

СПЕЦИАЛИЗИРОВАННЫЙ ЖУРНАЛ ДЛЯ ВРАЧЕЙ И ФАРМАЦЕВТОВ

Спецвыпуск №1

Вестник

Ежеквартальное
издание

20
22

ФЕРОНА



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



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!

Пандемия COVID-19, ставшая большим испытанием для населения всего мира, поставила перед врачами и учеными серьезные задачи оперативного поиска схем лечения и профилактики этого заболевания. Спустя почти 3 года с момента первой вспышки новой коронавирусной инфекции можно с уверенностью сказать, что на сегодняшний день врачи располагают достаточными знаниями о природе вируса, что дает возможность разрабатывать подходы к лечению, позволяющие справляться с этой новой инфекцией.

Доказано, что COVID-19 подавляет продукцию собственного интерферона – белка, который вырабатывается для защиты организма человека в ответ на вторжение вирусной инфекции. Поэтому заместительная терапия с применением интерферона

вызвала большой интерес у российских и зарубежных ученых. Важно отметить, что препараты интерферона в свечах и гелево-мазевой форме нашли широкое применение при лечении COVID-19 для всех групп пациентов, особенно у детей и беременных женщин, в терапии которых невозможно применение многих лекарственных препаратов.

В этом номере мы представили актуальные данные последних исследований, проведенных среди различных групп населения, включая беременных женщин и детей до 17 лет с применением препаратов ВИФЕРОН®. Согласно их результатам, комбинация высоких дозировок интерферона альфа-2b в свечах совместно с гелевой формой способствует снижению выраженности симптомов COVID-19, сокращению длительности заболевания и скорейшему выведению вирусных антигенов из организма.

В рубрике «Между коллегами» мы публикуем интервью с Феликсом Ивановичем Ершовым, экспертом-вирусологом, академиком РАН, главным научным сотрудником ФГБУ «НИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи» Минздрава России, который поделился мнением о роли интерферона в лечении и профилактике коронавирусных инфекций.

Надеюсь, что материалы этого спецвыпуска будут полезны в вашей ежедневной клинической практике!

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. Галезов, 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 последиplomного образования (РМАПО) МЗ РФ
М.В. Дегтярева, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой неонатологии РНИМУ им. Н.И. Пирогова
О.В. Зайцева, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой педиатрии Московского государственного медико-стоматологического университета
Л.Н. Мазанкова, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой детских инфекционных болезней Российской медицинской академии последиplomного 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
Обложки: 1. Joeprachtree/Shutterstock/FOTODOM, Neon_dust/Shutterstock/FOTODOM;
3. Evgeny Atamanenko/Shutterstock/FOTODOM
Бесплатная тематическая рассылка по специалистам.

Зарегистрирован в Федеральной службе по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций (Роскомнадзор).
Рег. номер: ПИ №ФС77-40988 от 16 июля 2010 г.

Тираж: 3000 экз.

Точка зрения авторов может не совпадать с мнением редакции. Редакция не несет ответственности за содержание рекламных материалов.
Отпечатано в типографии ООО «Юнион Принт», 603022, г. Нижний Новгород, ул. Окский Съезд, д. 2

Аудитория: 18+

STUDIUM PROVATUR / Доказано исследованиями

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

Interferons: from discovery to the age of COVID-19

CONSILIUM / Консилиум

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

Г.Л. Мартынова, М.А. Строганова, Я.А. Богвилене, В.А. Ахметова, Л.А. Иккес, А.А. Колодина, А.Б. Белкина, А.В. Карасев.....6

New coronavirus infection COVID-19

antiviral treatment improvement in children/

G.L. Martynova, M.A. Stroganova, Y.A. Bogvilene,

V.A. Akhmetova, L.A. Ikkes, A.A. Kolodina, A.B. Belkina, A.V. Karasev

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

А.В. Мордык, О.Г. Иванов, К.Ю. Самсонов, С.В. Ситникова, Л.А. Зенкова.....18

Application of Interferon alpha-2b

medications in integrated treatment of COVID-19 patients/

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

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. Баранов30

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

INTER COLLEGAS / Между коллегами

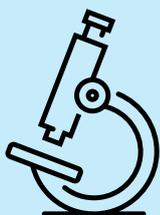
Интерфероны в лечении коронавирусной инфекции/

Интервью с экспертом-вирусологом Феликсом Ивановичем Ершовым.....38

Interferons in treatment of coronavirus infection/

Interview with an expert virologist By Felix Ivanovich Ershov

Интерфероны: от открытия до эпохи COVID-19

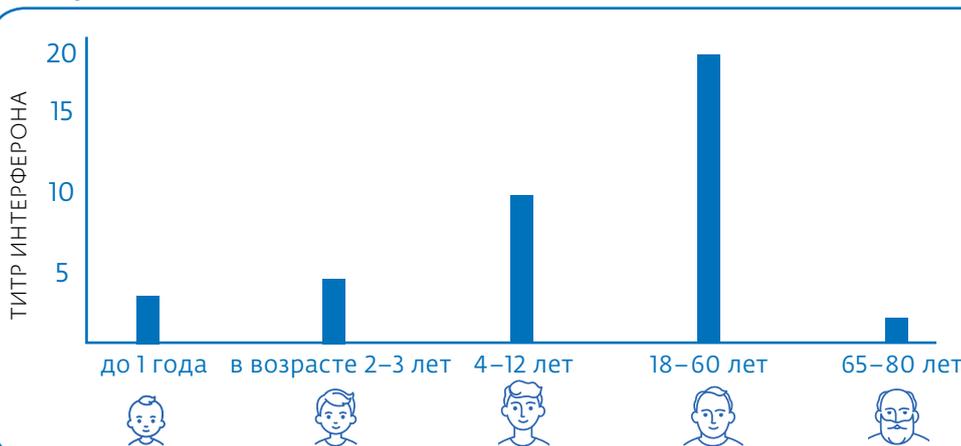


Открытие интерферонов (ИФН) в середине **XX века** стало большим событием в биологии и медицине.

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

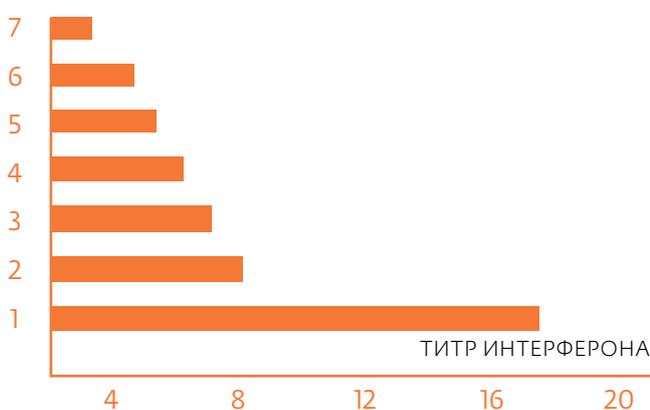
Мы подобрали несколько интересных фактов об интерферонах – белках, являющихся первой линией защиты организма от вирусной инфекции.

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



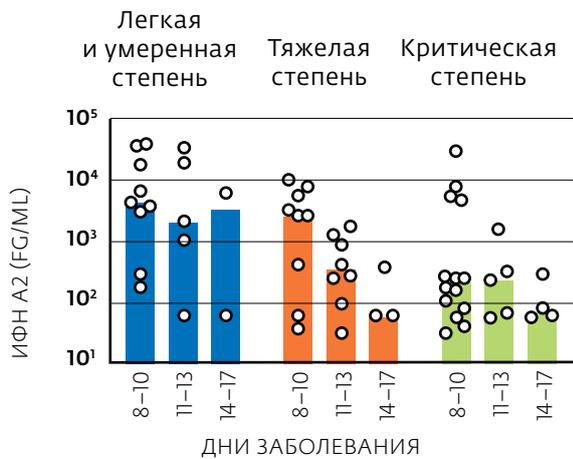
Российские ученые доказали не только зависимость продукции интерферона от возраста, но и от наличия сопутствующих заболеваний. В случае ряда заболеваний (ревматизма, бронхиальной астмы, цирроза печени, системной красной волчанки, некоторых онкологических процессов) наблюдается снижение продукции интерферона.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

¹ 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.

