

СПЕЦИАЛИЗИРОВАННЫЙ ЖУРНАЛ ДЛЯ ВРАЧЕЙ И ФАРМАЦЕВТОВ

Вестник

Ежеквартальное  
издание

№ 1  
2023

ФЕРОНА



*ПОСТКОВИД – длительные осложнения  
после COVID-19*  
**ВИФЕРОН®: перспективы профилактики  
и лечения**



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

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



*Производственные площадки, расположенные в г. Москве и г. Лобне,*

**оснащенные 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.**



**ВИФЕРОН® – Лауреат премии Russian Pharma Awards в номинации «ДОВЕРИЕ ПРОФЕССИОНАЛОВ В ЗАЩИТЕ ЗДОРОВЬЯ МАТЕРИ И РЕБЕНКА ОТ ВИРУСНЫХ ИНФЕКЦИЙ\*»**

\* Russian Pharma Awards 2022. Инструкция по медицинскому применению Р N001142/02, Р N001142/01 и Р N000017/01.



### Уважаемые коллеги!

Вирус SARS-CoV-2 продолжает ставить перед врачами и учеными новые задачи: за острой коронавирусной инфекцией пришел постковид.

Известно, что COVID-19 угнетает иммунитет и подавляет выработку собственных интерферонов. Это делает организм более уязвимым: он может начать неадекватно реагировать на возбудителей различных вирусных заболеваний. Наблюдения ученых разных стран подтверждают, что у пациентов, перенесших новую коронавирусную инфекцию, грипп чаще протекает в тяжелой форме и приводит к развитию пневмонии, в значительном количестве случаев обостряются герпесвирусные инфекции и другие заболевания. Постковидный период характеризуется снижением защитных сил организма, и именно поэтому важно обла-

дать набором терапевтических средств для предупреждения активации хронических инфекций. В рамках работы по лечению и профилактике постковида отдельное внимание специалистов привлекает возможность использования препаратов интерферона. В новом выпуске нашего журнала мы представили актуальную научную информацию о коронавирусной инфекции, а также факты и статистические данные о постковидном синдроме. В разделе «Доказано исследованиями» опубликованы рефераты научных статей ученых разных стран. Они позволяют лучше понять феномен постковида и патофизиологические процессы, лежащие в его основе.

В рубрике «Между коллегами» вы найдете интервью с Александром Викторовичем Карауловым, доктором медицинских наук, академиком РАН, который описал и разграничил термины лонг- и постковида, рассказал о том, как связаны сопутствующие постковидному синдрому заболевания с проблемами в системе иммунитета. Александр Викторович поделился рекомендациями по использованию препаратов интерферона для лечения и профилактики не только коронавирусной инфекции и ее последствий, но и сезонных ОРВИ, вопрос борьбы с которыми является не менее актуальным в данный период.

Надеемся, что материалы этого номера будут интересны и 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. Галегов**, доктор медицинских наук, профессор, руководитель лаборатории химиотерапии вирусов, председатель проблемной комиссии химиотерапии вирусов НИИ вирусологии им. Д.И. Ивановского МЗ РФ

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

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

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

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

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

**Х.С. Ибшиев**, 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 – Lightspring/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: 5000 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+

**ACTUALIZATIO /Актуально**

**Долгосрочные симптомы COVID-19. Цифры и факты.....3**

*Long-Term Symptoms of COVID-19. Facts and Figures*

**CONSILIUM /Консилиум**

**Повышение эффективности терапии новой коронавирусной инфекции COVID-19 с использованием препаратов интерферона альфа-2b у взрослых**

А.В. Мордык, Е.Н. Выжлова, К.Ю. Самсонов, Л.А. Зенкова, А.О. Птухин, В.В. Кухлов, Т.А. Семенов, А.Н. Шувалов, Г.С. Брагина.....6

*Enhancing the COVID-19 Treatment Efficiency by Using Interferon Alpha-2b Based Medications in Adults*

A.V. Mordyk, E.N. Vyzhlova, K.Yu. Samsonov, L.A. Zenkova, A.O. Ptukhin, V.V. Kukhlov, T.A. Semenenko, A.N. Shuvalov, G.S. Bragina.

**Особенности секреторного иммуноглобулина А у пациентов после перенесенной COVID-19-инфекции**

А.А. Хасанова, М.П. Костинов, И.Л. Соловьева, О.В. Калиновская, Е.А. Хромова, А.Н. Шувалов, Т.С. Гусева.....16

*Secretory Immunoglobulin A Features in Patients After COVID-19 Infection*

A.A. Khasanova, M.P. Kostinov, I.L. Soloveva, O.V. Kalinovskaya, E.A. Khromova, A.N. Shuvalov, T.S. Guseva

**Клинико-иммунологическая эффективность интеграционной программы реабилитации иммунной системы у пациентов с атипичной хронической активной герпесвирусной коинфекцией до и во время COVID-19, а также в постковидном периоде**

И.В. Нестерова, Е.О. Халтурина, В.В. Малиновская.....26

*Clinical and Immunological Efficiency of Integrating Program for Immune System Rehabilitation in Patients with Atypical Chronic Active Herpes Virus Coinfection Before and During COVID-19, as well as during the Post-Covid Period*

I.V. Nesterova, E.O. Khalturina, V.V. Malinovskaya

**INTER COLLEGAS /Между коллегами**

**Постковид. Лонг-ковид. Как будут сочетаться грипп и ковид в новом сезоне**

Интервью с Александром Викторовичем Карауловым.....44

*Post-COVID. Long-COVID. How Influenza and CoViD-19 will Combine in the New Season Interview with Alexander Viktorovich Karaulov*

**STUDIUM PROBATUR /Доказано исследованиями**

**COVID-19 и заболевания, которые он провоцирует: обзор исследований.....47**

*COVID-19 and the diseases it provokes: research review*

# ДОЛГОСРОЧНЫЕ СИМПТОМЫ COVID-19. Цифры и факты

**Часть пациентов, зараженных вирусом SARS-CoV-2, испытывает долгосрочные симптомы заболевания. По данным опубликованных докладов, около 10–20% респондентов сталкивается с затяжными симптомами на протяжении от нескольких недель до нескольких месяцев после перенесенной острой инфекции.**

Состояние после COVID-19 развивается у пациентов с вероятной или подтвержденной инфекцией, вызванной вирусом SARS-CoV-2. Как правило, оно возникает в течение 3 месяцев после начала болезни и характеризуется проявлением на протяжении минимум 2 месяцев симптомов, которые невозможно объяснить альтернативным диагнозом.

К числу распространенных симптомов относятся утомляемость, одышка, когнитивная дисфункция, а также ряд других, которые, как правило, влекут последствия для выполнения повседневной деятельности. Они могут проявляться через некоторое время после выздоровления или сохраняться с момента первоначально перенесенной болезни. Кроме того, симптомы могут возникать периодически или рецидивировать с течением времени.

Принято считать, что острую и подострую фазу болезни от долгого COVID-19 разделяет 28 дней. Но сегодня существует некоторая неопределенность по поводу того, какие симптомы острого COVID-19 будут сохраняться до 1 месяца, какие могут продолжаться как долгий COVID-19, а какие проявятся спустя время.

Длительное выделение вируса не является свидетельством сохранения его инфекционности. Исследования показали, что вероятность выделения живого вируса из дыхательных путей в период более двух недель от начала заболевания составляет  $\leq 5\%$ .

*Источник: Методические рекомендации «Особенности течения Long-COVID-инфекции. Терапевтические и реабилитационные мероприятия»*



Back one line/Shutterstock/FOTODOM

**ПЕРЕХОДНАЯ ФАЗА: СИМПТОМЫ, ПОТЕНЦИАЛЬНО СВЯЗАННЫЕ С ОСТРЫМ COVID-19 (ДО 4–5 НЕДЕЛЬ)**

**ФАЗА 1: острые симптомы после COVID-19 (с 5-й по 12-ю неделю)**

**ФАЗА 2: длительные симптомы после COVID-19 (с 12-й по 24-ю неделю)**

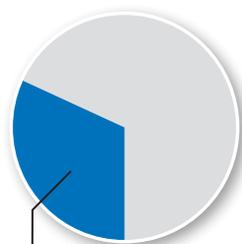
**ФАЗА 3: стойкие симптомы после COVID (симптомы продолжаются более 24 недель)**

*Источник: В статье Якубовой Л.В. и соавторов Многоликость пост-COVID-синдрома и возможности коррекции постинфекционной иммуносупрессии // «Рецепт». – 2021. – Т. 24. – №5 со ссылкой на Fernandez-de-Las-Penas C., Palacios-Cena D., Gomez-Mayordomo V. (2021) Defining post-COVID symptoms (post-acute COVID, long COVID, persistent post-COVID): An integrative classification. Int. J. Environ. Res. Public Health, vol. 18, no 5, p. 2621.*



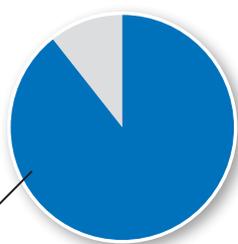
## ГРУППЫ РИСКА

Постковидный синдром имеют:



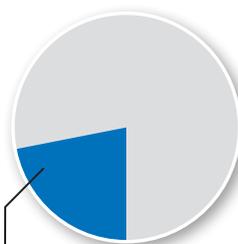
до 35%

госпитализированных пациентов и пациентов с тяжелым течением COVID-19



до 80%

пациентов, не нуждающихся в госпитализации, независимо от сопутствующих заболеваний



до 20%

взрослых до 34 лет без хронических заболеваний

Чаще других – **женщины** среднего возраста

**50–60 лет**

Часть пациентов с легкой и умеренной степенью тяжести COVID-19

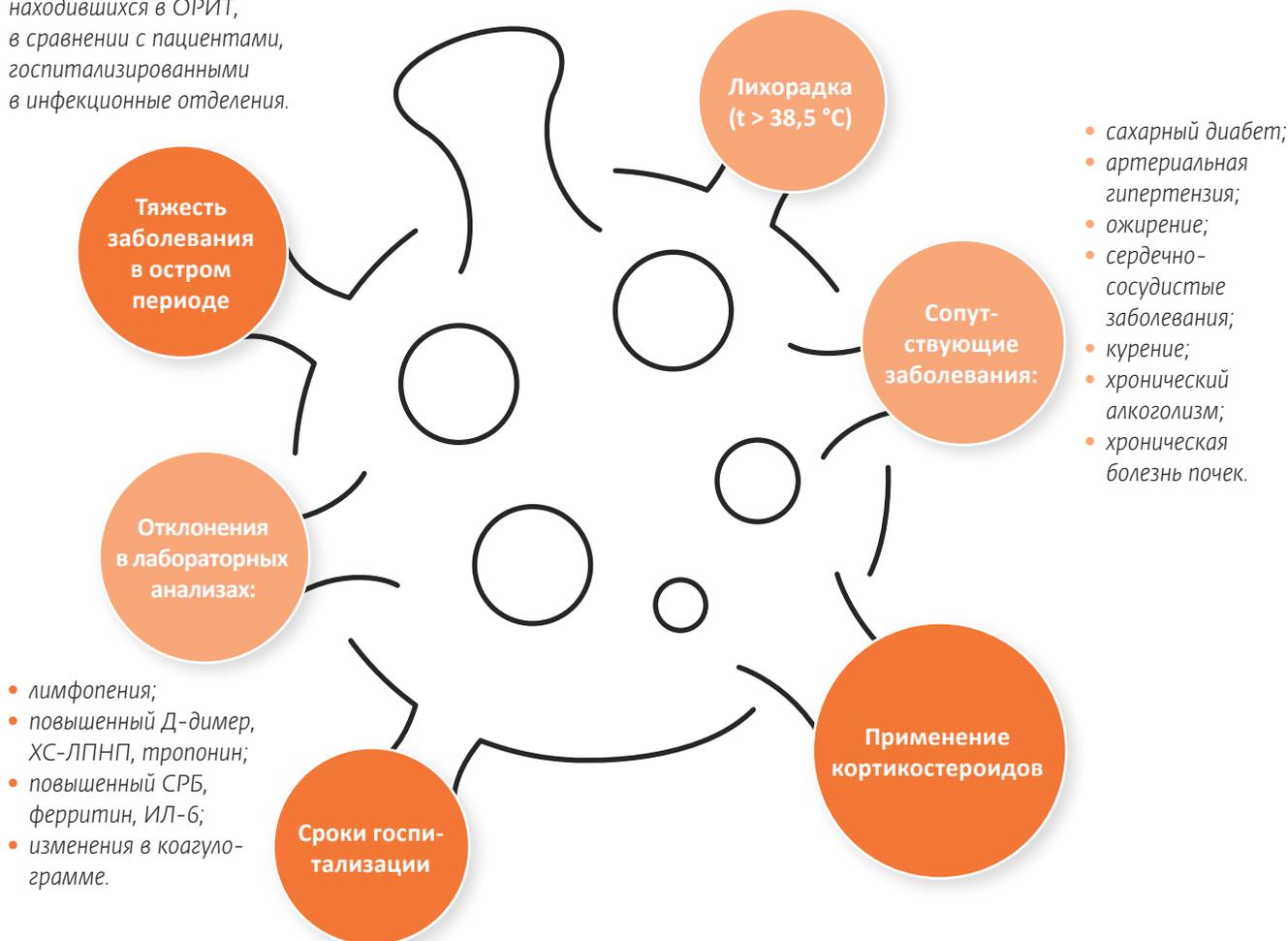


OneLineStock.com/Shutterstock/FOTODOM

Источник: Методические рекомендации «Особенности течения Long-COVID-инфекции. Терапевтические и реабилитационные мероприятия». // Терапия. – 2022. – 1 (Приложение): 1–147. Doi: <https://dx.doi.org/10.18565/therapy.2022.1suppl.1-147>

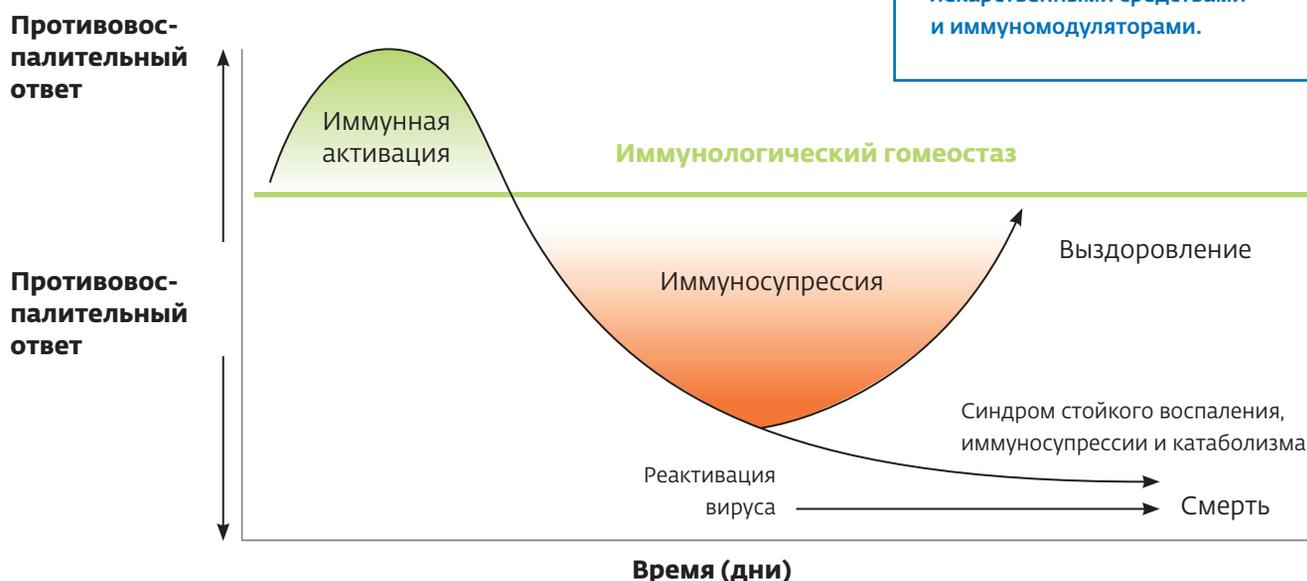
## ФАКТОРЫ РИСКА

Более длительное выделение вируса у пациентов, находившихся в ОРИТ, в сравнении с пациентами, госпитализированными в инфекционные отделения.



## ПОСТИНФЕКЦИОННАЯ ИММУНОСУПРЕССИЯ ПОСЛЕ ЦИТОКИНОВОГО ШТОРМА

### Иммунологический ответ при COVID-19-инфекции



Проявления COVID-19 и его исходы определяются степенью контроля вирусной нагрузки системой иммунитета. Обоснованный подход к лечению COVID-19 на ранней стадии заболевания заключается в обеспечении сбалансированного лечения противовирусными лекарственными средствами и иммуномодуляторами.

Источник: Выхристенко Л.Р., Выхристенко К.С. // COVID-19: Некоторые аспекты иммунотерапии. // Лечебное дело. – 2021. – Т. 79. – №4. [www.lech-delo.by](http://www.lech-delo.by)

## ПОСЛЕДСТВИЯ COVID-19



### Нарушение иммунного ответа:

Т-клеточная лимфопения;  
ингибирование сигнального пути интерферона;  
гиперактивность врожденного иммунитета;

синдром избыточного выделения цитокинов (шторм);

**у 90%** пациентов, перенесших COVID-19, **на 50–97%** снижена выработка ИФН I типа лейкоцитами.

Источник: Якубова Л.В., Смирнова Л.Н. // Многоликость пост-COVID-синдрома и возможности коррекции постинфекционной иммуносупрессии. // Рецепт. – 2021. – Т. 24. – №5. – С. 614–624. Оспельникова Т.П., Левицкая Д.С., Колодяжная Л.В. и др. // Биологическая активность интерферонов при новой коронавирусной инфекции COVID-19. // Вопросы вирусологии. – 2022. – Т. 67. – №2. – С. 142–152. DOI: <https://doi.org/10.36233/0507-4088-99>



# Повышение эффективности терапии новой коронавирусной инфекции COVID-19

## с использованием препаратов интерферона альфа-2b у взрослых

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

**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»

**К.Ю. САМСОНОВ**, врач-терапевт, БУЗОО «Медико-санитарная часть № 4» (644039, город Омск), ассистент кафедры фтизиатрии, фтизиохирургии и инфекционных болезней ФГБОУ ВО ОмГМУ

**Л.А. ЗЕНКОВА**, заведующая отделением пульмонологии, БУЗОО «Городская клиническая больница №11», город Омск

**А.О. ПТУХИН**, врач БУЗОО «Клинический противотуберкулезный диспансер № 4», город Омск

**В.В. КУХЛОВ**, врач БУЗОО «Городская клиническая больница № 11» (644105, город Омск)

**Т.А. СЕМЕНЕНКО**, д. м. н., профессор, академик РАЕН, руководитель отдела эпидемиологии ФГБУ «Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф. Гамалеи»

**А.Н. ШУВАЛОВ**, к. м. н., научный сотрудник лаборатории онтогенеза и коррекции системы интерферона ФГБУ «Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф. Гамалеи»

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

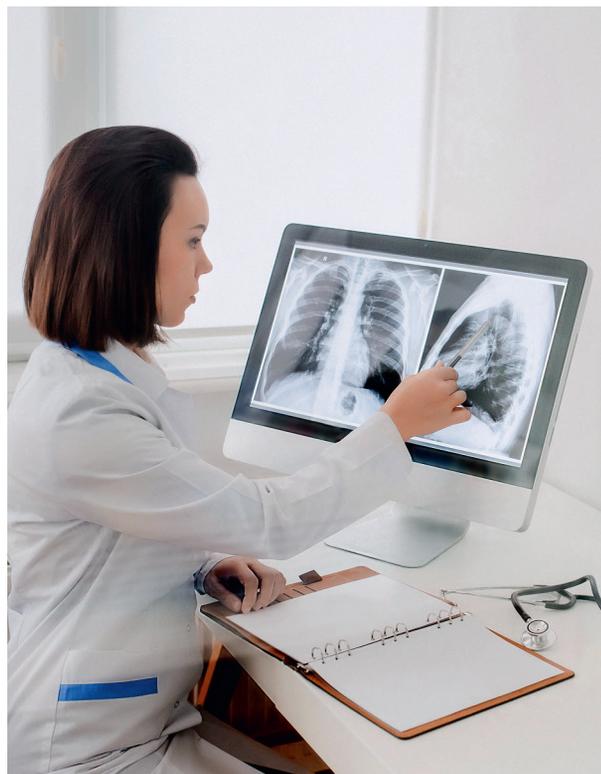
**Ключевые слова:** интерферон альфа-2b, COVID-19, новая коронавирусная инфекция, лечение COVID-19, взрослые.

С целью оценки клинической эффективности комплексной терапии COVID-19 у взрослых в открытое проспективное наблюдательное исследование были включены 140 пациентов с подтвержденным диагнозом новой коронавирусной инфекции, клиническими симптомами и поражением легких от 25 до 75% (легкая и среднетяжелая форма), госпитализированных в бюджетные учреждения здравоохранения Омской области.

Пациенты были равномерно распределены на две группы: в 1-й получали стандартную терапию в соответствии с временными методическими рекомендациями «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)», утвержденными Министерством здравоохранения Российской Федерации, и **препараты интерферона альфа-2b (ВИФЕРОН® Суппозитории ректальные 3 000 000 ME**

и ВИФЕРОН® Гель для наружного и местного применения 36 000 МЕ/г); в 2-й – только стандартную терапию. У пациентов 1-й группы элиминация антигена SARS-CoV-2 со слизистой носоглотки наступала на 2 дня раньше по сравнению с пациентами 2-й группы. Также у пациентов, получавших стандартную терапию и препараты интерферона альфа-2b, в среднем на 4,5 дня быстрее наступало улучшение состояния, большинство основных симптомов заболевания купировались к 6-му дню терапии. Отмечено, что у пациентов, получавших комплексную стандартную терапию с включением препаратов интерферона альфа-2b, наблюдался более выраженный регресс повреждений ткани легких, особенно у пациентов с высокой степенью их поражения по данным компьютерной томографии при госпитализации. К концу лечения в 1-й группе доля пациентов с поражениями легочной ткани степени КТ-3 значительно снизилась на 17%, при этом в 2-й группе доля пациентов с КТ-3 увеличилась на 13%. Анализ динамики лабораторных показателей и основных маркеров воспаления в группах терапии также подтверждает положительное влияние включения препаратов интерферона альфа-2b в состав стандартной терапии. **Нежелательных явлений, связанных с приемом препаратов интерферона альфа-2b, зарегистрировано не было.** Таким образом, у пациентов, получавших стандартную терапию и препараты интерферона альфа-2b, выздоровление происходило в более короткие сроки. В конечном итоге это способствовало более быстрой выписке из стационара и снижению нагрузки на коечный фонд и медицинский персонал. Полученные результаты дают основание рекомендовать включение препаратов интерферона альфа-2b (ВИФЕРОН® Суппозитории ректальные 3 000 000 МЕ и ВИФЕРОН® Гель для наружного и местного применения 36 000 МЕ/г) в стандартные схемы терапии COVID-19 у взрослых пациентов с легкой и среднетяжелой формами заболевания.

