляторных клеток, запускает гиперактивацию макрофагов с гиперпродукцией цитокинов и вызывает дисбаланс в иммунной системе (цитокиновый шторм).

Риск инфицирования SARS-CoV-2 на фоне приема ВИФЕРОН® в 6 раз ниже по сравнению с отсутствием профилактической терапии

По мнению некоторых авторов, проведенные исследования в формате *in vitro* предполагают, что SARS-CoV-2 может быть значительно более чувствительным именно к интерферонам I типа, чем другие респираторные вирусы и коронавирусы. Профилактическое интраназальное введение или системное введение рекомбинантных интерферонов может ограничивать репликацию вируса.

Сотрудниками клинического отдела инфекционной патологии была изучена профилактическая эффективность рекомбинантного интерферона-α-2b в условиях пандемии.

Учитывая клинико-экспериментальные данные о возможном терапевтическом потенциале интерферонов при новой коронавирусной инфекции и опыт работы по профилактике и лечению ОРВИ в эпидсезоне, нами, научными сотрудниками клинического отдела, предложен профилактический курс для медицинских работников в условиях пандемии. В силу отсутствия в начале пандемии других этиотропных лекарственных средств для нашего исследования был выбран давно и успешно применяемый для профилактики и лечения ОРВИ препарат ВИФЕРОН®, основным действующим веществом которого является рекомбинантный интерферон-α-2b.

Расскажите, пожалуйста, подробнее об этом исследовании.

Всем медицинским работникам был предложен профилактический курс комбинированной терапии рекомбинантным ИФН-α2-b.



Группу контроля составили 75 медицинских работников профильного госпиталя, которые получали в профилактических целях курс интерферона-α-2b (ВИФЕРОН®) в течение 10 дней.

Группу сравнения составили 34 медработника, которые отказались от профилактического курса.

Наблюдение продолжалось в течение месяца. Всем участникам проводилось еженедельное исследование мазка из носо- и ротоглотки для обнаружения РНК SARS-CoV-2 методом полимеразной цепной реакции.

В зависимости от используемой схемы после опроса медработников с профилактическим курсом выделены были три группы:

- 15 человек (20%) применяли только ВИФЕРОН® Гель для местного применения интраназально 2 раза в день;
- 45 медицинских работников (60%) использовали комбинацию интерферона-α-2b в форме геля 2 раза в день интраназально и суппозиторий 1 млн МЕ ректально 1 раз в день в рабочие дни;
- 15 (20%) медработников получали интраназально в форме геля ВИФЕРОН® 2 раза в день и в каждый день дежурства суппозиторий ВИФЕРОН® 3 млн МЕ ректально однократно.

Результаты были весьма впечатляющими: в группе профилактического курса интерферона-α-2b (все три схемы) выявлены четыре (5,3%) заболевших COVID-19, в то время как в группе сравнения доля инфицированных составила 32,4% (11 медработников из 34). При этом трое участников, инфицированных SARS-CoV-2 на фоне профилактической терапии интерфероном-α-2b, болели в бессимптомной форме, а один перенес болезнь в легкой форме.

Какая схема профилактики интерфероном оказалась максимально эффективной?

Мы выявили выраженную профилактическую эффективность интерферона-α-2b в различных схемах: как в форме геля для местного применения, так и в комбинации ректальной и топической форм по сравнению с группой контроля. Большинство участников исследования тем не менее применяли следующую схему: ВИФЕРОН® Гель в сочетании с однократным применением ВИФЕРОН® Суппозитории 1 000 000 МЕ.

ВИФЕРОН® демонстрирует высокую эффективность в качестве средства постконтактной профилактики COVID-19

Риск инфицирования в группе с профилактическим курсом ВИФЕРОН® был ниже в 6 раз по сравнению с медиками, не принимавшими препарат. Единственный случай инфекции на фоне терапии препаратом ВИФЕРОН® протекал в легкой форме.

Полученные результаты убедительно показывают высокую профилактическую эффективность и целесообразность применения препарата ВИФЕРОН® для профилактики COVID-19 в условиях пандемии, особенно для экстренной постконтактной медикаментозной профилактики COVID-19.

Можно ли, опираясь на полученные результаты, рекомендовать подобные схемы профилактики и для других групп риска? Пожилые люди, например, или семья ковид-положительного пациента?

Препараты интерфероновой группы хорошо исследованы и уже доказали свою безопасность в клинических испытаниях, поэтому во всех перечисленных группах риска вполне уместна профилактика с помощью препаратов рекомбинантного интерферона-α-2b, например ВИФЕРОН® Гель и Суппозитории.

Жанна Бетовна, что вы можете пожелать врачам в это непростое время?

Терпения, выдержки и здоровья! Мы обязательно выстоим и справимся. Подавайте своим пациентам и родственникам пример благоразумия и спокойной осторожности, берегите себя – это лучшее, что мы можем сейчас сделать.

Автор Александра Варшал

Интерферон – для скорой помощи

ОБ ИССЛЕДОВАНИИ ЭФФЕКТИВНОСТИ
НЕСПЕЦИФИЧЕСКОЙ ПРОФИЛАКТИКИ
COVID-19 СРЕДИ СОТРУДНИКОВ СКОРОЙ
ПОМОЩИ РАССКАЗЫВАЕТ ВЕРА ПЕТРОВНА
ВАВИЛОВА, ДОКТОР МЕДИЦИНСКИХ
НАУК, ПРОФЕССОР КАФЕДРЫ
ПОЛИКЛИНИЧЕСКОЙ ПЕДИАТРИИ,
ПРОПЕДВТИКИ ДЕТСКИХ БОЛЕЗНЕЙ
И ПОДГОТОВКИ ВРАЧЕЙ КЕМЕРОВСКОГО
ГОСУДАРСТВЕННОГО МЕДИЦИНСКОГО
УНИВЕРСИТЕТА, ПРЕДСЕДАТЕЛЬ
РЕГИОНАЛЬНОГО ОТДЕЛЕНИЯ
ОБЩЕСТВЕННОЙ ОРГАНИЗАЦИИ «СОЮЗ
ПЕДИАТРОВ РОССИИ» ПО КЕМЕРОВСКОЙ
ОБЛАСТИ, ЧЛЕН ERS (ЕВРОПЕЙСКОГО
РЕСПИРАТОРНОГО ОБЩЕСТВА), ERA
(ЕВРОПЕЙСКОГО ПЕДИАТРИЧЕСКОГО
ОБЩЕСТВА), ПРЕДСЕДАТЕЛЬ
ООО «ПЕДИАТРИЧЕСКОЕ РЕСПИРАТОРНОЕ
ОБЩЕСТВО» ГОРОДА КЕМЕРОВА.



Вера Петровна, Вы участвовали в исследовании, изучавшем профилактическую эффективность препаратов интерферона среди сотрудников неотложной медицинской помощи. Расскажите, пожалуйста, об этой работе.

Исследование проводилось на базе Кемеровского государственного медицинского университета в июне 2020 года, когда усилия многих ученых были сосредоточены на усилении защиты медицинского персонала, который работает в условиях повышенной инфекционной опасности, контактируя с больными COVID-19. Во время смены врачи и фельдшеры бригад скорой помощи испытывают колоссальную вирусную нагрузку. По данным последних зарубежных исследований, риск заразиться у них в 3,5 раза выше, чем в общей популяции, что совершенно закономерно: пациенты с подозрением на COVID-19, вызывающие скорую помощь, как правило, находятся в острой фазе

заболевания и являются потенциальными выделителями вируса.

Эффективность каких препаратов Вы исследовали?

Мы исследовали эффективность препарата интерферона альфа-2b, а именно ВИФЕРОН® в трех формах: гель, мазь и суппозитории. Почему? Во-первых, ВИФЕРОН® за 20 лет жизни на фармацевтическом рынке был хорошо изучен, и его эффективность подтверждена в целом ряде исследований. Во-вторых, этот препарат безопасен. В-третьих, достаточно высока надежность комбинированной схемы профилактики, которую мы использовали. Комбинация двух форм ВИФЕРОН® – системной и местной – уже давно апробирована и признана рабочей. Все это вселяло в нас уверенность, что мы действительно сможем защитить медицинских сотрудников от инфицирования SARS-CoV-2.



Сергей Бобылев/ТАСС



Какую профилактическую схему вы применяли?

Помимо назальных форм ВИФЕРОН®, которые традиционно используются для профилактики респираторных инфекций, мы дополнительно назначали суппозитории. В условиях высокой вирусной нагрузки необходимо добиться оптимального терапевтического ответа, воздействуя на иммунитет одновременно и местно, и системно. Участники исследования перед началом рабочей смены получали ВИФЕРОН® Суппозитории в дозировке 1 млн МЕ. Полный профилактический курс составил 10 суппозиторий в течение месяца. Это просто, выполнимо и экономично. Кроме того, на протяжении 4 недель медицинские специалисты обрабатывали слизистую оболочку носа и поверхность небных миндалин с помощью мази или геля три раза в день. Такая комбинированная схема профилактики была очень удачна с психологической точки зрения, потому что, выходя на смену, люди чувствовали себя защищенным. Все это было очень кстати и вовремя.

На сколько вообще рассчитан интенсивный курс профилактики с помощью геля/мази и суппозиторий ВИФЕРОН®?

Клинический опыт свидетельствует, что после месячного комбинированного курса эффект сохраняется еще на протяжении двух-трех

месяцев: остаются высокими показатели иммунитета слизистых верхних дыхательных путей и системного иммунитета. По истечении этого времени в зависимости от эпидемиологической ситуации решается вопрос о том, нужно ли повторять курс.

Какие параметры вы оценивали перед началом поддерживающей терапии препаратом ВИФЕРОН® у медработников, контактирующих с пациентами, больными COVID-19?

Мы оценивали факторы местного иммунитета: лизоцим и IgA в назальном секрете, а также возраст, анамнез (наличие хронических заболеваний). Хочу отметить, что в исследование не вошли медицинские сотрудники, которые уже перенесли COVID-19.

В исследовании принимали участие 150 врачей и фельдшеров СМП: 100 человек получали профилактический курс препаратами ВИФЕРОН®, 50 вошли в контрольную группу. В обеих группах женщин и мужчин было поровну, и средний возраст в группах также не различался. Обращает на себя внимание тот факт, что около 50% медицинских сотрудников в обеих группах были старше 50 лет. Кроме того, у половины участников исследования как в основной, так и в контрольной группах были хронические

В основной группе участников, применявших сочетанную схему профилактики препаратами ВИФЕРОН® в течение месяца, не было зарегистрировано ни одного случая пневмонии ковидной этиологии



заболевания в анамнезе: преобладали носоглоточные инфекции, инфекции нижних дыхательных путей и сердечно-сосудистая патология.

Результаты уже опубликованы?

Сейчас материалы исследования готовятся к публикации, но уже можно уверенно говорить о том, что в основной группе участников, применявших сочетанную схему профилактики препаратами ВИФЕРОН® в течение месяца, не было зарегистрировано ни одного случая пневмонии ковидной этиологии, в то время как в контрольной группе было зафиксировано два случая пневмонии, ассоциированной с новой коронавирусной инфекцией.

Кроме того, заболеваемость ОРВИ любой этиологии на фоне профилактического вмешательства интерферона-α-2b в основной группе была достоверно ниже, чем в контрольной. Пациенты, получавшие ВИФЕРОН®, имели и меньшее число эпизодов ОРВИ ковидной этиологии: был зафиксирован один случай COVID-19, причем в легкой форме. В то же время в контрольной группе было зарегистрировано семь случаев новой коронавирусной инфекции. Хочу подчеркнуть, что общая численность участников, не получавших ВИФЕРОН®, была в два раза ниже по сравнению с основной группой (50 и 100 человек соответственно).

Результаты исследования дают основание говорить, что препарат ВИФЕРОН® может служить средством выбора для профилактики ОРВИ, в том числе ковидной этиологии, у медицинских работников, контактирующих с пациентами, больными COVID-19.

Какие еще критерии помимо иммунологических и эпидемиологических оценивались в исследовании?

