



Рациональная этиопатогенетическая интерферонотерапия у детей с инфекцией COVID-19

Е.С. Гасилина, д.м.н., проф.

Для цитирования: Гасилина Е.С. Рациональная этиопатогенетическая интерферонотерапия у детей с инфекцией COVID-19 // Эффективная фармакотерапия. 2021. Т. 17. № 12. С. 14–22.
DOI 10.33978/2307-3586-2021-17-12-14-22

Лечение детей с инфекцией COVID-19 является актуальной медицинской задачей. Сегодня применение препаратов интерферона в целях профилактики и лечения инфекции COVID-19 в детской популяции не вызывает вопросов у клиницистов многих стран: эти препараты зарекомендовали себя в качестве надежных лекарственных средств в борьбе с COVID-19. Детский возраст имеет ряд особенностей: недостаточный синтез интерферона в младших возрастных группах, наличие «раннего» интерферона у новорожденных, не обладающего выраженными антивирусными свойствами, определенные лекарственные дозировки препаратов. Кроме того, выявлены молекулярно-биологические механизмы вируса SARS-CoV-2, ингибирующие синтез интерферона в клетках человека, что обуславливает поиск адекватных и рациональных способов профилактики и лечения COVID-19. В работе сравнивали терапевтическую эффективность схемы применения препарата рекомбинантного интерферона альфа-2b с антиоксидантами (коммерческое наименование ВИФЕРОН®) в лекарственной форме ректальных суппозиториев в составе комплексной терапии у детей в возрасте от года до 17 лет и эффективность стандартной схемы терапии легкой формы коронавирусной инфекции COVID-19. Были также проанализированы безопасность и переносимость схемы применения препарата ВИФЕРОН®, суппозитории ректальные, в составе комплексной терапии у детей в возрасте от года до 17 лет и стандартной схемы терапии легкой формы коронавирусной инфекции COVID-19. Доказана высокая эффективность и безопасность применения препарата рекомбинантного интерферона альфа-2b с антиоксидантами ВИФЕРОН® в широкой педиатрической практике.

Ключевые слова: дети, COVID-19, коронавирус, SARS-CoV-2, интерферон альфа-2b, ВИФЕРОН, антиоксиданты, ингибирование интерферона, ректальные суппозитории

Введение

Эпидемиологическая ситуация в мире, вызванная новым штаммом коронавируса SARS-CoV-2,

остается напряженной. 11 марта 2020 г. Всемирная организация здравоохранения объявила о начале пандемии COVID-19 [1]. Впер-

вые данное заболевание было выявлено в декабре 2019 г. в г. Ухань (Китайская Народная Республика) как некий на тот момент неизвестный тип пневмонии [2].

Согласно данным J.F. Ludvigsson (2020), в возрастной структуре диагностированных случаев COVID-19 доля детей составляет 1–5% [3]. Китайские ученые проанализировали 44 672 случая COVID-19, подтвержденного лабораторными исследованиями, и установили, что в общей структуре инфицированных лиц доля детей в возрасте до десяти лет достигает 0,9%, в возрастной группе 10–14 лет, включая подростков, этот показатель не превышает 1,2%. Авторы отмечают, что с увеличением общего количества лабораторно обследованных лиц доля пациентов с легкими или бессимптомными формами заболевания возрастает [4].

J.F. Chan и соавт. (2020) подтвердили тот факт, что в условиях высокой распространенности коронавирусной инфекции дети болеют намного реже, а саму инфекцию переносят значительно легче, чем взрослые [5].

Американские ученые установили, что риск смерти при тяжелой форме COVID-19 в детской популяции ниже, чем во взрослой [6].

В процессе биологической эволюции в организме человека сформировался великолепный механизм противостояния вирус-



ным атакам, который реализован в системе цитокиновых белков – интерферонов (ИФН). В ответ на внедрение чужеродной генетической вирусной информации все ядерные клетки продуцируют интерфероны 1-го типа (ИФН-альфа, ИФН-бета), которые обеспечивают экспрессию ИФН-стимулированных генов. ИФН стимулирует антигенпрезентирующие функции макрофагов, увеличивает синтез цитокинов, усиливает активность натуральных киллеров (НК-клеток) и дендритных клеток. Согласно результатам исследований, повышение продукции ИФН 1-го типа, в частности ИФН-альфа, наблюдается через 30–40 минут после внедрения вируса в клетку [7–9]. Однако в норме, вне вирусной агрессии, «депо» ИФН в организме отсутствует, концентрация ИФН в плазме низка [10, 11]. В соответствии с последними научными данными, в процессе вирусного филогенеза новый коронавирус научился использовать многочисленные механизмы подавления интерферогенеза и уклонения от иммунного ответа. В частности, Y. Коппо и соавт. (2020) показали, что белок, экспрессируемый с гена ORF3b нового коронавируса SARS-CoV-2, значительно подавляет синтез ИФН 1-го типа у пациентов с COVID-19. Кроме того, аналогичными свойствами обладают неструктурные белки ORF6, 8, 9b и 9c [12].

В работе исследователей из Орхусского университета (Дания), изучавших индукцию экспрессии ИФН в легочной ткани при заражении SARS-CoV-2, показано, что альвеолярные макрофаги легочной ткани не продуцируют ИФН в ответ на внедрение вируса SARS-CoV-2, хотя известно, что данные макрофаги активно синтезируют ИФН при других легочных вирусных инфекциях [13].

Вместе с тем чувствительность вируса SARS-CoV-2 к ИФН высока, о чем свидетельствует множество научных публикаций.

A. Vanderheiden и соавт. (2020) проверили чувствительность SARS-CoV-2 к ИФН: они обрабатывали культуры рНАЕ интер-

феронами 1-го или 3-го типа за 24 часа до заражения. При этом количество вирусной РНК снижалось в три раза по сравнению с зараженными культурами, не обработанными ИФН, а репликация вируса уменьшалась на 90% [14]. Согласно данным K.G. Lokugamage и соавт. (2020), новый коронавирус гораздо более чувствителен к предварительному воздействию экзогенного ИФН. SARS-CoV-2 в аспекте ИФН 1-го типа индуцирует фосфорилирование STAT1 и повышенных белков ISG. Количество вируса в инфицированных, но обработанных ИФН клетках в 1000–10 000 раз ниже, чем в таких же инфицированных клетках, но предварительно не обработанных ИФН [11].

