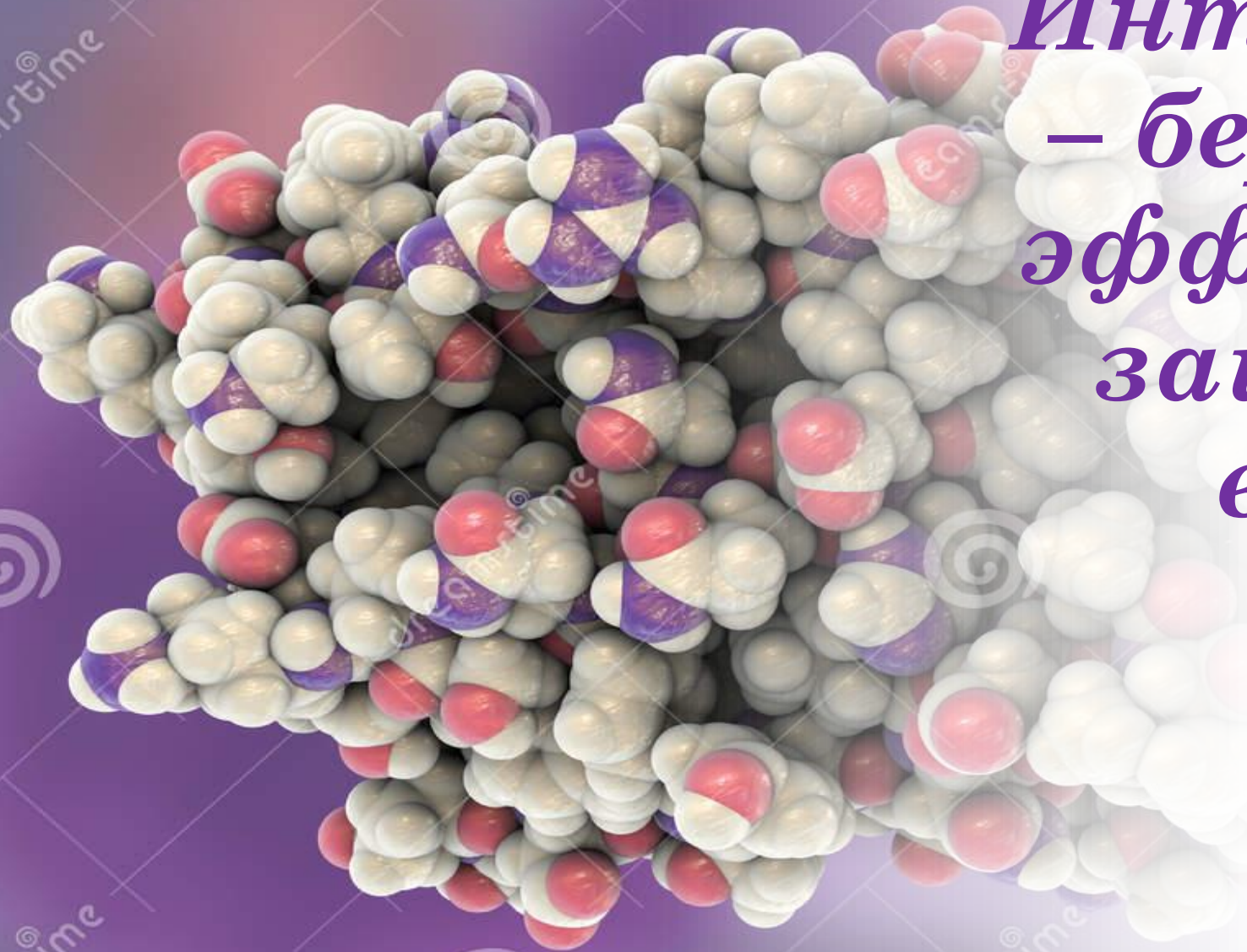




Интерфероны – бережная и эффективная защита от вирусов

Косенкова

*Тамара Васильевна
д.м.н., профессор*

*ФГБУ НМИЦ им. В.А.
Алмазова МЗ РФ
Санкт-Петербург*

Эпидемиология ОРИ

ОРИ по своему удельному весу в структуре инфекционной патологии прочно занимают одно из ведущих мест

ОРЗ- практически неконтролируемые заболевания:

- ✓ высокая гетерогенность возбудителей;
- ✓ изменчивость антигенной структуры циркулирующих вирусов (феномены антигенного шифта и дрейфа, характерные для ряда вирусов, например, вирусов гриппа А и В);
- ✓ высокая контагиозность, вирулентность;
- ✓ воздушно-капельный и контактный путь передачи инфекции;
- ✓ способность вирусов влиять на продукцию интерферонов (IFN);
- ✓ особенности иммунной системы ребенка в раннем возрасте;
- ✓ нестойкий и недлительный иммунитет к большинству возбудителей ОРИ (большое количество серотипов возбудителей ОРИ, отсутствие перекрёстного иммунитета, что способствует формированию рекуррентной патологии у детей, развитие транзиторных иммунодефицитных состояний и т.д.);



Возбудители ОРИ

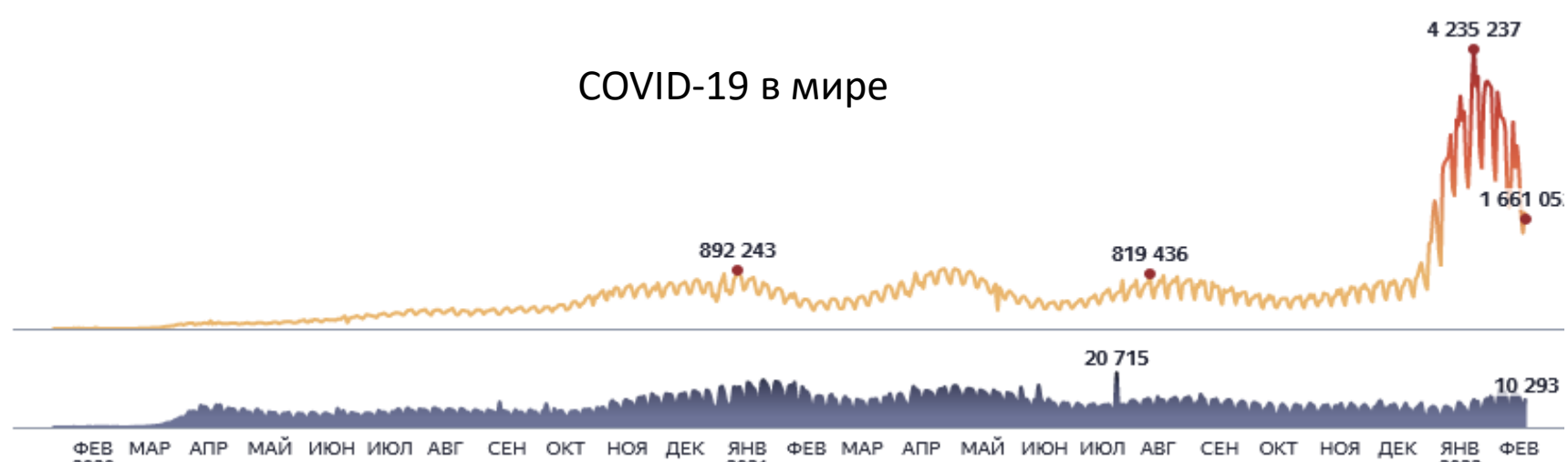


*Общая стратегия всех респираторных вирусов:
высокая вирулентность, патогенность, трансмиссивность и **эвазия**
(ускользание от факторов врожденного иммунитета)*



- Уже больше 2-х лет во всем мире, в том числе и в России, отмечается рост количества людей, заболевших новой коронавирусной инфекцией (COVID-19)

COVID-19 в мире

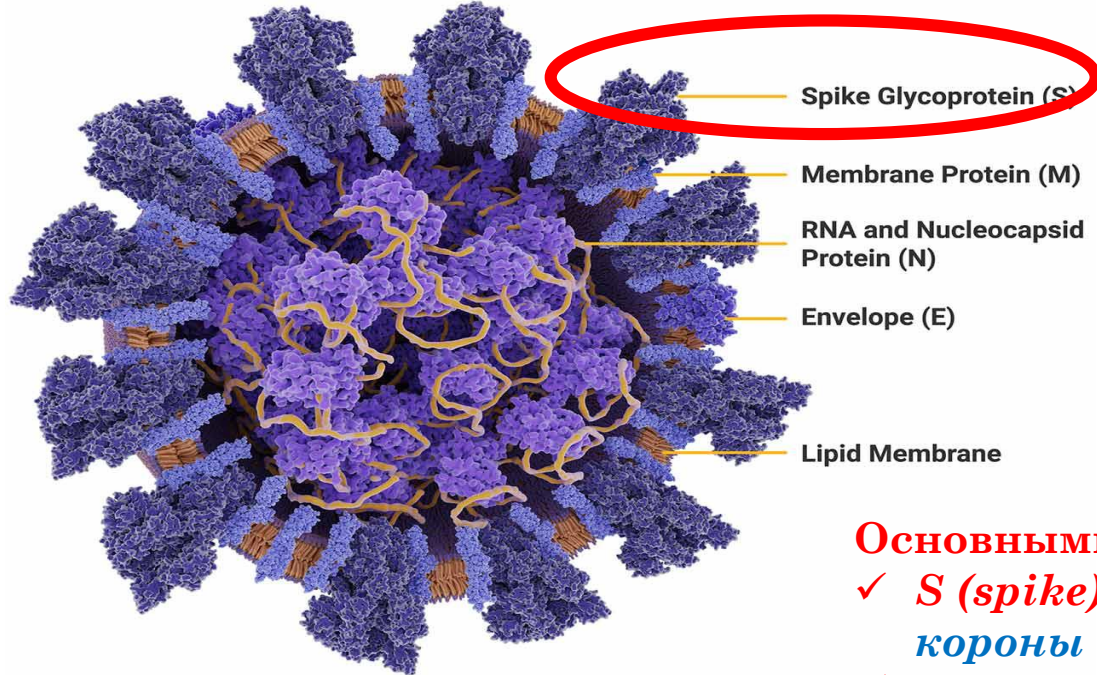


COVID-19 в России



COVID-19 в Санкт-Петербурге



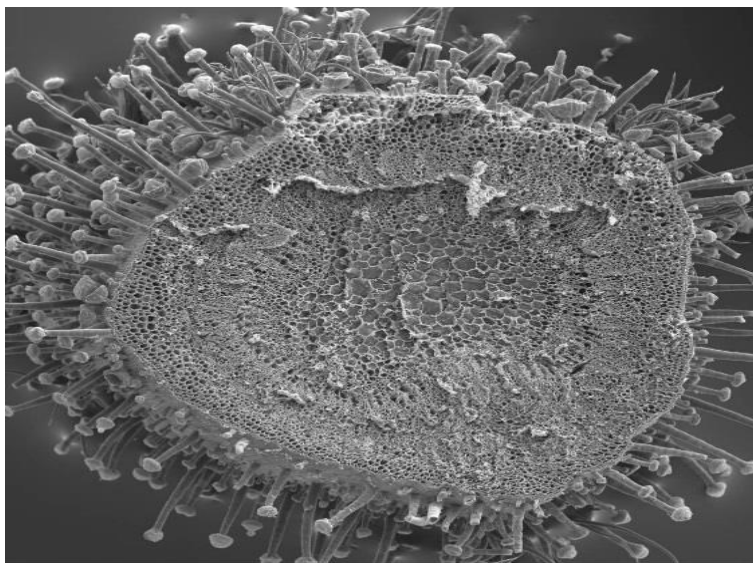


Строение вируса Sars-Cov-2

Коронавирусы содержат одноцепочечную положительно заряженную РНК и обладают одним из самых больших геномов среди всех РНК-вирусов

Основными структурными белками коронавирусов являются:

- ✓ ***S (spike)*** - придает вируону характерную форму солнечной короны
- ✓ ***E (envelope)*** - образует в клетке ионный канал, участвует в сборке вируса, опосредует экзоцитоз вирусных частиц
- ✓ ***M (membrane)*** - придает характерную кривизну мембране и обеспечивает ее стабильность.
- ✓ ***N (nucleocapsid)*** – нуклеокапсидный протеин, который кроме РНК включает большое количество молекул нуклеопротеина, выполняет функцию присоединения и сборки генома вирусной РНК, останавливает клеточный цикл в зараженной клетке хозяина в фазе G2 / M

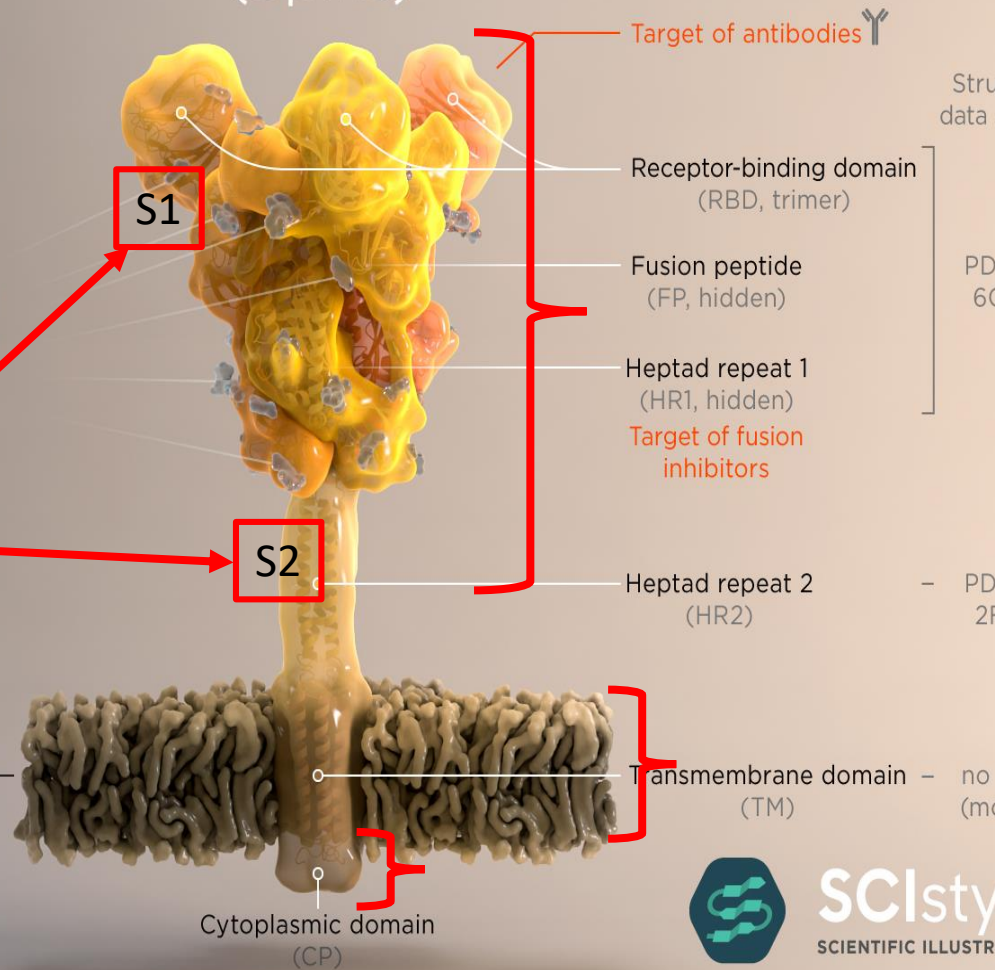
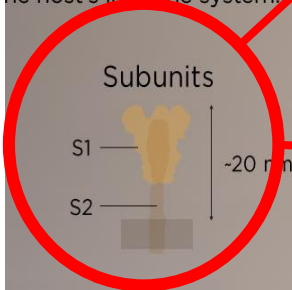


Будучи самым крупным поверхностным белком, SP определяет растворимость вирусных частиц и, как следствие, их контагиозность, а также выживаемость коронавирусов, т.к. обеспечивает присоединение и слияние с мембранами клетки-хозяина

Coronavirus S Protein (Spike)

The virus Sars-CoV-2 binds to human cells through its spike glycoprotein, a trimeric class I fusion protein, making this protein a key target for potential therapies and diagnostics.