Несмотря на разработку новых схем стандартной терапии коронавирусной инфекции COVID-19, представляет интерес поиск дополнительных возможностей повышения эффективности проводимой терапии. Первоначально в условиях напряженной эпидемической ситуации в качестве средств профилактики и лечения COVID-19 рассматривались и апробировались различные лекарственные препараты, принадлежащие к широкому спектру фармакологических групп. Однако в последующем, при получении боль-



Med Photo Studio/Shutterstock/FOTODOM

шего количества данных, ранее рекомендуемые препараты не получали подтверждения своей эффективности, кроме того, довольно часто терапия была небезопасна [1].

Так, например, показательной была ситуация с рекомендациями противомаларийных препаратов для профилактики и лечения инфекции COVID-19. В разгар пандемии в мае 2020 года исследователи из США проанализировали данные об эффективности терапии 96 тыс. человек, госпитализированных с подтвержденным диагнозом COVID-19: 14 888 пациентов получали терапию с противомаларийными препаратами хлорохин и гидроксихлорохин в сочетании с макролидным антибактериальным препаратом (азитромицином или кларитромицином), 81 144 больных вошли в контрольную группу, не получавшую эти препараты. Установлено, что среди пациентов, которым проводили лечение противомаларийными препаратами, был зафиксирован более высокий уровень смертности, чем в контрольной группе [2]. Не меньшие надежды возлагали на использование комбинации лопинавира/ритонавира – препаратов, входящих в состав схем высокоактивной антиретровирусной терапии. Их выбор основывался на предположении, что лопинавир будет угнетать основную протеиназу SARS-CoV-2, а ритонавир – служить ингибитором цитохрома



## У пациентов, получавших стандартную терапию и препараты интерферона альфа-2b, выздоровление происходило в более короткие сроки

P450. Однако результаты рандомизированных плацебо-контролируемых исследований, проведенных в разных странах мира, показали, что данная лекарственная комбинация не является эффективной в группе госпитализированных пациентов с COVID-19 [3].

По мнению специалистов, одним из подходов к терапии COVID-19 может быть использование препаратов интерферона альфа-2b, которые обладают иммуномодулирующей, противовирусной и антипролиферативной активностью и довольно давно используются в клинической практике. Результаты клинических исследований по оценке эффективности использования интерферона альфа-2b при введении через небулайзер ингаляционно, а также подкожно и внутримышечно в комплексной терапии COVID-19 продемонстрировали сокращение сроков клинических проявлений инфекции и снижение риска развития тяжелых форм заболевания [4–7]. В Российской Федерации зарегистрированы и с успехом применяются различные лекарственные формы интерферона альфа-2b: суппозитории ректальные, мазь и гель для наружного и местного применения, капли, назальные спреи [8]. **Во временных методических рекомендациях по профилактике, диагностике и лечению новой коронавирусной инфекции (COVID-19) [9] рекомендовано местное применение интерферона альфа-2b в составе комплексной терапии.** У отдельных категорий больных (пациенты с диабетом, беременные женщины) методическими рекомендациями разрешены для терапии COVID-19 только препараты интерферона альфа-2b [9].

В литературе имеются данные о высокой эффективности препарата интерферона альфа-2b в лекарственной форме суппозитории ректальные и гель для наружного и местного применения (ВИФЕРОН®) у детей и взрослых с острыми респираторными вирусными инфекциями, имеются отдельные сообщения об эффективности препарата ВИФЕРОН® в составе комплексной терапии инфекции COVID-19 [10–12]. **В состав препарата ВИФЕРОН®, кроме интерферона альфа-2b, входят высокоактивные антиоксиданты альфа-токоферола ацетат и аскорбиновая кислота и аскорбат натрия в терапевтически эффективных концентрациях, что позволяет оказывать нормализующее действие на процессы перекисного окисления липидов мембран клеток за счет увеличения антиокислительной активности сыворотки крови [10–11].** Кроме лекарственной формы суппозитории ректальные, в Российской Федерации зарегистрирован ВИФЕРОН® Гель для наружного и местного применения (интерферон альфа-2b) 36 000 МЕ/г. Оценка эффективности совместного использования двух лекарственных форм интерферона альфа-2b на фоне стандартной терапии инфекции COVID-19 у взрослых представляет большой интерес.

**Цель исследования:** оценка клинической эффективности комплексной терапии COVID-19 у взрослых пациентов препаратами интерферона альфа-2b на фоне стандартной терапии.

### МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

**Дизайн исследования.** Открытое проспективное наблюдательное исследование проведено на базе бюджетных учреждений здравоохранения Омской области (Российская Федерация). Исследование проводилось в соответствии с руководящими принципами Хельсинкской декларации и принципами надлежащей клинической практики и было одобрено Локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России. 140 пациентов обоего пола равномерно распределялись на две группы методом конвертов. Пациенты в 1-й группе получали стандартное лечение в соответствии с утвержденными рекомендациями Минздрава Российской Федерации, дополнительно – препараты интерферона альфа-2b: ВИФЕРОН® Суппозитории ректальные 3 000 000 МЕ (интерферон альфа-2b), регистрационное удостоверение Р №000017/01 выдано Минздравом Российской Федерации 06.10.2010, и ВИФЕРОН® Гель для наружного и местного применения (интерферон альфа-2b)

36 000 МЕ/г, регистрационное удостоверение Р №001142/02 выдано Минздравом Российской Федерации 13.04.2010. Пациенты 2-й группы получали аналогичную стандартную терапию согласно рекомендациям Минздрава Российской Федерации.

Все препараты стандартной терапии и препараты интерферона альфа-2b предоставлялись лечебным учреждениям за счет средств федерального бюджета.

Исследование проводилось в соответствии с этическими принципами Хельсинкской декларации ICH Harmonized Tripartite Guideline for GCP. Протокол исследования утвержден Локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава Российской Федерации.

Критерии включения: взрослые пациенты в возрасте от 18 до 65 лет с клинически и лабораторно подтвержденным диагнозом «новая коронавирусная инфекция (COVID-19), легкая и среднетяжелая формы заболевания». Диагноз устанавливали на основании совокупности

клинико-эпидемиологических данных; клинических проявлений острой респираторной инфекции (кашель, одышка, ощущение заложенности в грудной клетке, боль в горле, заложенность носа или умеренная ринорея), нарушении или потери обоняния (гипосмия или anosmia), потери вкуса (дисгевзия), головной или мышечной боли, рвоты, диареи, кожной сыпи, температуры тела выше 38 °С, частоты дыхательных движений выше 22 в 1 минуту, одышки при физических нагрузках; результатов лабораторного и инструментального обследований (положительный результат исследования на наличие РНК SARS-CoV-2, изменения при компьютерной томографии грудной клетки (КТГК), типичные для вирусного поражения, объем поражения до 75% от объема легких, насыщение крови кислородом SpO<sub>2</sub> < 95%).

Критерии невключения: аллергические реакции в анамнезе к препаратам стандартной терапии или к препаратам интерферона альфа-2b. Положительный результат тестирования на ВИЧ, сифилис, гепатит В и/или С или носительство ВИЧ-инфекции, сифилиса, гепа-

**Таблица 1. Перечень основных симптомов заболевания у пациентов на момент госпитализации**

Симптомы	1-я группа, n = 70 абс. (%)	2-я группа, n = 70 абс. (%)	P	Используемый тест
Боль в горле	5 (7,1)	4 (5,7)	1,000	Fisher
Нарушения вкуса	11 (15,7)	22 (31,4)	0,046	Chi
Нарушения обоняния	33 (47,1)	35 (50,0)	0,866	Chi
Заложенность носа	18 (25,7)	18 (25,7)	1,000	Chi
Головная боль	26 (37,1)	36 (51,4)	0,126	Chi
Слабость	70 (100,0)	70 (100,0)	1,000	Chi
Ринит	23 (32,9)	21 (30,0)	0,856	Chi
Слабый кашель	28 (40,0)	38 (54,3)	0,128	Chi
Сильный сухой кашель	36 (51,4)	31 (44,3)	0,499	Chi



Таблица 2. Данные по поражению легких у пациентов на момент госпитализации по данным КТГК

Переменная	1-я группа, n = 70 абс. (%)	2-я группа, n = 70 абс. (%)	p	Используемый тест
КТ-1 (поражение 1–25%)	16 (22,8)	25 (35,7)	0,063	$\chi^2$
КТ-2 (поражение 26–50%)	41 (58,6)	38 (54,3)		
КТ-3 (поражение 51–75%)	13 (18,6)	7 (10,0)		

тита В, С в анамнезе. Наличие сопутствующего заболевания, необходимость лечения которого может оказывать влияние на оценку результатов исследования (например, атопического дерматита среднетяжелой и тяжелой формы, хронических заболеваний печени и почек, выраженных нарушений функции щитовидной железы и других заболеваний эндокринной системы (сахарный диабет), тяжелых заболеваний системы кроветворения, эпилепсии и других заболеваний ЦНС, психической патологии или подозрения на ее наличие), алкогольная или наркотическая зависимости, беременность или период грудного вскармливания, планируемая беременность.

**Терапия.** Пациенты 1-й группы получали стандартную терапию согласно рекомендациям Министерства здравоохранения Российской Федерации: фавипиравир для пациентов с массой тела менее 75 кг по 1600 мг 2 раза в сутки и далее по 600 мг 2 раза в сутки с 2-го по 10-й день терапии. Для пациентов с массой тела более 75 кг – по 1800 мг 2 раза в сутки в 1-й день, далее по 800 мг 2 раза в сутки с 2-го по 10-й день. В качестве препарата упреждающей противовоспалительной терапии пациенты получали тоцилизумаб 400 мг внутривенно капельно однократно или метилпреднизолон 0,5 мг/кг 2 раза в сутки. Антитромботические препараты – нефракционированный гепарин 5000 ЕД 2–3 раза в сутки или эноксапарин натрия подкожно 40 мг 1 раз в сутки. Дополнительно по показаниям назначали антибактериальную терапию. Стандартная терапия также включала при необходимости ингаляции кислорода, жаропонижающие и обезболивающие средства. Дополнительно **пациенты группы 1 получали препараты рекомбинантного интерферона альфа-2b по схеме: ВИФЕРОН® Суппозитории ректальные 3 000 000 МЕ по 1 суппозиторию 3 раза в сутки через 8 ча-**

**сов ректально в течение 14 дней, ВИФЕРОН® Гель для наружного и местного применения 36 000 МЕ/г наносили в виде полоски длиной не более 0,5 см (4000 МЕ) на поверхность слизистой оболочки носовых ходов и небных миндалин 5 раз в сутки в течение 14 дней.** Пациенты 2-й группы получали только стандартную терапию.

### Время исчезновения симптома, дней с начала приема



Рисунок 1. Сравнительная длительность клинических симптомов заболевания (дни) у пациентов двух групп в процессе лечения

\*\*p < 0,01; \*\*\*p < 0,001 по сравнению с 1-й группой.

**Показатели эффективности.** Эффективность лечения оценивали по времени вирусного клиренса, динамике клинических проявлений заболевания и времени до наступления клинического улучшения, улучшению показателей КТГК после проведенного лечения (14–15-й день наблюдения) и положительной динамике лабораторных показателей: иммуноглобулина класса М (IgM) к SARS-CoV-2, иммуноглобулина класса G (IgG) к SARS-CoV-2, интерлейкина-6 (ИЛ-6), ферритина, D-димера, С-реактивного белка (СРБ).

**Показатели безопасности.** Оценка безопасности терапии проводилась на основе анализа частоты развития нежелательных явлений (НЯ) у пациентов в группах терапии, степени выраженности НЯ, причинно-следственной связи между развившимся НЯ и приемом препаратов.

**Статистический анализ данных.** Для непрерывных переменных с нормальным типом распределения вычисляли описательные статистики: выборочное среднее (M), 95% доверительный интервал среднего, стандартное отклонение (SD), стандартную ошибку среднего (SE). Непрерывные переменные с ненормальным типом распределения определяли с помощью описательных статистик: вычисляли медиану, нижний и верхний квартили (Q1 и Q3), межквартильный размах. Для категориальных переменных вычисляли частоты. Характеристики пациентов в группах терапии сравнивались с использованием теста  $\chi^2$  или точного теста Фишера для категориальных данных, а также теста Вилкоксона с ранговой суммой или t-теста Стьюдента для непрерывных данных. Для сравнения времени наступления событий в случае независимых переменных с цензурированными наблюдениями использовали логранговый критерий, в случае переменных без цензурированных наблюдений – F-критерий Кокса. Независимые номинальные переменные сравнивали с помощью критерия  $\chi^2$  Пирсона (с поправкой Йетса при необходимости), зависимые – с помощью критерия  $\chi^2$  Мак-Немара. Независимые непрерывные переменные анализировали с помощью U-критерия Манна – Уитни или критерия Краскела – Уоллиса с поправкой на множественность сравнений, зависимые – с помощью критерия Фридмана с поправкой на множественность сравнений [13–14].

Статистический анализ данных проводился с использованием языка статистического программирования R в варианте сборки от Microsoft R

Application Network (R версии 3.3.2 (2016-10-31). Для программирования использовалась среда разработки RStudio версии 1.0.136 [11, 12].

## РЕЗУЛЬТАТЫ

**Пациенты и исходный анализ данных.** В исследование были включены 140 пациентов с клинически, лабораторно и инструментально подтвержденным диагнозом «новая коронавирусная инфекция (COVID-19)».

В 1-ю группу были включены 32 (45,7%) мужчины и 38 (54,3%) женщины, средний возраст  $52,31 \pm 1,203$  года; в 2-ю группу – 38 (54,3%) мужчин и 32 (45,7%) женщины ( $\chi^2 = 1,029$ ;  $p = 0,311$ ), средний возраст  $49,49 \pm 1,214$  года ( $t = 1,65$ ;  $p = 0,101$ ). С точки зрения эпидемиологического анамнеза контакт с больным инфекцией COVID-19 установлен у 18 (25,7%) больных в 1-й группе и у 15 (21,4%) в 2-й группе ( $\chi^2 = 0,357$ ;  $p = 0,551$ ). Частота и характер сопутствующей патологии в соответствии с точным тестом Фишера были сопоставимы: в 1-й группе сопутствующую патологию отмечали у 43 пациентов (61,4%), в 2-й группе – у 36 (51,4%) ( $p = 0,306$ ). Чаще всего у пациентов наблюдали артериальную гипертензию ( $p = 0,147$ ), ишемическую болезнь сердца ( $p = 0,170$ ), сахарный диабет 2-го типа ( $p = 1,000$ ), а также единичные случаи хронической обструктивной болезни легких, бронхиаль-



angellodeco/Shutterstock/FOTODOM



ной астмы, гепатита С. Отягощенный аллергический анамнез в группе 1 отмечали 5 человек, в группе 2 – 4 человека, ( $p = 0,999$ , точный тест Фишера). Описание основных симптомов заболевания у пациентов в группах терапии приведено в таблице 1. Как видно из представленных в таблице 1 данных, группы пациентов были сопоставимы по основным проявлениям COVID-19. Наиболее распространенными симптомами были слабость и кашель. Пациенты в группах терапии значительно различались только по наличию нарушений вкуса: в 1-й группе данный симптом был значительно менее выражен, чем в 2-й, но, по нашему мнению, данный факт не влиял на качество проводимой оценки эффективности и безопасности. В таблице 2 приведены сведения по выявленным на момент госпитализации поражениям легких при проведении КТГК. Группы были однородны.

Таким образом, в обеих группах на момент включения в исследование не установлено

статистически значимых различий: пациенты в группах наблюдения были сопоставимы по полу, возрасту, характеру сопутствующей патологии и большинству клинических симптомов заболевания COVID-19.

**Анализ эффективности.** При сравнении динамики элиминации SARS-CoV-2 в образцах из носоглотки (по результатам ПЦР) в 1-й группе медиана времени сохранения РНК вируса в образцах из носоглотки была статистически значимо на 2 дня короче, чем в 2-й ( $p < 0,00001$ ; логранговый критерий).

Согласно данным, представленным на рисунке 1, у пациентов в 1-й группе обратное развитие основных клинических симптомов заболевания происходило быстрее, чем в 2-й группе. Результаты дисперсионного анализа подтверждают положительное влияние включения интерферона альфа-2b в стандартную терапию, приводящее к уменьшению выраженности и

**Таблица 3. Динамика лабораторных показателей у пациентов в процессе наблюдения в зависимости от проводимой терапии**

Показатели	1-я группа, n = 70	2-я группа, n = 70	t	p
IgM, ЕД/мл, до лечения	6,06 ± 0,81	4,25 ± 0,67	1,72	0,087
IgM, ЕД/мл, после лечения	2,98 ± 0,29	10,54 ± 1,02	7,13	< 0,0001
IgG, ЕД/мл, до лечения	3,00 ± 0,32	2,42 ± 0,30	1,32	0,188
IgG, ЕД/мл, после лечения	8,07 ± 0,66	5,16 ± 0,28	4,06	0,00008
ИЛ-6, пг/мл до лечения	25,17 ± 2,17	26,33 ± 4,53	0,23	0,817
ИЛ-6, пг/мл, после лечения	6,47 ± 0,72	18,88 ± 7,49	1,64	0,104
Ферритин, мкг/л, до лечения	457,53 ± 57,47	572,2 ± 63,75	1,34	0,184
Ферритин, мкг/л, после лечения	407,4 ± 42,5	564,05 ± 58,41	2,17	0,031
СРБ, г/л, до лечения	44,9 ± 3,06	58,45 ± 5,13	2,28	0,024
СРБ, г/л, после лечения	6,09 ± 0,53	28,53 ± 3,63	6,12	< 0,0001
D-димер, нг/мл, до лечения	521,15 ± 122,87	408,99 ± 106,58	0,69	0,491
D-димер, нг/мл, во время лечения	383,49 ± 37,83	468,97 ± 98,16	0,81	0,417
D-димер, нг/мл, после лечения	230,29 ± 17,89	432,02 ± 68,18	2,86	0,005

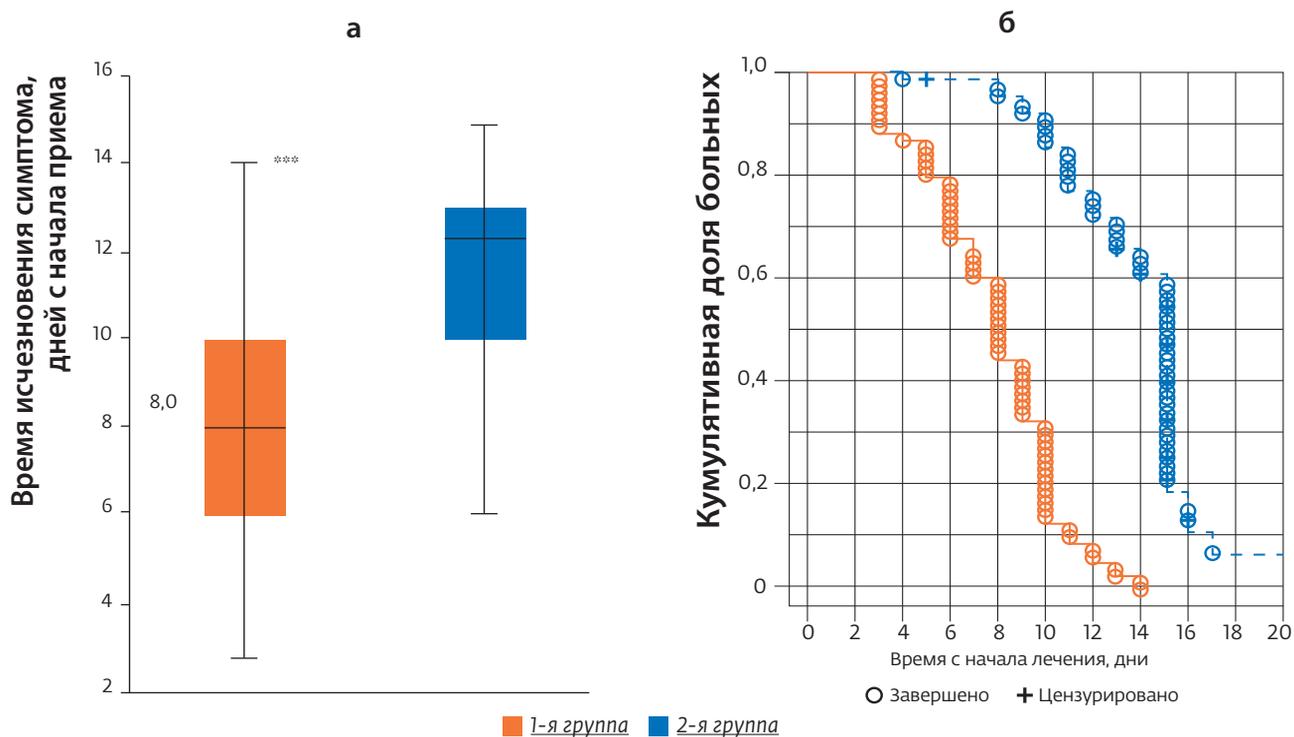


Рисунок 2: а – время до исчезновения симптомов в зависимости от проводимой терапии (на диаграмме представлены медиана, межквартильный размах и диапазон без выбросов); б – кривая Каплана – Мейера с оценкой кумулятивной доли больных в группах терапии

длительности основных клинических симптомов COVID-19. Так, например, **длительность нарушения обоняния у пациентов в 1-й группе была на 10 дней меньше, чем в 2-й** ( $p < 0,00001$ ; логранговый критерий), **заложенности носа – на 1,5 дня короче** ( $p = 0,0047$ ; F-критерий Кокса), **ринита – на 2 дня** ( $p = 0,00001$ ; F-критерий Кокса). Продолжительность симптомов интоксикации: **головной боли – на 1 день короче** ( $p = 0,0026$ ; F-критерий Кокса), **миалгии – на 2 дня** ( $p = 0,0007$ ; критерий Гехана – Вилкоксона), **слабости – на 7 дней** ( $p < 0,00001$ ; логранговый критерий). Длительность респираторных симптомов в 1-й группе была также статистически значимо меньше, чем в 2-й: **продолжительность одышки – на 3 дня** ( $p = 0,00007$ ; логранговый критерий), **слабого кашля – на 5 дней** ( $p < 0,00001$ ; логранговый критерий), **сильного сухого кашля – на 1 день** ( $p < 0,0031$ ; логранговый критерий), **боли в горле – на 1 день** ( $p = 0,93$ ; U-критерий Манна – Уитни). **Продолжительность нарушения вкуса в 1-й группе была на 6 дней короче** ( $p = 0,13$ ; логранговый критерий), чем в 2-й.