Американские исследователи также отметили повышенную чувствительность нового коронавируса SARS-CoV-2 к ИФН 1-го типа по сравнению с предыдущим штаммом коронавируса SARS-CoV, вызывающего атипичную пневмонию [11]. В исследовании R. Channarpanavar и соавт. введение ИФН 1-го типа в виде ИФН-альфа-2b в течение одного дня после инфицирования коронавирусом MERS-CoV (до пика титров вируса) защищало мышей от летальной инфекции, несмотря на снижение экспрессии стимулированного ИФН гена (ISG) и гена воспалительного цитокина [15].

Таким образом, вирус SARS-CoV-2 поражает не только эпителиальные клетки, но и компоненты иммунной системы. Депо эндогенного ИФН в виде постоянной присутствующей оптимальной концентрации в плазме крови в свободный от вирусной агрессии период отсутствует. Факты, основанные на результатах проведенных в разное время научных исследований, такие как наличие «раннего» ИФН у новорожденных, обладающего слабой противовирусной активностью, и снижение синтеза эндогенного ИФН у детей младших возрастных групп, позволили нам выдвинуть рабочую гипотезу о целесообразности применения экзогенного ИФН у детей в качестве

средства первичной иммунопрофилактики и лечения COVID-19.

Цель исследования – сравнить терапевтическую эффективность схемы применения препарата рекомбинантного интерферона альфа-2b с антиоксидантами под коммерческим наименованием ВИФЕРОН® в лекарственной форме ректальных суппозиторий в составе комплексной терапии у детей в возрасте от года до 17 лет и эффективность стандартной схемы терапии легкой формы коронавирусной инфекции COVID-19, а также оценить безопасность и переносимость схемы применения препарата ВИФЕРОН®, суппозитории ректальные, в составе комплексной терапии у детей в возрасте от года до 17 лет и стандартной схемы терапии легкой формы коронавирусной инфекции COVID-19.

Материал и методы

В сравнительном контролируемом научном исследовании изучали эффективность и безопасность препарата ВИФЕРОН®, суппозитории ректальные (ИФН-альфа-2b с антиоксидантами – токоферола ацетатом и аскорбиновой кислотой), в дозах 150 000 и 500 000 МЕ в комплексной терапии коронавирусной инфекции COVID-19 у детей.

Работа проводилась на базе ГБОУ «Самарская областная детская инфекционная больница» (лицензия на осуществление медицинской деятельности РН6301000885) под руководством заведующей кафедрой детских инфекций ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, д.м.н., профессора Е.С. Гасилиной.

Препарат ВИФЕРОН®, суппозитории ректальные (ИФН-альфа-2b), 150 000, 500 000, 1 000 000, 3 000 000 МЕ зарегистрирован на территории Российской Федерации в качестве лекарственного средства с 1996 г. (регистрационное удостоверение № РN000017/01, выдано 6 октября 2010 г.).

Препарат ВИФЕРОН®, суппозитории ректальные (ИФН-альфа-2b), 150 000, 500 000, 1 000 000, 3 000 000 МЕ разрешен



для медицинского применения у детей, в том числе новорожденных и недоношенных, и взрослых, включая беременных.

В соответствии с утвержденной инструкцией, основными показаниями к применению являются:

- в комплексной терапии различных инфекционно-воспалительных заболеваний у детей, в том числе новорожденных и недоношенных: острые респираторные вирусные инфекции, включая грипп, в том числе осложненные бактериальной инфекцией, пневмония (бактериальная, вирусная, хламидийная), менингит (бактериальный, вирусный), сепсис, внутриутробная инфекция (хламидиоз, герпес, цитомегаловирусная инфекция, энтеровирусная инфекция, кандидоз, в том числе висцеральный, микоплазмоз);
- комплексной терапии хронических вирусных гепатитов В, С, D у детей и взрослых, в том числе в сочетании с применением плазмафереза и гемосорбции, при хронических вирусных гепатитах выраженной активности, в том числе осложненных циррозом печени;
- комплексной терапии у взрослых, в том числе беременных, с урогенитальной инфекцией (хламидиоз, цитомегаловирусная инфекция, уреаплазмоз, трихомониаз, гарднереллез, папилломавирусная инфекция, бактериальный вагиноз, рецидивированный влагалищный кандидоз, микоплазмоз), первичная или рецидивированная герпетическая инфекция кожи и слизистых оболочек, локализованная форма, легкое и среднетяжелое течение, в том числе урогенитальная форма;
- комплексной терапии острых респираторных вирусных инфекций, включая грипп, в том числе осложненных бактериальной инфекцией у взрослых.

Противопоказания: повышенная чувствительность к любому из компонентов препарата. Препарат разрешен к применению с 14-й недели беременности, не имеет ограничений к применению в период лактации.

Препарат обладает иммуномодулирующими (усиление фагоцитарной активности макрофагов, увеличение специфической цитотоксичности лимфоцитов к клеткам-мишеням), противовирусными, антипролиферативными свойствами.

В исследовании препарат назначали в форме суппозиторий для ректального применения в дозе 150 000, 500 000 МЕ в зависимости от возраста двукратно с интервалом 12 часов десятидневным курсом с первого дня госпитализации. Диагноз подтвержден методом полимеразной цепной реакции. Пациенты были разделены на две группы. Первую составили 35 детей, получавших стандартную терапию (СТ) в сочетании с препаратом ВИФЕРОН®, вторую – 35 детей, получавших лечение по стандартной методике.

Эффективность лечения оценивали по методологии, принятой в клинической эпидемиологии. Основа оценки – клинические исходы заболевания. В качестве критериев для определения клинического исхода использовались данные анамнеза и объективного обследования, лабораторных и инструментальных исследований.

Выраженность клинических проявлений оценивали методом балльной оценки, разработанной В.А. Ревякиной (2003): 1 балл – симптомы отсутствуют; 2 балла – симптомы определяются, но причиняют минимальное беспокойство и легко переносятся; 3 балла – симптомы четко определяются, причиняют беспокойство, но в целом переносятся пациентом; 4 балла – симптомы ярко выражены, снижают активность или нарушают сон. Вычислялись суммарные показатели балльных критериев. Сумму баллов представляли в виде общего клинического счета (ОКС).