Важно было понять психологическое состояние врачей и фельдшеров. С помощью специальных опросников мы оценивали динамику тревожности и депрессии у участников в начале и в конце исследования. Это очень актуальные показатели, потому что во время пандемии медики работают почти на пределе своих возможностей. Опросники показали, что врачи и фельдшеры СМП имели достоверно более высокие показатели тревоги и депрессии. По прошествии месяца мы увидели положительную динамику по этим параметрам в группе медицинских работников, которые получали ВИФЕРОН®. Эти данные подтверждают, что чувство защищенности, которую дает эффективная профилактика, снижает тревожность и уменьшает подавленное настроение.

Вера Петровна, как Вы можете оценить актуальность своего исследования спустя более чем полгода?

Ситуация в регионах по новой коронавирусной инфекции остается чрезвычайно напряженной. Это требует больших сил от медицинских работников. Требуется и психическое, и физическое здоровье. И сейчас поддержка здоровья врачей, медсестер, фельдшеров очень важна и нужна. Я рада, что мы смогли внести свой вклад в изучение профилактики заражения опасной инфекцией сотрудников скорой медицинской помощи, которые несут службу на передовой борьбы с COVID-19 и нуждаются в эффективной мощной защите.

Автор Александра Варшал



Интерфероны: роль в патогенезе и место в терапии и профилактике COVID-19 (научный обзор)

КОСЕНКОВА Т.В.¹, НИКИТИНА И.Л.¹, ИВАНОВ Д.О.², НОВИКОВА В.П.², ТИМЧЕНКО В.Н.², ЛОБЗИН Ю.В.³, ДОНДУРЕЙ Е.А.⁴, ГОРЕЛОВ А.В.⁵, АКИМКИН В.Г.⁶, ЗАХАРОВА И.Н.⁷, МАЗАНКОВА Л.Н.⁷, ОСМАНОВ И.М.⁸, КАРАУЛОВ А.В.⁹, КАЛЮЖИН О.В.⁹, КРАСНОПОЛЬСКИЙ В.И.¹⁰, КОСТИНОВ М.П.¹¹, БАРАНОВ И.И.¹², МАРТЫНОВА Г.П.¹³

¹ – ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» МЗ РФ, Санкт-Петербург.

² – ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» МЗ РФ, Санкт-Петербург.

³ – ФГБУ «Детский научно-клинический центр инфекционных болезней» ФМБА России, Санкт-Петербург.

⁴ – ФГБУ «НИИ гриппа им. А.А. Смородинцева» Минздрава России, Санкт-Петербург.

⁵ – ФБУН «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии Роспотребнадзора», Москва.

⁶ – Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии Роспотребнадзора, Москва.

⁷ – ГБОУ ДПО РМАНПО МЗ РФ, Москва.

⁸ – ДКБ им. З.А. Башляевой, Москва.

⁹ – ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), Москва.

¹⁰ – ГБУЗ МО МОНИИАГ, Москва.

¹¹ – ФГБНУ «НИИ вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова», Москва.

¹² – ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Минздрава России, Москва.

¹³ – ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России, Красноярск.

АННОТАЦИЯ

SARS-CoV-2 – RNA-содержащий вирус, определивший развитие пандемии COVID-19, использует в качестве рецепторов входа мембранно-ассоциированные молекулы ангиотензин-превращающего фермента-2 (ACE-2), которые экспрессируются эпителиальными клетками носовой, ротовой полости, языка, конъюнктивы глаз, трахеи, бронхов, кардиомиоцитами и другими клетками нашего организма, но основной его мишенью являются альвеолоциты II типа, синтезирующие сурфактант и лизоцим, поэтому нарушение дыхания и мукоцилиарного клиренса является рано и быстро развивающимся симптомом коронавирусной инфекции.

Выраженность воспалительного ответа при COVID-19 зависит от вирулентности возбудителя и резистентности организма: при

низковирулентных штаммах SARS-CoV-2 первичная фиксация вируса происходит в клетках мерцательного эпителия верхних дыхательных путей, а своевременный и адекватный иммунный ответ сдерживает распространение и репликацию вируса, следствием чего является развитие легких, порой бессимптомных форм заболевания. Высоковирулентный штамм SARS-CoV-2, особенно при недостаточности ранних этапов противовирусной защиты, поражая альвеолоциты II типа, запускает секрецию большого количества провоспалительных цитокинов/хемокинов (IL-2, IL-7, IL-10, G-CSF, TNF α и других), в меньшей степени – TNF и IL-6 и совсем минимально – IFN α/β , следствием чего является развитие более тяжелых форм COVID-19.

IFN I типа – важнейшие цитокины врожденного иммунитета – характеризуются выраженным противовирусным эффектом в отношении большинства ДНК/РНК-содержащих вирусов,

бактерий и других инфекционных агентов, действуют на все этапы размножения вирусов, независимо от их таксономического профиля (от проникновения в клетку до выхода из нее новых вирусных частиц, но особенно эффективно – на стадии транскрипции, трансляции и сборки), что переводит клетку в особое состояние «невосприимчивости к вирусной инфекции». Кроме того, IFN I типа повышают активность многих факторов врожденного и адаптивного иммунитета: цитотоксичность NK-клеток, а также антиген-специфический лизис вирус-инфицированных клеток-мишеней CD8+T-лимфоцитами. При этом IFN I типа нечувствительны к антителам против вирусов и обладают последствием – удаление IFN из среды сохраняет способность клеток подавлять размножение вирусов.

Вирус SARS-CoV-2 обладает механизмами активной и пассивной эвазии (ускользания) от факторов врожденного иммунитета, в том числе и от IFN, путем блокирования паттерн-распознающих рецепторов, а также нарушения IFN-сигналинга, следствием чего является отсутствие достаточной индукции IFN-связанных генов в инфицированных SARS-CoV-2 клетках и, как следствие, снижение или полное отсутствие синтеза клеткой противовирусных цитокинов, что приводит к прогрессирующей репликации вирусов. Механизм продукции провоспалительных цитокинов в условиях нарастающей вирусной нагрузки становится гипервоспалительным, что может приводить к цитокиновому шторму и тяжелому течению коронавирусной инфекции.

Вначале экспериментальные, а затем и клинические исследования показали, что SARS-CoV-2 чувствителен к виростатическому действию экзогенных IFN I типа, которые активируют неактивные ACE2, предотвращая присоединение вируса к рецептору и его проникновение через клеточную мембрану. При этом отмечается дозозависимый эффект подавления активности репликации SARS-CoV-2 экзогенными IFN I типа. **Доказана терапевтическая эффективность применения IFN I типа на разных этапах развития COVID-19, но особенно в раннем периоде инфекции (на 1–2-е сутки), когда наблюдается задержка синтеза эндогенного IFN с одновременной активной репликацией вирулентного SARS-CoV-2 и началом синтеза провоспалительных цитокинов.** Введение экзогенного IFN существенно снижает уровень репликации вируса и, соответственно, уменьшает тяжесть формируемого воспалительного ответа или предотвращает его совсем.

Исследования показали, что SARS-CoV-2 чувствителен к виростатическому действию экзогенных IFN I типа, которые активируют неактивные ACE2, предотвращая присоединение вируса к рецептору и его проникновение через клеточную мембрану

Следовательно, применение IFN при коронавирусной инфекции как с лечебной, так и профилактической целью патогенетически оправдано.

АКТУАЛЬНОСТЬ

В последние месяцы во всем мире, в том числе и в России, нарастает количество людей, заболевших новой вирусной инфекцией (COVID-19), вызванной новым коронавирусом SARS-CoV-2. Это крупный оболочечный РНК-содержащий вирус, впервые выделенный от больного с острым ринитом в 1965 году D. Tyrrell и M. Вупое [1, 2] и в 1967 году K. McIntosh (в культуре клеток трахеи) [2], является возбудителем зоонозных инфекций, которые передаются между животными (млекопитающие, птицы, земноводные и предположительно рептилии) и людьми [3] и относится к роду *Alphacoronavirus* и *Betacoronavirus*, отряд *Nidovirales*, семейство *Coronaviridae*, подсемейство *Coronavirinae* [3, 4]. До 2002 года было известно о существовании четырех коронавирусов (HCoV-229E, OC43, NL63 и HKU1), которые, циркулируя круглогодично, вызывали, как правило, поражения верхних дыхательных путей легкой или средней степени тяжести. В 2002 году был выделен *Betacoronavirus* SARS-CoV, который вызывал атипичную пневмонию у людей с развитием



тяжелого острого респираторного синдрома (ТОРС-САРС), а в 2012 году зарегистрированы заболевания, вызванные другим *Betacoronavirus* (MERS-CoV), получившие название MERS (ближневосточный респираторный синдром – Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus) [1, 5]. Новый коронавирус, вышедший в циркуляцию среди людей в конце 2019 года и которому Международный комитет по таксономии вирусов 11 февраля 2020 года присвоил официальное название SARS-CoV-2, является одноцепочечным РНК-содержащим *Betacoronavirus*’ом, который отнесен к 2-й группе патогенности [6, 7, 8], определил пандемию новой коронавирусной инфекции, которая началась в декабре 2019 года в провинции Хубэй Китайской Народной Республики. 30 января 2020 года ВОЗ признала распространение этого заболевания глобальной чрезвычайной ситуацией в области здравоохранения, а 11 февраля 2020 года присвоила официальное название инфекции, вызванной новым коронавирусом, – COVID-19 (Coronavirus disease – 2019). 11 марта 2020 года ВОЗ объявила о пандемии COVID-19.

Основным источником инфекции, вызываемой SARS-CoV-2, является не только больной, но и находящийся в инкубационном периоде, а также человек при бессимптомном течении заболевания. Передача возбудителя осуществляется в основном воздушно-капельным (при кашле, чихании, разговоре на близком (менее 2 м) расстоянии [9]); воздушно-пылевым; контактным (при рукопожатии и других видах непосредственного контакта с инфицированным человеком) путем, а также через пищевые продукты, поверхности и предметы, загрязненные вирусом [3, 10]. Большинство заражений возникает при контакте с клинически манифестированными случаями, в семейных кластерах (75–85%), возможна передача инфекции от детей с бессимптомным течением [3, 11, 12]. Обсуждается возможность фекально-орального пути передачи вируса (РНК SARS-CoV-2 обнаруживалась в образцах фекалий у 8 из 10 обследованных методом ПЦР детей-пациентов в течение нескольких недель после выздоровления и нормализации мазков из носоглотки) [13]. Вирус SARS-CoV-2 может передаваться половым путем (у 15,8% заболевших вирус выявлен в сперме, при этом 26,7% из них находились в острой стадии инфекции, а 8,7% считались выздоровевшими) [14].

Вопрос о трансплацентарной передаче SARS-CoV-2 пока не нашел однозначного решения, но у детей, родившихся от матерей с COVID-19

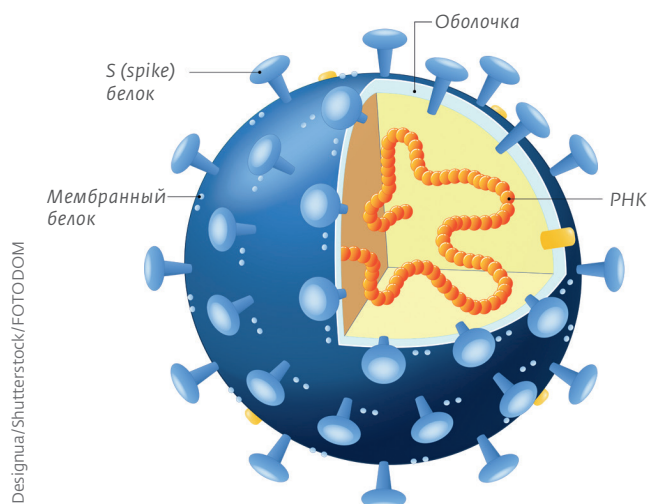
в результате кесарева сечения, выявлены специфические антитела IgM и IgG, а также повышенный уровень интерлейкина-6 (IL-6) [15], при этом известно, что IgM из-за большего размера молекулы не передаются от матери плоду, что говорит о возможности его синтеза в организме новорожденного [15]. Однако в исследованиях Schwartz D.A. et al. из 38 случаев заболевания COVID-19 у беременных ни в одном из них не установлено наличия внутриутробной передачи инфекции [16], но экспрессия рецептора ACE2 значительно повышается в период гестации, что может способствовать большей восприимчивости к SARS-CoV-2 у беременных [17].