При оценке времени до наступления клинического улучшения получены данные, подтверждающие положительное влияние включения

препаратов интерферона альфа-2b в стандартную терапию COVID-19. Медиана времени до наступления клинического улучшения в 1-й группе была на 6 дней меньше ( $p < 0,00001$ ; логранговый критерий), чем в 2-й (рис. 2а).

При анализе кумулятивной доли больных в группах терапии также **подтверждено положительное влияние включения препаратов интерферона альфа-2b в состав стандартной терапии на течение COVID-19**. Как видно на рисунке 2б, в 1-й группе у пациентов, получавших стандартную терапию и препараты интерферона альфа-2b, кумулятивная доля больных начиная с 4-го дня наблюдения была значимо ниже, чем в 2-й группе, получавшей только стандартную терапию. К 10-му дню наблюдения в 1-й группе у большинства больных отмечали остаточные симптомы заболевания, общая доля пациентов с симптомами заболевания составила 0,1 (7 из 70 пациентов, 10%), в то время как в 2-й группе выраженность симптомов COVID-19 была еще на высоком уровне: доля пациентов с симптомами составила 0,8 (56 из 70 пациентов, 80%).

При сравнении результатов КТГК, проведенных до начала лечения, доли пациентов с по-



Milijan Zivkovic / Shutterstock / FOTODOM

ражениями легких разной степени тяжести между группами не отличались ( $p = 0,063$ ; критерий  $\chi^2$  Пирсона, табл. 2). К 15-му дню наблюдения положительная динамика изменений в легочной ткани по результатам КТГК отмечена у 72,8% пациентов в 1-й группе и у 64,7% в 2-й ( $p = 0,302$ ). Статистически значимых различий в группах терапии в динамике изменений в легочной ткани для случаев с поражением 1–25% (КТ-1) и 26–50% (КТ-2) в группах наблюдения не выявлено. Однако к концу лечения в 1-й группе у пациентов, получавших стандартную терапию и препараты интерферона альфа-2b, доля пациентов с поражениями легочной ткани до 51–75% (КТ-3) снизилась на 17%, у 2,8% пациентов поражения легких повторно не были диагностированы. В 2-й группе доля пациентов с поражением легочной ткани 51–75% (КТ-3) увеличилась на 13%. Отличия между группами статистически значимы ( $p = 0,0012$ ; критерий  $\chi^2$  Пирсона).

При оценке динамики лабораторных показателей показано, что включение препаратов интерферона альфа-2b в схему лечения COVID-19 на фоне стандартной терапии способствовало более значимому снижению концентрации основных маркеров воспаления. Полученные данные представлены в табл. 3.

В течение всего периода наблюдения нежелательных лекарственных реакций, связанных с приемом препаратов интерферона альфа-2b, зарегистрировано не было. Полученные данные демонстрируют высокую эффективность лечения инфекции COVID-19 у взрослых пациентов с включением препаратов интерферона альфа-2b в стандартную терапию по сравнению только со стандартной терапией. Отмечено, что препараты интерферона альфа-2b возможно сочетать со всеми лекарственными препаратами, входящими в перечень рекомендуемых для терапии COVID-19.

## ОБСУЖДЕНИЕ

**Элиминация вируса SARS-CoV-2 у пациентов с COVID-19 наступала на 2 дня раньше в 1-й группе по сравнению с пациентами в 2-й группе, получавшими только стандартную терапию.** В ходе проведенного исследования установлено, что в 1-й группе у больных, получавших стандартную терапию коронавирусной инфекции и препараты интерферона альфа-2b (ВИФЕРОН® Суппозитории ректальные 3 000 000 МЕ и ВИФЕРОН® Гель для наружного и местного применения 36 000 МЕ/г), **статистически значимо быстрее снижалась интенсивность основных клинических симптомов заболевания. Отмечено, что у пациентов, получавших комплексное лечение, наблюдалась более выраженная динамика регресса повреждений легких, характерных для вирусной инфекции при исследовании ткани легких методом компьютерной томографии.** Особенно положительный эффект комплексной стандартной терапии с включением препаратов интерферона альфа-2b наблюдали у пациентов с высокой степенью поражения ткани легких по данным КТГК при госпитализации. К концу лечения в 1-й группе доля пациентов с поражениями легочной ткани до 51–75% (КТ-3) снизилась на 17%, у 2,8% пациентов поражения легких повторно не были диагностированы. В 2-й группе доля пациентов с поражением легочной ткани 51–75% (КТ-3) увеличилась на 13%. Анализ динамики лабораторных показателей в группах терапии также подтверждает положительное влияние включения препаратов интерферона альфа-2b в состав стандартной терапии. У пациентов, получавших комплексное лечение интерфероном альфа-2b и стандартную терапию, наблюдали статистически значимо более выраженную тенденцию к снижению основных маркеров воспаления.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, представляется перспективным использование препаратов интерферона альфа-2b совместно с рекомендованной стандартной терапией новой коронавирусной инфекцией COVID-19 у взрослых пациентов. **У пациентов, получавших стандартную терапию новой коронавирусной инфекции и препараты интерферона альфа-2b, наблюдалась более быстрая элиминация антигена вируса SARS-CoV-2 в мазках из носоглотки, быстрее купировались основные клинические симп-**

**томы заболевания, выздоровление пациентов происходило в более короткие сроки, что в конечном итоге способствовало более быстрой выписке пациентов из стационара и снижению нагрузки на коечный фонд и медицинский персонал.** Полученные результаты дают возможность рекомендовать включение препаратов интерферона альфа-2b (ВИФЕРОН® Суппозитории ректальные 3 000 000 МЕ и ВИФЕРОН® Гель для наружного и местного применения 36 000 МЕ/г) в стандартные схемы терапии COVID-19 у взрослых пациентов с легкой и среднетяжелой формой заболевания.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Lu C.C., Chen M.Y., Lee W.S., Chang Y.L. // *Potential therapeutic agents against COVID-19: What we know so far.* J. Chin. Med. Assoc. 2020; 83 (6): 534–536. DOI:10.1097/JCMA.0000000000000318
2. Mehra M.R., Desai S.S., Ruschitzka F. Patel // *RETRACTED: Hydroxychloroquine or chloroquine with or without a macrolide for treatment of COVID-19: a multinational registry analysis.* Lancet. 2020; 22: S0140–6736 (20) 31180–6. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)31180-6
3. Cao B., Wang Y., Wen D., Liu W., Wang J., Fan G. et al. // *A trial of lopinavir-ritonavir in adults hospitalized with severe COVID-19.* N. Engl. J. Med. 2020; 382: 1787–99. 32187464. DOI:10.1056/NEJMoa2001282
4. Mary A., Hénaut L., Macq P.Y., 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; 11: 592543. DOI: 10.3389/fphar.2020.592543
5. Pereda R., González D., Rivero H.B., Rivero J.C., Pérez A., Lopez L.D.R. et al. // *Therapeutic Effectiveness of Interferon Alpha 2b Treatment for COVID-19 Patient Recovery.* J. Interferon Cytokine Res. 2020; 40 (12): 578–588. DOI:10.1089/jir.2020.0188
6. Zhou Q., Chen V., Shannon C.P., Wei X.S., Xiang X., Wang X. et al. // *Interferon-α2b Treatment for COVID-19.* Front Immunol. 2020; 11: 1061. DOI: 10.3389/fimmu.2020.01061
7. Busnadiego I., Fernbach S., Pohl M.O., Karakus U., Huber M., Trkola A. et al. // *Antiviral Activity of Type I, II, and III Interferons Counterbalances ACE2 Inducibility and Restricts SARS-CoV-2.* mBio. 2020; 11 (5): e01928–20. DOI: 10.1128/mBio.01928-20
8. Государственный реестр лекарственных средств Российской Федерации. [State Register of Medicines of the Russian Federation. (In Russian)]. [Electronic resource]. URL: <https://grls.rosminzdrav.ru/Default.aspx>
9. Временные клинические рекомендации. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 9 (26.10.2020): М. [Temporary clinical recommendations. Prevention, diagnosis and treatment of new coronavirus infection (COVID-19). Version 9 (10/26/2020): M. (In Russian)].
10. Бочарова И.И., Зароченцева Н.В., Аксенов А.Н., Малиновская В.В., Выжлова Е.Н., Семенов Т.А., Суворов А.Ю. // *Профилактика ОРВИ у новорожденных детей и их матерей в условиях пандемии новой коронавирусной инфекции. // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии.* – 2021. – 20 (2). – 66–74.
11. Тимченко В.Н., Суховецкая В.Ф., Чернова Т.М., Баракина Е.В., Починяева Л.М., Малиновская В.В., Семенов 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). – 15–22. DOI: 10.24110/0031-403X-2020-99-1-100-106
12. Малиновская В.В., Семенов Т.А., Коржов И.В. // *Местные формы препарата интерферона альфа-2b с антиоксидантами в профилактике острых респираторных инфекций в организованных воинских коллективах в условиях пандемии COVID-19. // Морская медицина.* – 2020. – 6 (3). – 60–66. DOI: 10.22328/2413-5747-2020-6-3-60-66
13. MacFarland, Thomas W., Yates, Jan M. // *Using R for Biostatistics.* Springer International Publishing, 2021. DOI: 10.1007/978-3-030-62404-0
14. Lepš J., Šmilauer P. // *Biostatistics with R: An Introductory Guide for Field Biologists.* Cambridge: Cambridge University Press, 2020. DOI: 10.1017/9781108616041



# Особенности секреторного иммуноглобулина А у пациентов после перенесенной COVID-19-инфекции

**А.А. ХАСАНОВА**, аспирант кафедры инфекционных болезней Ульяновского государственного университета

**М.П. КОСТИНОВ**, заслуженный деятель науки РФ, доктор медицинских наук, профессор, заведующий лабораторией вакцинопрофилактики Научно-исследовательского института вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова, заведующий кафедрой эпидемиологии и современных технологий вакцинации Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова (Сеченовский университет)

**И.Л. СОЛОВЬЕВА**, доктор медицинских наук, профессор кафедры педиатрии Ульяновского государственного университета

**О.В. КАЛИНОВСКАЯ**, старший научный сотрудник Научно-исследовательского центра фундаментальных и прикладных проблем биоэкологии и биотехнологии Ульяновского государственного педагогического университета им. И.Н. Ульянова

**Е.А. ХРОМОВА**, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории вакцинопрофилактики и иммунотерапии Научно-исследовательского института вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова

**А.Н. ШУВАЛОВ**, кандидат медицинских наук, научный сотрудник лаборатории онтогенеза и коррекции системы интерферона ФГБУ «Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф. Гамалеи»

**Т.С. ГУСЕВА**, научный сотрудник лаборатории онтогенеза и коррекции системы интерферона ФГБУ «Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф. Гамалеи»

**Ключевые слова:** интерферон альфа-2b, COVID-19, мукозальный иммунитет, постковидный период, секреторный иммуноглобулин А, слюна

Коронавирусная инфекция COVID-19 – респираторное заболевание, вызываемое вирусом SARS-CoV-2. Накопленный опыт и проведенные исследования выявили корреляционную связь тяжести и исходов заболевания при коронавирусной инфекции с иммунными реакциями в организме [1, 2]. При данном заболевании, помимо активации защитных механизмов, иммунологическая активность с высокой частотой приобретает характер неуправляемого и неконтролируемого процесса [3, 4]. В связи с этим важно продолжить изучение всего спектра иммунных процессов для оценки изменений, вызванных новой коронавирусной инфекцией. При взаи-

модействии вируса SARS-CoV-2 со слизистыми оболочками рото- и носоглотки происходит его связывание с рецептором ангиотензинпревращающего фермента-2 (АПФ-2) клеток-мишеней, способных реплицировать вирус [5]. В носовом эпителии концентрация АПФ-2 выше, чем в альвеолах. Эти результаты показывают, что наиболее устойчивая репликация вируса, вероятно, происходит в носовой полости. Кроме того, эпителиальные клетки, выстилающие протоки слюнных желез, имеют высокую концентрацию АПФ-2, что способствует активному взаимодействию вируса с данным рецептором с последующей активной продукцией вирио-



Eva March/Shutterstock/FOTODOM

нов, распространяются через аэрозольные капли и могут вдыхаться или аспирироваться в легкие [6]. В результате данного взаимодействия происходят локальные и системные повреждения, вследствие чего у большинства пациентов с COVID-19 проявляются легкие и умеренные симптомы болезни, примерно у 15% пациентов происходит прогрессирование симптоматики до тяжелой пневмонии и у 5% в конечном итоге развивается острый респираторный дистресс-синдром, септический шок и/или полиорганная недостаточность [7].

**Слизистые оболочки являются крупнейшей барьерной средой, обеспечивающей защиту в основных местах инфекционной угрозы.** Мукозо-ассоциированная лимфоидная ткань (МАЛТ) является ведущим компонентом иммунной системы слизистых оболочек. Данная ткань подразделяется на структуры в зависимости от анатомического расположения. Клетки МАЛТ продуцируют секреторный иммуноглобулин А (sIgA) [8]. Данный Ig вырабатывается в количествах, значительно превышающих все другие изотипы иммуноглобулинов вместе взятых. **Секреторный IgA играет ключевую иммунную роль на поверхностях слизистой оболочки как критическая первая линия защиты от различных патогенов, включая вирусы, благодаря таким механизмам, как нейтра-**

**лизация, ингибирование адгезии и инвазии эпителиальных клеток, агглютинация и облегчение элиминации в потоке слизи** [9, 10]. Дополнительное преимущество IgA основано на его невоспалительных эффектах в иммунном ответе, поскольку ни сывороточная, ни секреторная полимерная форма не активируют компоненты комплемента и, следовательно, предотвращаются опосредованные комплементом воспалительные эффекты, связанные с другими изотипами иммуноглобулинов [11]. Сывороточный IgA является мономером и синтезируется в основном клетками костного мозга. В отличие от сывороточного, секреторный IgA представляет собой димер и локально синтезируется плазматическими клетками, входящими в состав субэпителиальных пространств слизистых тканей и желез [12]. Учитывая взаимодействие вируса SARS-CoV-2 со слизистыми оболочками прежде всего верхних дыхательных путей, отмечена важность диагностики иммунного ответа в носовом эпителии, а также в слюне и слезной жидкости [8].

Помимо местного иммунитета, **установлена роль интерферонов (ИФН), которые действуют как связующее звено для взаимодействия адаптивного и врожденного иммунитета.** В настоящее время известно девять видов ИФН, объединенных в семейства на основании способности взаимодействия с рецепторами [13]. К примеру, ИФН- $\alpha$ , ИФН- $\beta$  и другие ИФН самого крупного семейства, ИФН- $I$ , быстро продуци-

---

**В носовом эпителии концентрация АПФ-2 выше, чем в альвеолах. Эти результаты показывают, что наиболее устойчивая репликация вируса, вероятно, происходит в носовой полости**



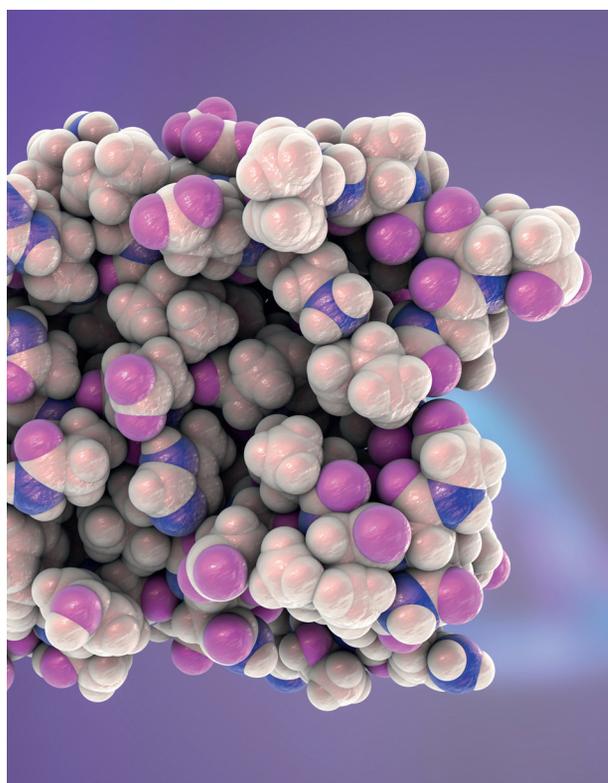
Таблица 1. Характеристика пациентов, включенных в исследование, n (%)

	Группа после COVID-19 (n = 130)	Группа контроля (n = 15)	P
<b>Женщины</b>	102 (78,4)	13 (86,7)	0,73
<b>Мужчины</b>	28 (21,6)	2 (13,3)	0,73
<b>Средний возраст, лет</b>	48,5 ± 1,2	32 ± 5,66	0,005

n (%) – относительные и абсолютные показатели данных у обследованных больных.

руются после вирусной инфекции и проявляют ключевую противовирусную активность в инфицированных клетках, тем самым ограничивая пролиферацию и распространение вируса [14]. В качестве стратегии иммунного уклонения вирус SARS-CoV-2 использует многоплановое противодействие системе ИФН, значительно подавляя экспрессию их генов с последующим снижением уровня продукции интерферонов [15, 16]. В условиях дефицита продукции ИФН происходит нарушение

активации иммунных клеток, таких как Т-лимфоциты, В-лимфоциты, и, как следствие, нарушаются процессы элиминации вирусов и снижается продукция противовирусных антител [17]. Поскольку SARS-CoV-2 в значительной степени ингибирует индукцию ИФН, но при этом очень чувствителен к экзогенной интерфероновой стимуляции *in vitro*, было высказано предположение, что повышение концентрации ИФН может быть эффективным методом в терапии COVID-19-инфекции [18, 19]. ИФН-α является ключевым ИФН, используемым в противовирусной терапии, так как влияет на клеточную регуляцию и предотвращает репликацию вируса, одновременно активируя фермент аденилатциклазу на мембранных рецепторах, который инициирует внутриклеточные противовирусные процессы при ДНК- и РНК-вирусопосредованных инфекциях [20]. По результатам проведенных научных исследований отмечена высокая терапевтическая эффективность местного применения препаратов ИФН, что подтверждалось в активации факторов защиты слизистых оболочек, в том числе и при коронавирусной инфекции. Так, в недавней работе, проведенной в Китае, продемонстрировано сокращение продолжительности вирусной нагрузки в верхних дыхательных путях и снижение концентрации интерлейкина-6, С-реактивного белка в крови у пациентов с COVID-19 на фоне терапии интерфероном альфа-2b [21]. Кроме того, повторное введение ИФН-α добровольцам до воздействия распространенных коронавирусов приводило к снижению вирусной нагрузки и минимальным симптомам, а профилактическое интраназальное применение предотвра-



Kateryna Kon/Shutterstock/FOTODOM

**Таблица 2. Распределение группы исследования после COVID-19, n (%)**

Временной интервал	1-я группа (n = 65)	2-я группа (n = 65)
I (1–3 месяца)	27 (41,6)	25 (38,4)
II (3–6 месяцев)	21 (32,3)	24 (37)
III (6–9 месяцев)	17 (26,1)	16 (24,6)

n (%) – относительные и абсолютные показатели данных у обследованных больных.

щало последующее инфицирование острыми респираторными вирусными инфекциями [22]. Одним из представителей лечебной группы ИФН является препарат ВИФЕРОН® (ООО «Ферон», Москва, Россия), представляющий комбинацию интерферона альфа-2b и комплекса высокоактивных антиоксидантов (витамины E и C). Антиоксидантная активность способствует увеличению специфической противовирусной активности и, как следствие, усилению иммуномодулирующих свойств.

Следовательно, изучение роли влияния профилактической терапии интерфероном альфа-2b на мукозальный иммунитет представляет особый интерес и определяет актуальность проведенного исследования.

**Цель исследования:** оценить в динамике изменения уровня IgA в образцах слюны и эффективность применения интерферона альфа-2b у лиц после перенесенной коронавирусной инфекции.

