



От патогенеза до клиники. Практические аспекты применения интерферона 1-го типа в условиях пандемии COVID-19

В Москве 1 декабря 2021 г. в онлайн-формате состоялась IV Школа Московского региона «Инфекционные болезни детей и взрослых. Грипп и ОРВИ. Болезни органов дыхания. ЛОР-патологии». В рамках программы школы особое внимание было уделено методам лечения заболеваний органов дыхания, ЛОР-патологий, а также проблемам профилактики и лечения COVID-19. Заведующая клиническим отделом инфекционной патологии ФБУН «Центральный НИИ эпидемиологии» Роспотребнадзора Жанна Бетовна ПОНЕЖЕВА подробно рассмотрела вопросы практического применения интерферонов 1-го типа в условиях пандемии COVID-19.

В последние два года мир столкнулся с глобальной угрозой человечеству и беспрецедентными вызовами, связанными с распространением COVID-19. На сегодняшний день установлено, что особое значение в процессе проникновения вируса SARS-CoV-2 в клетки-мишени имеют рецепторы ангиотензинпревращающего фермента 2 (АПФ2) или рецепторы активации CD-147. Путь проникновения вируса определяет клиническую форму и манифестацию инфекции.

Установлены клинико-патогенетические особенности при COVID-19. Особенности самого вируса SARS-CoV-2 обуславливают клинические и морфологические маски COVID-19: легочная, сердечная, мозговая, кишечная, почечная, печеночная, диабетическая, коагулопатия и др. Без сомнений, новая коронавирусная инфекция представляет собой системное инфекционное заболевание с поражением многих органов и систем.

Характер морфологических изменений при легком течении COVID-19 неизвестен. Исходя из анализа клинической симптоматики, можно предположить тропность вируса к эпителию гортани, мерцательному эпителию дыхательных путей на всем протяжении, альвеооцитам 1-го и 2-го типов. Судя по всему, вирусные поражения не приводят к развитию выраженного экссудативного воспаления и соответственно катаральных явлений.

Диссеминация SARS-CoV-2 из системного кровотока через пластинку решетчатой кости приводит к поражению головного мозга. Изменение обоняния (аносмия) у больных на ранней стадии заболевания может свидетельствовать о поражении центральной нервной системы вирусом, проникающим прежде всего через обонятельный нерв, а также о морфологически подтвержденном вирусном поражении клеток слизистой оболочки носа.

Повреждение любого звена оси «головной мозг – легкие – кишечник» при вирусной инфекции усиливает выраженность клинических проявлений и утяжеляет течение COVID-19.

Как известно, SARS-CoV-2 тормозит выработку собственного интерферона (ИФН), что снижает противовирусную активность, активацию регуляторных клеток и запускает каскад цитокин-опосредованных реакций. Избыточный ответ иммунной системы с массивным высвобождением цитокинов способствует развитию цитокинового шторма. Показано, что отсроченная передача сигналов ИФН связана с устойчивой репликацией вируса и серьезными осложнениями¹.

Таким образом, скорость развития симптоматики, степень тяжести заболевания и развитие осложнений при COVID-19 обусловлены недостаточной выработкой ИФН на ранней стадии инфицирования. В связи с этим предлагается начинать введение ИФН 1-го типа в максимально

¹ Sa Ribero M., Jouvenet N., Dreux M., Nisole S. Interplay between SARS-CoV-2 and the type I interferon response // PLoS Pathog. 2020. Vol. 16. № 7. P. e1008737.



Сателлитный симпозиум компании «Ферон»

ранний срок после верификации диагноза COVID-19. Именно ИФН 1-го типа считается наиболее мощным цитокином для борьбы с вирусами, в частности инфекцией, ассоциированной с SARS-CoV-2².

Раннее начало ИФН-терапии способствует возвращению в физиологическое русло реакции иммунного ответа при дефиците продукции ИФН и сниженной активации противовирусного иммунного ответа. В свою очередь тип и выраженность противовирусного иммунного ответа после инфицирования определяют клинику и исходы COVID-19.

Анализ исходов у больных с тяжелыми формами COVID-19 продемонстрировал высокий уровень смертности. По данным исследования, проведенного в 2020 г., летальность больных с тяжелым течением COVID-19 достигла 65,4%, причем значительное увеличение показателя отмечалось среди пациентов, находившихся на инвазивной вентиляции легких, – 76,5%. С момента госпитализации в стационар 14- и 28-дневная выживаемость пациентов

с COVID-19 составила 56 и 36,4% соответственно³.

Специфическая иммунопрофилактика COVID-19 и своевременная этиотропная терапия с использованием ИФН позволяют предотвратить развитие тяжелых форм заболевания. Доказано, что увеличение АПФ2 под влиянием ИФН 1-го типа предотвращает вирус-индуцированное повреждение легочной ткани⁴.

Ранний ИФН-ответ ограничивает репликацию SARS-CoV-2 и обеспечивает легкое течение болезни². Недостаточный уровень ИФН-альфа служит причиной тяжелого течения COVID-19. В исследовании выявлена обратная связь между уровнями интерлейкина (ИЛ) 10 и ИФН-альфа. Недостаточный уровень ИФН-альфа, обусловленный повышенной экспрессией ИЛ-10, коррелирует с тяжелым и угрожающим жизни течением COVID-19⁵.

Система ИФН – важнейшее звено врожденного иммунитета. Основным механизмом действия ИФН 1-го типа является активация врожденного и адаптивного иммунитета. Не случайно применение

препаратов ИФН всегда рассматривалось как одно из перспективных направлений при инфекционных заболеваниях. В протоколах лечения респираторных вирусных инфекций широко использовались и продолжают использоваться эффекты ИФН.

В ряде исследований подтверждена клиническая и ИФН-модулирующая эффективность комбинации ректальной и топической форм рекомбинантного ИФН-альфа-2b при острых респираторных инфекциях. Доказана зависимость эффективности терапии от исходного уровня индуцируемой продукции ИФН-альфа⁶.

Накопленный опыт успешного применения ИФН в лечении и профилактике острых респираторных вирусных инфекций (ОРВИ) в России позволил рассмотреть возможность включения препаратов ИФН 1-го типа в схему терапии COVID-19. В рамках исследования оценивали профилактическую эффективность препарата рекомбинантного ИФН-альфа-2b с антиоксидантным комплексом (витаминами Е и С) ВИФЕРОН® во время пандемии COVID-19 у медицинских работников. В исследовании приняли участие 109 медицинских работников клинической инфекционной больницы, контактировавших с больными COVID-19. 75 работникам в профилактических целях назначали ИФН-альфа-2b (ВИФЕРОН®) в течение десяти дней в различных схемах комбинации ректальной и топической форм. Медицинские работники были разделены на три группы

Применение препарата ИФН 1-го типа на ранних стадиях заболевания направлено на выработку эффективного противовирусного иммунного ответа для противодействия репликации и распространению вируса. Включение в схему лечения препарата ИФН-альфа-2b увеличивает в 2,6 раза вероятность выживания пациентов с COVID-19 после поступления в отделение интенсивной терапии

² Pellegrini S., Uzé G. An old cytokine against a new virus? // J. Interferon Cytokine Res. 2020. Vol. 40. № 8. P. 425–428.

³ Глыбочко П.Ф., Фомин В.В., Мусеев С.В. и др. Исходы у больных с тяжелым течением COVID-19, госпитализированных для респираторной поддержки в ОРИТ // Клиническая фармакология и терапия. 2020. Т. 29. № 3. С. 25–36.

⁴ Roche J.A., Roche R. A hypothesized role for dysregulated bradykinin signaling in COVID-19 respiratory complications // FASEB J. 2020. Vol. 34. № 6. P. 7265–7269.

⁵ Contoli M., Papi A., Tomassetti L. et al. Blood interferon-α levels and severity, outcomes, and inflammatory profiles in hospitalized COVID-19 patients // Front. Immunol. 2021. Vol. 12. P. 648004.

⁶ Калюжин О.В., Понезева Ж.Б., Купченко А.Н. и др. Клиническая и интерферон-модулирующая эффективность комбинации ректальной и топической форм интерферона-α2b при острых респираторных инфекциях // Терапевтический архив. 2018. № 11. С. 48–54.



в зависимости от схем профилактического курса: 15 человек получали только гель ВИФЕРОН® для наружного и местного применения (интраназально два раза в день), 45 человек – комбинацию препаратов ВИФЕРОН® в форме геля два раза в день интраназально и в форме ректальных суппозиторий 1 млн МЕ один раз в день в рабочие дни, 15 медработников – интраназально ВИФЕРОН® в форме геля два раза и в форме ректальных суппозиторий 1 млн МЕ один раз в день ежедневно, а в день дежурства – ВИФЕРОН®, суппозитории ректальные 3 млн МЕ один раз в день. Группу сравнения составили 34 медицинских работника, которым профилактический курс не назначался.