Спектр оцениваемых клинических исходов определяли на основании данных литературы о клинической картине заболевания. В настоящее время COVID-19 рассматривается как острая респираторная вирусная инфекция с преимущественным поражением нижних дыхательных путей. Заболевание может протекать в виде

легкой острой респираторной вирусной инфекции или иметь тяжелое течение с развитием пневмонии. Инкубационный период инфекции колеблется от двух до 14 дней, хотя чаще составляет 3–7 дней. В начале заболевания у инфицированных детей в основном присутствуют лихорадка (87,9%) (в большинстве случаев умеренная), синдром интоксикации (38,1%), кашель (67,7%), заложенность носа, насморк (4,8%), диарея, головная боль. Одышка, цианоз и другие симптомы могут возникать по мере прогрессирования заболевания (обычно через неделю), часто сопровождаются системным токсикозом, недомоганием или беспокойством, плохим аппетитом и снижением активности. Наличие одышки и влажные хрипы при аускультации обычно указывают на пневмонию. Критерии быстрого дыхания: ≥ 60 раз/мин у детей младше двух месяцев; ≥ 50 раз/мин у детей 2–12 месяцев; ≥ 40 раз/мин у детей 1–5 лет; ≥ 30 раз/мин у детей старше пяти лет. При тяжелых формах дыхательная недостаточность достигает максимальной выраженности к 6–8-му дню болезни.

Мы оценивали эффективность терапии препаратом ВИФЕРОН® до начала исследования и на десятый день после начала лечения.

Первичные критерии клинической эффективности оценивались по следующим признакам:

- ✓ значительное улучшение: полное исчезновение признаков заболевания (снижение ОКС не менее чем на 60%);
- ✓ улучшение: частичное исчезновение признаков заболевания (снижение ОКС не менее чем на 40%).

Вторичные критерии клинической эффективности оценивались по количеству больных (%), у которых на десятый день болезни сохранялись следующие исходы: нарушенное состояние, лихорадка, синдром интоксикации, катаральный синдром, кашель, признаки дыхательной недостаточности, физикальные симптомы, изменения в общем анализе крови, рентгенологические при-



знаки, элиминация вируса. Балльная оценка клинических проявлений COVID-19 легкой формы у детей представлена в табл. 1.

Ключевые показатели вмешательства:

- частота исходов в группе лечения (ЧИЛ): рассчитывали как $A/(A + B)$, где A – количество пациентов с наличием изучаемого исхода, B – количество пациентов с отсутствием изучаемого исхода;
- частота исходов в группе сравнения (ЧИК): рассчитывали как $C/(C + D)$, где C – количество пациентов с наличием изучаемого исхода, D – количество пациентов с отсутствием изучаемого исхода;
- относительный риск, отношение рисков (ОР) – соотношение частоты изучаемых исходов среди больных, подвергавшихся воздействию лекарственного препарата: ЧИЛ/ЧИК. Позволяет определять силу связи между воздействием лекарственного средства и изучаемым исходом;
- повышение относительной пользы (ПОП): $ПОП \geq 1,0$ – высокая вероятность исхода в результате лечения. $ПОП < 1,0$ – вероятность исхода снижается;
- число больных, которых необходимо лечить (ЧБНЛ) определенным препаратом, чтобы получить изучаемый исход у одного больного. Рассчитывали как $1/ЧИЛ - ЧИК$;
- доверительный интервал (ДИ) отражает ошибку выборки. 95% ДИ показывает, что существует 95%-ная вероятность того, что при повторном эксперименте получится первоначальная величина;
- отношение шансов (ОШ) показывает, во сколько раз вероятность изучаемого исхода в основной группе выше (или ниже), чем в группе сравнения. Рассчитывали как $(A/B)/(C/D)$. $ОШ < 1$ соответствует низкой вероятности, $ОШ > 1$ – высокой вероятности. $ОШ = 1$ означает такой же, как и в группе сравнения, результат. Математическую обработку полученных данных проводили с помощью современного пакета статисти-

стического анализа SPSS Statistica 21,0. Для оформления результатов исследований применялись пакеты системы Microsoft Office и CorelDraw-10.

Схема статистического исследования включала проверку соответствия данных нормальному распределению, дескриптивную статистику с использованием непараметрических критериев для определения значимости различий (критерий χ^2), анализ таблиц сопряженности, системный многофакторный анализ с определением интегральных показателей. С помощью системного многофакторного анализа количественных характеристик, прошедших статистическую обработку и сгруппированных в логические системы, получили математические модели процесса.

В ходе системного многофакторного анализа многомерные количественные характеристики переводились в относительно сопоставимые путем вычисления относительной разности X_i каждого из параметров (средних арифметических значений), группировок и параметров, принятых за норму X_0 . Вычислялись коэффициент влияния (P_i) каждого из полученных параметров во всех группировках и σ – среднеквадратичные отклонения X_i . На основании результатов были построены графики зависимости взвешенных средних от временного процесса, стадий или других заданных факторов, что представляло собой интегральную зависимость от времени или математическую модель изучаемого процесса, отражающую их характер, направленность и динамику.

Результаты

Анализ первичных критериев клинической эффективности по динамике ОКС. Динамика ОКС внутри групп (зависимые показатели ОКС до и после лечения) показала статистически значимые различия по критерию χ^2 Мак-Немара с поправкой Йейтса (10,023 и 13,018 соответственно при $p < 0,05$). То есть выявлено значимое снижение ОКС в обеих группах наблюдения (табл. 2, рис. 1).