A dense cover of attached sugar molecules (glycans) acts like a stealth shield to hide from the host's immune system.

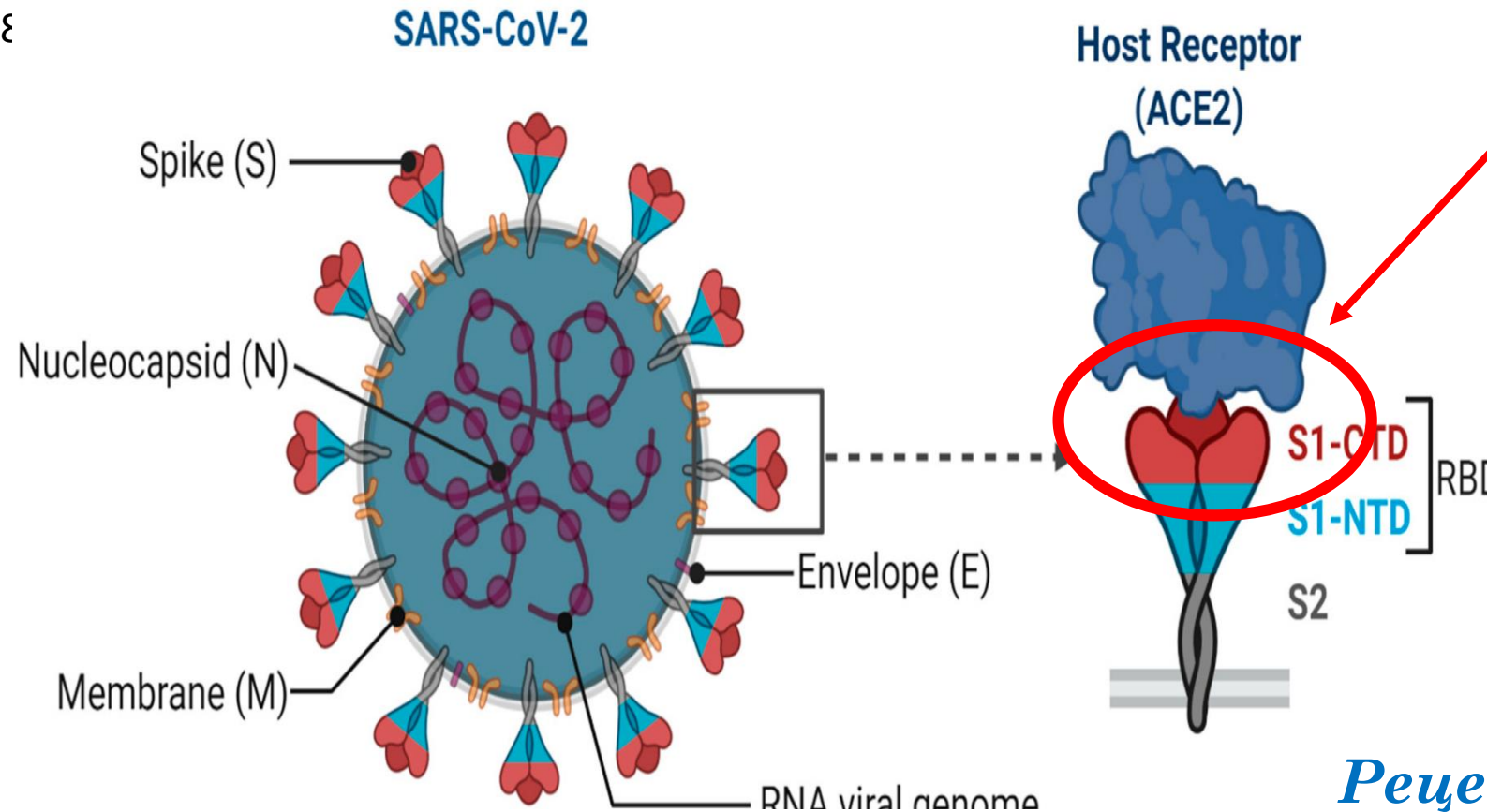


Spike protein – (SP)-
гликопротеин, состоящий из
1300 а.к. (размер 180–200 кДа)

- Эктодомен SP состоит из 2-х субъединиц:
- **S1 (рецептор-связывающей)**, которая содержит два независимых домена: N- (N-terminal domain - NTD) и C- терминальный домен (C-domain - CD) и обеспечивает взаимодействие с рецептором клетки-мишени
- **S2 (мембранно-связанная)** - обеспечивает слияние вируса с мембраной клетки хозяина

SP – является и местом прикрепления антител для нейтрализации вируса.

Следовательно, даже небольшие мутации в SP могут иметь большое значение для передачи вируса, эффективности работы системы иммунитета, а также выборе лекарственных препаратов для лечения COVID--19



CD SP представляет собой рецептор-связывающий домен (receptor-binding domain - RBD) вируса SARS-CoV-2, который распознает в качестве своего рецептора входа протеин **ACE2** - цинк-зависимую пептидазу ренин-ангиотензиновой системы

Рецептор-связывающий домен при взаимодействии с клеткой выбрасывает особый «клюв», которым эффективно «цепляется» за ACE2 рецептор.

Вирус SARS-CoV-2 в 4 раза быстрее проникает в клетку, чем SARS-CoV

Ulrich H., Pillat M. CD147 as a Target for COVID-19 Treatment: Suggested Effects of Azithromycin and Stem Cell Engagement. Stem Cell Rev Rep. 2020 Apr 20. doi: 10.1007/s12015-020-09976-7. Online ahead of print.

Успенская Ю. А., Комлева Ю. К., Горина Я. В. и др. Полифункциональность CD147 и новые возможности для диагностики и терапии // Сибирское медицинское обозрение. 2018;(4):22-30

Fabrizio Chiodo et al. // Novel ACE2-independent carbohydrate-binding of SARS-CoV-2 spike protein to host lectins and lung microbiota. // BioRxiv, May 14, 2020; DOI: 10.1101/2020.05.13.092478

Liu W., Li H. COVID-19: Attacks the 1-Beta Chain of Hemoglobin and Captures the Porphyrin to Inhibit Human Heme Metabolism. Chem Rxiv, Preprint <https://doi.org/10.26434/chemrxiv.11938173.v8>

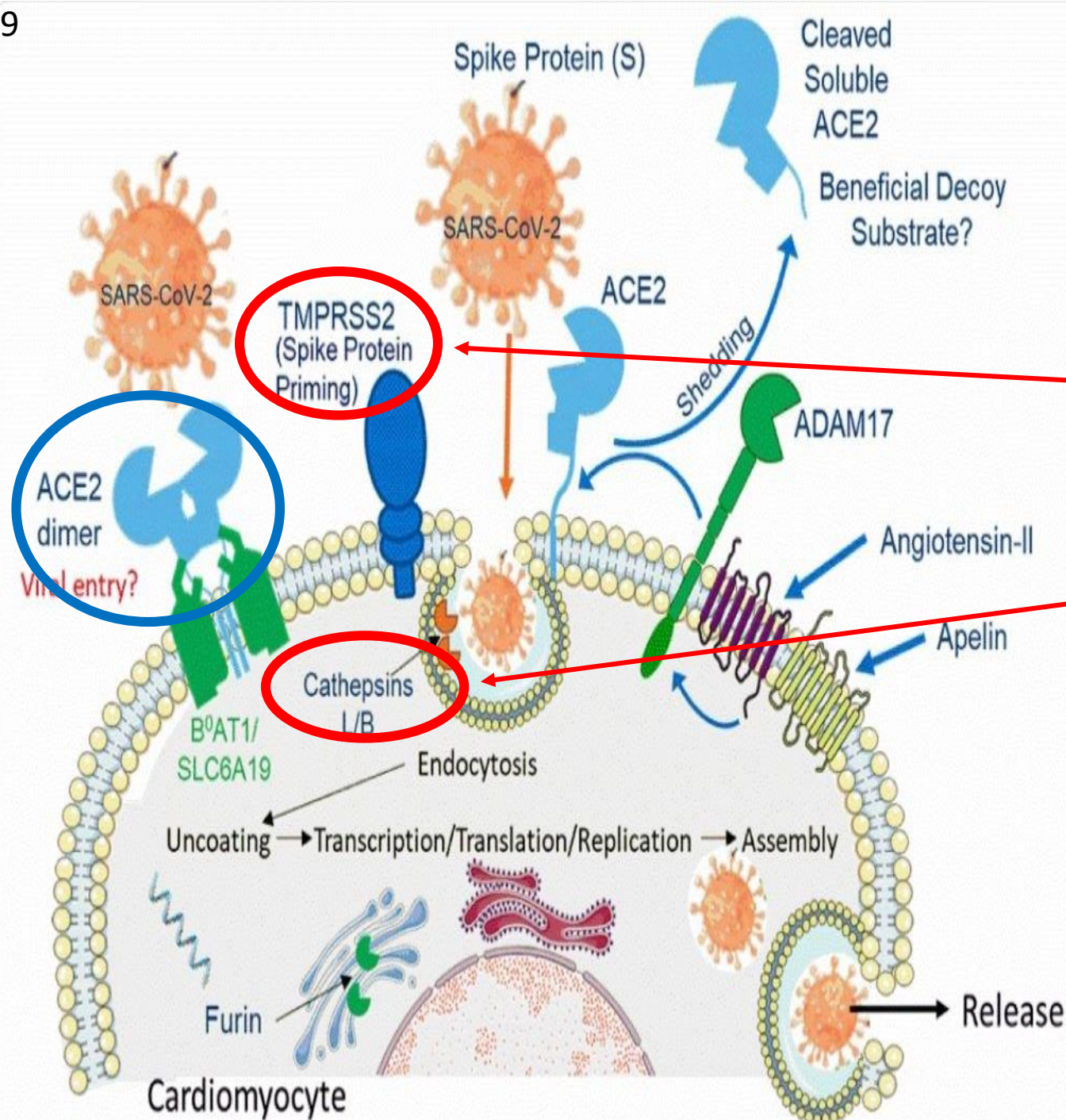
Fabrizio Chiodo et al. // Novel ACE2-independent carbohydrate-binding of SARS-CoV-2 spike protein to host lectins and lung microbiota. // BioRxiv, May 14, 2020; DOI: 10.1101/2020.05.13.092478

He-wei Jiang, Hai-nan Zhang, Qing-feng Meng, Jia Xie, Yang Li, Hong Chen, Yun-xiao Zheng, Xue-ning Wang, Huan Qi, Jing Zhang, Pei-Hui Wang, Ze-Guang Han

and Sheng-ce Tao. SARS-CoV-2 Orf9b suppresses type I interferon responses by targeting TOM70. Cellular & Molecular Immunology 2020 doi.org/10.1038/s41423-020-0514-8

Fabrizio Chiodo et al. // Novel ACE2-independent carbohydrate-binding of SARS-CoV-2 spike protein to host lectins and lung microbiota. // BioRxiv, May 14, 2020; DOI: 10.1101/2020.05.13.092478

Fabrizio Chiodo et al. // Novel ACE2-independent carbohydrate-binding of SARS-CoV-2 spike protein to host lectins and lung microbiota. // BioRxiv, May 14, 2020; DOI: 10.1101/2020.05.13.092478



Вирус SARS-CoV-2 использует рецептор ACE2 для связывания с клетками-мишенями хозяина в тот момент, когда данный рецептор находится в неактивном состоянии.

Для эффективного проникновения вируса в клетку вирусу необходимы:

- ✓ *трансмембранная сериновая протеаза 2 (transmembrane protease serine 2 - TMPRSS2), под действием которой происходит активация вирусного S-шипа, его расщепление;*
- ✓ *катепсин, усиливающий вирусную инвазию путем обеспечения проникновения вируса SARS-CoV-2 в клетку через образование эндосом;*
- ✓ *трипсин и др.*

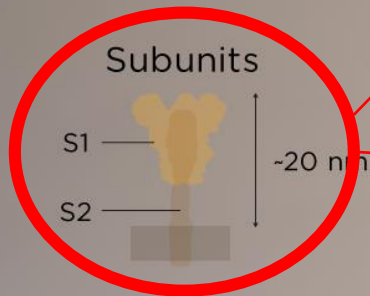
При этом одновременная экспрессия на клеточной поверхности ACE-2 и TMPRSS2 делает ткань максимально уязвимой для проникновения вируса в клетки.