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

В группе профилактического курса ИФН-альфа-2b четыре медицинских работника заболели COVID-19. У троих из них отмечалось бессимптомное течение инфекции, у одного – поражение легких 1-й степени по данным компьютерной томографии (КТ). В группе без профилактического курса ИФН-альфа-2b были инфицированы COVID-19 11 (32,4%) медработников. Согласно результатам КТ, у всех выявлена двухсторонняя пневмония разной степени тяжести: у пяти – КТ-1, у трех – КТ-2, у двух – КТ-3, у одного – КТ-4. В этой группе бессимптомного течения болезни не наблюдалось. В ходе наблюдения от-

Специфическая иммунопрофилактика – единственный метод защиты от тяжелых форм новой коронавирусной инфекции. Этиотропная терапия интерферонами необходима с первых дней инфицирования на амбулаторном этапе лечения COVID-19, а также в качестве постконтактной профилактической терапии в очагах заражения

мечалась выраженная профилактическая эффективность ИФН-альфа-2b в различных схемах как для местного применения в виде геля, так и в комбинации ректальной и топической форм.

Представленные данные соответствуют полученным результатам оценки профилактической эффективности препарата ИФН 1-го типа в условиях пандемии COVID-19 в учреждении закрытого типа – курсантов Нахимовского училища. Под наблюдением находились 458 курсантов в возрасте 11–18 лет. С целью профилактики ОРВИ применяли интраназально отечественный противовирусный препарат в форме геля ВИФЕРОН® (рекомбинантный ИФН-альфа-2b с антиоксидантами) в течение четырех недель. В период профилактического применения препарата ВИФЕРОН® и в течение двух месяцев после среди курсантов не зарегистрировано ни одного случая заболевания ОРВИ⁷.

Кроме того, в исследованиях показано, что медикаментозная профилактика среди контактных лиц препаратом ВИФЕРОН® (ИФН-альфа-2b с антиоксидантами) предотвращает большое количество случаев заболевания COVID-19 в семейных очагах инфекции у лиц разных возрастных групп.

В исследование были включены 89 семей (266 человек) в связи с регистрацией случая новой коронавирусной инфекции у одного из членов семьи. Участников исследования разделили на группы: в первую вошли 84 пациента, не использовавших средства профилактики COVID-19, во вторую – 182 пациента, которые получали с профилактической целью препарат ИФН-альфа-2b в форме геля для наружного и местного применения в случае заболевания одного из членов семьи. Из 57 лиц, контактировавших с заболевшим COVID-19 и не получавшим препарат ВИФЕРОН®, инфекция диагностирована у 46 (80,7%). В группе членов семей, принимавших в профилактических целях ИФН-альфа-2b, из 120 контактных лиц заболели новой коронавирусной инфекцией только 6 (5%)⁸.

Опубликованы новые данные о профилактической эффективности ИФН у новорожденных и их матерей во время пандемии COVID-19. Так, в исследовании зафиксировано достоверно значимое уменьшение в 2,5 раза числа эпизодов заболеваемости ОРВИ новорожденных, получавших профилактику препаратом ВИФЕРОН® в форме геля. На фоне применения комбинации ре-

⁷ Малиновская В.В., Семенов Т.А., Коржов И.В. Местные формы препарата интерферона альфа-2b с антиоксидантами в профилактике острых респираторных инфекций в воинских коллективах в условиях пандемии COVID-19 // Морская медицина. 2020. Т. 6. № 3. С. 60–66.

⁸ Мордык А.В., Сайфулина М.Л., Багшьева Н.В., Антипова Е.П. Профилактика COVID-19 в семейных очагах // Лечащий врач. 2021. Т. 2. № 24. С. 61–63.



Сателлитный симпозиум компании «Ферон»

комбинантного ИФН-альфа-2b с антиоксидантами сокращались продолжительность заболевания и выраженность симптомов ОРВИ как у новорожденных, так и их матерей⁹.

Опыт использования ИФН-альфа-2b, его роль в патогенезе, профилактике и лечении COVID-19 отражены в опубликованном российском методическом пособии. По мнению авторов, рекомбинантный ИФН-альфа-2b характеризуется доказанной противовирусной активностью в отношении COVID-19, вызываемой вирусом SARS-CoV-2, как у взрослых, так и детей¹⁰.