Таблица 1. Балльная оценка клинических проявлений (исходов) COVID-19 легкой формы

Признак	Выраженность	Баллы
Состояние (на 5-е сутки)	Удовлетворительное	1
	Средней тяжести	2
	Тяжелое	3
Лихорадка (на 5-е сутки)	< 37 °С	1
	37,1–38 °С	2
	> 38 °С	3
Синдром интоксикации (на 10-е сутки)	Отсутствует	1
	Слабый	2
	Умеренный	3
Катаральный синдром (на 10-е сутки)	Отсутствует	1
	Слабый	2
	Умеренный	3
Наличие кашля (на 10-е сутки)	Отсутствует	1
	Присутствует	2
Физикальные симптомы (на 10-е сутки)	Отсутствуют	1
	Укорочение перкуторного звука	2
	Аускультативные изменения	2
Изменения общего анализа крови (на 10-е сутки)	Отсутствуют	1
	Лейкопения, относительный лимфоцитоз	2
Элиминация вируса (на 14-е сутки)	Отсутствует	1
	Присутствует	3
ОКС	Максимальное значение	21
ОКС	Минимальное значение	8

Таблица 2. Динамика ОКС (Ме 25–75) в наблюдаемых группах при легкой форме COVID-19

Время от начала лечения	Группа		χ^2 Мак-Немара с поправкой Йейтса	p
	ВИФЕРОН® + СТ (n = 35), Ме (25–75)	СТ (n = 35), Ме (25–75)		
1-й день	18,00 (15,0÷19,0)	17,00 (15,0÷19,0)		
10-й день	11,00 (9,0÷12,0)	14,00 (12,0÷15,0)		
Статистическая значимость	10,023	0,002	13,018	< 0,001

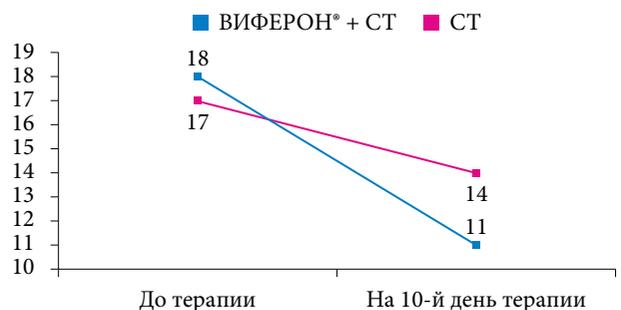


Рис. 1. Динамика ОКС (Ме) в наблюдаемых группах при легкой форме COVID-19



Таблица 3. Сводная таблица сопряженности по изучаемым исходам при легкой форме COVID-19

Схемы терапии	Наличие	Отсутствие	Всего
Удовлетворительное состояние на 5-е сутки			
ВИФЕРОН® + СТ	27	8	35
СТ	22	13	35
Всего	49	21	70
Наличие лихорадки на 5-е сутки			
ВИФЕРОН® + СТ	2	33	35
СТ	5	30	35
Всего	7	63	70
Наличие синдрома интоксикации на 10-е сутки			
ВИФЕРОН® + СТ	3	32	35
СТ	8	27	35
Всего	11	59	70
Наличие катарального синдрома на 10-е сутки			
ВИФЕРОН® + СТ	1	34	35
СТ	4	31	35
Всего	5	65	70
Наличие кашля на 10-е сутки			
ВИФЕРОН® + СТ	6	29	35
СТ	5	30	35
Всего	11	59	70
Наличие физикальных симптомов на 10-е сутки			
ВИФЕРОН® + СТ	4	31	35
СТ	2	33	35
Всего	6	64	70
Наличие изменений общего анализа крови на 10-е сутки			
ВИФЕРОН® + СТ	1	34	35
СТ	5	30	35
Всего	6	64	70
Элиминация вируса на 14-е сутки			
ВИФЕРОН® + СТ	0	35	35
СТ	0	35	35
Всего	0	70	70

Таблица 4. Ключевые показатели оценки сравнительной эффективности вмешательства в группах ВИФЕРОН® + СТ и СТ по исходу «удовлетворительное состояние на пятые сутки» при легкой форме COVID-19

Группы сравнения	ЧИЛ	ЧИК	ОР (RR ± S) (ДИ 95%)	ОШ (OR ± S) (ДИ 95%)	χ ²	р
ВИФЕРОН® + СТ и СТ	0,77	0,63	1,22 ± 0,09 (1,02–1,47)	1,96 ± 0,32 (1,06–3,65)	4,02	0,045
Критерии оценки силы связи между фактором вмешательства и исходом						
Наименование критерия				Значение критерия	Сила связи	
Значение коэффициента Пирсона (C')				0,214	Средняя	

Таблица 5. Ключевые показатели оценки сравнительной эффективности вмешательства в группах ВИФЕРОН® + СТ и СТ по исходу «наличие лихорадки на пятые сутки» при легкой форме COVID-19

Группы сравнения	ЧИЛ	ЧИК	ОР (RR ± S) (ДИ 95%)	ОШ (OR ± S) (ДИ 95%)	χ ²	р
ВИФЕРОН® + СТ и СТ	0,06	0,14	0,43 ± 0,47 (0,17–1,07)	0,39 ± 0,51 (0,14–1,07)	2,72	0,10
Критерии оценки силы связи между фактором вмешательства и исходом						
Наименование критерия				Значение критерия	Сила связи	
Значение коэффициента Пирсона (C')				0,187	Слабая	

Показано отсутствие достоверных различий между группами в начале лечения ($p > 0,05$). На десятый день лечения в обеих группах отмечалось снижение ОКС, более выраженное в первой группе (стандартная терапия в сочетании с препаратом ВИФЕРОН®): 11,00 против 13,00 во второй группе (только стандартная терапия) (разность статистически достоверна, $p < 0,05$). Снижение ОКС у детей, применявших ВИФЕРОН®, составило 38,2%, что соответствовало результату «улучшение». В группе сравнения ОКС снизился на 22,4%.

Таким образом, показана целесообразность применения препарата ВИФЕРОН® при легкой форме COVID-19 у детей. На фоне лечения у большинства детей первой группы наблюдалось улучшение, в то время как во второй группе снижение ОКС было меньше.

Анализ вторичных критериев клинической эффективности по клиническим исходам. Приводим сводную таблицу сопряженности по изучаемым клиническим исходам и расчет ключевых показателей оценки сравнительной эффективности вмешательства в группах пациентов при легкой форме COVID-19 (табл. 3).

Анализ исхода «удовлетворительное состояние на пятые сутки». Удовлетворительное со-

стояние на пятые сутки (табл. 4) при использовании препарата ВИФЕРОН® было достигнуто у 27 детей, на фоне СТ – у 22 пациентов ($\chi^2 = 4,02$; $p = 0,045$, разность статистически достоверна).