Преимущественное использование вирусом SARS-CoV-2 TMPRSS2 и прямое проникновение вируса в клетку минуя механизм образования эндосом с участием катепсина и является объяснением неэффективности гидрохлорохина, который воздействует исключительно на катепсин-зависимый механизм проникновения вируса

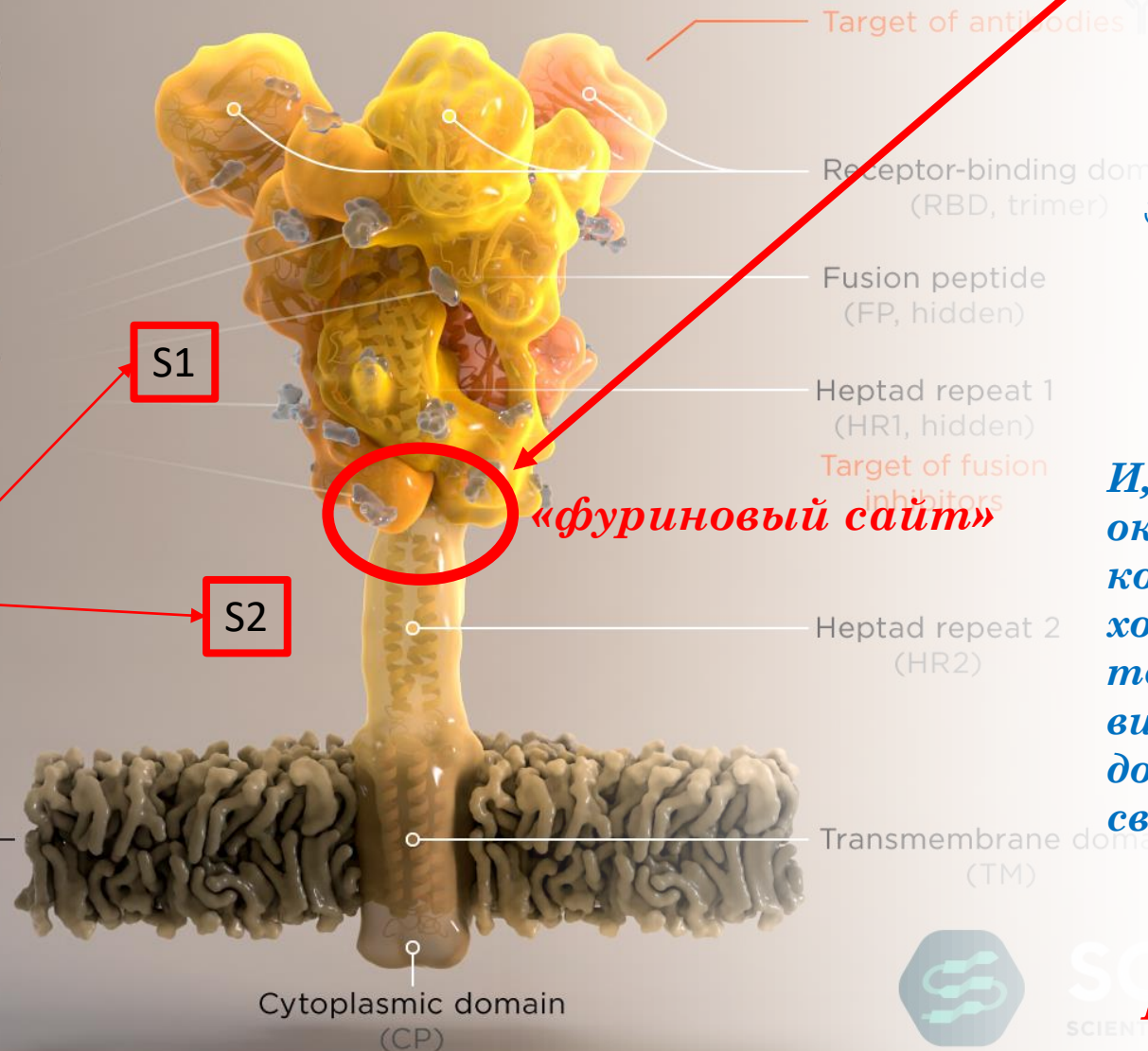
Coronavirus S Protein (Spike)

The virus Sars-CoV-2 binds to human cells through its spike glycoprotein, a trimeric class I fusion protein, making this protein a key target for potential therapies and diagnostics.

A dense cover of attached sugar molecules (glycans) acts like a stealth shield to hide from the host's immune system.



Viral membrane
(lipid bilayer)



В месте соединения S1 и S2 субъединиц SP есть зона – «фуринный сайт», который расщепляется фурином - протеазой клетки-хозяина, содержащейся в лизосомах.

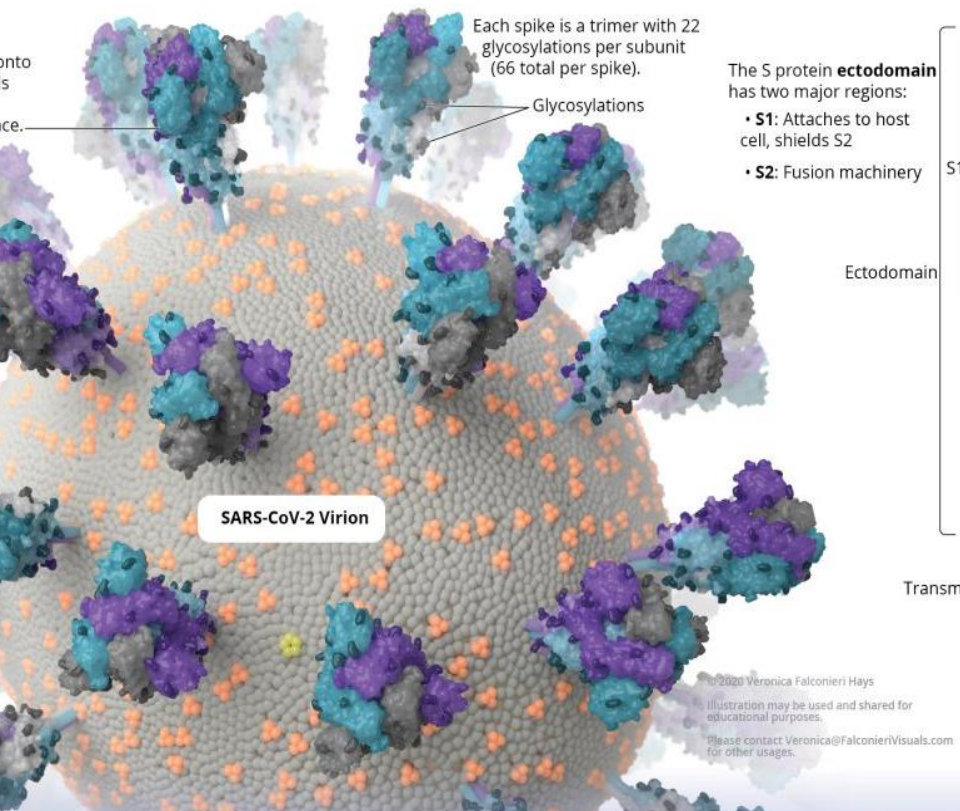
Это значительно упрощает взаимодействие с SP с TMPRSS2 и увеличивает проникновение вируса в клетку.

И, если для вируса SARS, выявлено около 10% вирусных частиц, которые на выходе из клетки хозяина были связаны с фурином, то у вируса SARS-CoV-2 - до 50% вирионов альфа-разновидности и до 90% дельта-вируса были связаны с фурином.

Это объясняет более агрессивное распространение дельта варианта.

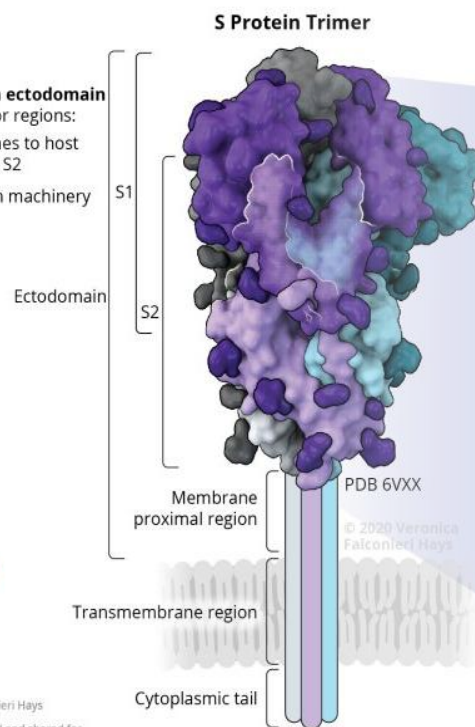


11 fusion processing
function, the spike is the target of neutralizing antibodies,
design.

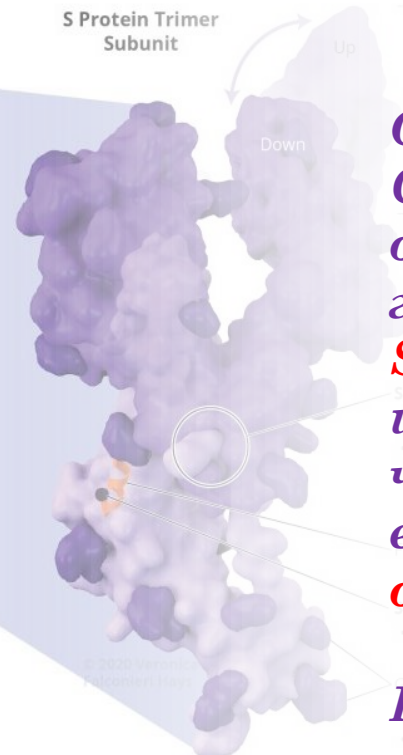


The S protein **ectodomain** has two major regions:

- **S1**: Attaches to host cell, shields S2
- **S2**: Fusion machinery



S Protein Trimer Subunit

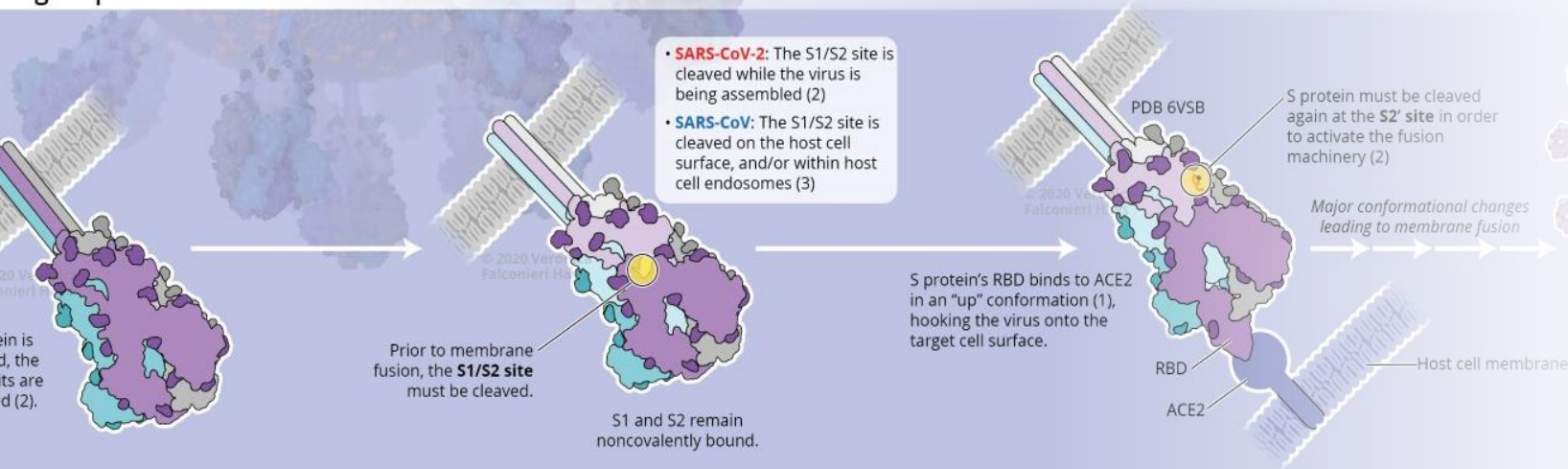


Особенностью вируса Sars-Cov-2 является наличие очень большого количества гликанов на поверхности **SP**, маскирующих его от иммунной системы человека и позволяющих вирусу **избежать иммунного ответа организма хозяина.**

Поэтому на первом этапе заболевания вирус остается «невидим для иммунной системы».

В дальнейшем, когда вирус уже размножился, иммунный ответ может развиться даже избыточно, что, лежит в основе тяжелого течения заболевания.

ing Required for Fusion



Особенности нового штамма вируса SARS-CoV-2 – «Омикрон»

Вирусы мутируют, чтобы эффективнее проникать в живые организмы и размножаться в их клетках.

Мутации - это изменения в генетическом материале, часто влияющие на такие свойства вирусов как заразность, устойчивость к вакцинам, тяжесть заболевания, клинические симптомы и т.д.

Новый штамм B.1.1.529 - «Омикрон», выявленный в ноябре 2021 года (Ботсвана) – **беспрецедентен**, т.к. множественные мутации (**35 мутаций в SP**, половина из которых расположены в рецептор-связывающем домене, **8** - в N-концевом домене - оба являются иммунодоминантными мишенями для нейтрализующих антител, вырабатываемых вакцинами против COVID-19; **10 мутаций расположено в области, контактирующей с рецептором ACE2**, что дает очень высокое сродство к рецептору ACE2 эпителиальных клеток человека и позволяет вирусу легко проникать в клетки.

Это определяет наивысшую заразность среди всех вариантов SARS-CoV-2.