Сведения о клинических формах коронавирусной инфекции постоянно расширяются. В исследованиях получены данные о возможности SARS-CoV-2 преодолевать гематоэнцефалический барьер. COVID-19 связан с нейродегенеративными изменениями и характеризуется множеством неврологических симптомов: потерей вкуса и обоняния, головной болью, головокружением и проч. У 30% населения и 50% медицинских работников отмечается рост числа гетерогенных психических расстройств непосредственно в очагах заражения. В связи с этим обоснованным методом профилактики и лечения COVID-19 представляется использование ректальной формы рекомбинантного ИФН-альфа-2b с антиоксидантами, который благодаря лимфотропному распространению попадает в ткани головного мозга. Скорость проникновения через сли-

зистую оболочку прямой кишки веществ с низкой молекулярной массой практически идентична скорости при внутримышечном введении¹¹.

Терапевтическая эффективность ИФН-альфа-2b у больных COVID-19 подтверждена данными кубинских исследователей. Показано, что применение препарата ИФН 1-го типа на ранних стадиях заболевания направлено на выработку эффективного ответа для противодействия репликации и распространению вируса. Включение в схему лечения препарата ИФН-альфа-2b увеличивает в 2,6 раза вероятность выживания пациентов с COVID-19 после поступления в отделение интенсивной терапии. У лиц, получающих ИФН, независимо от состояния частота выздоровления выше, чем у тех, кто ИФН не принимает, – 99 против 49,6%¹².

Целью российского проспективного контролируемого исследования с участием 140 пациентов стала оценка эффективности и безопасности препарата ИФН-альфа-2b (ВИФЕРОН®) в комплексном лечении коронавирусной инфекции COVID-19. Полученные данные продемонстрировали высокую эффективность и безопасность ИФН-альфа-2b, включенного в стандартные схемы лечения больных COVID-19¹³.

В исследованиях установлена дозозависимая активность ИФН-альфа-2b с антиоксидантами в отношении SARS-CoV-2. Доказано, что использование ИФН альфа-2b (ВИФЕРОН®) за 24 часа

до инфицирования в минимальной концентрации приводит к снижению активности вируса в 1000 раз и более, в высокой концентрации – к полному подавлению развития инфекции. При введении ИФН 1-го типа через два часа после инфицирования активность вируса снижается в пять-шесть раз.

Итак, рекомбинантный ИФН-альфа-2b демонстрирует высокую противовирусную активность в отношении SARS-CoV-2, но для достижения терапевтического эффекта необходимы высокие дозы. При этом использование комбинации интраназальных и ректальных форм рекомбинантного ИФН-альфа-2b обеспечивает более высокую степень защиты и снижения риска тяжелых форм COVID-19.

В заключение Ж.Б. Понежева подчеркнула, что специфическая иммунопрофилактика – единственный действенный метод защиты от тяжелых форм новой коронавирусной инфекции. Этиотропная терапия ИФН необходима с первых дней инфицирования на амбулаторном этапе лечения COVID-19, а также в качестве постконтактной профилактической терапии в очагах заражения. Своевременная диагностика и ранняя противовирусная терапия – две важные составляющие профилактики тяжелого течения COVID-19. Больным COVID-19 в ранние сроки необходимо назначать комбинированные схемы с включением препаратов ИФН-альфа-2b в высоких терапевтических дозах. ✿

⁹ Бочарова И.И., Зароченцева Н.В., Аксенов А.Н. и др. Профилактика ОРВИ у новорожденных детей и их матерей в условиях пандемии новой коронавирусной инфекции // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2021. Т. 20. № 2. С. 66–74.

¹⁰ Интерфероны: роль в патогенезе и место в терапии и профилактике COVID-19. Методическое пособие для врачей // education.almazovcentre.ru/wp-content/uploads/2020/12/metod-posobie-Interferony.pdf.

¹¹ Островский Д.И., Иванова Т.И. Влияние новой коронавирусной инфекции COVID-19 на психическое здоровье человека. Обзор литературы // Омский психиатрический журнал. 2020. Т. 24. № 2–1S. С. 4–10.

¹² Pereda R., González D., Rivero H.B. et al. Therapeutic effectiveness of interferon alpha 2b treatment for COVID-19 patient recovery // J. Interferon Cytokine Res. 2020. Vol. 40. № 12. P. 578–588.

¹³ Мордык А.В., Иванова О.Г., Самсонов К.Ю. и др. Применение препарата интерферона альфа-2b в комплексном лечении пациентов с COVID-19 // Инфекционные болезни. 2021. Т. 19. № 1. С. 16–25.