

СПЕЦИАЛИЗИРОВАННЫЙ ЖУРНАЛ ДЛЯ ВРАЧЕЙ И ФАРМАЦЕВТОВ

Спецвыпуск №3

# Вестник

Ежеквартальное  
издание

20  
21

# ФЕРОНА



**Опыт пандемии:** актуальные методы профилактики и лечения COVID-19



*ООО «ФЕРОН», российская фармацевтическая компания полного цикла:*

**разработка, производство, продвижение противовирусных иммуномодулирующих препаратов ВИФЕРОН®.**



*Производственные площадки,  
расположенные в Москве и Лобне,*

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

*Лабораторный комплекс  
контроля качества*

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



Для медицинских работников и фармацевтов.

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



**ферон**

**+7 (495) 646-12-19**

**viferon.su**





### Уважаемые коллеги!

Пандемия, несмотря на все усилия эпидемиологов, вирусологов, врачей, стоящих «на передовой» борьбы с инфекцией, продолжается. На протяжении всего последнего года не прекращаются исследования, касающиеся изучения особенностей патогенеза COVID-19, не останавливается поиск лекарственных средств, проявляющих активность в отношении возбудителя этой опасной инфекции, облегчающих ее течение и предупреждающих осложнения.

Особый интерес научных и медицинских работников привлекают препараты на основе интерферона. За последние полтора года за рубежом и в России опубликовано множество работ, описывающих механизм действия препаратов интерферона при коронавирусной инфекции. В нашем очередном, третьем спецвыпуске, посвященном актуальным вопросам профилактики и лечения COVID-19, мы расскажем о последних данных, подтверждающих эффективность и высокий профиль безопасности применения интерферона при лечении и профилактике этого заболевания.

На страницах журнала вы сможете подробно ознакомиться с исследованиями, изучающими применение препарата ВИФЕРОН®, уникальная формула которого содержит интерферон альфа-2b и высокоактивные антиоксиданты, в комплексном лечении коронавирусной инфекции у детей и взрослых. О свойствах препарата ВИФЕРОН® расскажет доктор медицинских наук, академик РАН, заведующий кафедрой клинической иммунологии и аллергологии, заведующий лабораторией иммунопатологии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Александр Викторович Караулов. Вы также сможете погрузиться в яркий и увлекательный мир фактов и цифр, описывающих свойства и эффективность интерферона в формате инфографики.

Героем рубрики «Персона» стал выдающийся советский вирусолог, эпидемиолог Лев Александрович Зильбер. Его интересная, насыщенная событиями биография подтверждает, что преданность науке – мощное оружие в борьбе с самыми опасными инфекциями.

Надеемся, что материалы третьего спецвыпуска «Вестника Ферона» будут и интересны, и полезны в вашей работе.

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, дважды лауреат премии Правительства РФ, почетный доктор ДНКЦИБ ФМБФ России, заведующая лабораторией онтогенеза и коррекции системы интерферона ФГБУ «Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии имени почетного академика Н.Ф.Гамалеи» МЗ РФ  
**Г.А. Галегов**, доктор медицинских наук, профессор, руководитель лаборатории химиотерапии вирусов, председатель проблемной комиссии химиотерапии вирусов НИИ вирусологии им. Д.И. Иванова МЗ РФ  
**И.Н. Захарова**, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой педиатрии Российской медицинской академии последипломного образования (РМАПО) МЗ РФ

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

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

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

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

**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, г. Москва, ул. Энергетическая, дом 16, корпус 2, этаж 1, пом. 67, комн. 1. Тел.: +7 (495) 988-18-06 | [vashgazeta.com](mailto:vashgazeta.com). E-mail: [ask@vashgazeta.com](mailto:ask@vashgazeta.com)  
 Фото: ТАСС, РИА Новости, Shutterstock/FOTODOM; обложка: 1 – Илья Питалев/РИА Новости; 3 – Evgeny Atamanenko, Evgenii Emelianov/Shutterstock/FOTODOM  
 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: 18+

## STUDIUM PROVATUR / ДОКАЗАНО ИССЛЕДОВАНИЯМИ

**Интерфероны: от открытия до эпохи COVID-19** .....3

*Interferons: discoveries made before COVID-19*

## CONSILIUM / КОНСИЛИУМ

**Оптимизация противовирусной терапии новой коронавирусной инфекции COVID-19 у детей** / Г.Л. Мартынова, М.А. Строганова, Я.А. Богвилене, В.А. Ахметова, Л.А. Иккес, А.А. Колодина, А.Б. Белкина, А.В. Карасев.....6

*New coronavirus infection COVID-19 antiviral treatment improvement in children /*

G.L. Martynova, M.A. Stroganova, Y.A. Bogvilene, V.A. Akhmetova, L.A. Ikkes, A.A. Kolodina, A.B. Belkina, A.V. Karasev

**Применение препарата интерферон альфа-2b в комплексном лечении пациентов с COVID-19** / А.В. Мордык, О.Г. Иванов, К.Ю. Самсонов, С.В. Ситникова, Л.А. Зенкова.....18

*Application of Interferon alpha-2b based medications in integrated treatment of COVID-19*

*patients / A.V. Mordyk, O.G. Ivanov, K.Y. Samsonov, S.V. Sitnikova, L.A. Zenkova*

## ACTUALIZATIO / АКТУАЛЬНО

**Вспоминаем физиологию: строение слизистой оболочки полости носа**.....30

*Recalling physiology: nasal mucous membranes structure*

## NUNTIIUM / НОВОСТИ

**Мифы развенчаны: как интерферон влияет на проникновение SARS-CoV-2 в клетки**.....32

*Myths dispelled: how Interferons affect SARS-CoV-2 penetration in cells*

## INTER COLLEGAS / МЕЖДУ КОЛЛЕГАМИ

**Интерфероны в борьбе с пандемией** / Интервью с Александром Викторовичем Карауловым.....33

*Interferons in fighting the pandemic / interview with Academy Fellow A.V. Karaulov*

## PERSONA / ПЕРСОНА

**Лев Зильбер: бороться и искать, найти и не сдаваться!**.....37

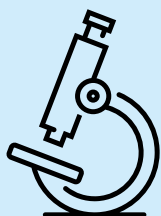
*Lev Zilber: to strive, to seek, to find, and not to yield!*

## EVENTUS / СОБЫТИЯ

**Препарат ВИФЕРОН® – победитель Smartpharma Awards 2021**.....42

*VIFERON® – Smartpharma Awards 2021 winner*

# Интерфероны: от открытия до эпохи COVID-19

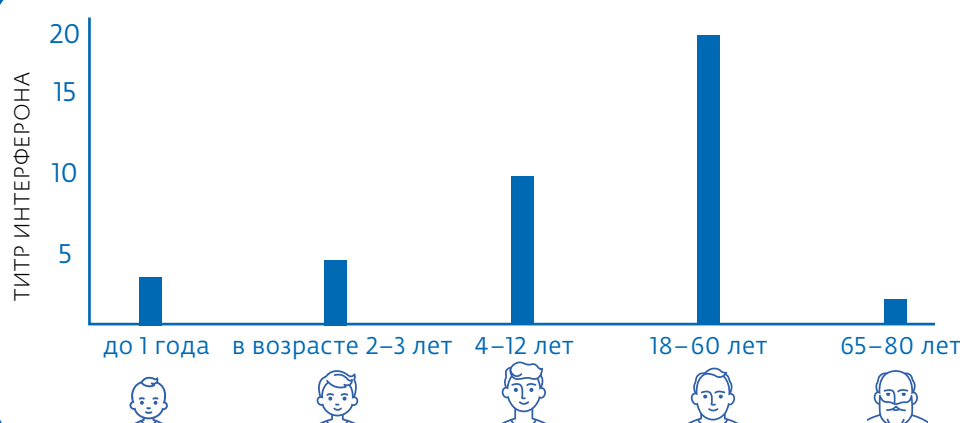


Открытие интерферонов (ИФН) в середине **XX века** стало большим событием в биологии и медицине.

Наряду со способностью этих белков блокировать репликацию вирусов была установлена их иммуномодулирующая активность. Огромную роль в изучении системы интерферона сыграли российские ученые.

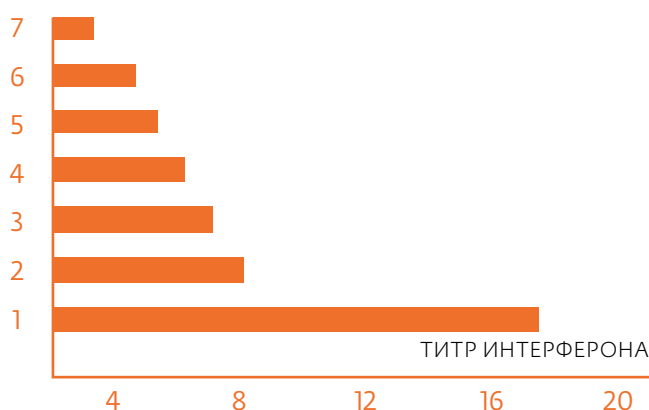
Мы подобрали несколько интересных фактов об интерферонах – белках, являющихся первой линией защиты организма от вирусной инфекции.

## Факт 1 Объем интерферона, вырабатываемого организмом, зависит от возраста человека<sup>1</sup>



Низкая продукция интерферона в детском и пожилом возрасте свидетельствует о незрелости или неполноценности защитных механизмов и обуславливает повышенную восприимчивость этих возрастных групп к различным вирусным инфекциям.

## Факт 2 Наличие сопутствующего заболевания может снижать продукцию собственного интерферона<sup>1</sup>



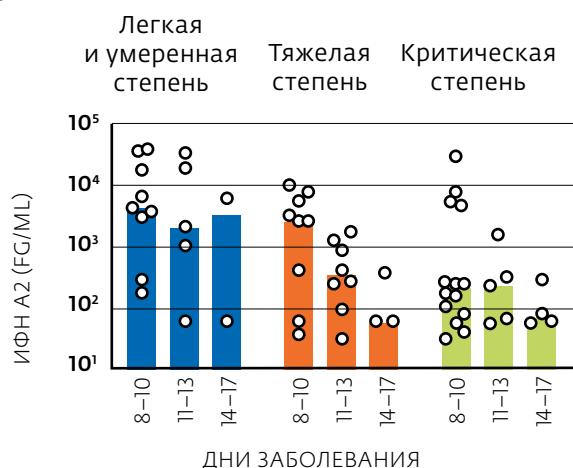
Российские ученые доказали не только зависимость продукции интерферона от возраста, но и от наличия сопутствующих заболеваний. В случае ряда заболеваний (ревматизма, бронхиальной астмы, цирроза печени, системной красной волчанки, некоторых онкологических процессов) наблюдается снижение продукции интерферона. В XXI веке к заболеваниям, снижающим уровень продукции интерферона, присоединилась и коронавирусная инфекция. Подробности – на стр. 4.

1 – здоровые, 2 – больные лимфогранулематозом, 3 – больные ревматизмом, 4 – пациенты с бронхиальной астмой, 5 – больные циррозом печени, 6 – больные лейкозом, 7 – больные системной красной волчанкой.

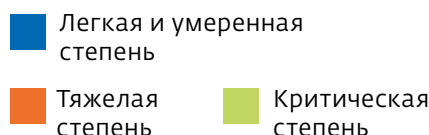


В **XXI веке** произошел новый всплеск интереса к интерферону. В условиях пандемии COVID-19 установлено, что этот белок работает так же активно и против нового вируса SARS-CoV-2. Это подтверждают результаты многочисленных исследований отечественных и зарубежных авторов<sup>2-4</sup>.

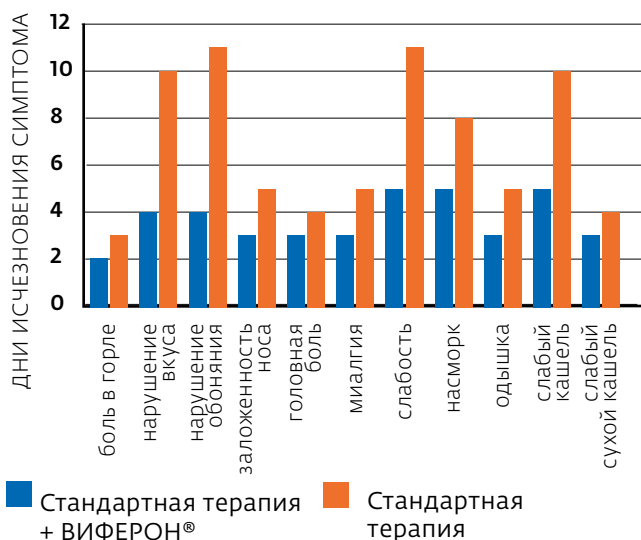
**Факт 1** Установлена зависимость тяжести COVID-19 от уровня выработки интерферона (ИФН) альфа



SARS-CoV-2 подавляет продукцию интерферона организмом. Отличительной чертой тяжелого течения COVID-19 является дефицит ИФН альфа<sup>2</sup>.

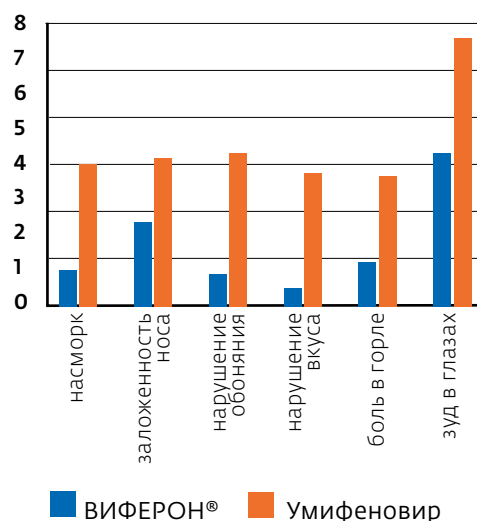


**Факт 2** Применение препарата ВИФЕРОН® в комплексной терапии COVID-19 у взрослых



Включение препарата ВИФЕРОН® 3 000 000 МЕ в схему терапии у взрослых пациентов ускорило исчезновение основных клинических проявлений COVID-19, таких как потеря обоняния, слабость, кашель и других<sup>3</sup>.

**Факт 3** Применение препарата ВИФЕРОН® в комплексной терапии COVID-19 у детей

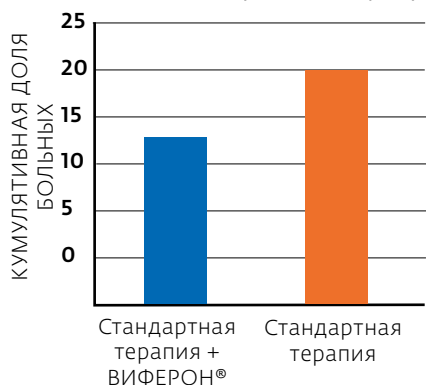


Включение препарата интерферона  $\alpha$ -2b в терапию детей (1-7 лет - ВИФЕРОН® 1 000 000 МЕ, 8-17 лет - ВИФЕРОН® 3 000 000 МЕ) ускорило исчезновение основных клинических проявлений COVID-19<sup>4</sup>.

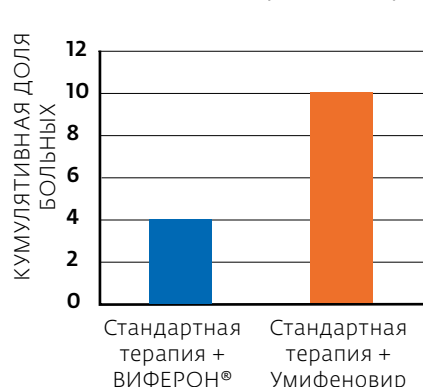
**Факт 4**

Включение препарата ВИФЕРОН® (дети 1–7 лет – ВИФЕРОН® 1 000 000 МЕ, дети 8–17 лет и взрослые – ВИФЕРОН® 3 000 000 МЕ) в схему терапии COVID-19 приводило к более быстрой элиминации возбудителя из организма

Динамика выздоровления у взрослых



Динамика выздоровления у детей

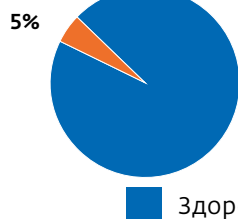


Среднее время элиминации возбудителя у пациентов, в терапии которых применяли препарат ВИФЕРОН®, было на 6 (у детей) и 7 (у взрослых) дней меньше, чем в группах сравнения<sup>3,4</sup>.

**Факт 5**

Комбинированные схемы применения рекомбинантного интерферона α-2b (ВИФЕРОН® Суппозитории + ВИФЕРОН® Гель) показали свою высокую профилактическую эффективность в отношении COVID-19 даже в условиях нахождения в красной зоне (увеличенная вирусная нагрузка)

Группа исследуемых, получивших профилактические дозы интерферона α-2b (ВИФЕРОН®)



Группа сравнения без профилактического курса интерферона α-2b



■ Здоровые ■ Заболевшие



В среднем 10-дневный профилактический курс комбинированного применения интерферона α-2b с антиоксидантами (ВИФЕРОН®

Суппозитории + ВИФЕРОН® Гель) снижал инфицирование вирусом SARS-CoV-2 более чем в 6 раз (32% vs 5%). При этом доказано, что применение высоких доз препарата ВИФЕРОН® (1 000 000 МЕ и 3 000 000 МЕ) совместно с интраназальным использованием препарата ВИФЕРОН® Гель обладает большей профилактической эффективностью в условиях красной зоны (увеличенная вирусная нагрузка)<sup>5</sup>.

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Соловьев В.Д., Бектемиров Т.А. /// Интерфероны в теории и практике медицины. – Издательство: М.: Медицина. – 1981. – 400 с.
2. Hadjadj J. et al. Impaired type I interferon activity and inflammatory responses in severe COVID-19 patients // Science. – 2020. – Т. 369. – №6504. – С. 718–724.
3. Мордык А.В., Иванова О.Г., Самсонов К.Ю., Ситникова С.В., Зенкова Л.А. /// Применение препарата интерферон α-2b в комплексном лечении пациентов с COVID-19. // Инфекционные болезни. – 2021. – Т. 19. – №1. – С. 16–25.
4. Мартынова Г.П., Строганова М.А., Богвилене Я.А., Ахметова В.А., Иккес Л.А., Колодина А.А., Белкина А.Б., Карасев А.В. /// Оптимизация противовирусной терапии новой коронавирусной инфекции COVID-19 у детей. // Лекарственные препараты в педиатрии. – 2021. – С. 208–2018.
5. Понежева Ж.Б. и др. /// Профилактическая эффективность рекомбинантного интерферона α-2b в условиях пандемии COVID-19. // Лечащий врач. – 2020. – №12. – С. 56–60.
6. Временные методические рекомендации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 10 (08.02.2021). – 261 с.



МИНИСТЕРСТВО  
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

Интерферон альфа входит во временные методические рекомендации по профилактике, диагностике и лечению COVID-19 Министерства здравоохранения РФ<sup>6</sup>





# Оптимизация противовирусной терапии новой коронавирусной инфекции COVID-19 у детей

**Г.П. МАРТЫНОВА**, д. м. н., профессор, заведующая кафедрой детских инфекционных болезней с курсом ПО ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» МЗ РФ

**М.А. СТРОГАНОВА**, к. м. н., ассистент кафедры детских инфекционных болезней с курсом ПО ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» МЗ РФ

**Я.А. БОГВИЛЕНЕ**, к. м. н., доцент кафедры детских инфекционных болезней с курсом ПО ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» МЗ РФ

**В.А. АХМЕТОВА**, клинический ординатор кафедры детских инфекционных болезней с курсом ПО ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» МЗ РФ

**Л.А. ИККЕС**, ассистент кафедры детских инфекционных болезней с курсом ПО ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» МЗ РФ

**А.А. КОЛОДИНА**, главный врач КГБУЗ «Красноярская межрайонная детская клиническая больница №1»

**А.Б. БЕЛКИНА**, заместитель главного врача по лечебной работе КГБУЗ «Красноярская межрайонная детская клиническая больница №1»

**А.В. КАРАСЕВ**, заведующий инфекционным стационаром КГБУЗ «Красноярская межрайонная детская клиническая больница №1»

**Актуальность.** В 2020 году на планете зарегистрирована еще одна пандемия, вызванная появлением нового высокопатогенного штамма коронавирусов SARS-CoV-2, которую Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) охарактеризовала как «чрезвычайную ситуацию международного значения» [1]. Уже в апреле 2020 года новая коронавирусная инфекция (COVID-19) была зарегистрирована более чем в 250 странах, а к концу 2020 года SARS-CoV-2 явился причиной более 90 млн случаев заболеваний и почти 2 млн смертей во всем мире [2, 3]. Мировая статистика пандемии новой коронавирусной инфекции (COVID-19) свидетельствует о том, что дети и подростки менее подвержены заболеванию и составляют от 1 до 7% в структуре пациентов с диагностированной инфекцией. За весь период пандемии в мировой статистике зарегистрированы единичные смертельные исходы заболевания у детей [4].