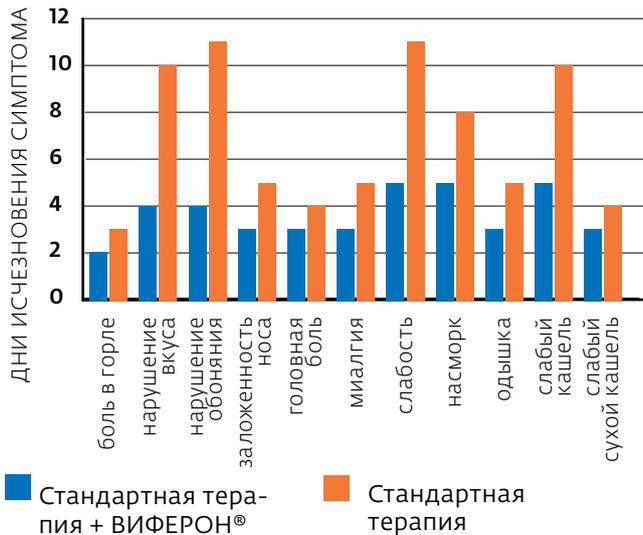
Факт 1 Установлена зависимость тяжести COVID-19 от уровня выработки интерферона (ИФН) альфа



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

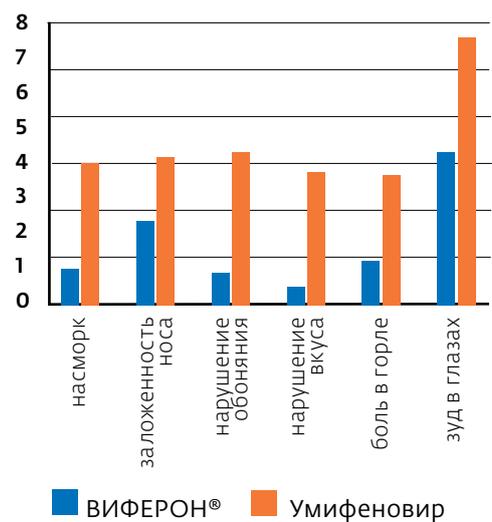
- Легкая и умеренная степень
- Тяжелая степень
- Критическая степень

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.

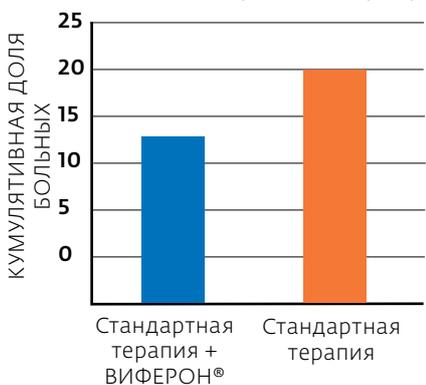
Факт 3 Применение препарата ВИФЕРОН® в комплексной терапии COVID-19 у детей



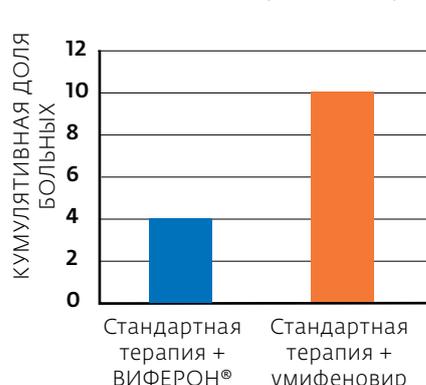
Включение препарата интерферона α-2b в терапию детей (1-7 лет - ВИФЕРОН® 1 000 000 МЕ, 8-17 лет - ВИФЕРОН® 3 000 000 МЕ) ускоряло исчезновение основных клинических проявлений COVID-19⁴.

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)

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



Группа сравнения без профилактического курса интерферона α-2b



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.

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



Оптимизация противовирусной терапии новой коронавирусной инфекции COVID-19 у детей

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

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

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

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

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

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

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

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

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

В России в I полугодии 2020 года число детей, заразившихся COVID-19, составило 8,4% среди всех заболевших этой инфекцией. **Причиной инфицирования детей SARS-CoV-2 в 75%**

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

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



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

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

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

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

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

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

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

По мнению исследователей, низкий уровень ИФН α в плазме крови может рассматриваться как маркер риска развития критического состояния и служит основанием для введения извне в сочетании с противовоспалительной терапией [15, 17, 18].

Снижение выработки интерферона является ключевой детерминантой патогенеза COVID-19



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

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

Применение комбинированной терапии с использованием системных и местных форм препарата ИФН α -2b (суппозитории ректальные и гель для наружного и местного применения) не только способствует защите слизистых оболочек верхних дыхательных путей как входных ворот для SARS-CoV-2, активируя противовирусный иммунитет, но и является эффективной системной этиопатогенетической терапией основных респираторных проявлений COVID-19.

Неинъекционная системная форма препарата рекомбинантного ИФН α -2b ВИФЕРОН® Суппозитории ректальные не только способна

Введение препаратов ИФН I типа, особенно на ранних этапах заболевания, поможет восполнить их дефицит, вызванный действием SARS-CoV-2

подавлять активность вирусов, но и связывать активные формы кислорода, так как антиоксиданты, входящие в состав препарата, оказывают аттенуирующее действие на течение острого воспалительного процесса вирусного происхождения [20].

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

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

Материалы и методы исследования

В рамках открытого многоцентрового проспективного контролируемого нерандомизированного научного исследования терапевтическая эффективность и безопасность комбинированной терапии препаратов ИФН α -2b с антиоксидантами, суппозитории ректальные, и ИФН α -2b с антиоксидантами, гель для наружного и местного применения, в составе комплексной терапии изучена у 140 детей в возрасте от 1 года до 17 лет с подтвержденным диагнозом «новая коронавирусная инфекция COVID-19», госпитализированных в инфекционный стационар КГБУЗ «Красноярская межрайонная детская клиническая больница №1» города Красноярск с 20.04.2020 по 01.08.2020.

Критерии включения в исследование:

1. Пациенты мужского и женского пола в возрасте от 1 года до 17 лет с клинически и лабораторно установленным диагнозом «новая коронавирусная инфекция COVID-19».

2. Форма тяжести заболевания: легкая, среднетяжелая.
3. Срок обращения к врачу – не позднее 72 часов с момента заболевания.
4. Отсутствие терапии препаратами группы цитокинов и их индукторов или других иммуномодулирующих препаратов в течение последних 2 недель до начала исследования.
5. Подписанное информированное согласие пациента на участие в исследовании, подтверждающее в письменной форме согласие на участие в исследовании.

Критерии исключения:

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

С момента госпитализации за всеми больными устанавливали тщательное клиническое наблюдение с изучением анамнеза заболевания и жизни, эпидемиологического анамнеза. Всем пациентам проводили общеклиническое

У пациентов с тяжелым течением COVID-19 зафиксированы минимальные количества ИФН в периферической крови и легких

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

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

В соответствии с методическими рекомендациями «Особенности клинических проявлений и лечения заболевания, вызванного новой коронавирусной инфекцией (COVID-19) у детей» (версия 1 от 04.2020) с момента госпитализации в стационар наблюдаемые пациенты получали терапию по стандартной схеме [8]. В зависимости от проводимой противовирусной терапии наблюдаемые пациенты были разделены на две группы: основную и сравнения.



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

Переменная, единицы	Стандартная терапия + ВИФЕРОН (n = 70)	Стандартная терапия + умифеновир (n = 70)	p-значение
Пол			
мужской, n (%)	35 (50)	38 (54)	0,61*
женский, n (%)	35 (50)	32 (46)	
Медиана (Q1 – Q3) возраста, годы	7 (3 – 14)	10 (7 – 14)	0,0098**

*Примечания: * критерий χ^2 Пирсона, ** U-критерий Манна – Уитни.*

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

Пациенты с COVID-19 группы сравнения (70 человек) в качестве противовирусной терапии получали препарат «Умифеновир» («Арбидол®») в форме суспензии, таблеток или капсул в возрастной дозировке: разовая доза для детей от 2 до 6 лет – 50 мг, разовая доза для детей 6–12 лет – 100 мг, разовая доза для детей от 12 до 17 лет – 200 мг. Кратность приема – 4 раза в сутки, продолжительность терапии – 10 дней. Сравнимые группы были сопоставимы по полу ($p = 0,61$) (табл. 1). При изучении возрастных особенностей наблюдаемых пациентов отмечено

статистически значимое преобладание в группе сравнения детей в возрасте 8–17 лет (71%), тогда как в основной группе преобладали дети 1–7 лет (51%) ($p = 0,0058$). Медиана возраста пациентов основной группы составила 7 (3–14) лет, в группе сравнения – 10 (7,0–14,0) лет, что было статистически значимым показателем ($p = 0,0098$).