Известно, что при комнатной температуре SARS-CoV-2 способен сохранять жизнеспособность на различных объектах окружающей среды от нескольких часов до трех суток, но оказался чувствителен к УФ-облучению и действию различных дезинфицирующих средств в рабочей концентрации [18].

У большинства людей с COVID-19 (80% пациентов) развивается легкая (40%) или среднетяжелая (40%) форма заболевания, у 15% – тяжелая форма, у 5% – критическое течение заболевания с дыхательной недостаточностью, острым респираторным дистресс-синдромом (ОРДС), сепсисом, тромбозом и/или полиорганной недостаточностью [19]. Смертность при COVID-19 колеблется от 1 до 5%, наиболее тяжелые формы заболевания развиваются у пациентов пожилого возраста с сопутствующей патологией сердечно-сосудистой системы, почек, печени, сахарным диабетом и другими [20, 21, 22].

У детей коронавирусная инфекция встречается реже [23] (1–5%) [24], течение более легкое [11, 25], в клинической картине преобладают респираторные явления и умеренно выраженный лихорадочный синдром [24], риск смерти при тяжелой форме COVID-19 ниже, чем для взрослых [26]. Это может быть связано с возрастными особенностями врожденного иммунитета (высокая активность регуляторных Т-клеток и, как следствие, ограничение синтеза провоспалительных цитокинов (IL-1 β , IL-6, IL-18 и других); более здоровыми дыхательными путями (меньшим влиянием сигаретного дыма, загрязненного воздуха, иных респираторных инфекций и других) [27, 28]; особенностью экспрессии гена ангиотензин-превращающего фермента 2 (ACE2) [29] и функционирования самого рецептора ACE2 [30] (экспрессия ACE2 в назальном эпителии увеличивается с возрастом

Рис. 1. Строение SARS-CoV-2



пациента: наименьшие значения отмечены у детей младше 10 лет, в группе от 10 до 17 лет экспрессия ACE2 повышается, но остается существенно меньше, чем у взрослых пациентов [30, 31]. При этом в бронхоальвеолярном лаваже активность ACE2 не зависит от возраста [32]. В последнее время возрастает роль детского контингента в формировании интенсивных эпидочагов заболеваемости, поскольку бессимптомное носительство SARS-CoV-2 и легкие формы заболевания COVID-19 у детей обеспечивают высокую степень распространенности вируса, особенно в скученных детских коллективах [27]. Следовательно, эпителий носовой полости можно рассматривать в качестве первичного звена противовирусной защиты, а использование противовирусных препаратов путем нанесения на слизистую носа патогенетически оправдано с профилактической целью.

Во время беременности риск передачи SARS-CoV-2 от матери к плоду крайне низок, но заражение возможно при контакте ребенка с больным COVID-19 или бессимптомным носителем [33, 34], однако в амниотической жидкости, пуповинной крови, мазках из носоглотки новорожденных, плаценте, отделяемом из половых путей SARS-CoV-2 или его антигенные детерминанты не обнаружены [35], но описаны единичные случаи выявления РНК SARS-CoV-2 в грудном молоке [36].

Вирус SARS-CoV-2 преимущественно поражает пожилых людей [37], так как по мере старения эффективность иммунной системы снижается: отмечаются лимфопения, снижение функции T-reg, а также эффективности ИКК, в том числе

макрофагов, а также системы IFN [38]. Кроме того, организм пожилых людей с такими заболеваниями, как сахарный диабет, артериальная гипертензия, хронические болезни сердца и легких, онкология и другие, не может вовремя «завершить» иммунный ответ или нуждается в длительной индукции противовирусного ответа, что сопряжено с синтезом провоспалительных цитокинов и высоким риском развития так называемого цитокинового шторма [39]. SARS-CoV-2 чаще поражает мужчин, так как для них характерен более высокий уровень экспрессии ACE2 в альвеолоцитах легких, чем у лиц женского пола [40].

SARS-CoV-2 – вирус сферической формы с размером вирионов от 80 до 220 нм, геном которого содержит одонитчатую молекулу RNA (ssRNA) с молекулярной массой 6–8 млн Да. Капсид вируса имеет встроенные гликопротеиновые тримерные шипы (пепломеры) в виде больших булавовидных выступов, которые могут формировать в мембране клетки-мишени так называемые ионные каналы [41], а также мембранные гликопротеины, малый оболочечный гликопротеин, гемагглютинин-эстеразу, которые являются важными факторами вирулентности и контагиозности коронавируса [42]. На поверхности капсида расположен S-протеин (spike protein), который взаимодействует с рецепторами распознающих вирус клеток – ангиотензин-превращающим ферментом 2 (angiotensin-converting enzyme 2 – ACE2) и обладает повышенной аффинностью к своей мишени (в 10–20 раз выше, чем у S-протеина SARS-CoV [42, 43]), что может объяснить легкость, с которой вирус инфицирует клетки и распространяется [42]. При этом S-белок – тримерный гликопротеин, состоящий из трех доменов: эктодомена, домена мембранного якоря и короткого внутриклеточного хвоста [44]. Эктодомен состоит из 2 субъединиц: S1 (рецептор-связывающей, которая содержит два независимых домена: N- (N-terminal domain – NTD) и C (C-domain – CTD) и S2 (мембранно-связанной). CTD S-белка содержит 211-аминокислотный участок – рецептор-связывающий домен S-белка (receptor-binding domain – RBD) вируса SARS-CoV-2, который и распознает в качестве своего рецептора ACE2 [43, 44, 45] – цинк-зависимую пептидазу ренин-ангиотензиновой системы. Геном SARS-CoV-2 полностью секвенирован, несмотря на высокую степень гомологии нуклеотидной последовательности RNA (79% с SARS-CoV и 50% с MERS-CoV), он имеет некоторые отличия от уже известных коронавирусов [46].



ACE2 – трансмембранный гликопротеин I типа [5], функционирует как монокарбоксипептидаза, катализирующая расщепление ангиотензина II (Ang II, ответственный за системную вазоконстрикцию и высвобождение альдостерона и, кроме того, оказывающего прооксидантное и провоспалительное действие) с образованием гептапептида ангиотензина 1–7 (Ang 1–7 противостоит действию пептида Ang II, вызывая вазодилатирующий, антипролиферативный и антифиброзный эффекты) [5], то есть ACE2 является мощным ингибитором активности ренин-ангиотензиновой системы и основным рецептором для SARS-CoV-2, с которым связывается spike protein в тот момент, когда данный рецептор находится в неактивном состоянии [47, 48]. **Связывание вируса SARS-CoV-2 с ACE2 приводит к количественной и функциональной недостаточности последнего, что блокирует его защитные функции и индуцирует повышенную экспрессию. ACE2 зависим от IFN-стимулированных генов (ISG) в эпителиальных клетках человека, его экспрессия повышается под влиянием IFN II и особенно I типа.** В этой связи ген ACE2 рассматривается сейчас как один из ISG [49].

ACE2 экспрессируется в эпителии бронхов и легких, но в альвеолоцитах экспрессия ACE значительно выше, чем в бронхах [5], при этом альвеолоциты II типа, продуцирующие сурфактант и лизоцим, экспрессируют ACE2 в 83% случаев по отношению к альвеолоцитам I типа [5, 39, 50, 51]. Эпителиальные клетки слизистой оболочки носа, ротовой полости и особенно языка также высоко экспрессируют ACE2, что может объяснить потерю обоняния, нарушение вкусовых восприятий при развитии клинических симптомов COVID-19 [5]. При инокуляции SARS-CoV-2 в дыхательные пути происходит подавление активности мукоцилиарного клиренса за счет ингибирования подвижности ресничек эпителия, что приводит к гибели эпителиоцитов [5]; повышение проницаемости клеточных мембран и усиленный транспорт жидкости, богатой альбумином, в интерстициальную ткань легкого и просвет альвеол; разрушение сурфактанта, что ведет к коллапсу альвеол, а в результате резкого нарушения газообмена развивается острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС). Иммуносупрессивное состояние больного способствует развитию оппортунистических бактериальных и микотических инфекций респираторного тракта [4].

Высокий уровень контагиозности SARS-CoV-2 можно объяснить поражением конъюнктивы глаз и репликацией в клетках носовых ходов и бронхов [50]. Также ACE2 экспрессируются в колоноцитах толстой кишки, кератиноцитах пищевода, эпителиальных клетках желудка, подвздошной и прямой кишки [5, 52], проксимальных канальцах почек, мочевого пузыря [53, 54], яичках [52], холангиоцитах [52], кардиомиоцитах, мембране перицитов, которые регулируют проницаемость гематоэнцефалического барьера и просвет сосудов [5, 52]. Эндотелиальные клетки, фибробласты, периваскулярные макрофаги не экспрессируют ACE2, но синтезируют фактор VWF (фактор Виллебранда, плазменный гликопротеин), который прикрепляет тромбоциты к участку сосуда с повреждением. Перициты при инфицировании SARS-CoV-2 создают возможность влияния на функции сосудистого эндотелия, что также изменяет тромбогенетическую функцию крови [51]. В то же время селезенка, тимус, лимфатические узлы, костный мозг, печень, гепатоциты, клетки Купфера, иммунные клетки являются ACE2-негативными [5].

Другими механизмами инвазии SARS-CoV-2 могут быть блокирование гемоглобина (β -1 цепи), связывание порфирина и ингибирование синтеза гема [39]; связывание с лектинами иммунных клеток С-типа (DC-SIGN, Langerin, MGL, MR, Dectin-1 и Mincle), которые экспрессируются дендритными клетками и макрофагами, что приводит к подавлению их функций и высвобождению провоспалительных цитокинов, а также индукция апоптоза Т-лимфоцитов, что приводит к неадекватному иммунному ответу в виде цитокинового шторма [55]; взаимодействие с полисахаридами бактерий легочного микробиома, что способствует инфекции дыхательных путей [55], а также с антигеном мембраны клетки-мишени – белком CD147 (базигином) на гемопоэтических клетках [56], который выполняет огромное количество физиологических функций, в том числе и активацию экстраклеточных матричных металлопротеиназ (MMPs), которые обеспечивают перестройку межклеточного вещества в тканях [57]. Также коронавирусный белок Orf9b может взаимодействовать с шаперонным белком митохондрий человека Tom70, а образовавшийся комплекс Orf9b-Tom70 оказывает влияние на синтез IFN I типа и репликацию SARS-CoV-2 [58], при этом данный вариант взаимодействия является общим для всех эпидемически значимых коронавирусов (SARS-CoV-1, MERS-CoV и SARS-CoV-2), что позволяет считать тип

связывания Orf9b-Tom70 патогенетически важным и обуславливающим не только недостаточность, но и извращенность врожденного иммунного ответа и интерфероногенеза в первые сутки течения инфекции, следствием чего становятся неконтролируемая репликация вирусных частиц, усиление вирусной нагрузки с последующим развитием гипервоспалительного иммунного ответа к 7–10-му дню заболевания COVID-19 [59].

После связывания SARS-CoV-2 с ACE2 комплекс SARS-CoV-2/ACE2 проникает в клетку с помощью механизмов слияния мембраны вириона с мембраной клетки или путем эндоцитоза, но для эффективного проникновения вируса в клетку необходимо наличие трансмембранной сериновой протеазы 2 (transmembrane protease serine 2 – TMPRSS2) [60], под действием которой происходят активация вирусного S-белка, его расщепление и присоединение к активным зонам ACE2 с помощью рецептор-связывающего домена (RBD), который вирус выбрасывает при захвате клетки. Это позволяет SARS-CoV-2 в 4 раза быстрее проникать в клетку, чем SARS-CoV [61]. В эпителиальных клетках кишечника экспрессируются 2 сериновых протеазы: TMPRSS2 и TMPRSS4, совместная коэкспрессия которых способствует наиболее выраженной агрессии со стороны вируса [60]. При этом глутамиламинопептидаза может быть вторым вероятным рецептором CoV человека [5].