В России в первом полугодии 2020 года число детей, заразившихся COVID-19, составило 8,4% среди всех заболевших этой инфекцией. **Причиной инфицирования детей SARS-CoV-2**

**в 75% случаев явились семейные контакты с заболевшими взрослыми.** У 1/3 детей инфекция протекает бессимптомно. В клинической картине манифестных форм заболевания преобладают симптомы, характерные для острой респираторной инфекции, с преимущественным поражением верхних дыхательных путей. У третьей части детей инфекция протекает без клинических проявлений [5]. Такие патогномичные для COVID-19 симптомы, как нарушение обоняния (аносмия/гипосмия) и вкуса (агевзия/дисгевзия), отмечаются и у детей, однако активных жалоб, особенно дети первых лет жизни, в силу возраста не предъявляют [6].

Появление нового инфекционного заболевания COVID-19 поставило перед специалистами здравоохранения задачи, связанные с быстрой диагностикой и оказанием медицинской помощи больным. Особую важность на сегодняшний день приобретают вопросы, касающиеся терапии пациентов с новой коронавирусной инфекцией, и прежде всего рациональный выбор противовирусной терапии у детей, поскольку именно детский возраст ограничивает применение



многих лекарственных препаратов для лечения COVID-19 из-за противопоказаний и возможности развития нежелательных реакций [7].

Согласно рекомендациям МЗ РФ, назначение противовирусных препаратов должно быть индивидуально обосновано инфекционистом и педиатром на основании данных об их эффективности при лечении других вирусных инфекций [8]. В этом направлении особый интерес представляет изучение эффективности рекомбинантного интерферона (ИФН)  $\alpha$ -2b при лечении больных COVID-19. Известно, что главными факторами противовирусной защиты являются ИФН I типа (ИФН  $\alpha$ ,  $\beta$ ), которые в процессе защитной реакции в ответ на вторжение чужеродных агентов (вирусов, бактерий), независимо от их таксономического профиля, начинают активно синтезироваться практически всеми клетками организма и действуют на всех этапах репликации [9].

ИФН I типа характеризуются выраженным противовирусным эффектом в отношении большинства ДНК (DNA)/РНК (RNA)-содержащих вирусов, бактерий и других инфекционных агентов, также обладают иммуномодулирующими свойствами, усиливают работу многих факторов врожденного и приобретенного противовирусного иммунитета [10]. В то же время целый ряд экспериментальных и клинических исследований свидетельствует о высокой чувствительности вируса SARS-CoV-2 к действию ИФН. Так, оценивая чувствительность SARS-CoV-2 к ИФН I типа по сравнению с SARS-CoV в культуре клеток, авторы отмечают, что, несмотря на их сходство, новый коронавирус SARS-CoV-2 оказался более чувствителен к предварительному воздействию экзогенного ИФН I типа: несколько дней количество вируса в инфицированных, но обработанных ИФН I типа клетках было в 1000–10 000 раз ниже, чем в таких же инфицированных, но предварительно не обработанных ИФН I типа клетках [11].

Данные, полученные E. Mantlo и соавт. (2020), также демонстрируют высокую эффективность человеческого рекомбинантного ИФН I типа в подавлении репликации SARS-CoV-2, что может использоваться в лечении COVID-19 [12]. Известно, что SARS-CoV-2 под воздействием клеточной протеазы TMPRSS2 связывается с клетками-мишенями путем присоединения к ACE2, когда рецептор находится только в неактивном состоянии. Результаты исследований, изучающих влияние ИФН на рецептор ACE2,

свидетельствуют, что ИФН, с одной стороны, влияет на увеличение количества рецепторов ACE2, обеспечивающих проникновение вируса в клетку, а с другой – активирует неактивные ACE2, предотвращая присоединение вируса к рецептору и его проникновение через клеточную мембрану. Следовательно, увеличивая экспрессию ACE2-рецепторов и переводя их в активированное состояние, ИФН повышает толерантность к вирусным инфекциям, в том числе и COVID-19 [13, 14].

В то же время SARS-CoV-2, как и его предшественники, использует множество механизмов, чтобы избежать индукции противовирусных ИФН I типа в клетках и тканях. Нарушение равновесия в системе ИФН способствует возникновению виремии, особенно на ранних стадиях инфекции, тогда как продукция цитокинов/хемокинов инфицированными клетками оказывается интенсивной и достаточной, чтобы вызвать массивную инфильтрацию легочной ткани и снижение реакций адаптивного иммунитета [14–16].

Нарушение регуляции системы ИФН является ключевой детерминантой патогенеза COVID-19, так как SARS-CoV-2 во время инкубационной фазы при репликации в клетках хозяина не вызывает определяемого запуска системы ИФН, что сопряжено как с гетерогенной продукцией ИФН  $\alpha$ , так и со снижением его выработки, о чем свидетельствуют минимальные количества ИФН в периферической крови или легких у пациентов с тяжелым COVID-19, причем около 20% больных в критическом состоянии не могли его продуцировать совсем.

По мнению исследователей, низкий уровень ИФН  $\alpha$  в плазме крови может рассматриваться как маркер риска развития критического состояния и служит основанием для введения

---

Число детей,  
заразившихся  
COVID-19, составило  
8,4% среди всех  
заболевших этой  
инфекцией



извне в сочетании с противовоспалительной терапией [15, 17, 18].

Таким образом, представленные данные свидетельствуют о том, что ИФН I типа играют ключевую роль в патогенезе COVID-19 и защите от новой коронавирусной инфекции, во многом определяя течение и исход заболевания. Введение препаратов ИФН I типа может корректировать их дефицит, особенно на ранних этапах заболевания.

Перспективным направлением повышения эффективности лечения новой коронавирусной инфекции COVID-19 представляется использование препарата с комплексной этиотропной и патогенетической активностью ИФН  $\alpha$ -2b, ВИФЕРОН® (VIFERON®, производство ООО «Ферон», Москва, Россия). Многолетний опыт использования рекомбинантного ИФН  $\alpha$ -2b в лечении сезонных ОРВИ, доступность препарата, удобная форма выпуска и относительно скромная стоимость делают его отличным кандидатом для широкого применения в терапии новой коронавирусной инфекции COVID-19 [19, 20].

Применение комбинированной терапии с использованием системных и местных форм препарата ИФН  $\alpha$ -2b (суппозитории ректальные и гель для наружного и местного применения) не только способствует защите слизистых оболочек верхних дыхательных путей как входных ворот для SARS-CoV-2, активируя

противовирусный иммунитет, но и является эффективной системной этиопатогенетической терапией основных респираторных проявлений COVID-19.

Неинъекционная системная форма препарата рекомбинантного ИФН  $\alpha$ -2b ВИФЕРОН® Суппозитории ректальные не только способна подавлять активность вирусов, но и связывать активные формы кислорода, так как антиоксиданты, входящие в состав препарата, оказывают аттенуирующее действие на течение острого воспалительного процесса вирусного происхождения [20].

В пользу доказанной противовирусной активности рекомбинантного ИФН  $\alpha$ -2b в отношении новой коронавирусной инфекции, вызываемой вирусом SARS-CoV-2 у взрослых и детей, свидетельствуют результаты ряда исследований [21, 22]. Особый интерес представляет правильный выбор дозировки препаратов рекомбинантного ИФН  $\alpha$ -2b при лечении детей с COVID-19. Создание высоких концентраций ИФН в периферической крови в первые часы и дни от начала заболевания патогенетически оправдано и необходимо для успешного отражения вирусной атаки SARS-CoV-2, элиминации вирусных частиц и противодействия механизмам вирусной блокировки синтеза эндогенных ИФН [23].

На основании вышеизложенного целью нашего исследования стала оценка эффективности и безопасности применения препарата ИФН  $\alpha$ -2b с антиоксидантами, суппозитории ректальные 1 000 000 МЕ и 3 000 000 МЕ, и ИФН  $\alpha$ -2b с антиоксидантами, гель для наружного и местного применения 36 000 МЕ/г, в комплексной терапии новой коронавирусной инфекции (COVID-19) у детей от 1 года до 17 лет.

#### **Материалы и методы исследования**

В рамках открытого многоцентрового проспективного контролируемого нерандомизированного научного исследования терапевтическая эффективность и безопасность комбинированной терапии препаратов ИФН  $\alpha$ -2b с антиоксидантами, суппозитории ректальные, и ИФН  $\alpha$ -2b с антиоксидантами, гель для наружного и местного применения, в составе комплексной терапии изучена у 140 детей в возрасте от 1 года до 17 лет с подтвержденным диагнозом «новая коронавирусная инфекция COVID-19», госпитализированных в инфекционный стационар КГБУЗ «Красноярская межрайонная детская клиническая

---

**Экзогенный ИФН 1-го типа активирует неактивные ACE2, предотвращая присоединение вируса к рецептору и его проникновение через клеточную мембрану**

больница №1] города Красноярск с 20.04.2020 по 1.08.2020.

#### **Критерии включения в исследование:**

1. Пациенты мужского и женского пола в возрасте от 1 года до 17 лет с клинически и лабораторно установленным диагнозом «новая коронавирусная инфекция COVID-19»;
2. Форма тяжести заболевания: легкая, среднетяжелая;
3. Срок обращения к врачу – не позднее 72 часов с момента заболевания;
4. Отсутствие терапии препаратами группы цитокинов и их индукторов или других иммуномодулирующих препаратов в течение последних 2 недель до начала исследования;
5. Подписанное информированное согласие пациента на участие в исследовании, подтверждающее в письменной форме согласие на участие в исследовании.

#### **Критерии исключения:**

1. Возраст: младше 1 года и старше 17 лет;
2. Форма тяжести заболевания: тяжелая;
3. Реакции гиперчувствительности, аллергические реакции в анамнезе к препарату исследования или его компонентам;
4. Подозрения на начальные проявления заболевания, имеющего сходную с COVID-19 симптоматику (другие инфекционно-воспалительные заболевания, гриппоподобный синдром в дебюте системных заболеваний соединительной ткани, онкогематологической и другой патологии);
5. Наличие сопутствующего заболевания или других нестабильных соматических заболеваний, угрожающих жизни пациента, лечение которых может оказать влияние на оценку результатов исследования;
6. Нежелание или отказ пациента/законного представителя четко соблюдать назначения врача;
7. Применение препаратов группы цитокинов и их индукторов или других иммуномодулирующих препаратов в течение последних 2 недель до начала исследования и необходимость их применения в период исследования;
8. Прием других лекарственных препаратов, которые, по мнению врача-исследователя, могут повлиять на ход и результаты клинического исследования;
9. Носительство ВИЧ-инфекции, сифилиса, гепатита В, С в анамнезе;
10. Одновременное или за 3 месяца до исследования участие в другом клиническом исследовании;

## Применение препарата ВИФЕРОН® – перспективное направление повышения эффективности лечения COVID-19

11. Беременность или период грудного вскармливания.

С момента госпитализации за всеми больными устанавливали тщательное клиническое наблюдение с изучением анамнеза заболевания и жизни, эпидемиологического анамнеза. Всем пациентам проводили общеклиническое лабораторное обследование: общий анализ крови, общий анализ мочи, биохимический анализ крови (билирубин и его фракции, АЛТ, АСТ, ЛДГ), маркеры острой фазы воспаления: С-реактивный белок (СРБ), прокальцитонин (ПКТ), скорость оседания эритроцитов (СОЭ), ферритин, D-димер, интерлейкин-6 (ИЛ-6). Для верификации этиологии COVID-19 использовали метод полимеразной цепной реакции (ПЦР), позволяющий выделить РНК SARS-CoV-2 в назо- и орофарингеальном мазках. Определение вирусспецифических антител IgM и IgG к SARS-CoV-2 в сыворотке проводили методом иммуноферментного анализа (ИФА). Формирование вирусоносительства и его длительность в зависимости от проводимой терапии изучали на основании определения РНК SARS-CoV-2 в фекалиях методом ПЦР.

Инструментальная диагностика включала проведение компьютерной томографии легких (КТ). При отсутствии возможности выполнения КТ пациентам проводили обзорную рентгенографию органов грудной клетки в передней прямой и боковой проекциях, электрокардиографию (ЭКГ), эхокардиографию (ЭхоКГ).

В соответствии с методическими рекомендациями «Особенности клинических проявлений и лечения заболевания, вызванного новой



Таблица 1. Распределение демографических, антропометрических и других характеристик в основной и контрольной группах пациентов с COVID-19 на начало исследования

| Пере-<br>менная,<br>единицы               | Стан-<br>дартная<br>терапия +<br>ВИФЕРОН<br>(n=70) | Стандарт-<br>ная<br>терапия +<br>Умифено-<br>вир<br>(n=70) | р-<br>значение |
|-------------------------------------------|----------------------------------------------------|------------------------------------------------------------|----------------|
| Пол                                       |                                                    |                                                            | a              |
| мужской,<br>n (%)                         | 35 (50)                                            | 38 (54)                                                    | 0,61 *         |
| женский,<br>n (%)                         | 35 (50)                                            | 32 (46)                                                    |                |
| Медиана<br>(Q1 – Q3)<br>возраста,<br>годы | 7 (3 – 14)                                         | 10 (7 – 14)                                                | 0,0098**       |

Примечания: \*критерий  $\chi^2$  Пирсона,  
\*\* U-критерий Манна – Уитни.

коронавирусной инфекцией (COVID-19) у детей» (версия 1 от 04.2020) с момента госпитализации в стационар наблюдаемые пациенты получали терапию по стандартной схеме [8]. В зависимости от проводимой противовирусной терапии наблюдаемые пациенты были разделены на две группы: основную и сравнения.

Пациенты с COVID-19 основной группы (70 человек) получали комбинированную терапию препаратами ИФН  $\alpha$ -2b с антиоксидантами по предложенным схемам, отличающимся в зависимости от возраста: дети от 1 года до 7 лет получали ИФН  $\alpha$ -2b с антиоксидантами, суппозитории ректальные 1 000 000 МЕ, по 1 суппозиторию 2 раза в сутки через 12 часов ректально. Дети в возрасте от 8 до 17 лет – ИФН  $\alpha$ -2b с антиоксидантами, суппозитории ректальные 3 000 000 МЕ, по 1 суппозиторию 2 раза в сутки через 12 часов ректально. Дополнительно пациентам основной группы обеих возрастных категорий вводили препарат ИФН  $\alpha$ -2b с антиоксидантами, гель для наружного и местного применения, 36 000 МЕ/г 5 раз в сутки в каждый носовой ход в дозе 4000 МЕ (полоска геля длиной не более 0,5 см). Общий курс терапии составил 10 дней.

Пациенты с COVID-19 группы сравнения (70 человек) в качестве противовирусной терапии получали препарат Умифеновир (Арбидол®) в форме суспензии, таблеток или капсул

в возрастной дозировке: разовая доза для детей от 2 до 6 лет – 50 мг, разовая доза для детей 6–12 лет – 100 мг, разовая доза для детей от 12 до 17 лет – 200 мг. Кратность приема – 4 раза в сутки, продолжительность терапии – 10 дней. Сравнимые группы были сопоставимы по полу ( $p=0,61$ ) (табл. 1). При изучении возрастных особенностей наблюдаемых пациентов отмечено статистически значимое преобладание в группе сравнения детей в возрасте 8–17 лет (71%), тогда как в основной группе преобладали дети 1–7 лет (51%) ( $p=0,0058$ ). Медиана возраста пациентов основной группы составила 7 (3–14) лет, в группе сравнения – 10 (7,0–14,0) лет, что было статистически значимым показателем ( $p=0,0098$ ).

Критериями эффективности проводимой терапии были купирование основных клинических симптомов заболевания, элиминация вирусной РНК в образцах из носоглотки и фекалий, динамика продукции вирусспецифических антител IgM и IgG в сыворотке крови у пациентов основной и контрольной групп.

Оценку безопасности проводимой терапии препаратами ИФН  $\alpha$ -2b с антиоксидантами (основная группа) и Умифеновир (группа сравнения) проводили на основании анализа частоты развития и выраженности нежелательных явлений и нежелательных лекарственных реакций в течение всего периода наблюдения за пациентами. При возникновении клинически значимых изменений жизненных параметров у пациентов устанавливали причинно-следственную связь между данной нежелательной лекарственной реакцией и приемом препарата.

Статистический анализ данных проводили в программе Statistica v. 13. Тип распределения переменных проверяли графическим способом с применением критерия Шапиро – Уилка. Для непрерывных переменных с нормальным типом распределения вычисляли описательные статистики: выборочное среднее (М), 95%-ный доверительный интервал (ДИ) среднего. Для непрерывных переменных с ненормальным типом распределения вычисляли описательные статистики: медиану, нижний и верхний квартили (Q1 и Q3 соответственно), процентиля 2,5% и 97,5%. Независимые непрерывные переменные анализировали с помощью U-критерия Манна – Уитни.

Для категориальных переменных вычисляли частоты. Независимые номинальные переменные сравнивали с помощью критерия



## На фоне терапии препаратом ВИФЕРОН® обоняние восстанавливалось на 6 дней раньше, чем в контрольной группе

$\chi^2$  Пирсона (с поправкой Йетса при необходимости), зависимые – с помощью критерия  $\chi^2$  Мак-Немара. При сравнении принимали уровень значимости 0,05.

### Результаты и их обсуждение

На момент включения пациентов в исследование у 88% больных (123/140) заболевание началось остро, с повышения температуры тела, появления симптомов интоксикации и катаральных явлений. У 51% (72/140) наблюдаемых пациентов обеих групп сравнения отмечались выраженная слабость, головная боль (16%) (22/140), мышечные боли (7%) (10/140). Независимо от возраста, определялись признаки поражения преимущественно верхних дыхательных путей: затруднение носового дыхания – 54% (75/140), слизистое отделяемое из носа – 66% (92/140), боль в горле при глотании – 54% (76/140), покашливание – 47% (66/140). При объективном осмотре обращало на себя

внимание поражение слизистой оболочки глаз (катаральный конъюнктивит) – 84% (118/140), гиперемия миндалин, дужек, зернистость задней стенки глотки – 83% (116/140), увеличение регионарных (тонзиллярных, переднешейных) лимфатических узлов – 53% (75/140), тахикардия – 19% (27/140). В то же время у 26% (37/140) детей уже с первых дней заболевания отмечался кашель: сухой – 16% (23/140), влажный – 10% (14/140). Наряду с патогномоничными признаками респираторной инфекции у 10% (14/140) пациентов отмечались боли в животе и диарейный синдром (20%) (28/140). У 28% (39/140) наблюдаемых больных появлению катаральных симптомов предшествовало нарушение обоняния (аносмия) и вкуса (дисгевзия) (19%) (26/140).