#### **ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ**

В исследовании приняли участие пациенты в возрасте от 18 до 60 лет после перенесенной коронавирусной инфекции (группа после COVID-19, n = 130) и условно здоровые, лица с незарегистрированными случаями данного заболевания (группа контроля, n = 15). Клиническая характеристика больных представлена в табл. 1. Исследование проводилось в 2020–2022 годах на базах Ульяновского государственного университета. Сведения о перенесенной COVID-19-инфекции были подтверждены дан-

## SARS-CoV-2 использует многоплановое противодействие системе ИФН, значительно подавляя экспрессию их генов с последующим снижением уровня продукции интерферонов

ными из медицинской документации о положительных ПЦР-тестах в момент заболевания. Давность перенесенной коронавирусной инфекции составила от 1 до 9 месяцев. Диагностика постковидных проявлений была проведена на основании данных анамнеза, клинического осмотра и анкетирования. Забор материалов и все исследования были проведены после получения письменного информированного согласия. Протокол исследования соответствует Хельсинкской декларации Всемирной медицин-

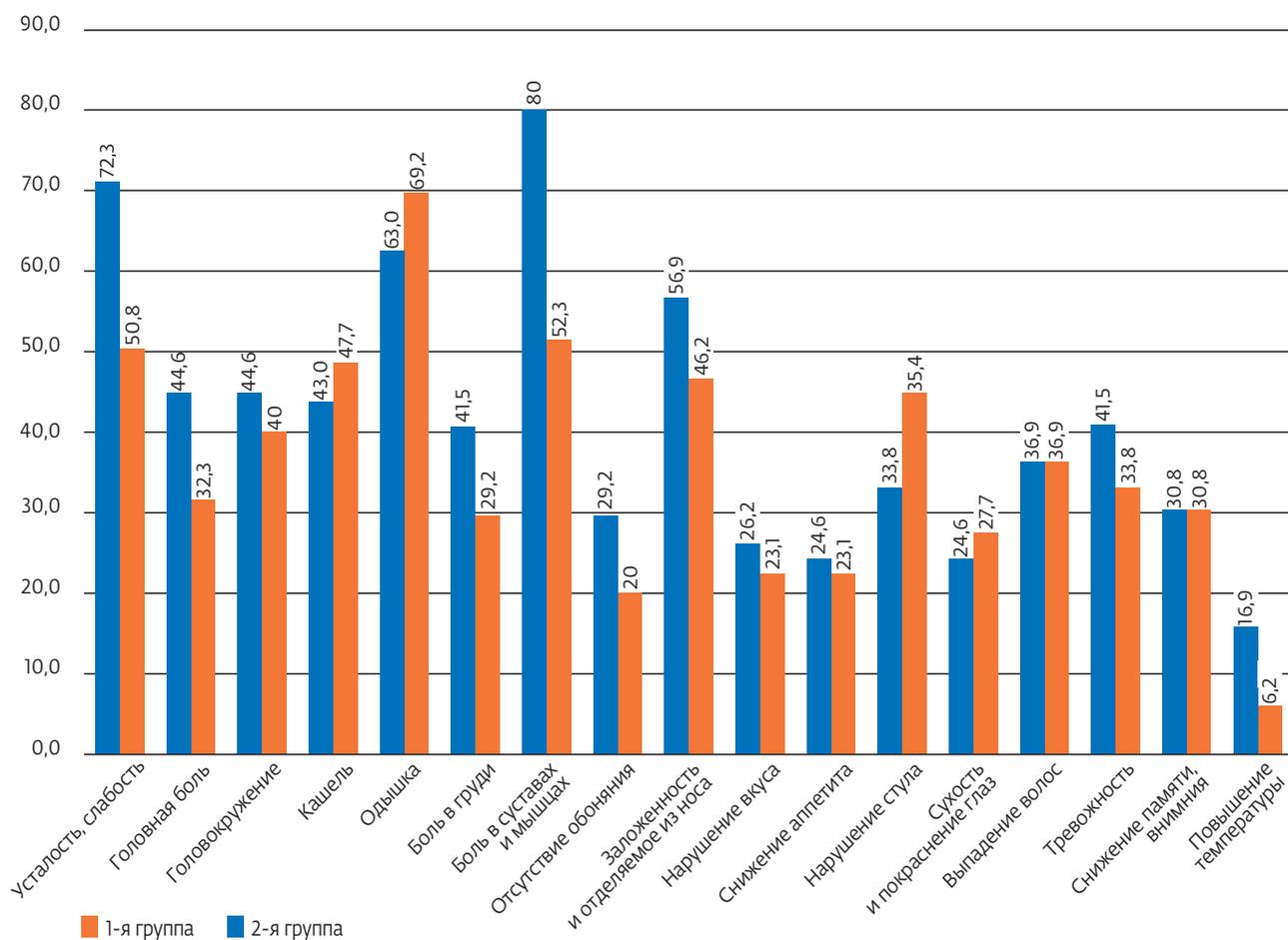


Рисунок 1. Основные клинические проявления в группах исследования в первый визит. Статистически достоверные межгрупповые различия по критерию  $\chi^2$ : \* $p \leq 0,05$

ской ассоциации о биоэтике и правах человека и одобрен локальным комитетом по этике ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет» (протокол №11 от 03.11.2021).

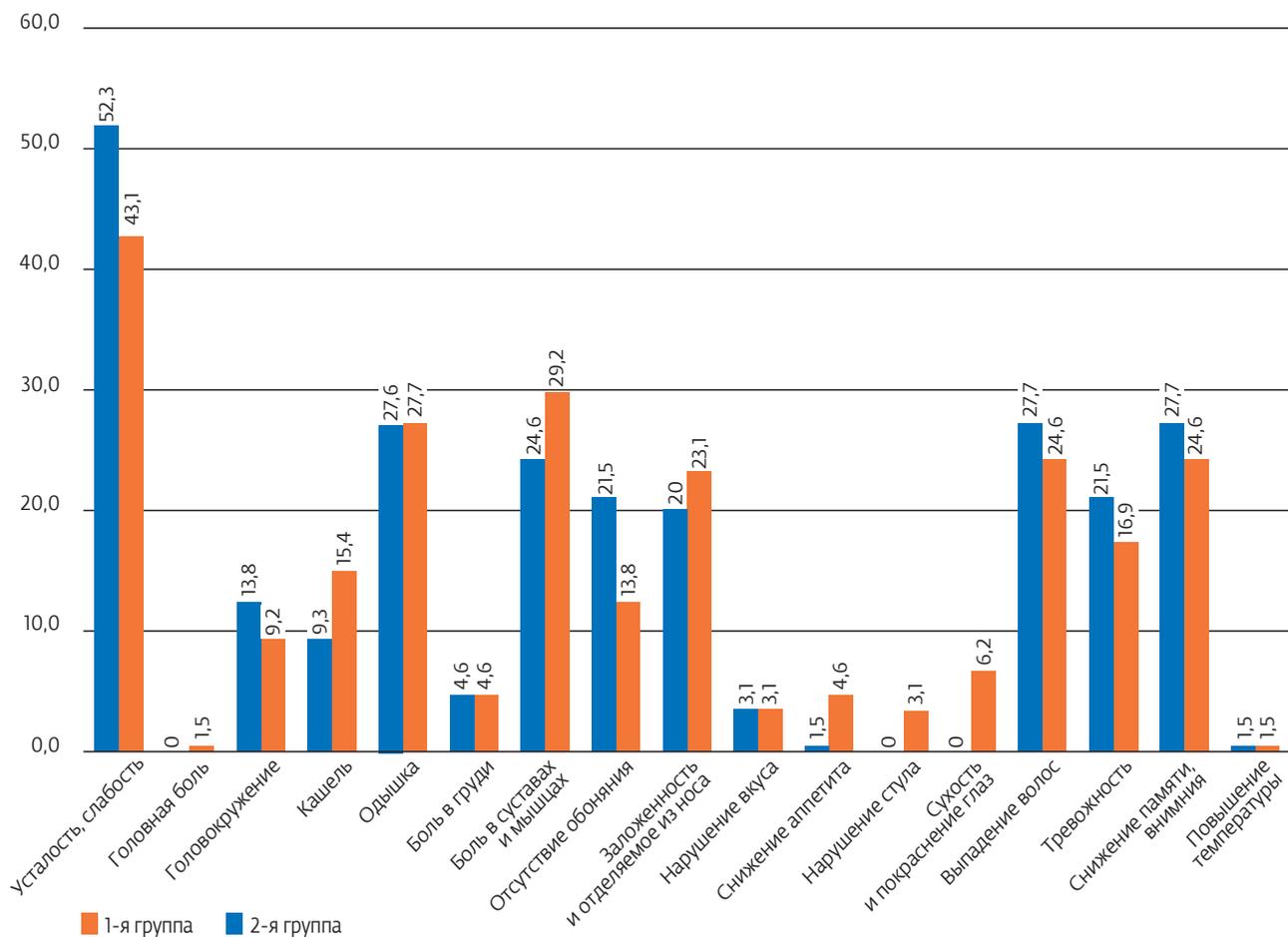
При изучении особенностей мукозального иммунитета группа исследования после COVID-19 ( $n = 130$ ) была разделена на две группы в зависимости от проведения терапии и времени, прошедшего после перенесенной инфекции: 1-я группа с применением профилактической терапии интерфероном альфа-2b ( $n = 65$ ) и 2-я группа без терапии интерфероном альфа-2b ( $n = 65$ ) (табл. 2).

Материалом исследования для оценки состояния мукозального иммунитета являлись образцы слюны, собранные в одноразовые пробирки. Определение концентрации IgA проводили методом иммуноферментного анализа с использованием набора для IgA (АО «Вектор-Бест», Россия) до применения и через 1 месяц после

применения профилактической терапии рекомбинантным интерфероном альфа-2b. Препарат ВИФЕРОН® (36 000 МЕ/г) назначался в виде геля для наружного и местного применения, наносился тонким слоем в дозе 4000 МЕ (полоска геля 0,5 см) 2 раза в сутки на поверхность слизистой оболочки носовых ходов в течение 30 дней.

Сбор слюны производили в утренние часы натощак после двукратного ополаскивания ротовой полости водой с дальнейшим сплевыванием слюны в течение 10–15 мин. После сбора пробирки доставляли в лабораторию и помещали в низкотемпературный морозильник ( $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ ), где они хранились до проведения анализа.

Статистическую обработку полученных результатов проводили с помощью пакета программ Statistica для Windows 10 (StatSoft Inc., США, 2010) и Microsoft Excel (Microsoft, США, 2007). Статистическая обработка материала проведена с использованием критерия Пирсона ( $\chi^2$ ).



**Рисунок 2.** Основные клинические проявления в группах исследования через месяц после первого посещения. Статистически достоверные межгрупповые различия по критерию  $\chi^2$ : \* $p \leq 0,05$

Достоверными считались различия на уровне вероятности безошибочного суждения, или  $p < 0,05$ .

Исследование одобрено этическим комитетом ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет» в соответствии с Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации. У всех пациентов, включенных в исследование, было получено письменное информированное согласие на участие в исследовании.

### РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

#### Исследование клинических проявлений постковидного периода

По данным литературы, отмечено большое разнообразие симптомов постковидного периода [23, 24]. Необходимо отметить, что проведенное нами сопоставление встречаемости патологи-

Иммунологическая эффективность интерферона альфа-2b позволяет рекомендовать его в качестве средства профилактики респираторных заболеваний в период реабилитации



**Таблица 3. Показатели концентрации секреторного иммуноглобулина А в группах исследования, мг/мл**

Временной интервал	n	1-я группа до	через 1 месяц	p	n	2-я группа до	через 1 месяц	p	Группа контроля
I (1-3 месяца)	27	1,84 ± 0,28	5,78 ± 1,96	0,001*	25	3,08 ± 0,735	2,36 ± 0,56	0,213	6,45 ± 1,81
II (3-6 месяцев)	21	2,83 ± 0,71	3,33 ± 1,78	0,183	24	2,8 ± 0,53	2,13 ± 0,43	0,069	
III (6-9 месяцев)	17	3,53 ± 0,45	4,76 ± 2,3	0,066	16	2,08 ± 0,86	2,16 ± 0,66	0,06	

Статистически достоверные различия в сравнении до и после профилактической терапии: \*p < 0,05.

ческих проявлений у пациентов после коронавирусной инфекции включало только наиболее распространенные симптомы. Состояние здоровья пациентов, перенесших COVID-19, оценивали на основании данных клинического анамнеза, осмотра и анкетирования до и через 1 месяц после первого визита. В группах наблюдения установлены наиболее распространенные симптомы в постинфекционный период, о которых сообщили пациенты (рис. 1, 2).

Так, наиболее распространенными проявлениями при первичном посещении в 1-й группе статистически достоверно отмечены усталость и слабость (72,3%) в сравнении с 2-й группой без терапии (52,8%;  $\chi^2 = 6,370$ ,  $p = 0,012$ ), боль в суставах и мышцах (80,0 и 52,3% соответственно;  $\chi^2 = 11,131$ ,  $p < 0,001$ ) и повышение температуры тела (16,9% против 6,2%;  $\chi^2 = 3,693$ ,  $p = 0,055$ ).

При оценке клинических постковидных проявлений через месяц после первого визита в 2-й группе без терапии достоверно лидировала симптоматика в виде сухости и покраснения глаз (6,2%) в сравнении с 1-й группой (0%;  $\chi^2 = 4,127$ ,  $p = 0,043$ ).

Среди лидирующих постковидных проявлений в группах наблюдений также выявлены одышка, выпадение волос, снижение памяти и внимания, но данные статистической значимости не достигли. Полученные результаты сопоставимы с данными других исследователей. В работе E. Cirulli et al. ученые отметили среди длитель-

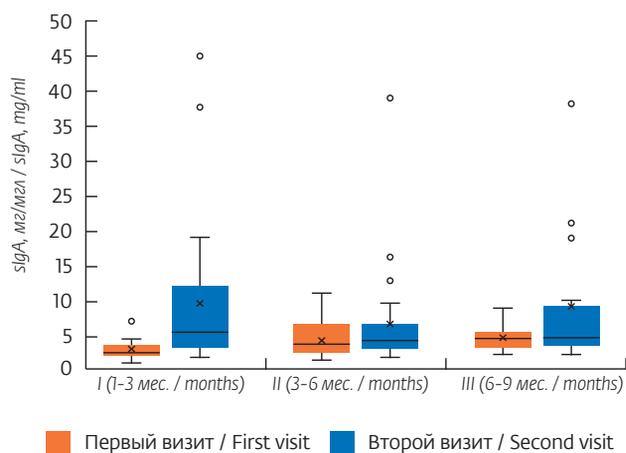
ных симптомов, наиболее встречаемых у людей после COVID-19, anosмию, агевсию, трудности с концентрацией внимания, одышку, потерю памяти, боль в груди и боль при глубоком дыхании [25]. В другом исследовании сообщили об усталости и одышке как наиболее распространенных симптомах после перенесенной инфекции [26].

#### Исследование мукозального иммунитета

Коронавирусная инфекция является многофакторным воспалительным заболеванием, и его лечение требует понимания различных механизмов патогенеза. Одним из представителей мукозального иммунитета является секреторный иммуноглобулин А. Появление sIgA в слюне и назальном секрете происходит вследствие первичного контакта с антигенами патогенов в разных индуктивных зонах в верхних отделах респираторного и пищеварительного трактов.

По результатам обследования группы контроля (n = 15) определена условная норма показателя секреторного IgA, составившая 6,45 ± 1,81 мг/мл. Ориентируясь на данный показатель, в группах пациентов после перенесенного COVID-19 произведена оценка данных до и после профилактического применения интерферона альфа-2b (табл. 3).

При анализе данных 1-й группы, где применялась профилактическая терапия интерфероном альфа-2b, были выявлены особенности в зави-

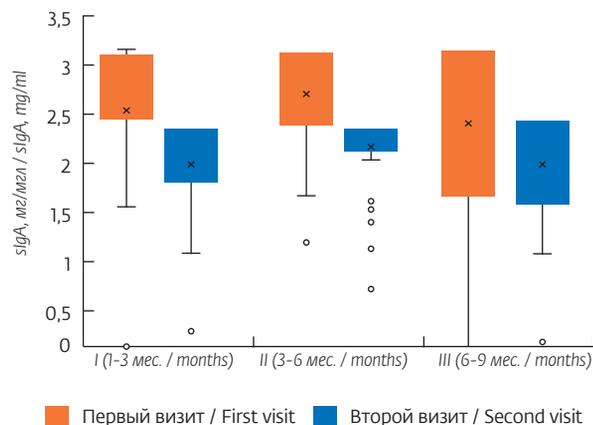


**Рисунок 3.** *sIgA* в группе исследования на терапии в зависимости от времени, прошедшего после коронавирусной инфекции, мг/мл. Статистически достоверные различия в сравнении до и после профилактической терапии: \* $p < 0,05$

симости от времени после перенесенной коронавирусной инфекции (рис. 3). Так, **в группе пациентов, перенесших болезнь 1–3 месяца назад, исходный уровень *sIgA* составлял  $1,84 \pm 0,28$  мг/мл, на фоне терапии показатели достигали статистической значимости 59,2% (16/27) случаев с повышением *sIgA* до  $5,78 \pm 1,96$  мг/мл ( $p = 0,001$ ), что сопоставимо с условной нормой. Для пациентов группы временного интервала 3–6 месяцев после перенесенной коронавирусной инфекции было зарегистрировано незначительное увеличение показателей уровня *sIgA* 38,0% (8/21) случаев – до  $3,33 \pm 1,7$  мг/мл, но данные статистической значимости не достигли ( $p = 0,183$ ). В группе пациентов, перенесших COVID-19 6–9 месяцев назад, наблюдалось повышение показателей в 1,3 раза в сравнении с исходными показателями – 41,1% (7/17) случаев, до  $3,53 \pm 0,45$  мг/мл ( $p = 0,066$ ), но без статистически значимых отличий.**

В группе без терапии аналогичным образом произведена оценка данных в первый визит и через 1 месяц. Выявлено уменьшение показателей *sIgA* в сравнении с исходными данными во всех временных интервалах в период реабилитации после коронавирусной инфекции (рис. 4).

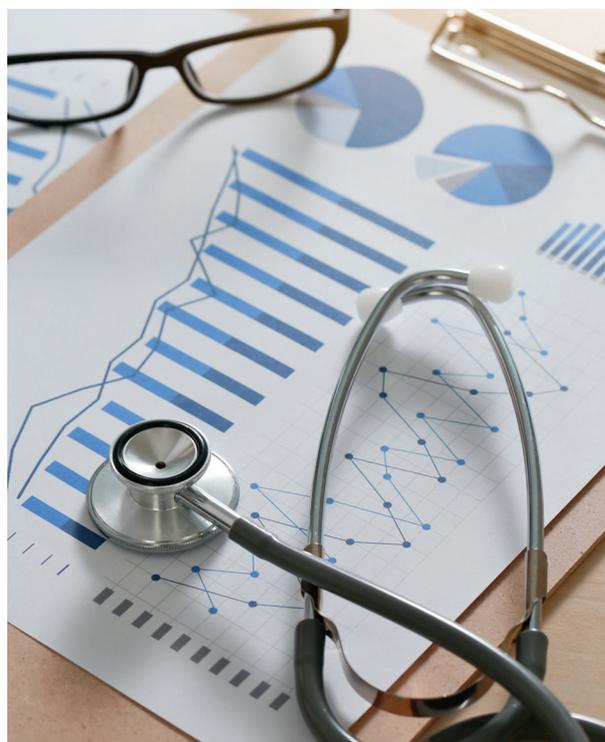
В 1-й группе наблюдения с момента назначения профилактической терапии и в течение курса лечения не было отмечено случаев респираторных вирусных инфекций, напротив, в группе без терапии ОРВИ достоверно выявлены в 9,2%



**Рисунок 4.** *sIgA* в группе сравнения в зависимости от времени, прошедшего после коронавирусной инфекции, мг/мл

(6/65) случаев,  $\chi^2 = 9,669$ ,  $p = 0,002$ . Нежелательных явлений у наблюдаемых пациентов обеих групп не зафиксировано.

Таким образом, нами проведен сравнительный анализ концентрации *sIgA* в слюне у больных после коронавирусной инфекции в зависимости от времени, прошедшего после перенесенной коронавирусной инфекции, и применения



one photo/Shutterstock/FOTODOM



профилактической схемы терапии интерфероном альфа-2b. **Оценка результатов отразила статистически значимый прирост (более чем в 3 раза) уровня  $slgA$  в группе лиц, находившихся на этапе реабилитации с интерфероном альфа-2b в первые 3 месяца, прошедшие после заболевания.** Учитывая полученные показатели, можно отметить, что при поддержке мукозального иммунитета в ближайшие сроки после окончания заболевания минимизируются риски развития других инфекционных заболеваний. Месяц после инфекционного процесса является критическим по снижению мукозального иммунитета за счет  $slgA$ , следовательно, особо важно обеспечить защиту пациентам в самые ранние сроки. При более поздних сроках после перенесенного COVID также отмечены умеренные повышения показателей  $slgA$  в срав-

нении с исходными данными практически до верхних значений условной нормы,  $\gamma 2f$  и клиническая протективная эффективность в виде отсутствия инфекционных заболеваний в период реконвалесценции после коронавирусной инфекции.