Защиту организма от возбудителей ОРЗ обеспечивают в первую очередь факторы врожденного иммунитета: мукоцилиарный клиренс, лизоцим, лактоферин, фагоцитирующие клетки и система комплемента, иммуноглобулины (особенно IgA), естественные клетки-киллеры и другие цитокины [62, 63], но **особую роль играют интерфероны (IFN) – гликопротеиды (низкомолекулярные белки), синтезируемые практически всеми клетками нашего организма в процессе защитной реакции в ответ на вторжение чужеродных агентов: вирусов, бактерий или антигенное воздействие** [63], которые были открыты А. Айзексом и Д. Линденманном в середине XX века [64]. IFN – универсальная система цитокинов, играющая важнейшую роль не только в неспецифической резистентности организма, но и в иммунорегуляции, которая совместно с другими медиаторами иммунитета обеспечивает постоянство внутренней среды [65–69]. IFN не обладают ферментативной и химической активностью, а противовирусное действие,

Интерфероны I типа характеризуются выраженным противовирусным эффектом в отношении большинства ДНК/РНК-содержащих вирусов

модуляцию иммунного ответа, регуляцию пролиферации и дифференцировки клеток и другие эффекты осуществляют опосредованно через клетки-мишени с помощью вторичных мессенджеров, активирующих транскрипцию IFN-индуцируемых генов и экспрессию IFN-стимулированных факторов [67, 70]. Интерфероны относятся к видо- и тканеспецифическим цитокинам [65], для них описано более 300 различных эффектов в организме [71].

В настоящее время известно более 20 IFN, различающихся по структуре, составу, биологическим свойствам и механизму действия. В зависимости от типа клеток, в которых они образуются, на какие рецепторы воздействуют и какие механизмы запускают, выделяют 3 типа интерферонов. I тип включает IFN-α, которые подразделяется на 13 различных подтипов (IFN-α1, -α2, -α4, -α5, -α6, -α7, -α8, -α10, -α13, -α14, -α16, -α17 и -α21), являются гликопротеинами с молекулярной массой 19–26 кДа и состоят из 156–172 аминокислот [72] и обладают общими консервативными последовательностями между позициями аминокислот 115–151, а аминотерминальные концы вариабельны, что и определяет обилие подтипов [73]. К I типу также относится IFN-β – гликопротеин с молекулярной массой 20 кДа, состоящий из 166 аминокислот, а также IFN-δ, IFN-ε, IFN-αω, IFN-κ, IFN-η, IFN-ω, IFN-ν и IFN-ζ (или лимитин) [72].

IFN I типа характеризуются выраженным противовирусным эффектом в отношении большинства ДНК (DNA)/РНК (RNA)-содержащих



Gorodenko / Shutterstock / FOTODOM

вирусов, бактерий и других инфекционных агентов; внутриклеточной активностью с дистанционным характером действия (IFN I типа действуют на вирусы лишь в процессе их размножения); нечувствительностью к антителам против вирусов, их индуцирующих; последствием (после удаления IFN I в обработанных клетках сохраняется способность подавлять размножение вирусов) [74].

Способностью к продукции IFN I типа обладает большая часть тканей и клеток нашего организма (лимфоциты, моноциты/макрофаги, фибробласты, лимфоидная ткань желудочно-кишечного тракта и бронхиального дерева и другие), а также эпителиальные клетки [75–77], а при вирусной инфекции – все инфицированные ядро-содержащие клетки, но основным источником являются плазматоидные дендритные клетки (pDCs), которые производят 1000-кратно более высокие уровни IFN I, чем другие типы клеток [66], а также естественные IFN-продуцирующие клетки (IPC – interferon-producing cells) [78].

Основными представителями IFN I типа с выраженным противовирусным эффектом являются IFN- α и IFN- β [65, 79], а основными индукторами их синтеза являются вирусы, особенно RNA-геномные (двуспиральная – dsRNA и односпиральная – ssRNA) и DNA-геномные [63], а также липополисахариды (LPS) бактерий [63]. Продукция IFN III типа активируется также ssRNA, dsRNA и DNA [80]. Процесс синтеза IFN- α начинается через 30–40 минут, достигает максимума в течение 2 часов после попадания вирусов на слизистую оболочку и сохраняет свой эффект 1–2 дня после первого включения [6].

II тип интерферонов представлен только одним видом – IFN- γ с молекулярной массой 20–25 кДа, имеющим два подтипа: γ -1a и γ -2a, различающихся последовательностью аминокислот в 1 и 139 положении [76], продуцируется

естественными киллерами – NK (CD16+, CD56+), дендритными клетками (DC), CD4+ Th1-лимфоцитами, CD8+, CD45RA+ клетками иммунологической памяти, макрофагами и В-клетками при взаимодействии их с митогенами и/или аллергенами [81, 82] и является одним из ключевых медиаторов активизации Т-звена иммунитета.

III тип IFN открыт в начале XXI века и представлен IFN- λ 1, - λ 2, - λ 3, которые известны как IL-29, IL-28A и IL-28B, а также IFN- λ 4, который экспрессируется в малых дозах [76]. Эпителиоциты, pDC, моноциты/макрофаги – основные продуценты и мишени действия IFN- λ , который также характеризуется выраженными антивирусными свойствами, но отличается от IFN I типа, так как связывается с другими рецепторами [80, 83–85]. По своей биологической активности и эффектам в клетках IFN- λ похож на IFN I типа [83, 86], но *in vivo*, IFN III- и IFN I-ответы зависят от вида вирусов [79]: вирусы гриппа, SARS-CoV, SARS-CoV-2, метапневмовирусы более чувствительны к IFN I типа, а IFN- λ оказывает более выраженное действие на ротавирусы [83], а при респираторно-синцитиальной инфекции эффективность IFN I и III типов одинакова [83]. IFN- λ считается главным защитником слизистых оболочек (легкие, пищеварительный тракт), а также кожи [83, 87].

Впервые IFN начинают определяться в тканях плода на 10–11-й неделе и сохраняются на протяжении всей беременности на достаточно высоком уровне, а с 10–22-й недели IFN- α уже можно найти во всех органах (легкие, сердце, кишечник, кожа, мышцы, мозг). Ранние IFN- α отличаются физико-химическими и биологическими свойствами: они более гидрофобны, характеризуются снижением противовирусного, антипролиферативного и иммуномодулирующего действия, их метаболизм происходит в почках, в то время как поздних – в печени, что свидетельствует о структурном различии ранних и поздних IFN [73, 88, 89]. Ранний IFN- γ на протяжении всей беременности определяется в следовых количествах, и его функция – поддержание иммунной супрессии плода [73, 88, 89].

В распознавании вирусной RNA/DNA участвуют Toll-подобные (Toll-like receptors, TLR), RIG-I-подобные (retinoic acid-inducible gene I – RIG-I-like receptor – RLR), NOD-подобные (NOD-like receptor – NLR), лектиноподобные рецепторы типа C (C-type lectin-like receptors – CLM), а также цитоплазматические рецепторы: cGAS,

IFI16, STING, DAI [90–92]. TLR – трансмембранные белки, обеспечивающие распознавание бактериальных продуктов на поверхности клеток TLR1, 2, 4, 5, распознают компоненты микробных клеток: липопроtein, липопептид и пептидогликан (TLR1, 2, 6), LPS (TLR4) и флагеллин (TLR5) [93, 94]. TLR3, 7, 8 и 9, встроенные в мембрану внутриклеточных вакуолей (лизосомы, эндосомы, аппарата Гольджи) [93], связывают вирусные нуклеиновые кислоты после депротеинизации вирионов (двухцепочечные dsRNA – TLR3, одноцепочечные -ssRNA – TLR7 и 8) [47, 95] и участки DNA, богатые неметилированными повторами CpG (TLR9) [96]. При этом dsRNA и ssRNA могут действовать не только через отдельные эндосомальные (трансмембранные) TLR-3, но и комбинацию TLR-7/TLR-8 [63]. Важнейшими цитоплазматическими сенсорами для вирусных нуклеиновых кислот являются RIG-I и цитоплазматическая хеликаза MDA-5 (melanoma differentiation-associated protein 5) [97], которые присутствуют в цитоплазме большинства клеток организма и представляют собой RNA-зависимые АТФ-азы, относящиеся к семейству хеликаз DExD/H-box [96] и состоящие из отдельных доменов, выполняющих функции распознавания и связывания вирусных RNA. При этом RIG-I и MDA-5 детектируют репликацию вирусов путем прямого взаимодействия с молекулами dsRNA или ssRNA, образующихся при репликации последних [99].

Все RLR осуществляют сигналинг с использованием адаптерной молекулы MAVS (mitochondrial antiviral signaling protein), связанной и зависимой от митохондрий. Молекулы TRAF3 (TNF receptor activating factor 3) активируют комплекс TANK/IKK α /IKK β /TBK1 с привлечением внутриклеточного фактора TBK1 (TRAF-family binding kinase 1), а затем димеризацией и фосфорилированием регуляторных факторов IRF3 (Interferon responsive factor 3) и IRF7, которые перемещаются в ядро клетки и взаимодействуют с участком ДНК, называемым ISRE (IFN-stimulated response element), что приводит к последовательной индукции экспрессии генов сначала IFN- β , потом IFN- α , необходимых для развития противовирусного ответа [100–102]. При связывании эндосомальных TLR со своими лигандами [74] в клетке происходит экспрессия транскрипционных факторов генов IFN (в первую очередь IFN- α /b-отвечающих генов) и генов провоспалительных цитокинов (TNF α , IL-1 β , IL-6 и других), привлекающих в очаг инфекции эффекторные клетки [93], что способствует де-струкции очага воспаления и ограничивает

При SARS-CoV-2 формируется чрезмерный воспалительный цитокиновый ответ на фоне низкого уровня интерферона I типа

распространение инфекции [93, 95]. При этом индукция генов IFN происходит достаточно быстро (пик выработки IFN I типа регистрируют уже через 2–6–12 часов), однако несколько медленнее индукции классических провоспалительных цитокинов [95].

Важную роль в регуляции экспрессии генов IFN играют IFN-регулирующие факторы (IRFs – interferon regulatory factors), которые модулируют противовирусный ответ в зависимости от стадии вирусной инвазии [103]: первая (ранняя) линия врожденной противовирусной защиты включается в ответ на проникновение вирусов, но до стадии начала их репликации и не сопровождается синтезом IFN, так как, во-первых, в отличие от специфических реакций иммунные реакции врожденного иммунитета могут развиваться сразу после инфицирования и участвовать в клиренсе вируса на протяжении всего процесса. Макрофаги, NK и $\gamma\delta$ T-клетки могут напрямую идентифицировать вирусы через рецепторы распознавания образов и рекрутировать нейтрофилы, моноциты и т.д. [104]; во-вторых, активация IRF3 приводит к индукции IFN-стимулированных генов (ISG-Interferon Stimulated Genes) – ISG15, ISG54, ISG56 [105], которые оказывают прямое противовирусное действие, активируя синтез различных факторов (хемокинов, моноцитарных протеинов семейств EBI1, SCYA2, SCYA5, SCYB10, молекул адгезии класса ALCAM (activated leukocyte cell adhesion molecule), которые способствуют адгезии лимфоцитов и активируют молекулы МНС I и II класса, а также многие другие белки [106], в результате клетка контролирует инфекцию без активации сложного иммунного ответа, что



предотвращает ее необоснованное повреждение [105].

В распознавании вирусов также участвуют NOD-подобные рецепторы, продукты экспрессии которых определяют сборку и активацию на ранней стадии вирусной инфекции особого полипротеинового комплекса – NLRP3-инфламмосомы, являющейся ключевым фактором системы противовирусной защиты и обеспечивающей выход зрелых провоспалительных цитокинов в межклеточное пространство и пироптоз клеток [107], что сопровождается секрецией пропироптотического фактора GSDMD, который вызывает пироптотическую гибель инфицированных клеток, в результате чего альвеола заполняется клеточным детритом, а это рекрутирует в очаг нейтрофилы и моноциты/макрофаги, секретирующие провоспалительные цитокины [107]. Развитие тяжелых повреждений нижних дыхательных путей может сопровождаться неконтролируемой секрецией провоспалительных цитокинов и хемокинов, квалифицируемой как цитокиновый шторм [107]. Одним из возможных активаторов NLRP3-инфламмосомы являются активные формы кислорода (АФК), генерируемые в межклеточное пространство продуктами вирусного метаболизма, а также при повреждении лизосом, митохондрий и т.д. [108], а **связывать АФК и подавлять провоспалительное действие вирусов может аскорбиновая кислота** (АК, витамин С) [109], применение которой оказывает аттенуирующее действие как на процессы активации и функционирования NLRP3-инфламмосомы, так и на течение воспалительного процесса вирусного происхождения [107], что подтверждается повышенным потреблением АК и продукцией провоспалительных цитокинов, сопровождающих активацию NLRP3-инфламмосомы при тяжелых вирусных инфекциях, и противовоспалительной активности антиоксидантов в виде снижения интенсивности воспаления на фоне приема АК при ОРВИ, вызванных различными вирусами [110, 111]. Кроме того, АК оказывает модулирующее действие на процессы активации NF-κB и последующую экспрессию провоспалительных цитокинов (TNFα, IL-6 и др.) [112]. Следствием окислительного стресса, вызванного вирусными инфекциями, может быть также деметилирование IFN-регулируемых генов, что также значительно увеличивает вероятность развития цитокинового шторма [99], для купирования которого на поздних стадиях инфекционного процесса COVID-19 целесообразно назначение АК [113].