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

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

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

Для категориальных переменных вычисляли частоты. Независимые номинальные переменные сравнивали с помощью критерия χ^2 Пирсона (с поправкой Йетса при необходимости), зависимые – с помощью критерия χ^2 Макнемара. При сравнении принимали уровень значимости 0,05.

Результаты и их обсуждение

На момент включения пациентов в исследование у 88% больных (123/140) заболевание

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

начиналось остро, с повышения температуры тела, появления симптомов интоксикации и катаральных явлений. У 51% (72/140) наблюдаемых пациентов обеих групп сравнения отмечались выраженная слабость, головная боль (16%) (22/140), мышечные боли (7%) (10/140). Независимо от возраста, определялись признаки поражения преимущественно верхних дыхательных путей: затруднение носового дыхания – 54% (75/140), слизистое отделяемое из носа – 66% (92/140), боль в горле при глотании – 54% (76/140), покашливание – 47% (66/140). При объективном осмотре обращало на себя внимание поражение слизистой оболочки глаз (катаральный конъюнктивит) – 84% (118/140), гиперемия миндалин, дужек, зернистость задней стенки глотки – 83% (116/140), увеличение регионарных (тонзиллярных, переднешейных) лимфатических узлов – 53% (75/140), тахикардия – 19% (27/140). В то же время у 26% (37/140) детей уже с первых дней заболевания

отмечался кашель: сухой – 16% (23/140), влажный – 10% (14/140). Наряду с патогномичными признаками респираторной инфекции у 10% (14/140) пациентов отмечались боли в животе и диарейный синдром (20%) (28/140). У 28% (39/140) наблюдаемых больных появлению катаральных симптомов предшествовало нарушение обоняния (аносмия) и вкуса (дисгевзия) (19%) (26/140).

Важно отметить зависимость частоты встречаемости отдельных клинических симптомов COVID-19 от возраста. Так, у пациентов 8–17 лет со статистической значимостью преобладало нарушение вкуса (дисгевзия) (100%) (26/26, $p = 0,00001$) и обоняния (аносмия) (97%) (38/39, $p = 0,00001$), в то время как пациенты младшей возрастной группы не предъявляли жалоб на нарушение вкуса, и только у одного ребенка имело место нарушение обоняния. Заложность носа также статистически значимо преобладала у пациентов 8–17 лет (88%) (66/75) по сравнению с детьми в возрасте 1–7 лет (12%) (9/75) ($p = 0,00001$). Поражение слизистой оболочки глаз регистрировалось у 58% (69/118) детей 8–17 лет и только у 42% (49/118) пациентов в возрасте 1–7 лет ($p = 0,00001$). В то же время у больных младшей возрастной группы статистически чаще в сравнении с детьми 8–17 лет отмечалось развитие диарейного синдрома (64%) (18/28) ($p = 0,053$).

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

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

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



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

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

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

При сравнительном изучении продолжительности основных клинических проявлений

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

COVID-19 в сравниваемых группах нами установлены статистически значимые отличия купирования таких симптомов заболевания, как слабый кашель ($p = 0,0047$), нарушение обоняния ($p = 0,001$) и вкуса ($p = 0,0015$), заложенность носа ($p = 0,0001$), боль в горле ($p = 0,0001$),

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

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

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

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

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

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

гиперемия ротоглотки ($p = 0,0001$), увеличение лимфатических узлов шеи ($p = 0,0001$), конъюнктивит ($p = 0,012$) в группе пациентов, получающих в составе комплексной терапии препараты рекомбинантного ИФН α-2b с антиоксидантами, суппозитории ректальные, и ИФН α-2b с антиоксидантами, гель для наружного и местного применения, по сравнению с детьми, которым в качестве противовирусной терапии назначали умифеновир (табл. 5).

В результате терапии у пациентов основной группы в отличие от группы сравнения статистически значимо на 2 дня раньше купировались такие симптомы, как слабость ($p = 0,006$) и катаральный конъюнктивит ($p = 0,00001$).

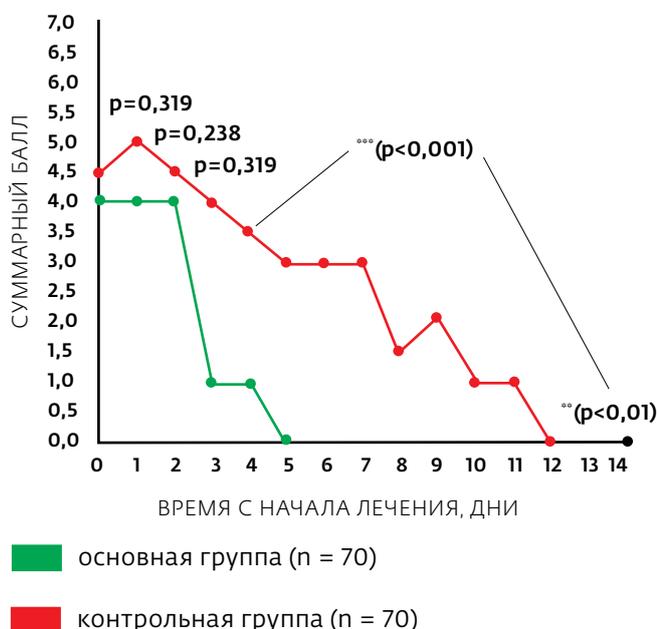
Купирование проявлений катарального синдрома (заложенность носа, ринит, боль в горле, покашливание, сильный и слабый кашель) также статистически значимо зависело

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

У 31% (43/140) всех наблюдаемых пациентов манифестация клинических проявлений COVID-19 начиналась с появления жалоб на нарушение обоняния (снижение или отсутствие). При этом в группе пациентов, получающих комбинированную терапию препаратами рекомбинантного ИФН α-2b с антиоксидантами, нарушение обоняния наблюдалось в 24%



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



(17/70) случаев, в контрольной группе – у 37% (26/70) больных. **На фоне терапии у детей основной группы восстановление обоняния происходило статистически значимо раньше на 6 дней, чем в группе сравнения ($p = 0,00001$). Медиана купирования симптома аносмии в основной группе составила 4 суток против 10 суток в группе сравнения ($p = 0,00004$) (рис. 1).** Среднее значение продолжительности дисгевзии у пациентов в основной группе было на 6 дней меньше, чем в контрольной ($p = 0,003$).

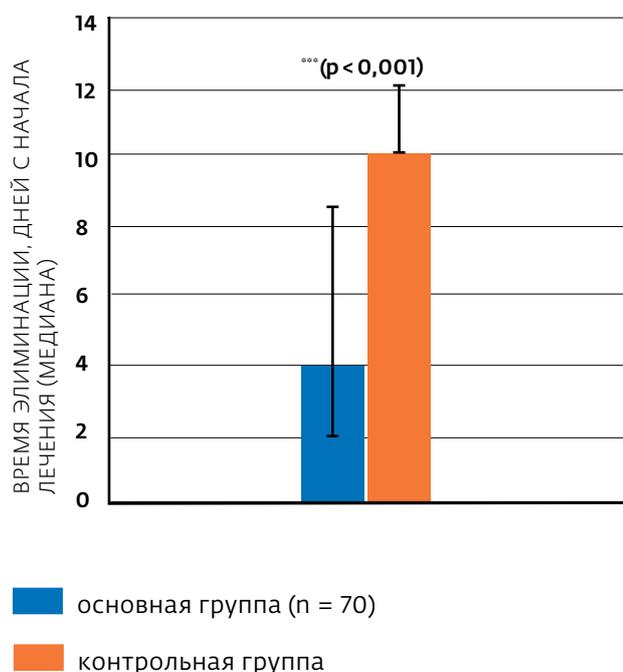
Установлена зависимость разрешения пневмонии у пациентов с COVID-19 от проводимой противовирусной терапии. По результатам рентгенографии/КТ органов грудной клетки у 11% (8/70) пациентов основной и 14% (10/70) пациентов группы сравнения была диагностирована пневмония. К моменту окончания терапии у 88% (7/8 человек) детей основной группы, получающих в составе комплексной терапии ИФН α -2b с антиоксидантами, произошло разрешение патологического процесса, и только у одного ребенка из 8 (12%) пневмония находилась в стадии рассасывания. В то же время в группе сравнения купирование пневмонии имело место только в 70% случаев (7/10). У 30% (3/10) пациентов контрольной

группы сохранялись рентгенологические признаки пневмонии, что требовало продолжения терапии ($p = 0,001$).