Важно отметить зависимость частоты встречаемости отдельных клинических симптомов COVID-19 от возраста. Так, у пациентов 8–17 лет со статистической значимостью преобладали нарушение вкуса (дисгевзия) (100%) (26/26,  $p=0,00001$ ) и обоняния (аносмия) (97%) (38/39,  $p=0,00001$ ), в то время как пациенты младшей возрастной группы не предъявляли жалоб на нарушение вкуса, и только у одного ребенка имело место нарушение обоняния. Заложенность носа также статистически значимо преобладала у пациентов 8–17 лет (88%) (66/75) по сравнению с детьми в возрасте 1–7 лет (12%) (9/75) ( $p=0,00001$ ). Поражение слизистой оболочки глаз регистрировалось у 58% (69/118) детей 8–17 лет и только у 42% (49/118) пациентов в возрасте 1–7 лет ( $p=0,00001$ ). В то же время у больных младшей возрастной

Таблица 2. Показатели биохимического анализа крови у пациентов с COVID-19 основной и контрольной групп на момент поступления в стационар

| Показатели (норма)               | Основная группа ИФН $\alpha$ -2b (n=70) |            |         | Контрольная группа Умифеновир (n=70) |            |         |
|----------------------------------|-----------------------------------------|------------|---------|--------------------------------------|------------|---------|
|                                  | Me                                      | 95% ДИ     | min–max | Me                                   | 95% ДИ     | min–max |
| Общий белок (51–78 г/л)          | 70                                      | [69; 72]   | 52–81   | 70                                   | [68; 71]   | 51–84   |
| Креатинин (23–62 ммоль/л)        | 53                                      | [49; 56]   | 11–93   | 48                                   | [47; 56]   | 1–85    |
| Мочевина (1,8–6,4 ммоль/л)       | 4                                       | [3; 4]     | 1–8,1   | 4                                    | [3; 4]     | 2–8     |
| Общий билирубин (до 20 мкмоль/л) | 7                                       | [7; 9]     | 2–25    | 7                                    | [6; 8]     | 2–19    |
| Натрий (138–148 ммоль/л)         | 145                                     | [144; 147] | 138–160 | 140                                  | [138; 141] | 130–160 |
| Калий (3,6–5,5 ммоль/л)          | 4                                       | [4; 5]     | 1–6     | 4                                    | [4; 5]     | 4–6     |
| Хлориды (97–108 ммоль/л)         | 104                                     | [103; 105] | 98–110  | 105                                  | [104; 106] | 97–116  |
| АЛТ ( $\leq 40$ Ед/л)            | 17                                      | [18; 22]   | 9–51    | 21                                   | [20; 25]   | 8–72    |
| Глюкоза (3,3–5,5 ммоль/л)        | 5                                       | [3; 5]     | 3–7     | 5                                    | [4; 5]     | 4–7     |



группы статистически чаще в сравнении с детьми 8–17 лет отмечалось развитие диарейного синдрома (64%) (18/28) ( $p=0,053$ ).

Изменения со стороны анализа периферической крови у детей с COVID-19 сравниваемых групп не носили специфического характера.

Биохимические показатели крови у пациентов сравниваемых групп находились в пределах диапазона соответствующих референсных значений (табл. 2). В то же время на момент госпитализации у больных основной группы в отличие от группы сравнения отмечено статистически значимое повышение содержания СРБ, ИЛ-6, D-димера (табл. 3).

Среди наблюдаемых пациентов с COVID-19 преобладала легкая форма заболевания у 61% (86/140), среднетяжелая форма диагностирована у 39% (54/140) больных. При изучении частоты встречаемости различных форм тяжести COVID-19 в сравниваемых группах установлено статистически незначимое преобладание легкой формы заболевания в группе контроля у 66% (46/70) ( $p=0,93$ ). Среднетяжелая форма заболевания, напротив, преобладала в основной группе пациентов (43%) (30/70), при этом различия также не были статистически значимы ( $p=0,48$ ) (табл. 4).

## При назначении комбинированной терапии препаратами ВИФЕРОН® в повышенных дозах санация наступала в 2,5 раза чаще по сравнению с больными, получающими умифеновир

Анализируя динамику клинических проявлений COVID-19 у наблюдаемых больных, необходимо отметить, что на фоне комплексной терапии во всех случаях имел место положительный эффект в виде уменьшения или полного исчезновения основных симптомов заболевания.

Таблица 3. Показатели биохимических показателей крови (СРБ, Д-димер, ИЛ-6) у пациентов с COVID-19 основной и контрольной групп на момент поступления в стационар

| Показатели             | Основная группа ИФН α-2b (n=70) |            |          | Контрольная группа Умифеновир (n=70) |            |          | p            |
|------------------------|---------------------------------|------------|----------|--------------------------------------|------------|----------|--------------|
|                        | Me                              | 95% ДИ     | min-max  | Me                                   | 95% ДИ     | min-max  |              |
| СРБ (норма – ≤ 5 мг/л) | 14                              | [13; 38]   | 1–140    | 9                                    | [8; 32]    | 0–147    | <u>0,004</u> |
| Д – димер              | 500                             | [368; 630] | 250–4000 | 350                                  | [315; 404] | 250–1000 | <u>0,05</u>  |
| ИЛ-6                   | 83                              | [58; 109]  | 2–315    | 30                                   | [15; 39]   | 0–130    | <u>0,003</u> |

Таблица 4. Распределение пациентов с COVID-19 основной и контрольной групп по форме тяжести заболевания

| Форма тяжести COVID-19 | Группы сравнения             |                                | Всего абс. число/% | p             |
|------------------------|------------------------------|--------------------------------|--------------------|---------------|
|                        | ИФН α-2b (n=70) абс. число/% | Умифеновир (n=70) абс. число/% |                    |               |
| Легкая                 | 40 (57%)                     | 46 (66%)                       | 86 (61,4%)         | <u>p=0,93</u> |
| Среднетяжелая          | 30 (43%)                     | 24 (34%)                       | <u>54 (38,6%)</u>  | <u>p=0,48</u> |

Таблица 5. Средняя продолжительность основных клинических симптомов у пациентов с COVID-19 основной и контрольной групп в зависимости от проводимой терапии (дни)

| Показатели                             | Группы сравнения |        |         |                   |         |         | p        |
|----------------------------------------|------------------|--------|---------|-------------------|---------|---------|----------|
|                                        | ИФН α-2b (n=70)  |        |         | Умифеновир (n=70) |         |         |          |
|                                        | Me               | 95% ДИ | min-max | Me                | 95% ДИ  | min-max |          |
| Конъюнктивит (дни)                     | 3                | [2; 4] | 2–10    | 5                 | [5; 7]  | 1–16    | p=0,012  |
| Ринит (насморк) (дни)                  | 4                | [4; 5] | 1–10    | 5                 | [5; 7]  | 1–14    | p=0,003  |
| Заложенность носа (дни)                | 3                | [3; 6] | 2–4,0   | 7                 | [7; 8]  | 4–9     | p=0,0001 |
| Нарушение обоняния (дни)               | 4                | [4; 8] | 3-11    | 10                | [9; 11] | 5–14    | p=0,004  |
| Нарушение вкуса (дни)                  | 4                | [1; 8] | 1–10    | 10                | [8; 11] | 4–14    | p=0,015  |
| Слабый кашель (дни)                    | 5                | [5; 6] | 2–14    | 7                 | [6; 8]  | 3–11    | p=0,047  |
| Боль в горле (дни)                     | 3                | [3; 4] | 1–8     | 8                 | [6; 8]  | 2–14    | p=0,0001 |
| Гиперемия ротоглотки (дни)             | 5                | [5; 6] | 1–14    | 10                | [9; 10] | 2–14    | p=0,0001 |
| Увеличение л/узлов шейной группы (дни) | 4                | [4; 6] | 1–14    | 10                | [8; 10] | 2–14    | p=0,0001 |
| Боль в животе (дни)                    | 3                | [2; 4] | 1–5     | 3                 | [2; 4]  | 1–4     | p=0,032  |
| Диарея (дни)                           | 3                | [3; 4] | 2–4     | 4                 | [3; 4]  | 2–5     | p=0,053  |

При сравнительном изучении продолжительности основных клинических проявлений COVID-19 в сравниваемых группах нами установлены статистически значимые отличия купирования таких симптомов заболевания, как слабый кашель (p=0,0047), нарушение обоняния (p=0,001) и вкуса (p=0,0015), заложенность носа (p=0,0001), боль в горле (p=0,0001), гиперемия ротоглотки (p=0,0001), увеличение лимфатических узлов шеи (p=0,0001), конъюнктивит (p=0,012) в группе пациентов, получающих в составе комплексной терапии препараты рекомбинантного ИФН α-2b с антиоксидантами, суппозитории ректальные, и ИФН α-2b с антиоксидантами, гель для наружного и местного применения, по сравнению с детьми, которым в качестве противовирусной терапии назначали Умифеновир (табл. 5).

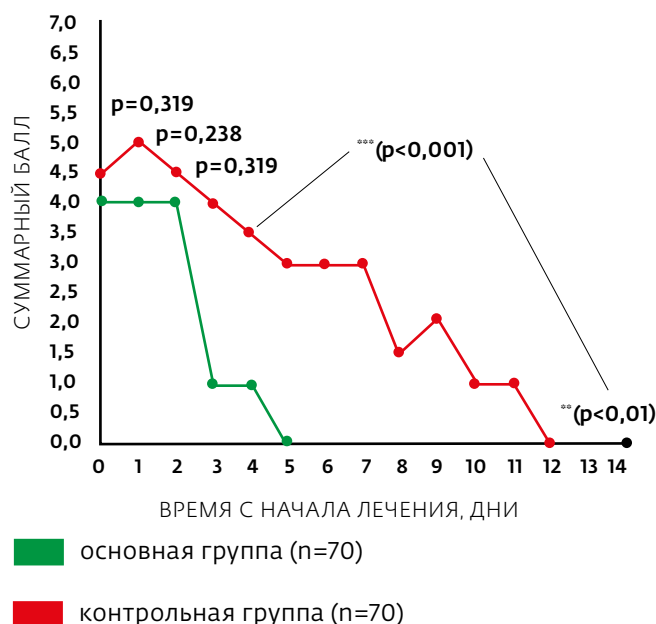
В результате терапии у пациентов основной группы в отличие от группы сравнения

статистически значимо на 2 дня раньше купировались такие симптомы, как слабость (p=0,006) и катаральный конъюнктивит (p=0,00001).

Купирование проявлений катарального синдрома (заложенность носа, ринит, боль в горле, покашливание, сильный и слабый кашель) также статистически значимо зависело от проводимой терапии. Так, заложенность носа, имевшая место на начало лечения у 43% (30/70) детей основной и 53% (37/70) пациентов группы сравнения, купировалась на 4 дня раньше у больных, получающих в составе комплексной терапии препараты рекомбинантного ИФН α-2b с антиоксидантами (p=0,00001). Средняя продолжительность насморка у пациентов основной группы сократилась на 1 день (p=0,0003), боль в горле и слабый кашель – на 4 дня по сравнению с детьми, получающими Умифеновир (p=0,047).



Рисунок 1. Суммарный балл продолжительности всех клинических симптомов заболевания у пациентов сравниваемых групп в зависимости от проводимой терапии (максимальный балл – 7)



У 31% (43/140) всех наблюдаемых пациентов манифестация клинических проявлений COVID-19 начиналась с появления жалоб на нарушение обоняния (снижение или отсутствие). При этом в группе пациентов, получающих комбинированную терапию препаратами рекомбинантного ИФН  $\alpha$ -2b с антиоксидантами, нарушение обоняния наблюдалось в 24% (17/70) случаев, в контрольной группе – у 37% (26/70) больных. На фоне терапии у детей основной группы восстановление обоняния происходило статистически значимо раньше на 6 дней, чем в группе сравнения ( $p=0,00001$ ). Медиана купирования симптома anosмии в основной группе составила 4 суток против 10 суток в группе сравнения ( $p=0,00004$ ) (рис. 1). Среднее значение продолжительности дисгевзии у пациентов в основной группе было на 6 дней меньше, чем в контрольной ( $p=0,003$ ).

Установлена зависимость разрешения пневмонии у пациентов с COVID-19 от проводимой противовирусной терапии. По результатам рентгенографии/КТ органов грудной клетки у 11% (8/70) пациентов основной и 14% (10/70) пациентов группы сравнения была диагностирована пневмония. К моменту окончания терапии у 88% (7/8 человек) детей основной группы,

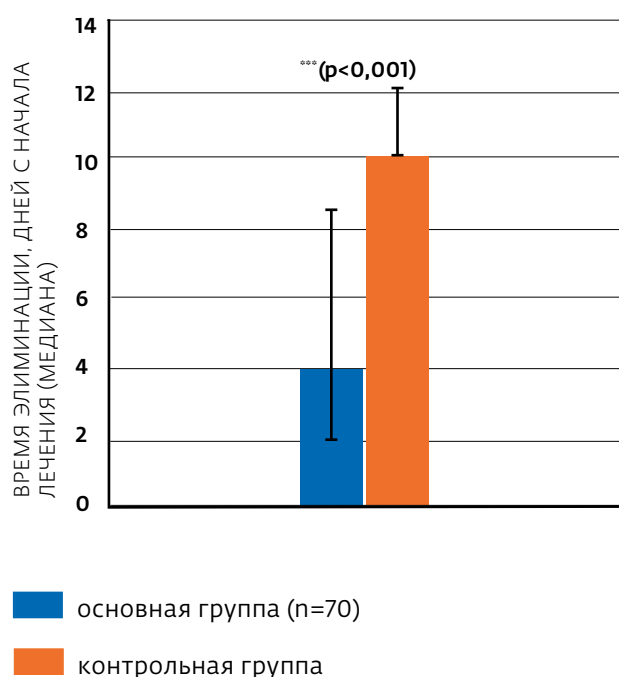
получающих в составе комплексной терапии ИФН  $\alpha$ -2b с антиоксидантами, произошло разрешение патологического процесса, и только у одного ребенка из 8 (12%) пневмония находилась в стадии рассасывания. В то же время в группе сравнения купирование пневмонии имело место только в 70% случаев (7/10). У 30% (3/10) пациентов контрольной группы сохранялись рентгенологические признаки пневмонии, что требовало продолжения терапии ( $p=0,001$ ).

Для всех пациентов сравниваемых групп рассчитывали «суммарный балл» как сумму проявлений основных клинических симптомов COVID-19 в зависимости от проводимой терапии (максимальный балл – 7). Нами установлено, что медиана длительности сохранения хотя бы одного клинического симптома в основной группе была на 4 дня меньше [4 (3,0–6,0)], чем в группе сравнения [8 (7,0–11,0)]. При сопоставлении купирования основных клинических симптомов COVID-19 в сравниваемых группах статистически значимые отличия отмечались с 3-го по 12-й день заболевания ( $p<0,001$ ). При этом в основной группе больных купирование клинических симптомов заканчивалось уже на 5-й день, в то время как у пациентов группы сравнения симптомы COVID-19 купировались статистически значимо медленнее и сохранялись вплоть до 12-го дня госпитализации ( $p<0,01$ ) (рис. 1).

Динамику элиминации вирусного антигена в сравниваемых группах в зависимости от проводимой терапии оценивали по результатам забора мазков из носоглотки на 5, 11, 13 и 21-й дни наблюдения за пациентами. При анализе продолжительности вирусного клиренса SARS-CoV-2 у наблюдаемых пациентов показаны статистически значимые различия в зависимости от проводимой терапии. Установлено, что у 91% (64/70) пациентов основной группы элиминация возбудителя произошла уже на 5-й день с момента начала комбинированной терапии препаратами ИФН  $\alpha$ -2b с антиоксидантами, в то время как в группе сравнения у пациентов, получающих Умифеновир, санация в эти сроки произошла только у 38% (27/70) больных. Результаты мазков из носоглотки на SARS-CoV-2, взятых на 11-е сутки к моменту окончания курса противовирусной терапии, показали, что у всех детей основной группы произошла элиминация РНК SARS-CoV-2, в то время как в контрольной группе – только у 74% (52/70) больных. Отрицательные результаты мазков на SARS-CoV-2 на 13-е сутки имели только 86% (60/70) детей группы сравнения,



**Рисунок 2.** Среднее время элиминации вируса в мазках у пациентов групп сравнения в зависимости от возраста SARS-CoV-2 (обозначения: столбец – медиана, отрезки – квартильный размах)



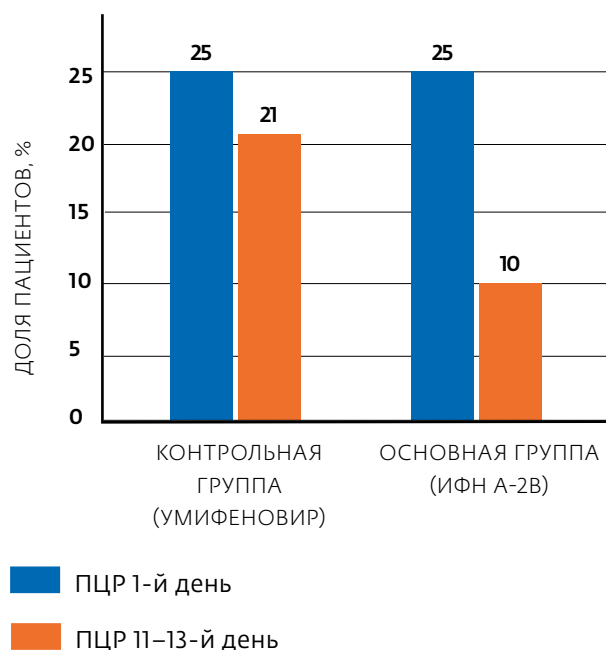
а 13% (9/70) пациентов продолжали выделять вирус, что стало основанием для продолжения противовирусной терапии. Санация всех больных группы контроля произошла только на 21-й день с момента включения в исследование.

Необходимо отметить, что среднее время элиминации вируса в мазках из носо-/ротоглотки у пациентов с COVID-19 составило в основной группе 6 суток, в группе сравнения – 11 суток (рис. 2).

Сопоставление эффективности и безопасности терапии препаратами ИФН α-2b с антиоксидантами также проводили по изучению динамики изменения уровня вирусспецифических антител IgM и IgG к SARS-CoV-2 в сыворотке крови в сравниваемых группах на 5, 11 и 21-й день с момента назначения противовирусной терапии.

Согласно анализу полученных результатов у больных, получающих в качестве противовирусной терапии ИФН α-2b с антиоксидантами, к окончанию курса терапии имело место статистически значимое нарастание уровня антител класса IgG к SARS-CoV-2 к 11-му и 21-му

**Рисунок 3.** Положительные результаты ПЦР кала на SARS-CoV-2 у пациентов COVID-19 в зависимости от проводимой терапии (основная группа – уровень значимости p=0,001; контрольная группа – p=0,05)



дню с момента начала лечения в сопоставлении с детьми группы сравнения, получающих терапию Умифеновиром (p=0,05). При этом уровень антител класса IgM к 21-му дню статистически значимо снижался в основной группе пациентов, что свидетельствует о санации организма от вируса SARS-CoV-2 и формировании противовирусного иммунитета. В то же время у больных группы сравнения к 21-му дню уровень вируснейтрализующих антител IgG был статистически значимо ниже (p=0,001).

Для сравнительного изучения продолжительности вирусывыделения у наблюдаемых больных с COVID-19 в зависимости от проводимой противовирусной терапии дважды определяли РНК SARS-CoV-2 в кале методом ПЦР: на момент госпитализации и по окончании терапии (11–13-й день).

На момент назначения противовирусной терапии наряду с положительными результатами ПЦР мазка из носоглотки у 25% (35/140) пациентов COVID-19 (18/70 основной группы и 17/40 группы сравнения) обнаруживали РНК SARS-CoV-2 в кале. Анализ результатов ПЦР кала на момент окончания терапии (11–13-й день) показал



статистически значимое различие обнаружения РНК SARS-CoV-2 в кале в зависимости от проводимой терапии. В основной группе пациентов, получающих препараты рекомбинантного ИФН  $\alpha$ -2b с антиоксидантами, в 90% (16/18) случаев результаты ПЦР кала на SARS-CoV-2 были отрицательными, и только 10% (2/18) детей продолжали выделять вирус ( $p=0,001$ ). В то же время отрицательные результаты ПЦР кала на SARS-CoV-2 к моменту окончания противовирусной терапии Умифеновиром имели место только у 24% (4/17) больных. У остальных 76% (13/17) пациентов группы сравнения продолжалось вирусовыделение ( $p=0,05$ ). Таким образом, при назначении комбинированной терапии препаратами ИФН  $\alpha$ -2b с антиоксидантами санация кишечника наступала в 2,5 раза быстрее, чем у больных, получающих Умифеновир, что подтверждает достижение стойкого санирующего эффекта (рис. 3).

При оценке безопасности противовирусной терапии нежелательные явления не были зафиксированы ни в одной из групп пациентов. Жизненные параметры пациентов (температура тела, частота дыхания, частота сердечных сокращений, систолическое давление и сатурация крови кислородом) существенно не колебались в течение всего периода наблюдения, что свидетельствует о высокой безопасности препарата ИФН  $\alpha$ -2b с антиоксидантами (суппозитории ректальные и гель для наружного и местного применения).

### **Заключение**

Таким образом, анализируя полученные в ходе настоящего исследования данные, необходимо отметить, что дети практически любого возраста восприимчивы к коронавирусной инфекции. Клиническая картина COVID-19 у детей не имеет патогномичных симптомов и, как правило, характеризуется типичными признаками респираторной инфекции, что, в свою очередь, затрудняет дифференциальную диагностику с целым рядом острых респираторных заболеваний и определяет значимость рационального подхода к назначению противовирусной терапии. Применение препаратов рекомбинантного ИФН  $\alpha$ -2b с антиоксидантами в педиатрической практике базируется на многолетнем клиническом опыте их использования при лечении вирусных инфекций у детей, в том числе и сезонных коронавирусных инфекций, а также доказанной ранее экспериментально и клинически противовирусной активности ИФН к SARS-CoV-2 у взрослых и детей [19, 20].