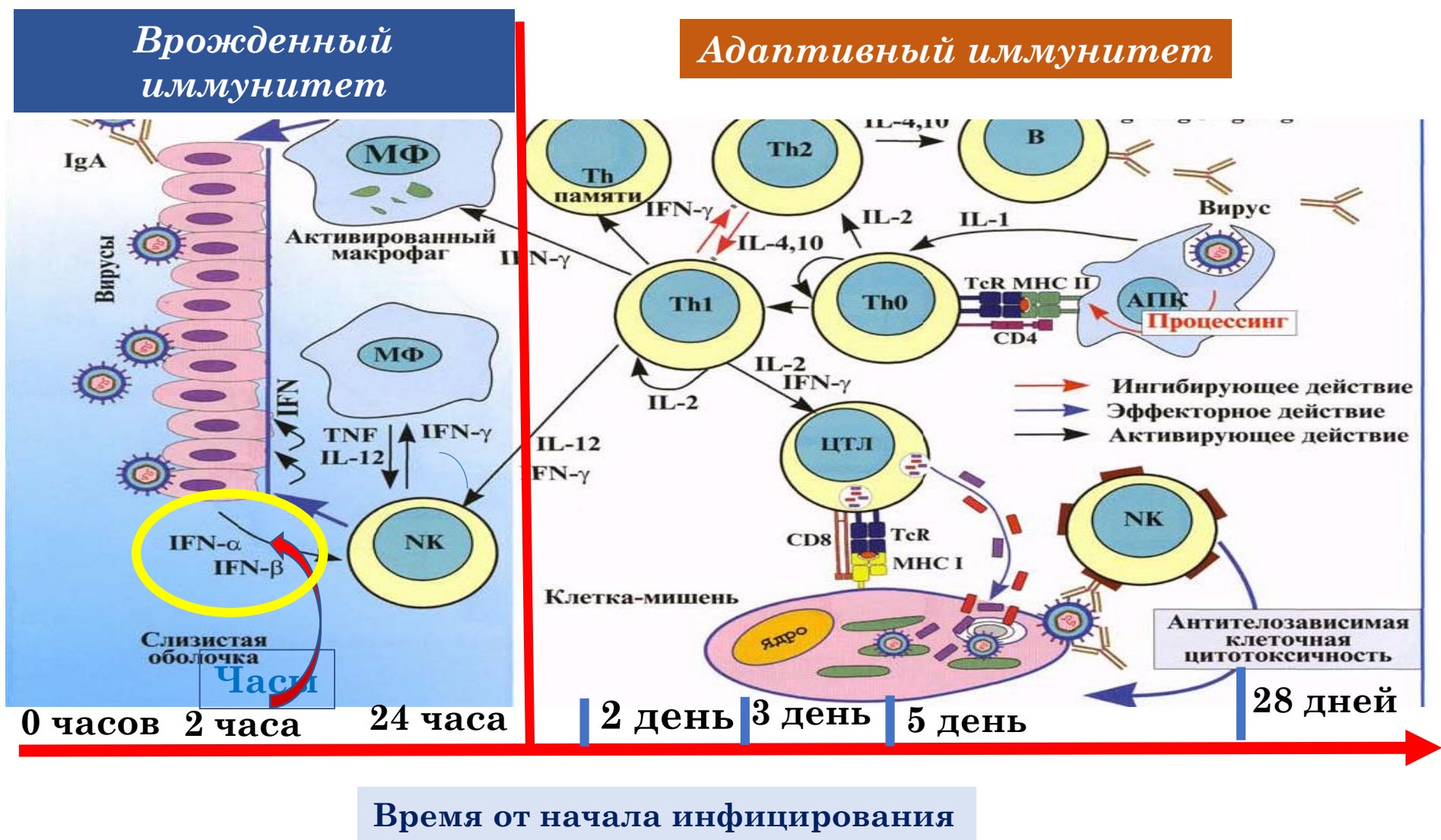


Благодаря мутациям штамм B.1.1.529:

- ✓ легко распознает клетки-мишени;
- ✓ обладает высокой заразностью и трансмиссивностью;
- ✓ способен избегать факторы гуморального иммунитета (антител, блокирующих вирус) – **менее чувствителен к защитным антителам переболевших и привитых;**
- ✓ способен ускользать от факторов врожденного иммунитета – системы интерферонов;
- ✓ способен избегать иммунных реакций организма, обеспечиваемых Т-клеточным иммунитетом

*Роль интерферонов в защите клеток
от возбудителей вирусных и
бактериальных инфекций*

Что
обеспечивает
защиту
нашего
организма от
возбудителей
ОРИ?



Интерфероны (IFN) – гликопротеиды (низкомолекулярные белки), синтезируемые практически всеми клетками нашего организма в процессе защитной реакции в ответ на вторжение чужеродных агентов – вирусов, бактерий, (открыты А. Айзексом и Д. Линденманном в середине XX века) – **основные факторы защиты от вирусов**

Интерфероны делятся на 3 типа

I тип

включает **IFN-α** (13 различных подтипов - α1, -α2, -α4, -α5, -α6, -α7, -α8, -α10, -α13, -α14, -α16, -α17 и -α21 - гликопротеин, 19–26 кДа, 156–166 или 172 аминокислоты; **IFN-β** – гликопротеин, 20 кДа, 166 аминокислот; **IFN-δ, IFN-ε, IFN-αω, IFN-κ, IFN-H-τ, IFN-ω, IFN-ν и IFN-ζ**

Основными индукторами являются вирусы (RNA-геномные (двуспиральная - dsRNA и односпиральная - ssRNA) и DNA-геномные, а также LPS бактерий

II тип

представлен только – **IFN-γ**, имеющим два подтипа (γ-1α и γ-2α), массой 20-25 кДа

Синтезируются NK, DC, CD4, CD8 CTL, макрофагами и В-клетками при взаимодействии их с митогенами и/или аллергенами

III тип

представлен **IFN-λ** (λ1, -λ2, -λ3, -λ4), которые известны как IL-29, IL-28A и IL-28B.

Эпителиальные, DC, особенно PDC, моноциты/макрофаги

Наиболее выраженными противовирусными свойствами обладают IFN I и III типа

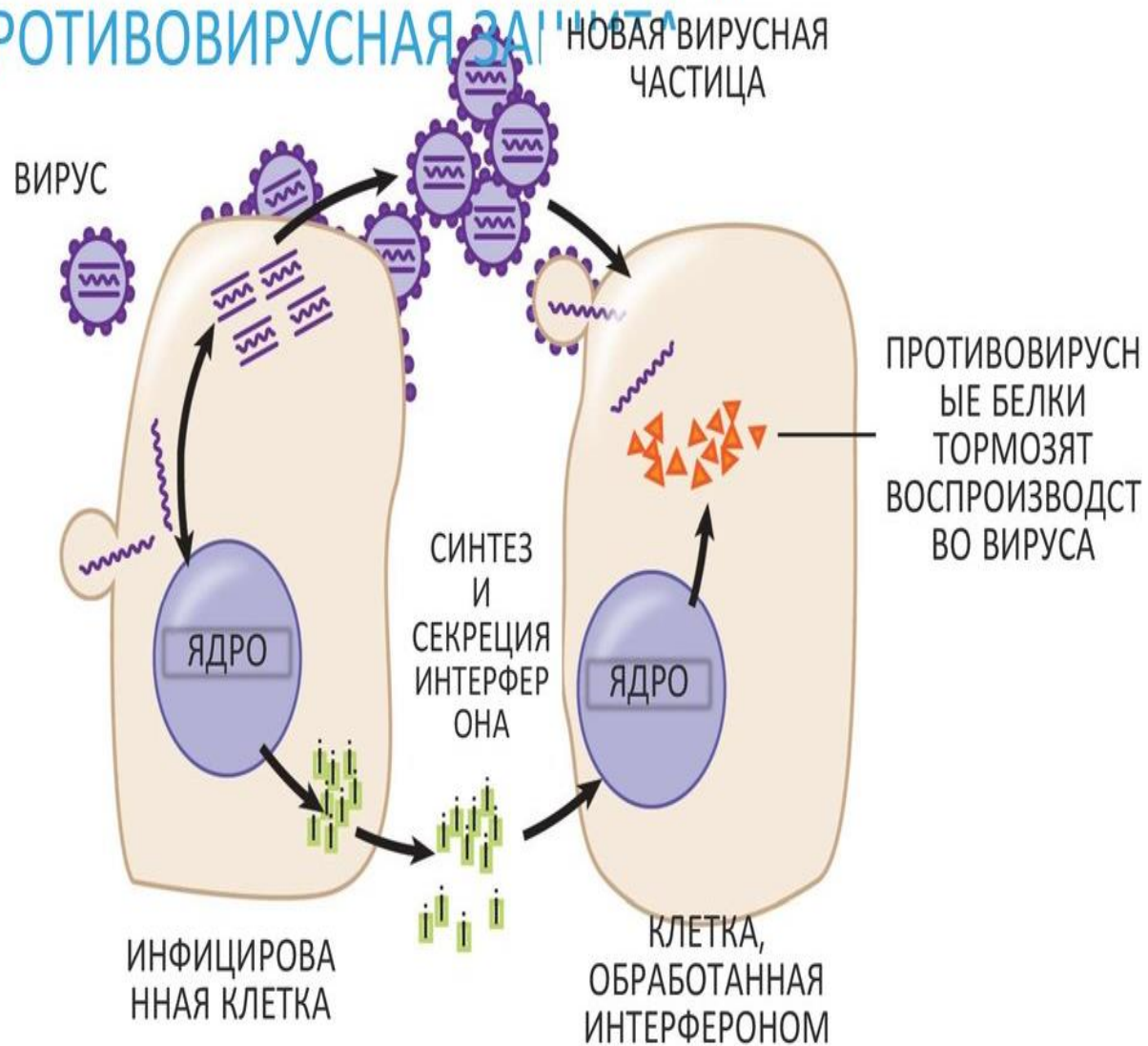
1. Ank N., West H., Paludan S.R. IFN-I: novel antiviral cytokines. J. Interferon. Cytokine Res. 2006; 26:373-379.

2. Schroder K., Hertzog P.J., Ravasi T., Hume D.A. Interferon-γ: an overview of signals, mechanisms and functions. J. Leukocyte Biol. 2004; 75:163-189.

3. Takaoka A., Yanai H. Interferon signalling network in innate defence. Cell Microbiol. 2006; 8: 907-922

4. Hermant P., Michiels T. Interferon-λ in the Context of Viral Infections: Production, Response and Therapeutic Implications. J. Innate. Immun. 2014;6(5):563-74

ИНТЕРФЕРОНЫ – ВРОЖДЕННАЯ ПРОТИВОВИРУСНАЯ ЗАЩИТА



- ✓ *IFN I типа относятся к видов- и тканеспецифическим цитокинам*
- ✓ *действуют на всех этапах репродукции вирусов*
- ✓ *обладают антивирусной активностью в отношении большинства ДНК\РНК-содержащих вирусов*
- ✓ *действуют на вирусы независимо от таксономического профиля*
- ✓ *выраженность интерферонового ответа прямо пропорциональна заражающей дозе*

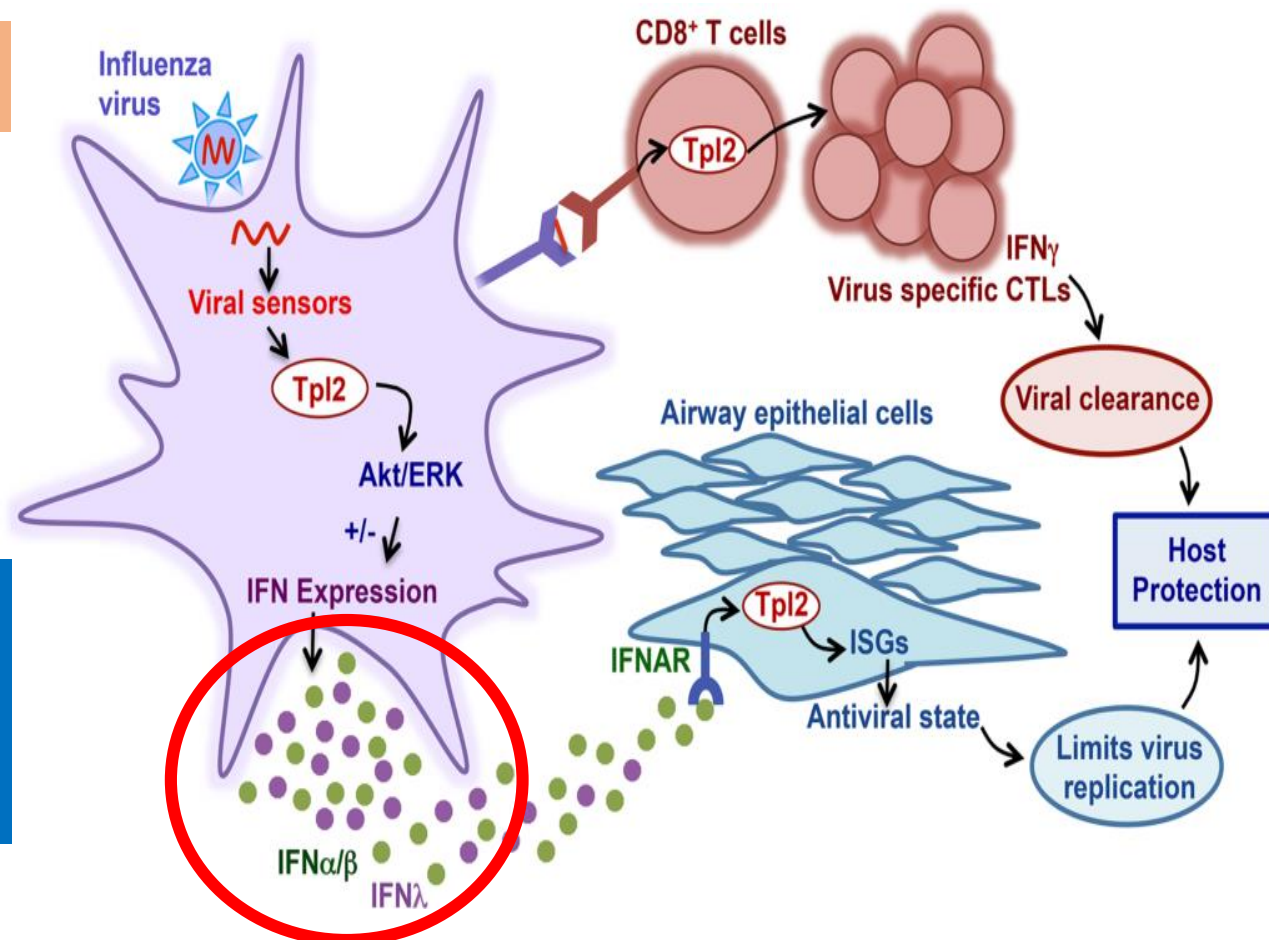
¹⁷ Индукция синтеза IFN на ранней стадии инфекции имеет важное значение для **ограничения распространения** вирусов

Процесс синтеза IFN-а начинается **через 30–40 минут**, достигает максимума в течение двух часов после попадания вирусов на слизистую оболочку и сохраняет свой эффект **два-три дня** после первого включения