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

Динамику элиминации вирусного антигена в сравниваемых группах в зависимости от проводимой терапии оценивали по результатам забора мазков из носоглотки на 5, 11, 13 и 21-й дни наблюдения за пациентами. При анализе продолжительности вирусного клиренса SARS-CoV-2 у наблюдаемых пациентов показаны статистически значимые различия в зависимости от проводимой терапии. Установлено, что у 91% (64/70) пациентов основной группы элиминация возбудителя произошла уже на 5-й день с момента начала комбинированной терапии препаратами ИФН α -2b с антиоксидантами, в то время как в группе сравнения у пациентов, получающих умифеновир, санация в эти сроки произошла только у 38% (27/70) больных. Результаты мазков из носоглотки на SARS-CoV-2, взятых на 11-е сутки к моменту окончания курса противовирусной терапии, показали, что у всех детей основной группы произошла элиминация РНК SARS-CoV-2, в то время как в контрольной группе – только у 74% (52/70) больных. Отрицательные результаты мазков на SARS-CoV-2 на 13-е сутки имели только 86% (60/70) детей группы сравнения, а 13% (9/70) пациентов продолжали выделять вирус, что стало основанием для продолжения противовирусной терапии. Санация всех больных группы контроля произошла только на 21-й день с момента включения в исследование.

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

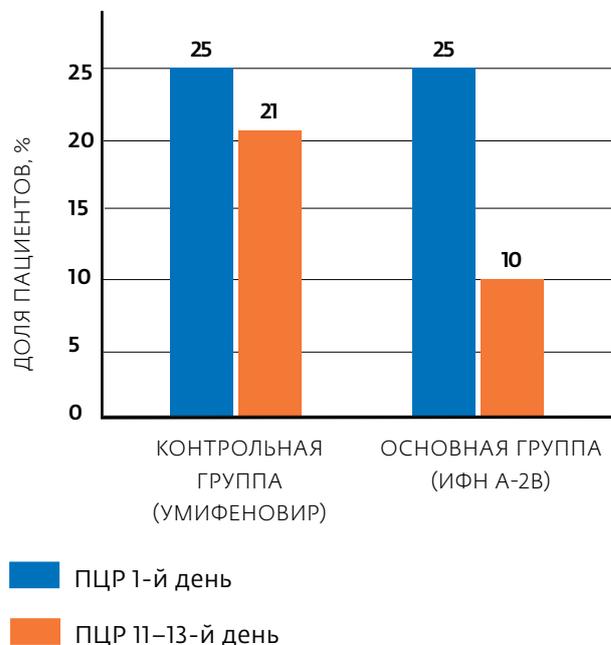


Необходимо отметить, что среднее время элиминации вируса в мазках из носо-/ротоглотки у пациентов с COVID-19 составило в основной группе 6 суток, в группе сравнения – 11 суток (рис. 2).

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

Согласно анализу полученных результатов у больных, получающих в качестве противовирусной терапии ИФН α -2b с антиоксидантами, к окончанию курса терапии имело место статистически значимое нарастание уровня антител класса IgG к SARS-CoV-2 к 11-му и 21-му дню с момента начала лечения в сопоставлении с детьми группы сравнения, получающих терапию умифеновиром ($p = 0,05$). При этом уровень антител класса IgM к 21-му дню статистически значимо снижался в основной группе пациентов, что свидетельствует о санации

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



организма от вируса SARS-CoV-2 и формировании противовирусного иммунитета. В то же время у больных группы сравнения к 21-му дню уровень вируснейтрализующих антител IgG был статистически значимо ниже ($p = 0,001$).

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

На момент назначения противовирусной терапии наряду с положительными результатами ПЦР мазка из носоглотки у 25% (35/140) пациентов COVID-19 (18/70 основной группы и 17/40 группы сравнения) обнаруживали РНК SARS-CoV-2 в кале. Анализ результатов ПЦР кала на момент окончания терапии (11-13-й день) показал статистически значимое различие обнаружения РНК SARS-CoV-2 в кале в зависимости от проводимой терапии. В основной группе пациентов, получающих препараты рекомбинантного ИФН α -2b с антиоксидантами, в 90% (16/18)



случаев результаты ПЦР кала на SARS-CoV-2 были отрицательными, и только 10% (2/18) детей продолжали выделять вирус ($p = 0,001$). В то же время отрицательные результаты ПЦР кала на SARS-CoV-2 к моменту окончания противовирусной терапии умифеновиром имели место только у 24% (4/17) больных. У остальных 76% (13/17) пациентов группы сравнения продолжалось вирусовыделение ($p = 0,05$). Таким образом, **при назначении комбинированной терапии препаратами ИФН α -2b с антиоксидантами санация кишечника наступала в 2,5 раза быстрее, чем у больных, получающих умифеновир**, что подтверждает достижение стойкого санирующего эффекта (рис. 3).

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

Заключение

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

Результаты проведенного клинического исследования свидетельствуют об эффективности и безопасности применения

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

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

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Statement on the second meeting of the International Health Regulations (2005) Emergency Committee regarding the outbreak of novel coronavirus (2019-nCoV). World Health Organization. // Available from: [https://www.who.int/news/item/30-01-2020-statement-on-the-second-meeting-of-the-international-health-regulations-\(2005\)-emergency-committee-regarding-the-outbreak-of-novel-coronavirus-\(2019-ncov\)](https://www.who.int/news/item/30-01-2020-statement-on-the-second-meeting-of-the-international-health-regulations-(2005)-emergency-committee-regarding-the-outbreak-of-novel-coronavirus-(2019-ncov))

2. Global Map. Johns Hopkins Coronavirus Resource Center // Available from: <https://coronavirus.jhu.edu/map.html>

3. Lee PI, Hu YL, Chen PY, Huang YC, Hsueh PR. // Are children less susceptible to COVID-19? // *J Microbiol Immunol Infect.* – 2020. – 53 (3). – 371–372. DOI: 10.1016/j.jmii.2020.02.011

4. Grifoni A, Weiskopf D, Ramirez SI, Mateus J, Dan JM, Moderbacher CR, et al. // Targets of T Cell Responses to SARS-CoV-2 Coronavirus in Humans with COVID-19 Disease and Unexposed Individuals. // *Cell.* – 2020. – 181 (7): 1489–1501. – e15. DOI: 10.1016/j.cell.2020.05.015

5. Горелов А.В., Николаева С.В., Акимкин В.Г. // Новая коронавирусная инфекция COVID-19: особенности течения у детей в Российской Федерации. // *Педиатрия.* – 2020. – 99 (6). – 57–62. // Gorelov AV, Nikolaeva SV, Akimkin VG. // New coronavirus infection COVID-19: features of the course in children in the Russian Federation. // *Pediatrics. Journal named after G.N. Speransky.* – 2020. – 99 (6). – 57–62. (In Russian). DOI: 10.24110/0031-403X-2020-99-6-57-62

6. Stadnytskyi V, Bax C, Bax A, Anfinrud P. // The airborne lifetime of small speech droplets and their potential importance in SARS-CoV-2 transmission. // *PNAS.* – 2020. – 117 (22). – 11875–11877. doi: 10.1073/pnas.2006874117

7. Dong Y, Mo X, Hu Y, Qi X, Jiang F, Jiang Z, Tong S // Epidemiology of COVID-19 Among Children in China // *Pediatrics.* – 2020. – 145 (6): e20200702. DOI: 10.1542/peds.2020-0702

8. Методические рекомендации. Особенности клинических проявлений и лечения заболевания, вызванного новой коронавирусной инфекцией (COVID-19) у детей. Версия 1 от 04.2020 г. // Министерство здравоохранения Российской Федерации. // Москва, 2020. URL: https://static-3.rosminzdrav.ru/system/attachments/attaches/000/050/100/original/24042020_child_COVID-19_1_Final.pdf / Methodological recommendations. Features of clinical manifestations and treatment of the disease caused by a new coronavirus infection (COVID-19) in children. Version 1 of 04.2020. Ministry of Health of the Russian Federation. // Moscow, 2020. Available from: https://static-3.rosminzdrav.ru/system/attachments/attaches/000/050/100/original/24042020_child_COVID-19_1_Final.pdf (In Russian).