Результаты проведенного клинического исследования свидетельствуют об эффективности и безопасности применения рекомбинантного ИФН  $\alpha$ -2b в комплексе с антиоксидантами в виде суппозиторий в значительно больших дозировках в сочетании с топической формой в виде геля в терапии новой коронавирусной инфекции COVID-19 у детей в возрасте от 1 года до 17 лет, имеющих поражение респираторного и желудочно-кишечного тракта. При этом полученные нами результаты согласуются с данными литературы и еще раз подтверждают ранее доказанную противовирусную активность препаратов рекомбинантного ИФН  $\alpha$ -2b при лечении больных с новой коронавирусной инфекцией [21, 22].

Комбинированная терапия препаратами рекомбинантного ИФН  $\alpha$ -2b на 4 дня сокращает суммарную продолжительность всех клинических симптомов COVID-19 по сравнению со стандартной терапией Умифеновиром. Продолжительность отдельных клинических симптомов также сокращается в сопоставлении с группой сравнения: нарушение обоняния и вкуса – на 6 дней; боль в горле, слабый кашель, заложенность носа – на 4 дня; покраснение и зуд в глазах, боль в животе – на 2 дня; слабость – на 2 дня; насморк – на 1 день. Препараты рекомбинантного ИФН  $\alpha$ -2b с антиоксидантами, обладая высокой санирующей активностью, в 2,2 раза сокращают время элиминации вируса в мазках из носоглотки, в 2,5 раза быстрее прекращают вирусовыделение из кишечника, что, в свою очередь, предупреждает развитие вирусносительства и распространение инфекции. Комбинированная терапия препаратами ИФН  $\alpha$ -2b с антиоксидантами на момент окончания курса лечения способствует статистически значимому нарастанию уровня антител классов IgG и снижению антител класса IgM к SARS-CoV-2 в сопоставлении с пациентами группы сравнения, что свидетельствует о формировании устойчивого противовирусного иммунитета.

Доказанные высокая эффективность и безопасность комбинированной терапии с использованием повышенных доз ИФН  $\alpha$ -2b с антиоксидантами, суппозитории ректальные, в сочетании с ИФН  $\alpha$ -2b с антиоксидантами, гель для наружного и местного применения, в терапии новой коронавирусной инфекции COVID-19 у детей в возрасте от 1 года до 17 лет позволяет рекомендовать данный препарат для лечения COVID-19 у детей.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Statement on the second meeting of the International Health Regulations (2005) Emergency Committee regarding the outbreak of novel coronavirus (2019-nCoV). World Health Organization. // Available from: [https://www.who.int/news/item/30-01-2020-statement-on-the-second-meeting-of-the-international-health-regulations-\(2005\)-emergency-committee-regarding-the-outbreak-of-novel-coronavirus-\(2019-ncov\)](https://www.who.int/news/item/30-01-2020-statement-on-the-second-meeting-of-the-international-health-regulations-(2005)-emergency-committee-regarding-the-outbreak-of-novel-coronavirus-(2019-ncov))
2. Global Map. Johns Hopkins Coronavirus Resource Center /// Available from: <https://coronavirus.jhu.edu/map.html>
3. Lee PI, Hu YL, Chen PY, Huang YC, Hsueh PR. /// Are children less susceptible to COVID-19? // J Microbiol Immunol Infect. – 2020. – 53 (3). – 371–372. DOI: 10.1016/j.jmii.2020.02.011
4. Grifoni A, Weiskopf D, Ramirez SI, Mateus J, Dan JM, Moderbacher CR, et al. /// Targets of T Cell Responses to SARS-CoV-2 Coronavirus in Humans with COVID-19 Disease and Unexposed Individuals. // Cell. – 2020. – 181 (7): 1489–1501. – e15. DOI: 10.1016/j.cell.2020.05.015
5. Горелов А.В., Николаева С.В., Акимкин В.Г. /// Новая коронавирусная инфекция COVID-19: особенности течения у детей в Российской Федерации. // Педиатрия. – 2020. – 99 (6). – 57–62. // Gorelov AV, Nikolaeva SV, Akimkin VG. /// New coronavirus infection COVID-19: features of the course in children in the Russian Federation. // Pediatria. Journal named after G.N. Speransky. – 2020. – 99 (6). – 57–62. (In Russian). DOI: 10.24110/0031-403X-2020-99-6-57-62
6. Stadnytskyi V, Bax C, Bax A, Anfinrud P. /// The airborne lifetime of small speech droplets and their potential importance in SARS-CoV-2 transmission. // PNAS. – 2020. – 117 (22). – 11875–11877. doi: 10.1073/pnas.2006874117
7. Dong Y, Mo X, Hu Y, Qi X, Jiang F, Jiang Z, Tong S /// Epidemiology of COVID-19 Among Children in China // Pediatrics. – 2020. – 145 (6): e20200702. DOI: 10.1542/peds.2020-0702
8. Методические рекомендации. Особенности клинических проявлений и лечения заболевания, вызванного новой коронавирусной инфекцией (COVID-19) у детей. Версия 1 от 04.2020 г. // Министерство здравоохранения Российской Федерации. // Москва, 2020. URL: [https://static-3.rosminzdrav.ru/system/attachments/attach/000/050/100/original/24042020\\_child\\_COVID-19\\_1\\_Final.pdf](https://static-3.rosminzdrav.ru/system/attachments/attach/000/050/100/original/24042020_child_COVID-19_1_Final.pdf) / Methodological recommendations. Features of clinical manifestations and treatment of the disease caused by a new coronavirus infection (COVID-19) in children. Version 1 of 04.2020. Ministry of Health of the Russian Federation. // Moscow, 2020. Available from: [https://static-3.rosminzdrav.ru/system/attachments/attach/000/050/100/original/24042020\\_child\\_COVID-19\\_1\\_Final.pdf](https://static-3.rosminzdrav.ru/system/attachments/attach/000/050/100/original/24042020_child_COVID-19_1_Final.pdf) (In Russian).
9. Ярилин А.А. /// Иммунология. // М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010: 218–226.
10. Lokugamage K, Schindewolf C, Menachery VD. SARS-CoV-2 sensitive to type I interferon pretreatment. BioRxiv. 2020. doi: 10.1101/2020.03.07.982264.
11. Mantlo E, Bukreyeva N, Maruyama J, Paessler S, Huang C. // Antiviral activities of type I interferons to SARS-CoV-2 infection. // Antiviral Res. – 2020. – 179: 104811. doi:10.1016/j.antiviral.2020.104811.
12. Carly GK Ziegler, Samuel J Allon, Sarah K Nyquist, Ian Mbano, Vincent N Miao, Constantine N Tzouanas, 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. – 2020 May 28. – 181 (5). – 1016–1035. – e19.
13. Schulz KS, Mossman KL. /// Viral Evasion Strategies in Type I IFN Signaling – A Summary of Recent Developments. // Front. Immunol. – 2016. – 7. – 498. doi: 10.3389/fimmu.2016.00498.
14. Angelini MM, Akhlaghpour M, Neuman BW, Buchmeier MJ. /// Severe acute respiratory syndrome coronavirus nonstructural proteins 3, 4, and 6 induce double-membrane vesicles. // mBio. – 2013 Aug 13. – 4 (4). – e00524–13.
15. Hadjadj J, Yatim N, Barnabei L, Corneau A, Boussier J, Smith N, et al. /// Impaired type I interferon activity and inflammatory responses in severe COVID-19 patients. // Science. – 2020. – 369 (6504). – 718–724. doi: 10.1126/science/abc6027.
16. Qiong Zhou, Virginia Chen, Casey P. Shannon, Xiao-Shan Wei, Xuan Xiang, Xu Wang, et al. /// Fish Interferon-α2b Treatment for COVID-19. // Front. Immunol. – 15 May 2020. doi: 10.3389/fimmu.2020.01061.
17. Gideon Schreiber. /// The Role of Type I Interferons in the Pathogenesis and Treatment of COVID-19. // Front. Immunol. – 2020 Sep. 30. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.595739>.
18. Тимченко В.Н., Суховецкая В.Ф., Чернова Т.М., Баракина Е.В., Починяева Л.М., Малиновская В.В., Семененко Т.А., Шувалов А.Н. /// Роль ранней этиологической расшифровки острых респираторных вирусных инфекций в выборе противовирусной терапии у детей в условиях стационара. // Педиатрия им. Г.Н. Сперанского. – 2020. – 99 (1). – 100–106. doi: 10.24110/0031-403X-2020-99-1-100-106.
19. Руженцова Т.А., Левицкая Д.С. /// Лечение острых респираторных вирусных инфекций и гриппа у детей: результаты метаанализа. // Лечащий врач. – 2020. – 3. – 1–5.
20. Zeng YM, Xu XL, He XQ, Tang SQ, Li Y, Huang YQ, et al. /// Comparative effectiveness and safety of ribavirin plus interferon-alpha, lopinavir/ritonavir plus interferon-alpha, and ribavirin plus lopinavir/ritonavir plus interferon-alpha in patients with mild to moderate novel coronavirus disease 2019: study protocol. // Chin. Med. J. (Engl.). – 2020. – 133 (9) – 1132–1134. doi: 10.1097/CM9.0000000000000790.
21. Chen ZM, Fu JF, Shu Q, Chen YH, Hua CZ, Li FB, et al. /// Diagnosis and treatment recommendations for pediatric respiratory infection caused by the 2019 novel coronavirus. // World J. Pediatr. – 2020. – 16 (3). – 240–246. doi: 10.1007/s12519-020-00345-5.
22. Chih-Chia Lu, Mei-Yu Chen, Yuh-Lih Chang. /// Potential Therapeutic Agents Against COVID-19: What We Know So Far. // J. Chin. Med. Assoc. – 2020; Apr 21. – 10.1097/JCMA. 0000000000000318. doi: 10.1097/JCMA. 0000000000000318.
23. Иванов Д.О., Чернова Т.М., Павлова Е.Б., Тимченко В.Н., Баракина Е.В. /// Коронавирусная инфекция. // Педиатр. – 2020. – 11 (3). – 109–119.



# Применение препарата интерферон альфа-2b в комплексном лечении пациентов с COVID-19

**А.В. МОРДЫК**, д. м. н., профессор, заведующая кафедрой фтизиатрии, фтизиохирургии и инфекционных болезней ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России;

**О.Г. ИВАНОВА**, д. м. н., доцент кафедры фтизиатрии, фтизиохирургии и инфекционных болезней ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России;

**К.Ю. САМСОНОВ**, врач-терапевт, бюджетное учреждение здравоохранения Омской области «МСЧ-4»;

**С.В. СИТНИКОВА**, заместитель главного врача по медицинской части, бюджетное учреждение здравоохранения Омской области «Клинический противотуберкулезный диспансер №4»;

**Л.А. ЗЕНКОВА**, заведующая отделением пульмонологии, бюджетное учреждение здравоохранения Омской области «Городская клиническая больница №1».

В декабре 2019 года в городе Ухань (Китай) были зафиксированы случаи возникновения пневмонии, которые сопровождались развитием тяжелой дыхательной недостаточности; в течение короткого промежутка времени заболевание распространилось в другие провинции КНР, а затем – на другие континенты. 11 марта 2020 года Всемирная организация здравоохранения объявила о пандемии коронавирусной инфекции, вызванной вирусом SARS-CoV-2. Особенности течения новой коронавирусной инфекции являются тяжелая интоксикация, дыхательная недостаточность, тромбогеморрагические осложнения, развитие почечной, печеночной недостаточности [1–3].

В каждом случае выявления нового инфекционного заболевания принципы и схемы его лечения формируются в строго ограниченных временных рамках и параллельно проводится анализ их эффективности. В нескольких обзорах представлены результаты анализа 24 клинических исследований по препаратам, применяющимся в лечении COVID-19: иммуноглобулин человека, интерфероны, гидроксихлорохин, умифеновир, ремдесивир, фавипиравир, осельтамивир,

данопренир, ритонавир, дарунавир, лопинавир и другие [4, 5]. Первоначально комбинация гидроксихлорохин + азитромицин была отмечена как эффективная, однако в дальнейшем гидроксихлорохин был исключен из рекомендаций, так как доказательств его эффективности не получено [5]. В рекомендациях Национального института здоровья США (National Institutes of Health – NIH), выпущенных 21 апреля, гидроксихлорохин и хлорохин описаны как препараты, не показавшие свою эффективность в отношении COVID-19. Результаты клинических исследований по оценке эффективности использования ингаляционного интерферона α-2b [7], а также подкожного и внутримышечного введения интерферона α-2b [8] в комплексной терапии коронавирусной инфекции продемонстрировали сокращение сроков исчезновения клинических проявлений болезни и снижение смертности пациентов, получавших схему терапии с включением интерферона α-2b.

Следовательно, анализ эффективности новой схемы терапии коронавирусной инфекции COVID-19 с применением препаратов ВИФЕРОН® Суппозитории ректальные





(интерферон альфа-2b в комплексе с высокоактивными антиоксидантами) 3 000 000 МЕ и ВИФЕРОН® Гель для наружного и местного применения является актуальным.

**Цель исследования:** оценка эффективности и безопасности совместного применения препарата ВИФЕРОН® Суппозитории ректальные (интерферон альфа-2b в комплексе с высокоактивными антиоксидантами) 3 000 000 МЕ и Геля для наружного и местного применения (интерферон альфа-2b) 36 000 МЕ/г в комплексной терапии коронавирусной инфекции (COVID-19).

**Пациенты и методы.** В проспективное, сравнительное, контролируемое исследование были включены 140 пациентов с подтвержденным диагнозом «коронавирусная инфекция COVID-19», рандомизированных в две равные группы: **основная группа (ОГ) – 70 пациентов, получавших препараты ВИФЕРОН® Суппозитории ректальные (интерферон альфа-2b) и ВИФЕРОН® Гель для наружного и местного применения по схеме и стандартную терапию; группа сравнения (ГС) – 70 пациентов, получавших только стандартную терапию по схеме [1].** Рандомизация больных в группы осуществлялась после подписания пациентом информированного согласия на участие в исследовании и оценки соответствия критериям включения/невключения методом рандомизационных конвертов.

Критериями включения были наличие клинически и лабораторно подтвержденного диагноза «коронавирусная инфекция COVID-19» (молекулярно-генетическим методом – ПЦР и/или с помощью иммуноферментного анализа (ИФА); легкая, средне-тяжелая формы заболевания; обращение к врачу не позднее 48 часов с момента заболевания; отсутствие терапии препаратами группы цитокинов и их индукторов или других иммуномодулирующих препаратов в течение последних двух недель до начала исследования; наличие подписанного информированного согласия пациента на участие в исследовании; возраст от 18 до 65 лет.

Критериями не включения являлись наличие реакций гиперчувствительности, аллергических реакций в анамнезе к препарату интерферона α-2b или его компонентам или установленная аллергическая реакция в момент

первого введения исследуемого препарата; подозрение на начальные проявления заболевания, имеющего сходную с COVID-19 симптоматику (другие инфекционные заболевания, гриппоподобный синдром в дебюте системных заболеваний соединительной ткани, онкологической, гематологической и другой патологии); наличие сопутствующего заболевания, необходимость лечения которого может оказывать влияние на оценку результатов исследования (атопический дерматит среднетяжелой и тяжелой формы, хронические заболевания печени и почек, выраженные нарушения функции щитовидной железы и другие заболевания эндокринной системы (декомпенсированный сахарный диабет), тяжелых заболеваний системы кроветворения, эпилепсии и других заболеваний ЦНС), а также других заболеваний, которые не позволят пациенту участвовать в исследовании; возраст моложе 18 и старше 65 лет; тяжелая форма заболевания; нежелание пациента четко соблюдать назначения врача; применение препаратов группы цитокинов и их индукторов или других иммуномодулирующих препаратов в течение последних двух недель до начала исследования и необходимость их применения в период исследования; прием других лекарственных препаратов, которые, по мнению врача-исследователя, могут повлиять на ход и результаты клинического исследования; наличие ВИЧ-инфекции, сифилиса, гепатита В, С с выраженной клинико-лабораторной активностью; участие в другом клиническом исследовании одновременное или за три месяца до начала настоящего; другие тяжелые, декомпенсированные или нестабильные соматические заболевания, которые угрожают жизни пациента или ухудшают прогноз пациента, а также делают невозможным его участие в клиническом исследовании; беременность или период грудного вскармливания; прочие условия, которые, по мнению врача-исследователя, препятствуют включению пациента в исследование.

Исследование проводилось в рамках НИР «Изучение эффективности и безопасности препарата ВИФЕРОН® Суппозитории ректальные и ВИФЕРОН® Гель для наружного и местного применения (интерферон альфа-2b) в терапии коронавирусной инфекции (COVID-19) у взрослых», рег. № НИОКТР AAA-A20-120081190012-7 от 11.08.2020, в соответствии с этическими



принципами Хельсинской декларации ICH Harmonized Tripartite Guideline for GCP. Протокол исследования утвержден Локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «ОмГМУ» Минздрава России 13 июля 2020 года. Общая продолжительность исследования для каждого пациента составила не более 22 дней.

Исследование проводилось на базе бюджетных учреждений здравоохранения Омской области Медико-санитарная часть №4, Городская клиническая больница №11, Клинический противотуберкулезный диспансер №4.

В исследовании использовали методы диагностики: клинические – опрос (сбор жалоб, анамнеза болезни, анамнеза жизни), осмотр, пальпация, перкуссия, аускультация, подсчет ЧСС и ЧДД, измерение артериального давления, термометрия; эпидемиологические – установление контакта с больным коронавирусной инфекцией COVID-19; лабораторные – общий анализ крови, общий анализ мочи, биохимический анализ крови (С-реактивный белок, ЛДГ, ферритин), коагулограмма (Д-димер, фибриноген), интерлейкин-6; инструментальные – пульсоксиметрия, ЭКГ, УЗИ абдоминальное; рентгенологические – КТ органов грудной полости; молекулярно-генетические – ПЦР для определения вирусного антигена SARS-CoV-2 в образцах из носоглотки; иммуноферментный анализ – для определения антител (IgM, IgG) к SARS-CoV-2.

Все пациенты, включенные в исследование, получали стандартную терапию, в соответствии с современными методическими рекомендациями «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)», версия 6–9, утвержденными Министерством здравоохранения Российской Федерации [1].

Стандартная терапия включала: лопинавир/ритонавир (назначали 56 (80%) пациентам в ОГ и 67 (95,7%) в ГС, ТТФ=0,00134;  $p=0,004$ ), тоцилизумаб (получал 1 пациент в ОГ и 3 – в ГС), цефтриаксон, левофлоксацин (получали все пациенты ОГ и ГС). Дексаметазон был назначен 38 (54,3%) больных в ОГ и 37 (52,9%) в ГС ( $\chi^2=0,029$ ,  $p=0,866$ ), метилпреднизолон получал 1 пациент в ОГ. Гепарин в ОГ был назначен 68 (97,1%) больным, в ГС – 66 (94,3%) (ТТФ=0,681;  $p=0,677$ ); эмоксипарин получали 2 пациента в ОГ и 4 – в ГС.

## В течение всего наблюдения не было зарегистрировано нежелательных явлений, связанных с приемом препарата интерферона альфа-2b

Пациенты, рандомизированные в основную группу, кроме стандартной терапии коронавирусной инфекции, получали препарат ВИФЕРОН® Суппозитории ректальные (интерферон  $\alpha$ -2b в комплексе с витаминами Е и С) и ВИФЕРОН® Гель для наружного и местного применения по предложенной схеме.

ВИФЕРОН® (ООО «Ферон», Россия) – интерферон  $\alpha$ -2b человеческий рекомбинантный обладает выраженными иммуномодулирующими, противовирусными и антипролиферативными свойствами, подавляет репликацию РНК- и ДНК-содержащих вирусов. Комплексный состав препарата обуславливает ряд новых дополнительных эффектов: в присутствии антиоксидантов (токоферола ацетат и/или аскорбиновая кислота) возрастает специфическая противовирусная активность интерферона  $\alpha$ -2b человеческого рекомбинантного, усиливается его иммуномодулирующее действие на Т- и В-лимфоциты, повышается уровень секреторных иммуноглобулинов класса А, нормализуется уровень иммуноглобулина Е, происходит восстановление функционирования эндогенной системы интерферона  $\alpha$ -2b. Аскорбиновая кислота и альфа-токоферола ацетат, являясь высокоактивными антиоксидантами, обладают противовоспалительным, мембраностабилизирующим, а также регенерирующим свойствами [8].