В группе пациентов после COVID-19 без профилактической терапии в период реабилитации отмечено снижение показателей мукозального иммунитета, следовательно, данная категория лиц подвержена более высокому риску других инфекционных заболеваний, как отмечалось в период наблюдения.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Лица, перенесшие коронавирусную инфекцию, имеют сниженные показатели мукозального иммунитета, что может служить одним из факторов риска развития других инфекционных и аллергических заболеваний. **В период реабилитации при применении препарата интерферона альфа-2b (гель ВИФЕРОН®) на слизистую оболочку носа наибольшие изменения наблюдались у пациентов в первые 3 месяца после перенесенной COVID-инфекции в виде нормализации уровня  $slgA$  в слюне, сопоставимого с показателями группы условно-здоровых лиц. Назначение интерферона альфа-2b в форме геля пациентам в постковидном периоде в сроке до 9 месяцев после заболевания сопровождается нормализацией  $slgA$  и предупреждает развитие респираторных инфекций.** В аналогичных группах после COVID-19 показатель имеет тенденцию к снижению, и данная категория лиц подвержена более высокому риску других инфекционных патологий. Установленная иммунологическая эффективность препарата интерферона альфа-2b (гель ВИФЕРОН®) позволяет рекомендовать его в качестве профилактики респираторных заболеваний в реабилитационный период лицам, перенесшим новую коронавирусную инфекцию.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Yang X., Yu Y., Xu J., Shu H., Xia J., et al. */// Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. Lancet Respir Med. 2020 May; 8 (5): 475–481. DOI: 10.1016/S2213-2600(20)30079-5. Epub 2020 Feb 24. Erratum in: Lancet Respir Med. 2020 Apr; 8(4): e26.*
2. Schultze J.L., Aschenbrenner A.C. */// COVID-19 and the human innate immune system. Cell. 2021 Apr 1; 184 (7): 1671–1692. DOI: 10.1016/j.cell.2021.02.029*
3. Sette A., Crotty S. */// Adaptive immunity to SARS-CoV-2 and COVID-19. Cell. 2021 Feb 18; 184 (4): 861–880. DOI: 10.1016/j.cell.2021.01.007*

4. Zhou X., Ye Q. // *Cellular Immune Response to COVID-19 and Potential Immune Modulators*. *Front Immunol.* 2021 Apr 30; 12: 646333. DOI: 10.3389/fimmu.2021.646333
5. Walls A.C., Park Y.J., Tortorici M.A., Wall A., McGuire A.T., Veesler D. // *Structure, Function, and Antigenicity of the SARS-CoV-2 Spike Glycoprotein*. *Cell.* 2020 Dec 10; 183 (6): 1735. DOI: 10.1016/j.cell.2020.11.032. Erratum for: *Cell.* 2020 Apr 16; 181 (2): 281–292. e 6.
6. Travis C.R. // *As Plain as the Nose on Your Face: The Case for A Nasal (Mucosal) Route of Vaccine Administration for Covid-19 Disease Prevention*. *Front Immunol.* 2020 Sep 30; 11: 591897. DOI: 10.3389/fimmu.2020.591897
7. Huang C., Wang Y., Li X., Ren L., Zhao J., 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. Epub 2020 Jan 24. Erratum in: *Lancet.* 2020 Jan 30: PMID: 31986264; PMCID: PMC7159299
8. Russell M.W., Moldoveanu Z., Ogra P.L., Mestecky J. // *Mucosal Immunity in COVID-19: A Neglected but Critical Aspect of SARS-CoV-2 Infection*. *Front Immunol.* 2020 Nov 30; 11: 611337. DOI: 10.3389/fimmu.2020.611337. PMID: 33329607; PMCID: PMC7733922
9. Steffen U., Koeleman C.A., Sokolova M.V., Bang H., Kleyer A., et al. // *IgA subclasses have different effector functions associated with distinct glycosylation profiles*. *Nat Commun.* 2020 Jan 8; 11(1): 120. DOI: 10.1038/s41467-019-13992-8. PMID: 31913287; PMCID: PMC6949214
10. Крюкова Н.О., Ракунова Е.Б., Костинов М.П., Баранова И.А., Свитич О.А. // *Секреторный иммуноглобулин А респираторной системы и COVID-19*. // *Пульмонология*. – 2021. – 31 (6). – 792–798.
11. Sánchez Montalvo A., Gohy S., Rombaux P., Pilette C., Hox V. // *The Role of IgA in Chronic Upper Airway Disease: Friend or Foe?* *Front Allergy.* 2022 Mar 9; 3: 852546. DOI: 10.3389/falgy.2022.852546. PMID: 35386640; PMCID: PMC8974816
12. Li Y., Jin L., Chen T. // *The Effects of Secretory IgA in the Mucosal Immune System*. *Biomed Res Int.* 2020 Jan 3; 2020: 2032057. DOI: 10.1155/2020/2032057. PMID: 31998782; PMCID: PMC6970489
13. Костинов М.П., Свитич О.А., Маркелова Е.В. // *Потенциальная иммунопрофилактика COVID-19 у групп высокого риска инфицирования*. // *Временное пособие для врачей*. – М.: МДВ. – 2020.
14. Park A., Iwasaki A. // *Type I and Type III Interferons – Induction, Signaling, Evasion, and Application to Combat COVID-19*. *Cell Host Microbe.* 2020 Jun 10; 27 (6): 870–878. DOI: 10.1016/j.chom.2020.05.008. Epub 2020 May 27. PMID: 32464097; PMCID: PMC725534.7
15. Li X., Hou P., Ma W., Wang X., Wang H., et al. // *SARS-CoV-2 ORF10 suppresses the antiviral innate immune response by degrading MAVS through mitophagy*. *Cell Mol Immunol.* 2022 Jan; 19 (1): 67–78. DOI: 10.1038/s41423-021-00807-4. Epub 2021 Nov 29. PMID: 34845370; PMCID: PMC8628139
16. Оспельникова Т.П., Левицкая Д.С., Колодяжная Л.В., Шитова А.Д., Осипцов В.Н., Арифуллина Л.Р. и др. // *Биологическая активность интерферонов при новой коронавирусной инфекции COVID-19*. // *Вопросы вирусологии*. – 2022. – 67 (2): 142–152.
17. Костинов М.П. // *Иммунотоксические свойства SARS-CoV-2 как основа для выбора патогенетической терапии*. // *Иммунология*. – 2020. – 41 (1). – 83–91.
18. King C., Sprent J. // *Dual Nature of Type I Interferons in SARS-CoV-2-Induced Inflammation*. *Trends Immunol.* 2021 Apr; 42 (4): 312–322. DOI: 10.1016/j.it.2021.02.003. Epub 2021 Feb 12. PMID: 33622601; PMCID: PMC7879020
19. Вавилова В.П., Вавилов А.М., Перевощикова Н.К., Царькова С.А. // *Оценка профилактической эффективности препаратов рекомбинантного интерферона α-2b у сотрудников скорой помощи, контактирующих с пациентами с COVID-19*. // *Инфекционные болезни*. – 2020. – 18 (4). – 33–41.
20. Lokugamage K.G., Hage A., de Vries M., Valero-Jimenez A. M., Schindewolf C., Dittmann M., Rajsbaum R., Menachery V. D. // *Type I interferon susceptibility distinguishes SARS-CoV-2 from SARS-CoV*. *bioRxiv [Preprint]*. 2020 Jul 13: 2020.03.07.982264. DOI: 10.1101/2020.03.07.982264. Update in: *J Virol.* 2020 Nov 9; 94(23): PMID: 32511335; PMCID: PMC7239075
21. Padayachee Y., Flicker S., Linton S., Cafferkey J., Kon OM, Johnston SL, et al. // *Review: The Nose as a Route for Therapy. Part 2 Immunotherapy*. *Front Allergy.* 2021 Jul 1; 2: 668781. DOI: 10.3389/falgy.2021.668781. PMID: 35387044; PMCID: PMC8974912
22. Ben-Zuk N., Dechtman I.D., Henn I., Weiss L., Afriat A., Krasner E., Gal Y. // *Potential Prophylactic Treatments for COVID-19*. *Viruses.* 2021 Jul 2; 13 (7): 1292. DOI: 10.3390/v13071292. PMID: 34372498; PMCID: PMC8310088
23. Davis H.E., Assaf G.S., McCorkell L., Wei H., Low R.J., Re'em Y., et al. // *Characterizing long COVID in an international cohort: 7 months of symptoms and their impact*. *EClinicalMedicine.* 2021 Aug; 38: 101019. DOI: 10.1016/j.eclinm.2021.101019. Epub 2021 Jul 15. PMID: 34308300; PMCID: PMC8280690
24. Garrigues E., Janvier P., Kherabi Y., Le Bot A., Hamon A., Gouze H., et al. // *Postdischarge persistent symptoms and health-related quality of life after hospitalization for COVID-19*. *J Infect.* 2020 Dec; 81 (6): e4–e6. DOI: 10.1016/j.jinf.2020.08.029. Epub 2020 Aug 25. PMID: 32853602; PMCID: PMC7445491
25. Cirulli E.T., Schiaboet Barrett K.M., Riffle S., Bolze A., Neveux I., Dabe S., et al. // *Longterm COVID-19 symptoms in a large unselected population*. *Infect Dis (Lond).* 2021;53(10):737–754. DOI: 10.1101/2020.10.07.20208702
26. Goërtz Y.M.J., Van Herck M., Delbressine J.M., Vaes A.W., Meys R., Machado F.V.C., et al. // *Persistent symptoms 3 months after a SARS-CoV-2 infection: the post-COVID-19 syndrome?* *ERJ Open Res.* 2020 Oct 26; 6 (4): 00542–2020. DOI: 10.1183/23120541.00542-2020. PMID: 33257910; PMCID: PMC7491255



# Клинико-иммунологическая эффективность интеграционной программы реабилитации иммунной системы у пациентов с атипичной хронической активной герпесвирусной коинфекцией до и во время COVID-19, а также в постковидном периоде

---

**И.В. НЕСТЕРОВА**, д. м. н., профессор, Российский университет дружбы народов,  
Клинико-диагностический центр «МЕДСИ на Белорусской», Москва

**Е.О. ХАЛТУРИНА**, к. м. н., Первый Московский государственный медицинский университет  
им. И.М. Сеченова, ФГБУ «Научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии  
им. Н.Ф. Гамалеи» МЗ РФ

**В.В. МАЛИНОВСКАЯ**, д. б. н., профессор, заслуженный деятель науки РФ, заведующая лабораторией  
онтогенеза и коррекции системы интерферона ФГБУ «Научно-исследовательский институт  
эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф. Гамалеи» МЗ РФ

---

## ВВЕДЕНИЕ

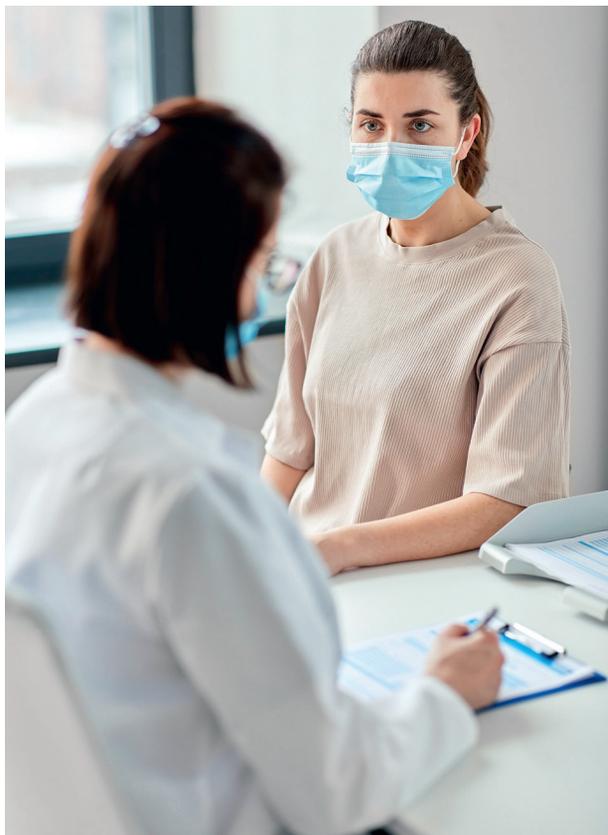
Данные научной литературы свидетельствуют о том, что до 95–98% населения мира в разные периоды своей жизни были инфицированы герпесвирусами (*Herpesviridae*). Однажды попав в организм человека, герпесвирусы остаются в нем в латентных или нецитолитических формах и могут реактивироваться в условиях стресса или иммуносупрессии [1, 2]. Эти и родственные им вирусы непосредственно модулируют экспрессию генов человека, иммунный ответ, метаболизм клеток и даже эпигенетическую среду хозяина, способствуя возникновению целого ряда патологических процессов [3].

Среди семейства *Herpesviridae* наиболее часто именно вирус Эпштейна – Барр (ВЭБ) является возбудителем атипичной хронической активной инфекции (АХА-ВЭБ), которая может протекать как в виде моно-, так и в виде микст-инфекции (атипичных хронических активных герпесвирусных коинфекций (АХА-ГВИ) [4, 5].

В настоящее время проблема АХА-ГВИ является чрезвычайно актуальной для врачей терапевтического профиля в связи с наличием множества клинических масок, развитием коморбидных состояний, вовлечением в патологический процесс различных органов и систем, что затрудняет

ет оценку жалоб и не позволяет своевременно поставить диагноз и назначить адекватную терапию [6–8].

Пациенты с АХА-ГВИ длительное время страдают от клинических проявлений миалгического энцефаломиелита/синдрома хронической усталости (СХУ). У них отмечаются выраженные нарушения когнитивных функций; снижение памяти, внимания; нарушения сна; мигрирующие артралгии, миалгии; многочисленные и разнообразные вегетативные нарушения; плохая переносимость адекватных физических нагрузок и быстрая истощаемость, в основе которых лежат процессы нейроиммуновоспаления как в центральных, так и периферических отделах центральной и вегетативной нервной системы [9]. Нередко имеют место вирус-ассоциированные рекуррентные ОРВИ, хронические рецидивирующие герпесвирусные инфекции, вызванные вирусами простого герпеса 1 и 2 (ВПГ-1 и ВПГ-2), хроническая цитомегаловирусная инфекция (ЦМВ) и ассоциированные с вирусом герпеса человека – 6 (ВЧГ-6) инфекции, хронические бактериальные и грибковые инфекции [5]. Зачастую персистирующее течение этих инфекций приводит к развитию аутоиммунной патологии, индукции лимфопролиферативных заболева-



Ground Picture/Shutterstock/FOTODOM

## Научные данные свидетельствуют о том, что до 95–98% населения мира в разные периоды своей жизни были инфицированы герпесвирусами

ний, ведущих к значительному снижению качества жизни пациентов, их социальной дезадаптации и даже стойкой инвалидизации [10].

Большинство современных подходов к лечению герпесвирусных инфекций основаны на назначении локальных и системных противовирусных препаратов синтетического происхождения. Однако у иммунокомпрометированных пациентов с упорно рецидивирующими инфекциями или АХА-ГВИ синтетические противовирусные препараты даже с использованием пролонгированных схем с включением индукторов интерферонов (ИФН) не дают длительного, стойкого клинического эффекта. По завершении курса терапии или даже на фоне проводимой противовирусной терапии отмечаются тенденция к рецидивированию или неполная клиническая ремиссия [11–13].

Появление вируса SARS-CoV-2 и разнообразие его генотипических вариантов представляют значительные сложности при АХА-ГВИ вследствие уже имеющихся у этих пациентов дефектов функционирования противовирусной иммунной защиты организма и системы ИФН. Дефицит выработки ИФН [14], дисрегуляторные процессы в иммунной системе, возникающие под влиянием SARS-CoV-2, могут способствовать активации персистирующих латентных ВЭБ, ЦМВ, ВЧГ-6, что описано при тяжелой или критично тяжелой острой инфекции COVID-19 [15–18]. Установлено, что многие переболевшие COVID-19 испытывают стойкие физические, когнитивные и психологические расстройства, которые в настоящее время трактуются в рамках симптомокомплекса, обобщенного в понятие «постковидный синдром» [19–23].



Предполагается, что у некоторых пациентов причиной развития стойких симптомов постковидного синдрома, даже при условии что SARS-CoV-2 полностью элиминирован из крови, различных тканей, в том числе нервной, может быть дефицит ИФН- $\alpha$ , вызванный вирусом и повлиявший на возникновение дисрегуляторных процессов в иммунной системе во время острого COVID-19, что привело к нарушению функционирования противовирусных механизмов иммунной защиты. Именно эти нарушения способствуют реактивации латентных патогенов, в частности герпесвирусов, которые начинают активно реплицировать и поражают различные ткани, органы и системы, вызывая нейроиммуновоспаление, в том числе энцефаломиелит, ассоциированный с СХУ, различные аутоиммунные расстройства, обострение АХА-ГВИ.

В этой связи требуется создание новой интеграционной программы реабилитации иммунной системы (ИПРИС) для лечения АХА-ГВИ до и во время COVID-19, а также в постковидном периоде.

### ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Целью исследования стала оценка клиничко-иммунологической эффективности созданной *de novo* интеграционной программы реабилитации иммунной системы, включающей таргетную интерфероно- и иммуномодулирующую терапию (ТИИТ), для пациентов, страдающих АХА-ГВИ, до и во время COVID-19, а также в постковидном периоде.

### МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В группу исследования (ГИ, в дальнейшем разделены на ГИ-1 и ГИ-2) были включены 35 пациентов обоего пола в возрасте от 25 до 60 лет, страдавших АХА-ГВИ и получавших на первом этапе дифференцированную ИПРИС, включая ТИИТ.

В дальнейшем на фоне проводимой терапии эти пациенты перенесли COVID-19. Через две-четыре недели после отмены ИФН-терапии отмечена манифестация АХА-ГВИ, в связи с чем программа дифференцированной интеграционной реабилитации иммунной системы с ТИИТ была проведена повторно. Контрольную группу составляли 30 условно здоровых лиц, сопоставимых по полу и возрасту с пациентами ГИ.

Исследование было проведено на базе клиничко-диагностического центра «МЕДСИ на Белорус-

ской» (Москва) и одобрено комиссией по вопросам этики. У всех пациентов получено информированное согласие на участие в исследовании согласно Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации 2013 года и на обработку персональных данных.

### ДИЗАЙН ИССЛЕДОВАНИЯ

Проведено когортное, проспективное двухэтапное исследование.

#### Первый этап исследования

На основании выявленных клинических симптомов/критериев и иммунологических критериев иммунокомпрометированности у пациентов с АХА-ГВИ нами была разработана и проведена ИПРИС, включающая ТИИТ, с последующей оценкой клиничко-иммунологической эффективности.

Особенности обследования пациентов с АХА-ГВИ на первом этапе исследования заключались в том, что, помимо традиционных (в частности, сбор анамнеза, физикальное обследование, общий анализ крови) для детекции герпесвирусных инфекций, были использованы серодиагностические методы: иммуноферментный анализ



nampix/Shutterstock/FOTODOM

(ИФА) для определения в сыворотке крови титров антител классов иммуноглобулина (Ig) (IgM VCA EBV, IgG VCA EBV, IgG EBNA, IgG HHV-6, IgM CMV, IgG CMV, IgM HSV 1/2, IgG HSV 1/2) и полимеразная цепная реакция (ПЦР) в режиме реального времени для обнаружения генома герпесвирусов в различных биоматериалах (кровь, слюна, моча, соскоб с миндалин и задней стенки глотки), что имеет принципиальное значение для оценки выраженности вирусной нагрузки и ее динамики на фоне проводимой терапии.

Для определения функционирования основных механизмов противовирусного иммунитета и системы ИФН, проводимой терапии до и по завершении ТИИТ, использовали методы проточной цитофлуориметрии (Beckman Coulter International S.A., Франция) и ИФА (ELISA). В частности, исследовали количество CD3+, CD3+CD4+, CD3+CD8+ - Т-лимфоцитов, естественных киллерных клеток (ЕКК) – CD3-CD16+CD56+, CD3+CD56+, нейтрофилов, индуцированную продукцию ИФН-α и ИФН-γ. В зависимости от состояния иммунной системы и интерферонов пациенты с АХА-ГВИ были разделены на две группы: ГИ-1 и ГИ-2. В ГИ-1 наряду с нарушением индуцированной продукции ИФН-α имели место дефицит ЕКК и нейтропения. В ГИ-2 преобладали нарушения индуцированной продукции ИФН-α и дефицит Т-цитотоксических лимфоцитов (СТЛ).

Через три – три с половиной месяца проведения ИПРИС, включавшей только ТИИТ, в комплексе с лечебными мероприятиями в соответствии с актуальными на тот период Временными методическими рекомендациями Минздрава России пациенты ГИ-1 и ГИ-2 перенесли COVID-19.

### Второй этап исследования

Через две-четыре недели после перенесенного COVID-19 и отмены ИФН-терапии у пациентов ГИ-1 и ГИ-2 отмечена манифестация АХА-ГВИ с характерными выраженными клиническими проявлениями.

Для обнаружения генома герпесвирусов в различных биоматериалах (кровь, слюна, моча, соскоб с миндалин и задней стенки глотки) использована ПЦР в режиме реального времени. Определены также репликативная активность герпесвирусов и степень выраженности вирусной нагрузки. С учетом выявленных на первом этапе исследования нарушений функционирования иммунной системы и дефектов инду-

цированной продукции ИФН-α и ИФН-γ пациентам ГИ-1 и ГИ-2 была повторно проведена ИПРИС с дифференцированной ТИИТ.

Для статистической обработки полученных данных использовали компьютерные программы Microsoft Excel. Результаты представляли в виде медианы (Me), а также верхних и нижних квартилей (Q1–Q3). Использовали критерии Манна – Уитни и Вилкоксона. Достоверность различия определяли при  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ

### Первый этап исследования

На первом этапе исследования в ГИ была определена частота встречаемости моногерпесвирусных инфекций (моно-ГВИ) и микстгерпесвирусных инфекций (микст-ГВИ). Согласно полученным данным, моно-ГВИ детектировались у 22,9% пациентов, микст-ГВИ – у 77,1%. При этом среди моно-ГВИ большая часть приходилась на моно-ВПГ-1-инфекции (рис. 1). В то же время в случае с микст-ГВИ отмечено доминирование ВЭБ-инфекций – 74,1%.

При анализе этиологической структуры микст-ГВИ выявлены лидирующие сочетания: ВПГ-1 + ВПГ-2, ВЭБ + ВЧГ-6, ВЭБ + ЦМВ + ВЧГ-6, а также ВЭБ + ЦМВ + ВЧГ-6 + ВПГ-1 – по 12,8%. Далее по частоте встречаемости сочетания микст-инфекций распределились следующим образом: ВЭБ + ЦМВ (8,7%), ВЭБ + ЦМВ + ВПГ-1 (7,4%), ВЭБ + ЦМВ + ВПГ-2 (3,8%) (рис. 2).