Особенностью реакции системы врожденного иммунитета при SARS-CoV-2 является **формирование чрезмерного воспалительного цитокинового ответа на фоне низкого уровня IFN I и III типов и резкого нарастания хемокинов и IL-6** [114]. Не исключается роль IL-17 в рекрутировании нейтрофилов и моноцитов [115], подтверждаемая регистрацией у больных тяжелой формой COVID-19 резкого увеличения Th-17, секретирующих IL-17 [115, 116]. Следовательно, все вышеперечисленные реакции системы врожденного иммунитета, с одной стороны, могут вызывать вторичное повреждение тканей через синтез большого количества активных медиаторов (цитокинов и хемокинов), а с другой – ограничивать распространение вируса путем очищения от некротических масс и включения системы свертывания и активации фибробластов [117].

Вторая (поздняя) линия противовирусной защиты клетки активируется в ответ на репликацию вируса, осуществляется IRF1\IRF3-зависимым путем, итогом которого является синтез IFN-β. Последний связывается с рецепторами IFN и запускает каскад реакций, направленных на индукцию IRF7 [90], после чего IRF3 и IRF7 совместно усиливают секрецию IFN-α/β, что приводит к дополнительной стимуляции ISG и усилению секреции IFN, которые препятствуют дальнейшей репликации вируса. При этом TLR7 – важнейший рецептор распознавания SARS-CoV-2 и других вирусов (MHV, SARS-CoV и MERS-CoV), продукции IFN-α PDC [47], а также секреции провоспалительных цитокинов [100], посредством которых запускается ряд сигнальных путей и факторов транскрипции, в частности, продукция IL-8 эпителиоцитами легких и альвеолярными макрофагами способствуют притоку в очаг воспаления нейтрофилов и Т-лимфоцитов, которые образуют внеклеточные ловушки (NET-neutrophil extracellular traps) и вызывают массивное повреждение тканей и высокую смертность при COVID-19 [101, 102].

В распознавании SARS-CoV-2 участвуют TLR2, 3, 4, при этом TLR-4/TLR2, распознав S-белок SARS-CoV-2, через MyD88-зависимый сигнальный путь инициируют продукцию многочисленных провоспалительных цитокинов эпителиальными клетками и макрофагами (про-IL-1β, IL-6, IL-8, IL-21, TNF-β, CCL2) и активацию инфламмосом, приводящую к высвобождению зрелого IL-1β и IL-18, которые рекрутируют нейтрофилы в ткань легких и вызывают лихорадку

и пироптоз [90]. При этом высоковирулентный штамм SARS-CoV-2 [56] поражает альвеолоциты II типа и запускает секрецию большого количества провоспалительных цитокинов и хемокинов (IL-2, IL-7, IL-10, G-CSF, TNFα и т.д.), в меньшей степени – TNF и IL-6 и совсем минимально – IFNα/β [118, 119].

Рецептор IFN I типа состоит из двух трансмембранных субъединиц, IFNAR1 и IFNAR2, которые имеют внеклеточный домен, связывающий IFN-I, трансмембранную спираль и неструктурированный внутриклеточный домен (ICD) [120]. При этом IFNAR1 содержит 4, а IFNAR2 – 2 внеклеточных домена, связанных с тирозинкиназами (Tyk2 – tyrosine kinase 2 и Jak1 – Janus kinase 1) [63], при этом Jak1 ассоциирована с IFNAR2, а Tyk2 – с IFNAR1 [121]. Связывание IFN I одновременно с 2 молекулами своего рецептора происходит в непосредственной близости от внутриклеточно-ассоциированных Jak1 и Tyk2, что приводит к их активации через перекрестное фосфорилирование [122] и запуску каскада Jak-STAT передачи сигнала [92]. Активированные киназы фосфорилируют друг друга, создавая участок для связывания с транскрипционным фактором STAT2, фосфорилируют его и остатки тирозина на внутриклеточных доменах рецепторов, что приводит к присоединению другого фактора – STAT1. Фосфорилированные STAT'ы диссоциируют с рецептором, образуя гетеродимеры [123, 124, 125], и транспортируются в ядро, где служат факторами транскрипции для большого числа генов. При этом комплекс STAT1/STAT2 взаимодействует с регуляторным фактором 9 (IRF9), образуя тримерный белковый комплекс STAT1/STAT2/IRF9, обозначаемый как IFN-stimulated gene factor 3 (ISGF3), что приводит, во-первых, к активации транскрипции более 1000 IFN-связанных генов (ISGs) [63], под влиянием продуктов которых находятся механизмы защиты против внутриклеточных инфекционных агентов, в том числе и вирусов [47, 65, 88, 120], а также запуск синтеза более двух десятков IFN-зависимых ферментных систем, которые контролируют все этапы репродукции вирусов независимо от их таксономического профиля – от проникновения в клетку до выхода из нее новых вирусных частиц, но особенно эффективно – на стадии транскрипции, трансляции и сборки [126, 127], что переводит клетку в особое состояние невосприимчивости к вирусной инфекции.

Самыми изученными IFN-зависимыми ферментами с наиболее выраженным противовирусным

Вирус SARS-CoV-2 использует множество механизмов для подавления индукции противовирусных интерферонов I типа в клетках и тканях

действием являются 2'-5'-олигоаденилатсинтетаза (2,5-OAS), активирующая клеточные эндонуклеазы, в том числе рибонуклеазу L, которая разрушает спирали ssRNA и предотвращает считывание чужеродной генетической информации, что приводит к деградации вирусной и клеточной RNA и апоптозу только вирус-инфицированной клетки [128, 129]; протеинкиназа R (PKR) – профермент серин-треониновой киназы – контролирует процессы транскрипции и трансляции, активируется при взаимодействии с dsRNA вирусов и фосфорилирует факторы трансляции mRNA – eIF2a (Eukariotic initiation factor 2a), что приводит к формированию комплекса eIF2a-GDP-eIFip, блокирующего транскрипцию RNA и, как следствие, подавлению вирусной репликации [63, 128, 129]; а также MxA (Myxovirus resistance A) – белки семейства динаминов, способные к самосборке в олигомерные комплексы, ингибирующие транскрипцию вирусных белков через связывание с их рибонуклеопротеинами [63]. В последние годы активно изучаются IFN-индуцированные трансмембранные белки, ограничивающие проникновение вирусов в клетки; тетерин, блокирующий высвобождение вирионов; виперин, угнетающий высвобождение вирусов путем препятствия их почкованию [129]. и другие факторы. Во-вторых, IFN I типа, будучи плеiotропными цитокинами, обладают иммуномодулирующими свойствами, усиливают работу многих факторов врожденного и приобретенного противовирусного иммунитета: активируют как антиген-неспецифический лизис инфицированных вирусами клеток с участием NK, так и антиген-специфический лизис Т-лимфоцитами; повышают экспрессию молекул МНС I класса на разных инфицированных вирусами клетках для увеличения эффективности



Снижение синтеза интерферона – одна из ключевых детерминант патогенеза COVID-19

представления вирусных антигенов CTL с их последующим лизисом; активируют дендритные клетки, осуществляющие связь между факторами врожденного и адаптивного иммунитета [130, 131], а также влияют на активность FoxP3+T-регуляторных лимфоцитов, экспрессирующих IFNAR1, для предотвращения подавления противовирусного иммунного ответа и других [125]. В-третьих, IFN – это очень быстро синтезируемые и активные молекулы, их активность строго регламентирована механизмами такого же быстрого эндоцитоза с последующей лизосомальной деградацией активированных комплексов IFNAR [132, 133, 134], следствием чего является снижение числа рецепторов.

Различные подтипы IFN связывают IFNAR1 с аффинностью от 0,5 до 5 мкМ и IFNAR2 с аффинностью от 1 до 100 нМ, причем IFN- α 1 является самым слабым из IFN- α [125, 136]. Еще более слабое связывание было отмечено для IFN- ϵ , с ~100-кратным снижением аффинности по отношению к IFN- α [137]. Эти большие различия в аффинности связывания между подтипами IFN-I приводят к значительным различиям в их биологической активности. Считается, что высокоаффинные подтипы IFN связываются с IFNAR2, а низкоаффинные – с IFNAR1 [120]. При этом генно-инженерный препарат IFN- α -2 был сконструирован так, чтобы охватить весь спектр связывания природных IFN, так как сродство с обоими рецепторами является основной детерминантой активности IFN-I [138]. В то же время слабая аффинность природного или генно-инженерного IFN-I активирует клеточную противовирусную программу даже при очень низких концентрациях последнего [139]. Так, несмотря на 50-кратное более высокое сродство IFN- β к связыванию IFNAR, его способность вызывать противовирусный ответ аналогична IFN- α -2 [138]. Следовательно, низкие концентрации слабосвязывающих IFN активируют экспрессию в основном противовирусных генов,

а более высокие концентрации IFN могут активировать и другие гены, многие из которых отвечают за синтез хемокинов (CXCL10 и 11), участвующих в хемотаксисе Т-клеток и NK, а также индукции апоптоза, регуляции клеточного роста и других [140, 141]. При этом IFN- β характеризуется более выраженным антипролиферативным эффектом по сравнению с IFN- α -2, что подтверждено в исследованиях на клеточных культурах [141, 142].

Вирусы имеют множество стратегий (активных и пассивных) обхода (ускользания – эвазии) от противовирусного действия факторов врожденного иммунитета через изменение биологических свойств ключевых молекул на различных этапах сигнальных внутриклеточных каскадов, участвующих в запуске как синтеза, так и реализации действия IFN [143, 144], следствием чего является не только высокая вирусная нагрузка на организм, но и тяжелое течение заболевания. На этапе индукции синтеза IFN SARS-CoV и MERS-CoV вмешиваются в механизмы внутриклеточного сигналинга от цитоплазматических РНК-сенсоров, вызывая убиквитинирование и деградацию адапторных молекул MAVS и TRAF3/6 и подавляя транслокацию IRF3 в ядро клетки [145]. Одним из механизмов эвазии является стимуляция оборота рецепторов IFN, который присущ ВЭБ, вирусу простого герпеса, вирусам гепатитов С и В и SARS-CoV [146, 147], который также может подавлять синтез IFN I путем уменьшения презентации антигенов. При этом SARS-CoV и MERS-CoV полностью подавляют индукцию IFN- β , что в значительной степени определяет тяжесть заболевания [148]. Так, белок orf6 SARS-CoV блокирует экспрессию генов, активируемых STAT1 [149, 150], а orf4b вируса MERS-CoV угнетает продукцию IFN- β , ингибируя IRF3 и IRF7 [151]. Кроме того, SARS-CoV ингибирует активацию IRF3/7, замедляя выработку IFN- β при инфекции [152].