Зафиксирована высокая вероятность достижения данного клинического исхода в первой группе по сравнению со второй группой, поскольку показатель ОШ превысил 1,0 (ОШ $1,96 \pm 0,32$ при ДИ 1,06–3,65). То есть шансы достигнуть удовлетворительного состояния к пятому дню болезни у детей, получавших ВИФЕРОН®, в два раза выше. Доверительный интервал не содержит 1,0, то есть выявленная связь между фактором (применение исследуемого препарата) и изучаемым исходом статистически значима при $p < 0,05$. Сила связи между вмешательством и исходом оценивается как средняя, о чем свидетельствуют значения показателя ОР (ОР $1,22 \pm 0,09$ при ДИ 1,02–1,47) и коэффициента Пирсона ($C' = 0,214$). На основании этого можно предположить, что именно ВИФЕРОН® повлиял на улучшение состояния детей.

Итак, по исходу «удовлетворительное состояние на пятые сутки» применение препарата ВИФЕРОН® позволило улучшить результаты лечения.

Анализ исхода «наличие лихорадки на пятые сутки». У большинства детей в обеих группах лихорадочный синдром купировался к пятому дню госпитализации. На пятые сутки лихорадочный синдром сохранялся у двух детей первой группы и пяти детей второй группы (табл. 5). В данном случае не выявлено достоверных различий между группами ($\chi^2 = 2,72$; $p = 0,10$, разность статистически недостоверна).

Значение показателя ОШ (ОШ $0,39 \pm 0,51$ при ДИ 0,14–1,07) показывает, что вероятность сохранения лихорадки на пятые сутки заболевания в 2,5 раза выше во второй группе. Однако ДИ содержит 1,0, что свидетельствует об отсутствии статистической значимости связи между фактором и изучаемым исходом при $p > 0,05$.



Отметим, что данный исход не связан с воздействием препарата ВИФЕРОН®, поскольку силу связи в данном случае можно оценить как слабую (ОР 0,43 ± 0,47 при ДИ 0,17–1,07; коэффициент Пирсона – 0,187).

Как видим, в отношении исхода «наличие лихорадки на пятые сутки» эффективность обеих схем одинакова.

Анализ исхода «наличие синдрома интоксикации на десятые сутки». Синдром интоксикации на десятые сутки наблюдались у трех детей первой группы и восьми детей второй группы (табл. 6). Интоксикационный синдром носил умеренный характер, проявлялся общей слабостью, снижением аппетита. Разность по данному синдрому была статистически достоверной ($\chi^2 = 6,28$; $p = 0,013$), то есть число пациентов с сохранением интоксикации к десятому дню на фоне применения препарата ВИФЕРОН® было достоверно ниже.

Показатель ОШ значительно ниже единицы при использовании препарата ВИФЕРОН® (ОШ 0,33 ± 0,42 при ДИ 0,15–0,76). Это позволяет предположить, что ВИФЕРОН® эффективнее стандартного лечения. Полученные данные свидетельствуют о более низкой вероятности неблагоприятного исхода в первой группе (вероятность в три раза ниже). Доверительный интервал не включает 1,0, что подтверждает статистическую значимость наблюдаемой зависимости при $p < 0,05$.

Показатель ОР в группах ВИФЕРОН® + СТ и СТ значимо ниже единицы (ОР 0,39 ± 0,37 при ДИ 0,13–0,72 и 0,42 при ДИ 0,21–0,92 соответственно), что говорит о низкой вероятности развития неблагоприятного исхода на фоне применения препарата ИФН альфа-2b с антиоксидантами. Причем степень связи между вмешательством и исходом оценивается как средняя ($C' = 0,265$).

Таким образом, выявлено преимущественное положительное влияние схемы лечения с применением препарата ВИФЕРОН® на синдром интоксикации.

Таблица 6. Ключевые показатели оценки сравнительной эффективности вмешательства в группах ВИФЕРОН® + СТ и СТ по исходу «наличие синдрома интоксикации на десятые сутки» при легкой форме COVID-19

Группы сравнения	ЧИЛ	ЧИК	ОР (RR ± S) (ДИ 95%)	ОШ (OR ± S) (ДИ 95%)	χ^2	P
ВИФЕРОН® + СТ и СТ	0,09	0,23	0,39 ± 0,37 (0,19–0,80)	0,33 ± 0,42 (0,15–0,76)	6,28	0,013

Критерии оценки силы связи между фактором вмешательства и исходом

Наименование критерия	Значение критерия	Сила связи
Значение коэффициента Пирсона (C')	0,265	Средняя

Таблица 7. Ключевые показатели оценки сравнительной эффективности вмешательства в группах ВИФЕРОН® + СТ и СТ по исходу «наличие катарального синдрома на десятые сутки» при легкой форме COVID-19

Группы сравнения	ЧИЛ	ЧИК	ОР (RR ± S) (ДИ 95%)	ОШ (OR ± S) (ДИ 95%)	χ^2	P
ВИФЕРОН® + СТ и СТ	0,03	0,11	0,27 ± 0,63 (0,08–0,95)	0,25 ± 0,67 (0,07–0,93)	3,84	0,05

Критерии оценки силы связи между фактором вмешательства и исходом

Наименование критерия	Значение критерия	Сила связи
Значение коэффициента Пирсона (C')	0,22	Средняя

Таблица 8. Ключевые показатели оценки сравнительной эффективности вмешательства в группах ВИФЕРОН® + СТ и СТ по исходу «наличие кашля на десятые сутки» при легкой форме COVID-19

Группы сравнения	ЧИЛ	ЧИК	ОР (RR ± S) (ДИ 95%)	ОШ (OR ± S) (ДИ 95%)	χ^2	P
ВИФЕРОН® + СТ и СТ	0,17	0,14	1,21 ± 0,33 (0,63–2,33)	1,24 ± 0,39 (0,58–2,68)	0,15	0,70

Критерии оценки силы связи между фактором вмешательства и исходом

Наименование критерия	Значение критерия	Сила связи
Значение коэффициента Пирсона (C')	0,06	Несущественная

Анализ исхода «наличие катарального синдрома на десятые сутки». Неблагоприятный исход (сохранение катаральных явлений свыше десяти суток) наблюдался только у одного ребенка первой группы и пяти детей второй группы ($\chi^2 = 3,84$; $p = 0,05$, разность статистически достоверна) (табл. 7).