9. Ярилин А.А. // *Иммунология.* // М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010: 218–226.

10. Lokugamage K, Schindewolf C, Menachery VD. SARS-CoV-2 sensitive to type I interferon pretreatment. *BioRxiv.* 2020. doi: 10.1101/2020.03.07.982264.

11. Mantlo E, Bukreyeva N, Maruyama J, Paessler S, Huang C. // Antiviral activities of type I interferons to SARS-CoV-2 infection. // *Antiviral Res.* – 2020. – 179: 104811. doi:10.1016/j.antiviral.2020.104811.

12. Carly GK Ziegler, Samuel J Allon, Sarah K Nyquist, Ian Mbanjo, Vincent N Miao, Constantine N Tzouanas, et al. // SARS-CoV-2 Receptor ACE2 is an Interferon Stimulated Gene in Human Airway Epithelial Cells and Is Enriched in Specific Cell Subsets Across Tissues. // *Cell.* – 2020 May 28. – 181 (5). – 1016–1035. – e19.

13. Schulz KS, Mossman KL. // Viral Evasion Strategies in Type I IFN Signaling – A Summary of Recent Developments. // *Front. Immunol.* – 2016. – 7. – 498. doi: 10.3389/fimmu.2016.00498.

14. Angelini MM, Akhlaghpour M, Neuman BW, Buchmeier MJ. // Severe acute respiratory syndrome coronavirus nonstructural proteins 3, 4, and 6 induce double-membrane vesicles. // *mBio.* – 2013 Aug 13. – 4 (4). – e00524–13.

15. Hadjadj J, Yatim N, Barnabei L, Corneau A, Boussier J, Smith N, et al. // Impaired type I interferon activity and inflammatory responses in severe COVID-19 patients. // *Science.* – 2020. – 369 (6504). – 718–724. doi: 10.1126/science/abc6027.

16. Qiong Zhou, Virginia Chen, Casey P. Shannon, Xiao-Shan Wei, Xuan Xiang, Xu Wang, et al. // Fish Interferon- α 2b Treatment for COVID-19. // *Front. Immunol.* – 15 May 2020. doi: 10.3389/fimmu.2020.01061.

17. Gideon Schreiber. // The Role of Type I Interferons in the Pathogenesis and Treatment of COVID-19. // *Front. Immunol.* – 2020 Sep. 30. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.595739>.

18. Тимченко В.Н., Суховецкая В.Ф., Чернова Т.М., Баракина Е.В., Починяева Л.М., Малиновская В.В., Семененко Т.А., Шувалов А.Н. // Роль ранней этиологической расшифровки острых респираторных вирусных инфекций в выборе противовирусной терапии у детей в условиях стационара. // *Педиатрия им. Г.Н. Сперанского.* – 2020. – 99 (1). – 100–106. doi: 10.24110/0031-403X-2020-99-1-100-106.

19. Руженцова Т.А., Левицкая Д.С. // Лечение острых респираторных вирусных инфекций и гриппа у детей: результаты метаанализа. // *Лечащий врач.* – 2020. – 3. – 1–5.

20. Zeng YM, Xu XL, He XQ, Tang SQ, Li Y, Huang YQ, et al. // Comparative effectiveness and safety of ribavirin plus interferon-alpha, lopinavir/ritonavir plus interferon-alpha, and ribavirin plus lopinavir/ritonavir plus interferon-alpha in patients with mild to moderate novel coronavirus disease 2019: study protocol. // *Chin. Med. J. (Engl.).* – 2020. – 133 (9) – 1132–1134. doi: 10.1097/CM9.0000000000000790.

21. Chen ZM, Fu JF, Shu Q, Chen YH, Hua CZ, Li FB, et al. // Diagnosis and treatment recommendations for pediatric respiratory infection caused by the 2019 novel coronavirus. // *World J. Pediatr.* – 2020. – 16 (3). – 240–246. doi: 10.1007/s12519-020-00345-5.

22. Chih-Chia Lu, Mei-Yu Chen, Yuh-Lih Chang. // Potential Therapeutic Agents Against COVID-19: What We Know So Far. // *J. Chin. Med. Assoc.* – 2020; Apr 21. – 10.1097/JCMA. 0000000000000318. doi: 10.1097/JCMA. 0000000000000318.

23. Иванов Д.О., Чернова Т.М., Павлова Е.Б., Тимченко В.Н., Баракина Е.В. // Коронавирусная инфекция. // *Педиатр.* – 2020. – 11 (3). – 109–119.



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

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

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

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

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

Л.А. ЗЕНКОВА, заведующая отделением пульмонологии, бюджетное учреждение здравоохранения Омской области «Городская клиническая больница №11»

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

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

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

Следовательно, анализ эффективности новой схемы терапии коронавирусной инфекции COVID-19 с применением препаратов ВИФЕРОН® Суппозитории ректальные (интерферон альфа-2b в комплексе

с высокоактивными антиоксидантами) 3 000 000 МЕ и ВИФЕРОН® Гель для наружного и местного применения является актуальным.

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

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

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

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

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

Исследование проводилось в рамках НИР «Изучение эффективности и безопасности препарата ВИФЕРОН® Суппозитории ректальные и ВИФЕРОН® Гель для наружного и местного применения (интерферон альфа-2b) в терапии коронавирусной инфекции (COVID-19) у взрослых», рег. № НИОКТР ААА-А20-120081190012-7 от 11.08.2020, в соответствии с этическими принципами Хельсинкской декларации ICH Harmonized Tripartite Guideline



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

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

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

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

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

Пациенты, рандомизированные в основную группу, кроме стандартной терапии коронавирусной инфекции, получали препарат

Интерферон альфа обладает широким спектром противовирусной активности в отношении РНК-вирусов, стимулируя адаптивный иммунный ответ

ВИФЕРОН® Суппозитории ректальные (интерферон α -2b в комплексе с витаминами Е и С) и ВИФЕРОН® Гель для наружного и местного применения по предложенной схеме.

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

Схема применения препарата **ВИФЕРОН® Суппозитории ректальные (интерферон альфа-2b): 3 000 000 МЕ принимали по 1 суппозиторию три раза в сутки через каждые 8 часов ректально в течение**

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

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

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

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

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



Таблица 2. Сопутствующие заболевания у пациентов в группах сравнения

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

* ТТФ, нулевые частоты исключены из анализа.

скорость элиминации вирусного антигена SARS-CoV-2, положительную динамику лабораторных показателей и рентгенологических изменений в легких по данным компьютерной томограммы (КТ).

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

Полученную информацию заносили в информационную регистрационную карту. Статистическая обработка данных проводилась с использованием пакета программ Statistica 13.0. В анализе использовались методы описательной статистики (среднее M, стандартная ошибка среднего m, стандартное

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

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

* ТТФ, нулевые частоты исключены из анализа.

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

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

* ТТФ.

отклонение σ , медиана Me, 25 и 75% квартили). Уровень значимости различий величин сравниваемых групп при условии нормального распределения определяли с помощью t-критерия Стьюдента, при распределении, отличном от нормального, использовали критерий Манна – Уитни. Для анализа номинальных данных применяли точный тест Фишера (при количестве случаев менее 5), χ^2 Пирсона, χ^2 с поправкой Йейтса (при числе случаев менее 10 и более 5). Различия величин показателей считали статистически значимыми при $p < 0,05$ [16–18].