Схема применения препарата **ВИФЕРОН®** Суппозитории ректальные (интерферон альфа-2b): 3 000 000 МЕ принимали по 1 суппозиторию

три раза в сутки через каждые 8 часов ректально в течение 14 дней. ВИФЕРОН® Гель для наружного и местного применения (интерферон альфа-2b) 36 000 МЕ/г 5 раз в сутки наносили на поверхность слизистой оболочки носовых ходов и дополнительно на поверхность небных миндалин в дозе полоски длиной не более 0,5 см (4000 МЕ) при помощи шпателя или ватного тампона в течение 14 дней.

Выбор препарата ВИФЕРОН® был продиктован тем, что основное действующее вещество препарата, интерферон альфа, обладает широким спектром противовирусной активности в отношении РНК-вирусов, стимулируя адаптивный иммунный ответ хозяина, а следовательно, может быть полезен при лечении COVID-19 как самостоятельно, так и в комбинации с другими противовирусными препаратами [9]. Mantlo E. и соавт. (2020) в эксперименте in vitro продемонстрировали, что вирус SARS-CoV-2 чувствителен к интерферону альфа, репликация вируса при этом ингибируется в концентрациях, которые клинически достижимы у пациентов [10]. При выборе схемы применения препарата и дозировок руководствовались рекомендациями по лечению ОРВИ, осложненных бактериальной инфекцией [8], а также имеющимися данными об эффективности и безопасности применения высоких доз интерферона альфа-2b (ректальные суппозитории) в комплексном лечении коронавирусной инфекции COVID-19 у беременных и кормящих женщин [11].

Оценка эффективности комплексного лечения пациентов в группах наблюдения предполагала анализ динамики клинических показателей заболевания (ЧДД, показатели сатурации, необходимость в дополнительном кислороде, гипертермия, АД, ЧСС, оценка AVPU), величину которых суммарно рассчитывали в баллах, согласно таблице физиологических параметров оценки состояния пациента COVID-19 (таблица 1); динамики исчезновения основных клинических проявлений COVID-19: интоксикационного, бронхолегочного синдрома и катаральных явлений; лабораторных показателей до и после лечения; скорости элиминации вирусного антигена SARS-CoV-2; а также изменений в легких на компьютерной томограмме (КТ) до и после лечения [12–14]. За улучшение принимали стойкое снижение общего

Таблица 1. Физиологические параметры оценки состояния пациента с COVID-19

| Клинический признак             | Степень выраженности                      | Баллы |
|---------------------------------|-------------------------------------------|-------|
| Частота дыхания                 | ≤8                                        | +3    |
|                                 | 9–11                                      | +1    |
|                                 | 12–20                                     | 0     |
|                                 | 21–24                                     | +2    |
|                                 | ≥25                                       | +3    |
| Сатурация                       | ≤91%                                      | +3    |
|                                 | 92–93%                                    | +2    |
|                                 | 94–95%                                    | +1    |
|                                 | ≥96%                                      | 0     |
| Дополнительный кислород         | Да                                        | +2    |
|                                 | Нет                                       | 0     |
| Температура тела                | ≤35 °C                                    | +3    |
|                                 | 35,1–36,0 °C                              | +1    |
|                                 | 36,1–38,0 °C                              | 0     |
|                                 | 38,1–39,0 °C                              | +1    |
|                                 | ≥39,1 °C                                  | +2    |
| Систолическое кровяное давление | <90                                       | +3    |
|                                 | 91–100                                    | +2    |
|                                 | 101–110                                   | +1    |
|                                 | 111–219                                   | 0     |
|                                 | ≥220                                      | +3    |
| Частота сердцебиения            | ≤40                                       | +3    |
|                                 | 41–50                                     | +1    |
|                                 | 51–90                                     | 0     |
|                                 | 91–110                                    | +1    |
|                                 | 111–130                                   | +2    |
|                                 | ≥131                                      | +3    |
| Оценка AVPU                     | A (сознание ясное, движения сохранены)    | 0     |
|                                 | V (реагирует на речевой раздражитель)     | +3    |
|                                 | P (реагирует на болевой раздражитель)     |       |
|                                 | U (невосприимчивость на все раздражители) |       |
| Общее количество баллов:        |                                           |       |



Таблица 2. Сопутствующие заболевания у пациентов в группах сравнения

| Показатели                                                           | Основная группа<br>n=70<br>абс. (%) | Группа сравнения<br>n=70<br>абс. (%) | $\chi^2$ | p     |
|----------------------------------------------------------------------|-------------------------------------|--------------------------------------|----------|-------|
| Сопутствующие заболевания всего                                      | 43 (61,4)                           | 35 (50)                              | 1,853    | 0,174 |
| Отягощенный аллергологический анамнез                                | 7 (10)                              | 3 (4,3)                              | 1,723    | 0,190 |
| Отдельные нозологические формы соматической и инфекционной патологии |                                     |                                      |          |       |
| Артериальная гипертензия                                             | 33 (47,1)                           | 29 (41,4)                            | 0,463    | 0,497 |
| ИБС (стенокардия напряжения ФК 1-2)                                  | 7 (10)                              | 4 (5,7)                              | 0,369*   | 0,530 |
| Хроническая железодефицитная анемия                                  | 2 (2,8)                             | 1 (1,4)                              | 0,622*   | 1,000 |
| ХОБЛ (Gold II, группа A)                                             | 2 (2,8)                             | 0                                    | -        | -     |
| Бронхиальная астма                                                   | 0                                   | 2 (2,8)                              | -        | -     |
| Туберкулез легких                                                    | 1 (1,4)                             | 4 (5,7)                              | 0,212*   | 0,363 |

\* ТТФ, нулевые частоты исключены из анализа.

балла, характеризующего общее состояние больного, положительную динамику исчезновения основных клинических проявлений COVID-19, скорость элиминации вирусного антигена SARS-CoV-2, положительную динамику лабораторных показателей и рентгенологических изменений в легких по данным компьютерной томограммы (КТ).

Оценка безопасности проводилась на основе анализа частоты развития нежелательных явлений (НЯ) у пациентов основной группы и группы сравнения, степени выраженности НЯ, причинно-следственной связи между развившимся НЯ и приемом препарата.

Полученную информацию заносили в информационную регистрационную карту. Статистическая обработка данных проводилась с использованием пакета программ

Таблица 3. Клинические проявления COVID-19 на момент начала исследования

| Показатели                                                                       | Основная группа<br>n=70<br>абс. (%) | Группа сравнения<br>n=70<br>абс. (%) | $\chi^2$ | p     |
|----------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------|--------------------------------------|----------|-------|
| Кашель                                                                           |                                     |                                      |          |       |
| Сухой слабый                                                                     | 36 (51,4)                           | 38 (54,3)                            | 0,115    | 0,735 |
| Сухой сильный                                                                    | 3 (4,3)                             | 3 (4,3)                              | 1,000*   | 0,677 |
| Продуктивный                                                                     | 28 (40)                             | 31 (44,3)                            | 0,264    | 0,608 |
| Другие проявления бронхолегочного синдрома и поражения верхних дыхательных путей |                                     |                                      |          |       |
| Одышка                                                                           | 54 (77,1)                           | 42 (60)                              | 4,773    | 0,029 |
| Насморк                                                                          | 23 (32,8)                           | 21 (30)                              | 0,133    | 0,716 |
| Заложенность носа                                                                | 18 (25,7)                           | 18 (25,7)                            | 0,000    | 1,000 |
| Нарушения обоняния                                                               | 33 (47,1)                           | 35 (50)                              | 0,144    | 0,736 |
| Боль в горле                                                                     | 5 (7,1)                             | 4 (5,7)                              | 0,119*   | 0,731 |
| Нарушения вкуса                                                                  | 11 (15,7)                           | 22 (31,4)                            | 4,798    | 0,029 |
| Инттоксикационный синдром                                                        |                                     |                                      |          |       |
| Головная боль                                                                    | 44 (62,8)                           | 34 (48,6)                            | 2,895    | 0,089 |
| Миалгия                                                                          | 58 (82,8)                           | 44 (62,8)                            | 7,079    | 0,008 |
| Слабость                                                                         | 70 (100)                            | 70 (100)                             | -        | -     |
| Нарушения сознания                                                               | 2 (2,8)                             | 2 (2,8)                              | 0,000*   | 1,000 |

\* ТТФ, нулевые частоты исключены из анализа.



Таблица 4. Динамика изменений в легочной ткани по результатам компьютерной томографии органов грудной полости у пациентов в группах наблюдения

| Объем поражения легочной ткани (%) | Основная группа<br>n=70 абс. (%) | Группа сравнения<br>n=70 абс. (%) | $\chi^2$ | P     |
|------------------------------------|----------------------------------|-----------------------------------|----------|-------|
| До начала лечения (визит 0)        |                                  |                                   |          |       |
| 1–25%                              | 16 (22,8)                        | 25 (35,7)                         | 2,794    | 0,095 |
| 26–50%                             | 41 (58,6)                        | 40 (53,1)                         | 0,029    | 0,865 |
| 51–75%                             | 13 (18,6)                        | 5 (7,1)                           | 0,075    | 0,044 |
| ≥ 76%                              | 0                                | 0                                 | –        | –     |
| На момент завершения терапии       |                                  |                                   |          |       |
| 1–25%                              | 36 (51,4)                        | 30 (44,1)                         | 0,739    | 0,391 |
| 26–50%                             | 33 (47,1)                        | 30 (42,6)                         | 0,282    | 0,596 |
| 51–75%                             | 1 (1,4)                          | 10 (13,3)                         | 0,008*   | 0,019 |
| ≥ 76%                              | 0                                | 0                                 | –        | –     |
| Положительная динамика             | 51 (72,8)                        | 44 (64,7)                         | 1,068    | 0,302 |

\* ТТФ.

STATISTICA 13.0. В анализе использовались методы описательной статистики (среднее M, стандартная ошибка среднего m, стандартное отклонение  $\sigma$ , медиана Me, 25 и 75% квантили). Уровень значимости различий величин сравниваемых групп при условии нормального распределения определяли с помощью t-критерия Стьюдента, при распределении, отличном от нормального, использовали критерий Манна – Уитни. Для анализа номинальных данных применяли точный тест Фишера (при количестве случаев менее 5),  $\chi^2$  Пирсона,  $\chi^2$  с поправкой Йейтса (при числе случаев менее 10 и более 5). Различия величин показателей считали статистически значимыми при  $p < 0,05$  [16–18].

Статистических различий по полу и возрасту выявлено не было: в ОГ были включены 32 (45,7%) мужчин и 38 (54,3%) женщин, средний возраст –  $52,31 \pm 1,203$  года; в ГС – 38 (54,3%) мужчин и 32 (45,7%) женщины ( $\chi^2 = 1,029$ ;  $p = 0,311$ ), средний возраст –  $49,49 \pm 1,214$  года

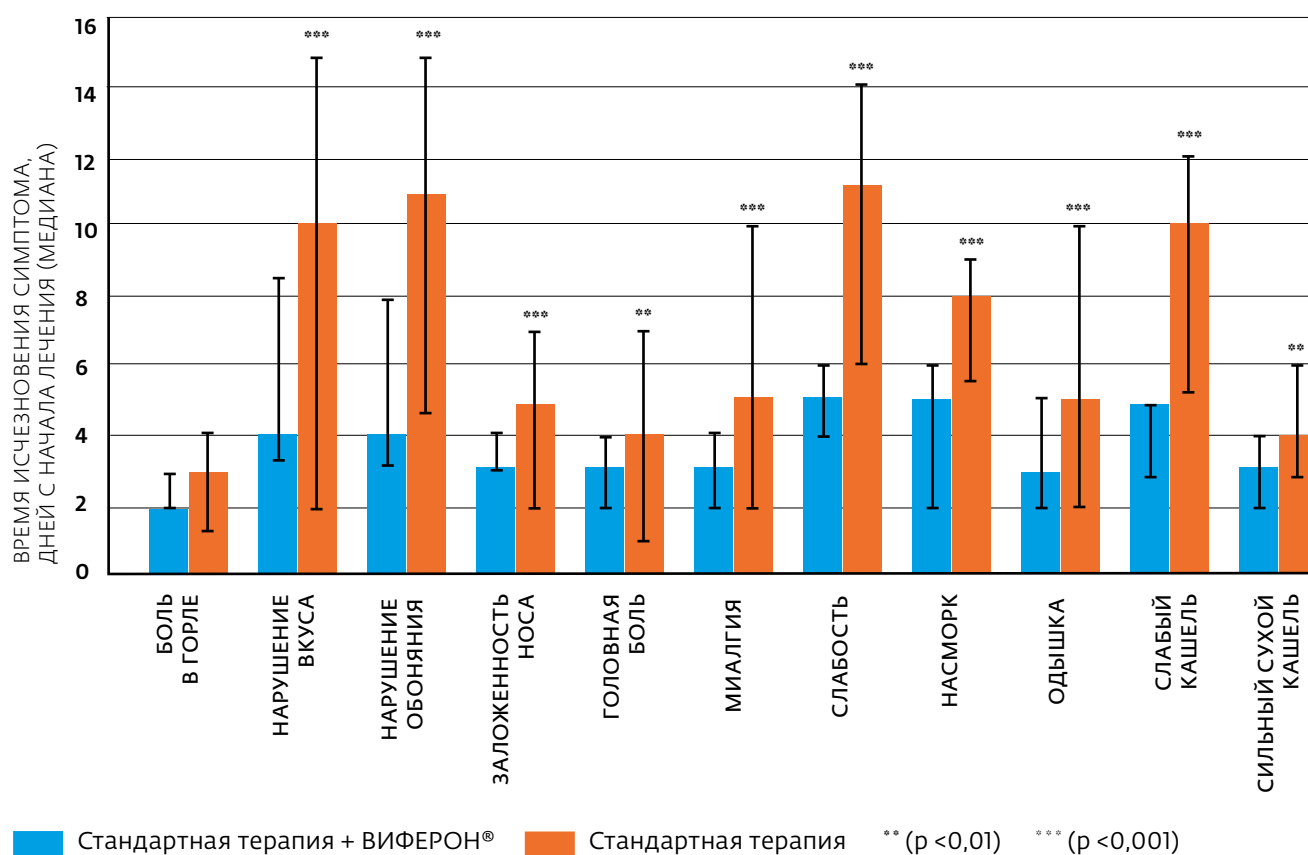
( $t = 1,65$ ;  $p = 0,101$ ). Контакт с больным коронавирусной инфекцией COVID-19 установлен у 18 (25,7%) больных ОГ и у 15 (21,4%) – в ГС ( $\chi^2 = 0,357$ ;  $p = 0,551$ ).

Частота и характер сопутствующей патологии у пациентов в группах сравнения отражены в таблице 2.

Как следует из данных, представленных в таблице 2, статистических различий величин удельного веса отдельных нозологических форм сопутствующей патологии у пациентов в группах наблюдения не выявлено. Аллергические реакции на отдельные лекарственные средства и пищевые продукты в анамнезе более чем в 2 раза чаще отмечали больные ОГ ( $p = 0,190$ ). Чаще всего у пациентов в группах исследования наблюдали артериальную гипертензию ( $p = 0,497$ ), ИБС (стенокардия напряжения, ФК 1–2) в ОГ выявляли на 4,3% чаще ( $p = 0,530$ ), регистрировали в 2 раза чаще железодефицитную



Рисунок 1. Сроки исчезновения клинических симптомов заболевания



анемию ( $p=1,000$ ). Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) (GOLD II, группа A, вне обострения) отмечена у 2 пациентов в ОГ, бронхиальная астма – в 2 случаях в ГС. Туберкулез легких выявлен у 1 больного в ОГ и у 4 – в ГС ( $p=0,363$ ).

Клинические проявления COVID-19 у пациентов в группах наблюдения отражены в таблице 3.

Как видно из данных, представленных в таблице 3, на момент включения в исследование выраженность большинства проявлений интоксикационного и бронхолегочного синдромов у пациентов в группах сравнения была почти одинаковой. В основной группе на 17,1% чаще регистрировали одышку ( $p=0,029$ ), нарушения вкуса – на 15,7% чаще – в ГС ( $p=0,029$ ).

ЧСС у пациентов в ОГ было равно  $95,31 \pm 1,68$ , в ГС, соответственно  $93,2 \pm 1,43$  уд./мин. ( $t=0,96$ ;  $p=0,341$ ). Статистически значимых различий величин ЧДД у больных в группах

наблюдения выявлено не было:  $19,22 \pm 0,23$  в ОГ против  $18,81 \pm 0,19$  ( $t=1,37$ ;  $p=0,171$ ). Средняя величина  $SpO_2$  у пациентов в ОГ составила  $94,7 \pm 0,53\%$ , в ГС –  $94,9 \pm 0,39\%$  ( $t=-0,188$ ;  $p=0,851$ ). Оксигенотерапия проводилась 18 (25,7%) больных в ОГ и 15 (21,4%) – в ГС ( $\chi^2=0,357$ ;  $p=0,551$ ). Нарушения сознания отмечены у 2 пациентов как в ОГ, так и в ГС. Среднее значение общего балла на момент включения в исследование в ОГ составило  $0,71 \pm 0,12$ , в ГС –  $0,82 \pm 0,16$  ( $t=0,55$ ;  $p=0,583$ ).

На момент начала исследования результаты ПЦР-определения вирусного антигена SARS-CoV-2 в образцах из носоглотки у всех пациентов ОГ и ГС были положительными.

Объем поражения легочной ткани по результатам компьютерной томографии органов грудной полости у пациентов в группах наблюдения на момент начала исследования представлен в таблице 4. Как видно из таблицы 4, у пациентов ОГ ограниченные процессы, с поражением 0–25% легочной ткани наблюдали на 12,9% реже ( $p=0,095$ ),

а распространенные (51–75%) – на 11,5% чаще (0,044).

Таким образом, пациенты в группах наблюдения были сопоставимы по полу, возрасту, характеру сопутствующей патологии и большинству клинических симптомов основного заболевания.

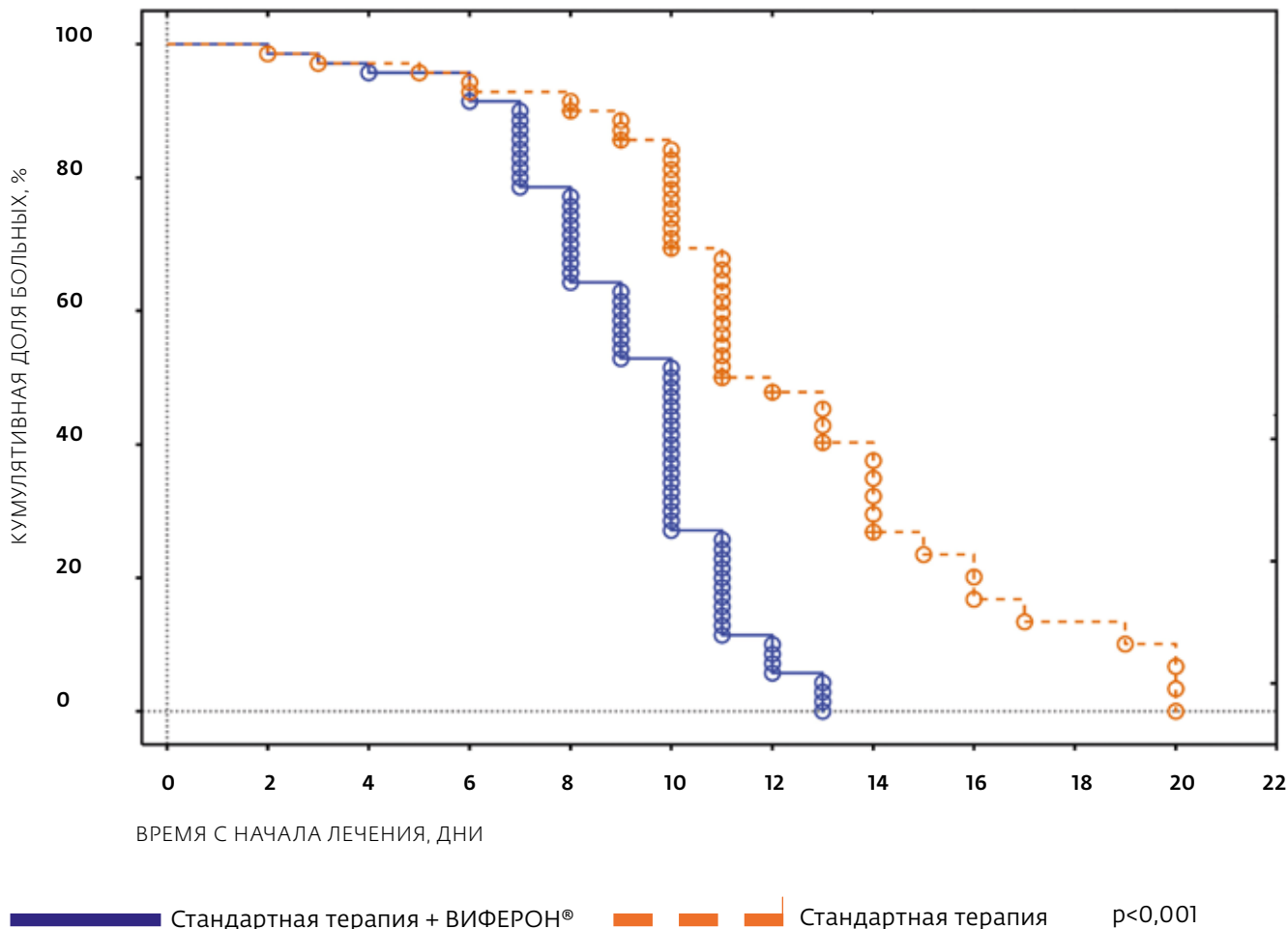
**Результаты исследования и их обсуждение.** Сроки исчезновения основных клинических проявлений COVID-19: интоксикационного, бронхолегочного синдрома и катаральных явлений представлены на рисунке 1.