Вирус SARS-CoV-2 также использует множество механизмов, чтобы избежать индукции противовирусных IFN I в клетках и тканях [153–155]: может ускользать от сенсоров врожденного иммунитета [157], что сопровождается цитокиновым штормом на поздних этапах заболевания. Среди 27 белков вируса SARS-CoV-2 идентифицированы nsr 1, 12, 13, 14, 15, белок М, Orf6 как мощные ингибиторы пути MAVS, приводящие к нарушению продукции IFN- β [158, 159], при этом белки N, Orf3b, Orf6 способны подавлять активацию IRF3, а Orf7 – ингибировать синтез клеточного белка [105]. Кроме того,

Orf3b – мощный антагонист продукции IFN I типа [160], а его естественный вариант с более длинной рамкой считывания увеличивает тяжесть заболевания. Также Orf6 – единственный ген SARS-CoV-2, подавляющий активность промотора IFN-стимулированного ответа (ISRE), а Orf6, Orf8 и нуклеокапсид ингибируют продукцию IFN [161], нарушая транскрипцию промотора ISRE, управляющего люциферазой. Домен-связывающий рецептор (RBD) S-белка SARS-CoV-2 может подвергаться конформационным изменениям, позволяющим избежать распознавания факторами врожденного иммунитета [162]. Кроме того, SARS-CoV-2 изменяет активность папаиноподобной протеазы (PLpro), необходимой для переработки вирусных полипротеинов путем расщепления убиквитин-подобного модификатора IFN-стимулированного гена 15 (ISG15), являющегося индуцированным IFN-I геном с сильной противовирусной активностью [163], а также блокировать IFN-сигналинг путем подавления фосфорилирования STAT1 [164–166] и использовать активность собственной эндорибонуклеазы для предотвращения синтеза IFN в макрофагах, тем самым усиливая в них вирусную репликацию [167]. При этом отсроченный синтез IFN может сопровождаться накоплением воспалительных моноклеаров, повышением уровня провоспалительных цитокинов в нижних дыхательных путях, что приводит к формированию отека легких [168].

Следовательно, **нарушение регуляции системы IFN – снижение их продукции – одна из ключевых детерминант патогенеза COVID-19 (минимальные количества IFN были обнаружены в периферической крови или легких у пациентов с тяжелым COVID-19 и около 20% больных в критическом состоянии не могли его продуцировать совсем)** [154, 155, 156, 169], при этом у тяжелых критически больных с COVID-19 иммунный ответ являлся чрезмерным, что заключалось в снижении синтеза IFN и резко возрастающей активности провоспалительных цитокинов, описываемых как системный цитокиновый шторм, который ускоряет начало синдрома системного воспалительного ответа [54].

Способность SARS-CoV-2 активно подавлять противовирусный иммунный ответ на ранних стадиях инфекции может объяснить более длительный инкубационный период COVID-19 (2–14 дней) по сравнению с инфекциями, вызванными, например, вирусами гриппа (1–4 дня) [170], несмотря на то что последние также владеют механизмами эвазии.

Интерферон I типа ограничивает инфицирование вирусом SARS-CoV-2 эпителиальных клеток дыхательных путей

Таким образом, быстро и немедленно реагирующая система IFN, включающая в себя гены IFN и их репрессоры, сами IFN, специфические клеточные рецепторы, многочисленные ISG и ферментные системы, активирующиеся при взаимодействии IFN с этими рецепторами, является выработанным в процессе эволюции естественным барьером, препятствующим размножению вирусов. Следствием действия вновь образованных IFN являются три взаимосвязанных события: внутриклеточная ингибция IFN'ами репродукции вирусов; удаление с помощью NK и CTL инфицированных клеток; защита IFN окружающих незараженных клеток от возможного заражения, что в большинстве случаев приводит к прерыванию инфекционного процесса и прекращению дальнейшего распространения инфекции. Однако при большом количестве попавших в организм возбудителей, их высокой контагиозности, сниженной сопротивляемости организма, особенностях становления системы интерферонов в онтогенезе и/или ее дефектности или истощении (при частых ОРЗ, особенно у детей; перенесенных тяжелых заболеваниях, аутоиммунных, онкологических и других), а также способности вирусов (в том числе и SARS-CoV-2) подавлять активность IFN, описанные выше эффекты врожденного иммунитета оказываются недостаточными для прекращения инфекционного процесса – наблюдается дисбаланс врожденного иммунитета и провоспалительного ответа, что проявляется снижением активности системы противовирусного иммунитета вследствие нарушения IFN-сигналинга и индукции ISGs в инфицированных SARS-CoV-2 клетках, что приводит к прогрессирующей репликации вируса, а продукция провоспалительных цитокинов/хемокинов в условиях нарастающей вирусной нагрузки становится гиперовоспалительной, что может приводить к цитокиновому шторму



и тяжелому течению коронавирусной инфекции [171–174]. Следовательно, перспективными направлениями иммунотерапии COVID-19 могут стать подавление репликации вируса на начальной стадии инфекционного процесса путем использования препаратов рекомбинантных интерферонов в сочетании с антиоксидантами; уменьшение выраженности воспалительного процесса с помощью таргетной антицитокиновой терапии при прогрессировании воспалительного процесса, развитии тяжелой пневмонии и цитокинового шторма.

ИНТЕРФЕРОНЫ КАК ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ПРЕПАРАТЫ ПРИ COVID-19 (ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ДАННЫЕ)

Регулирование в организме производства цитокинов, в частности IFN, а также клиническое применение приемлемых рационально подобранных лекарственных форм может быть многообещающей стратегией лечения COVID-19, так как IFN I типа активируют внутриклеточную защиту от патогенов (в том числе и вирусов) и влияют на активацию факторов врожденного и адаптивного иммунитета [175]. Многочисленные экспериментальные исследования предшествовали клиническим рекомендациям по использованию IFN в практике лечения коронавирусной инфекции. Так, оценивая чувствительность SARS-CoV-2 к IFN-I по сравнению с SARS-CoV, было установлено, что в культуре клеток Vero новый коронавирус гораздо более чувствителен к предварительному воздействию экзогенного IFN-I [176], а в IFN-компетентных клетках Calu3 2B4 у SARS-CoV-2 снижена репликация по сравнению с SARS-CoV, что коррелировало с фосфорилированием STAT1 на поздних стадиях инфекции. При этом **несколько дней количество вируса в инфицированных, но обработанных IFN клетках, было в 1000–10000 раз ниже, чем в таких же инфицированных клетках, но предварительно не обработанных IFN** [176], что может иметь решающее значение для разработки подходов к терапии COVID-19.

IFN I и III типов ограничивают инфицирование вирусом SARS-CoV-2 эпителиальных клеток дыхательных путей человека: обработка культуры клеток эпителия дыхательных путей IFN I или III типа за 24 часа до заражения приводила к снижению вирусной РНК в три раза (по сравнению с зараженными культурами, не обработанными IFN), а репликация вируса уменьшалась на 90%. Вирусная нагрузка также значительно снижалась, если культуру клеток обрабатывали

IFN после инфицирования: эффект проявлялся на третий день эксперимента [177], а такое действие IFN связывали с их способностью усиливать экспрессию генов IFN-ответа, в том числе генов семейства IFIT, кодирующих белки, обладающие антивирусной активностью. Кроме того, **установлено, что IFN I типа стимулируют экспрессию рецептора ACE2 в первичных эпителиальных клетках носа человека, при этом SARS-CoV-2 связывается с не активированным рецептором ACE2, следовательно, увеличивая экспрессию ACE2 и переводя их в активированное состояние, IFN-α повышает толерантность к вирусным инфекциям, в том числе и COVID-19** [8].

Введение IFN-Iα-2b в течение 1 дня после инфицирования MERS-CoV (до пика титров вируса) защищало мышей от летальной инфекции, несмотря на снижение экспрессии стимулированного ISG и генов воспалительных цитокинов, а позднее введение IFN-β не смогло эффективно подавить репликацию вируса, то есть относительное время реакции IFN-I и максимальная репликация вируса являются ключевыми факторами в определении исходов, по крайней мере у инфицированных мышей [180]. Следовательно, для лечения вирусных инфекций в клинических условиях необходимо применение IFN-α-2β в составе комбинированной терапии [178, 179]. Скрининговое исследование по изучению активности противовирусных препаратов (аналоги нуклеозидов, IFN, ингибиторы протеаз, ингибиторы обратной транскриптазы и ингибиторы нейраминидазы) для оценки их эффективности *in vitro* в отношении SARS-CoV показало, что полное ингибирование CPE наблюдалось для четырех из семи IFN при использовании очень высокого вирусного вызова 104 PFU/wetl и высокой кратности инфекции (MOI = 0,5). Полное ингибирование, выраженное как CIA-100, наблюдалось для IFN β-1b при 5000 МЕ/мл, IFN α-n3 при 5000 МЕ/мл, IFN α-НЛ в дозе 250 000 МЕ/мл, человеческого лейкоцитарного IFN в дозе 500 000 МЕ/мл, при этом все три препарата демонстрировали дозозависимое ингибирование образования бляшек SARS-CoV и, следовательно, применение IFN в лечении COVID-19 более чем оправдано [146]. Изучение влияния IFN-α-2b и рибавирина на репликацию изолята коронавирусных штаммов nCoV, hCoV-EMC/2012 в клетках Vero и LLC-MK2 показало их чувствительность как к IFN-α-2β, так и к рибавирину, но только при относительно высоких концентрациях [181]. При этом показано, что SARS-CoV-2 обладает

высокой чувствительностью к человеческим рекомбинантным IFN α и β : использование концентрации 50 ME (IU) на миллилитр резко уменьшает вирусные титры (на 3,4 log или 4,5 log соответственно) в клетках Vero. EC50 (полумаксимальная эффективная концентрация) IFN- α и IFN- β составляет 1,35 ME/мл и 0,76 ME/мл соответственно в клетках Vero. При этом репликация вируса ингибируется в концентрациях, которые клинически достижимы у пациентов, что демонстрирует мощную эффективность человеческого рекомбинантного IFN I типа в подавлении репликации SARS-CoV-2 и может использоваться в лечении COVID-19 [182, 183]. Тестирование ингибирующей активности противовирусных IFN- α и IFN- λ против SARS-CoV-2 и сравнение их с SARS-CoV-1 позволило установить, что оба IFN дозозависимо подавляют активность вируса SARS-CoV-2 при использовании двух линий эпителиальных клеток млекопитающих (human Calu-3 и simian Vero E6), в то время как SARS-CoV-1 был чувствителен только к IFN- α . Кроме того, применение «Руксолитиниба» (селективного ингибитора IFN-триггеров Janus киназ-сигнального предиктора и активатора транскрипции IFN-сигналинга) приводило к увеличению репликации SARS-CoV-2 в IFN-компетентных клетках Calu-3. Следовательно, SARS-CoV-2 проявляет более широкую чувствительность к экзогенным IFN, чем SARS-CoV-1, что делает IFN I типа хорошими кандидатами для управления COVID-19 [184].

ИНТЕРФЕРОНЫ КАК ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ПРЕПАРАТЫ ПРИ COVID-19 (КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ)

Клиническое применение IFN I для лечения COVID-19 имеет давнюю историю. Так, в 1983 году интраназальный человеческий IFN- α 2 использовался для лечения сезонных ОРВИ коронавирусной этиологии с хорошим эффектом [185]. Это позволило предположить, что IFN I типа могут быть эффективными при лечении новой коронавирусной инфекции, что и было подтверждено исследованиями, в которых экзогенный IFN-I индуцировал в организме пациентов сильный противовирусный ответ, гораздо больший, чем тот, который наблюдался при TORS-CoV [143]. Кроме того, эффект от комбинации «Лопинавира»/«Ритонавира» + IFN- α -2b и IFN- α -2b + «Рибавирина» *in vitro* позволил предположить, что SARS-CoV-2 *in vivo* может быть значительно более чувствительным к IFN I типа, чем другие виды коронавирусов [186]. Включение в терапию IFN I приводило к снижению летальности

При включении интерферона в комбинированную схему лечения пациентов с COVID-19 легкой и средней степени тяжести сокращается время носительства SARS-CoV-2

у пациентов, получающих в качестве комбинированной терапии «Лопинавир» + «Ритонавир» + IFN I по сравнению с больными, применяющими только «Лопинавир» + «Ритонавир» [187], а также к сокращению продолжительности выделения вируса, коррелирующему со снижением маркеров острого воспаления, таких как С-реактивный белок и IL-6 [152]. При тестировании синтетической версии рекомбинантного IFN (небулизированный IFN- α -2 β – 5 млн ME в 1 мл), «Умифеновир» (200 мг/день) или комбинация IFN- α -2 β + «Умифеновир» [188] у 77 добровольцев с новой коронавирусной инфекцией показано сокращение продолжительности заболевания, сроков обнаружения вируса в верхних дыхательных путях, длительности повышенного содержания в крови маркеров воспаления, таких как IL-6 и С-реактивный белок. При этом ни у одного из пациентов не развился острый респираторный дистресс-синдром и никто не нуждался в проведении интенсивной терапии (исследования проводились с учетом пола, возраста пациентов, степени тяжести заболевания, уровня вирусного клиренса, состояния цитокинового пула и функциональной активности биомаркеров воспаления) [188]. Вместе с тем пациенты с высокой вирусной нагрузкой характеризовались отсутствием продукции IFN I и требовали более агрессивного медицинского вмешательства, а их время пребывания в отделении интенсивной терапии было больше, чем у пациентов, продуцирующих IFN I [189], а сочетание таблетированных форм «Лопинавира»/«Ритонавира»



Рекомбинантный интерферон альфа-2b обладает доказанной противовирусной активностью в отношении SARS-CoV-2 как у взрослых, так и у детей

и небулизированного IFN-α [190], но в высокой дозе – 5 млн ЕД в течение 10 дней по 2 раза в день [191], – давало хороший эффект при лечении COVID-19. При этом известно, что реакция PDCs на вирусы, особенно продукция IFN I типа, значительно ухудшается с возрастом, в то время как секреция всех других провоспалительных цитокинов сопоставима с их секрецией у более молодых людей [192], что ассоциировалось с тяжелым течением COVID-19 у пожилых пациентов, а также при наличии ожирения [193].