Статистических различий по полу и возрасту выявлено не было: в ОГ были включены 32 (45,7%) мужчины и 38 (54,3%) женщины, средний возраст – $52,31 \pm 1,203$ года; в ГС – 38 (54,3%) мужчин и 32 (45,7%) женщины ($\chi^2 = 1,029$; $p = 0,311$), средний возраст – $49,49 \pm 1,214$ года ($t = 1,65$; $p = 0,101$). Контакт с больным коронавирусной инфекцией COVID-19

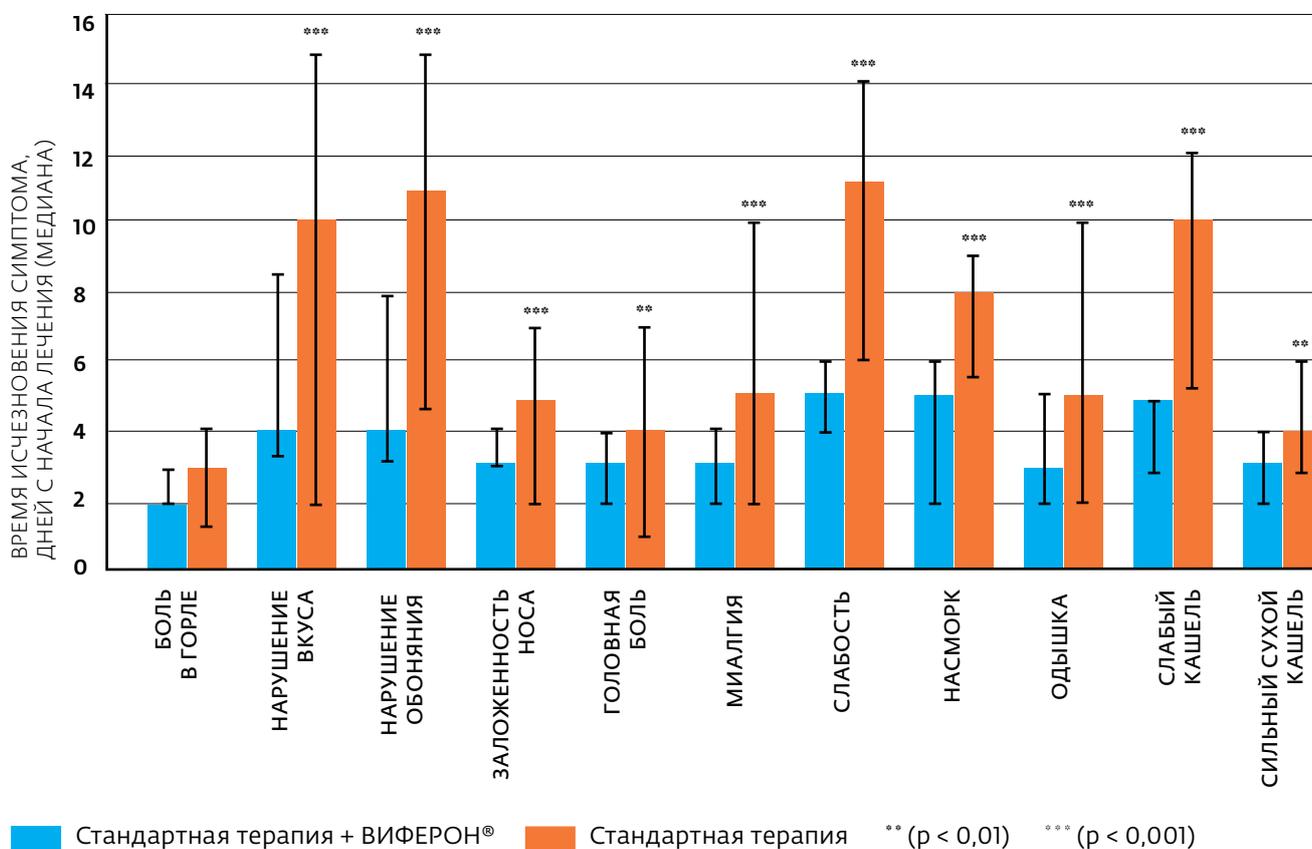
установлен у 18 (25,7%) больных ОГ и у 15 (21,4%) – в ГС ($\chi^2 = 0,357$; $p = 0,551$).

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

Как следует из данных, представленных в табл. 2, статистических различий величин удельного веса отдельных нозологических форм сопутствующей патологии у пациентов в группах наблюдения не выявлено. Аллергические реакции на отдельные лекарственные средства и пищевые продукты в анамнезе более чем в 2 раза чаще отмечали больные ОГ ($p = 0,190$). Чаще всего у пациентов в группах исследования наблюдали артериальную гипертензию ($p = 0,497$), ИБС (стенокардия напряжения, ФК 1–2) в ОГ выявляли на 4,3% чаще ($p = 0,530$), регистрировали в 2 раза чаще железодефицитную анемию ($p = 1,000$). Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) (GOLD II, группа А, вне обострения)



Рисунок 1. Сроки исчезновения клинических симптомов заболевания



отмечена у 2 пациентов в ОГ, бронхиальная астма – в 2 случаях в ГС. Туберкулез легких выявлен у 1 больного в ОГ и у 4 – в ГС (p = 0,363).

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

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

ЧСС у пациентов в ОГ было равно $95,31 \pm 1,68$, в ГС, соответственно $93,2 \pm 1,43$ уд./мин. (t = 0,96; p = 0,341). Статистически значимых различий величин ЧДД у больных в группах наблюдения выявлено не было: $19,22 \pm 0,23$ в ОГ против $18,81 \pm 0,19$ (t = 1,37; p = 0,171). Средняя

величина SpO₂ у пациентов в ОГ составила $94,7 \pm 0,53\%$, в ГС – $94,9 \pm 0,39\%$ (t = -0,188; p = 0,851). Оксигенотерапия проводилась 18 (25,7%) больных в ОГ и 15 (21,4%) – в ГС ($\chi^2 = 0,357$; p = 0,551). Нарушения сознания отмечены у 2 пациентов как в ОГ, так и в ГС. Среднее значение общего балла на момент включения в исследование в ОГ составило $0,71 \pm 0,12$, в ГС – $0,82 \pm 0,16$ (t = 0,55; p = 0,583).

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

Объем поражения легочной ткани по результатам компьютерной томографии органов грудной полости у пациентов в группах наблюдения на момент начала исследования представлен в табл. 4. Как видно из табл. 4, у пациентов ОГ ограниченные процессы с поражением 0–25% легочной ткани наблюдали на 12,9% реже (p = 0,095), а распространенные (51–75%) – на 11,5% чаще (0,044).



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

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

Согласно данным, представленным на рис. 1, у пациентов ОГ (стандартная терапия + ВИФЕРОН®) обратное развитие симптомов интоксикации происходило быстрее на 2–8 дней: головная боль и миалгия прекращались к 3-му дню от начала лечения (в ГС – к 4-му и 5-му дню ($p < 0,001$), слабость – к 5-му дню (в ГС – к 11-му дню ($p <$

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

Температура тела у пациентов ОГ нормализовалась ($36,9 \pm 0,04$ °C) к 7-му дню от начала лечения, в ГС ($36,05 \pm 0,74$) – к 8-му дню ($t = 1,15$; $p = 0,253$). Величина показателя общего балла физиологического состояния пациента с COVID-19 в ОГ стала равной нулю к 10-му дню наблюдения, в ГС – к 17-му дню.