■ Моно-ВПГ-1                      ■ Моно-ВЭБ

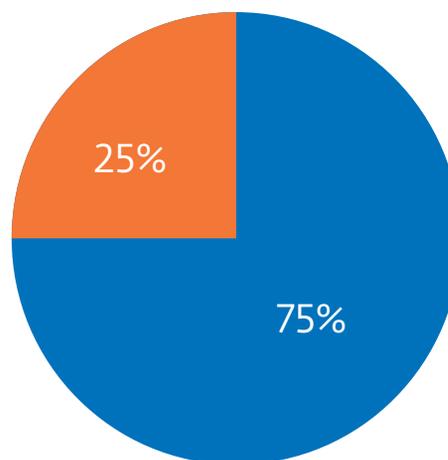


Рисунок 1. Этиологическая структура моно-ГВИ

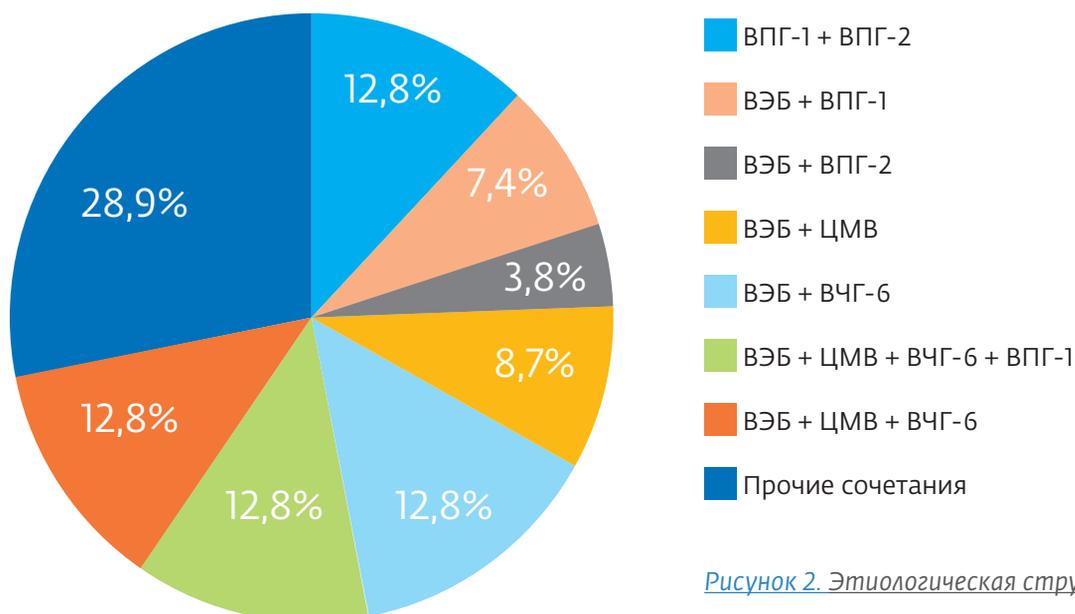


Рисунок 2. Этиологическая структура микст-ГВИ

Таблица 1. Шкала оценки выраженности клинических симптомов/критериальных признаков у пациентов, страдающих АХА-ГВИ, ассоциированной с СХУ и когнитивными расстройствами	
Симптом	Оценка (от 0 до 5 баллов)
Хроническая усталость	1, 2, 3, 4, 5
Непереносимость адекватной физической нагрузки	1, 2, 3, 4, 5
Длительный субфебрилитет	1, 2, 3, 4, 5
Боль и дискомфорт в горле	1, 2, 3, 4, 5
Повышенная потливость, зябкость, чувствительность к холоду	1, 2, 3, 4, 5
Головная боль, мигрень	1, 2, 3, 4, 5
Регионарная лимфаденопатия	1, 2, 3, 4, 5
Повышенная утомляемость, снижение продуктивности труда	1, 2, 3, 4, 5
Неврологические расстройства (парестезия, синестезия, расстройства чувствительности, низкий тонус мышц и т.д.)	1, 2, 3, 4, 5
Снижение памяти, концентрации внимания	1, 2, 3, 4, 5
Цефалгии, артралгии, миалгии	1, 2, 3, 4, 5
Нарушения сна (бессонница или повышенная сонливость)	1, 2, 3, 4, 5
Панические атаки, нарушения настроения, эмоциональная лабильность, психогенная депрессия и т.д.	1, 2, 3, 4, 5
<b>Сумма</b>	<b>13...65</b>

У всех пациентов с АХА-ГВИ имели место клинические симптомы иммунокомпрометированности. Для оценки степени выраженности характерных клинических симптомов/признаков АХА-ГВИ, ассоциированной с СХУ и когнитивными расстройствами, использовали разработанную нами ранее пятибалльную шкалу (0 баллов – отсутствие симптомов, 1 балл – минимальные симптомы, 2 балла – средняя выраженность симптомов, 3 балла – тяжелая степень выраженности симптомов, 4 балла – очень тяжелая степень, 5 баллов – крайне тяжелая степень выраженности симптомов) (табл. 1).

Учитывалось наличие или отсутствие симптомов, а также их ранжирование [24, 25].

Доминирующим и наиболее патогномичным признаком было длительное, тягостное для пациентов ощущение хронической уста-

лости, обозначаемое в научной литературе как поствирусный синдром хронической усталости. СХУ является мультифакториальным состоянием, приводящим к развитию выраженной коморбидности, зачастую сопровождается вынужденным изменением привычного образа жизни. Пациентов сопровождает сильная слабость, потеря работоспособности, из-за чего многие вынуждены отставить работу.

У таких больных снижаются концентрация внимания, краткосрочная и долговременная память, когнитивные способности, появляется ощущение туманной головы. Больных беспокоят повышенная потливость, непостоянные боли в горле, мигрирующие боли и дискомфорт в мышцах и суставах (фибромиалгии), новые необычные головные боли, длительный выматывающий субфебрилитет, регионарная лимфоаденопатия, нарушение структуры сна, процесса

**Таблица 2. Степень выраженности клинических симптомов/критериальных признаков АХА-ГВИ в ГИ, балл (Me (Q1–Q3))**

Симптом	Оценка
Хроническая усталость	4,5 (4,0–5,0)
Непереносимость адекватной физической нагрузки	4,0 (2,5–5,0)
Длительный субфебрилитет	3,5 (3,0–4,0)
Боль и дискомфорт в горле	3,5 (3,0–4,0)
Повышенная потливость, зябкость, чувствительность к холоду	3,0 (2,5–3,5)
Головная боль, мигрень	3,0 (2,5–3,5)
Регионарная лимфоаденопатия	4,0 (3,5–4,5)
Повышенная утомляемость, снижение продуктивности труда	3,5 (3,0–4,0)
Неврологические расстройства (парестезия, синестезия, расстройства чувствительности, низкий тонус мышц и т.д.)	3,0 (1,5–4,5)
Снижение памяти, концентрации внимания	3,0 (1,5–4,5)
Цефалгии, артралгии, миалгии	3,0 (1,5–4,5)
Нарушения сна (бессонница или повышенная сонливость)	3,5 (3,0–4,0)
Панические атаки, нарушения настроения, эмоциональная лабильность, психогенная депрессия и т.д.	3,0 (1,5–4,5)
<b>Сумма</b>	<b>44,5 (33,0–55,5)</b>



Таблица 3. Иммунологическая эффективность программы 1 ТИИТ у пациентов ГИ-1, %

Маркер	Частота встречаемости нарушений	
	до терапии	после терапии
<b>1. Дефекты продукции ИФН</b>		
1.1. Индуцированный ИФН- $\alpha$	100,0	68,5
1.2. Индуцированный ИФН- $\gamma$	48,0	34,0
1.3. Сывороточный ИФН- $\alpha$	22,4	15,3
1.4. Сывороточный ИФН- $\gamma$	9,8	5,2
<b>2. Дефекты гуморального звена</b>		
2.1. Дефицит сывороточных Ig A, M, G	84,2	66,8
<b>3. Дефекты клеточного звена</b>		
3.1. Дефицит В-лимфоцитов	2,3	1,8
3.2. Дефицит ЕКК (CD3-CD56+CD16+, CD56+DR+)	76,7	36,1
<b>3.3. Дефицит Т-лимфоцитов</b>		
3.3.1. Дефицит:		
CD3+CD4+	7,8	5,8
CD3+CD8+	76,4	28,4
CD3+CD56+	83,2	48,2
3.3.2. Отсутствие адекватного ответа на вирусную инфекцию:		
CD4+HLA-DR	5,6	4,7
CD8+HLA-DR	36,6	22,4
CD56+HLA-DR	25,8	11,6
<b>4. Дефекты НГ</b>		
4.1. Нейтропения	46,3	24,2

засыпания, сонливость или бессонница. Реже возникают психогенная депрессия, нарушения вегетативного характера. Кроме того, у большей части пациентов отмечаются возвратные респираторные инфекции в виде частых повторных эпизодов ОРВИ, обострение хронических бактериальных и грибковых инфекций (хронические гаймориты, отиты, синуситы, фарингиты, циститы, уретриты, вульвовагиниты и др.), развитие коинфекций различной локализации [26].

Проведенная на первом этапе исследования оценка степени выраженности клинических симптомов/критериальных признаков у пациентов с АХА-ГВИ выявила различную степень

выраженности клинической симптоматики (табл. 2).

Так, при проведении сравнительного анализа установлена более значимая выраженность таких клинических симптомов, как хроническая усталость (4,5 (4,0–5,0) балла) и непереносимость адекватной физической нагрузки (4,0 (2,5–5,0) балла). Общая сумма баллов по шкале оценки выраженности клинических симптомов/критериальных признаков составила 44,5 (33,0–55,5).

Анализ состояния лиц с АХА-ГВИ позволил установить характерные для этого инфекцион-



**Таблица 4. Иммунологическая эффективность программы 2 ТИИТ у пациентов ГИ-2, %**

Маркер	Частота встречаемости нарушений	
	до терапии	после терапии
<b>1. Дефекты продукции ИФН</b>		
1.1. Индуцированный ИФН-α	100,0	57,5
1.2. Индуцированный ИФН-γ	38,0	31,0
1.3. Сывороточный ИФН-α	21,4	14,2
1.4. Сывороточный ИФН-γ	8,4	5,6
<b>2. Дефекты гуморального звена</b>		
2.1. Дефицит сывороточных Ig A, M, G	74,8	56,8
<b>3. Дефекты клеточного звена</b>		
3.1. Дефицит В-лимфоцитов	2,7	1,9
3.2. Дефицит ЕКК (CD3-CD56+CD16+, CD56+DR+)	36,7	19,1
<b>3.3. Дефицит Т-лимфоцитов</b>		
3.3.1. Дефицит:		
CD3+CD4+	6,8	5,9
CD3+CD8+	81,4	48,4
CD3+CD56+	53,2	38,2
3.3.2. Отсутствие адекватного ответа на вирусную инфекцию:		
CD4+HLA-DR	4,8	3,7
CD8+HLA-DR	42,6	32,4
CD56+HLA-DR	22,8	12,5
<b>4. Дефекты НГ</b>		
4.1. Нейтропения	87,3	26,5

ного заболевания симптомы, а именно признаки инфекционно-воспалительного поражения лор-органов, нейроиммуновоспаления, вызывающего энцефалопатию, сопровождающуюся когнитивными расстройствами, появление фибромиалгий и артралгий, что чаще ассоциировано не только с неврологическими расстройствами, но и с аутовоспалительными нарушениями.

В соответствии с выявленными дефектами и особенностями функционирования иммунной системы и системы ИФН, а также с преобладающими клиническими проявлениями иммунокомпрометированности па-

циенты с АХА-ГВИ были разделены на две группы. Для первой группы пациентов с АХА-ГВИ преобладающими в системе иммунной противовирусной защиты и системе ИФН были нарушения Т-лимфоцитов – дефицит CD3+CD8+ (76,4%), нарушения ЕКК (CD16+CD56+ и CD16+CD56-) – дефицит их количества и/или функциональной активности (76,7%), дефекты активации CD3+CD8+ – дефицит или неадекватный ответ на вирусную инфекцию D3+CD8+HLA-DR+ (25,8%). Дефекты в системе интерферонов, проявляющиеся нарушением спонтанной и индуцированной продукции ИФН-α, выявлены в 100% случаев, ИФН-γ – в 48% (табл. 3).



*Рисунок 3. Интеграционная программа реабилитации иммунной системы для иммунокомпрометированных пациентов с АХА-ГВИ*

Распределение преобладающих нарушений в иммунной системе во второй группе пациентов с АХА-ГВИ было следующим. Ведущими признаками были выраженная нейтропения (87,3%), нарушения ЕКК (CD16+CD56+ и CD16+CD56-) – дефицит их количества и/или дефект функции (36,7%), дефицит CD3+CD8+-Т-лимфоцитов (76,4%), дефицит CD3+CD8+ цитотоксических Т-лимфоцитов и/или дефекты активации в виде неадекватного ответа CD3+CD8+CD25+ на вирусную инфекцию АХА-ГВИ (81,4%) и/или CD3+CD8+HLA-DR+ (42,6%).

При изучении интерферонового статуса выявлены интерферопатии вторичного характера по типу интерферонодефицита: дефицит индуцированной продукции ИФН-α имел место

у 100% пациентов, индуцированной продукцией ИФН-γ – у 48% (табл. 4).

Исходя из анализа выявленных нарушений функционирования механизмов противовирусной защиты иммунной системы и особенностей дефектов системы интерферонов при АХА-ГВИ, нами разработана интеграционная программа реабилитации иммунной системы, включающая дифференцированную пролонгированную таргетную интерфероно- и иммунотерапию (рис. 3).

Принимая во внимание, что в GI-1 преобладали дефекты индуцированной продукции ИФН-α и ИФН-γ, нарушения со стороны Т-клеточного звена (преобладающий дефицит цитотокси-

Индукцированная продукция  
ИФН-α и ИФН-γ

Клеточное звено иммунитета,  
рецепторный аппарат

Дефекты НГ

Режим антигенного щажения  
Отмена вакцинации во время проведения реабилитации иммунной системы  
Режим аллергенного щажения  
Санация хронических очагов инфекции, в том числе лор-органов  
Стоматологическая санация полости рта

Терапия мембраностабилизаторами (эссенциальные фосфолипиды)  
Антиоксидантная терапия (витамины А, Е, С)  
Витаминотерапия  
Диетотерапия

ческих Т-лимфоцитов, естественных киллеров Т-лимфоцитов (ЕКТ), неадекватный ответ СТЛ на вирусную инфекцию в стадии репликативной активности с доминированием ВЭБ), нами была оптимизирована разработанная ранее ИПРИС, включающая ТИИТ, направленную на восстановление доминирующих нарушений.

### **Программа 1 таргетной интерфероно- и иммунотерапии для пациентов ГИ-1 включала следующие мероприятия.**

**1.** Для восстановления мукозального иммунитета слизистых оболочек верхних дыхательных путей за счет повышения локального уровня ИФН-α и индукции феномена интерференции применяли длительную локальную, непрерывную и пролонгированную терапию рекомбинантным ИФН-α-2b (рИФН-α-2b) в комплексе с антиоксидантами, в частности препаратом ВИФЕРОН® в виде геля. Локальная ИФН-терапия проводилась следующим образом: ВИФЕРОН® Гель наносили на слизистую оболочку задней стенки глотки, миндалин и носовых ходов четыре-шесть раз в день в виде аппликаций в течение всего курса проводимой терапии.

**2.** Для восстановления нарушенной индуцированной продукции ИФН-α и ИФН-γ, ко-

личества и функциональной активности ЕКК применялась системная пролонгированная ИФН-терапия – рИФН-α-2b в комбинации с антиоксидантами, препаратом ВИФЕРОН® в суппозиториях с градиентно снижающимися дозами по схеме: 3 млн МЕ/сут. в течение одного месяца, далее 2 млн МЕ/сут. – один месяц, далее 1 млн МЕ/сут. – один месяц, далее 1 млн МЕ/сут. – три раза в неделю в течение двух недель, далее 1 млн МЕ/сут. – дважды в неделю в течение двух недель. Общий курс – четыре месяца.

**3.** Для восстановления количества и функциональной активности Т-лимфоцитов, обладающих цитотоксической киллерной активностью (CD3+CD8+-Т-лимфоцитов и ЕКТ), применялась таргетная иммуномодулирующая терапия: Имунофан®, основной субстанцией которого является иммуностропный гексапептид аргинил-α-аспартил-лизил-валил-тирозил-аргинин – синтетический аналог активного центра гормона тимуса тимопоэтина. Схема применения – 0,005%-ный раствор препарата Имунофан® один раз в день внутримышечно в течение десяти дней. Проведено три курса ежемесячно с перерывом 20 дней.

**4.** Противовирусная терапия герпесвирусных инфекций, в частности ВЭБ, включала фамци-

**Таблица 5. Клиническая эффективность ИПРИС, включающей программу 1 ТИИТ, балл (Me (Q1–Q3))**

<b>Симптом</b>	<b>До начала терапии</b>	<b>После терапии</b>
Хроническая усталость	4,5 (4,0–5,0)	2,0* (1,5–2,5)
Непереносимость адекватной физической нагрузки	4,0 (2,5–5,0)	1,5* (1,0–2,0)
Длительный субфебрилитет	3,5 (3,0–4,0)	1,5* (1,0–2,0)
Боль и дискомфорт в горле	3,5 (3,0–4,0)	1,5* (1,0–2,0)
Повышенная потливость, зябкость, чувствительность к холоду	3,0 (2,5–3,5)	2,0* (1,5–2,5)
Головная боль, мигрень	3,0 (2,5–3,5)	1,5* (1,0–2,0)
Регионарная лимфоаденопатия	4,0 (3,5–4,5)	3,0* (2,5–3,5)
Повышенная утомляемость, снижение продуктивности труда	3,5 (3,0–4,0)	2,0* (1,5–2,5)
Неврологические расстройства (парестезия, синестезия, расстройства чувствительности, низкий тонус мышц и т.д.)	3,0 (1,5–4,5)	2,0 (1,5–2,5)
Снижение памяти, концентрации внимания	3,0 (1,5–4,5)	1,5 (1,0–2,0)
Цефалгии, артралгии, миалгии	3,0 (1,5–4,5)	1,5 (1,0–2,0)
Нарушения сна (бессонница или повышенная сонливость)	3,5 (3,0–4,0)	1,5* (1,0–2,0)
Панические атаки, нарушения настроения, эмоциональная лабильность, психогенная депрессия и т.д.	3,0 (1,5–4,5)	1,0* (0,5–1,5)
<b>Сумма</b>	<b>44,5 (33,0–55,5)</b>	<b>22,5* (16,0–29,0)</b>

\*  $p < 0,05$  между клиническими симптомами/критериальными признаками у пациентов с АХА-ГВИ ГИ 1 до и после применения программы 1 ТИИТ.

кловир (Фамвир®) в дозе 1500 мг/сут. в течение десяти дней один раз в месяц и инозин пранобекс (Изопринозин®) в дозе 1500 мг/сут. в течение десяти дней с повторением трех курсов с интервалом 20 дней при общей длительности терапии три месяца.

**5.** Курсы Имунофана и Изопринозина чередовали с перерывом пять дней между курсами. По завершении интеграционной программы реабилитации иммунной системы, включающей программу 1 ТИИТ, была проведена оценка клинической эффективности проводимой терапии

с использованием пятибалльной шкалы в соответствии с разработанными ранее критериальными клиническими признаками (табл. 5).

Выраженность клинических проявлений достоверно уменьшилась после проведения программы 1 ТИИТ – с 44,5 (33,0–55,5) до 22,5 (16,0–29,0) балла ( $p < 0,05$ ). Кроме того, после проведенной интерфероно- и иммуномодулирующей терапии значительно снизилась частота встречаемости дефицита субпопуляций CD3+CD8+ и CD3+CD56+ – с 76,4 до 28,4 и с 83,2 до 48,2% соответственно, дефектов нейтрофильных гра-

нулоцитов (НГ) – с 46,3 до 24,2%, дефицита ЕКК – с 76,7 до 36,1%. Имевшийся до лечения неадекватный иммунный ответ на вирусную инфекцию регрессировал с учетом частоты встречаемости с 25,8 до 11,6% (табл. 3).

Принимая во внимание преобладающие у пациентов с АХА-ГВИ в ГИ-2 нарушения, а именно вторичные интерферопатии – дефицит индуцированной продукции ИФН- $\alpha$  и ИФН- $\gamma$ , вторичную нейтропению – дефицит НГ, дефицит ЕКК, нами была разработана программа 2 ТИИТ.

### **Программа 2 включала следующие мероприятия.**

**1.** Для восстановления мукозального иммунитета слизистых оболочек верхних дыхательных путей за счет повышения локального уровня ИФН- $\alpha$  и индукции феномена интерференции применяли длительную локальную, непрерывную и пролонгированную терапию рИФН- $\alpha$ -2b в комплексе с антиоксидантами – препаратом ВИФЕРОН® в виде геля. Локальная ИФН-терапия проводилась следующим образом: ВИФЕРОН® Гель наносили на слизистую оболочку задней стенки глотки, миндалин и носовых ходов четыре-шесть раз в день в виде аппликаций в течение всего курса проводимой терапии.

**2.** Для восстановления нарушенной индуцированной продукции ИФН- $\alpha$  и ИФН- $\gamma$ , количества и функциональной активности ЕКК применялась системная пролонгированная ИФН-терапия рИФН- $\alpha$ -2b в комбинации с антиоксидантами – препаратом ВИФЕРОН® в суппозиториях с градиентно снижающимися дозами по схеме: 3 млн МЕ/сут. в течение одного месяца, далее 2 млн МЕ/сут. – один месяц, далее 1 млн МЕ/сут. – один месяц, далее 1 млн МЕ/сут. – три раза в неделю в течение двух недель, далее 1 млн МЕ/сут. – два раза в неделю в течение двух недель. Общая продолжительность курса составила четыре месяца.

**3.** С целью восстановления количества и эффекторных функций НГ проводили таргетную иммуномодулирующую терапию с применением глюкозаминилмурамилдипептида (препарата Ликопид®) в дозе 3 мг/сут. (сублингвально) в три приема. Режим применения – три десятидневных курса ежемесячно в течение трех месяцев с перерывами между курсами 20 дней.

**4.** Противовирусная терапия герпесвирусных инфекций, в частности ВЭБ, включала примене-

ние фамцикловира (препарата Фамвир®) в дозе 1500 мг/сут. в течение десяти дней один раз в месяц и инозина пранобекса (препарата Изопринозин®) в дозе 1500 мг/сут. ежедневно в течение десяти дней с повторением трех курсов с интервалом 20 дней при общей длительности терапии три месяца.

**5.** Курсы Ликопида и Изопринозина чередовали с перерывом пять дней между курсами.

После завершения программы 2 ТИИТ была проведена оценка клинической эффективности терапии с использованием пятибалльной шкалы в соответствии с разработанными ранее критериальными клиническими признаками (табл. 6).

Показано достоверное снижение степени выраженности критериальных клинических признаков у пациентов ГИ-2 после проведенной программы 2 ТИИТ – с 44,5 (33,0–55,5) до 20,0 (14,0–27,0) балла ( $p < 0,05$ ). Кроме того, выявлены выраженные улучшения основных параметров, контролирующих эффективность противовирусной иммунной защиты организма и системы ИФН. Так, после проведенной терапии значительно снизилась частота встречаемости дефектов НГ – с 87,3 до 26,5%, дефицита ЕКК – с 36,7 до 19,1%, дефицита субпопуляции CD3+CD8+ – с 81,4 до 48,4%, дефицита субпопуляции CD3+CD56+ – с 53,2 до 38,2%. Имевшаяся до лечения неадекватность иммунного ответа на наличие вирусной инфекции регрессировала с 22,8 до 12,5% (табл. 4).