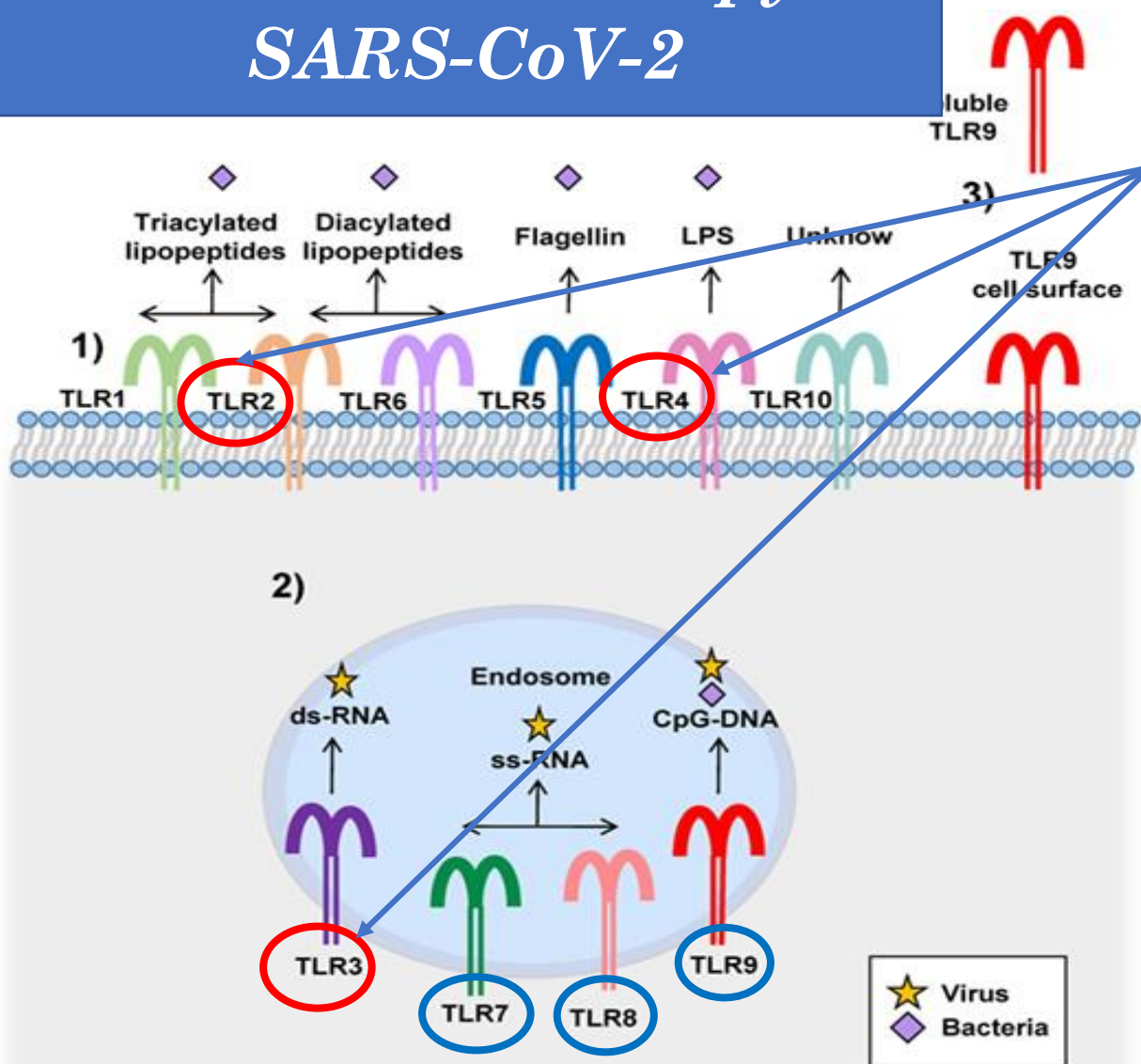
Депо IFN в организме нет!!!

IFN синтезируются в организме постоянно, но в небольших количествах (≤ 4 МЕ/мл, 1 международная единица – МЕ – это количество интерферона, защищающее культуру клеток от 1 ЦПД50 вируса), однако такая концентрация вполне достаточна для проявления биологического эффекта

NB!!! Активность IFN в организме строго регламентирована механизмами быстрого эндоцитоза интерфероновых рецепторов с последующей их лизосомальной деградацией



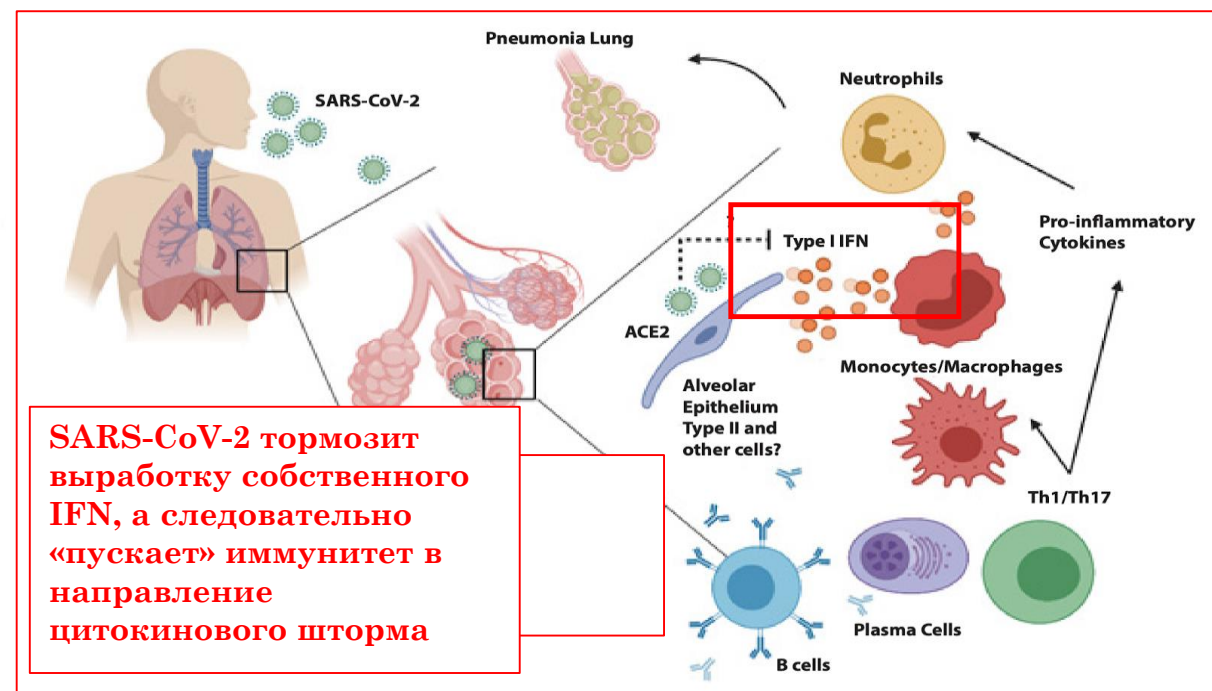
Распознавание вируса SARS-CoV-2



Такой тип агрессии типичен для персистирующих вирусов (ВИЧ, SARS-CoV2) и мешает нормальному иммунному ответу

В отличие от других вирусов, в распознавании SARS-CoV-2 участвуют **TLR 2, 3, 4**, которые инициируют в зараженной вирусами клетке продукцию в основном многочисленных провоспалительных цитокинов (про-IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-21, TNF- β и др.), а также активацию инфламмасом, а, поражая альвеолоциты II типа, вирус SARS-CoV-2 запускает еще и секрецию IL-2, IL-7, IL-10, G-CSF, TNF α и т.д., в меньшей степени - TNF и IL-6 и совсем минимально - IFN α/β .

Для COVID-19 характерна очень низкая концентрация интерферонов в крови



SARS-CoV-2 тормозит выработку собственного IFN, а следовательно «пускает» иммунитет в направлении цитокинового шторма

Эффекты интерферонов на ранней стадии вирусной инфекции



Эффекты интерферонов на второй или поздней стадии вирусной инфекции

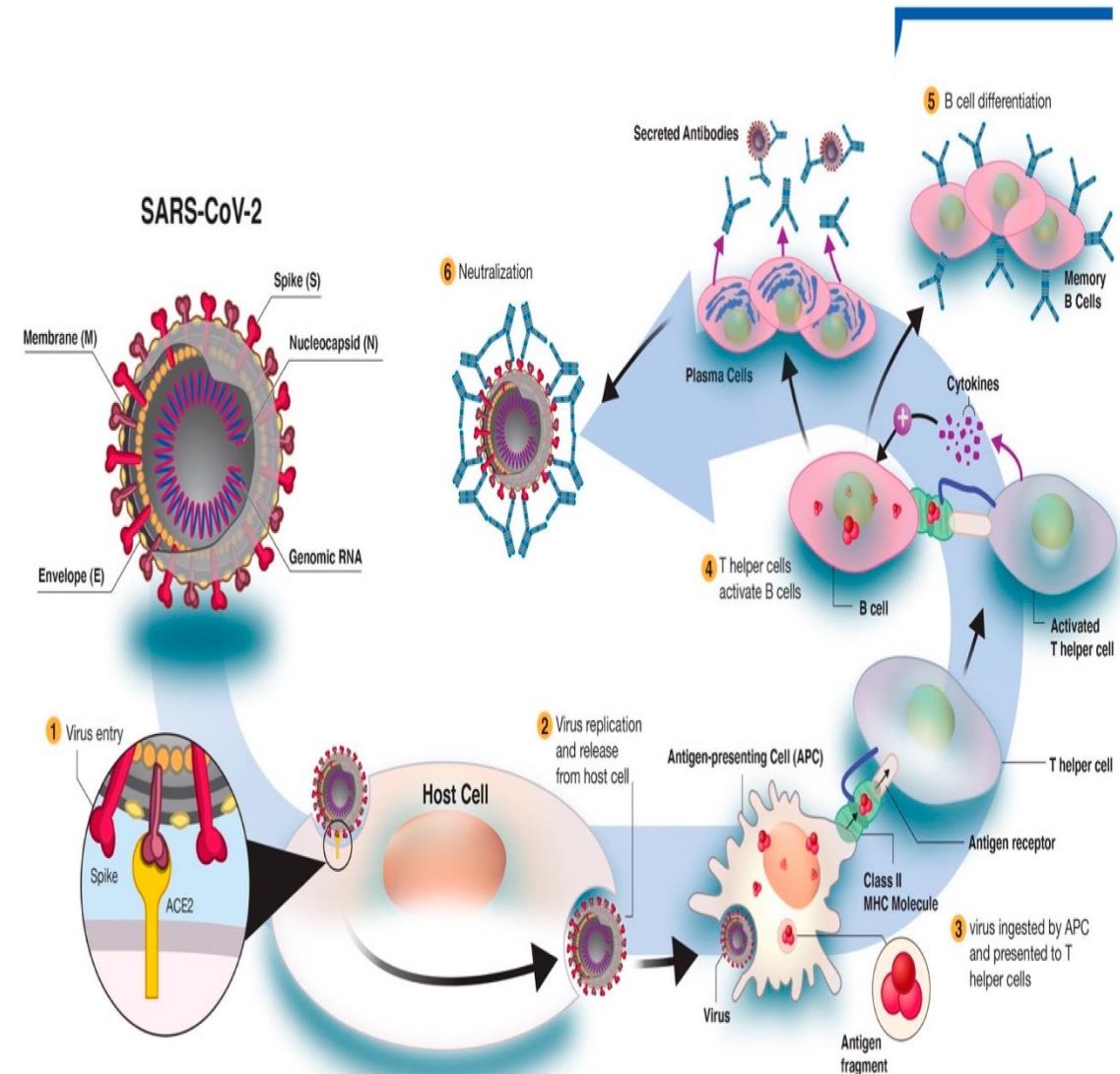
При массивности вирусной инвазии, недостаточной активности или дефектности системы иммунитета, наличии выраженных механизмов эвазии (ускользания) вирусов от факторов врожденного иммунитета, наличии тяжелой сопутствующей патологии у пациента и др.

Продукция каскада «ранних цитокинов» (IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-21, TNF- β и др.), а также активация инфламмасом

Активация CD4⁺ CD8⁺ T-лимфоцитов

Развитие специфического T- и B-клеточного ответа

Клинические симптомы острого респираторного заболевания



Ershov F.I., Narovlyansky A.N. Theoretical and applied aspects of the interferon system: to the 60th anniversary of the discovery of interferons. *Voprosy Virusologii (Problems of Virology, Russian journal)*. 2018; 63(1): 10-18. (In Russ.). DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0507-4088-2018-63-1-10-18>

Ершов Ф.И., Наровлянский А.Н. Теоретические и прикладные аспекты системы интерферонов: к 60-летию открытия интерферонов. *Вопросы вирусологии*. 2018; 63(1): 10-18. DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0507-4088-2018-63-1-10-18>
<https://trends.rbc.ru/trends/social/61a627259a794705793e4e84>

IFN начинают определяться в тканях плода на 10-11-ой неделе гестации и сохраняются на протяжении всей беременности на достаточно высоком уровне



- С 10–22-й недели IFN-а уже можно найти во всех органах и тканях плода, а также в СТБ ворсин плаценты, амниотической жидкости и крови роженицы, что свидетельствует о повышенной его продукции фетоплацентарным комплексом и непосредственном участии в эмбрио- и фетогенезе и осуществлении первой линии противовирусной защиты.

Эти IFN-а называют «ранними»:

- ✓ они более гидрофобны,
- ✓ характеризуются снижением противовирусного, антипролиферативного и иммуномодулирующего действия,
- ✓ их метаболизм происходит в почках, а поздних - в печени, что свидетельствует об их структурном различии.

- Уровень «ранних» IFN-а особенно высок у глубоко недоношенных детей, а в поздне-фетальном периоде их уровень падает
- «Ранний» IFN-у на протяжении всей беременности определяется в следовых количествах и его функция – поддержание иммунной супрессии плода.
- У новорожденных лейкоциты способны к усиленной продукции IFN- α/β и IFN- γ .

Способность отвечать на индуцирующий стимул продукцией IFN-а и IFN- γ подавляется под действием ВПГ, ВПЧ и ЦМВ, особенно у недоношенных новорожденных с ВУИ

Шамшиева О. В., Полеско И.В. Лечение интерферонами детей с внутриутробными инфекциями. Детские инфекции. 2014; 2:43-47. <https://doi.org/10.22627/2072-8367.2014-13-2-43-47>

Каграманова Ж.А., Ланицакова П.Е., Малиновская В.В., Свистунов А.А., Выжлова Е.Н., Парамонова Н.Б. Клинико-морфологический и ультразвуковой мониторинг неразвивающейся беременности. Обоснование персонализированного лечения. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2019; 18(3): 35–45. DOI: 10.20953/1726-1678-2019-3-35-45

Бочарова И.И., Аксенов А.Н., Башакин Н.Ф., Ткаченко М.В., Лебедева Е.А., Вотин Ю.Б. Итоги и перспективы научных исследований по проблеме внутриутробных инфекций новорожденных. Российский вестник акушера-гинеколога. 2007; 7(5):60-63.