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

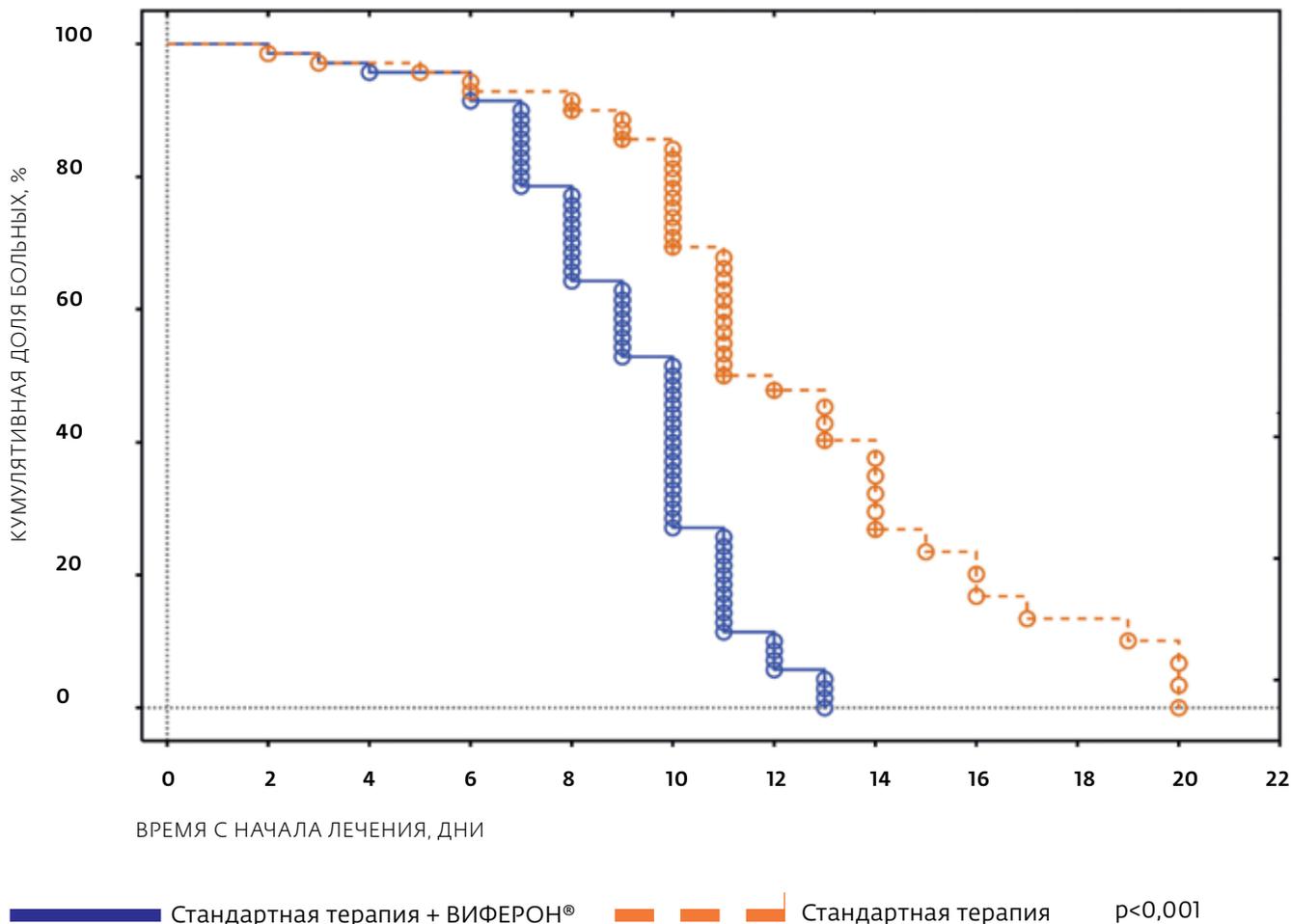




Таблица 5. Динамика изменений уровня антител к антигенам SARS-CoV-2, интерлейкина-6 (ИЛ-6), ферритина, ЛДГ у пациентов в группах наблюдения

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

Доля больных с величиной SpO₂ не ниже 95% к 15-му дню наблюдения в ОГ составила 92,8% (65 больных), в ГС – 88,2% (60) (ТТФ = 0,395; p = 0,383).

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

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

Как видно из данных, представленных в табл. 5, у больных в ОГ на момент начала исследования содержание IgM было выше на 29,8% (p = 0,087), IgG – на 19,3% (p = 0,188),

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

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

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

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

Как видно из данных, представленных в табл. 6, у пациентов в ОГ содержание D-димера было на 21,5% выше, чем в ГС ($p = 0,491$). Величины остальных показателей были более выраженными в ГС: АЧТВ – на 11,9% больше ($p = 0,419$), протромбинового времени (ПВ) – на 1,4% ($p = 0,784$), фибриногена – на 9,2% больше ($p = 0,008$). Среднее значение МНО было практически одинаковым у пациентов обеих групп. В динамике на фоне лечения у пациентов в группах наблюдения отмечается тенденция к нормализации показателей коагулограммы, более отчетливо выраженная у пациентов ОГ с включением в терапию препарата ВИФЕРОН®. Так, содержание D-димера у пациентов ОГ к моменту завершения терапии уменьшилось на 55,8%, в ГС – на 7,9% (критерий Wilcoxon, $p < 0,001$). К 15-му дню наблюдения уровень D-димера у больных в ОГ

был ниже величины показателя в ГС на 46,7% (критерий Стьюдента, $p = 0,005$) [19,20].

С учетом того, что статистически значимых различий величин удельного веса пациентов в группах наблюдения, получавших антикоагулянты (гепарин, эмоксипарин) не было, более выраженная динамика восстановления функции свертывающей системы крови у больных ОГ может быть связана с ускоренными, по сравнению с пациентами ГС, процессами обратного развития воспалительной реакции на фоне приема препарата ВИФЕРОН®, обусловленными комплексным действием компонентов препарата – противовирусным (IFN α), а также противовоспалительным, антиоксидантным и регенерирующим (аскорбиновая кислота и α -токоферол). В результате комплексного действия компонентов препарата опосредованно подавляется системное



действие пептидных и контактных медиаторов, блокируется избыточное накопление тканевого тромбопластина и медиаторов воспаления в системном кровотоке, что способствует восстановлению функции свертывающей системы и нормализации показателей коагулограммы [8].

Динамика изменений в легочной ткани по результатам КТ органов грудной полости у пациентов в группах наблюдения представлена в табл. 3.

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

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

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

Элиминация вируса SARS-CoV-2 у пациентов группы, применявшей ВИФЕРОН®, происходила на 7 дней быстрее

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

ЛИТЕРАТУРА

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



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.

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

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

Для элиминации SARS-CoV-2 препаратами интерферона требуются высокие концентрации ИФН α -2b

получали только стандартную терапию в соответствии с методическими рекомендациями «Организация оказания медицинской помощи беременным, роженицам, родильницам и новорожденным при новой коронавирусной 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



Manu Padilla/Shutterstock/FOTODOM



На 11-е сутки от начала лечения по окончании терапии клинические и лабораторные признаки выздоровления отмечены у 75,7% женщин, принимавших ВИФЕРОН®, и только у 31,4% — в группе сравнения

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 $27,7 \pm 7,3$ 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 различия 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



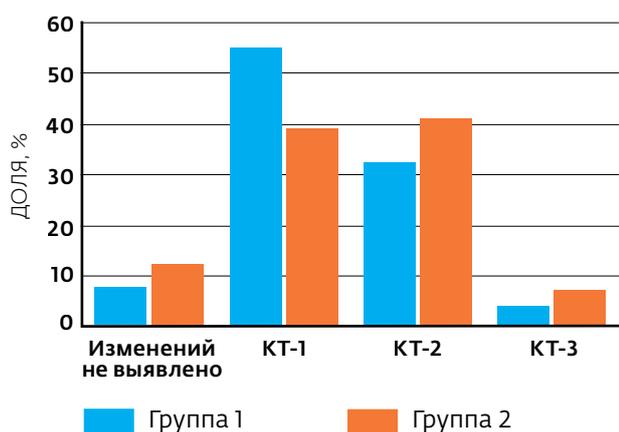
уровень IgM к SARS-CoV-2 ($>0,8$) в группе 1 был выявлен у 29 (41,4%) беременных, повышенный уровень IgG к SARS-CoV-2 ($\geq 1,1$) – у 9 (12,9%). У пациенток с повышенным уровнем IgG одновременно отмечали повышение и IgM к SARS-CoV-2. В группе 2 повышенный уровень IgM к SARS-CoV-2 обнаружили у 49 (70%) 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.

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

График 1.
Частота и тяжесть поражения легких по результатам МСКТ



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 ($p = 0,000$).

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

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

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 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 исследование 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 пациентов 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,

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



daniel catrinhua/Shutterstock/FOTODOM



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

кроме стандартной терапии, препараты ИФН α -2b с антиоксидантами, наблюдали более высокий уровень выработки антител класса IgG и более значимое снижение уровня IgM, что 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 лечении 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. Белокриницкая 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., Белокриницкая 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., Семенов 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.