Согласно данным, представленным на рисунке 1, у пациентов ОГ (стандартная терапия + ВИФЕРОН®) обратное развитие симптомов интоксикации происходило быстрее на 2–8 дней: головная боль и миалгия прекращались

к 3-му дню от начала лечения (в ГС – к 4-му и 5-му дню ( $p < 0,001$ ), слабость – к 5-му дню (в ГС – к 11-му дню ( $p < 0,001$ )). Кашель у пациентов основной группы исчезал к 5-му дню от начала лечения, в группе сравнения – на 10-й день стандартной терапии ( $p < 0,001$ ). Проявления ринита (насморк, заложенность носа) в ОГ регистрировали в течение 3 дней, в ГС – в течение 5–8 дней ( $p < 0,001$ ). Нарушения вкуса и обоняния пациенты ОГ переставали отмечать к 4-му дню от начала лечения, в ГС – к 10–11-му дню ( $p < 0,001$ ). Одышка в ОГ прекратилась к 3-му, в ГС – к 5-му дню от начала терапии ( $p < 0,001$ ).

Температура тела у пациентов ОГ нормализовалась ( $36,9 \pm 0,04$  °C) к 7-му дню от начала лечения, в ГС ( $36,05 \pm 0,74$ ) – к 8-му дню ( $t = 1,15$ ;  $p = 0,253$ ). Величина показателя общего балла физиологического состояния пациента

Рисунок 2. Сроки элиминации вируса SARS-CoV-2 (по результатам ПЦР в образцах из носоглотки)





*Таблица 5. Динамика изменений уровня антител к антигенам SARS-CoV-2, интерлейкина 6 (ИЛ-6), ферритина, ЛДГ у пациентов в группах наблюдения*

| Показатели        | Основная группа<br>n=70 M±m | Группа сравнения<br>n=70 M±m | t    | p       |
|-------------------|-----------------------------|------------------------------|------|---------|
| IgM1, ОЕ/мл       | 6,06±0,81                   | 4,25±0,67                    | 1,72 | 0,087   |
| IgM2, ОЕ/мл       | 2,98±0,29                   | 10,54±1,02                   | 7,13 | <0,0001 |
| IgG1, ОЕ/мл       | 3,00±0,32                   | 2,42±0,30                    | 1,32 | 0,188   |
| IgG2, ОЕ/мл       | 8,07±0,66                   | 5,16±0,28                    | 4,06 | 0,00008 |
| ИЛ-6, пг/мл       | 25,17±2,17                  | 26,33±4,53                   | 0,23 | 0,817   |
| 2ИЛ-6             | 6,47±0,72                   | 18,88±7,49                   | 1,64 | 0,104   |
| Ферритин-1, мкг/л | 457,53±57,47                | 572,2±63,75                  | 1,34 | 0,184   |
| Ферритин-2, мкг/л | 407,4±42,5                  | 564,05±58,41                 | 2,17 | 0,031   |
| ЛДГ-1, ед/л       | 244,29±11,18                | 273,41±13,5                  | 1,66 | 0,098   |
| ЛДГ-2, ед/л       | 233,85±12,65                | 264,51±16,49                 | 1,48 | 0,142   |
| СРБ1, г/л         | 44,9±3,06                   | 58,45±5,13                   | 2,28 | 0,024   |
| СРБ2, г/л         | 6,09±0,53                   | 28,53±3,63                   | 6,12 | <0,0001 |

с COVID-19 в ОГ стала равной нулю к 10-му дню наблюдения, в ГС – к 17-му дню.

Доля больных с величиной  $SpO_2$  не ниже 95% к 15-му дню наблюдения в ОГ составила 92,8% (65 больных), в ГС – 88,2% (60) (ТТФ=0,395;  $p=0,383$ ).

Согласно данным, представленным на рисунке 2, элиминация возбудителя у пациентов ОГ происходила на 7 дней быстрее (Me 9; Q25 1/Q75 13), чем в ГС (Me 10; Q25 1/Q75 17) (критерий Манна – Уитни,  $p<0,001$ ).

Динамика изменений уровня антител к антигенам SARS-CoV-2, интерлейкина 6 (ИЛ-6), ферритина, ЛДГ у пациентов в группах наблюдения представлена в таблице 5.

Как видно из данных, представленных в таблице 5, у больных в ОГ на момент начала исследования содержание IgM было выше на 29,8% ( $p=0,087$ ), IgG – на 19,3% ( $p=0,188$ ), чем в ГС. Уровень ИЛ-6 у пациентов ГС был

на 4,4% выше ( $p=0,817$ ), ЛДГ – на 10,5% выше ( $p=0,098$ ), как и содержание ферритина – на 20% ( $p=0,184$ ). Уровень СРБ у пациентов ГС был на 23,3% выше, чем в ОГ ( $p=0,024$ ). В динамике у пациентов ОГ уровень IgM был в 3,5 раза меньше, а уровень IgG – на 36% выше, чем в ГС. Содержание ИЛ-6 в ОГ было почти в 3 раза меньше ( $p=0,104$ ), чем в ГС, СРБ – в 4,6 раза меньше, чем в ГС. Уровень ЛДГ у пациентов ОГ был на 30,7% ниже ( $p=0,142$ ). **Полученные результаты свидетельствуют о более быстром обратном развитии воспалительных реакций и иммунокоррекции у пациентов, получавших комплексное лечение препаратом ВИФЕРОН® [8].**

Динамика показателей коагулограммы у пациентов в группах наблюдения представлена в таблице 6.

Как видно из данных, представленных в таблице 6, у пациентов в ОГ содержание D-димера было на 21,5% выше, чем в ГС ( $p=0,491$ ). Величины остальных показателей были



Таблица 6. Динамика показателей коагулограммы (D-димер, фибриноген, ПВ, АЧТВ) у пациентов в группах наблюдения

| Показатели                      | Основная группа<br>n=70 M±m | Группа сравне-<br>ния n=70 M±m | t    | p     |
|---------------------------------|-----------------------------|--------------------------------|------|-------|
| D-димер-1, нг/мл                | 521,15±122,87               | 408,99±106,58                  | 0,69 | 0,491 |
| D-димер-2, нг/мл                | 383,49±37,83                | 468,97±98,16                   | 0,81 | 0,417 |
| D-димер-3, нг/мл                | 230,29±17,89                | 432,02±68,18                   | 2,86 | 0,005 |
| АЧТВ-1, сек.                    | 28,99±0,63                  | 32,92±4,81                     | 0,81 | 0,419 |
| АЧТВ-2, сек.                    | 24,1±0,92                   | 29,36±2,1                      | 2,29 | 0,023 |
| Протромбиновое<br>время-1, сек. | 13,52±0,41                  | 13,71±0,56                     | 0,27 | 0,784 |
| Протромбиновое<br>время-2, сек. | 13,49±0,74                  | 14,01±0,40                     | 0,62 | 0,537 |
| Фибриноген-1, г/л               | 3,74±0,09                   | 4,12±0,11                      | 2,67 | 0,008 |
| Фибриноген-2, г/л               | 3,601±0,22                  | 4,036±0,33                     | 1,10 | 0,274 |
| МНО-1                           | 1,03±0,02                   | 1,03±0,04                      | 0,00 | 1,000 |
| МНО-2                           | 1,059±0,05                  | 1,037±0,04                     | 0,34 | 0,731 |

более выраженными в ГС: АЧТВ – на 11,9% больше ( $p=0,419$ ), протромбинового времени (ПВ) – на 1,4% ( $p=0,784$ ), фибриногена – на 9,2% больше ( $p=0,008$ ). Среднее значение МНО было практически одинаковым у пациентов обеих групп. В динамике на фоне лечения у пациентов в группах наблюдения отмечается тенденция к нормализации показателей коагулограммы, более отчетливо выраженная у пациентов ОГ с включением в терапию препарата ВИФЕРОН®. Так, содержание D-димера у пациентов ОГ к моменту завершения терапии уменьшилось на 55,8%, в ГС – на 7,9% (критерий Wilcoxon,  $p<0,001$ ). К 15-му дню наблюдения уровень D-димера у больных в ОГ был ниже величины показателя в ГС на 46,7% (критерий Стьюдента,  $p=0,005$ ) [19,20].

С учетом того, что статистически значимых различий величин удельного веса пациентов в группах наблюдения, получавших антикоагулянты (гепарин, эмоксипарин) не было, более выраженная динамика

восстановления функции свертывающей системы крови у больных ОГ может быть связана с ускоренными, по сравнению с пациентами ГС, процессами обратного развития воспалительной реакции на фоне приема препарата ВИФЕРОН®, обусловленными комплексным действием компонентов препарата – противовирусным (IFN  $\alpha$ ), а также противовоспалительным, антиоксидантным и регенерирующим (аскорбиновая кислота и  $\alpha$ -токоферол). В результате комплексного действия компонентов препарата опосредованно подавляется системное действие пептидных и контактных медиаторов, блокируется избыточное накопление тканевого тромбопластина и медиаторов воспаления в системном кровотоке, что способствует восстановлению функции свертывающей системы и нормализации показателей коагулограммы [8].

Динамика изменений в легочной ткани по результатам КТ органов грудной полости



у пациентов в группах наблюдения представлена в таблице 3.

Как следует из данных, представленных в таблице 3, к 15-му дню наблюдения положительная динамика изменений в легочной ткани (по результатам компьютерной томографии органов грудной полости) отмечена у 72,8% пациентов ОГ и 64,7% в ГС ( $p=0,302$ ). Статистически значимых различий удельного веса процессов с поражением 1–25 и 26–50% легочной ткани в группах наблюдения не выявлено. Следует отметить, что количество больных с распространенными процессами в легочной ткани (51–75%) к завершению курса лечения в ОГ составляло статистически значимо ниже: 1,4%, чем в ГС – 13,3% ( $p=0,019$ ).

Динамика изменений легочной ткани по результатам КТ в основной группе была более выраженной: положительная динамика регистрировалась на 8,1% чаще, распространенные процессы, с поражением 51–75% легочной ткани выявляли в ОГ на 11,9% реже ( $p=0,019$ ).

В течение всего периода наблюдения каких-либо нежелательных явлений, связанных с приемом препарата ИФН  $\alpha$ -2b (ВИФЕРОН®), зарегистрировано не было.

---

**Более быстрое  
обратное развитие  
воспаления  
и иммунокоррекция  
на фоне применения  
препарата ВИФЕРОН®  
объясняется противо-  
воспалительным  
и антиоксидантным  
эффектом его  
компонентов**

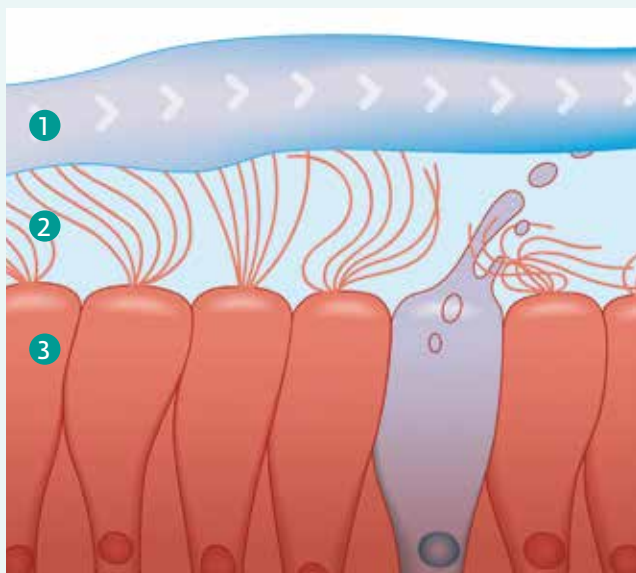
**Заключение.** Таким образом, на основании результатов, полученных в ходе исследования, было установлено, что в группе больных с коронавирусной инфекцией, получавших стандартную терапию в комплексе с препаратом ВИФЕРОН®, наблюдалась более быстрая динамика обратного развития клинических проявлений синдромов интоксикации, бронхолегочного и катарального, характерных для новой коронавирусной инфекции. Нормализация величины общего балла физиологического состояния пациента в основной группе происходила быстрее, чем в группе сравнения, на 7 дней. Элиминация вируса SARS-CoV-2 у пациентов основной группы происходила на 7 дней быстрее, чем в группе сравнения. После проведенного курса терапии препаратом ВИФЕРОН® уровень IgM был в 3,5 раза меньше, а уровень IgG – на 36% выше, чем в ГС, а содержание интерлейкина-6 в ОГ было почти в 3 раза меньше ( $p=0,104$ ), чем в ГС, СРБ – в 4,6 раза меньше, чем в ГС, что свидетельствует о сильном противовоспалительном действии исследуемого препарата. Доля лиц с нормализацией содержания D-димера в группе лиц, получавших ВИФЕРОН®, превышала таковую в группе сравнения на 42,7% ( $p<0,05$ ). Положительная динамика исчезновения клинических проявлений заболевания сопровождалась в основной группе более выраженными положительными изменениями на контрольных компьютерных томограммах: у пациентов, получавших ВИФЕРОН®, уменьшение объема инфильтрации в легких регистрировалась на 8,1% чаще, распространенные процессы с поражением 51–75% легочной ткани выявляли на 11,9% реже ( $p=0,019$ ), чем в группе сравнения. В течение всего периода наблюдения каких-либо нежелательных явлений, связанных с приемом препарата ИФН  $\alpha$ -2b (ВИФЕРОН® Суппозитории ректальные и Гель для наружного и местного применения), зарегистрировано не было. Полученные данные демонстрируют высокую эффективность лечения при включении препарата ИФН  $\alpha$ -2b (ВИФЕРОН®) и безопасность его применения в комбинации с препаратами других групп (симптоматические средства, антибиотики, антикоагулянты и др.), что дает возможность рекомендовать исследуемый препарат для включения в стандартные схемы лечения больных с новой коронавирусной инфекцией COVID-19.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Временные клинические рекомендации. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19) // Версия 9 (26.10.2020): М.; 235 с.
2. Tay MZ, Poh CHM, Rénia L, MacAry P A, Ng LFP /// The trinity of COVID-19: immunity, inflammation and intervention. *Nature Rev Immunol* // 2020; 19;6:1–12.
3. Seyed Hosseini E, Riahi Kashani N, Nikzad H, Azadbakht J, Hassani Bafrani H, Haddad Kashani H /// The novel coronavirus Disease-2019 (COVID-19): Mechanism of action, detection and recent therapeutic strategies. *Virology*. 2020 Dec;551:1–9. DOI: 10.1016/j.virol.2020.08.011
4. Colson P, Rolain JM, Lagier JC, Brouqui P, Raoult D /// Chloroquine and hydroxychloroquine as available weapons to fight COVID-19. *Int J Antimicrob Agents*. 2020 Apr;55(4):105932. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2020.105932
5. Cortegiani A, Ingoglia G, Ippolito M, Giarratano A, Einav S /// A systematic review on the efficacy and safety of chloroquine for the treatment of COVID-19. *J Crit Care*. 2020 Jun;57:279–283. DOI: 10.1016/j.jcrc.2020.03.005
6. Mary A, Hénaut L, Macq PY, Badoux L, Cappe A, Porée T, et al. /// Rationale for COVID-19 Treatment by Nebulized Interferon- $\beta$ -1b-Literature Review and Personal Preliminary Experience. *Front Pharmacol*. 2020 Nov 30;11:592543. DOI: 10.3389/fphar.2020.592543
7. Pereda R, González D, Rivero HB, Rivero JC, Pérez A, Lopez LDR, et al. /// Therapeutic Effectiveness of Interferon Alpha 2b Treatment for COVID-19 Patient Recovery. *J Interferon Cytokine Res*. 2020 Dec;40(12):578–588. DOI: 10.1089/jir.2020.0188
8. Регистр лекарственных средств России: РЛС Энциклопедия лекарств. Вып. 25. М: ВЕДАНТА; 2017.
9. Favilli A, Mattei Gentili M, Raspa F, Giardina I, Parazzini F, Vitagliano A, Borisova AV, Gerli S /// Effectiveness and safety of available treatments for COVID-19 during pregnancy: a critical review. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2020 Jun 7:1–14. DOI: 10.1080/14767058.2020.1774875
10. Mantlo E, Bukreyeva N, Maruyama J, Paessler S, Huang C /// Antiviral activities of type I interferons to SARS-CoV-2 infection. *Antiviral Res*. 2020 Jul;179:104811. DOI: 10.1016/j.antiviral.2020.104811
11. Мордык А.В., Пузырева Л.В., Самсонов К.Ю., Багишева Н.В. /// Амбулаторные подходы к лечению новой коронавирусной инфекции у беременных и кормящих женщин. *Лечащий врач*. 2020;8:71–76. DOI: 10.26.295/OS.2020.35.14.012
12. Назаренко Г.И., Кишкун А.А. /// Клиническая оценка результатов лабораторных исследований. М.: Медицина; 2000.
13. McGonagle D, Sharif K, O'Regan A, Bridgewood C. /// The Role of Cytokines including Interleukin-6 in COVID-19 induced Pneumonia and Macrophage Activation Syndrome-Like Disease. *Autoimmun Rev*. 2020 Jun;19(6):102537. DOI: 10.1016/j.autrev.2020.102537
14. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. /// Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020 Feb 15; 395(10223):497–506. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5
15. Ruan Q, Yang K, Wang W, Jiang L, Song J. /// Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China. *Intensive Care Med*. 2020 May;46(5):846–848. DOI: 10.1007/s00134-020-05991-x
16. Гудина Ж.В., Жернакова Г.Н., Толькова Е.И. /// Дружелюбная статистика: статистический анализ медицинских баз данных, пошаговые инструкции. Выпуск 1. Омск: Изд-во ОмГМА; 2014.
17. Мамаев А.Н. /// Основы медицинской статистики. М.: Практическая медицина; 2011.
18. Халафян А.А. /// STATISTICA 6. Статистический анализ данных. 3-е изд. Учебник, М.: Бином-Пресс; 2007.
19. Пасько В.Г., Кутепов Д.Е., Гаврилов С.В., Глухова С.И., Устименко А.В., Журавлев С.В. и др. /// Анализ эффективности лечения больных с новой коронавирусной инфекцией COVID-19. *Лечение и профилактика*. 2020;10(3):5–10.
20. Воробьев П.А., Момот А.П., Краснова Л.С., Воробьев А.П., Талипов А.К. /// Патогенез, диагностика, профилактика и лечение синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови при инфекции COVID-19 // *Терапевтический архив* 2020;92(11):51–56. DOI: 10.26442/00403660.2020.11.000887



## Вспоминаем физиологию: строение слизистой оболочки полости носа



### Две фракции муконазального секрета (слизи) – гель и золь

В норме слизь состоит из двух фракций: гелевой и золевой. Золевая фракция обеспечивает движение ресничек, а гелевая отвечает за захват микро-частиц из воздуха (механический барьер).