Антонов А.Г., Байбарина Е.Н., Балашова Е.Н., Дегтярев Д.Н., Зубков В.В., Иванов Д.О., Ионов О.В., Карлова А.Л., Киртбая А.Р., Крохина К.Н., Крючко Д.С., Ленишкина А.А., Ли А.Г., Малюткина Л.В., Мебелова И.И., Никитина И.В., Петренко Ю.В., Рындин А.Ю., Рюмина И.И., Романенко В.А. Врожденная пневмония (клинические рекомендации). Неонатология: новости, мнения, обучение. 2017; 4: 133–148.

Кушнарева М.В., Виноградова Т.В., Кешисиян Е.С., Парфенов В.В., Кольцов В.Д., Брагина Г.С. и др. Особенности иммунного статуса и системы интерферонов у детей раннего возраста. Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2016; 61(3): 12-21

Levy D.E., Marié L.J., Durbin J.E. Induction and function of type I and III interferon in response to viral infection. Curr. Opin. Virol. 2011; 1(6):476–486.

Robert B. Couch, Robert L. Atmar, Thomas R. Cate, John M. Quarles, Wendy A. Keitel, Nancy H. Arden et al. Contrasting Effects of Type I Interferon as a Mucosal Adjuvant for Influenza Vaccine in Mice and Humans. Vaccine. 2009;27(39):344–348.

Милованов А.П., Фокина Т.В. Определяющее значение конституциональных интерферонов в онтогенезе человека и животных. Архив патологии, 2018, 80(1): 68-72 Журнал: Архив патологии. 2018;80(6): 68-72 DOI [10.17116/20188006168](https://doi.org/10.17116/20188006168)

Калужин О.В. Острые респираторные вирусные инфекции: современные вызовы, новый взгляд на место индукторов интерферонов в профилактике и терапии. Лечащий врач. 2013; 9:1-6



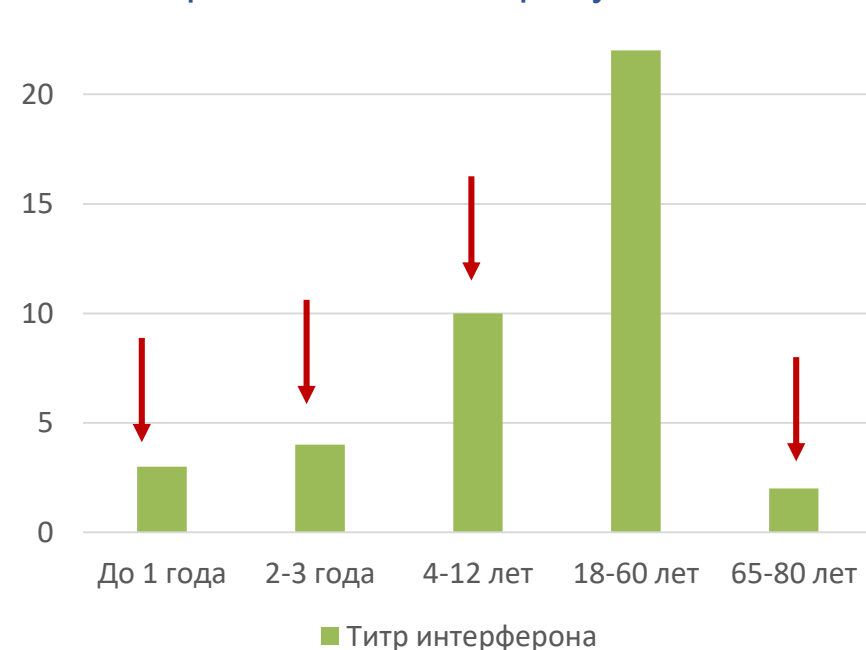
У детей в возрасте от 1 месяца до 1 года способность к продукции IFN клетками периферической крови снижена **в 9 раз**, а у детей в возрасте от 1 года до 3-х лет - **в 6 раз** по сравнению со взрослыми пациентами

Несмотря на низкую экспрессию ACE2 рецептора в эпителиальных клетках верхних дыхательных путей у детей, **снижение активности системы интерферонов, особенно в раннем возрасте в сочетании с высоким сродством штамма «Омикрон» к ACE рецептору**, облегчающим его проникновение в клетку, в январе-феврале 2022 года значительно повысилась заболеваемость COVID-19 в детской популяции



При повторных (рекуррентных) ОРЗ, перенесенной тяжелой вирусной инфекции, у детей раннего возраста возможно развитие **функциональной дефектности системы интерферонов** – ее истощение, **транзиторная иммуносупрессия**, что может стать причиной присоединения бактериальной инфекции, формирования осложнений, повторного заражения вирусами

Возраст влияет на продукцию IFN



***Интерфероны как
лекарственные препараты
при ОРВИ***



Классификация IFN как лекарственных препаратов

Лейкоцитарный IFN

получают из крови доноров. В него входят все виды IFN и другие БАВ.

Лимфобластоидный IFN

получают не от человека-донора, а из культуры лимфобластных клеток, которые также обрабатывают веществами, стимулирующими иммунный ответ. Такие препараты содержат определенное соотношение различных видов IFN и не так часто вызывают побочные эффекты (IFN - альфа-n1).

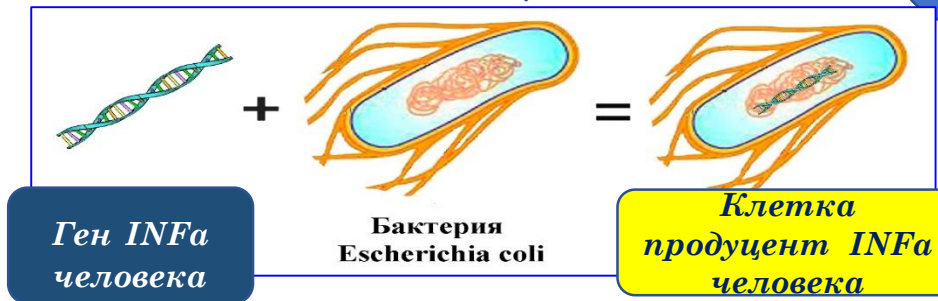
Рекомбинантные IFN

препараты получают из культуры клеток бактерий или грибов, в которые специально внедрили участок человеческого гена (IFN - $\alpha 2a$, IFN - $\alpha 2b$)

Пегилированные, или ПЭГ- IFN

рекомбинантные белковые молекулы, соединенные с полиэтиленгликолем. Такое соединение увеличило срок действия интерферона в организме (пег- IFN - $\alpha 2a$, пег- IFN - $\alpha 2b$)

Оптимальной лекарственной формой для применения IFN у детей являются **суппозитории** - **системная не инъекционная форма** – обеспечивает возможность использования относительно **низких доз IFN** и не оказывает типичных для инъекционно вводимых препаратов IFN нежелательных лекарственных реакций



Рекомбинантные IFN безопасны с точки зрения заражения заболеваниями, передающимися через кровь, в них полностью отсутствуют вирусы-контаминанты, а также более высокая степень очистки.

Обоснование выбора препарата рекомбинантного интерферона (суппозитории)

- ✓ Основным фактором проницаемости через слизистые является величина молекулярной массы лекарственного вещества, т.к. эндотелий сосудов пропускают молекулы с массой **до 30 кД**.
- ✓ Проведены многочисленные исследования по изучению всасывания IFN в прямой кишке, которые доказали, что IFN полностью всасываются в ампуле прямой кишки и быстро проникают в кровоток. Скорость их всасывания и попадания в кровеносное русло сопоставима со скоростью парентерального (в/м), а также введения лекарственного вещества в ротовую полость (под язык).
- ✓ При этом при ректальном введении лекарственное вещество сразу проникает в кровеносное русло, минуя воротную вену и печень



Рекомбинантный IFN – полипептид с молекулярной массой **около 20 кД**, его проницаемость через слизистую прямой кишки сопоставима со скоростью при внутримышечном введении

Масса суппозитория для детей должна составлять 0,5-1,5 г

Наличие **антиоксиданта** в составе препарата рекомбинантного интерферона:

- ✓ усиливает активность интерферонов;
- ✓ уменьшает необходимую дозу рекомбинантного интерферона в составе препарата;
- ✓ способствует синтезу собственных эндогенных интерферонов;
- ✓ уменьшает выраженность процессов ПОЛ в очаге воспаления;
- ✓ наличие в составе препарата **аскорбиновой кислоты** способствует снижению активности инфламмасомы – главного полипротеинового комплекса, который активируется в клетке при любой вирусной инфекции, но особенно – при SARS-CoV-2 и способствует выделению в межклеточное пространство огромного количества провоспалительных цитокинов



**Значительно
повышает
эффективность
препарата**

ВИФЕРОН® – один из основных представителей рекомбинантных IFN, обладающий универсальными противовирусными и иммуномодулирующими свойствами

Антиоксиданты:
Витамин Е
Витамин С

Интерферон альфа-2b
человеческий рекомбинантный

Основа свечи: масло
какао или заменитель
масла какао
Основа геля или мази
– персиковое масло

Форма выпуска ВИФЕРОН®

Системные формы

Виферон свечи:
150000 МЕ
500000 МЕ
1000000 МЕ
3000000 МЕ

Местные формы

Гель

Мазь

Виферон Создан ведущими специалистами в области иммунологии и фармацевтической технологии под руководством д.б.н., профессора Малиновской В.В.

Год выпуска препарата – 1996.

2015, 2020 год



Получен сертификат GMP (заключение о соответствии № GMP-0017-000022/15 от 16.03.2015)



Эффективность препарата Виферон свечи при ОРВИ у детей изучалась у 2246 пациентов (1398 – основная группа, 787 – сравнения); Виферон мазь – у 645 пациентов (400 – основная и 245 – сравнения; Виферон гель – у 1066 пациентов (588 – основная и 478 – сравнения); Виферон свечи при урогенитальных инфекциях у беременных и ВУИ у новорожденных – у 4564 пациентов (2499 – основная, 1748 – сравнения и 333 – контрольная группа, при этом 1981 пара беременная женщина и рожденный ею ребенок) (данные из прямого доступа).

Косенкова Т.В., Зазерская И.Е., Кликунова К. Лечение урогенитальных инфекций у беременных женщин и внутриутробного инфицирования у новорожденных детей препаратами рекомбинантного интерферона альфа-2b: результаты мета-анализа. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2020. Т. 19. № 4. С. 110-137. DOI: 10.20953/1726-1678-2020-4-110-136

Косенкова Т.В., Кельмансон И.А. Эффективность и безопасность использования препарата на основе рекомбинантного интерферона а-2b в комплексе с антиоксидантами (витаминами Е и С) у новорожденных, в том числе недоношенных детей, для лечения и профилактики инфекций вирусной и бактериальной этиологии (результаты мета-анализа). Вопросы практической педиатрии. 2021; 16(5): 84–107. DOI: 10.20953/1817-7646-2021-5-84-107

Т. А. Руженцова, Д. С. Левицкая. Лечение острых респираторных вирусных инфекций и гриппа у детей: результаты метаанализа. Лечащий врач, 2020 <https://doi.org/10.26295/OS.2020.93.40.008>

Препарат ВИФЕРОН® внесен в СТАНДАРТЫ и перечень жизненно необходимых препаратов:

1. Стандарт первичной медико-санитарной медицинской помощи **по профилактике респираторных инфекций у недоношенных детей** (Приложение к приказу МЗ РФ № 1382н от 24.12.2012г, амбулаторно);
2. Стандарт первичной медико-санитарной помощи детям **при гриппе легкой степени тяжести** (Приложение к приказу МЗ РФ № 757н от 09.11.2012г, амбулаторно).
3. Стандарт специализированной медицинской помощи детям
✓ **при гриппе средней степени тяжести** (Приложение к приказу МЗ РФ № 1095н от 20.12.2012г, стационарно);
✓ **при ОРЗ средней степени тяжести** (Приложение к приказу МЗ РФ № 798н от 09.11.2012г, стационарно);
✓ **при ОРЗ тяжелой степени тяжести** (Приложение к приказу МЗ РФ № 1450н от 24.12.2012г, стационарно).