При оценке динамики спонтанной и индуцированной продукции ИФН обнаружено снижение частоты встречаемости нарушений как спонтанной, так и индуцированной продукции ИФН обоих типов. Однако наиболее выраженная динамика наблюдалась в репарации синтеза ИФН- $\alpha$ .

Через два – три с половиной месяца от начала терапии первого этапа пациенты ГИ-1 и ГИ-2 перенесли инфекцию COVID-19, которая была диагностирована у всех страдавших АХА-ГВИ. Лечение COVID-19 проводилось на фоне продолжающейся таргетной интерферонотерапии в комплексе с лечебными мероприятиями в соответствии с актуальными на тот период Временными методическими рекомендациями Минздрава России.

Поскольку у всех пациентов ГИ-1 и ГИ-2 были детектированы нарушения индуцированной

**Таблица 6. Клиническая эффективность ИПРИС, включающей программу 2 ТИИТ, балл (Ме (Q1–Q3))**

<b>Симптом</b>	<b>До начала терапии</b>	<b>После терапии</b>
Хроническая усталость	4,5 (4,0–5,0)	2,0* (1,5–2,5)
Непереносимость адекватной физической нагрузки	4,0 (2,5–5,0)	1,5* (1,0–2,0)
Длительный субфебрилитет	3,5 (3,0–4,0)	2,0* (1,5–2,5)
Боль и дискомфорт в горле	3,5 (3,0–4,0)	1,5* (1,0–2,0)
Повышенная потливость, зябкость, чувствительность к холоду	3,0 (2,5–3,5)	1,5* (1,0–2,0)
Головная боль, мигрень	3,0 (2,5–3,5)	1,0* (0,5–1,5)
Регионарная лимфоаденопатия	4,0 (3,5–4,5)	2,5* (2,0–3,0)
Повышенная утомляемость, снижение продуктивности труда	3,5 (3,0–4,0)	1,5* (1,0–2,0)
Неврологические расстройства (парестезия, синестезия, расстройства чувствительности, низкий тонус мышц и т.д.)	3,0 (1,5–4,5)	1,5* (1,0–2,0)
Снижение памяти, концентрации внимания	3,0 (1,5–4,5)	1,5 (1,0–2,0)
Цефалгии, артралгии, миалгии	3,0 (1,5–4,5)	1,0* (0,5–1,5)
Нарушения сна (бессонница или повышенная сонливость)	3,5 (3,0–4,0)	1,5* (1,0–2,0)
Панические атаки, нарушения настроения, эмоциональная лабильность, психогенная депрессия и т.д.	3,0 (1,5–4,5)	1,5* (1,0–2,0)
<b>Сумма</b>	<b>44,5 (33,0–55,5)</b>	<b>20,0* (14,0–27,0)</b>

\*  $p < 0,05$  между критериальными клиническими признаками до и после применения программы 2 ТИИТ.

продукции ИФН- $\alpha$ , дополнительно к стандартной схеме терапии COVID-19 они получали системную и локальную терапию рИФН- $\alpha$ -2b в комбинации с антиоксидантами – препаратом ВИФЕРОН® Суппозитории в дозе 6–9 млн МЕ/сут. в течение десяти дней. Кроме того, с целью повышения уровня ИФН- $\alpha$  на слизистой оболочке дыхательных путей, обеспечивающего противовирусную защиту, проводилась локальная ИФН-терапия с использованием препарата ВИФЕРОН® Гель, который применялся в виде аппликаций

на слизистую оболочку носовых ходов, заднюю стенку глотки и дужки миндалин с частотой до пяти раз в день на протяжении всего срока системного лечения.

На фоне проводимой комбинированной терапии у 57% пациентов инфекция COVID-19 протекала в легкой форме, у 29% была средней степени тяжести. Бессимптомное течение инфекции имело место у 14,0% больных. Инфицирование SARS-CoV-2 было подтверждено с помощью ПЦР, пациенты были

в контакте с больными COVID-19. Тяжелых форм течения заболевания не зафиксировано (рис. 4).

### Второй этап исследования

Через две-четыре недели после перенесенного COVID-19 на фоне отмены ИФН-терапии у пациентов ГИ-1 и ГИ-2 манифестировала АХА-ГВИ с характерными выраженными проявлениями и жалобами на ухудшение общего состояния, возвращение симптомов СХУ и когнитивных расстройств.

Выраженность клинических симптомов была оценена с помощью соответствующей шкалы. Выявлена высокая частота встречаемости характерных проявлений обострения АХА-ГВИ.



*Рисунок 4. Частота встречаемости COVID-19 различной степени тяжести у пациентов с АХА-ГВИ*

Таблица 7. Выраженность клинических симптомов/критериальных признаков у пациентов с АХА-ГВИ, перенесших COVID-19 в анамнезе		
Симптом	До начала терапии	После терапии
Хроническая усталость	100	4,0 (3,5–4,5)
Непереносимость адекватной физической нагрузки	100	4,0 (3,5–4,5)
Длительный субфебрилитет	100	4,0 (3,5–4,5)
Боль и дискомфорт в горле	100	4,0 (3,5–4,5)
Повышенная потливость, зябкость, чувствительность к холоду	48	3,5 (2,5–4,5)
Головная боль, мигрень	53	4,0 (3,5–4,5)
Регионарная лимфаденопатия	90	4,5 (4,0–5,0)
Повышенная утомляемость, снижение продуктивности труда	93	5,0 (4,5–5,5)
Неврологические расстройства (парестезия, синестезия, расстройства чувствительности, низкий тонус мышц и т.д.)	67	4,5 (4,0–5,0)
Снижение памяти, концентрации внимания	75	3,0 (2,5–3,5)
Цефалгии, артралгии, миалгии	43	3,5 (3,0–4,0)
Нарушения сна (бессонница или повышенная сонливость)	56	4,0 (3,5–4,5)
Панические атаки, нарушения настроения, эмоциональная лабильность, психогенная депрессия и т.д.	74	4,5 (4,0–5,0)
<b>Сумма</b>		<b>48,5 (32,5–56,5)</b>



**Таблица 8. Частота обнаружения генома герпесвирусов в различных биоматериалах у пациентов с АХА-ГВИ в постковидном периоде, %**

Вид биоматериала	После терапии		После COVID-19	
	ВЭБ	ВЧГ-6	ВЭБ	ВЧГ-6
Слюна	15,2	27,8	71,6	57,0
Кровь	0	0	0	0
Соскоб с задней стенки глотки	23,8	24,2	73,8	68,2

Выраженность симптомов составила 48,5 (32,5–56,5) балла. Полученные данные свидетельствовали о тяжелом обострении инфекционно-воспалительного процесса и соответствовали клинической картине постковидного синдрома на фоне манифестации репликативной активности герпесвирусных инфекций, что было подтверждено при проведении ПЦР (табл. 7).

У всех пациентов GI-1 и GI-2 была проведена количественная детекция генома возбудителей герпесвирусных инфекций с помощью ПЦР в условиях реального времени в слюне, соскобе с миндалин и задней стенки глотки, а также в крови. В биоматериалах обнаружено значительное количество копий генома этих вирусов, что свидетельствовало об их активации (табл. 8).

В соответствии с выявленными ранее нарушениями в иммунологическом профиле для каж-

дой группы пациентов, как GI-1, так и GI-2, был проведен повторный курс противовирусной терапии в сочетании с ТИИТ, способствовавшей регрессу основных симптомов АХА-ГВИ, а именно СХУ, выраженных когнитивных расстройств, фибромиалгии и артралгий, когнитивных нарушений (табл. 9 и рис. 5), что было определено с использованием пятибалльной шкалы.

#### Обсуждение результатов

Нами были получены данные о наличии различных дисрегуляторных нарушений в системе противовирусной иммунной защиты и системе ИФН у пациентов с АХА-ГВИ, которые наряду с клиническими симптомами/признаками, ассоциированными с СХУ и когнитивными расстройствами, формируют состояние иммунокомпрометированности. Так, доминирующим нарушением в иммунной системе было сниже-

**Таблица 9. Таргетная интерфероно- и иммуномодулирующая терапия, включенная в интеграционную программу реабилитации иммунной системы, для пациентов GI-1 и GI-2**

Молекулярные и клеточные механизмы терапии	Программа 1	Программа 2
Системная ИФН-терапия для восстановления уровня индуцированной продукции ИФН- $\alpha$ и ИФН- $\gamma$ , количества ЕКК рИФН- $\alpha$ -2b в комбинации с препаратом ВИФЕРОН® Суппозитории	+	+
Локальная ИФН-терапия препаратом ВИФЕРОН® Гель в виде аппликаций на слизистую оболочку носовых ходов, заднюю стенку глотки и дужки миндалин	+	+
Иммуномодулирующая терапия для восстановления НГ глюкозаминилмурамилдипептидом (препаратом Ликолипид®) в дозе 3 мг/сут., три десятидневных курса ежемесячно	-	+
Иммуномодулирующая терапия для восстановления СТЛ и ЕКТ, три десятидневных курса 0,005%-ного раствора препарата Имунфан® один раз в день внутримышечно	+	-
Противовирусная терапия фамцикловиrom (препаратом Фамвир®) в дозе 1500 мг/сут. в течение десяти дней один раз в месяц и инозином пранобексом (препаратом Изопринозин®) в дозе 1500 мг/сут. в течение 10–14 дней с повторением двух-трех курсов	+	+

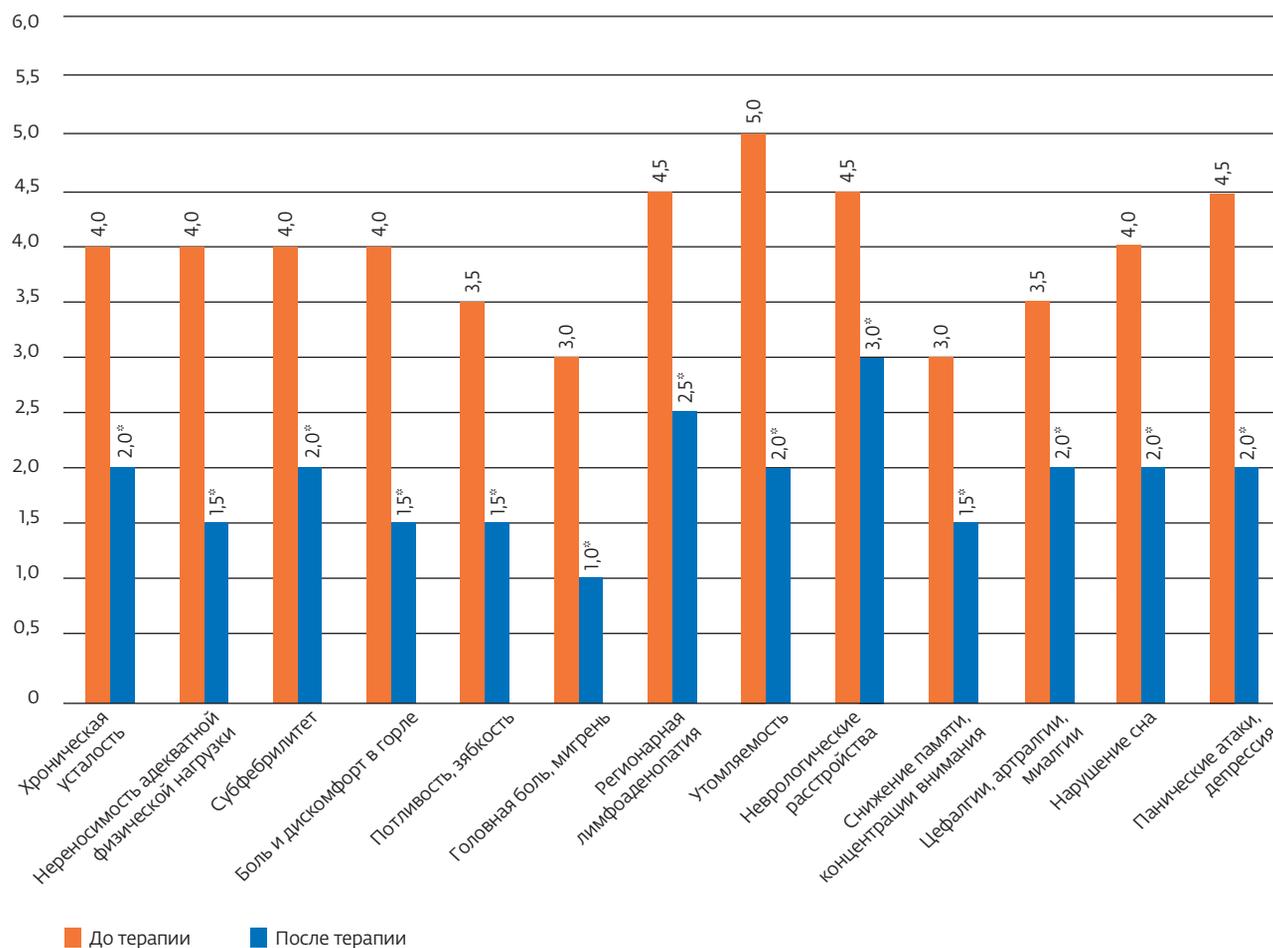


Рисунок 5. Клиническая эффективность ИПРИС у пациентов с АХА-ГВИ в постковидном периоде, балл.

\*  $p < 0,05$  между критериальными клиническими признаками до и после применения программ комбинированной интерфероно- и иммунотерапии.

ние индуцированной продукции ИФН- $\alpha$ , детектируемое в 100,0% случаев.

Данная особенность дефектного функционирования основного звена врожденной противовирусной иммунной защиты организма ассоциирована с высоким риском инфицирования и реинфицирования/коинфицирования различными вирусными патогенами, тропными преимущественно к эпителию слизистых оболочек дыхательных путей, в частности возбудителям ОРВИ, вирусу гриппа и SARS-CoV-2.

Дефекты продукции ИФН- $\alpha$  имеют как локальные, так и системные проявления, что клинически выражается снижением активности мукозального иммунитета и, как следствие, рекуррентными инфекциями лор-органов, инфекциями урогенитального тракта, желудочно-кишечного тракта (преимуществен-

но смешанной этиологии – вирусно-бактериально-грибковыми), частым рецидивированием ВПГ-1/ВПГ-2-инфекций (до 10–12 раз в год), развитием дисбиотических нарушений различных биотопов, высоким риском возникновения аутоиммунных/аутовоспалительных нарушений и аллергических реакций вследствие нарушения барьерных функций кожи и слизистых оболочек. Кроме того, наблюдаются сочетанные нарушения функционирования эффекторов врожденного и адаптивного иммунитета: снижение количества НГ (стойкие нейтропении) – 46,3 и 87,3% пациентов GI-1 и GI-2 соответственно, дефицит CD3+CD56+ – у 83,2 и 53,2%, дефицит ЕКК – у 76,7 и 36,7%. В обеих группах выявлена неадекватность иммунного ответа на наличие вирусной инфекции.

Разработанная нами ИПРИС, включающая ТИИТ, основанную на применении пролонги-



рованной локальной и системной ИФН-терапии (прерывистыми курсами) с использованием геля и суппозиторий рИФН- $\alpha$ -2b в комплексе с антиоксидантами, в частности препаратом ВИФЕРОН®, с целью восстановления локальной и системной продукции ИФН обоих типов и иммуномодулирующей терапии синтетическим аналогом активного центра гормона тимопоэтина гексапептидом (препаратом Имунофан®) с целью коррекции регулярного дисбаланса в иммунной системе (в частности, дефицита CD3+CD8+ цитотоксических Т-лимфоцитов) и глюкозаминилмурамилдипептидом (препаратом Ликопид®), направленную на коррекцию нейтропении и функции ЕКК, продемонстрировала положительные клинические эффекты.

Так, согласно оценке выраженности клинических симптомов/признаков по разработанной нами шкале, у пациентов, страдающих АХА-ГВИ, ассоциированной с СХУ и когнитивными расстройствами, отмечалось уменьшение выраженности клинических проявлений более чем в два раза.

Наблюдалась выраженная позитивная динамика и коррекция дисрегуляторных нарушений в системе противовирусной иммунной защиты и системе ИФН: снижение частоты встречаемости нарушений индуцированной продукции ИФН обоих типов. Однако наиболее выраженная динамика зафиксирована в отношении репарации синтеза ИФН- $\alpha$ . У пациентов GI-1 и GI-2 значительно снизилась частота встречаемости дефектов НГ – с 46,3 до 24,2 и с 87,3 до 26,5% соответственно, дефицита ЕКК – с 76,7 до 36,1 и с 36,7 до 19,1%, дефицита субпопуляций CD3+CD56+ – с 83,2 до 48,2 и 53,2 до 38,2%. Неадекватность иммунного ответа на наличие вирусной инфекции до лечения имела тенденцию к регрессу в обеих группах.

Кроме того, выявлено положительное и протективное влияние проводимой ИПРИС с использованием программ таргетной ИФН-терапии на течение COVID-19 у пациентов с АХА-ГВИ. Так, в GI не было зафиксировано тяжелых случаев инфекции, а в структуре степени тяжести инфекции преобладали легкие формы (57,0%).

Однако течение постковидного периода у этих пациентов было ассоциировано с активацией ГВИ, что имело соответствующие клинические проявления и было подтверждено выявлением репликативной активности герпесвирусов при проведении ПЦР. Полученные нами дан-

ные об активации ГВИ в постковидном периоде находят подтверждение в работах зарубежных и российских авторов [17, 18, 27, 28].

Для каждой группы пациентов был проведен повторный курс противовирусной, противогерпетической терапии в сочетании с ТИИТ. По ее окончании выявлен регресс основных симптомов АХА-ГВИ: СХУ, выраженных когнитивных расстройств, фибромиалгий и артралгий, когнитивных нарушений и др.

Указанная особенность течения постковидного периода, связанная с активацией ГВИ, обусловлена способностью SARS-CoV-2 подавлять систему ИФН и обеспечивать персистирующим латентным герпесвирусам возможность перехода из состояния латенции в состояние литической инфекции с последующим возникновением клинических проявлений активации вируса, формирующих симптомокомплекс постковидного синдрома, что также находит отражение в работах зарубежных авторов [29]. Выявленные в этот период маркеры репликативной активности ВЭБ и ВЧГ-6 у пациентов с АХА-ГВИ, перенесших COVID-19, ассоциированные с клиническими проявлениями СХУ, могут быть трактованы как этиопатогенетический фактор индукции постковидного синдрома.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Наличие у герпесвирусов механизмов, позволяющих образовывать стойкие ассоциации (микст-инфекции), вызывать нарушения в системе противовирусной защиты организма и системы ИФН, ускользать от иммунного ответа, представляет серьезную проблему для иммунокомпрометированных лиц с АХА-ГВИ. Решение этой проблемы требует разработки персонализированных программ ТИИТ с учетом имеющихся особенностей дисрегуляции в иммунной системе.