**NB!** Гелевая фракция в тысячи раз более вязкая, чем золевая, но это не влияет на движение ресничек!

- 1 Гелевая фракция слизи
- 2 Золевая фракция слизи
- 3 Реснитчатый эпителий

Объем  
слизи – около  
**100 мл/сут.**



Вязкость  
золя –  
 **$1,17 \pm 0,1$  сСт**



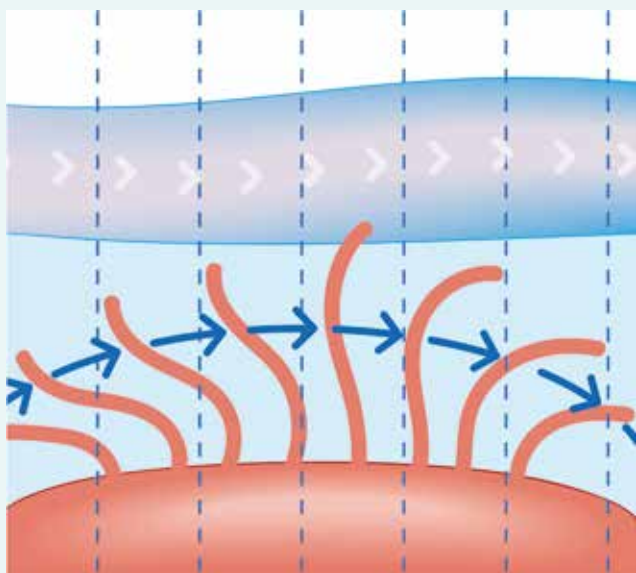
Частота  
мерцаний  
ресничек –  
**6–14 в мин.**



pH слизи –  
 **$7,4 \pm 0,3$**



Скорость  
движения  
слизи –  
**4–20 мм/мин.**



### Физиология реснитчатого эпителия

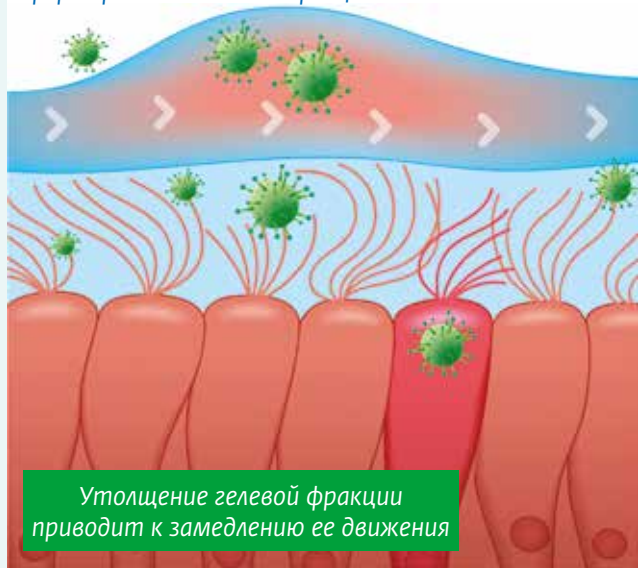
Реснички касаются гелевой фракции слизи, на которую садятся частицы пыли и различные микроорганизмы, и продвигают ее в сторону «выхода», только находясь в вертикальном положении. Для совершения полного цикла движения необходим достаточный уровень золевой фракции.

**NB!** Сосудосуживающие компоненты некоторых лекарственных препаратов могут уменьшать объем золевой фракции, нарушая нормальную физиологию реснитчатого эпителия.



## Патофизиология при насморке

Накопление слизи в носу,  
формирование очага инфекции



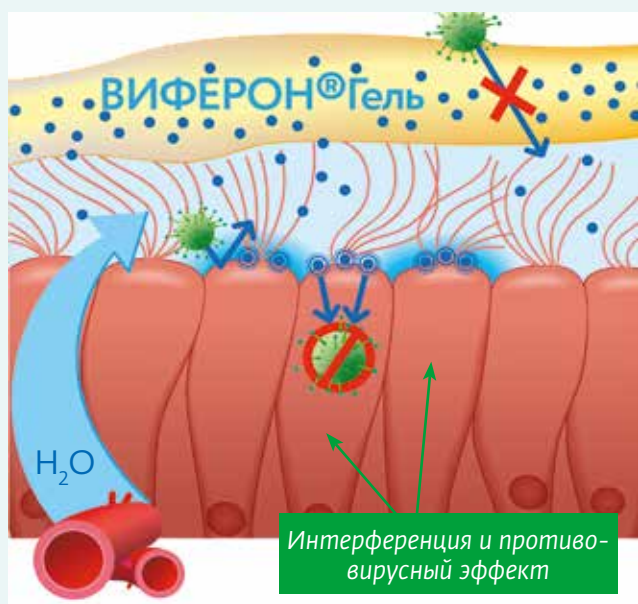
Под действием патогенных микроорганизмов (вирусов и бактерий) гелевая фракция слизи становится более вязкой, происходит ее утолщение, нарушается мукоцилиарный клиренс. В качестве защитной реакции организм старается избавиться от содержимого (экссудата, выделений) из носа.

Форсированная элиминация  
содержимого носа



**NB!** Временное отсутствие гелевой фракции, вызванное форсированным высмаркиванием и нарушением работы бокаловидных клеток (проникновение вирусов замедляет продукцию слизи), приводит к уязвимости эпителия перед инфекционными агентами.

## Преимущества гелевой формы



Гель как лекарственная форма **имеет ряд преимуществ по сравнению с раствором:**

- помогает сформировать механический барьер, заменяя временное отсутствие естественной гелевой фракции слизи, в то время как раствор может смывать ее остатки с поверхности слизистой оболочки;
- обладает пролонгированным действием – интерферон без труда высвобождается из лекарственной основы и начинает действовать, а растворы



быстро «проскакивают» в глотку (недостаточное для действия интерферона время экспозиции);

- не содержит сосудосуживающих компонентов (не приводит к вазоконстрикции) – объем зольной фракции достаточен для обеспечения нормального движения ресничек.

**NB!** Гель не изменяет нормальный мукоцилиарный клиренс слизистой оболочки респираторного тракта и обеспечивает пролонгированное действие интерферона.





## Мифы развенчаны: как интерферон влияет на проникновение SARS-CoV-2 в клетки

Несмотря на то что за год пандемии вышло множество исследований, подтверждающих эффективность интерферона альфа при COVID-19 и демонстрирующих целесообразность его включения в терапию, по-прежнему остаются скептики, считающие, что использование интерферона может усугубить течение заболевания.

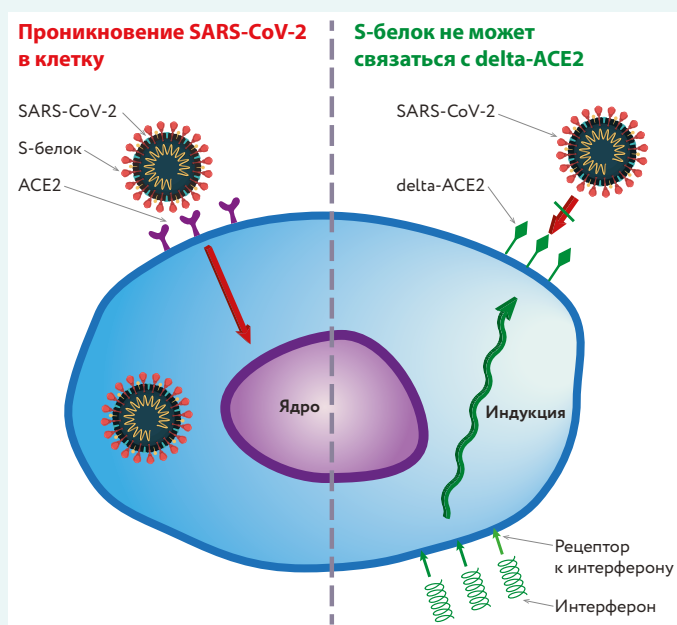
На заре пандемии COVID-19 некоторые ученые и медики поддерживали гипотезу о том, что ACE2 относится к интерферон-индуцированным рецепторам и, соответственно, усиление экспрессии этой молекулы на поверхности клеток-мишеней могло приводить к повышению восприимчивости к COVID-19, а также негативно отражаться на его исходах.

Через год, после проведения ряда клинических исследований специалистами разных стран, было доказано, что эта гипотеза является неверной. В авторитетном журнале *Nature genetics* были опубликованы результаты исследования, проведенного группой американских, немецких, канадских ученых\*. Они показали, что интерфероны стимулируют экспрессию не классического ACE2, а его укороченной формы **delta-ACE2 (dACE2)**.

dACE2 недостает 356 N-концевых аминокислот, поэтому он не способен связывать спайковый белок SARS-CoV-2 и, соответственно, не может способствовать проникновению вируса в клетки.

Авторы исследования пришли к выводу, что применение даже высоких концентраций интерферона не влияет на проникновение SARS-CoV-2 в клетки.

### Индукция delta-ACE2 под действием интерферона



Стимулированный интерфероном укороченный рецептор dACE2 на мембране эпителиальных клеток не способен к взаимодействию с S-белком нового коронавируса SARS-CoV-2.

\* Onabajo O.O. et al. /// Interferons and viruses induce a novel truncated ACE2 isoform and not the full-length SARS-CoV-2 receptor // *Nature genetics*. – 2020. – 52 (12). – 1283–1293.

# Интерфероны в борьбе с пандемией

ЕЩЕ НЕДАВНО ВО ВСЕМ МИРЕ СПОРИЛИ, СТОИТ ЛИ ОЖИДАТЬ ВТОРОЙ ВОЛНЫ ПАНДЕМИИ, А СЕГОДНЯ ВСЕМ ОЧЕВИДНО, ЧТО COVID-19 С НАМИ НАДОЛГО: ВСЕ БОЛЬШЕ ЗАБОЛЕВШИХ, НОВЫХ ШТАММОВ ВИРУСА И ОСЛОЖНЕНИЙ ПОСЛЕ ПЕРЕНЕСЕННОЙ ИНФЕКЦИИ. О РОЛИ ПРЕПАРАТОВ ИНТЕРФЕРОНА, КОТОРЫЕ В ПЕРИОД ПАНДЕМИИ ВЫЗЫВАЮТ ОГРОМНЫЙ ИНТЕРЕС МЕДИЦИНСКОЙ И НАУЧНОЙ ОБЩЕСТВЕННОСТИ, РАССКАЗЫВАЕТ **АЛЕКСАНДР ВИКТОРОВИЧ КАРАУЛОВ**, ДОКТОР МЕДИЦИНСКИХ НАУК, АКАДЕМИК РАН, ЗАВЕДУЮЩИЙ КАФЕДРОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ИММУНОЛОГИИ И АЛЛЕРГОЛОГИИ, ЗАВЕДУЮЩИЙ ЛАБОРАТОРИЕЙ ИММУНОПАТОЛОГИИ ФГАОУ ВО «ПЕРВЫЙ МГМУ ИМ. И.М. СЕЧЕНОВА».



**Вакцинация – один из основных способов профилактики инфекции. Как организм реагирует на введение вакцины и можно ли подготовиться к вакцинации?**

В принципе всем понятно, для чего нужна вакцинация: для формирования в организме человека качественного поствакцинального иммунитета. Фактически с помощью вакцины мы тренируем нашу иммунную систему для будущей встречи с возбудителем. Это абсолютно необходимая процедура для защиты организма. Ученые подчеркивают, что примерно 3% населения переносят COVID-19 тяжело, у 0,3% возможно жизненно угрожающее течение заболевания. Причем, если раньше, во время первой и второй волны пандемии, мы видели, что тяжелое течение чаще встречалось у пожилых лиц, пациентов с сопутствующими заболеваниями, такими как сахарный диабет, ожирение,

сердечно-сосудистая патология, онкологические заболевания, то сейчас большинство жизнеугрожающих состояний приходится на пациентов в возрасте от 40 до 60 лет. Только у 50% тех, кто перенес COVID-19, сформировались вируснейтрализующие антитела.

Вакцинация защищает от инфицирования, а если вакцинированный все же заболевает, инфекция протекает в легкой форме. Однако поствакцинальный иммунитет у разных групп людей формируется неодинаково. Известно, что в пожилом возрасте его формирование замедлено, а, например, у пациентов с первичными иммунодефицитами вакцинация почти всегда является проблемой. То же самое можно сказать и о пациентах со вторичными иммунодефицитами, которые часто связаны с перенесенными или сопутствующими инфекциями, хроническими заболеваниями, состоянием



стресса, недостаточностью питания и другими причинами.

Нарушения иммунной регуляции часто возникают у пациентов с различными факторами, несовместимыми со здоровым образом жизни: курение, алкоголь, недосыпание, повышенная спортивная нагрузка или, наоборот, гиподинамия, токсикологические проблемы, негативное воздействие окружающей среды, недостаточность солнечного света и витаминов группы D. И, безусловно, если нарушения в системе иммунитета существуют, перед (а иногда и после) вакцинацией мы должны проводить иммунокорректирующую терапию: привести показатели иммунитета к норме, чтобы обеспечить нормальное формирование поствакцинального иммунитета. Для этих целей мы можем использовать препараты на основе интерферона.

Особенно такая подготовка актуальна для пожилых лиц. Известно, что с возрастом продукция интерферона снижается. Это еще в 80-х годах прошлого века подтвердили ученые Национального исследовательского центра эпидемиологии и микробиологии имени Н.Ф. Гамалеи.

**От чего зависит уровень выработки антител, как применение интерферона может усиливать действие вакцины?**

Мы знаем, что интерфероны оказывают противовирусное и иммуномодулирующее действие. Сам термин «иммуномодулятор» происходит от слова «адъювант» – усилитель иммунитета. А что такое адъювант? Это вещество, способствующее активации иммунитета и в первую очередь его В-клеточного звена. Адъювантные свойства интерферона связаны с усилением экспрессии антигенов главного комплекса гистосовместимости первого класса на поверхности тех клеток, которые являются индукторами последующей адаптивной реакции. То есть речь идет о дендритных клетках, моноцитах и макрофагах. Интерферон альфа индуцирует и продукцию ряда важных цитокинов, в частности интерлейкина-15, а это ведет к восстановлению баланса Т-хелперов 1-го и 2-го типа. В общем, интерферон альфа относится к регуляторным цитокинам, и, безусловно, можно говорить о его адъювантных свойствах.

## Интерферон традиционно применяли против «обычных» типов коронавирусной инфекции, в период текущей пандемии доказана эффективность интерферона $\alpha$ -2b в лечении больных COVID-19

Адъювантные свойства интерферона могут способствовать формированию специфического качественного иммунного ответа. Применять препарат можно до вакцинации, спустя несколько часов или на следующий день после введения вакцины, но нужно понимать, что это процесс длительный и потребует нескольких дней. Я бы рекомендовал, допустим, с учетом того клинического опыта, который уже накоплен, ректальную форму ВИФЕРОН® 5 дней до вакцинации или 5 дней после. Это может усиливать формирование иммунного ответа и препятствовать возможности заражения пациента, пока адекватный иммунитет еще не выработан.

**Влияет ли вакцинальный процесс на уязвимость перед другими заболеваниями, не станет ли прививка и случайная вирусная инфекция двойной нагрузкой для организма?**

Этот вопрос постоянно в фокусе нашего внимания. Помимо COVID-19 по-прежнему регистрируются риновирусная инфекция, другие виды вирусных и бактериальных инфекций. Конечно, на первый план в этом вопросе выходит неспецифическая профилактика, напрямую связанная с состоянием мукозального иммунитета. И здесь как нельзя лучше подойдут те же пре-

параты на основе интерферона, но уже в виде мази и геля.

**В каких случаях помимо вакцинации можно использовать препараты интерферона во время эпидемии COVID-19?**

Прежде всего актуальна неспецифическая профилактика гелем, о которой я уже упоминал. По сути, это самое первое универсальное средство профилактики, эффективность которого доказана во многих исследованиях в разных регионах. Востребована также профилактика интерфероном в виде суппозитория при наличии сопутствующих заболеваний, а также в случае проживания с больным новой коронавирусной инфекцией.

И, конечно, интерферон применяется для лечения. Коронавирусы SARS-CoV-1 и SARS-CoV-2 уклоняются от механизма врожденного иммунитета и сами могут вызывать блокировку синтеза интерферонов. Нарушение регуляции системы интерферона – ключевая детерминанта патогенеза заболевания. Именно этот фактор ассоциирован с тяжестью клинических проявлений заболевания. Доказано, что недостаток интерферона альфа является причиной тяжелого течения COVID-19.

Еще в прежние годы интерферон использовали против обычных коронавирусов. Первые мо-

---

**В качестве подготовки к вакцинации, а также в течение формирования поствакцинального иммунитета мы рекомендуем лекарственные формы интерферона  $\alpha$ -2b с антиоксидантами**



Yuganov Konstantin/Shutterstock/FOTODOM

нографии об интерфероне опубликовали Валентин Соловьев и Тагир Бектимиров, Феликс Ершов и Александр Новохатский. Согласно исследованиям российских, китайских, кубинских ученых, рекомбинантный интерферон альфа-2b имеет доказанную противовирусную активность у взрослых и детей, активирует врожденный иммунитет, особенно в раннем периоде заболевания.

Сегодня доказана терапевтическая эффективность интерферона альфа-2b в лечении COVID-19. Существуют четкие данные о снижении активности вируса в несколько раз. Даже при высокой концентрации вируса мы можем полностью подавить развитие инфекции. Эти данные получены в отделе вирусологии им. А.А. Смородинцева Института экспериментальной медицины. Исследования проводились на основе применения интерферона альфа-2b с антиоксидантами, а именно конкретно препарата ВИФЕРОН® в форме суппозитория, мази и геля.

На настоящий момент уже опубликованы результаты исследований, целью которых было определение безопасности и эффективности применения препарата ВИФЕРОН® для лечения COVID-19 у детей и взрослых, в том числе беременных женщин. Все исследования показывают хорошую переносимость препарата, укороче-



ние сроков исчезновения основных клинических симптомов заболевания, а также сокращение периода вирусемии. Исследования, подтверждающие активность и высокий профиль безопасности препарата ВИФЕРОН®, проводились в Центральном научно-исследовательском институте эпидемиологии Роспотребнадзора, Красноярском государственном медицинском университете им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого, Омском государственном медицинском университете.

Хотел бы еще раз обратить внимание на важность применения именно ректальной формы интерферона. Сегодня мы столкнулись с огромным количеством нейродегенеративных осложнений COVID-19. Вирус легко проникает в органы центральной нервной системы, вызывая в них необратимые последствия. Благодаря ректальному введению интерферона, используя лимфатические пути, также способен проникать в спинномозговую жидкость, препятствуя развитию опасных осложнений.

Также нужно уточнить, что на начальных стадиях заболевания правило «чем раньше, тем лучше» действительно работает. Раннее начало терапии интерфероном статистически достоверно снижает показатель летальности и демонстрирует лучшие результаты терапии. Это подтвердили исследования наших китайских коллег, показавшие, что если исходный уровень интерферона альфа возрастает, допустим, благодаря терапии, то, как правило, нас ждет благоприятный исход заболевания.

**Сегодня очень актуальна проблема реабилитации пациентов после коронавирусной инфекции. Могут ли препараты интерферона способствовать восстановлению организма?**

Сейчас мы постоянно участвуем в симпозиумах, посвященных постковидному синдрому и реабилитации после COVID-19. Мы видим у таких пациентов не только выраженную иммуносупрессию, но и самые разные проблемы в течение длительного времени. И здесь прежде всего суппозитории могли бы замещать недостаток эндогенного интерферона. Это оказывает положительное влияние на обмен дофамина, может улучшить настроение, снять чувство подавленности и тревоги. К сожалению, иммуно-

компрометированным постковидным больным угрожает разнообразная патогенная флора, бактериальная или грибковая, а также вирусная инфекция. Поэтому для профилактики таким лицам мы также рекомендуем гели и мази на основе интерферона, которые важны для

---

## Благодаря ректальному введению интерферона, используя лимфатические пути, также способен проникать в спинномозговую жидкость, препятствуя развитию опасных осложнений

длительного применения не только в стационарах, но и на этапах реабилитации, в ходе амбулаторного и санаторно-восстановительного лечения.