*Новорожденным, недоношенным и
детям до 7-ми лет назначают
Виферон 150 000 МЕ - по 1 св. 2
раза/сут в течение 5 суток.
По клиническим показаниям терапия может
быть продолжена. Перерыв между курсами
составляет 5 суток.*



ВИФЕРОН



*Детям старше 7-ми лет, взрослым назначают
Виферон 500 000 МЕ - по 1 св. 2 раза/сут. в течение 5
суток. По клиническим показаниям терапия может
быть продолжена*

30 Сравнение ректальных (суппозитории) форм препаратов рекомбинантных IFN

		Виферон	Генферон	Кипферон
МНН или группировочное название:		интерферон альфа-2b	интерферон альфа-2b + таурин, бензокаин.	IgA IgM IgG, интерферон альфа-2b
Состав	Основное вещество	IFN – α-2b рекомбинантный+ антиоксиданты - витамин Е и С	IFN – α-2b рекомбинантный, Антиоксиданты – таурин Анестетик - бензокаин	Иммуноглобулин человеческий нормальный (IgG+IgM+IgA) + IFN – α-2b рекомбинантный Антиоксидантов нет!
Масса суппозитория		1000 мг	1650 мг	1391 мг
Форма выпуска суппозитория		IFN – α-2b 150000 МЕ + вит Е вит. 5 мг, вит. С - 5,4 мг IFN – α-2b 5000000 МЕ + вит Е 55 мг, вит С - 8,1 мг IFN – α-2b 1000000 МЕ + вит Е 55 мг, вит С - 8, 1 мг IFN – α-2b 3000000 МЕ + вит Е - 55 мг, вит С - 8,1 мг	IFN – α-2b 125000 МЕ + 5 мг таурина IFN – α-2b 250000 МЕ + 5 мг таурина IFN – α-2b 500000 МЕ + 10 мг таурина + 55 мг бензокаина. IFN – α-2b 1000000 МЕ + 10 мг таурина + 55 мг бензокаина.	Иммуноглобулин человеческий нормальный (IgG+IgM+IgA) 200 мг + IFN – α-2b 500000 МЕ
Наличие антиоксидантов		+	-	-
Наличие бензокаина (анестетик)		<i>Разрешен к использованию у беременных, начиная с 14 недели гестации</i>	<i>не позволяет рекомендовать препарат к использованию при беременности, а также у детей и взрослых пациентов с медикаментозной аллергией</i>	<i>Разрешен к использованию у беременных после I триместра</i>
Наличие иммуноглобулинов		—	—	IgG имеет молекулярную массу около 160 кДа ; IgM - около 900 кДа , IgA - 350 кДа и выше - высокомолекулярные пептиды всасываться через слизистую прямой кишки не могут!!!!
Применение при кормлении грудью		<i>Не имеет ограничений к применению в период грудного вскармливания</i>	<i>Нет указаний</i>	<i>Применение препарата противопоказано в период лактации</i>
Применение у недоношенных		<i>разрешен к использованию у недоношенных, в том числе со сроком гестации более 34 недель и глубоко недоношенных со сроком гестации менее 34 недель</i>	<i>Не разрешен к использованию у недоношенных</i>	<i>Не разрешен к использованию у недоношенных</i>
Особые условия применения			<i>Препарат следует с осторожностью назначать пациентам с аллергическими и аутоиммунными заболеваниями в стадии обострения</i>	—
Диаметр суппозитория		<i>не более 10 мм</i>	Не указан в инструкции	Не указан в инструкции

Местные формы Виферона- мазь \гель



Местный эффект

- Активация синтеза факторов противовирусной защиты в эпителиальных клетках слизистой оболочки носовой и ротовой полости



Системный эффект

Состав самого лекарственного препарата

Гель – лекарственная форма на водной основе:

- ✓ имеет в составе **липидные компоненты, которые позволяют преодолевать «эпителиальный барьер»;**
- ✓ считается более физиологической для слизистых оболочек,
- ✓ обладает пролонгированным действием
- ✓ легче смывается при необходимости

Мазь –

лекарственная форма на жировой-липидной основе

Эпидермис кожи проникаем только для **жирорастворимых веществ, т.е мазь** более физиологической для кожи

Наличие в лекарственном препарате посредников

- ❖ **альфа-токоферола ацетат** – сам проникает через эпителиальный барьер за счет своей липофильности, а также является активным химическим переносчиком веществ;
- ❖ **ланолин безводный, вазелин** – обеспечивает усиление диффузионной способности лекарственных веществ, также обладает липофильными свойствами;

Оба компонента повышают проницаемость многослойного эпителия кожи и слизистых оболочек, поскольку просто водная фракция не проникает через барьер, а снабженная «жировыми» хвостами – проникает!

- ! Полоска геля 0,5 см содержит 2400 МЕ
- Подоска мази 0,5 см содержит 2600 МЕ

• Кроме того, препарат **ВИФЕРОН® Гель** позволяет интерферонам задерживаться на слизистой оболочке носа **длительно (8-12 часов)** и оказывать выраженный противовирусный и противовоспалительный эффект в полном объеме, т.к. **гелевая основа обладает пролонгированной формой действия** по степени адсорбции лекарственного вещества, и, следовательно, является более предпочтительной при выборе из других лекарственных форм, а также легче смывается при необходимости.

• Гель считается более физиологической формой местных препаратов, лучше подходящей для слизистых оболочек.

✓ Гелевая форма препарата **ВИФЕРОН®** обеспечивает постоянную концентрацию препарата в крови без ее колебаний;

✓ снижает частоту назначения за счет доставки необходимой дозы препарата в более продолжительный период времени;

✓ улучшает комплаентность пациентов (легкий способ применения препарата);

✓ уменьшает необходимую дозу препарата, так как снижаются потери лекарства, связанные с его метаболизмом

✓ дает возможность немедленного прекращения лечения при развитии неблагоприятных реакций;

✓ .



На фармакологическом рынке в нашей стране препарат ВИФЕРОН® Гель является единственным препаратом на гелевой основе, разрешенным к использованию у детей, начиная с месячного возраста и у беременных женщин.

- *Содержание IFN-α-2b в 1 грамме препарата ВИФЕРОН® Гель составляет **36000 МЕ**, в 1 дозе препарата (полоска геля длиной 0,5 см) содержится **2400 МЕ** действующего вещества.*
- *Следовательно, применение препарата ВИФЕРОН® Гель 2-3 раза в сутки позволяет достигать клинической эффективности при меньшей кратности его введения и меньшем использовании количества доз препарата, что значительно повышает комплаентность, которая в современном мире при лечении детей и взрослых с ОРЗ играет очень важную роль.*



	Виферон	Гриппферон	Генферон и Генферон лайт
Форма выпуска	Гель, мазь	Капли назальные, спрей	Капли назальные, спрей
Состав	IFNα2β, витамин E	IFNα2β	Генферон лайт - IFNα2β, таурин , Генферон спрей - IFNα2β, таурин, масло мяты перечной
Состав	1 г геля для наружного и местного применения содержит активное вещество: интерферон альфа-2b человеческий рекомбинантный 36000 МЕ ; альфа-токоферола ацетат 0,055 г	Капли - 1 мл препарата содержит: Действующее вещество: интерферон альфа-2b человеческий рекомбинантный не менее 10 000 МЕ в 1 мл; флакон 10 мл (200 доз). 1 доза – 500 МЕ. Спрей - 1 доза препарата содержит: активные вещества: интерферон альфа-2b человеческий рекомбинантный 500 МЕ; 10000 МЕ в 1 мл, флакон	Генферон лайт раствор - 1 мл раствора содержит: действующие вещества: интерферон альфа-2b человеческий рекомбинантный* 10000 МЕ, таурин 0,80 мг Генферон лайт – спрей -1 доза препарата содержит: активные вещества: интерферон альфа-2b человеческий рекомбинантный 50 000 МЕ, таурин 1,0 мг Масло мяты перечной!!! Метилпарабеноат – Е-218 - метиловый эфир одной из простейших фенолокислот.
Системный эффект	Благодаря липофильной основе, наличие антиоксидантов и дозированию проникает в системный кровоток	При интраназальном применении концентрация действующего вещества, достигаемая в крови, значительно ниже предела обнаружения (предел определения интерферона альфа-2b - 1-2 МЕ/мл) и не имеет клинической значимости	<u>Фармакокинетика.</u> Исследования фармакокинетики не проводились ввиду низкой биодоступности препаратов рекомбинантных белков при интраназальном применении , вследствие чего доза активного вещества, достигаемая в крови при использовании препарата в рекомендуемых дозах, значительно ниже предела обнаружения и не имеет клинической значимости.
Дозирование	2 раза в день полоска геля 0,5 см	в возрасте от 0 до 1 года по 1 капле в каждый носовой ход 5 раз в день (разовая доза 1000 МЕ, суточная доза 5000 МЕ) в возрасте от 1 до 3 лет по 2 капли в каждый носовой ход 3-4 раза в день (разовая доза 2000 МЕ, суточная доза 6000-8000 МЕ) в возрасте от 3 до 14 лет по 2 капли в каждый носовой ход 4-5 раз в день (разовая доза 2000 МЕ, суточная доза 8000-10000 МЕ)	в возрасте от 0 до 1 года - по 1 капле в каждый носовой ход 5 раз в день (разовая доза 1000 МЕ , суточная доза 5000 МЕ) в возрасте от 1 до 3 лет - по 2 капли в каждый носовой ход 3-4 раза в день (разовая доза 2000 МЕ , суточная доза 6000-8000 МЕ) Генферон Лайт интраназально по одной дозе в каждый носовой ход 3 раза в день
Противопоказания	Повышенная чувствительность к любому из компонентов препарата._	индивидуальная непереносимость препаратов интерферона и компонентов, входящих в состав препарата; тяжелые формы аллергических заболеваний	Спрей противопоказан детям до 14 лет, при повышенной чувствительности к INF или таурину, больным эпилепсией или тяжелыми патологиями сердца. Пациенты, имеющие склонность к возникновению носовых кровотечений, должны использовать средство с осторожностью
Показания	в комплексной терапии ОРВИ, в том числе гриппа, частых и длительных ОРВИ, в том числе осложненных бактериальной инфекцией; профилактика ОРВИ, включая грипп, у детей, начиная с периода новорожденности, беременных женщин;	Капли - Профилактика и лечение гриппа и ОРВИ у детей от рождения и взрослых, включая беременных женщин Спрей - Профилактика и лечение <u>гриппа</u> и острых респираторных вирусных инфекций (<u>ОРВИ</u>) у детей и взрослых.	Лечение гриппа и других острых респираторных вирусных инфекций у детей в возрасте от 29 дней до 14-ти лет. Спрей лайт- профилактика и лечение гриппа и ОРВИ у взрослых и детей старше 14 лет.

- *INF – низкомолекулярные белки, следовательно могут разрушаться в ЖКТ*

- *Поэтому, INF можно:*

- ✓ *наносить на кожу, слизистые;*
- ✓ *вводить в\м, в\в, п\к, per rectum, во влагалище*

- *Формы выпуска препаратов IFN:*

- ✓ *капли в нос, спреи;*
- ✓ *мази, гели;*
- ✓ *растворы для инъекций;*
- ✓ *таблетки???*
- ✓ *суппозитории*

*Использование препаратов
рекомбинантных
интерферонов при лечении
COVID-19*

Эффективность рекомбинантных интерферонов при новой коронавирусной инфекции

SARS-CoV-2 оказался более чувствительным к предварительному воздействию экзогенного IFN-I в культуре клеток Vero;

после предварительной обработки клеток экзогенными IFN-I количество вирусов в зараженных клетках было в 1000-10000 раз ниже, чем в таких же инфицированных клетках, но предварительно не обработанных IFN;

коронавирусы чувствительны к интерферону-α2b в клетках Vero и LLC-MK2, но только при относительно высоких концентрациях;

обработка культуры клеток эпителия дыхательных путей IFN I за 24 часа до заражения приводила к снижению вирусной РНК в три раза (по сравнению с зараженными культурами, не обработанными IFN), а репликация вируса уменьшалась на 90%;

обработка культуры клеток эпителия дыхательных путей IFN I даже после инфицирования также приводила к

значительному снижению вирусной нагрузки, эффект проявлялся на третий день эксперимента;

IFN-I типа стимулируют экспрессию рецептора ACE2 в первичных эпителиальных клетках слизистой носа человека, переводя их в активированное состояние. Учитывая, что вирус SARS-CoV-2 связывается с не активированным рецептором ACE2, то увеличивая экспрессию ACE2, IFN-I типа повышает толерантность к возбудителям COVID-19;

препараты IFN-I демонстрировали дозозависимое ингибирование образования бляшек SARS-CoV-2 в культуре клеток.

✓ **сокращению продолжительности выделения вируса, уменьшению длительности заболевания, сроков обнаружения вируса в верхних дыхательных путях, коррелирующую со снижением маркеров острого воспаления, таких как С-реактивный белок и IL-6;**

✓ **к снижению летальности у пациентов, получающих в качестве комбинированной терапии лопинавир+ритонавир+IFN I по сравнению с больными, получающими только лопинавир+ритонавир;**

✓ **снижению длительности повышенного содержания в крови маркеров воспаления, при этом ни у одного из пациентов не развился ОРДС, и никто не нуждался в проведении интенсивной терапии;**

✓ **значительно более низкому уровню смертности среди пациентов с COVID-19 при раннем назначении IFN I против поздней терапии IFN, отсрочка которой увеличивала смертность и замедляла выздоровление;**

✓ **хорошей эффективности терапии COVID-19 при раннем назначении высоких доз экзогенного интерферона;**

✓ **облегчению симптомов и сокращению сроков течения воспалительного процесса со стороны верхних дыхательных путей у детей при местном применении рекомбинантного человеческого ИФН-α2;**

✓ **эффективному и безопасному применению рекомбинантных IFN при лечении COVID-19 у детей как в виде монотерапии, так и в комбинации с другими лекарственными препаратами в раннем периоде новой коронавирусной инфекции (на 1–2 сутки манифестации клинических симптомов) у детей как в возрастных, так и в высоких дозах;**

✓ **безопасному и эффективному использованию рекомбинантных интерферонов у беременных женщин с COVID-19 (экспрессия рецептора ACE2 значительно повышается во время беременности, что может способствовать большей восприимчивости беременных женщин к SARS-CoV-2), в том числе у беременных с первичной тромбоцитопенией, что выражалось в отсутствии пороков развития плода, мертворождения, выкидышей или преждевременных родов;**

Ruan Q., Yang K., Wang W., Jiang L., Song J. Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China // Intensive Care Med. 2020 Vol. 46 P. 846–848.

Petrilli C.M. et al. Factors associated with hospital admission and critical illness among 5279 people with coronavirus disease 2019 in New York City: prospective cohort study // BMJ. 2020 Vol. 369 P. 1966

Абатurov A.E., Агафонова Е.А., Кривуша Е.Л., Никulina А.А. Патогенез COVID-19. Здоровье ребенка. 2020; 15(2):133–144. [Abaturov A.E., Agafonova E.A., Krivusha E.L., Nikulina A. Pathogenesis of COVID-19. *Zdorov'e Rebenka*. 2020; 15(2): 133–144. (In Russ)] doi: 10.22141/2224-0551.15.1.2020.200598

Wong H.H., Fung T.S., Fang S., Huang M., Le M.T., Liu D.X. Accessory proteins 8b and 8ab of severe acute respiratory syndrome coronavirus suppress the interferon signaling pathway by mediating ubiquitin-dependent rapid degradation of interferon regulatory factor 3. *Virology*. 2018;515:165–175. doi:10.1016/j.virol.2017.12.028.

10. Kumari G. Lokugamage I., Adam Hage I., Craig Schindewolf I., icardo Rajsbaum, Vineet D. Menachery SARS-CoV-2 is sensitive to type I interferon pretreatment. *BioRxiv* preprint doi: <https://doi.org/10.1101/2020.03.07.982264>.

Channappanavar R., Fehr A. R. et al. IFN-I response timing relative to virus replication determines MERS coronavirus infection outcomes. <https://www.jci.org/articles/view/126363>.