Интерфероны в лечении коронавирусной инфекции

Интервью с экспертом- вирусологом

КОРОНАВИРУС НЕ СПЕШИТ ОТСТУПАТЬ: В ИЮЛЕ ПОЯВИЛИСЬ ДАННЫЕ О НОВОМ РОСТЕ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ В НАШЕЙ СТРАНЕ И ЗА РУБЕЖОМ, ОСЕНЬЮ УЧЕННЫЕ И ВРАЧИ ОЖИДАЮТ ОЧЕРЕДНОГО ПОДЪЕМА В РЕЗУЛЬТАТЕ ПОЯВЛЕНИЯ НОВЫХ ШТАММОВ SARS-COV-2. ЭТО ОЗНАЧАЕТ, ЧТО ПО-ПРЕЖНЕМУ СОХРАНЯЮТ АКТУАЛЬНОСТЬ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА, СПОСОБНЫЕ ПРОТИВОСТОЯТЬ КОРОНАВИРУСАМ, СРЕДИ КОТОРЫХ ВСЕ БОЛЬШУЮ ЗНАЧИМОСТЬ ПРИОБРЕТАЮТ ПРЕПАРАТЫ ИНТЕРФЕРОНА. НА НАШИ ВОПРОСЫ ОТВЕЧАЕТ ФЕЛИКС ИВАНОВИЧ ЕРШОВ – АКАДЕМИК РАН, ГЛАВНЫЙ НАУЧНЫЙ СОТРУДНИК ФГБУ «НИЦЭМ ИМ. Н.Ф. ГАМАЛЕИ» МИНЗДРАВА РОССИИ.



– Феликс Иванович, как давно препараты интерферона стали применять при коронавирусных инфекциях?

– Интерфероны в качестве терапевтических препаратов пробовали использовать еще в 2002 и 2012 годах во времена двух первых эпидемий коронавирусных инфекций, известных как атипичная пневмония и верблюжий грипп. Но особенно активно препараты интерферонов стали применять во время пандемии COVID-19.

По информации Всемирной базы данных, уже к концу 2020 года было зарегистрировано более 150 исследовательских программ по изучению влияния интерферона на уровень заболеваемо-

сти и течение COVID-19. В большой серии исследований было показано, что они эффективно подавляют репродукцию вирусов SARS-CoV-2.

В каждой версии Временных методических рекомендаций Министерства здравоохранения РФ по профилактике, диагностике и лечению COVID-19 препараты интерферона рекомендуются для лечения и профилактики коронавирусной инфекции.

– Какие препараты интерферона существуют и какое действие они оказывают?

– На современном фармацевтическом рынке представлены десятки доступных препаратов интерферона: альфа, бета, гамма, лямбда. Они запу-

Применение интерферона в дозировке 3 000 000 МЕ в комбинации с гелем позволяет сократить выраженность симптомов коронавирусной инфекции и их длительность

скают механизмы иммунной защиты организма и эффективно подавляют репродукцию SARS-CoV-2. Наиболее изученным является интерферон альфа-2b. Было показано, что если в среднем вирус SARS-CoV-2 находится в организме больных около 20 дней с момента заражения, то применение интерферона альфа-2b сокращает это время на неделю.

Накопленный опыт клинического использования интерферона в терапии COVID-19 показывает, что эти препараты позволяют избежать осложнений заболевания, способствуют более быстрому выздоровлению, уменьшают дыхательное напряжение, вызванное низким уровнем кислорода, и помогают контролировать острый респираторный дистресс-синдром, предотвращая цитокиновый шторм.

– Применяют ли препараты интерферонов у детей?

– Да, в схемы терапии детей с легкой и среднетяжелой формами COVID-19 включен известный отечественный препарат ВИФЕРОН® (основное действующее вещество – интерферон альфа-2b). Эффективность его использования подтверждают доказательные данные отечественных исследова-

ний. Так, на базе инфекционного стационара Красноярской детской клинической больницы №1 была проведена оценка эффективности и безопасности препарата ВИФЕРОН® в комплексной терапии коронавирусной инфекции легкой и среднетяжелой формы у детей в возрасте от 1 года до 17 лет.

Препарат использовался в двух лекарственных формах: ректальные суппозитории 1 000 000 МЕ либо 3 000 000 МЕ и гель для наружного применения 36 000 МЕ/г. Клинический анализ показал, что при лечении препаратом ВИФЕРОН® достоверно быстрее снижалась выраженность симптомов (лихорадка, интоксикация, заложенность носа, кашель, диарея). Использование препарата способствовало также более быстрой элиминации вирусных антигенов. У 91% детей элиминация вируса произошла уже к пятому дню терапии. В контрольной группе, где препарат не применялся, этот показатель достигал лишь 38%. Сокращение сроков пребывания вирусов в организме – очень важный результат лечения, так как хорошо известна высокая заразность вируса SARS-CoV-2.

– Существуют ли данные исследований по применению препаратов интерферона при лечении COVID-19 у взрослых?



thirawatana phaisalratana/Shutterstock/FOTODOM



– Конечно! Врачи Омского медицинского университета изучали эффективность препарата ВИФЕРОН® у взрослых больных. Пациенты, выделенные в опытную группу (ОГ), кроме стандартной терапии, получали препарат ВИФЕРОН® Суппозитории ректальные 3 000 000 МЕ (интерферон альфа-2b в комплексе с витаминами Е и С) и ВИФЕРОН® Гель для наружного и местного применения.

Согласно результатам исследования, у пациентов ОГ обратное развитие симптомов интоксикации происходило быстрее на 7 дней, а головная и мышечная боли прекращались к 3-му дню от начала лечения (в контрольной группе сравнения соответственно к 4-му и 5-му дню), слабость – к 5-му дню (в группе сравнения – к 11-му дню). Кашель у пациентов ОГ исчезал к 5-му дню от начала лечения (в контрольной группе – на 10-й день). Насморк и заложенность носа в ОГ регистрировали в течение 3 дней, в группе сравнения – в течение 5–8 дней. Нарушения вкуса и обоняния пациенты в ОГ переставали отмечать к 4-му дню от начала лечения, в группе сравнения – к 10–11-му дню. Элиминация возбудителя у пациентов, получавших интерферон, происходила на 7 дней быстрее.

Среди тех, кто получал ВИФЕРОН® Гель, в период наблюдения было инфицировано 5,3% сотрудников, а в контрольной группе, не применявшей интерферон назально, доля инфицированных составила 32,4%



FamVeld/Shutterstock/FOTODOM

Специальный интерес представляет оценка профилактической эффективности препаратов интерферона у медицинских работников, имевших прямые контакты с больными COVID-19. Так, 75 человек, участвующих в исследовании, принимали препарат в течение 10 дней. Контрольную группу сравнения составили 34 медицинских работника, которые не получали препарат. Среди тех, кто получал препарат интерферона (ВИФЕРОН® Гель), в период наблюдения было инфицировано вирусом SARS-CoV-2 только 5,3% сотрудников, а в контрольной группе, не применявшей интерферон интраназально, доля инфицированных медработников составила 32,4%. Полученные данные указывают на высокую профилактическую активность данного препарата.

– Получается, сейчас препараты интерферона переживают фактически свое второе рождение, приобретая все большую актуальность?

– Да, это именно так! Как говорится, не было бы счастья, да несчастье помогло. Парадоксально, но факт, что именно пандемия COVID-19 вернула интерферонам их былую значимость. Недавние споры о целесообразности их применения при лечении вирусных заболеваний, доходившие иногда до абсурда и не имевшие, по сути дела, никакой научной основы, сейчас уже в прошлом.

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 Е, бензойная и лимонная кислоты** – усиливают противовирусное действие интерферона α-2b¹.
- **Тетраборат натрия** обладает бактериостатическим и противогрибковым действием².
- **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).



Профилактика
ОРВИ
и гриппа

0+

2–4 недели
2 РАЗА
В ДЕНЬ

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



Лечение
ОРВИ
и гриппа

0+

5 ДНЕЙ
3–4 РАЗА
В ДЕНЬ

1. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата ВИФЕРОН. Рег. уд. Р N001142/02.

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)



Совместим и хорошо сочетается с другими лекарственными препаратами¹



Статьи о препарате опубликованы в международных библиотеках PubMed и Cochrane³



Входит в клинические рекомендации и федеральные стандарты РФ по оказанию медицинской помощи при инфекционно-воспалительных заболеваниях у взрослых²



Производится в соответствии с международными стандартами GMP⁴

Реклама

Для медицинских работников и фармацевтов



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

¹ ВИФЕРОН® Суппозитории – совместимы и хорошо сочетаются с антибиотиками, химиопрепаратами, глюкокортикостероидами, ВИФЕРОН® Гель/Мазь – взаимодействия с другими лекарственными средствами не выявлено.

² minzdrav.gov.ru; cr.minzdrav.gov.ru; nnoi.ru

³ pubmed.ncbi.nlm.nih.gov и www.cochrane.org

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