Значение ОШ 0,25 при ДИ 0,07–0,93 свидетельствует о снижении в четыре раза вероятности длительного катарального синдрома при использовании препарата ВИФЕРОН®. ДИ не включает 1,0, что указывает на достоверную прямую связь между фактором и изучаемым исходом при $p < 0,05$. ОР составил 0,27 ± 0,63 (ДИ 0,08–0,95), что ниже 1,0 и свидетельствует о низкой вероятности затяжного катарального синдрома при использовании препарата ВИФЕРОН®. Степень связи вмешательства с исходом средней силы (коэффициент Пирсона – 0,22).

Итак, абсолютные значения исхода «наличие катарального синдрома на десятые сутки» показывают преимущество схемы с применением препарата ВИФЕРОН® (число неблагоприятных исходов – 3,0% при лечении препаратом ВИФЕРОН®, 11,0% – при стандартной терапии). Различия в показателях статистически достоверны, что позволяет сделать вывод о более высокой эффективности схемы с применением препарата ВИФЕРОН®.

Анализ исхода «наличие кашля на десятые сутки». При анализе этого синдрома по абсолютным значениям преимущества той или иной схемы не выявлено. Кашель сохранялся у шести детей первой группы и пяти детей второй группы соответственно. Разность статистически недостоверна ($\chi^2 = 0,15$; $p = 0,70$) (табл. 8).

ОШ 1,24 ± 0,39 при ДИ 0,58–2,65 и ОР 1,21 ± 0,33 при ДИ 0,63–2,33 показывают, что вероятность со-



хранения кашля в основной группе выше, чем в группе сравнения. Иными словами, имеется прямая связь с вероятностью наступления исхода. Отсутствие связи исхода с вмешательством означает, что продол-

жительность кашля не зависит от схемы лечения. Анализ исхода «наличие физикальных симптомов на десятые сутки» при легкой форме COVID-19 сохранялись к десятому дню лечения у четырех детей, применяв-

ших ВИФЕРОН®, и двух пациентов, получавших СТ, – 11,0 и 6,0% соответственно. Преимущество той или иной схемы не выявлено, поскольку разность между показателями недостоверна ($\chi^2 = 1,03$; $p = 0,31$) (табл. 9).

ЧБНЛ составило 20,0, то есть только у каждого двадцатого больного по сравнению с группой со стандартным лечением будут наблюдаться физикальные симптомы, что говорит о равном влиянии схем терапии на данный исход. ОР 1,83 ± 0,49 при ДИ 0,71–4,77 свидетельствует о повышении риска сохранения физикальных симптомов в первой группе. ДИ включает 1,0, поэтому можно сделать вывод об отсутствии статистической значимости влияния фактора на частоту исхода независимо от величины показателя ОР ($p > 0,05$). Отсутствие связи между лечением препаратом ВИФЕРОН® и рассматриваемым исходом подтверждается значением коэффициента Пирсона ($C' = 0,09$; связь несущественная). Иными словами, наличие физикальных

Таблица 9. Ключевые показатели оценки сравнительной эффективности вмешательства в группах ВИФЕРОН® + СТ и СТ по исходу «наличие физикальных симптомов на десятые сутки» при легкой форме COVID-19

Группы сравнения	ЧИЛ	ЧИК	ОР (RR ± S) (ДИ 95%)	ОШ (OR ± S) (ДИ 95%)	χ^2	p
ВИФЕРОН® + СТ и СТ	0,11	0,06	1,83 ± 0,49 (0,71–4,77)	1,94 ± 0,53 (0,69–5,46)	1,03	0,31
Критерии оценки силы связи между фактором вмешательства и исходом						
Наименование критерия					Значение критерия	Сила связи
Значение коэффициента Пирсона (C')					0,09	Несущественная

Таблица 10. Ключевые показатели оценки сравнительной эффективности вмешательства в группах ВИФЕРОН® + СТ и СТ по исходу «наличие изменений общего анализа крови на десятые сутки» при легкой форме COVID-19

Группы сравнения	ЧИЛ	ЧИК	ОР (RR ± S) (ДИ 95%)	ОШ (OR ± S) (ДИ 95%)	χ^2	p
ВИФЕРОН® + СТ и СТ	0,03	0,14	0,21 ± 0,62 (0,06–0,72)	0,19 ± 0,65 (0,05–0,68)	6,43	0,01
Критерии оценки силы связи между фактором вмешательства и исходом						
Наименование критерия					Значение критерия	Сила связи
Значение коэффициента Пирсона (C')					0,27	Средняя

Таблица 11. Результаты системного многофакторного анализа эффективности базисной терапии и сочетанной терапии при COVID-19 легкой формы (1 – относительная разность параметров, 2 – весовой коэффициент)

Показатель	СТ		ВИФЕРОН® + СТ		χ^2 (по относительной разности параметров)	p (по относительной разности параметров)
	1	2	1	2		
ОКС на 10-й день от начала лечения	+0,31 ± 0,02	30,6	+0,09 ± 0,03	15,2	9,790	0,002
Процент снижения ОКС	-0,19 ± 0,06	15,1	-0,04 ± 0,01	5,8	9,389	0,003
Процент значительных улучшений	-0,85 ± 0,04	91,3	-0,45 ± 0,03	100,1	10,934	< 0,001
Процент улучшений	-0,60 ± 0,01	79,4	-0,53 ± 0,07	101,8	0,020	0,888
ЧИЛ по критерию «наличие синдрома интоксикации на 10-е сутки»	-0,63 ± 0,02	102,7	-0,49 ± 0,02	100,1	4,545	0,034
ЧИЛ по критерию «наличие катарального синдрома на 10-е сутки»	-0,57 ± 0,03	94,3	-0,53 ± 0,04	84,5	0,324	0,570
ЧИЛ по критерию «наличие кашля на 10-е сутки»	-0,29 ± 0,05	28,1	-0,3 ± 0,02	47,6	0,000	1,000
ЧИЛ по критерию «наличие изменений общего анализа крови на 10-е сутки»	-0,26 ± 0,04	19,5	-0,23 ± 0,06	33,9	13,684	< 0,001
МВ эффективности	-0,39		-0,31*		–	–

* p < 0,05 между группами.