Использование интраназального введения IFN у 2944 здоровых медицинских работников в городской больнице Шиянь провинции Хубэй в течение 28 дней для профилактики COVID-19 показало отсутствие побочных эффектов (у всех) и инфицирования вирусом SARS-CoV-2 [194], что свидетельствует о высокой профилактической эффективности IFN I в предотвращении инфекции у лиц с высоким риском заболевания. Назначение IFN-α2 ингаляционно в качестве монотерапии или в комбинации с другими лекарственными средствами на ранней стадии инфекции показало значительно более низкий уровень смертности среди данной группы пациентов против поздней терапии IFN, отсрочка которой увеличивала смертность и замедляла выздоровление [195], что позволило предположить связь между временем назначения IFN I и его эффективностью, то есть IFN должны назначаться как можно раньше, с первых дней от начала заболевания.

Кроме того, многолетний опыт использования интерферонов в лечении сезонных ОРВИ, доступность препарата и его относительно

скромная стоимость делают его отличным кандидатом для широкого применения в терапии и новой коронавирусной инфекции [125]. Назначение противовирусных препаратов при лечении новой коронавирусной инфекции у детей в нашей стране основывается в первую очередь на имеющихся данных об их эффективности при лечении сезонных ОРВИ, в том числе и вызванных коронавирусами [196, 197]. Известно, что IFN как лекарства – это разнородное семейство препаратов, применяемых в различных терапевтических ситуациях с учетом их выраженного противовирусного, антипролиферативного, иммуномодулирующего и других действий и доказавших свою эффективность при инфекциях различной этиологии (вирусных и бактериальных) и локализации воспалительного процесса (органы дыхания, желудочно-кишечный тракт, урогенитальная патология, инфекционные заболевания новорожденных и недоношенных и т.д.) в огромном количестве исследований с участием тысяч пациентов [188–213]. Так, например, эффективность препарата ВИФЕРОН® Суппозитории при ОРВИ у детей изучалась у 2246 пациентов (1398 – основная группа, 787 – сравнения); ВИФЕРОН® Мазь – у 645 пациентов (400 – основная и 245 – сравнения); ВИФЕРОН® Гель – у 1066 пациентов (588 – основная и 478 – сравнения); ВИФЕРОН® Суппозитории при урогенитальных инфекциях у беременных и ВУИ у новорожденных – у 4564 пациентов (2499 – основная, 1748 – сравнения и 333 – контрольная группа, при этом 1981 пара – беременная женщина и рожденный ею ребенок) (данные из прямого доступа).

Доказана терапевтическая эффективность применения IFN I в раннем периоде новой коронавирусной инфекции (на 1–2-е сутки манифестации клинических симптомов) у детей (пероральный спрей IFN-α – 8000 ЕД, две дозы спрея три раза в день) [214]. Кроме того, спрей рекомбинантного IFN-α-2β эффективно снижал уровень инфицирования респираторно-синцитиальным вирусом, вирусом гриппа, аденовирусом и вирусом атипичной пневмонии (SARS-CoV) [215], что позволило говорить об эффективности и безопасности IFN при лечении детей с новой коронавирусной инфекцией. О применении ингаляционного способа введения IFN-α при COVID-19 сообщили испанские исследователи [216], которые рекомендуют распылять детям IFN-α-2β в дозе 100 000–200 000 МЕ/кг в легких и 200 000–400 000 МЕ/кг в тяжелых случаях два раза в день

в течение 1–2 недель в комбинации с «Лопинавиrom»/«Ритонавиrom» (200 мг/50 мг в возрастных дозах при весе 7–15 кг – 12 мг/3 мг/кг, при весе от 15 до 40 кг – 10 мг/2,5 мг/кг веса ребенка, для детей с весом более 40 кг – в дозе 400 мг/100 мг). Также эффективным оказалось распыление небулайзером IFN- α -2 β в дозе 100 000–200 000 МЕ/кг для легких случаев и 200 000–400 000 МЕ/кг для тяжелых случаев два раза в день, но в течение 5–7 дней [217]. При этом комбинированная терапия пациентов с легкими и средней степени тяжести заболеваниями COVID-19 при включении IFN сокращала время носительства SARS-CoV-2 [218, 219]. При этом для взрослых пациентов рекомендуется применение IFN в дозе 10 000 000 МЕ в сутки, для детей – 100 000–200 000 МЕ/кг в легких случаях, а также 200 000–400 000 МЕ/кг в возрастной группе от 1 года до 3 лет (средний вес 11,57 $\pm$ 3,25 кг) суточная доза будет соответствовать 1 200 000–2 400 000 МЕ в сутки в легких случаях и 2 400 000–4 800 000 МЕ в тяжелых случаях; в возрастной группе от 3 до 7 лет (средний вес 17,63 $\pm$ 3,27) суточная доза будет соответствовать 1 800 000–3 600 000 МЕ в сутки в легких случаях и 3 600 000–7 200 000 МЕ – в тяжелых случаях; в возрастной группе от 7 до 18 лет (средний вес 35 кг) суточная доза будет соответствовать 3 500 000–7 000 000 МЕ в сутки в легких случаях и 7 000 000–10 000 000 МЕ – в тяжелых случаях. Меньшие дозы, по мнению авторов, будут недостаточны для подавления развития вирусной инфекции и только несколько затормозят распространение вируса в организме [220, 221, 222].

Кроме того, в Центре врожденных и постнатальных инфекций ГБУЗ города Москвы «Детская инфекционная клиническая больница №6 Департамента здравоохранения города Москвы (главный врач – к. м. н. О.И. Жданова, зав. отделением – Е.М. Брагина) за период с 01.04.20 по 01.07.20 пролечено 274 ребенка, из которых 44 – с подтвержденной коронавирусной инфекцией и установленным диагнозом COVID-19 (+ РНК SARS-CoV), остальные – с перинатальным контактом по COVID-19. В терапии всех детей по индивидуальным показаниям использовался IFN- α -2b в сочетании с антиоксидантами (ВИФЕРОН®), который назначался в виде ректальных суппозиторий в дозе 150 000 МЕ (по 1 суппозиторию два раза в сутки, каждые 12 часов, ректально). Все дети выписаны с выздоровлением. Опыт применения рекомбинантных интерферонов в терапии детей с новой коронавирусной инфекцией обобщен д. м. н.,

Irina Liubimova/Shutterstock/FOTODOM



профессором Л.Н. Мазанковой (главный внештатный специалист по инфекционным болезням у детей Департамента здравоохранения города Москвы и ЦФО РФ, заведующая кафедрой детских инфекционных болезней РМАНПО МЗ РФ, заслуженный врач России): в структуре госпитализированных пациентов наибольший удельный вес составили дети с легкой формой COVID-19 (75,5 $\pm$ 2,4% – 240 человек), средне-тяжелая форма зарегистрирована у 24,5 $\pm$ 2,4% (78 человек), при этом у 15,4 $\pm$ 2,0% детей (преимущественно в старшем возрасте) течение COVID-19 сопровождалось развитием пневмонии (8–17 лет – 33 ребенка, 67,3 $\pm$ 6,7%; 1–7 лет – 11 детей, 22,4 $\pm$ 6,0%). Дети первого года, у которых заболевание осложнилось развитием пневмонии, составили 10,2 $\pm$ 4,3% от всех случаев пневмонии. Лечение коронавирусной инфекции включало применение препарата рекомбинантного IFN- α -2b – ВИФЕРОН® (комбинированная терапия с использованием системных форм препарата ВИФЕРОН® Суппозитории ректальные и ВИФЕРОН® Гель для наружного и местного применения). **Детям до 7 лет ВИФЕРОН® Суппозитории ректальные назначался по 150 000 МЕ (по 1 суппозиторию) два раза в сутки через каждые 12 часов ректально и ВИФЕРОН® Гель для наружного и местного применения – 36 000 МЕ/г, 3–5 раз в сутки. Детям старше 7 лет ВИФЕРОН® Суппозитории ректальные назначался по 500 000 МЕ (по 1 суппозиторию) два раза в сутки через каждые 12 часов ректально и ВИФЕРОН® Гель для наружного и местного применения – 36 000 МЕ/г, 3–5 раз в сутки. Курс терапии составил 10 дней.** Побочных и нежелательных явлений на фоне указанной терапии у детей с новой коронавирусной инфекцией не отмечалось ни в одном случае. У всех пациентов была отмечена положительная динамика клинических симптомов на 6–7-й день госпитализации.



Комбинированная терапия, включающая системные и местные формы ВИФЕРОН®, обеспечивает эффективное этиопатогенетическое лечение основных проявлений COVID-19

Необходимость применения препаратов интерферонов при лечении COVID-19 у детей, причем в высоких дозах, доказана в многоцентровом научном исследовании, которое с 15.07.2020 проводится в нашей стране. Исследование посвящено изучению эффективности и безопасности препаратов рекомбинантного IFN-α-2b – ВИФЕРОН® (комбинированная терапия с использованием ректальных суппозиторий и геля для наружного применения) в терапии коронавирусной инфекции COVID-19 у детей. Целью исследования является оценка эффективности и безопасности применения комбинированной терапии препаратом ВИФЕРОН® (ВИФЕРОН® Суппозитории ректальные (IFN-α-2b) в дозе 1 000 000 МЕ и 3 000 000 МЕ и ВИФЕРОН® Гель для наружного и местного применения (IFN-α-2b) 36 000 МЕ/г) в комплексном лечении коронавирусной инфекции (COVID-19) легкой и среднетяжелой форм у детей в возрасте от 1 года до 17 лет.

ЗАДАЧИ ИССЛЕДОВАНИЯ

1. Изучить терапевтическую эффективность комбинированной схемы применения препарата ВИФЕРОН® (ВИФЕРОН® Суппозитории ректальные и ВИФЕРОН® Гель для наружного и местного применения) в составе комплексной терапии у детей в возрасте от 1 года до 17 лет по сравнению со стандартной схемой терапии коронавирусной ин-

фекции (COVID-19) легкой и среднетяжелой формы.

2. Оценить безопасность и переносимость комбинированной схемы применения препаратов ВИФЕРОН® (ВИФЕРОН® Суппозитории ректальные и ВИФЕРОН® Гель для наружного и местного применения) в составе комплексной терапии у детей в возрасте от 1 года до 17 лет по сравнению со стандартной схемой терапии коронавирусной инфекции (COVID-19) легкой и среднетяжелой формы.

Исследование проводится в исследовательском центре Красноярск под руководством Г.П. Мартыновой, д. м. н., профессора, зав. кафедрой детских инфекционных болезней с курсом ПО, заслуженного работника Высшей школы РФ, главного внештатного специалиста по инфекционным болезням у детей МЗ по СФО и Красноярскому краю.

