

Г.П. Мартынова¹, М.А. Строганова¹, Я.А. Богвилене¹, В.А. Ахметова¹, Л.А. Иккес¹,
А.А. Колодина², А.Б. Белкина², А.В. Карасев²

ОПТИМИЗАЦИЯ ПРОТИВОВИРУСНОЙ ТЕРАПИИ НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ COVID-19 У ДЕТЕЙ

¹ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого»,
²КГБУЗ «Красноярская межрайонная детская клиническая больница № 1», г. Красноярск, РФ



Цель исследования – изучение эффективности и безопасности препарата ВИФЕРОН®, суппозитории ректальные (интерферон α -2b) 1 000 000 МЕ и 3 000 000 МЕ, и ВИФЕРОН®, гель для наружного и местного применения (интерферон α -2b) 36 000 МЕ/г, в комплексной терапии новой коронавирусной инфекции (COVID-19) у детей. Материалы и методы исследования: в рамках открытого многоцентрового проспективного контролируемого нерандомизированного исследования обследованы 140 больных в возрасте от 1 года до 17 лет с новой коронавирусной инфекцией (COVID-19), госпитализированные в инфекционный стационар КГБУЗ «КМДКБ № 1» г. Красноярск с 20.04.20 по 1.08.20. В зависимости от проводимой противовирусной терапии наблюдаемые пациенты были разделены на 2 группы: основную (70 чел.) и контрольную (70 чел.). Пациенты основной группы с момента госпитализации в составе комплексной терапии получали препарат интерферона (ИФН) α -2b с антиоксидантами (витаминами Е и С), суппозитории ректальные, и ИФН α -2b, гель для наружного и местного применения, по предложенным схемам в зависимости от возраста; больным группы сравнения назначали противовирусный препарат Умифеновир (Арбидол®) в возрастных дозировках. Критериями эффективности проводимой терапии были сроки купирования основных клинических симптомов заболевания (кашель, заложенность носа, насморк, боль в горле, конъюнктивит, нарушение вкуса и обоняния, боли в животе, диарея и др.), элиминация вирусного антигена в образцах из носоглотки и кала, динамика продукции антител IgM и IgG к SARS-CoV-2 в сыворотке крови. Результаты: подтверждены клиническая эффективность и безопасность комбинированной терапии повышенных доз ИФН α -2b с антиоксидантами, суппозитории ректальные, в сочетании с ИФН α -2b с антиоксидантами, гель для наружного и местного применения, в терапии COVID-19 у детей. С момента назначения терапии у больных основной группы в сопоставлении с группой сравнения статистически значимо сократились сроки купирования основных клинических симптомов COVID-19: заложенности носа – с 7 до 3 дней ($p=0,0001$), болей в горле – с 7 до 3 дней ($p=0,0001$), гиперемии в ротоглотке – с 10 до 5 дней ($p=0,0001$), легкого кашля – с 7 до 5 дней ($p=0,05$), катарального конъюнктивита – с 5 до 3 дней ($p=0,012$), нарушений обоняния – с 10 до 4 дней ($p=0,001$) и вкуса – с 10 до 4 дней ($p=0,001$). Сроки полного купирования всех клинических симптомов по «суммарному баллу» статистически значимо сократились с 9 дней в контрольной группе до 5 дней в основной ($p=0,05$). Сроки элиминации SARS-CoV-2 из носоглотки также статистически значимо сократились на 5 дней у пациентов основной группы ($p=0,05$). У больных, получающих повышенные дозы ИФН α -2b с антиоксидантами, в 2,5 раза чаще наступала санация кишечника, выявлено статистически значимое нарастание уровня антител класса IgG к SARS-CoV-2 в сопоставлении с пациентами группы сравнения ($p=0,05$). Нежелательных явлений у наблюдаемых пациентов обеих групп не зафиксировано. Заключение: доказанная эффективность и безопасность комбинированной противовирусной терапии препаратом ИФН α -2b с антиоксидантами, суппозитории ректальные, в сочетании с

Контактная информация:

Мартынова Галина Петровна – д.м.н., проф.,
засл. работник Высшей школы РФ, зав. каф.
детских инфекционных болезней с курсом ПО
Красноярского государственного медицинского
университета им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого
Адрес: Россия, 660022, г. Красноярск,
ул. Партизана Железняка, 1
Тел.: (391) 224-32-95
doc-martynova@yandex.ru
Статья поступила 15.02.21
Принята к печати 4.05.21

Contact Information:

Martynova Galina Petrovna – D. Med. Sc., Prof.,
Honored Worker of the Higher School of the Russian
Federation, Head, Department of Pediatric Infectious
Diseases with the postgraduate course of Krasnoyarsk
State Medical University named after prof.
V.F. Voino-Yasenetsky
Address: 1 Partisan Zheleznyak ul., Krasnoyarsk,
660022, Russia
Phone: (391) 224-32-95
doc-martynova@yandex.ru
Received on Feb. 15, 2021
Submitted for publication on May 4, 2021

ИФНа-2b с антиоксидантами, гель для наружного и местного применения, являются основанием для ее широкого внедрения в педиатрическую практику при лечении больных с новой коронавирусной инфекцией COVID-19.

Ключевые слова: дети, коронавирусная инфекция, COVID-19, интерфероны, ВИФЕРОН®.

Цит.: Г.П. Мартынова, М.А. Строганова, Я.А. Богвилене, В.А. Ахметова, Л.А. Иккес, А.А. Колодина, А.Б. