

СПЕЦИАЛИЗИРОВАННЫЙ ЖУРНАЛ ДЛЯ ВРАЧЕЙ И ФАРМАЦЕВТОВ

Спецвыпуск №5

Вестник

Ежеквартальное
издание

20
21

ФЕРОНА



COVID-19 у взрослых.

*Применение интерферона: профилактика
и лечение*



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.ru



Уважаемые коллеги!

Почти два года прошло с момента появления в нашей жизни новой коронавирусной инфекции. За это короткое время практическая медицина накопила существенный опыт, позволяющий более уверенно и системно подходить как к профилактике, так и к лечению заболевания.

Весь мир с надеждой ждет того дня, когда вирус SARS-CoV-2 будет побежден окончательно. Однако он не сдаётся: появляются новые штаммы, растёт количество заражённых. Пандемия продолжается, и связанные с ней вопросы все ещё остаются актуальными.

Ученые тщательно изучают новую коронавирусную инфекцию и её влияние на организм человека, анализируют показатели

разных групп пациентов, чтобы разработать оптимальные схемы лечения, в том числе с применением интерферонов. Уже проведен целый ряд глубоких исследований, которые убедительно доказывают их эффективность на разных этапах борьбы с инфекцией.

В этом номере журнала мы собрали ключевые публикации спецвыпусков «Вестник Ферона», посвященные COVID-19 у взрослых пациентов, и дополнили их новыми статьями.

Мы познакомим вас с научным исследованием по оценке эффективности и безопасности препаратов ВИФЕРОН® при лечении пациентов в возрасте от 18 до 65 лет, госпитализированных с диагнозом «коронавирусная инфекция, вызванная SARS-CoV-2 (подтвержденная), легкая или среднетяжелая форма».

Также вы узнаете о течении беременности и исходах родов у пациенток с COVID-19, для лечения которых применялся препарат ВИФЕРОН® на фоне стандартной комплексной терапии.

В нескольких блоках инфографики наглядно представлены статистические данные об осложнениях после COVID-19, интересные факты об особенностях физиологии мукозального иммунитета и о создании вакцин.

А в рубрике «Актуально» представлены выводы об адъювантных свойствах интерферонов первого типа, сделанные зарубежными учеными.

Надеемся, материалы нового выпуска будут 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. Ивановского МЗ РФ

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

М.В. Детьярева, 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 | vashagazeta.com.

E-mail: ask@vashagazeta.com
Фото: Shutterstock/FOTODOM, TACC, Wikimedia Commons

Обложки: 1 – VIKTORIUS-73/Shutterstock/
FOTODOM; 3 – Evgeny Atamanenko/Shutterstock/
FOTODOM

Бесплатная тематическая рассылка по специализированным

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+

CONSILIUM / Консилиум

Эффективность применения препарата рекомбинантного интерферона альфа-2b в комплексной терапии COVID-19 /

В.В. Краснов, А.А. Катиркина, П.Г. Зубаров, А.А. Левина, Г.С. Брагина, Е.Н. Выжлова.....3

Efficacy of recombinant interferon a-2b in complex therapy of COVID-19/

V.V. Krasnov, A.A. Katirkina, P.G. Zubarov, A.A. Levina, G.S. Bragina, E.N. Vyzhlova

AD NOTAM / Кто что где пишет о нас

Антилетальная терапия COVID-19 для лечения в амбулаторных условиях: опыт российских ученых.....10

Anti-lethal COVID-19 therapy for outpatient treatment: Russian scientists experience

STUDIUM PROBATUR / Доказано исследованиями

Интерфероны: от открытия до эпохи COVID-19.....11

Interferons: discoveries made before COVID-19

NUNTIUM / Новости

Мифы развеяны: как интерферон влияет на проникновение SARS-CoV-2 в клетки.....14

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

CONSILIUM / Консилиум

COVID-19: исходы беременности и родов при использовании в лечении препаратов рекомбинантного интерферона альфа-2b / Е.Н. Кравченко, Л.В. Куклина,

Е.М. Овчинникова, В.Ю. Чебакова, Е.Н. Выжлова, И.И. Баранов.....15

COVID-19: pregnancy and childbirth outcomes after treatment with recombinant

interferon a-2b / E.N. Kravchenko, L.V. Kuklina, E.M. Ovchinnikova, V.Yu. Chebakova,

E.N. Vyzhlova, I.I. Baranov

STUDIUM PROBATUR / Доказано исследованиями

Осложнения COVID-19: данные мировой статистики.....23

COVID-19 Complications: global statistics update

INTER COLLEGAS / Между коллегами

Интерфероны в борьбе с пандемией /

Интервью с Александром Викторовичем Карауловым.....26

Interferons against the pandemic / interview with Russian Academy of Sciences member

A.V. Karaulov

ACTUALIZATIO / Актуально

Как создавались первые вакцины.....31

Вспоминаем физиологию:

строение слизистой оболочки полости носа.....34

Recalling physiology: nasal mucous membranes structure

Адъювантные свойства интерферонов: обзор западных исследований.....36

Adjuvant activity of type I interferons: western research overview



Эффективность применения препарата рекомбинантного интерферона альфа-2b в комплексной терапии COVID-19

В.В. КРАСНОВ, д. м. н., профессор, заведующий кафедрой инфекционных болезней ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России

А.А. КАТИРКИНА, врач-инфекционист отделения 3/3 Инфекционной клинической больницы №23

П.Г. ЗУБАРОВ, заместитель главного врача по медицинской части Инфекционной клинической больницы №23

А.А. ЛЕВИНА, заведующая отделением №4 Инфекционной клинической больницы №23

Г.С. БРАГИНА, научный сотрудник лаборатории онтогенеза и коррекции системы интерферона ФГБУ «Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии имени почетного академика Н.Ф. Гамалеи»

Е.Н. ВЫЖЛОВА, к. б. н., научный сотрудник лаборатории онтогенеза и коррекции системы интерферона ФГБУ «Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф. Гамалеи»

С конца 2019 года новая коронавирусная инфекция COVID-19 является одной из самых значимых проблем мирового здравоохранения. Распространившись из провинции Ухань (Китай), вирус SARS-CoV-2 быстро захватил планету, бросая вызов медикам и исследователям всего мира. В настоящее время COVID-19 рассматривается как острая респираторная вирусная инфекция с преимущественным поражением нижних дыхательных путей, которая может приобретать тяжелое течение с развитием пневмонии, острого респираторного дистресс-синдрома и сепсиса.

На данный момент не существует противовирусных препаратов, обладающих доказанным действием в отношении COVID-19. Эффективность некоторых препаратов, ранее рекомендованных для лечения новой коронавирусной инфекции, в настоящий момент ставится под сомнение, что делает актуальным поиск новых эффективных и безопасных лекарственных средств.

Известно, что вирус SARS-CoV-2, как и многие другие респираторные вирусы, чувствителен

к действию интерферонов (ИФН) I типа [1]. Кроме того, ИФН I типа являются активными иммуномодулирующими агентами, усиливают работу многих факторов врожденного и приобретенного иммунитета, активируют цитотоксичность клеток-киллеров, способных лизировать инфицированные вирусом клетки.

В настоящий момент уже доказано, что вирус SARS-CoV-2, как и многие другие вирусы, способен ускользать от действия эндогенной системы ИФН. В работе Ruetsch S. et al. показано, что **под действием вируса SARS-CoV-2 у больных наблюдается снижение способности к продукции цитокинов, в том числе ИФН I типа** [2]. Эвазия вируса SARS-CoV-2 от действия системы ИФН, снижение выработки ИФН иммунокомпетентными клетками являются одними из критических факторов, определяющих тяжелое течение инфекции COVID-19. В работе Hadjadj J. et al. показано, что положительный прогноз течения коронавирусной инфекции напрямую зависит от уровня ИФН-α в крови и экспрессии ИФН-стимулированных генов [3]. Таким образом, коррекция дефектов интерферонового ответа путем



применения препаратов экзогенного рекомбинантного человеческого ИФН α -2b является рациональной стратегией лечения COVID-19.

Цель исследования: оценка эффективности и безопасности совместного применения препарата ВИФЕРОН® Суппозитории ректальные (ИФН α -2b с антиоксидантным комплексом) 3 000 000 МЕ и ВИФЕРОН® Гель для наружного и местного применения (ИФН α -2b) 36 000 МЕ/г в терапии новой коронавирусной инфекции у взрослых пациентов от 18 до 65 лет.

Пациенты и методы. Проспективное сравнительное контролируемое научное исследование по оценке эффективности и безопасности препаратов ВИФЕРОН® (ООО «Ферон», Россия) Суппозитории ректальные (ИФН α -2b с антиоксидантным комплексом) 3 000 000 МЕ и ВИФЕРОН® Гель для наружного и местного применения (ИФН α -2b) 36 000 МЕ/г проведено в соответствии с принципами надлежащей клинической практики на базе государственного бюджетного учреждения здравоохранения Нижегородской области «Инфекционная больница №23 г. Нижнего Новгорода» и одобрено независимым этическим комитетом.

В исследование были включены 140 пациентов, мужчин и женщин, в возрасте от 18 до 65 лет включительно, госпитализированных с диагнозом «коронавирусная инфекция, вызванная SARS-CoV-2 (подтвержденная), легкая или среднетяжелая форма». После подписания информированного согласия на участие в исследовании пациенты были рандомизированы на две группы: основная группа (ОГ) – 71 пациент, помимо стандартной терапии получавший препараты ВИФЕРОН® Суппозитории ректальные (ИФН α -2b) и ВИФЕРОН® Гель

для наружного и местного применения по схеме; группа сравнения (ГС) – 69 пациентов, получавших только стандартную терапию. Стандартная терапия проводилась в соответствии с временными методическими рекомендациями «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)», утвержденными Министерством здравоохранения Российской Федерации [4].

Препараты ВИФЕРОН® применяли по схеме: суппозитории ректальные 3 000 000 МЕ – три раза в сутки через каждые 8 часов в течение 14 дней; гель для наружного и местного применения – 5 раз в сутки на поверхность слизистой оболочки носовых ходов и дополнительно на поверхность небных миндалин в виде полоски длиной не более 0,5 см (4000 МЕ) при помощи шпателя или ватного тампона в течение 14 дней.

Рандомизация больных в группы осуществлялась после подписания пациентом информированного согласия на участие в исследовании и оценки соответствия критериям включения/невключения методом рандомизационных конвертов.

Критерии включения в исследование: наличие диагноза «коронавирусная инфекция, вызванная SARS-CoV-2 (подтвержденная), среднетяжелая форма» устанавливали в соответствии с временными методическими рекомендациями [4]; 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 2 недель до начала исследования.

В исследование не могли быть включены пациенты, имеющие следующие состояния (критерии невключения): наличие реакций гиперчувствительности, аллергических реакций в анамнезе к ИФН α -2b или другим компонентам исследуемых препаратов ВИФЕРОН®; 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 форм,

Под действием вируса SARS-CoV-2 у больных наблюдается снижение способности к продукции интерферонов I типа

хронические заболевания печени и почек, выраженные нарушения функции щитовидной железы и другие заболевания эндокринной системы (декомпенсированный сахарный диабет), тяжелых заболеваний системы кровотока, эпилепсии и других заболеваний центральной нервной системы), а также других заболеваний, которые не позволят пациенту участвовать в исследовании.

Всем пациентам проводились сбор анамнеза, физикальные и лабораторные исследования. Оценка эффективности комплексного лечения пациентов в группах наблюдения проводилась на основании анализа динамики клинических показателей заболевания (интоксикационного, бронхолегочного синдрома и катаральных явлений) и лабораторных показателей. За улучшение принимали снижение выраженности основных клинических проявлений COVID-19, элиминацию вирусного антигена SARS-CoV-2, положительную динамику лабораторных показателей. 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. Статистическая обработка данных проводилась с использованием пакета программ Anaconda (R v.3.6, Python v.3.8).

В анализе использовались стандартные методы описательной статистики: для числовых показателей оценка нормальности распределения проводилась с помощью теста Шапиро – Уилка, рассчитывались стандартные описательные статистики: среднее (M), стандартная ошибка среднего (m), стандартное отклонение (σ), медиана (Me), 25%-ной и 75%-ной перцентили. Для категориальных и порядковых показателей оценивались абсолютные значения и доли.

Сравнительный анализ в группах для числовых переменных проводился с помощью t-критерия Стьюдента. При распределении, отличном от нормального, использовали критерий Манна – Уитни; для категориальных переменных использован критерий χ^2 Пирсона; при невозможности его применить – точный тест Фишера. Статистическая значимость соответствовала $\alpha = 0,05$. Для оценки динамики изменения показателей между группами во времени проведен регрессионный анализ, где в качестве фиксированных эффектов выступало влияние группы,

Вирус SARS-CoV-2, как и многие другие респираторные вирусы, чувствителен к действию интерферонов I типа

времени и их взаимодействия; в качестве случайных эффектов оценивалась вариабельность, вносимая каждым пациентом с учетом группы терапии. Для анализа числовых показателей использованы смешанные линейные модели (выполнялось ранговое преобразование данных); для анализа бинарных показателей использована регрессия Пуассона с гипотезой о наличии автокорреляции 1-го порядка между соседними временными интервалами.

В ОГ, получавшую исследуемые препараты ВИФЕРОН®, были включены 27 (38,0%) мужчин и 44 (62,0%) женщины, а в ГС, получавшую стандартную терапию, – 28 (40,6%) мужчин и 41 (59,4%) женщина. Группы были сопоставимы по гендерному признаку ($p = 0,892$). Средний возраст в ОГ был статистически значимо ниже, чем в ГС, – $46,7 \pm 12,14$ года и $50,71 \pm 10,28$ года соответственно ($p = 0,028$), но, по мнению исследователей, данное различие не влияло на оценку эффективности и безопасности исследуемых препаратов.

Контакт с больным коронавирусом инфекцией COVID-19 установлен у 35 (49,3%) больных ОГ и у 40 (58%) пациентов ГС ($p = 0,390$). Пациенты в ОГ и ГС были сопоставимы по структуре сопутствующих заболеваний. Аллергические реакции на отдельные лекарственные средства чаще отмечались в ГС (точный тест Фишера, $p = 0,02$). Наиболее часто у пациентов обеих групп наблюдали артериальную гипертензию (12,2% в ОГ, 18,4% в ГС, $p = 0,106$), анемию (2,8% в ОГ, 1,0% в ГС, $p = 0,285$). Также в ГС 3 пациента (1,4%, $p = 0,119$) имели диагноз «острый вирусный миокардит», в ОГ 2 пациента (0,9%, $p = 0,499$) в анамнезе имели язвенную болезнь желудка.

На момент включения в исследование в ОГ достоверно больше было пациентов со слабым



кашлем – 71,8% против 47,8% в ГС ($p = 0,006$), в то время как в ГС было больше пациентов с сильным кашлем, как сухим (23,9 и 42,0%, $p = 0,036$), так и влажным (0,0 и 8,7%, $p = 0,013$), а также с одышкой (46,5 и 66,7%, $p = 0,025$), миалгией (12,7 и 33,3%, $p = 0,007$), болью в горле (9,9 и 26,1%, $p = 0,022$) и другими жалобами (5,6 и 23,2%, $p = 0,003$). Статистически значимые, но клинически несущественные различия были зафиксированы по частоте дыхания ($18,87 \pm 1,22$ в ОГ против $19,41 \pm 1,64$ в ГС, $p = 0,046$), частоте сердечных сокращений (повышение >90 уд. мин. было зарегистрировано у 14,1% в ОГ против 33,3% в ГС, $p = 0,013$), систолическому артериальному давлению ($128,07 \pm 12,48$ мм рт. ст. против $132,48 \pm 16,07$ мм рт. ст., $p = 0,019$), сатурации (средняя величина SpO_2 составила $97,69 \pm 1,13\%$ против $96,68 \pm 1,72\%$, $p = 0,000$).

Группы были сравнимы по основным клинико-лабораторным показателям, клинически значимых различий не выявлено. Ферритин был повышен у 14 (19,7%) пациентов из ОГ и у 16 (23,2%) пациентов из ГС, $p = 0,769$. Повышение интерлейкина-6 (ИЛ-6) >10 пг/мл было зафиксировано у 9,9% пациентов ОГ и 13,0% пациентов ГС, $p = 0,744$. С-реактивный белок (СРБ) превышал значения 5 мг/л у 15 (21,1%) пациентов ОГ и 13 (18,8%) пациентов ГС, $p = 0,899$. Средний уровень проBNP достоверно не различался в обеих группах и составил $410,0 \pm 759,0$ ед. в ОГ

и $740,0 \pm 953,0$ ед. в ГС, $p = 0,349$. По показателям коагулограммы данные группы также были сопоставимы.

На момент начала исследования результаты определения методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) вирусного антигена SARS-CoV-2 в образцах из носоглотки были положительными у 59 (83,1%) пациентов ОГ и 57 (82,6%) пациентов ГС, $p = 0,111$, антитела класса IgM были выявлены в 100% случаев у пациентов обеих групп.

По объему поражения легочной ткани по результатам компьютерной томографии органов грудной полости пациенты в группах наблюдения на момент начала исследования были также сопоставимы: в ОГ ограниченные процессы с поражением 0–25% легочной ткани наблюдали в 60,6% случаев против 63,8% в ГС ($p = 0,829$), 26–50% – в 38,0 и 31,9%, $p = 0,559$, распространенные процессы (51–75%) – в 1,4 и 4,3% случаев соответственно, $p = 0,362$.

Результаты исследования и их обсуждение. Оценка эффективности. В группе пациентов, получавших исследуемые препараты ИФН α -2b ВИФЕРОН® и стандартную терапию, улучшение состояния наступало достоверно быстрее, чем у пациентов в ГС, получавших стандартную терапию. Так, у пациентов ОГ (ВИФЕРОН® + стандартная терапия) слабость

График 1. Длительность симптомов заболевания в группах в зависимости от проводимой терапии.

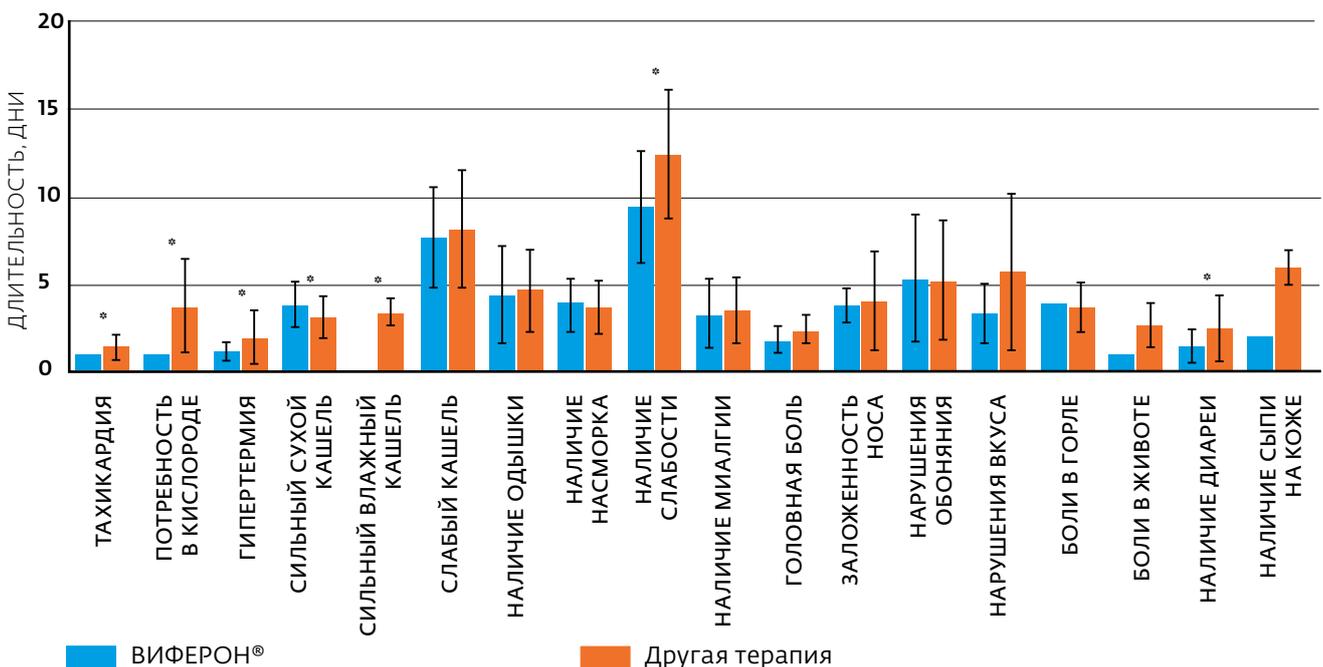
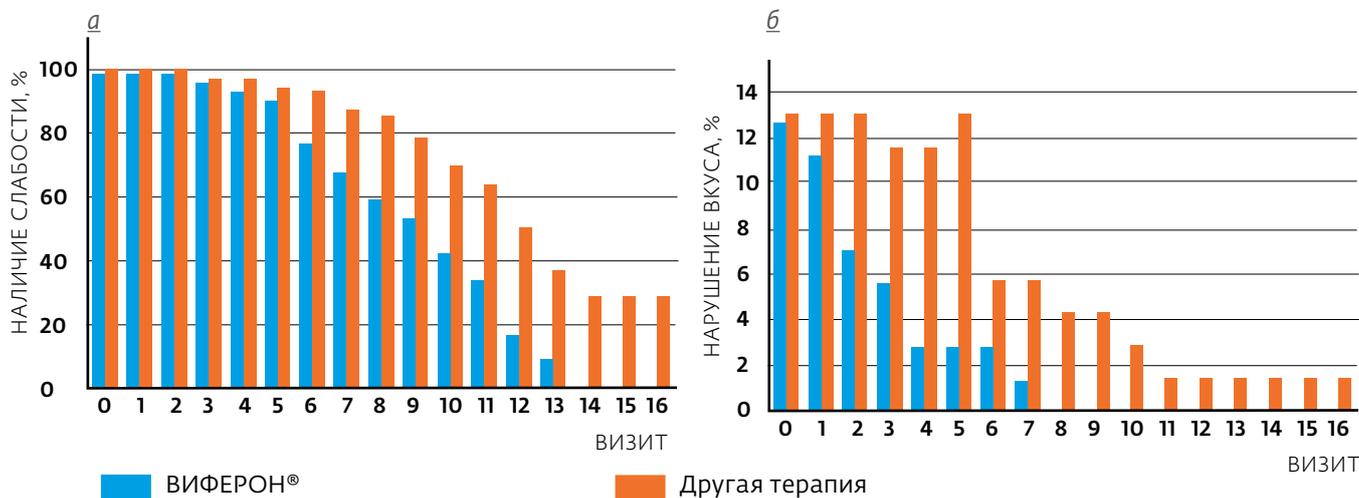


График 2. а – Динамика слабости в группах больных в зависимости от проводимой терапии.
 б – Динамика выраженности вкусовых нарушений в группах больных в зависимости от проводимой терапии.



исчезала к 9-му \pm 3,0 дню, а у пациентов ГС (стандартная терапия) – к 12-му \pm 4,0 дню от начала лечения ($p < 0,001$). Диарейный синдром достоверно быстрее купировался также у больных ОГ, чем ГС ($1,0 \pm 1,0$ против $2,0 \pm 2,0$, $p = 0,008$). Нарушения вкуса пациенты ОГ переставали отмечать к 3-му дню терапии, в ГС – к 6-му дню от начала лечения ($p = 0,105$). Сыпь в ОГ проходила к 2-му дню терапии, в ГС – к 6-му дню от начала лечения ($p = 0,270$). Сильный сухой кашель у пациентов основной группы и группы сравнения исчезал на 4-й и 3-й день соответственно. Результаты представлены на графике 1.

По результатам регрессионного анализа динамика отдельных симптомов была сопоставимой в обеих группах. Однако динамика купирования таких симптомов, как слабость (p (interaction) = 0,001) и нарушения вкуса (p (interaction) < 0,000), оказалась значимо более выраженная в ОГ, чем в ГС (см. график 2а, б).

Терапия исследуемыми препаратами ИФН α -2b ВИФЕРОН® позволила добиться улучшения состояния у всех пациентов ОГ к 14-му дню наблюдения, в то время как у трети пациентов ГС продолжали наблюдать слабость (20/29,0%). **Общее улучшение состояния больных, получающих препараты ИФН α -2b, способствует улучшению качества жизни пациента, что, безусловно, является крайне важным при прогнозировании течения выздоровления.** Кроме того, в группе, получавшей терапию препаратами ВИФЕРОН®, нарушения вкусовых ощущений (агевзия/гипогевзия) у большинства пациентов проходили

к концу 1-й недели от начала терапии, в то время как в ГС сохранялись до 21-го дня наблюдения (16-й визит).

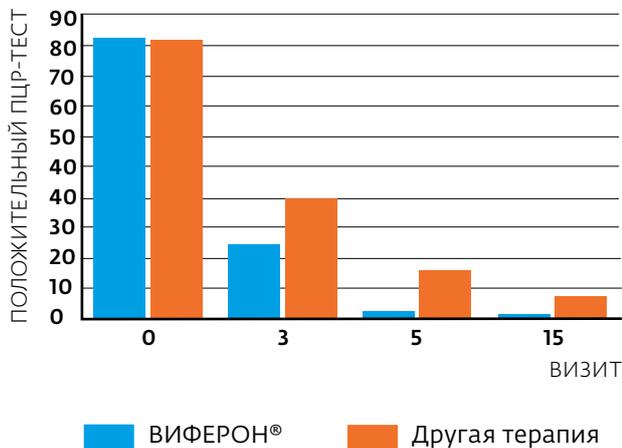
При сравнении частоты элиминации вируса SARS-CoV-2 в образцах из носоглотки к 3-му визиту положительный тест диагностировался лишь у 2 (2,8%) пациентов ОГ и у 10 (14,5%) пациентов ГС. По результатам регрессионного анализа было установлено, что у больных, получавших препараты ИФН α -2b ВИФЕРОН®, значимо быстрее происходила элиминация РНК вируса

В группе пациентов, получавших ВИФЕРОН® и стандартную терапию, улучшение состояния наступало достоверно быстрее, чем у пациентов, получавших стандартную терапию



График 3.

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



SARS-CoV-2 по сравнению с больными группы сравнения, получавшими стандартную терапию, $p = 0,021$. Данные представлены на графике 3.

При оценке динамики концентрации провоспалительного цитокина ИЛ-6 в группах в зависимости от проводимой терапии установлено положительное влияние препаратов ИФН α -2b. К 3-му визиту у пациентов ГС, получавших стандартную терапию, отмечался рост концентрации ИЛ-6 в сыворотке крови до 52 пг/мл с последующим снижением до 13 пг/мл к 14-му дню наблюдения. У больных ОГ, получавших препараты ИФН α -2b ВИФЕРОН®, концентрация ИЛ-6 значимо не увеличивалась и была постоянной на всем периоде наблюдения. Различия в динамике подтверждаются регрессионным анализом, $p = 0,021$ (таблица).

Известно, что у пациентов с COVID-19 при тенденции к повышению уровня ИЛ-6 повышается вероятность формирования тяжелого (осложненного) течения заболевания. В исследовании Wu et al. при оценке факторов риска острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС) и смерти пациенты с ОРДС имели значительное повышение концентрации ИЛ-6 [5]. Кроме того, в исследовании Ruan et al. значительное повышение уровня ИЛ-6 было также зафиксировано у пациентов с летальным исходом в сравнении с выжившими [6]. Данные об отсутствии увеличения концентрации ИЛ-6 у больных в процессе терапии препаратами ВИФЕРОН® могут свидетельствовать о положительном прогнозе течения болезни и низком риске формирования тяжелого течения COVID-19.

Динамика показателей клинического анализа крови, общего анализа мочи, биохимического анализа крови и показателей коагулограммы была сопоставима в обеих группах на всем периоде наблюдения. Достоверных различий в динамике таких маркеров, как СРБ, ферритин и Д-димер, получено не было. На визите включения ферритин был повышен у 19,7% больных ОГ и у 16 (23,2%) пациентов ГС, $p = 0,769$, и в динамике этот показатель снизился до 9,9% (7 пациентов) в ОГ и 4,3% (3 пациента) в ГС, $p = 0,326$. Концентрация СРБ также значимо не отличалась в наблюдаемых группах как на момент начала терапии, так и в процессе дальнейшего наблюдения и лечения.

Таким образом, полученные результаты говорят о том, что включение в стандартную терапию больных COVID-19 препаратов ИФН α -2b в комплексе с высокоактивными антиоксидантами приводит к значимо более быстрому (по сравнению с пациентами, находящимися на стандартной терапии) купированию таких симптомов, как слабость и нарушения вкуса, а также диарейного синдрома. При этом отмечается значимо более быстрая элиминация вируса SARS-CoV-2 из носоглотки. В течение всего периода наблюдения каких-либо нежелательных явлений в основной группе и группе сравнения зарегистрировано не было.

Заключение. Совместное применение препарата ВИФЕРОН® Суппозитории ректальные (ИФН α -2b с антиоксидантным комплексом) 3 000 000 МЕ и ВИФЕРОН® Гель для наружного и местного применения (ИФН α -2b) 36 000 МЕ/г в терапии новой коронавирусной инфекции у взрослых пациентов позволяет сократить

Таблица. Концентрация ИЛ-6 в сыворотке крови (пг/мл) у пациентов с COVID-19 в зависимости от проводимой терапии в конце наблюдения

Основная группа	1,0 (0,0; 3,0)
Группа сравнения	3,0 (0,0; 6,0)
Основная группа	2,0 ± 4,0
Группа сравнения	13,0 ± 52,0
p	0,021

период наступления клинического улучшения в среднем на 3 дня за счет сокращения продолжительности симптомов слабости и интоксикации, что способствует улучшению качества жизни пациентов.

Показана высокая активность препаратов ИФН α -2b ВИФЕРОН® в отношении скорости элиминации РНК SARS-CoV-2 в образцах из носоглотки: у большинства больных, получавших препараты ВИФЕРОН®, элиминация вирусной РНК наблюдалась уже на третьем визите, в то время как у больных, получавших стандартную терапию, полную элиминацию не наблюдали даже на 15-м дне наблюдения.

Применение препаратов ВИФЕРОН® в терапии больных новой коронавирусной инфекцией позволяет добиться стабильной концентрации провоспалительного цитокина ИЛ-6 в сыворотке крови на всем периоде наблюдения, что является положительным прогностическим критерием благоприятного течения заболевания с низким риском формирования тяжелого течения инфекции COVID-19. Терапия препаратами ВИФЕРОН® характеризовалась благоприятным профилем безопасности и хорошей переносимостью: общая частота НЯ в группе исследуемых препаратов не отличалась от таковой в группе больных, получавших стандартную терапию.

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о превосходстве терапии препаратами ВИФЕРОН® (суппозитории ректальные совместно с гелем для наружного и местного

Совместное применение препаратов ВИФЕРОН® (суппозитории и гель) в терапии COVID-19 позволяет сократить период наступления клинического улучшения в среднем на 3 дня

применения) над стандартной терапией. Учитывая благоприятный профиль безопасности препаратов ВИФЕРОН®, исследуемая схема терапии может быть рекомендована для применения взрослыми пациентами. Особенно следует обратить внимание на эффективность и безопасность препаратов ВИФЕРОН® при выборе тактики лечения у особых групп пациентов (больные с сахарным диабетом, нарушениями функции печени и почек, аллергическими заболеваниями), где возможности традиционной этиотропной терапии ограничены вследствие возможных токсикологических эффектов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Felgenhauer U, Schoen A, Gad HH, Hartmann R, Schaubmar AR, Failing K, et al. // Inhibition of SARS-CoV-2 by type I and type III interferons // *J Biol Chem*. – 2020. Oct 9. – 295 (41). – 13958–13964. DOI: 10.1074/jbc.AC120.013788
2. Ruetsch C, Brglez V, Crémoni M, Zorzi K, Fernandez C, Boyer-Suavet S, et al. // Functional Exhaustion of Type I and II Interferons Production in Severe COVID-19 Patients // *Front Med (Lausanne)*. – 2021 Jan 27. – 7. – 603961. DOI: 10.3389/fmed.2020.603961
3. 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 Aug 7. – 369 (6504). – 718–724. DOI: 10.1126/science.abc6027
4. Временные методические рекомендации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)», версии 7–11.
5. Wu C, Chen X, Cai Y, Xia J, Zhou X, Xu S, et al. // Risk Factors Associated With Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients With Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China // *JAMA Intern Med*. – 2020 Jul 1. – 180 (7). – 934–943. DOI: 10.1001/jamainternmed.2020.0994
6. 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



Bukhtoyarov O., Samarin D.

Anti-Lethal Therapy of COVID-19 for Home Health Outpatient Therapy

EUROPEAN JOURNAL OF MEDICAL AND HEALTH SCIENCES. – 2021. – Т. 3. – №4. – С. 73–79.

Эффективность применения препаратов интерферона в протоколах лечения COVID-19 широко обсуждается в зарубежной медицинской прессе. Хотим познакомить наших читателей с новой статьей российских авторов, вышедшей в журнале *European Journal of Medical and Health Sciences*. В ней изложены результаты эффективного клинического применения препаратов рекомбинантного интерлейкина-2 и интерферона альфа-2b (ИЛ-2 и ВИФЕРОН®) в комплексной терапии коронавирусной инфекции.

Цитокины – интерлейкины и интерфероны – служат медиаторами иммунных и воспалительных реакций, образуют регуляторную сеть и обладают полифункциональной активностью. Поэтому вполне оправдан интерес специалистов к препаратам на основе цитокинов. В статье представлено обоснование стратегии лечения пациентов с COVID-19, основанной на включении в базисную схему лечения препаратов, обладающих противовирусной и иммуномодулирующей активностью.

Интерфероны – это первая линия иммунной защиты организма: при достаточном количестве интерферонов клетки иммунной системы ускоренно созревают и начинают выполнять защитные функции. Вирус SARS-CoV-2 подавляет выработку эндогенных интерферонов при быстром развитии инфекции, появлении тяжелых легочных и полиорганных поражений. Дефицит интерферона альфа – отличительная черта тяжелой коронавирусной инфекции, сопровождающейся высокой вирусной нагрузкой. Более того, продукция интерферона значительно ухудшается с возрастом, что может иметь решающее значение для пожилых пациентов с COVID-19. Вирус SARS-CoV-2 очень чувствителен к экзогенному интерферону, в частности к рекомбинантному человеческому ИФН альфа-2b. Интерфероны подавляют размножение вируса SARS-CoV-2. Терапия препаратами ИФН альфа-2b сокращает продолжительность выделения вируса SARS-CoV-2, снижает уровень маркеров острого воспаления, предотвращает тяжелое течение COVID-19 и снижает смертность пациентов с новой коронавирусной инфекцией. Это делает препараты интерферона перспективными кандидатами для включения в протоколы лечения COVID-19.

В исследовании участвовали 324 пациента с COVID-19 различной степени тяжести, из которых 319 находились на амбулаторном лечении. Ком-

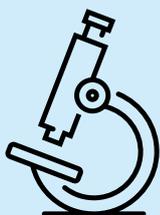
плексная терапия включала антибиотики, противовоспалительные и антипсихотические средства, рекомбинантный человеческий ИЛ-2 и препарат рекомбинантного интерферона альфа-2b (ВИФЕРОН®). Препарат ВИФЕРОН® в дозировке 3 млн МЕ применялся ректально 1 раз в день на ночь в течение 10 дней при легкой форме заболевания, 2 раза в день в течение 14 дней – при средней форме и 2 раза в день в течение 20 дней – при тяжелой форме заболевания.

Полученные данные показали, что включение цитокинотерапии (ИЛ-2 и интерферона альфа-2b) в состав комплексной терапии пациентов с COVID-19 приводило к положительному результату. У всех пациентов, в том числе у пожилых с сопутствующими хроническими заболеваниями, отмечалось уменьшение или нормализация температуры ко второму-третьему дню с явным клиническим улучшением самочувствия в последующие дни и восстановлением нормального уровня сатурации крови. Ни у одного больного не произошло ухудшение самочувствия, не было перевода на искусственную вентиляцию легких и летальных исходов, все пациенты выздоровели.

На основании полученных данных авторы статьи делают вывод о безопасности и эффективности включения цитокинотерапии в виде ИЛ-2 и интерферона альфа-2b в протоколы лечения пациентов с COVID-19. Двойная цитокинотерапия позволяет оказывать решающее влияние на течение COVID-19, значительно улучшая состояние пациентов, предотвращая развитие осложнений и наступление летального исхода.

Полученные результаты свидетельствуют о кардинальном улучшении состояния больных при включении Ронколейкина® и препарата ВИФЕРОН® в схему лечения COVID-19, что позволило во всех случаях достигнуть выздоровления пациентов и избежать наступления летального исхода среди больных с тяжелым течением COVID-19. Обоснована необходимость применения в схеме лечения больных COVID-19 интерлейкина-2 и интерферона альфа-2b как факторов, определяющих своевременную активацию специфических иммунных реакций, которые блокируют нарастание неспецифических иммунных реакций, приводящих к генерализации инфекционного и воспалительного процессов (цитокиновому шторму), декомпенсации хронических заболеваний и летальному исходу.

Интерфероны: от открытия до эпохи COVID-19

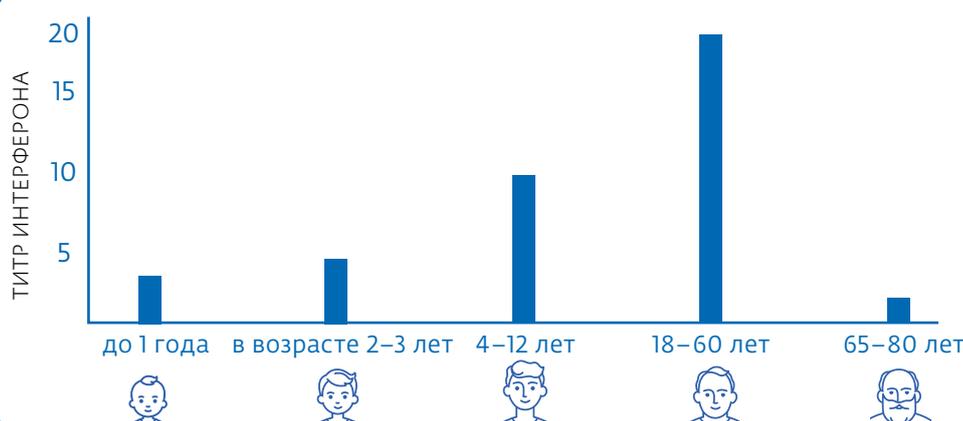


Открытие интерферонов (ИФН) в середине **XX века** стало большим событием в биологии и медицине.

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

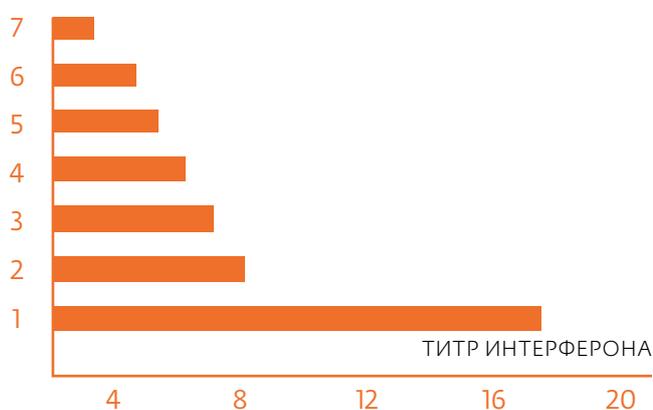
Мы подобрали несколько интересных фактов об интерферонах – белках, являющихся первой линией защиты организма от вирусной инфекции.

Факт 1 Объем интерферона, вырабатываемого организмом, зависит от возраста человека¹



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 интерферона¹



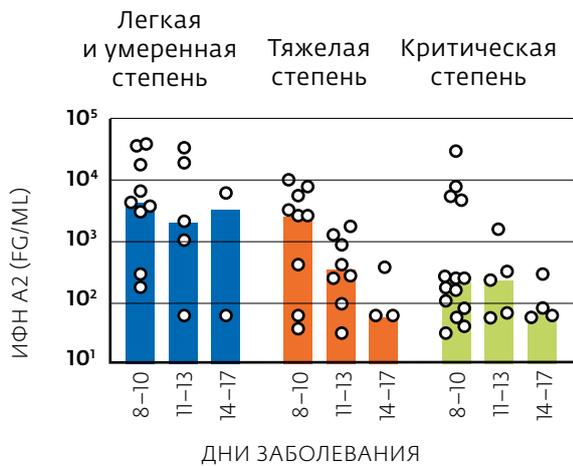
Российские ученые доказали не только зависимость продукции интерферона от возраста, но и от наличия сопутствующих заболеваний. В случае ряда заболеваний (ревматизма, бронхиальной астмы, цирроза печени, системной красной волчанки, некоторых онкологических процессов) наблюдается снижение продукции интерферона. 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 авторов²⁻⁴.

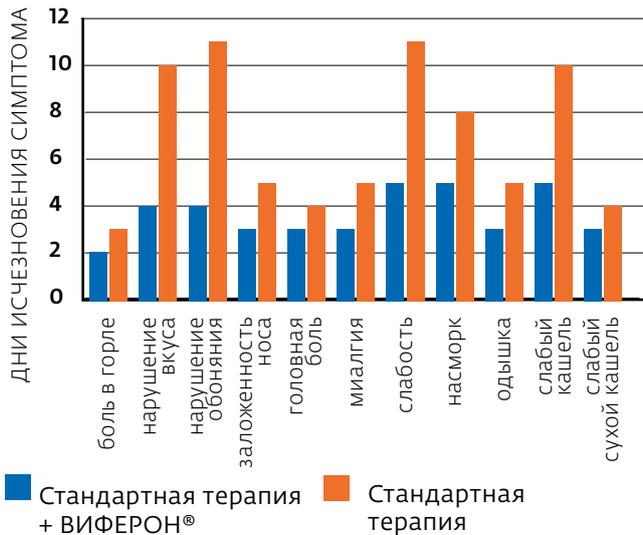
Факт 1 Установлена зависимость тяжести COVID-19 от уровня выработки интерферона (ИФН) альфа



SARS-CoV-2 подавляет продукцию интерферона организмом. Отличительной чертой тяжелого течения COVID-19 является дефицит ИФН альфа².

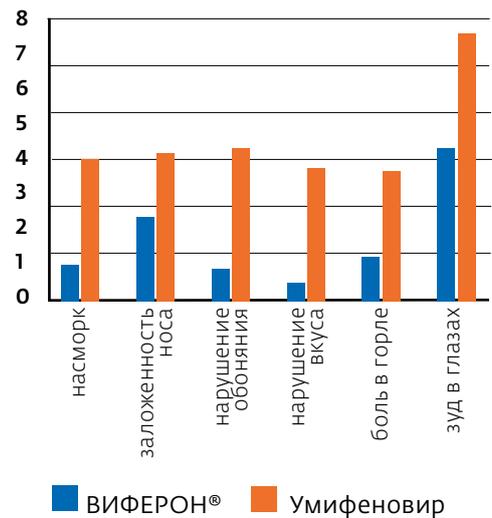
- Легкая и умеренная степень
- Тяжелая степень
- Критическая степень

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 ускоряло исчезновение основных клинических проявлений COVID-19, таких как потеря обоняния, слабость, кашель и других³.

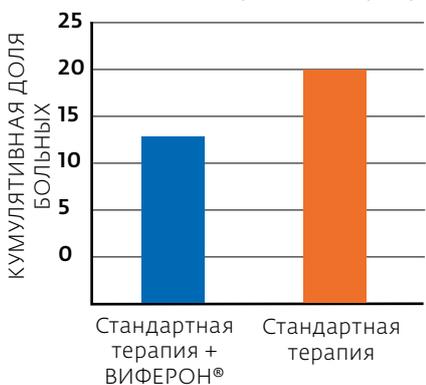
Факт 3 Применение препарата ВИФЕРОН® в комплексной терапии COVID-19 у детей



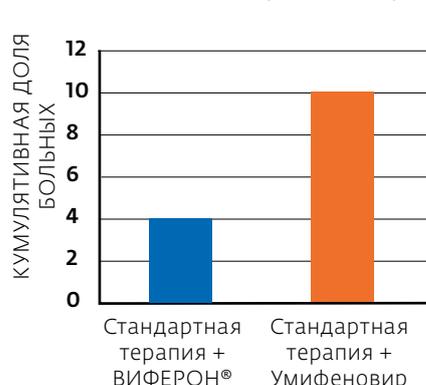
Включение препарата интерферона α-2b в терапию детей (1-7 лет - ВИФЕРОН® 1 000 000 МЕ, 8-17 лет - ВИФЕРОН® 3 000 000 МЕ) ускоряло исчезновение основных клинических проявлений COVID-19⁴.

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

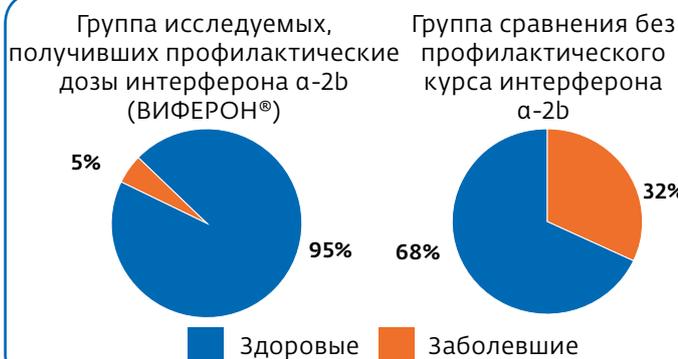


Динамика выздоровления у детей



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^{3,4}.

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)



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)⁵.

ЛИТЕРАТУРА

1. Соловьев В.Д., Бектемиров Т.А. // Интерфероны в теории и практике медицины. – 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 13.1 (17.11.2021). – 236 с.



**МИНИСТЕРСТВО
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

**Интерферон альфа
входит во временные
методические рекомендации
по профилактике,
диагностике и лечению
COVID-19 Министерства
здравоохранения РФ⁶**



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.

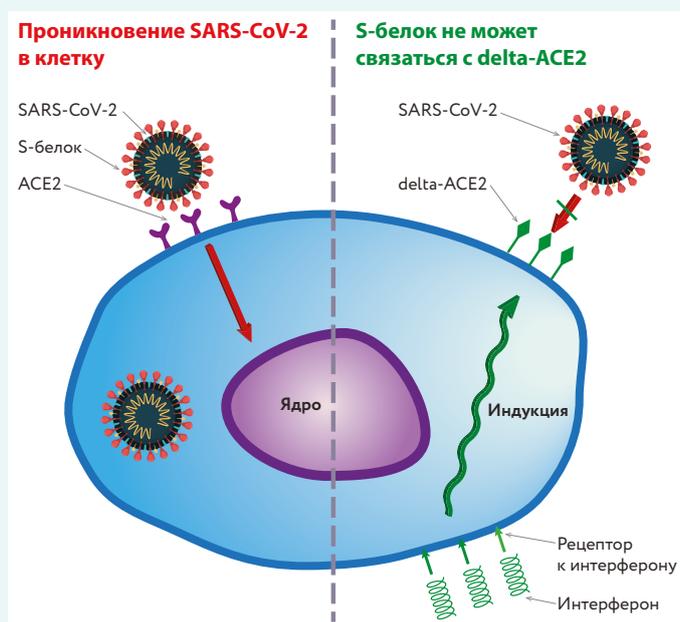
На заре пандемии COVID-19 некоторые ученые и медики поддерживали гипотезу о том, что ACE2 относится к интерферон-индуцированным рецепторам и, соответственно, усиление экспрессии этой молекулы на поверхности клеток-мишеней могло приводить к повышению восприимчивости к COVID-19, а также негативно отражаться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

COVID-19: исходы беременности и родов при использовании в лечении препаратов рекомбинантного интерферона альфа-2b

Е.Н. КРАВЧЕНКО, д. м. н., профессор кафедры акушерства и гинекологии №1 ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России

Л.В. КУКЛИНА, к. м. н., доцент кафедры акушерства и гинекологии №1 ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России

Е.М. ОВЧИННИКОВА, к. м. н., врач акушер-гинеколог высшей категории, заместитель главного врача по медицинской части БУЗОО «Родильный дом №4»

В.Ю. ЧЕБАКОВА, врач акушер-гинеколог БУЗОО «Городской клинический перинатальный центр»

Е.Н. ВЫЖЛОВА, к. б. н., научный сотрудник лаборатории онтогенеза и коррекции системы интерферона ФГБУ «Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф. Гамалеи»

И.И. БАРАНОВ, к. м. н., доцент кафедры акушерства и гинекологии №1 ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России

Заболевание, вызываемое новым коронавирусом SARS-CoV-2, получило свое название COVID-19 в 2020 году [1]. В настоящее время по-прежнему наблюдается рост инфицирования вирусом SARS-CoV-2. На начало августа 2021 года во всем мире зафиксировано 205 718 912 случаев инфицирования SARS-CoV-2 и 4 341 460 смертей, связанных с данной инфекцией. В Российской Федерации за тот же период зафиксирован 6 534 791 случай инфицирования SARS-CoV-2, из них смертельных случаев – 168 049, выздоровевших – 5 828 972 человека [2].

Уровень смертности во время беременности от предыдущих пандемий, включая пандемию испанского гриппа 1918 года, пандемию SARS-CoV и MERS, составлял 27–50, 25–30 и 40% соответственно [3]. Поэтому обеспокоенность состоянием здоровья беременных в условиях пандемии является обоснованной и понятной. Спектр симптомов у пациентов, инфицированных SARS-CoV-2, варьируется от бессимптомных до легких (симптомы гриппа) в 81% случаев, тяжелых – в 14% (госпитализация

и кислородная поддержка), критических – в 5% (искусственная вентиляция легких), летальность составляет 2,3–3%.

Среди беременных вирусная инфекция распространена аналогично взрослой популяции населения. Так, в исследовании [4] среди всех беременных женщин, госпитализированных в больницу, только у 15,7% (33/210) тесты были положительными и только у 20% из инфицированных (7/33) в дальнейшем наблюдали клинические проявления инфекции. Систематический обзор и метаанализ 77 исследований показал, что в среднем уровень инфицированности беременных COVID-19 составляет около 10% [5]. С точки зрения клинических симптомов новая коронавирусная инфекция (НКИ) COVID-19 у беременных протекает аналогично небеременным женщинам: в 40% случаев отмечается лихорадка, кашель – 39%, одышка – 13,2%, недомогание – 13%, мышечные боли – 10%, диарея – 3,7%, боль в горле – 3,4%, головная боль – 40%, озноб – 28%, потеря вкуса и запаха – 16%, и в среднем не отличается от таковой в общей популяции [6]. В то же



время, по данным агентства общественного здравоохранения Швеции, риск госпитализации в отделение реанимации и интенсивной терапии у беременных и родильниц с лабораторно подтвержденным SARS-CoV-2 выше, чем у небеременных того же возраста. Факторами риска, связанными с тяжелым течением COVID-19 у беременных, являются сопутствующие заболевания (высокий индекс массы тела, артериальная гипертензия, диабет) [7].

Пока еще нет однозначных данных, подтверждающих возможность вертикальной передачи инфекции от матери к плоду. В исследовании [8], проведенном на основании анализа 936 случаев беременных с диагностированным COVID-19, неонатальную инфекцию сразу после рождения или в течение 48 часов после рождения диагностировали в 3,2% случаев.

Систематический обзор и метаанализ 77 исследований показал, что в среднем уровень инфицированности беременных COVID-19 составляет около 10%

В отдельных исследованиях показана зависимость вероятности вертикальной передачи вируса SARS-CoV-2 от тяжести материнского заболевания [9].

Характерными осложнениями беременности для пациенток с COVID-19 являются преждевременные роды (21,3–39%), дистресс плода (10,7%), задержка развития плода (10%) и выкидыш (2%) [10]. Одним из существенных рисков при инфицировании НКИ COVID-19 у беременных является риск преждевременных родов. В среднем частота спонтанных преждевременных родов у беременных с COVID-19 составляет 6%. Уровень

преждевременных родов у здоровых и не инфицированных каким-либо вирусом женщин во всем мире составляет около 11%, что несколько выше. Но в другой публикации риск преждевременных родов у пациенток с НКИ COVID-19 составил 23%, что, на наш взгляд, более адекватно отражает реальную картину событий [11].

Также высока частота госпитализации новорожденных от матерей с COVID-19 в отделение интенсивной терапии – около 25% [4]. У беременных с COVID-19 высока частота случаев родоразрешения путем кесарева сечения, по данным авторов [12], она составляет от 67,2 до 94% случаев. Метаанализ Mascio et al. [13], включавший 79 беременных, также показал, что НКИ COVID-19 была связана с относительно более высоким уровнем преждевременных родов, кесарева сечения и перинатальной смерти. Родоразрешены операцией кесарева сечения 42,0% женщин, оперативные влагалищные роды (вакуум-экстракция плода, акушерские щипцы) зарегистрированы в 0,2% случаев [12, 14]. Несмотря на накопленные данные, вопрос тактики ведения беременности и родоразрешения у беременных с НКИ остается нерешенным, многие аспекты дискуссионны, и в каждой стране есть свои особенности принятых алгоритмов ведения беременности, родов и послеродового периода у таких пациенток [15].

Высокая восприимчивость клеток плаценты к COVID-19 и связанная с этим повышенная вероятность вертикальной передачи вируса от матери к плоду, высокий риск спонтанных преждевременных родов у беременных с COVID-19 и риск развития тяжелой формы заболевания с необходимостью госпитализации в отделение интенсивной терапии требуют поиска рациональной терапии беременных с COVID-19, направленной на снижение рисков и повышение благоприятных исходов родов.

Спектр препаратов для лечения НКИ COVID-19 у беременных ограничен. Препаратами выбора для терапии беременных с вирусными и вирусно-бактериальными инфекциями являются препараты рекомбинантного интерферона альфа-2b (ИФН α-2b) с антиоксидантами (витаминами), разрешенные для применения у беременных женщин и детей, включая новорожденных и недоношенных. Учитывая данные литературы [16] о том, что для элиминации инфекции SARS-CoV-2 препаратами интерферона требуются более высокие концентрации ИФН α-2b, была разработана схема терапии беременных с использованием повышенных доз препаратов

рекомбинантного ИФН α -2b с антиоксидантами (витаминами Е и С) – ВИФЕРОН® Суппозитории ректальные и ВИФЕРОН® Гель для наружного и местного применения.

Цель исследования: оценить течение беременности и исходы родов при совместном применении препарата ВИФЕРОН® (ИФН α -2b с антиоксидантами) Суппозитории ректальные 3 000 000 МЕ и ВИФЕРОН® Гель для наружного и местного применения 36 000 МЕ/г в терапии НКИ COVID-19 у беременных на фоне стандартной комплексной терапии.

Пациенты и методы. В исследование было включено 140 беременных с подтвержденным диагнозом «НКИ COVID-19», которые были распределены на две группы: группа 1 – 70 пациенток, которые получали препараты ВИФЕРОН® Суппозитории ректальные и ВИФЕРОН® Гель для наружного и местного применения по схеме и стандартную терапию; группа 2 – 70 пациенток, которые получали только стандартную терапию в соответствии с методическими рекомендациями «Организация оказания медицинской помощи беременным, роженицам, родильницам и новорожденным при новой коронавирусной

Среди беременных вирусная инфекция распространена аналогично взрослой популяции населения

инфекции (COVID-19)», версия 2 (28.05.2020), утвержденными МЗ РФ [17, 18].

Схема применения препаратов. ВИФЕРОН® (ИФН α -2b с антиоксидантами – витаминами Е и С) Суппозитории ректальные 3 000 000 МЕ по 1 суппозиторию 2 раза в сутки через каждые 12 часов ректально в течение 10 дней и ВИФЕРОН® Гель для наружного и местного применения 36 000 МЕ/г по 4000 МЕ (полоска геля 0,5 см) 5 раз в сутки на поверхность слизистой оболочки носовых ходов тонким слоем в течение 10 дней.

Статистическая обработка полученных результатов проводилась программой Microsoft Excel 2010 и Statistica (версия 6.0) с расчетом среднего арифметического и стандартного отклонения ($M \pm m$). Сравнивались исследуемые группы проведением анализа четырехпольных таблиц с применением непараметрических статистических критериев. Статистически значимыми считались различия при вероятности ошибки $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение.

В исследование были включены беременные в сроках 14–38 недель. Преобладали пациентки III триместра беременности: 56 беременных с гестационным сроком 14–27 недель (II триместр) и 84 беременные со сроком 28–40 недель (III триместр). Преобладание среди пациенток, включенных в исследование, беременных III триместра беременности сопоставимо с общими данными о заболеваемости беременных на различных сроках гестации.

В целом группы пациенток были сопоставимы по срокам беременности: средний срок пациенток, набранных в группу 1, составил $27,7 \pm$



Manu Padilla/Shutterstock/FOTODOM



Pixel-Shot/Shutterstock/FOTODOM

При проведении инструментальной диагностики органов дыхания методом МСКТ чаще всего у беременных, включенных в исследование, выявляли поражения до 50% легких

7,3 недели (23–34 недели), в группе 2 – $30,2 \pm 7,3$ недели (24,2–37 недель, $p = 0,021$). Группы пациенток были сопоставимы по возрасту, росту и весу: в группе 1 средний возраст составил $31,1 \pm 5,8$ года (от 18 до 43 лет), средний рост – $164,2 \pm 6,3$ см (от 150 до 182 см), средний вес – $75,7 \pm 15,3$ кг (от 49,5 до 119 кг). В группе 2 средний возраст составил $31,4 \pm 6,1$ года (от 18 до 49 лет), средний рост – $164,0 \pm 6,5$ см (от 150 до 178 см), средний вес – $78,9 \pm 15,9$ кг (от 54 до 132 кг).

При анализе сопутствующих заболеваний было установлено, что экстрагенитальная патология в группах встречалась одинаково часто: у 33 беременных группы 1 и у 35 женщин группы 2, $p = 0,866$. При анализе акушерско-гинекологического анамнеза у беременных встречались различные варианты беременности с абортным исходом, такие как замершая беременность, самопроизвольный и медицинский аборт. В то же время разницы осложнений предыдущих беременностей и родов в частоте не выявлено: в группе 1 осложнения предыдущих беременностей наблюдали в 24,3% случаев, в группе 2 – в 25,7% ($p = 1,000$).

Основными жалобами при поступлении у беременных были кашель, боли за грудиной, заложенность носа, насморк, нарушение обоняния, слабость, повышение температуры тела. Реже у беременных встречались другие симптомы: боль в горле, головная боль, одышка. При поступлении кашель сухой встречался более чем в 50% случаев. При анализе частоты встречаемости отдельных симптомов установлено, что в группе 1 значимо больше пациенток жаловались на боль в горле, слабость, заложенность носа, нарушение обоняния. В целом группы были сопоставимы по клиническим проявлениям инфекции COVID-19.

У всех пациенток анализ методом полимеразной цепной реакции РНК SARS-CoV-2 в мазках со слизистой носоглотки был положительный. Также всем беременным проводились исследования на антитела IgM и IgG к коронавирусу SARS-CoV-2. Из 140 беременных, включенных в исследование, ложноположительные результаты на IgM были у 1 пациентки, ложноотрицательные – у 6 пациенток. Повышенный уровень IgM к SARS-CoV-2 ($>0,8$) в группе 1 был выявлен у 29 (41,4%) беременных, повышенный уровень IgG к SARS-CoV-2 ($\geq 1,1$) – у 9 (12,9%). У пациенток с повышенным уровнем IgG одновременно отмечали повышение и IgM к SARS-CoV-2. В группе 2 повышенный уровень IgM к SARS-CoV-2 обнаружили у 49 (70%) беременных,

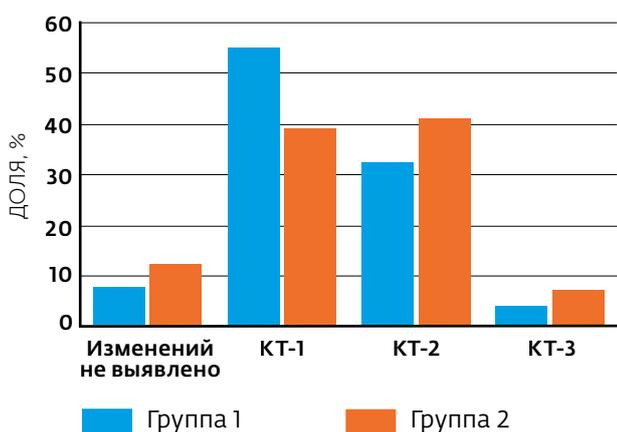
положительный результат на IgG – у 25 (35,7%), одновременно антитела видов IgM и IgG определялись у 24 (34,2%) женщин.

При проведении инструментальной диагностики органов дыхания методом мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) чаще всего у беременных, включенных в исследование, выявляли поражения до 50% легких (график 1).

При сравнительной оценке продолжительности заболевания и скорости купирования основных симптомов заболевания были получены данные, свидетельствующие о положительном влиянии включения препаратов ВИФЕРОН® в комплексную терапию инфекции COVID-19 на фоне стандартной терапии. На 11-е сутки от начала лечения по окончании терапии клинические и лабораторные признаки выздоровления отмечены у 53 (75,7%) женщин группы 1 и только у 22 (31,4%) беременных группы 2 ($p = 0,000$). Улучшение состояния отмечено у 17 (24,3%) пациенток в группе 1 и у 48 (68,6%) пациенток в группе 2 ($p = 0,000$).

График 1.

Частота и тяжесть поражения легких по результатам МСКТ



У больных, получавших препараты ИФН α-2b с антиоксидантами на фоне стандартной терапии, наблюдали более высокий уровень выработки антител класса IgG и значимое снижение продукции антител класса IgM

При анализе влияния проводимой терапии на отдельные симптомы заболевания COVID-19 также получены данные о положительном влиянии терапии препаратами ИФН α-2b беременных по сравнению со стандартной терапией. При оценке продолжительности кашля в группах исследования на всем периоде терапии показано, что в группе 1, получавшей стандартную терапию и препараты ИФН α-2b, на 6-й и 9-й день наблюдения значимо меньше проявлялся кашель, чем у больных группы 2, получавших только стандартную терапию. На 11-й день наблюдения в группе 1 у 48 (80%) пациенток кашель купировался, в группе 2 кашель купировался лишь у 37 (71,2%). Также статистическая разница была выявлена между группами терапии при сравнении

Таблица 1. Уровни провоспалительного цитокина ИЛ-6 у беременных сравниваемых групп

Период	Группа 1 (ВИФЕРОН®) n=70		Группа 2 (стандартная терапия) n=70		p, значимость
	M ± s	Me (25%; 75%)	M ± s	Me (25%; 75%)	
До лечения	18,9 ± 24,0	10,0 (3,2; 22,7)	11,3 ± 11,4	7,2 (4,4; 15,0)	0,159
После лечения	2,9 ± 3,6	1,5 (1,0; 3,2)	7,6 ± 5,4	6,3 (3,2; 9,7)	0,000



Таблица 2. Антитела к SARS-CoV-2 у беременных сравниваемых групп

Антитела	Группа 1 n=70		Группа 2 n=70	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
IgM	6,4 ± 7,7	2,6 ± 3,2	10,5 ± 7,0	8,3 ± 5,8
IgG	0,9 ± 1,0	3,4 ± 3,3	1,6 ± 1,5	2,8 ± 2,1

продолжительности ринита и заложенности носа: в группе 1 средняя продолжительность ринита составила 3 [3,0; 4,0] дня, в группе 2 – 5 [4,0; 5,0] дней, $p = 0,003$. Продолжительность заложенности носа в группе 1 составила 4 [3,0; 4,0] дня, а в группе 2 – 5 [4,0; 5,0] дней, $p = 0,006$.

При оценке влияния проводимой терапии на динамику основных маркеров воспаления, в частности концентрации С-реактивного белка и провоспалительного цитокина ИЛ-6, также получены данные, свидетельствующие о положительном влиянии терапии препаратами ИФН α -2b с антиоксидантами на течение НКИ COVID-19. На момент включения в исследования уровень С-реактивного белка у больных в группах значимо не отличался и составил в группе 1 $0,7 \pm 3,1$ мг/л, в группе 2 – $0,4 \pm 1,5$ мг/л. По окончании терапии у всех беременных уровень С-реактивного белка снизился до пороговых значений определения – 0 мг/л. На момент включения в исследование уровень ИЛ-6 у больных группы 1 был значимо выше, чем у больных группы 2. После окончания терапии у больных группы 1, получавших комплексную терапию и препараты ВИФЕРОН®, уровень ИЛ-6 был

значимо ниже, чем у больных группы 2, получавших только общепринятую стандартную терапию (табл. 1). Известно, что увеличение секреции провоспалительных цитокинов способствует запуску деструктивных механизмов и развитию неблагоприятных исходов болезни. В процессе исследования не было отмечено случаев гиперпродукции провоспалительных цитокинов при использовании препаратов ИФН α -2b с антиоксидантами. Выявлено статистически достоверное снижение уровня провоспалительного цитокина ИЛ-6 у всех больных группы 1, получавших стандартную терапию в сочетании с препаратами ВИФЕРОН®, по сравнению с пациентками, получавшими только стандартную терапию.

При оценке выработки антител у пациенток в зависимости от проводимой терапии получены данные о положительном влиянии включения препаратов ИФН α -2b в стандартную терапию беременных с COVID-19 (табл. 2). У больных группы 1, получавших, кроме стандартной терапии, препараты ИФН α -2b с антиоксидантами, наблюдали более высокий уровень выработки антител класса IgG и более значимое снижение уровня IgM, что

Таблица 3. Исходы беременности и родов у пациенток сравниваемых групп

Показатель	Группа 1 n=70	Группа 2 n=70	p, значимость
Роды срочные	65 (92,9%)	51 (72,3%)	0,002
Преждевременные роды	5 (7,1%)	18 (25,7%)	0,002
Перинатальные потери	0	4 (5,7%)	0,043
Асфиксия новорожденных:			
– умеренная	4 (5,7%)	6 (8,6%)	0,512
– тяжелой степени	0	4 (5,7%)	0,043
Вагинальные роды	50 (71,4%)	29 (41,4%)	< 0,001
Кесарево сечение	20 (28,6%)	41 (58,6%)	< 0,001



У беременных, получавших стандартную терапию и препараты ВИФЕРОН®, большее количество родов произошло в срок и не зафиксировано случаев перинатальных потерь

свидетельствует о развитии стойкого противовирусного иммунного ответа.

Беременность доносили до доношенного срока и родили в срок 92,9% женщин группы 1 и 72,3% группы 2, преждевременные роды составили соответственно 7,1 и 25,7% случаев ($p = 0,002$). Преждевременные роды наблюдались чаще в сроках 28–32 недели: 5,7% в группе 1 и 14,3% в группе 2 ($p = 0,002$).

Перинатальные потери в виде антенатальной гибели плода и неразвивающейся беременности наблюдались только у пациенток группы 2: антенатальная гибель плода зафиксирована у 2 (2,8%) беременных в сроках беременности 27 и 28 недель, неразвивающаяся беременность выявлена в двух (2,8%) наблюдениях в сроках до 22 недель.

Асфиксия в родах выявлена у 4 (5,7%) новорожденных группы 1 и у 10 (14,3%) группы 2. В группе 1 асфиксия была в умеренной степени, а в группе 2 асфиксия умеренной степени наблюдалась у 6 (8,6%) младенцев, у 4 (5,7%) младенцев зафиксирована асфиксия тяжелой степени.

Кесарево сечение произведено у 28,6% беременных группы 1 и у 58,6% группы 2 ($p < 0,001$) (табл. 3).

Заключение. В результате проведенного исследования получены данные, подтверждающие клинко-иммунологическую эффективность препаратов ВИФЕРОН® Суппозитории ректальные (ИФН α -2b с антиоксидантами) и ВИФЕРОН® Гель для наружного и местного применения в терапии новой коронавирусной инфекции COVID-19 у беременных и лучшие исходы беременностей и родов. У беременных, получавших вместе со стандартной комплексной терапией препараты ИФН α -2b с антиоксидантами, достоверно сокращались сроки проявления катаральных явлений и общие сроки заболевания.

Также отмечено, что у беременных, получавших стандартную терапию и препараты ВИФЕРОН®, большее количество родов произошло в срок и не зафиксировано случаев перинатальных потерь: антенатальной гибели плода, неразвивающейся беременности (ранее проведенные исследования [19] доказали эффективность препарата ВИФЕРОН® в лечение беременных женщин с репродуктивными потерями в анамнезе). В группе больных, получавших только стандартную терапию, значительно чаще наблюдались преждевременные роды, перинатальные потери и асфиксия новорожденного тяжелой степени.

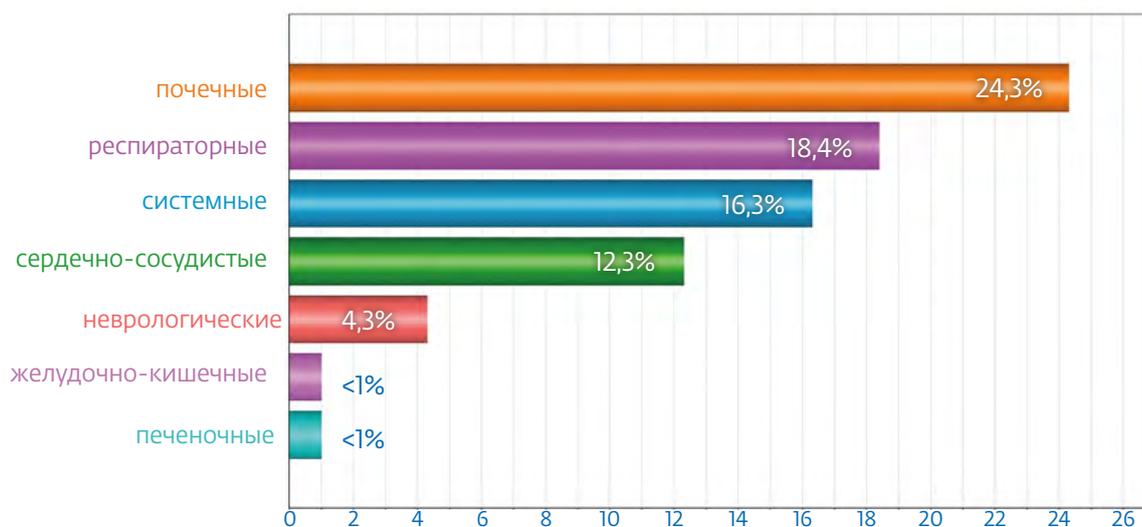


ЛИТЕРАТУРА

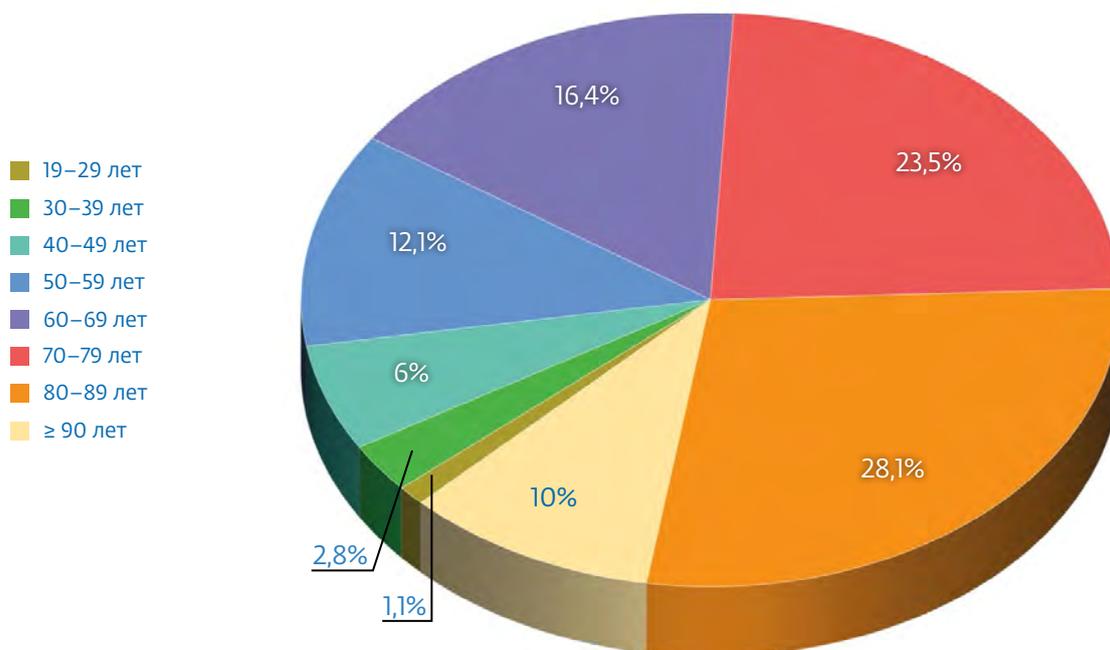
1. WHO. Available at: [https://www.who.int/emergencies/diseases/novelcoronavirus-2019/technical-guidance/naming-the-coronavirus-disease-\(covid-2019\)-and-the-virus-that-causes-it](https://www.who.int/emergencies/diseases/novelcoronavirus-2019/technical-guidance/naming-the-coronavirus-disease-(covid-2019)-and-the-virus-that-causes-it)
2. Worldometers.info. Available at: <https://www.worldometers.info/coronavirus/>
3. Schwartz DA, Graham AL. **/// Potential Maternal and Infant Outcomes from (Wuhan) Coronavirus 2019-nCoV Infecting Pregnant Women: Lessons from SARS, MERS, and Other Human Coronavirus Infections.** // *Viruses.* – 2020 Feb 10. – 12 (2). – 194.
DOI: 10.3390/v12020194
4. Sutton D, Fuchs K, D'Alton M, Goffman D. **/// Universal Screening for SARS-CoV-2 in Women Admitted for Delivery.** // *N Engl J Med.* – 2020 May 28. – 382 (22). – 2163–2164. DOI: 10.1056/NEJMc2009316
5. Allotey J, Stallings E, Bonet M, Yap M, Chatterjee S, Kew T, et al; for PregCOV-19 Living Systematic Review Consortium. **/// Clinical manifestations, risk factors, and maternal and perinatal outcomes of coronavirus disease 2019 in pregnancy: living systematic review and meta-analysis.** // *BMJ.* – 2020 Sep 1. – 370. – m3320. DOI: 10.1136/bmj.m3320
6. Breslin N, Baptiste C, Gyamfi-Bannerman C, Miller R, Martinez R, Bernstein K, et al. **/// Coronavirus disease 2019 infection among asymptomatic and symptomatic pregnant women: two weeks of confirmed presentations to an affiliated pair of New York City hospitals.** // *Am J Obstet Gynecol MFM.* – 2020 May. – 2 (2). – 100118. DOI: 10.1016/j.ajogmf.2020.100118
7. Collin J, Byström E, Carnahan A, Ahrne M. **/// Public Health Agency of Sweden's Brief Report: Pregnant and postpartum women with severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 infection in intensive care in Sweden.** // *Acta Obstet Gynecol Scand.* – 2020 Jul. – 99 (7). – 819–822.
DOI: 10.1111/aogs.13901
8. Kotlyar AM, Grechukhina O, Chen A, Popkhadze S, Grimshaw A, Tal O, et al. **/// Vertical transmission of coronavirus disease 2019: a systematic review and metaanalysis.** // *Am J Obstet Gynecol.* – 2021 Jan. – 224 (1). – 35–53.e3. DOI: 10.1016/j.ajog.2020.07.049
9. Penfield CA, Brubaker SG, Limaye MA, Lighter J, Ratner AJ, Thomas KM, et al. **/// Detection of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 in placental and fetal membrane samples.** // *Am J Obstet Gynecol MFM.* – 2020 Aug. – 2 (3). – 100133. DOI: 10.1016/j.ajogmf.2020.100133
10. Gao YJ, Ye L, Zhang JS, Yin YX, Liu M, Yu HB, et al. **/// Clinical features and outcomes of pregnant women with COVID-19: a systematic review and meta-analysis.** // *BMC Infect Dis.* – 2020 Aug 3. – 20 (1). – 564.
DOI: 10.1186/s12879-020-05274-2
11. Yan J, Guo J, Fan C, Juan J, Yu X, Li J, et al. **/// Coronavirus disease 2019 in pregnant women: a report based on 116 cases.** // *Am J Obstet Gynecol.* – 2020 Jul. – 223 (1). – 111. – e1-111.e14.
DOI: 10.1016/j.ajog.2020.04.014
12. Белокрыницкая Т.Е., Артымук Н.В., Филиппов О.С., Фролова Н.И. **/// Клиническое течение, материнские и перинатальные исходы новой коронавирусной инфекции COVID-19 у беременных Сибири и Дальнего Востока.** // *Акушерство и гинекология.* – 2021.
13. Mascio DD, Khalil A, Saccone G, Rizzo G, Buca D, Liberati M, et al. **/// Out-come of coronavirus spectrum infections (SARS, MERS, COVID-19) during pregnancy: a systematic review and meta-analysis.** // *Am. J Obstet Gynecol.* – 2020. – 2 (2). – 100107. DOI: 10.1016/j.ajogmf.2020.100107
14. Артымук Н.В., Белокрыницкая Т.Е., Филиппов О.С., Марочко К.В. **/// Особенности течения беременности, акушерская и терапевтическая тактика при новой коронавирусной инфекции COVID-19 у беременных.** // *Акушерство и гинекология.* – 2020.
15. Chen H, Guo J, Wang C, Luo F, Yu X, Zhang W, et al. **/// Clinical characteristics and intrauterine vertical transmission potential of COVID-19 infection in nine pregnant women: a retrospective review of medical records.** // *Lancet.* – 2020. – 395 (10226). – 809–15.
DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30360-3
16. Mantlo E, Bukreyeva N, Maruyama J, Paessler S, Huang C. **/// Anti-viral activities of type I interferons to SARS-CoV-2 infection.** // *Antiviral Res.* – 2020. – 179. – 104811. DOI: 10.1016/j.antiviral.2020.104811
17. Методические рекомендации «Организация оказания медицинской помощи беременным, роженицам, родильницам и новорожденным при новой коронавирусной инфекции COVID-19». Версия 2 (утвержденная Минздравом РФ от 28.05.2020)
18. Бочарова И.И., Зароченцева Н.В., Аксенов А.Н., Малиновская В.В., Выжлова Е.Н., Семененко Т.А. и др. **/// Профилактика ОРВИ у новорожденных детей и их матерей в условиях пандемии новой коронавирусной инфекции.** // *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии.* – 2021.
19. Каграманова Ж.А., Ланцакова П.Е., Малиновская В.В., Свистунов А.А., Выжлова Е.Н., Жигалова Е.А. **/// Факторы риска в патогенезе неразвивающейся беременности по типу гибели эмбриона.** // *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии.* – 2020.

Осложнения COVID-19: данные мировой статистики

ОСЛОЖНЕНИЯ У ВЗРОСЛЫХ



ЧАСТОТА ОСЛОЖНЕНИЙ В РАЗНЫХ ВОЗРАСТНЫХ ГРУППАХ



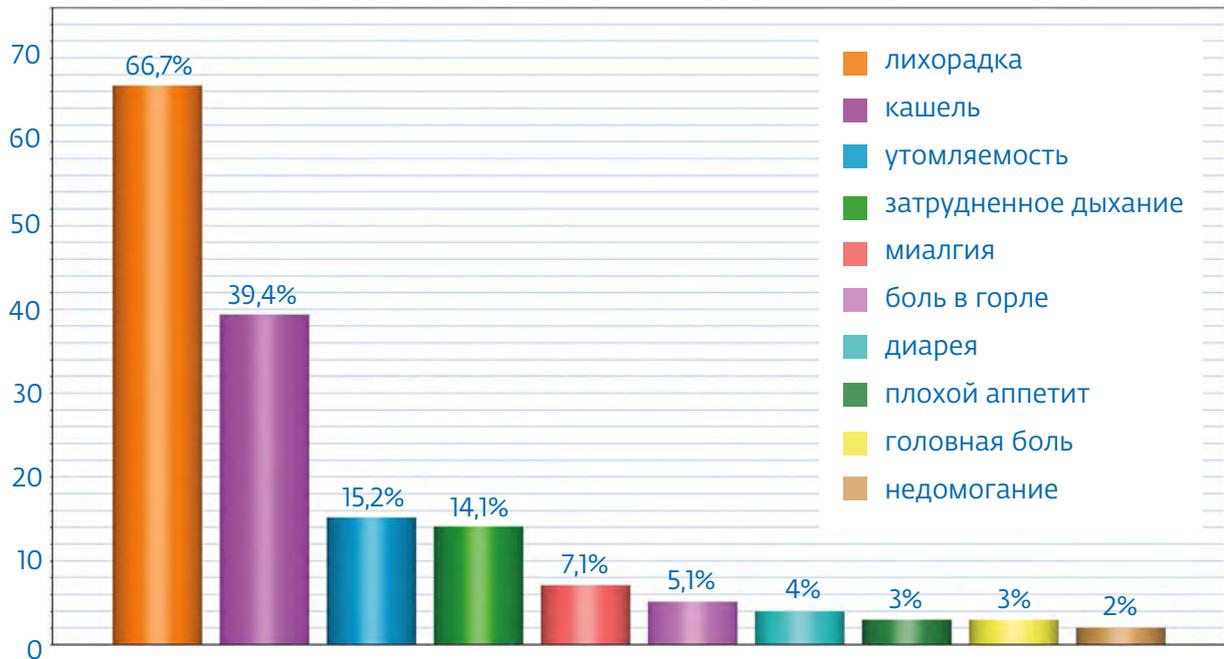
Проспективное мультицентровое когортное исследование проведено Центром медицинской информатики Эдинбургского университета в 302 больницах Великобритании. Участвовали 73 197 пациентов, соответствующих критериям включения.



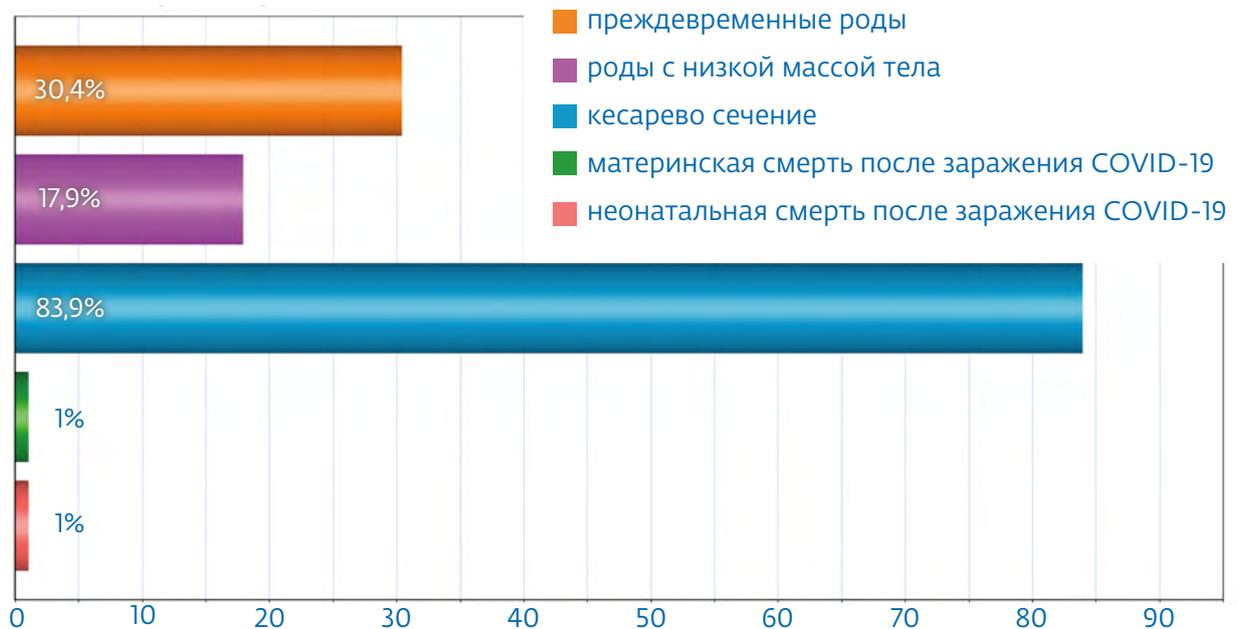


COVID-19 ВО ВРЕМЯ БЕРЕМЕННОСТИ

Симптомы



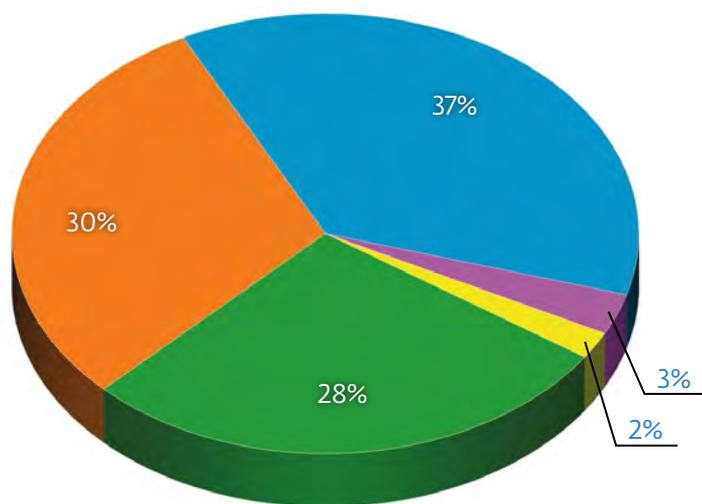
Осложнения



Систематический обзор данных проведен международной группой ученых, представителей Университета Раджшахи (Бангладеш), Университета Ньюкасла (Австралия), Массачусетского университета (США). Авторы изучили результаты 9 исследований с участием 101 инфицированной беременной женщины.



ОСЛОЖНЕНИЯ У БЕРЕМЕННЫХ И НОВОРОЖДЕННЫХ



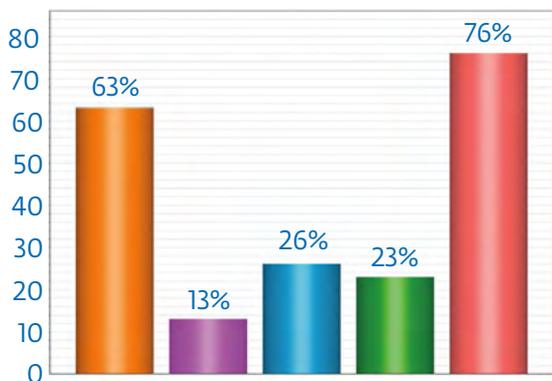
- дистресс плода
- преждевременные роды
- синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания
- асфиксия
- другие



Обзор данных проведен учеными Королевского колледжа педиатрии и здоровья детей (Великобритания) на основании 11 исследований с участием 333 детей.



ПОСЛЕДСТВИЯ COVID-19 СПУСТЯ 6 МЕСЯЦЕВ ПОСЛЕ ИЗЛЕЧЕНИЯ



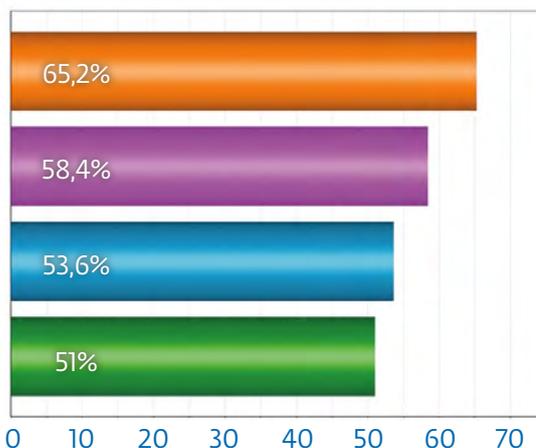
- усталость, слабость
- ухудшение функции почек
- проблемы со сном
- тревога или депрессия
- хотя бы один симптом, который сопровождал пациентов с момента заражения



Двунаправленное когортное исследование провели представители Китайской академии медицинских наук среди 1733 пациентов, выписанных из больницы Цзинь Инь-Тань в Ухане. Средний возраст пациентов – 57 лет, 52% участников – мужчины.



КОГНИТИВНЫЕ НАРУШЕНИЯ



- симптомы в течение как минимум шести месяцев
- когнитивная дисфункция
- головные боли
- проблемы с памятью



Исследование проведено международной группой ученых, представителей Университетского колледжа Лондона, Корнуэльского медицинского центра (США). В исследовании участвовали 3762 человека.





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 усилить действие вакцины?

Мы знаем, что интерфероны оказывают противовирусное и иммуномодулирующее действие. Сам термин «иммуномодулятор» происходит от слова «адьювант» – усилитель иммунитета. А что такое адьювант? Это вещество, способствующее активации иммунитета и в первую очередь его В-клеточного звена. Адьювантные 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 адьювантных свойствах.

Адьювантные свойства интерферона могут способствовать формированию специфического качественного иммунного ответа. Применять препарат можно до вакцинации, спу-

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

Интерферон традиционно применяли против «обычных» типов коронавиральной инфекции, в период текущей пандемии доказана эффективность интерферона α-2b в лечении больных COVID-19



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 суппозиторий 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

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

монографии 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, активизирует 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 суппозиторий, мази и геля.

На настоящий момент уже опубликованы результаты исследований, целью которых было определение безопасности и эффективности



Yuganov Konstantin/Shutterstock/FOTODOM

применения препарата ВИФЕРОН® для лечения COVID-19 у детей и взрослых, в том числе беременных женщин. Все исследования показывают хорошую переносимость препарата, укорочение 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.

Так, исследованием доктора медицинских наук профессора Анны Владимировны Мордык и соавторов, которое было проведено в уже упомянутом Омском государственном медицинском университете, было доказано, что в основной группе (ОГ), в которой применялся препарат ВИФЕРОН (свечи 3 000 000 МЕ и гель 36 000 МЕ), наблюдалась более быстрая динамика исчезновения основных симптомов заболевания: интоксикации, бронхолегочного и катарального синдромов. Доля лиц с нормализацией содержания D-димера и С-реактивного белка в ОГ превышала таковую

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



RomanR/Shutterstock/FOTODOM

в ГС на 42,7 и 18,7% соответственно ($p < 0,05$). При контрольной компьютерной томографии в ОГ положительная динамика регистрировалась на 8,1% чаще, распространенные процессы с поражением 51–75% легочной ткани выявляли на 11,9% реже ($p = 0,019$). Нежелательных явлений, связанных с приемом препарата интерферона альфа-2b (ВИФЕРОН®) или других лекарственных средств, входивших в схему лечения пациентов основной группы и группы сравнения, зарегистрировано не было.

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.



Исследования подтвердили, что раннее начало терапии интерфероном статистически достоверно снижает показатель летальности и демонстрирует лучшие результаты терапии

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,

иммунокомпрометированным 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 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.



New Africa/Shutterstock/FOTODOM

Как создавались *первые вакцины*

Golden Sikorka/Shutterstock/FOTODOM



Сегодня в мире на стадии клинических исследований находится уже 112 вакцин от COVID-19. Над созданием этих препаратов работают научно-исследовательские институты и специализированные лаборатории в университетах и фармацевтических компаниях, в распоряжении которых передовые технологии и научные знания, накопленные в течение столетий. Задачи сегодняшних создателей вакцин схожи с задачами их великих коллег-ученых, разработавших первые вакцины от смертельных болезней, ведь каждый из них принимает вызов победить опасное заболевание, с которым прежде никому не удавалось справиться. Давайте вспомним, как начиналась эра вакцинации и кто стоял у ее истоков.

1796

ЧЕРНАЯ ОСПА

ЭДВАРД ДЖЕННЕР



Натуральная, или черная, оспа – смертельная инфекция, возникшая за тысячи лет до н. э. Только в XX веке это заболевание унесло жизни свыше 300 млн человек. Изобретателем прививки от оспы стал английский врач Эдвард Дженнер в 1796 году. Используя экссудат из пустул коровьей оспы, Дженнер привил вирус восьмилетнему крестьянскому мальчику. Ребенок приобрел иммунитет к натуральной оспе. Эдвард Дженнер не был первым, кто провел подобный эксперимент, однако он впервые опубликовал подробный отчет о вакцинации, что стало началом эры иммунизации против оспы во многих странах. Первым человеком в России (и первым монархом в мире), привившимся от оспы, в 1768 году стала императрица Екатерина II.

Wikimedia Commons

1885

БЕШЕНСТВО

ЛУИ ПАСТЕР



Бешенство, поражающее нервную систему и головной мозг, – одно из опаснейших для человека зоонозных заболеваний: на этапе появления клинических симптомов летальность составляет 100%. До XVII века его эпизоотии имели ограниченное распространение, но с ростом городов стали наблюдаться во всех странах Европы, Америки, Азии и Африки. Поиск возможности противостоять заболеванию был насущной задачей для ученых. В июле 1885 года французский микробиолог Луи Пастер впервые вакцинировал человека: девятилетнего Жозефа Мейстера, укушенного бешеным псом. Ученый около пяти лет работал над вакциной от бешенства, но успел испытать ее лишь на животных, используя взвесь зараженной ткани. Желая спасти ребенка, Пастер пошел на риск, и пациент выжил. В первый месяц после сообщения об изобретении антирабической вакцины в лаборатории Пастера были привиты 68 человек, через год – 2490 пациентов из 18 стран мира.

Everett Collection/Shutterstock/FOTODOM



1892

1896

1896

ХОЛЕРА

ЧУМА

БРЮШНОЙ ТИФ

ВЛАДИМИР ХАВКИН



РИХАРД ПФЕЙФФЕР, ВИЛЬГЕЛЬМ КОЛЛЕ



Wikimedia Commons/National Library of Israel, Schwadron collection

Wikimedia Commons

Alamy Stock Photo/TACC

Летом 1892 года российский микробиолог Владимир Аронович Хавкин, который работал в Институте Пастера в Париже, ввел себе противохолерную вакцину собственного изобретения. Это был первый успех в борьбе с заболеванием, а в 1896 году В.А. Хавкин изобрел и вакцину от чумы. Несмотря на важнейшие достижения в мировой медицине, а также активную общественную деятельность, этот ученый и филантроп все еще малоизвестен в России. В номере, который вы держите в руках, мы публикуем специальный материал об этом уникальном человеке (читайте на стр. 31–34).

Брюшной тиф – острая кишечная антропонозная инфекция, вызываемая возбудителем *Salmonella enterica*, серотип Typhi. В 1896 году немецкие бактериологи Рихард Пфейффер и Вильгельм Колле ввели бациллы тифа, убитые фенолом, добровольцу. Проследив за иммунологической реакцией пациента, ученые доказали, что прививка убитыми бактериями приводит к появлению у пациента иммунитета к брюшному тифу. Фактически Пфейффер и Колле создали одну из первых инактивированных вакцин.

2020–2021

КОРОНАВИРУС SARS-CoV-2

исследования, Сейбин поделился результатами работы с коллегами из СССР, что позволило создать советский вариант препарата. Работу вел академик АМН СССР Михаил Петрович Чумаков. В 1956 году вакцину испытали на себе сотрудники Института экспериментальной медицины в Ленинграде, но препарат нужно было проверить и на детях. Коллега Чумакова Анатолий Смородинцев вакцинировал шестилетнюю внучку, и у девочки появились антитела к полиомиелиту – это означало, что вакцина безопасна и иммуногенна и можно начинать массовые испытания. В 1958–1959 годах М.П. Чумаков с коллегами организовал первое в мире производство живой полиомиелитной вакцины (ЖПВ) из аттенуированных штаммов вируса, что позволило победить полиомиелит в нашей стране и доказать научному сообществу правильность подхода Сейбина к профилактике инфекции. Сегодня пероральная вакцина против полиомиелита используется во всем мире.

Сегодня в мире 22 вакцины от COVID-19 проходят или уже прошли финальную фазу клинических испытаний. Четыре из них – российские препараты. «Спутник V» («Гам-КО-ВИД-Вак») – первая вакцина в мире, поступившая в свободный оборот, прошедшая третью фазу испытаний. Зарегистрирована в августе 2020 года. Ее эффективность составляет 91,4%.

«ЭпиВакКорона» разработана в новосибирском научном центре «Вектор» Роспотребнадзора, зарегистрирована 13 октября 2020 года. «КовиВак» от Центра имени Чумакова зарегистрирована 20 февраля, а «Спутник

1921

ТУБЕРКУЛЕЗ

АЛЬБЕР КАЛЬМЕТ, КАМИЛЬ ГЕРЕН



Wikimedia Commons

Alamy Stock Photo/TACC

В 1908 году в Институте Пастера в Лилле микробиолог Альбер Кальмет и ветеринар Камиль Герен выяснили, что в питательной среде на основе глицерина, желчи и картофеля вырастают бактерии туберкулезной палочки с наименьшей вирулентностью. Ученые решили в ходе повторяющегося культивирования вырастить ослабленный штамм. В 1919 году им удалось получить вакцину с неvirulentными бактериями, которая не вызвала туберкулез у подопытных животных. В 1921 году Кальмет и Герен создали первую живую бактериальную вакцину для человека БЦЖ (Bacillus Calmette-Guérin, BCG).

1955–1956

ПОЛИОМИЕЛИТ

АЛЬБЕРТ СЕЙБИН, МИХАИЛ ЧУМАКОВ



Wikimedia Commons

Ситников Н., Чередицев В./ТАСС

Полиомиелит – опасное заболевание, поражающее центральную нервную систему. Чаще поражает детей до пяти лет. Массовая вакцинация в США началась, когда Джонас Солк разработал инактивированную вакцину, в основе которой был полиовирус, выращенный в почечной ткани мартышек и нейтрализованный. А вирусолог Альберт Сейбин создал живую пероральную вакцину и протестировал ее на добровольцах. Новинка показала высокую эффективность, однако вакцины на основе живого вируса считались опасными. Желая продолжить



НАЦИОНАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР ЭПИДЕМИОЛОГИИ И МИКРОБИОЛОГИИ ИМЕНИ Н.Ф. ГАМАЛЕИ



ВЕКТОР

Лайт» – однокомпонентная вакцина, разработанная в Национальном исследовательском центре эпидемиологии и микробиологии имени Н.Ф. Гамалеи, – зарегистрирована 1 апреля 2021 года.

В мире также широко применяются вакцины, разработанные корпорациями Pfizer, Moderna, AstraZeneca, Johnson & Johnson, Sinopharm, Sinovac и др. Препараты создаются на разных технологических платформах и активно применяются для вакцинации от коронавирусной инфекции медиками разных стран.

Рано или поздно благодаря беспрецедентным усилиям ученых и врачей новая коронавирусная инфекция будет укрощена, однако вслед за ней придут новые вызовы. И все же нет сомнений в том, что новым вирусам мы сможем противопоставить профессионализм и достижения мировой науки. И тогда появятся новые имена и новые открытия, которые, в свою очередь, в дальнейшем станут достоянием истории.

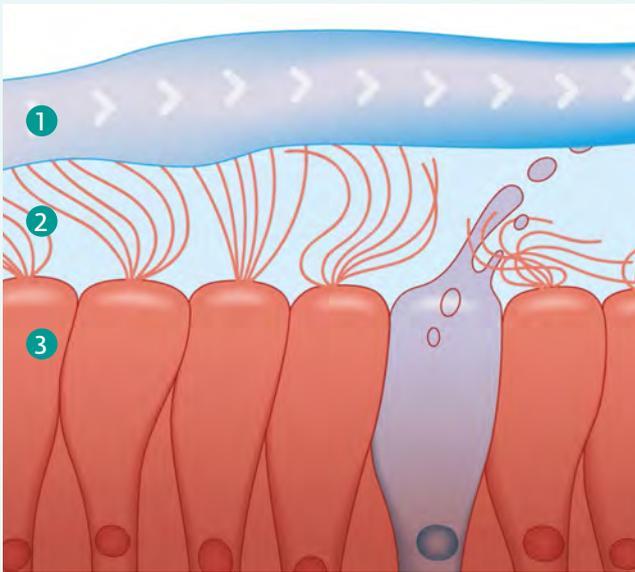


wanpattorn/Shutterstock/FOTODOM

ImageFlow/Shutterstock/FOTODOM



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 ± 0,1 сСт



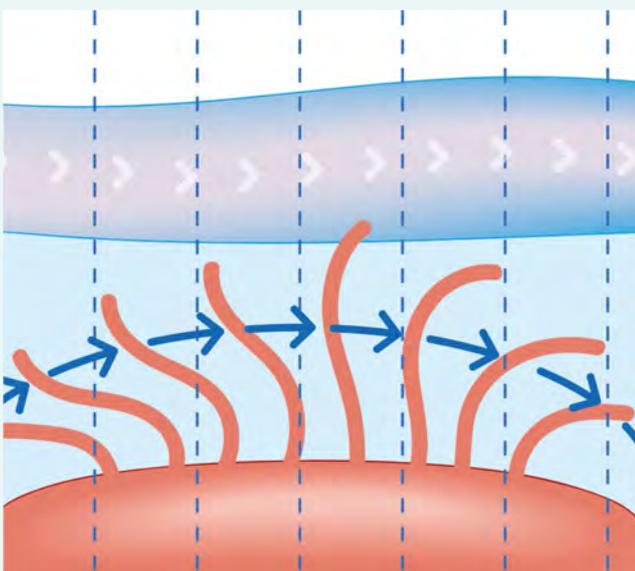
Частота
мерцаний
ресничек –
6–14 в мин.



pH слизи –
7,4 ± 0,3



Скорость
движения
слизи –
4–20 мм/мин.



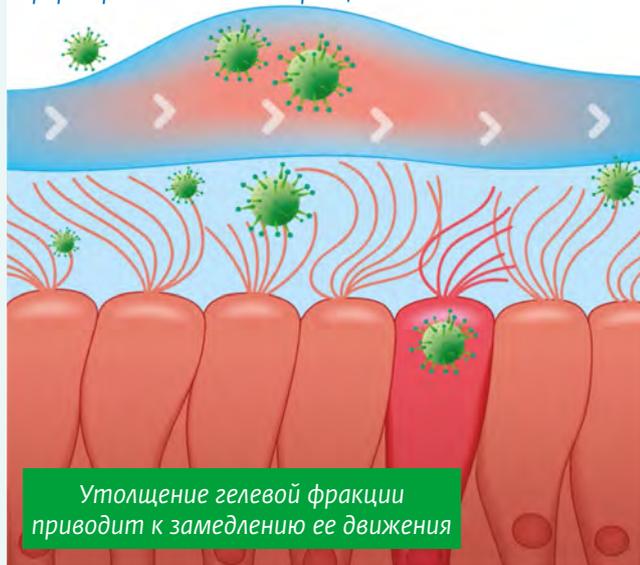
Физиология реснитчатого эпителия

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



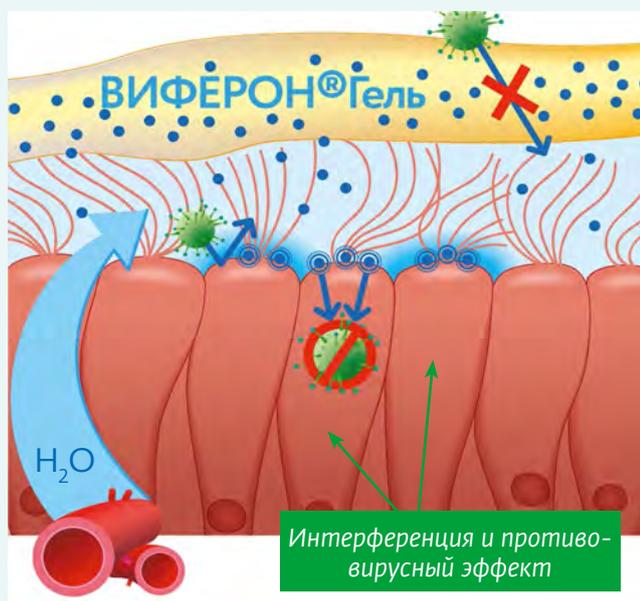
Под действием патогенных микроорганизмов (вирусов и бактерий) гелевая фракция слизи становится более вязкой, происходит ее утолщение, нарушается мукоцилиарный клиренс. В качестве защитной реакции организм старается избавиться от содержимого (экссудата, выделений) из носа.

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.



Sikora AG, Jaffarzad N, Hailemichael Y, Gelbard A, Stonier SW, Schluns KS, Frasca L, Lou Y, Liu C, Andersson HA, Hwu P, Overwijk WW.

IFN-alpha enhances peptide vaccine-induced CD8+ T cell numbers, effector function, and antitumor activity

DEPARTMENT OF MELANOMA MEDICAL ONCOLOGY, UNIVERSITY OF TEXAS MD

ANDERSON CANCER CENTER, HOUSTON, TX 77030, USA.

J Immunol. – 2009 Jun 15. – 182 (12): 7398–407.

Адьювантные свойства интерферона известны давно. Еще в 2009 году группа ученых из США пришла к выводу, что интерферон альфа эффективен в качестве адьюванта вакцинации и может использоваться в совмещенной схеме лечения меланомы с использованием вакцины. Представляем результаты их исследования.

Интерфероны первого типа, включая интерферон альфа, способны усиливать презентацию антигена, экспансию иммунокомпетентных клеток и стимулировать эффекторную функцию CD8+ цитотоксических Т-лимфоцитов в течение вирусной инфекции. Все перечисленные функции являются идеальными характеристиками для вакцинного

адьюванта, поэтому мы исследовали возможность применения экзогенного интерферона в качестве адьюванта антимеланомной пептидной вакцины на основе поверхностного белка меланомной клетки gp100. Полученные данные продемонстрировали, что интерферон альфа является синергистом пептидной вакцины в отношении воздействия на клетки меланомы, причем дозозависимым образом. Под воздействием интерферона альфа усиливались аккумуляция специфического протеина вакцины, секреция интерферона гамма, апоптоз пораженных клеток, увеличивались пролиферация антиген-специфических CD8+-Т-клеток и выработка CD8+-Т-клеток с фенотипом эффекторной памяти.

Tovey MG, Lallemand C, Thyphronitis G.
Adjuvant activity of type I interferons

LABORATORY OF VIRAL ONCOLOGY, FRE2937 CNRS, INSTITUT ANDRÉ LWOFF,

7 RUE GUY-MOQUET, F-94801 VILLEJUIF, FRANCE

Biol Chem. – 2008 May. – 389 (5): 541–5

Французские ученые в 2008 году доказали, что рекомбинантные интерфероны являются потенциальными адьювантами как для внутримышечных, так и для мукозальных вакцин.

Их исследования показали, что интерфероны первого типа вызывают миграцию миелоидных дендритных клеток и усиливают презентацию антигена. Также они ускоряют апоптоз вирус-инфицированных клеток, стимулируют перекрестный прайминг и презентацию вирусных белков. Интерфероны первого типа – мощные активаторы поликлональных В-клеток, которые вызывают усиление гуморального иммунного ответа,

выражаемое в переключении изотипа и защите от вирусной атаки. Также интерферон стимулирует IgG2a-антительный ответ, являющийся основной характеристикой Th-1-иммунитета, когда его вводят одновременно с вакциной внутримышечно или интраназально. Адьювантная активность интерферонов выражается в прямом воздействии на В-клетки, Т-клетки и на антигенпрезентацию. Применение интерферонов одновременно с внутримышечной вакцинацией также увеличивает антительный ответ путем увеличения миграции антигенпрезентирующих клеток к месту введения вакцины.

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 **продолжительным действием**¹.
 - Гель не содержит **сосудосуживающих компонентов**¹.
 - Антиоксиданты – витамин E,
- бензойная и лимонная кислоты – усиливают противовирусное действие интерферона α-2b¹.
- Тетраборат натрия обладает **бактериостатическим и противогрибковым действием**².
 - Не имеет ограничений по возрасту, может применяться при беременности и кормлении грудью¹.



Схема применения при ОРВИ

- **1-й шаг: очищение носовых ходов** (удаление слизи, содержащей инфекционные агенты).



P N001142/02

Профилактика
ОРВИ
и гриппа

0+

2–4 недели
2 РАЗА
В ДЕНЬ

- **2-й шаг: нанесение геля** (создание защитного барьера).



P N001142/02

Лечение
ОРВИ
и гриппа

0+

5 ДНЕЙ
3–4 РАЗА
В ДЕНЬ

1. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата ВИФЕРОН. Рег. уд. P №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 мамам¹



Производится в соответствии с международными стандартами GMP⁴



Противовирусный препарат №1 для лечения и профилактики гриппа и ОРВИ у детей с первых дней жизни и беременных женщин²



Входит более чем в: 40 федеральных стандартов оказания медицинской помощи и 35 клинических рекомендаций Минздрава РФ³

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, www.niidi.ru, www.nnoi.ru, www.pediatr-russia.ru

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