Полагаем, что только комплексный подход к лечению АХА-ГВИ с использованием разработанной нами ИПРИС, органично включающей в числе других лечебных мероприятий комбинированную пролонгированную дифференцированную ТИИТ, прерывистую пролонгированную противовирусную терапию, позволит не только значительно улучшить состояние пациентов, способствовать регрессу СХУ, когнитивных расстройств, фибромиалгии, артралгии, восстановлению работоспособности, но и повлиять на клиническое течение и исход COVID-19.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Virgin H.W. // *The virome in mammalian physiology and disease*. *Cell*. 2014; 157 (1): 142–150.
2. Wylie K.M., Mihindukulasuriya K.A., Sodergren E., et al. // *Sequence analysis of the human virome in febrile and afebrile children*. *PLoS One*. 2012; 7 (6): e27735.
3. Martin T.C., Visconti A., Spector T.D., Falchi M. // *Conducting metagenomic studies in microbiology and clinical research*. *Appl. Microbiol. Biotechnol.* 2018; 102 (20): 8629–8646.
4. Wang X., Yang K., Wei C., et al. // *Coinfection with EBV/CMV and other respiratory agents in children with suspected infectious mononucleosis*. *Virology*. 2010; 7: 247.
5. Нестерова И.В. // *Иммунотерапевтическая терапия направленного действия: сегодняшняя реальность и перспективы*. // *Аллергология и иммунология*. – 2015. – 1. – 18–20.
6. Babcock J.G., Hochberg D., Thorley-Lawson A.D. // *The expression pattern of Epstein-Barr virus latent genes in vivo is dependent upon the differentiation stage of the infected B cell*. *Immunity*. 2000; 13 (4): 497–506.
7. Randall R.E., Goodbourn S. // *Interferons and viruses: an interplay between induction, signalling, antiviral responses and virus countermeasures*. *J. Gen. Virol.* 2008; 89 (Pt. 1): 1–47.
8. Wu L., Fossum E., Joo C.H., et al. // *Epstein-Barr virus LF2: an antagonist to type I interferon*. *J. Virol.* 2009; 83 (2): 1140–1146.
9. Нестерова И.В., Малиновская В.В., Ковалева С.В., Чудилова Г.А. // *Интерферон- и иммунотерапия в лечении нетипично протекающих инфекционно-воспалительных заболеваний у детей и взрослых (монография)*. – М.: Capricorn Publishing, UK, USA, 2020.
10. Levin L., Munger K., O'Reilly E., et al. // *Primary infection with Epstein-Barr virus and risk of multiple sclerosis*. *Ann. Neurol.* 2010; 67 (6): 824–830.
11. Hislop A.D., Taylor G.S., Sauce D., Rickinson A.B. // *Cellular responses to viral infection in humans: lessons from Epstein-Barr virus*. *Annu. Rev. Immunol.* 2007; 25: 587–617.
12. Kutok J., Wang F. // *Spectrum of Epstein-Barr virus-associated diseases*. *Annu. Rev. Pathol.* 2006; 1: 375–404.
13. Tsuge I., Morishima T., Kimura H., et al. // *Impaired cytotoxic T lymphocyte response to Epstein-Barr virus-infected NK cells in patients with severe chronic active EBV infection*. *J. Med. Virol.* 2001; 64 (2): 141–148.
14. Park A., Iwasaki A. // *Type I and type III interferons – induction, signaling, evasion, and application to combat COVID-19*. *Cell. Host Microbe*. 2020; 27 (6): 870–878.
15. Mahboubi Mehrabani M., Karvandi M.S., Maafi P., Doroudian M. // *Neurological complications associated with Covid-19; molecular mechanisms and therapeutic approaches*. *Rev. Med. Virol.* 2022; 32 (6): e2334.
16. Goh C., Burnham K.L., Ansari M.A., et al. // *Epstein-Barr virus reactivation in sepsis due to community-acquired pneumonia is associated with increased morbidity and an immunosuppressed host transcriptomic endotype*. *Sci. Rep.* 2020; 10 (1): 9838.
17. Simonnet A., Engelmann I., Moreau A.-S., et al. // *High incidence of Epstein-Barr virus, cytomegalovirus, and human-herpes virus-6 reactivations in critically ill patients with COVID-19*. *Infect. Dis. Now.* 2021; 51 (3): 296–299.
18. Татаурщикова Н.С., Летяева О.И., Федоскова Т.Г. и др. // *Иммунотерапевтическая терапия в лечении пациентов с реактивацией герпесвирусной инфекции на фоне COVID-19. // Эффективная фармакотерапия*. – 2022. – 18 (12). – 64–67.
19. Nalbandian A., Sehgal K., Gupta A., et al. // *Post-acute COVID-19 syndrome*. *Nat. Med.* 2021; 27 (4): 601–615.
20. Sukocheva O.A., Maksoud R., Beeraka N.M., et al. // *Analysis of post COVID-19 condition and its overlap with myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome*. *J. Adv. Res.* 2022; 40: 179–196.
21. Bansal R., Gubbi S., Koch C.A. // *COVID-19 and chronic fatigue syndrome: an endocrine perspective*. *J. Clin. Transl. Endocrinol.* 2022; 27: 100284.
22. Proal A.D., Van Elzaker M.B. // *Long COVID or post-acute sequelae of COVID-19 (PASC): an overview of biological factors that may contribute to persistent symptoms*. *Front. Microbiol.* 2021; 12: 698169.
23. Wouk J., Rechenchoski D.Z., Rodrigues B.C.D., et al. // *Viral infections and their relationship to neurological disorders*. *Arch. Virol.* 2021; 166 (3): 733–753.
24. Nesterova I.V., Khalturina E.O., Malinovskaya V.V., Nguenduen L. // *Recombinant IFN $\alpha$ 2b in complex with immunotropic drugs restored antiviral functions of subset IFN $\alpha$ /BR1 + IFN $\gamma$ R + TLR4 + NG neutrophilic granulocyte and demonstrated good clinical efficacy in patients with active chronic herpes-viral infections and chronic fatigue syndrome // Allergy and Asthma, Covid-19 and Corp, Immunophysiology and Immunorehabilitology: Innovative Technologies. Filodiritto International Proceeding. 2021. P. 69–79.*
25. Нестерова И.В., Халтурина Е.О. // *Моно- и микст-герпесвирусные инфекции: ассоциированность с клиническими синдромами иммунодефицита*. // *Вестник Российского университета дружбы народов*. – Серия: Медицина. – 2018. – 22 (2). – 226–234.
26. Нестерова И.В., Ковалева С.В., Чудилова Г.А. и др. // *Врожденные и приобретенные интерферопатии, ассоциированные с нетипично протекающими вирусными инфекциями и с COVID-19 (монография)*. // СПб.: Диалог. – 2022.
27. Mehandru S., Merad M. // *Pathological sequelae of long-haul COVID*. *Nat. Immunol.* 2022; 23 (2): 194–202.
28. Белопасов В.В., Яшу Я., Самойлова Е.М., Баклаушев В.П. // *Поражение нервной системы при COVID-19*. // *Клиническая практика*. – 2020. – 11 (2). – 60–80.
29. Bencze D., Fekete T., Pázmándi K. // *Correlation between type I interferon associated factors and COVID-19 severity*. *Int. J. Mol. Sci.* 2022; 23 (18): 10968.



# Постковид. Лонг-ковид.

## Как будут сочетаться грипп и ковид в новом сезоне

МНОГИЕ ПАЦИЕНТЫ, ПЕРЕБОЛЕВШИЕ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ, ЖАЛУЮТСЯ НА ТО, ЧТО СИМПТОМЫ БОЛЕЗНИ (ПОСТОЯННАЯ УСТАЛОСТЬ, ОДЫШКА И Т.Д.) НЕ ПРОХОДЯТ ЕЩЕ НЕСКОЛЬКО МЕСЯЦЕВ. ЧТО ТАКОЕ ПОСТКОВИД И ЛОНГ-КОВИД? ПОЧЕМУ ОНИ ВОЗНИКАЮТ И ЧЕМ ОТЛИЧАЮТСЯ? КАК ИЗБАВИТЬСЯ ОТ ЭТИХ СИМПТОМОВ, РАССКАЗЫВАЕТ ДОКТОР МЕДИЦИНСКИХ НАУК, АКАДЕМИК РАН **АЛЕКСАНДР ВИКТОРОВИЧ КАРАУЛОВ.**



**Александр Викторович, для начала помогите нам, пожалуйста, разобраться в терминах. Что такое постковид и лонг-ковид? Эти названия – синонимы или все-таки есть разница? Как человек может понять, что у него именно постковид?**

Некоторые мои коллеги разделяют понятия «лонг-ковид» и «постковид». Лонг-ковид они определяют как долгое течение болезни, когда симптомы сохраняются до 3 месяцев, а постковидным синдромом считают состояние, при котором симптомы возникают примерно через 3 месяца после перенесенного COVID-19, с симптомами, которые длятся не менее 2 месяцев и не могут быть объяснены альтернативным диагнозом. То есть постковид они рассматривают как осложнение ранее перенесенной коронавирусной инфекции. Пациенты с лонг-ковидом не полностью избавляются от вируса

SARS-CoV-2. Он долгое время циркулирует в крови и провоцирует иммунную систему. При постковидном синдроме симптомы могут появиться после выздоровления от коронавируса, то есть вируса в организме уже нет, а симптомы есть. У пациента могут возникнуть усталость, одышка, тахикардия, когнитивная дисфункция и другие симптомы, которые влияют на его повседневную жизнь. Симптомы могут изменяться и появляться снова через некоторое время.

**Как правильно обследоваться и к кому обращаться пациентам с постковидом? Ведь симптомы его таковы, что человек сможет оказаться и у кардиолога, и у пульмонолога, и у дерматолога.**

С этими задачами может справиться врач общей практики, терапевт или семейный врач, которым при первом обращении нужно сообщить о

перенесенной коронавирусной инфекции. Далее в случае необходимости может потребоваться направление к более узкому специалисту. Если в результате обследования установлен диагноз «постковид», также не будет лишним получить консультацию врача физической и реабилитационной медицины.

**Когда говорят про постковид, отмечают поражения многих органов и систем организма. Что происходит с системой иммунитета?**

Нарушения иммунной системы лежат в основе патогенеза тяжелого течения заболевания, что характерно и на этапе выздоровления больного, и при развитии осложнений в постковидном периоде. Примечательно, что симптомы истощения и функциональной неполноценности клеток врожденного и адаптивного иммунитета сохраняются и на этапе постковида. Иммунная дисфункция – ключевой признак этого периода, она определяет развитие целого ряда симптомов, включая восприимчивость к инфекциям. Она наблюдается как на уровне системного иммунитета, так и мукозального его звена.

**Можно ли сказать, что именно с проблемами иммунитета связано «цветение» других инфекций у лиц с постковидным синдромом?**

Да, конечно. «Измотанный» ранее перенесенным COVID-19 иммунитет неадекватно реагирует на других возбудителей. Например, у пациентов с постковидом ОРВИ, особенно грипп, чаще протекает в тяжелой форме и приводит к развитию таких грозных осложнений, как пневмония. У таких пациентов может проснуться герпес, который до этого момента их не беспокоил, и ряд других хронических заболеваний. Другими словами, такие пациенты из обычных превращаются в иммунокомпрометированных, и подход к их лечению должен быть скорректирован.

**Как осуществить коррекцию иммунитета после перенесенной коронавирусной инфекции?**

У переболевших COVID-19 клеточный компонент мукозального иммунитета выявляет лимфо- и эозинопению. В популяции нейтрофилов отмечаются цитодеструкция, усиление апоптоза и снижение функциональной и метаболической активности клетки.

## При постковидном синдроме симптомы могут появиться после выздоровления от коронавирусной инфекции, то есть вируса в организме уже нет, а симптомы есть

Отмечаются нарушения и в системе цитокинового профиля на уровне системы MALT в виде дисбаланса провоспалительных цитокинов (ФНО- $\alpha$ /ИФН- $\gamma$ ). Вирус-индуцированные функциональные и метаболические нарушения на уровне нейтрофилов и лимфоцитов требуют длительной реабилитации и дают научное обоснование иммуномодулирующей терапии. Что можно рекомендовать? Препараты на основе интерферона. Они обладают выраженным противовирусным и иммуномодулирующим эффектом. Иммуномодулирующие свойства интерферона альфа-2b, такие как усиление фагоцитарной активности макрофагов, увеличение специфической цитотоксичности лимфоцитов к клеткам-мишеням, обуславливают его опосредованную антибактериальную активность. Я отдаю предпочтение препарату ВИФЕРОН®. В нем присутствуют аскорбиновая кислота и альфа-токоферола ацетат, благодаря чему возрастает специфическая противовирусная активность интерферона альфа-2b и усиливается его иммуномодулирующее действие. Это позволяет повысить эффективность собственного иммунного ответа организма на патогенные микроорганизмы. В результате повышается уровень секреторных иммуноглобулинов класса А, нормализуется уровень иммуноглобулина Е, происходит восстановление функционирования эндогенной системы интерферона альфа-2b. Более того, ВИФЕРОН® применяется и для лечения ОРВИ, гриппа и герпеса, о которых мы говорили



выше, и это поможет избежать приема дополнительных препаратов.

### **Имеет ли значение, в каком виде принимать интерферон?**

Как я говорил ранее, последствия COVID-19 затрагивают и системный, и мукозальный иммунитет. Поэтому необходимо применять препараты как с системным действием в виде суппозиториев, так и с местным, например, мазь и гель. Кстати, именно такая комбинация применялась и для лечения острой фазы самого COVID-19.

Так, например, согласно исследованиям ученых из Омского медицинского университета, у пациентов, в комплексную терапию которых входил упомянутый выше препарат ВИФЕРОН® в форме ректальных свечей и геля, обратное развитие симптомов интоксикации происходило быстрее на 2–8 дней, а полная элиминация возбудителя – на 7 дней.

### **А в качестве профилактики препараты интерферона могут помочь? Сейчас болеют не только ковидом, но и ОРВИ, и гриппом, который в последнее время стал критически нарастать.**

Для профилактики ОРВИ и гриппа, особенно для групп риска (дети, пожилые лица, беременные женщины) и тех, кто перенес серьезные вирусные инфекции, в том числе COVID-19, я традиционно рекомендую ВИФЕРОН® Гель. Он обладает пролонгированным действием благодаря гелевой основе, что позволяет применять его всего 2 раза в день.

Ну и конечно, очень важно придерживаться здорового образа жизни: правильно питаться, обеспечивать организм витаминами, гулять на свежем воздухе, двигаться, не забывать о спорте, соблюдать здоровый режим сна, заниматься психической гигиеной.

**COVID-19 не имел такой же сезонности, как привычные ОРВИ и грипп. Например, очередная волна заболеваемости пришлось на июнь – июль 2021 года. Как Вы считаете, это характерная черта вируса SARS-CoV-2 – существование вне привычного эпидсезона – или временное явление?**

ОРВИ часто обладают выраженной сезонностью, которая может быть обусловлена колебаниями погодных условий, социальными факторами (например, начало учебного года), а также общим снижением иммунной сопротивляемости в холодное время года. Волны заболеваемости вне сезона в период пандемии объясняли значительными отличиями генома вируса от привычных циркулирующих ранее вариантов, резко усиливающими патогенность. И, конечно, появление подобных вспышек в будущем нельзя исключить или достоверно спрогнозировать. Однако, в общем, на мой взгляд, в случае с коронавирусом мы наблюдаем плавный переход от эпидемии к эндемичному сосуществованию с появившимися вариантами вируса, и сезонность заболеваний в таком случае может быть более выражена, чем в период пандемии.

### **Как Вы считаете, может ли произойти так, что грипп постепенно вытеснит ковид или эти заболевания будут циркулировать одновременно?**

Поскольку вирусы гриппа и коронавирусы имеют разные механизмы развития и факторы патогенности, нет оснований полагать, что коронавирус вытеснит или заменит вирус гриппа в структуре сезонной заболеваемости.

---

Для коррекции иммунитета необходимо применять препараты интерферона как с системным действием, в виде суппозиториев, так и с местным, например, мазь и гель

# COVID-19 и заболевания, которые он провоцирует: обзор исследований

Известно, что SARS-CoV-2 поражает многие системы и органы человека. Новые проявления болезни закономерно вызывают интерес у ученых по всему миру. Они продолжают изучать влияние новой коронавирусной инфекции на организм. Мы провели обзор последних публикаций в мировой научной литературе в этой области.



**Stein SR, Ramelli SC, Grazioli A, et al.** /// SARS-CoV-2 infection and persistence in the human body and brain at autopsy. // *Nature*. – 2022 Dec. – 14. – 1–6. doi: 10.1038/s41586-022-05542-y

**Персистенция вируса SARS-CoV-2 в теле и головном мозге человека при вскрытии**

Вирус SARS-CoV-2 способен вызывать полиорганный дисфункциональный синдром, который при этом часто не имеет гистопатологических доказательств прямого вирусного воздействия. Группа американских ученых провела вскрытие 44 пациентов, умерших от COVID-19, для отображения распространения инфекции и количественной оценки репликации и клеточной специфичности SARS-CoV-2 в организме человека, включая головной мозг при острой инфекции, спустя семь месяцев после появления симптомов.

Показано, что вирус широко распространен преимущественно среди пациентов, умерших от тяжелой формы COVID-19 и репликация вируса происходит во многих внелегочных тканях на ранних стадиях инфекции. Кроме того, была обнаружена РНК SARS-CoV-2 во многих анатомических участках, включая области по всему мозгу, в течение 230 дней после появления симптомов. Несмотря на широкое распространение SARS-CoV-2 в организме, авторы наблюдали незначительные признаки воспаления или прямого вирусного цитопатического действия за пределами тканей респираторного тракта. Полученные данные указывают на то, что у некоторых пациентов SARS-CoV-2 может вызывать системную инфекцию и сохраняться в организме в течение нескольких месяцев.



**Estebanez A, Perez-Santiago I, Silva E, Guillen-Climent S, Garcia-Vazquez A, et al.** /// Cutaneous manifestations in COVID-19:

*a new contribution.* // *J Eur Acad Dermatol Venereol*. – 2020. – 34. – e250–1.

**Выявление новых случаев кожных поражений в результате COVID-19**

На сегодняшний день достоверно неизвестны патогенетические механизмы развития кожных высыпаний у больных COVID-19, однако учеными выдвигаются гипотезы о наличии у них гиперактивного иммунного ответа, активации системы комплемента и микрососудистого повреждения. Авторы статьи, основываясь на опубликованных научных данных и собственном клиническом опыте, выделили в качестве самых распространенных кожных проявлений эритематозную сыпь и локализованную или распространенную крапивницу. Также в качестве возможных начальных проявлений COVID-19 были описаны кожная сыпь и острый геморрагический отек у младенцев.

Представленный авторами случай поражения кожи отличается от описанных ранее и не выглядит как кореподобная сыпь, крапивница или везикулы, напоминающие ветряную оспу; высыпания сгруппированы и вызывают сильный зуд. Случай представляет собой заболевание COVID-19 у пациентки 28 лет в легкой форме без истории приема лекарств в течение последних 10 дней. Наблюдаемые кожные проявления могут быть связаны с вирусной инфекцией COVID-19 или с иммунным ответом.



**Purkayastha A, Sen C, Garcia G Jr, et al.** /// Direct Exposure to SARS-CoV-2 and Cigarette Smoke Increases Infection Severity and Alters the Stem Cell-Derived Airway Repair Response.

// *Cell Stem Cell*. – 2020. – 27 (6). – 869–875.  
**SARS-CoV-2 и сигаретный дым усиливают тяжесть инфекции и изменяют реакцию восстановления дыхательных путей**

Авторы статьи изучили, каким образом сигаретный дым влияет на инфицирование клеток дыхательных путей при COVID-19. В ходе исследования они подвергли культуру стволовых клеток легких человека кратковременному воздействию сигаретного дыма, а затем заразили их SARS-CoV-2. Установлено снижение уровня нормального ответа интерферона и увеличение числа зараженных клеток в 2–3 раза. Было показано, что



в клетках снижается экспрессия генов, которые в норме активируются интерферонами (IFIT1, IFIT2, IFIT3, IFI44L).

Обработка культур клеток, подвергшихся воздействию сигаретного дыма, но еще не зараженных вирусом, интерфероном привела к ликвидации вирусной инфекции.

Таким образом, данные авторов показывают, что воздействие сигаретного дыма приводит к более серьезному поражению эпителия проксимальных отделов дыхательных путей, вызванному SARS-CoV-2, за счет снижения врожденного иммунного ответа и уменьшения пролиферации стволовых клеток респираторного тракта, а также влияет на распространение и тяжесть заболевания.



**Kabeerdoss J, Palaria RK, Karkhele R, et al. // Severe COVID-19, multisystem inflammatory syndrome in children, and Kawasaki disease:**

**immunological mechanisms, clinical manifestations and management. // Rheumatol Int. – 2021 Jan. – 41 (1). – 19–32.**

**Иммунологические механизмы, клинические проявления и лечение мультисистемного воспалительного синдрома у детей, возникшего после перенесенного COVID-19**

В статье ученых из Индии описаны результаты исследования различных аспектов коронавирусных инфекций у детей, включая эпидемиологию и иммунопатологические механизмы, лежащие в основе мультисистемного воспалительного синдрома (MISC).

MISC у детей и подростков – это поражающий одновременно несколько систем организма воспалительный процесс, связанный с COVID-19. Болезнь развивается через 4–6 недель после заражения SARS-CoV-2. Некоторые клинические проявления MISC имитируют синдром шока при болезни Кавасаки (KD). Авторы предполагают, что синдром инициируется адаптивным иммунным ответом. Несмотря на мультисистемное вовлечение, наиболее заметными являются сердечно-сосудистые проявления. У пациентов наблюдаются высокие титры антител к SARS-CoV-2. При этом показатели смертности от MISC ни же по сравнению со взрослыми формами тяжелого заболевания COVID-19.

Сравнение MISC и KD показало, что, хотя клинические проявления этих заболеваний могут перекрываться, они, по-видимому, представляют собой две разные клинические формы. Для терапии MISC рекомендуется использовать внутривенный иммуноглобулин и высокие дозы кортикостероидов в качестве лечения первой линии.



**Косолапова Ю.А., Борис Д.А., Полуденко Н.Д. и др. // Влияние новой коронавирусной инфекции COVID-19, перенесенной женщинами во время**

**беременности, на состояние здоровья новорожденных детей. // Акушерство и гинекология. – 2022. – 11. – 90–98.**

Авторы проанализировали влияние новой коронавирусной инфекции, перенесенной женщинами во время беременности, на состояние здоровья новорожденных детей в раннем неонатальном периоде. Был проведен ретроспективный анализ историй родов женщин и историй развития их новорожденных детей, получавших медицинскую помощь в период с июля 2020 года по июль 2021 года в клинических подразделениях ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова» Минздрава России.

Результаты исследования показывают, что подавляющее большинство женщин, перенесших COVID-19 во время беременности, имели отягощенный акушерско-гинекологический и/или соматический анамнез. Среди факторов, отягощающих беременность, на фоне COVID-19 отмечались хроническая артериальная гипертензия, наследственные тромбофилии, нарушение жирового обмена, урогенитальные инфекции и анемии.

По мнению авторов, частота перинатальных осложнений у детей зависела от срока беременности женщин и была выше у новорожденных, матери которых перенесли новую коронавирусную инфекцию в I триместре. При этом частота инфекционно-воспалительных заболеваний оказалась выше у детей, чьи матери перенесли ковид в III триместре. Нарушения ранней неонатальной адаптации новорожденных у женщин, перенесших инфекцию, вызванную вирусом SARS-CoV-2 во время беременности, могут быть обусловлены как инфекционными, так и неинфекционными факторами, осложняющими течение беременности и родов.

# 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**<sup>1</sup>.
- Гель не содержит **сосудосуживающих компонентов**<sup>1</sup>.
- **Антиоксиданты – витамин Е, бензойная и лимонная кислоты** – усиливают противовирусное действие интерферона  $\alpha$ -2b<sup>1</sup>.
- **Тетраборат натрия** обладает бактериостатическим и противогрибковым действием<sup>2</sup>.
- **Не имеет ограничений по возрасту**, может применяться при беременности и кормлении грудью<sup>1</sup>.



## Схема применения при ОРВИ

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



P N001142/02

Профилактика  
ОРВИ  
и гриппа

2–4 недели  
2 РАЗА  
В ДЕНЬ

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



P N001142/02

Лечение  
ОРВИ  
и гриппа

5 ДНЕЙ  
3–4 РАЗА  
В ДЕНЬ

1. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата ВИФЕРОН. Рег. уд. P 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 препаратами<sup>1</sup>



Входит в клинические рекомендации и федеральные стандарты РФ по оказанию медицинской помощи при инфекционно-воспалительных заболеваниях у взрослых<sup>2</sup>



Russian  
Pharma Awards®

Лауреат премии: «Доверие профессионалов в защите здоровья матери и ребенка от вирусных инфекций»<sup>3</sup>



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

Реклама



P N000017/01

P N001142/02

P N001142/01

Для медицинских работников и фармацевтов

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

<sup>2</sup> minzdrav.gov.ru; cr.minzdrav.gov.ru; nnoi.ru

<sup>3</sup> Победитель премии Russian Pharma Awards 2022. Инструкция по медицинскому применению P N001142/02, P N001142/01 и P N000017/01

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