симптомов на десятый день лечения не зависит от схемы терапии. Анализ исхода «наличие изменений общего анализа крови на десятые сутки». Изменения общего анализа крови сохранялись к десятому дню лечения у одного (3,0%) ребенка первой группы и пяти (14,0%) детей второй группы. Разность между показателями статистически достоверна ($\chi^2 = 6,43$; $p = 0,01$) (табл. 10).

ОШ $0,19 \pm 0,65$ при ДИ 0,05–0,68 позволяет предположить, что вероятность сохранения изменений со стороны общего анализа крови при лечении препаратом ВИФЕРОН® в пять раз ниже, чем в группе сравнения. То есть фактор применения препарата ВИФЕРОН® имеет обратную связь с вероятностью наступления исхода. Значения ДИ не содержат 1,0, поэтому можно сделать вывод о статистической значимости выявленной связи между фактором и исходом при $p < 0,05$.

ОР $0,21 \pm 0,62$ при ДИ 0,06–0,72 демонстрирует снижение вероятности исхода при воздействии препарата ВИФЕРОН® (обратная связь). ДИ не включает 1,0, поэтому можно сделать заключение о статистической значимости выявленной связи между применением препарата ВИФЕРОН® и исходом «наличие изменений общего анализа крови на десятые сутки» с вероятностью ошибки $p < 0,05$. Вывод подтверждается значением коэффициента Пирсона ($C = 0,27$; связь средней силы).

Таким образом, применение препарата ВИФЕРОН® в схеме лечения детей с легкой формой COVID-19 с высокой вероятностью (более чем в пять раз) способствовало нормализации общего анализа крови к десятому дню терапии.

Анализ исхода «элиминация вируса на 14-е сутки». Анализ данного исхода невозможен, поскольку в 100% случаев вирус элиминирован на 14-е сутки болезни. Данный исход не зависел от схемы терапии.

Результаты системного многофакторного анализа. Результаты системного многофакторного анализа показали меньшее отклоне-

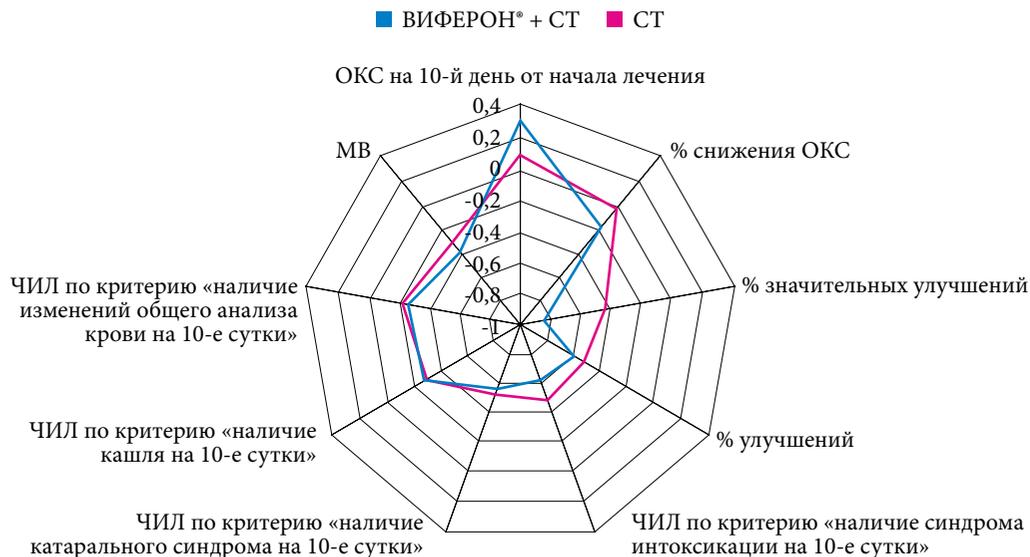


Рис. 2. Графическое изображение n-мерной модели эффективности различных схем терапии у детей раннего возраста по абсолютной разности

ние в группе ВИФЕРОН® + СТ: значение взвешенного среднего (МВ) -0,31 (табл. 11, рис. 2). Худший результат лечения зафиксирован в группе СТ (МВ -0,39).

При оценке эффективности применения препарата ВИФЕРОН® у детей с легкой формой COVID-19 наиболее информативными оказались ЧИЛ по критериям «наличие синдрома интоксикации» и «наличие катарального синдрома» на десятые сутки, которые имели высокие коэффициенты влияния. Данные выводы подтверждает n-мерная модель эффективности схем лечения детей с легкой формой COVID-19 (рис. 2).

Системный многофакторный анализ показал целесообразность применения препарата ВИФЕРОН® при легкой форме COVID-19. Отклонение от нормы интегрального показателя исхода в группе детей, получавших симптоматическую терапию, значимо выше, чем в первой группе: МВ 1,39 против +0,31.

В процессе лечения детей с легкой формой COVID-19 препаратом ВИФЕРОН® нежелательных явлений не зафиксировано.

Обсуждение

В настоящее время применение препаратов интерферона в клинической практике признано

мировым научным сообществом. Зарубежные и отечественные данные указывают на эффективность интерфероновых лекарственных средств при лечении различных острых респираторных вирусных инфекций, включая новую коронавирусную инфекцию COVID-19.

Результаты данного исследования подтвердили целесообразность применения препарата ВИФЕРОН® при легкой форме COVID-19 у детей.

В результате анализа динамики ОКС (первичный критерий эффективности) выявлено улучшение у большинства детей первой группы. Во второй группе снижение ОКС было меньше. Системный многофакторный анализ продемонстрировал, что отклонение от нормы интегрального показателя исхода значимо выше в группе детей, которые находились на симптоматической терапии, – МВ 1,39. В группе препарата ВИФЕРОН® этот показатель составил +0,31.

Анализ вторичных критериев эффективности подтвердил значимую эффективность препарата ВИФЕРОН® в отношении общего состояния детей, синдрома интоксикации, катаральных явлений, нормализации показателей общего анализа. *



Литература

1. *Coronaviridae Study Group of the International Committee on Taxonomy of Viruses.* The species severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: classifying 2019-nCoV and naming SARS-CoV-2 // *Nat. Microbiol.* 2020. Vol. 5. № 4. P. 536–544.
2. *Paules C.I., Marston H.D., Fauci A.S.* Coronavirus infections – more than just the common cold // *JAMA.* 2020. Vol. 323. № 8. P. 707–708.
3. *Ludvigsson J.F.* Systematic review of COVID-19 in children show milder cases and a better prognosis than adults // *Acta Paediatr.* 2020. Vol. 109. № 6. P. 1088–1095.
4. *Epidemiology Working Group for NCIP Epidemic Response, Chinese Center for Disease Control and Prevention.* The epidemiological characteristics of an outbreak of 2019 novel coronavirus diseases (COVID-19) in China // *Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi.* 2020. Vol. 41. № 2. P. 145–151.
5. *Chan J.F., Yuan S., Kok K.H. et al.* A familial cluster of pneumonia associated with the 2019 novel coronavirus indicating person-to-person transmission: a study of a family cluster // *Lancet.* 2020. Vol. 395. № 10223. P. 514–523.
6. *Shekerdemian L.S., Nabihah M.R., Katie K. et al.* Characteristics and outcomes of children with coronavirus disease 2019 (COVID-19) infection admitted to US and Canadian Pediatric Intensive Care Units // *JAMA Pediatr.* 2020. Vol. 174. № 9. P. 868–873.
7. *Калюжин О.В.* Острые респираторные вирусные инфекции: современные вызовы, противовирусный ответ, иммунопрофилактика и иммунотерапия. М.: МИА, 2014.
8. *Mordstein M., Neugebauer E., Ditt V. et al.* Lambda interferon renders epithelial cells of the respiratory and gastro-intestinal tracts resistant to viral infections // *J. Virol.* 2010. Vol. 84. № 11. P. 5670–5677.
9. *Тотолян А.А., Фрейдлин И.С.* Клетки иммунной системы. СПб.: Наука, 2000.
10. *Абатуров А.Е., Агафонова Е.А., Кривуша Е.Л., Никулина А.А.* Патогенез COVID-19 // *Здоровье ребенка.* 2020. Т. 15. № 2. С. 133–144.
11. *Lokugamage K.G., Hage A., de Vries M. et al.* SARS-CoV-2 is sensitive to type I interferon pretreatment // *bioRxiv.* 2020.
12. *Konno Y., Kimura I., Uriu K. et al.* SARS-CoV-2 ORF3b is a potent interferon antagonist whose activity is increased by a naturally occurring elongation variant // *Cell. Rep.* 2020. Vol. 32. № 12. P. 108185.
13. *Dalskov L., Møhlenberg M., Thyrssted J. et al.* SARS-CoV-2 evades immune detection in alveolar macrophages // *EMBO Rep.* 2020. Vol. 21. № 12. P. e51252.
14. *Vanderheiden A., Ralfs P., Chirkova T. et al.* Type I and type III IFN restrict SARS-CoV-2 infection of human airway epithelial cultures // *J. Virol.* 2020. Vol. 94. № 19. P. e00985-20.
15. *Channappanavar R., Fehr A.R., Zheng J. et al.* IFN-I response timing relative to virus replication determines MERS coronavirus infection outcomes // *J. Clin. Invest.* 2019. Vol. 129. № 9. P. 3625–3639.

Rational Etiological and Pathogenetic Interferon Therapy in Children with COVID-19 Infection

Ye.S. Gasilina, PhD, Prof.

Samara State Medical University

Treatment of children with COVID-19 is an urgent medical task. The use of interferon drugs as a reliable means of preventing and treating COVID-19 infection in children's patients today does not raise questions among clinicians in many countries: these drugs have proven to be reliable medicines in the fight against COVID-19. Children's age has a number of features: insufficient synthesis of interferon in younger age groups, the presence of 'early' interferon in newborns, which does not have pronounced antiviral properties, special drug dosages of drugs. In addition, the identified molecular and biological mechanisms of the SARS-CoV-2 virus to inhibit the synthesis of interferon in human cells, contribute to the search for adequate and rational ways to prevent and treat COVID-19. The use of exogenous interferon drugs for the prevention and treatment of new coronavirus infection among children is etiologically and pathogenetically justified. In the work was to study the therapeutic effectiveness of the regimen of recombinant interferon- α 2b with antioxidants, under the trade name VIFERON[®], in dosage form-rectal suppositories, as part of complex therapy in children aged 1 to 17 years, compared with the standard treatment regimen for mild coronavirus infection COVID-19. In addition, the safety and tolerability of the VIFERON[®] regimen was evaluated rectal suppositories, as part of complex therapy in children aged 1 to 15 years, compared with the standard scheme of therapy of mild COVID-19 coronavirus infection. The high efficiency and safety of the use of the recombinant interferon- α 2b drug with the antioxidants VIFERON[®] in a wide pediatric practice has been proven.

Key words: children, COVID-19, coronavirus, SARS-CoV-2, interferon alpha-2b, VIFERON, antioxidants, interferon inhibition, rectal suppositories

ВИФЕРОН®

Бережная защита от вирусов



VIFERON.SU

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



Разрешен детям с первых дней жизни и будущим мамам с 14 недели беременности¹



Входит в 40 стандартов оказания медицинской помощи Минздрава РФ³



Самый назначаемый препарат от ОРВИ для детей с первых дней жизни²



Производится в соответствии с международными стандартами GMP⁴

Реклама

Для медицинских работников и фармацевтов



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

1. Детям: ВИФЕРОН® Суппозитории/Гель – с рождения; ВИФЕРОН® Мазь – с 1 года
Беременным: ВИФЕРОН® Суппозитории – с 14 недели гестации,
ВИФЕРОН® Мазь/Гель – без ограничений
2. ВИФЕРОН® Суппозитории/Гель

2. Премия Russian Pharma Awards 2019
3. <http://www.rosminzdrav.ru>
4. Заключение Минпромторга России
GMP-0017-000451/20 от 16.01.2020