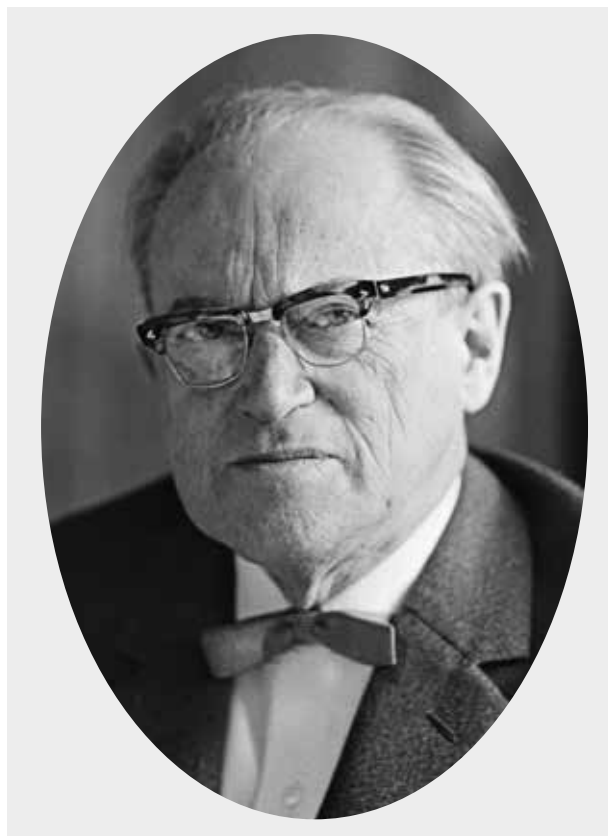
Сегодня интерферон является важной составляющей профилактики, лечения и восстановительного этапа после COVID-19. Мы столкнулись с мультифакториальным заболеванием, которое сопровождается поражением многих органов, не только респираторной системы, но и желудочно-кишечного тракта и нервной системы. При этом не надо забывать об органах репродукции у мужчин и женщин, о распространенной почечной недостаточности. COVID-19 – это еще и заболевание, которое приводит к множественным нарушениям иммунной системы. И использование физиологической цитокинотерапии в виде щадящих лекарственных форм интерферона – важнейшая составляющая комплексной иммунной реабилитации и коррекции множественных нарушений.



# Лев Зильбер: бороться и искать, найти и не сдаваться!

МАРИНА ИЗВАРИНА

РАСЦВЕТ ЖИЗНИ ВЫДАЮЩЕГОСЯ СОВЕТСКОГО ИММУНОЛОГА И ВИРУСОЛОГА ЛЬВА АЛЕКСАНДРОВИЧА ЗИЛЬБЕРА ПРИШЕЛСЯ НА ТЯЖЕЛЫЕ ВРЕМЕНА В ИСТОРИИ РОССИИ. НО ТАЛАНТ, СИЛА ДУХА И СТРЕМЛЕНИЕ К ИСТИНЕ ПОМОГЛИ УЧЕНОМУ ПРЕОДОЛЕТЬ ТЯГОТЫ РЕВОЛЮЦИЙ, ДВУХ МИРОВЫХ ВОЙН, СТАЛИНСКИХ ЛАГЕРЕЙ И ОСТАВИТЬ НАСЛЕДИЕ, КОТОРОЕ И СЕГОДНЯ ПОМОГАЕТ НАМ БОРЬТЬСЯ С САМЫМИ ОПАСНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ.



Олег Кузьмин/ТАСС

## РОДОМ ИЗ ДЕТСТВА

Лев Зильбер родился 27 марта 1894 года в Новгородской губернии в семье полкового капельмейстера Абея Зильбера и пианистки Ханы Гиршевы (Анны Григорьевны) Дессон. Всего же у Абея и Ханы было шестеро детей. Они росли в атмосфере любви и дружбы, которая помогла раскрыть их таланты. Один брат Льва, Александр, стал композитором (Александр Ручьев), а другой, Вениамин, писал под псевдонимом Каверин. Это его перу принадлежат знаменитые романы «Два капитана» и «Открытая книга», ставшие любимыми произведениями многих поколений взрослых и детей. Медицину

в качестве профессии выбрали Давид Зильбер, который стал военным врачом, и Лев.

В 1912 году Лев Зильбер окончил с серебряной медалью Псковскую первую мужскую казенную гимназию и поступил на отделение естествознания физико-математического факультета Санкт-Петербургского университета. Спустя три года он начал посещать занятия еще и на медицинском факультете – разрешение одновременно учиться на двух отделениях талантливый студент получил у министра просвещения Павла Игнатьева.



В 1919 году, сразу же по окончании университета, молодой врач Лев Зильбер идет добровольцем на фронт бороться с эпидемией сыпного тифа. На его долю выпали и тяжелые будни фронтowego доктора, и плен у белых. Сохранилась история, как, будучи в плену, Лев Александрович спас от верной гибели двух красноармейцев, сделав им подложные документы и скрыв в санитарном поезде, а потом организовав побег. Тогда удалось сбежать из плена и самому Льву Зильберу. В 1921 году он демобилизовался и поступил на должность заведующего в Коломенскую окружную химико-бактериологическую лабораторию при фронтовом госпитале. Там и начался его большой научный путь.

### МИКРОБИОЛОГИЯ – НАУКА БУДУЩЕГО

Первым успехом молодого ученого стало создание сыворотки, которая помогала облегчить течение сыпного тифа. Работая над научной работой «Аутосеротерапия сыпного тифа», Лев Зильбер знакомится с микробиологом и иммунологом профессором В.А. Барыкиным, который, оценив талант молодого ученого, предложил ему место в собственной лаборатории. Лев Александрович принял предложение, начав работать в лаборатории В.А. Барыкина в Институте микробиологии Наркомздрава в Москве.

В 1928 году Лев Зильбер женился на Зинаиде Ермольевой, будущей создательнице «советского»

---

Лев Зильбер и Зинаида Ермольева стали прообразами главных героев трилогии Валентина Каверина «Открытая книга» – ученых, которые сделали открытия, спасшие жизни множества людей

пенициллина. Вениамин Каверин писал, что этот брак – «...событие неравнозначное для молодых супругов, поскольку привязанность Льва продолжалась пять-шесть лет, а Зина... полюбила его на всю жизнь и во имя этого чувства десятилетиями приносила ему бесчисленные жертвы». И действительно, основное место в жизни Льва Зильбера всегда принадлежало науке.

Самыми интересными работами ученого того времени были исследования по наследственной трансформации вульгарного протей в организме сыпнотифозной морской свинки и монография «Иммунитет», вышедшая в 1928 году. В ней были собраны и проанализированы все аргументы против мнения о строгой специфичности явлений иммунитета и дан анализ этого процесса.

В 1929 году Лев Зильбер, уже будучи опытным иммунологом и микробиологом, принимает предложение занять должность директора Азербайджанского института микробиологии и заведующего кафедрой микробиологии медицинского института в Баку. Отправился туда Лев Александрович один, без жены. К этому моменту в их отношениях уже пролегла глубокая трещина.

### ЧУМА АТАКУЕТ

В первые месяцы работы в Баку Льву Александровичу пришлось столкнуться с серьезным вызовом: зимой 1930 года в городке Гадрут, что в Нагорном Карабахе, началась эпидемия чумы. Вся гадрутская больница оказалась очагом инфекции. Нарком здравоохранения Азербайджана отправил Льва Зильбера в эпицентр эпидемии.

Ученому предстояло прежде всего доказать, что эпидемия была вызвана действительно чумной бациллой. Выделив культуру из посевов легких свиней, зараженных материалом из трупов жертв, ученый убедился в верности диагноза: это действительно была вспышка чумы. Но локализовать ее было непросто.

«Чума была легочная, форма инфекции – капельная, ее можно ликвидировать сразу, нужно только прервать контакт больного со здоровыми и изолировать тех, кто уже был в контакте. Все это было быстро сделано... Однако возникли второй и третий очаги», – писал Лев Александрович в воспоминаниях. Странно было и то, что люди умирали целыми семьями, причем погибали родственники и из других селений, не общавшиеся друг с другом.



*Лев Зильбер на VIII Международном противораковом конгрессе, Москва, 22–28 июля 1962 года*

Льву Александровичу удалось раскрыть тайну распространения эпидемии, беседуя с местным учителем, который рассказал об обычаях карабахцев: «Если умирают члены одной семьи один за другим, это значит, что первый умерший жив и тянет всех к себе в могилу. Как узнать, верно ли, что он жив? Привести на могилу коня и дать ему овса. Если есть станет, то в могиле живой. Убить его надо... Голову отрезать, сердце взять, печенку. Нарезать кусочками и дать съесть всем членам семьи». Этот рассказ прояснил для ученого всю картину эпидемии, ведь чумной микроб в тканях может годами оставаться живым. Изолировав все местное население на две недели и обработав антисептиком постройки и одежду, экспедиции под руководством Льва Зильбера удалось ликвидировать чуму.

Возвращался ученый в Баку победителем. По его воспоминаниям, нарком здравоохранения «...встретил меня очень ласково. Жал руку. Благодарил. Сказал, что меня представляют к ордену Красного Знамени». Однако это орден Лев Александрович получил только через 35 лет, а вместо обещанных наград его ожидал... арест. Ученый был обвинен в попытке распространения чумы в Баку и сокрытии диверсионного характера вспышки в Гадруте. Благодаря ходатайствам

## Академик А.А. Смородинцев вспоминал: «Лев Зильбер шел на неведомое и блестяще обосновал вирусную природу возбудителя клещевого энцефалита»

Зинаиды Ермольевой, к тому моменту уже бывшей жены, Лев Александрович через четыре месяца после ареста был освобожден и даже восстановлен на работе. Он принял решение немедленно возвращаться в Москву, чтобы возглавить кафедру микробиологии в Центральном институте усовершенствования врачей и стать руководителем микробиологического отдела Государственного научно-контрольного института Наркомздрава РСФСР.

### ОТ КАЗАХСТАНА ДО ДАЛЬНОГО ВОСТОКА

В Москве Лев Александрович занялся изучением вирусов, добываясь организации исследовательского центра по вирусологии. Уже тогда он выдвинул предположение о внутриядерном размножении возбудителя злокачественных опухолей. Впрочем, до создания вирусно-генетической теории рака было еще далеко.

Гадрутский опыт стал лишь первым испытанием для ученого как ликвидатора вспышки инфекционных заболеваний. В начале 30-х годов Лев Зильбер боролся с эпидемией оспы в Казахстане, организовав непосредственно на месте выпуск оспенного детрита для вакцинации. Позже он выезжал для локализации эпидемии брюшного тифа, но самым выдающимся примером эпидемиологической работы ученого стала экспедиция на Дальний Восток для ликвидации энцефалита, случаи которого регулярно регистрировались в регионе на протяжении нескольких лет. Врачи предполагали, что в роли переносчика заболевания выступают комары, при укусе которых поражалась ЦНС,



что приводило к тяжелым параличам или смерти больных.

В 1937 году Лев Александрович в качестве руководителя экспедиции отправился в очаг эпидемии энцефалита. Он сразу же подверг сомнению существующую концепцию эпидемиологии заболевания. Ученый начал изучать историю болезни пациентки, которая заболела 4 мая, – в это время еще не было комаров. После длительных расспросов женщина вспомнила, что за несколько недель до появления симптомов собирала в тайге кедровые орехи, а придя домой, обнаружила впившихся клещей. Уже через три недели после начала работы в очаге заболевания Лев Зильбер доказал, что энцефалит на Дальнем Востоке передается иксодовыми клещами.

Экспедиция под руководством Льва Александровича установила существование новой, не известной ранее формы энцефалита, выяснила эпидемиологические особенности, определила переносчиков возбудителя, изучила клиническую картину, патологоанатомические и гистологические данные. Был открыт вирус клещевого энцефалита и выделено 29 штаммов этого возбудителя, и все это в течение трех месяцев после начала работ. Казалось бы, в Москве Лев Зильбер должен был пожинать заслуженные лавры, но вместо них его ожидал новый арест.

#### ПУТЬ К ПРИЗНАНИЮ

Обвинение, по которому Лев Зильбер был арестован в 1937-м, звучало так же нелепо, как и предыдущее: ученому инкриминировали попытку

---

**В 1957 году  
Лев Зильбер открыл  
патогенность вируса  
куриной саркомы Рауса  
для млекопитающих,  
подтвердив связь  
некоторых опухолей  
с вирусной инфекцией**



Макс Альперт/РИА Новости

Зинаида Ермольева

заразить энцефалитом население через городской водопровод. И вновь Зинаида Ермольева приложила все усилия, чтобы спасти бывшего мужа. Она передавала в НКВД поручительства видных ученых, доказывала важность работ Льва Зильбера по энцефалиту. В борьбу включились и Вениамин Каверин, лично звонивший Берии, и школьный товарищ ученого, уже известный в то время литературовед Юрий Тынянов, заручившийся поддержкой руководителя Союза писателей.

Летом 1939 года Лев Зильбер, измученный, с отбитыми почками и сломанными ребрами, но так и не подписавший ложные показания, был освобожден без судебного разбирательства и восстановлен во всех правах. Но уже в 1940-м ученого снова арестовали, обвиняя в измене Родине, контрреволюционной агитации, диверсионно-вредительской работе. Уже одного пункта было достаточно для расстрела. Однако Лев Александрович и на этот раз не подписал ни одного признания, что, похоже, и решило его участь: ученого осудили на 10 лет лишения свободы и отправили в лагерь на Печоре, где он стал врачом местной больницы. Но и там, в суровых условиях лагерей, Лев Зильбер продолжал заниматься наукой.

Выяснив, что олений мох, ягель, содержит много углеводов, ученый разработал производство дрожжей из него и создал на их основе препарат,



## Последние годы жизни Лев Зильбер посвятил вирусогенетической теории возникновения опухолей. Это стало началом нового этапа в изучении этиопатогенеза рака

который при подкожном введении давал хороший результат у больных авитаминозами и дистрофией. Благодаря его применению удалось спасти сотни жизней заключенных Печорлага. На изобретение препарата было даже выдано авторское заключение, впрочем, автором числился не Лев Зильбер, а НКВД.

Вскоре Льву Александровичу предложили работать в тюремной химической лаборатории, где и зародилась одна из основополагающих «раковых» концепций XXI века – вирусогенетическая теория рака. Именно там, на Печоре, ученый впервые сформулировал теорию о роли вирусов в инициировании опухолевой прогрессии. Ее основные положения он писал тайком по вечерам на кусочках папиросной бумаги. Во время свидания с Зинаидой Ермольевой ученому удалось передать ей свои записи, и Зинаида Виссарионовна вновь принимается ходатайствовать об освобождении бывшего мужа. Она организует написание письма на имя Сталина о невиновности Льва Зильбера. Письмо подписали главный хирург Красной армии Николай Бурденко, вице-президент АН СССР Леон Орбели, Вениамин Каверин, биохимик Владимир Энгельгардт. По всей видимости, благодаря этому ходатайству в марте 1944-го Льва Зильбера освобождают и вновь восстанавливают в правах.

Сразу после освобождения Лев Александрович публикует концепцию происхождения раковых опухолей в «Известиях». В том же 1944 году



Олег Кузьмин/ТАСС

его избирают действительным членом Академии медицинских наук СССР, научным руководителем Института вирусологии АМН СССР, руководителем отдела вирусологии и иммунологии опухолей Института эпидемиологии, микробиологии и инфекционных болезней. Впереди у Льва Зильбера – два десятилетия плодотворной работы по дальнейшему изучению теории развития рака и роли вирусов в процессе канцерогенеза. За эти годы Лев Александрович написал десятки статей, научно-популярные очерки, шесть монографий, в том числе «Основы иммунитета», ставшие настольной книгой многих поколений советских иммунологов. За 20 лет ученый смог создать лучшую в стране лабораторию по иммунологии рака в Институте эпидемиологии и микробиологии имени почетного академика Н.Ф. Гамалеи АМН СССР.

Два последних года жизни – 1965-й и 1966-й – Лев Александрович посвятил написанию книги «Вирусогенетическая теория возникновения опухолей». Передав своей помощнице ее заключительные страницы с фразой «Поздравьте меня, я наконец ее кончил!», Лев Зильбер умер от обширного инфаркта. Последние слова выдающегося вирусолога стали началом нового этапа в изучении этиопатогенеза онкологических заболеваний. Он продолжается и сегодня, когда вакцины против онкогенных вирусов уже предотвращают развитие рака и дают надежду миллионам людей на окончательную победу над этим заболеванием.





# Препарат ВИФЕРОН® – победитель Smartpharma Awards 2021

Препарат ВИФЕРОН® занял первое место в номинации «Противовирусный препарат №1 для лечения и профилактики гриппа и ОРВИ у детей с первых дней жизни и беременных женщин» по итогам проведения голосования в рамках премии Smartpharma Awards 2021. В основе этого успеха лежит большая ежедневная совместная работа всех подразделений нашей компании.

Smartpharma Awards – это ежегодная фармацевтическая премия. При отборе кандидатов на участие в ней учитывается несколько составляющих бренда и препарата в комплексе: качество препарата, имидж бренда, стабильность и условия труда, перспективы профессионального роста.

Уникальность премии состоит в том, что победителей выбирают сами сотрудники аптек: фармацевты, провизоры и заведующие. К голосованию приглашаются участники сообщества «Смартфарма», аудитория которого насчитывает **более 28 тыс. специалистов по всей России**.

«Первое место, которое мы получили в результате голосования профессионального сообщества, – это большая честь и большая ответственность.



SMARTPHARMA  
AWARDS  
2021

Сейчас, в период пандемии, особенно остро стоит тема профилактики и лечения острых респираторных вирусных инфекций, – отметила Валентина Васильевна Малиновская научный руководитель ООО «Ферон», доктор биологических наук, профессор, руководитель лаборатории «Онтогенез и коррекция системы интерферона» ФГБУ «НИЦЭМ» им. Н.Ф. Гамалеи, заслуженный деятель науки РФ, дважды лауреат премии Правительства РФ. – Наш препарат помогал больным в период предыдущих эпидемий свиного и птичьего гриппа. Сейчас мы активно ведем научные исследования по его применению при новой пандемии, многие работы уже опубликованы в научных изданиях. Огромное внимание мы традиционно уделяем пациентам, которым нужна особенная защита: детям и беременным женщинам. Для этих групп существует не так много препаратов, так как к ним предъявляются самые высокие требования – высокая эффективность и безопасность. ВИФЕРОН® применяется для лечения и профилактики острых респираторных вирусных инфекций у детей, беременных и взрослых пациентов уже более 20 лет. **Наши препараты выпускаются с учетом самых высоких требований к производству и контролю качества, соответствуют всем международным стандартам. Победа в этой номинации – итог нашей совместной ежедневной работы, и мы рады тому, что наш препарат приходит на помощь, облегчает течение болезни тысячам пациентов. Самая главная ценность для всех нас – это счастливое здоровое материнство и детство.**



# ВИФЕРОН® ГЕЛЬ – удобное средство для лечения и профилактики гриппа и ОРВИ

- Помогает блокировать размножение вирусов во входных воротах проникновения инфекции.
- Способствует укреплению мукозального иммунитета.
- Обладает пролонгированным действием<sup>1</sup>.
- Гель не содержит сосудосуживающих компонентов<sup>1</sup>.
- Антиоксиданты – витамин Е, бензойная и лимонная кислоты – усиливают противовирусное действие интерферона α-2b<sup>1</sup>.
- Тетраборат натрия обладает бактериостатическим и противогрибковым действием<sup>2</sup>.
- Не имеет ограничений по возрасту, может применяться при беременности и кормлении грудью<sup>1</sup>.



## Схема применения при ОРВИ

- 1-й шаг: очищение носовых ходов (удаление слизи, содержащей инфекционные агенты).
- 2-й шаг: нанесение геля (создание защитного барьера).



1. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата ВИФЕРОН. Рег. уд. Р №001142/02.

2. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата натрия тетрабората раствор в глицерине.



# ВИФЕРОН®

Бережная защита от вирусов



VIFERON.SU

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



Разрешен детям с первых дней жизни и будущим мамам<sup>1</sup>



Производится в соответствии с международными стандартами GMP<sup>4</sup>



Противовирусный препарат №1 для лечения и профилактики гриппа и ОРВИ у детей с первых дней жизни и беременных женщин<sup>2</sup>



Входит более чем в: 40 федеральных стандартов оказания медицинской помощи и 35 клинических рекомендаций Минздрава РФ<sup>3</sup>

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. Премия SmartPharma Awards 2021

3. [www.rosminzdrav.ru](http://www.rosminzdrav.ru), [www.niidi.ru](http://www.niidi.ru), [www.pediatr-russia.ru](http://www.pediatr-russia.ru)

4. Заключение Минпромторга России  
GMP-0017-000451/20 от 16.01.2020