В исследование включены 87 детей с подтвержденным диагнозом COVID-19 в возрасте от 1 месяца до 17 лет, из них основную группу составили 43 ребенка, которые **в качестве противовирусной терапии получали препарат ВИФЕРОН® Суппозитории ректальные 1 000 000 МЕ, 3 000 000 МЕ 2 раза/день + ВИФЕРОН® Гель 36 000 МЕ/г местно 3–4 раза в день в течение 10 дней.** В группу сравнения вошли 44 ребенка того же возраста, которые в качестве противовирусной терапии получали «Умифеновир» в возрастной дозе (10 дней).

Предварительная оценка результатов показала, что применение препарата ВИФЕРОН® Суппозитории ректальные и ВИФЕРОН® Гель (для наружного и местного применения) позволило достоверно сократить продолжительность клинических симптомов COVID-19, таких как лихорадка, интоксикация, заложенность носа, диарея, а также вирусного клиренса и добиться более быстрой элиминации возбудителя – вируса SARS-CoV-2 ($p < 0,05$). При этом у 15,4% пациентов с COVID-19, получающих в качестве этиотропной терапии «Умифеновир» в течение 8–9 дней, отмечалась неэффективность лечения с последующей сменой препарата.

В настоящее время продолжаются исследования, касающиеся дозы препаратов IFN, продолжительности лечения, способа введения и частоты его назначения при COVID-19.



Таким образом, из представленных исследований по изучению эффективности применения рекомбинантных IFN- α -2 β в лечении новой коронавирусной инфекции следует:

- входными воротами для вируса SARS-CoV-2 являются в основном эпителиальные клетки верхних дыхательных путей, экспрессирующие ACE-2-рецепторы, а клетками-мишенями – альвеолоциты II типа, участвующие в образовании сурфактантного альвеолярного комплекса и определяющие синтез и метаболизм сурфактанта. Это способствует быстрому развитию респираторных симптомов, степень выраженности которых зависит от количества попавшего возбудителя, его вирулентности и патогенности, а также защитных возможностей организма;
- **вирус SARS-CoV-2 обладает выраженными активными и пассивными механизмами эвазии (ускользания) от факторов врожденного иммунитета, основной из которых – блокирование интерферонового сигналинга, что ведет к нарушению синтеза противовирусных цитокинов, в том числе и интерферонов уже на ранних стадиях инфекции и усиленной продукции провоспалительных цитокинов;**
- дисбаланс противовирусного и провоспалительного ответа – один из ключевых механизмов патогенеза COVID-19;
- детский возраст ограничивает применение многих лекарственных препаратов при лечении COVID-19 из-за противопоказаний и возможности развития нежелательных реакций;
- противовирусный иммунитет у новорожденных, в том числе и недоношенных (преобладание ранних форм IFN со сниженной противовирусной активностью), у детей раннего возраста, пациентов с рекуррентными заболеваниями (снижение способности к индуцированной продукции IFN в сочетании с физиологической незрелостью факторов местной защиты), респираторной аллергией (бронхиальная астма, поллинозы, при которых патогенетически снижена продукция IFN γ), а также после перенесенных тяжелых инфекционных заболеваний (когда развивается функциональная иммуносупрессия факторов врожденного иммунитета) характеризуется выраженной недостаточностью, что

диктует необходимость применения рекомбинантных IFN;

- использование рекомбинантных IFN в педиатрической практике базируется на огромном клиническом опыте использования данных препаратов при лечении вирусных инфекций у детей, в том числе и сезонных коронавирусных инфекций;
- рекомбинантный IFN- α -2 β обладает доказанной противовирусной активностью в отношении COVID-19, вызываемой вирусом SARS-CoV-2, как у взрослых, так и у детей;
- создание высоких концентраций IFN в периферической крови для лечения новой коронавирусной инфекции в первые часы и дни от начала заболевания патогенетически оправдано и необходимо для успешного отражения вирусной атаки, элиминации вирусных частиц и противодействия механизмам вирусной блокировки синтеза эндогенных IFN (пассивная и активная эвазия вируса SARS-CoV-2);
- **использование препарата рекомбинантного IFN- α -2 β ВИФЕРОН® в высоких дозах (3 000 000 МЕ) доказало эффективность в терапии легких и среднетяжелых форм COVID-19 у детей;**
- применение комбинированной терапии с использованием системных форм препарата ВИФЕРОН® Суппозитории ректальные и ВИФЕРОН® Гель (для наружного и местного введения) не только защищает слизистые оболочки верхних дыхательных путей как входные ворота для SARS-CoV-2, активируя противовирусный иммунитет, но и является эффективной системной этиопатогенетической терапией основных респираторных проявлений COVID-19;
- неинъекционная системная форма препарата рекомбинантного IFN- α -2 β ВИФЕРОН® Суппозитории способна подавлять провоспалительное действие вирусов и связывать активные формы кислорода, так как аскорбиновая кислота (витамин С), входящая в состав препарата ВИФЕРОН® и являющаяся одним из антиоксидантов, оказывает аттенуирующее действие как на процессы активации и функционирования NLRP3-инфламмосомы, так и в целом на течение острого воспалительного процесса вирусного происхождения.



СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.

1. Tyrrell DA, Bynoe ML. /// Cultivation of viruses from a high proportion of patients with colds. // *Lancet*. – 1966. – 1 (7428). – 76–77. doi:10.1016/S0140-6736(66)92364-6.
2. Львов Д.К., Альховский С.В., Колобыхина Л.В., Бурцева Е.И. /// Этиология эпидемической вспышки COVID-19 в г. Ухань (провинция Хубэй, Китайская Народная Республика), ассоциированной с вирусом 2019-CoV (*Nidovirales, Coronaviridae, Coronavirinae, Betacoronavirus*, подрод *Sarbecovirus*): уроки эпидемии SARS-CoV. // *Вопросы вирусологии*. – 2020. – 65 (1). – 6–15. DOI: <https://doi.org/10.36233/0507-4088-2020-65-1-6-15>
3. Романов Б.К. /// Коронавирусная инфекция COVID-2019. // Безопасность и риск фармакотерапии. – 2020. – 8 (1). – 3–8. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2020-8-1-3-8>.
4. Никифоров В.В., Суранова Т.Г., Чернобровкина Т.Я., Яноковская Я.Д., Бурова С.В. /// Новая коронавирусная инфекция (COVID-19): клинико-эпидемиологические аспекты. // *Архивъ внутренней медицины*. – 2020. – 10 (2). – 87–93. DOI: 10.20514/2226-6704-2020-10-2-87-93)
5. Абатуров А.Е., Агафонова Е.А., Кривуша Е.Л., Никулина А.А. /// Патогенез COVID-19. // *Zdorov'e Rebenka*. – 2020. – 15 (2). – 133–144. doi: 10.22141/2224-0551.15.1.2020.200598. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/?term=Fulvic+AcidDOI: 10.22141/2224-0551.15.2.2020.200598>
6. Li G, Fan Y, Lai Y, Han T, Li Z, Zhou P, Pan P, Wang W, Hu D, Liu X, Zhang Q, Wu J. /// Coronavirus infections and immune responses. // *J Med Virol*. – 2020. – 92 (4). – 424–32. doi:10.1002/jmv.25685.
7. Prompetcha E, Ketloy C, Palaga T. /// Immune responses in COVID-19 and potential vaccines: Lessons learned from SARS and MERS epidemic. // *Asian Pac J Allergy Immunol*. – 2020. – 38 (1). – 1–9. doi: 10.12932/AP-200220-0772.
8. Carly GK Ziegler, Samuel J Allon, Sarah K Nyquist, Ian Mbano 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. Stadnytskyi V, Bax CE, Bax A, Anfinrud P. /// The airborne lifetime of small speech droplets and their potential importance in SARS-CoV-2 transmission. // *PNAS* first published May 13, 2020. <https://doi.org/10.1073/pnas.2006874117>
10. Zhang Dong Y, Mo X, Hu Y, Qi X, Jiang F, Jiang Z, Tong S. /// Epidemiological Characteristics of 2143 Pediatric Patients With 2019 Coronavirus Disease in China. // *Pediatrics*. – 2020 Mar 16.
11. Chan JF, Yuan S, Kok KH et al. /// A familial cluster of pneumonia associated with the 2019 novel coronavirus indicating person-to-person transmission: a study of a family cluster. // *Lancet*. – 2020. – 395. – 514–523.
12. Yu P, Zhu J, Zhang Z, Han Y, Huang L. /// A familial cluster of infection associated with the 2019 novel coronavirus indicating potential person-to-person transmission during the incubation period. // *J Infect Dis*. – 2020 Epub 2020/02/19.
13. Xu Y, Li X, Zhu B et al. /// Characteristics of pediatric SARS-CoV-2 infection and potential evidence for persistent fecal viral shedding. // *Nat. Med*. – 2020, 26. – 502–505. <https://doi.org/10.1038/s41591-020-0817-4>
14. Li Diangeng, Jin Meiling, Bao Pengtao. /// Clinical Characteristics and Results of Semen Tests Among Men With Coronavirus Disease 2019. // *JAMA Netw Open*. – 2020, May, 7. – 3 (5). – e208292. doi:10.1001/jamanetworkopen.2020.8292
15. Zeng H, Xu C, Junli Fan J et al. /// Antibodies in Infants Born to Mothers With COVID-19 Pneumonia. // *JAMA*. – 2020. – 323 (18). – 1848–1849. doi:10.1001/jama.2020.4861
16. Schwartz DA et al. /// An Analysis of 38 Pregnant Women with COVID-19, Their Newborn Infants, and Maternal-Fetal Transmission of SARS-CoV-2: Maternal Coronavirus Infections and Pregnancy Outcomes. // *Arch Pathol Lab Med*. – 2020 Mar.
17. Xiaoxuan Zhao, Yuepeng Jiang, Yang Zhao, Hongyan Xi, Chang Liu, Fan Qu, Xiaoling Feng. /// Analysis of the susceptibility to COVID-19 in pregnancy and recommendations on potential drug screening. // *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases*. – 2020. – 39. – 1209–1220.
18. Временные методические рекомендации. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции. Версия 8 (от 03.09.2020 года).
19. Временное практическое руководство «COVID-19. Законы познания и алгоритмы управления. Опыт столичного здравоохранения». – Москва. – 2020.
20. Chen N, Zhou M, Dong X et al. /// Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. // *Lancet*. – 2020. – 395 (10223). – 507–513. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30211-7
21. Huang C, Wang Y, Li X et al. /// Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. // *Lancet*. – 2020. – 395 (10223). – 497–506. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5
22. Xu Z, Shi L, Wang Y et al. /// Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. // *Lancet. – Respir. Med*. – 2020. – 8 (4). – 420–422. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30076
23. Ankit B Patel, Ashish Verma. /// Nasal ACE2 Levels and COVID-19 in Children. // *JAMA*. – Published online May 20, 2020. doi:10.1001/jama.2020.8946
24. Ludvigsson JF. /// Systematic review of COVID-19 in children show milder cases and a better prognosis than adults. // *Acta Paediatr*. – 2020 Mar 23. [Epub ahead of print.] DOI: 10.1111/apa.15270

Полный список литературы находится в редакции.



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

ВИФЕРОН®

Бережная защита от вирусов



VIFERON.SU

Лечение и профилактика широкого спектра вирусно-бактериальных заболеваний (ОРВИ и грипп, в том числе, осложненные бактериальными инфекциями, герперсвирусные и уrogenитальные инфекции)



Разрешен детям с первых дней жизни и будущим мамам с 14 недели беременности¹



Входит в 40 стандартов оказания медицинской помощи Минздрава РФ³



Самый назначаемый препарат от ОРВИ для детей с первых дней жизни²



Производится в соответствии с международными стандартами GMP⁴

Реклама

Для медицинских работников и фармацевтов



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

1. Детям: ВИФЕРОН® Суппозитории/Гель – с рождения; ВИФЕРОН® Мазь – с 1 года
Беременным: ВИФЕРОН® Суппозитории – с 14 недели гестации,
ВИФЕРОН® Мазь/Гель – без ограничений
ВИФЕРОН® Суппозитории/Гель

2. Russian Pharma Awards 2019
3. <http://www.rosminzdrav.ru>
4. Заключение Минпромторга России
GMP-0017-000451/20 от 16.01.2020