Кешишян Е.С., Зенина О.М., Кушнарева М.В. Эффективность местной иммунопрофилактики острых респираторных инфекций у детей раннего возраста в общесоматических отделениях. Эффективная фармакотерапия. 2013; 50:50–54. [Keshishyan E.S., Zenina O.M., Kushnareva M.V. The effectiveness of local immunoprophylaxis of acute respiratory infections in young children in general somatic departments. *Effektivnaya Farmakoterapiya = Effective Pharmacotherapy*. 2013; 50: 50-54. (In Russ)] Lindsey R. Baden, M.D., Eric J. Rubin, M.D., Ph.D. Covid-19 – The Search for Effective Therapy. *N. Engl. J. Med.*, 2020; 382:1851–1852. doi: 10.1056/NEJMe2005477. Qiong Zhou, Virginia Chen, Casey P. Shannon, Xiao-Shan Wei, Xuan Xiang, Xu Wang, Zi-Hao Wang, Scott J. Tebbutt, Tobias R. Kollmann, Eleanor N. Fish Interferon-2b Treatment for COVID-19. *Front. Immunol.*, 15 May, 2020 <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.01061>.

Ruan Q., Yang K., Wang W., Jiang L., Song J. Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China // Intensive Care Med. 2020 Vol. 46 P. 846–848.

Petrilli C.M. et al. Factors associated with hospital admission and critical illness among 5279 people with coronavirus disease 2019 in New York City: prospective cohort study // BMJ. 2020 Vol. 369 P. 1966

Абатurov A.E., Агафонова Е.А., Кривуша Е.Л., Никulina А.А. Патогенез COVID-19. Здоровье ребенка. 2020; 15(2):133–144. [Abaturov A.E., Agafonova E.A., Krivusha E.L., Nikulina A. Pathogenesis of COVID-19. *Zdorov'e Rebenka*. 2020; 15(2): 133–144. (In Russ)] doi: 10.22141/2224-0551.15.1.2020.200598

Wong H.H., Fung T.S., Fang S., Huang M., Le M.T., Liu D.X. Accessory proteins 8b and 8ab of severe acute respiratory syndrome coronavirus suppress the interferon signaling pathway by mediating ubiquitin-dependent rapid degradation of interferon regulatory factor 3. *Virology*. 2018;515:165–175. doi:10.1016/j.virol.2017.12.028.

Kumari G. Lokugamage I., Adam Hage I., Craig Schindewolf I., Ricardo Rajsbaum, Vineet D. Menachery SARS-CoV-2 is sensitive to type I interferon pretreatment. *BioRxiv* preprint doi: <https://doi.org/10.1101/2020.03.07.982264>.

Channappanavar R., Fehr A. R. et al. IFN-I response timing relative to virus replication determines MERS coronavirus infection outcomes. <https://www.jci.org/articles/view/126363>.

Кешишян Е.С., Зенина О.М., Кушнарева М.В. Эффективность местной иммунопрофилактики острых респираторных инфекций у детей раннего возраста в общесоматических отделениях. Эффективная фармакотерапия. 2013; 50:50–54. [Keshishyan E.S., Zenina O.M., Kushnareva M.V. The effectiveness of local immunoprophylaxis of acute respiratory infections in young children in general somatic departments. *Effektivnaya Farmakoterapiya = Effective Pharmacotherapy*. 2013; 50: 50-54. (In Russ)]

Lindsey R. Baden, M.D., Eric J. Rubin, M.D., Ph.D. Covid-19 – The Search for Effective Therapy. *N. Engl. J. Med.*, 2020; 382:1851–1852. doi: 10.1056/NEJMe2005477. Qiong Zhou, Virginia Chen, Casey P. Shannon, Xiao-Shan Wei, Xuan Xiang, Xu Wang, Zi-Hao Wang, Scott J. Tebbutt, Tobias R. Kollmann, Eleanor N. Fish Interferon-2b Treatment for COVID-19. *Front. Immunol.*, 15 May, 2020 <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.01061>.

Интерфероны при лечении COVID-19 у детей в России – эффективны и безопасны

Исследование эффективности и безопасности комплексной терапии препаратом ВИФЕРОН® суппозитории ректальные и ВИФЕРОН® гель для наружного и местного применения у детей в возрасте от 1 года до 17 лет при лечении среднетяжелой формы коронавирусной инфекции.

Проведены сравнительные контролируемые рандомизированные исследования. Дети основной группы получали общепринятую терапию + препараты ВИФЕРОН® Дети контрольной группы – только общепринятую терапию. Детям в возрасте от 1 года до 7 лет применяли препарат ВИФЕРОН®, суппозитории ректальные 1000000 МЕ по 1 суппозиторию два раза в сутки и ВИФЕРОН® гель для наружного и местного применения наносили на слизистую оболочку носовых ходов полоску длиной 0,5 см (4000 МЕ) 5 раз в сутки. Детям в возрасте от 8 лет до 17 лет применяли препарат ВИФЕРОН®, суппозитории ректальные 3000000 МЕ по 1 суппозиторию два раза в сутки и ВИФЕРОН®, гель для наружного и местного применения полоску длиной 0,5 см (4000 МЕ) 5 раз в сутки

По данным Мартыновой Галины Петровны, д.м.н., профессора, (заведующей кафедрой детских инфекционных болезней с курсом ПО ФГБОУ ВО «КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно – Ясенецкого» Минздрава России, главного специалиста по инфекционным заболеваниям у детей МЗ Красноярского края и Сибирского Федерального округа)

В исследование было включено 140 детей, 70 детей – основная группа и 70 детей - контрольная

По данным Мазанковой Людмилы Николаевны, д.м.н., профессором, заведующей кафедрой детских инфекционных болезней ФГБОУ ДПО «РМАНПО» Минздрава России, заслуженным врачом РФ, главным внештатным специалистом по детским инфекционным болезням Департамента здравоохранения г. Москвы на базе ГБУЗ «Детская городская клиническая больница имени З.А. Башляевой» ДЗМ

В исследование было включено 60 пациентов, 30 - основная группа, 30 - группа контроля.

По данным Сафиной Асии Ильдусовны д.м.н., профессор, заведующая кафедрой педиатрии и неонатологии ГБОУ ВПО «КГМУ» Минздрава России, клиническая база Детская городская больницы № 1, г. Казань

В исследование было включено 80 детей, по 40 детей в основную группу и 40 в контрольную

Показано: у детей, получавших терапию с применением препаратов ВИФЕРОН® отмечено более быстрое купирование основных симптомов заболевания (в среднем на 4 дня), более быстрая элиминация вируса SARS-CoV-2 в отделяемом из носоглотки (в 2,5 раза) и в образцах кала; более быстрое купирование диарейного синдрома (в 2 раза быстрее); уровни СРБ, D-димера, IL-6 были значимо ниже в основной группе, чем у больных, получавших только общепринятую терапию

Поэтому,

NB!

Если вирус SARS-Cov-2 более чувствителен к действию интерферонов, чем его предшественники и, при этом, на генетическом уровне блокирует синтез интерферонов

Если снижение уровня эндогенного IFN у больных с COVID-19 наблюдается на самых ранних этапах инфекции



Следовательно, препараты на основе рекомбинантных IFN необходимо применять с первых часов\дней от начала заболевания, причем, в высоких дозах

*Стимуляция «выключенного» на молекулярном уровне интерферогенеза при COVID-19 НИ К ЧЕМУ НЕ ПРИВЕДЕТ!!!!
Только к потере времени (бесполезность использования индукторов IFN)*

Актуальны ВЫСОКИЕ ДОЗЫ IFN особенно детям и лицам с исходно низким уровнем IFN в крови

*«Основным подходом к терапии COVID-19 должно быть **упреждающее назначение** лечения до развития полного симптомокомплекса жизнеугрожающих состояний, а именно пневмонии, ОРДС, сепсиса»*

- ✓ *В качестве противовирусной терапии детей с COVID-19 в случаях заболеваний среднетяжелой и легкой степени тяжести рекомендуются препараты ИФН-а.*
- ✓ *Интерферон-альфа может снизить вирусную нагрузку на начальных стадиях болезни, облегчить симптомы и уменьшить длительность болезни.*
- ✓ *Исследования в КНР у детей показали возможность более длительного выделения вируса с фекалиями, чем из верхних дыхательных путей (до 28 против 14 дней). Поэтому обоснованно применение препаратов ИФН-а в свечах, особенно с антиоксидантами, которые обеспечивают системное действие препарата, могут способствовать сокращению периода выделения вируса SARS-CoV-2 с фекалиями.*
- ✓ *Умифеновир применяется у пациентов с COVID-19, однако отсутствуют доказательства его эффективности и безопасности. У детей возможно применение препарата в возрасте старше 6 лет.*

*Временные методические рекомендации Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции.
Версия 14 (от 27.12.2021 года)*

Беременным назначают только рекомбинантный IFN-α-2b!!!!

Здоровые лица и лица из группы риска (старше 60 лет или с сопутствующими хроническими заболеваниями)	IFN-α (интраназальные формы) ** в соответствии с инструкцией по применению препарата (спрей, капли, раствор, лиофилизат для приготовления раствора, гель или мазь); Умифеновир по 200 мг 2 раза в неделю в течение 3 недель (разрешен к применению с 6-ти лет, противопоказан беременным)	При необходимости профилактические курсы повторяют
Постконтактная профилактика у лиц при единичном контакте с подтвержденным случаем COVID-19, включая медицинских работников	IFN-α (интраназальные формы) ** в соответствии с инструкцией по применению препарата (спрей, капли, раствор, лиофилизат для приготовления раствора, гель или мазь) + Умифеновир по 200 мг 1 раз в день в течение 10-14 дней	При необходимости профилактические курсы повторяют



IFN-α-2β входит в схемы этиотропной терапии легкой и среднетяжелой формы COVID-19 у взрослых и детей

Принимая во внимание сходство клинической картины легких форм COVID-19 с клинической картиной сезонных ОРВИ, в схемы терапии следует включать препараты, рекомендуемые для лечения сезонных ОРВИ, такие как **интраназальные формы ИФН-α**

Следовательно, препараты на основе рекомбинантных IFN необходимо применять:

- ✓ *во всех случаях вирусных инфекций, сопряженных с высокой контагиозностью вирусов вследствие наличия у них выраженных механизмов эвазии, высокого сродства к рецепторам входа и способности влиять на синтез интерферонов клетками хозяина в процессе защиты от вирусных патогенов вплоть до их блокады;*
- ✓ *у детей, особенно раннего возраста, а также лиц в возрасте 65+ вследствие недостаточной возрастной активности системы иммунитета;*
- ✓ *у новорожденных и недоношенных детей вследствие преобладания у них IFNα, обладающих слабовыраженной противовирусной активностью;*
- ✓ *у пациентов с тяжёлой соматической, аутоиммунной и онкологической патологией вследствие угнетения активности системы иммунитета;*
- ✓ *у всех пациентов после перенесенной тяжелой вирусной или бактериальной инфекции вследствие транзиторной иммуносупрессии системы интерферонов*



Отсутствие препаратов на основе рекомбинантных интерферонов в терапии таких пациентов и состояния способствует более тяжёлому течению заболевания, формированию осложнений вплоть до летального исхода

Таким образом,

- ✓ Основными противовирусными средствами у детей, особенно первых 3-х лет жизни, являются интерфероны с учетом их механизма противовирусного действия (действуют на все вирусы независимо от таксономического профиля и на всех этапах репродукции вирусов).
- ✓ Инфекция COVID-19 характеризуется механизмами, приводящими к раннему блокированию синтеза IFN и быстрому развитию «цитокинового шторма», что диктует необходимость использования препаратов IFN как с целью профилактики, так и с целью лечения заболевания

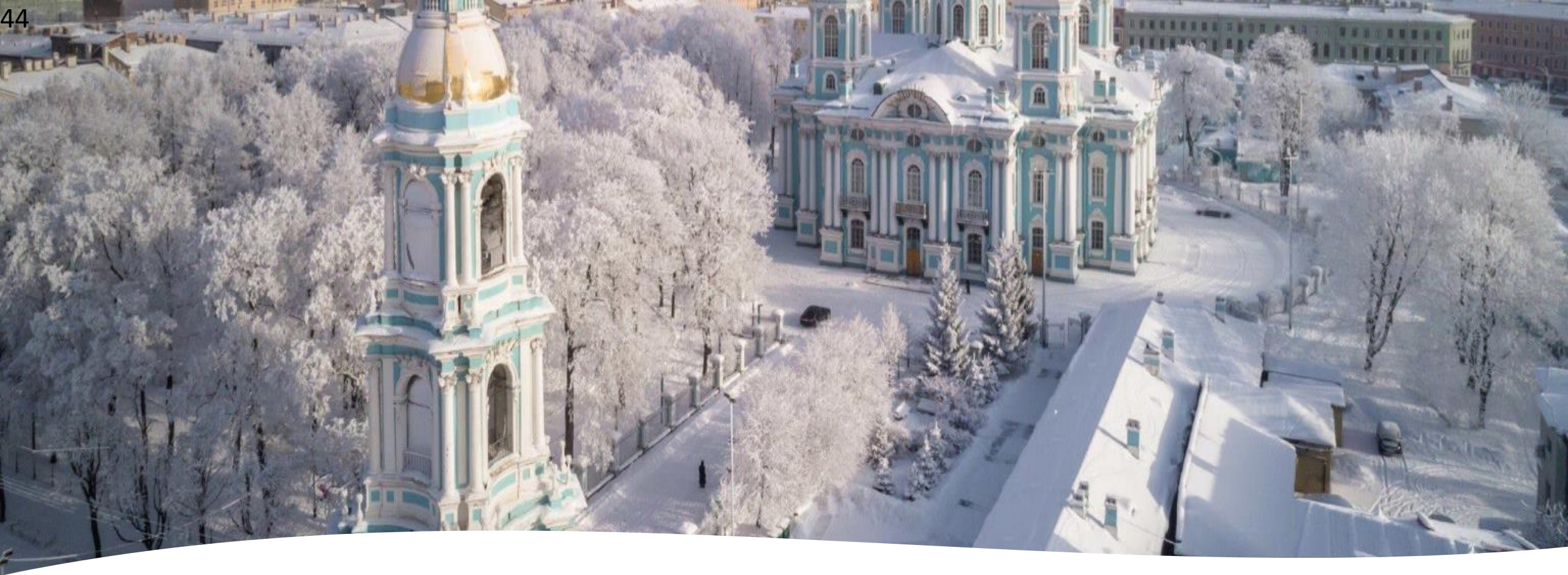


Работает **2 часа**



Работает **12 часов**

Для профилактики наносится всего
2 раза в день



Спасибо за внимание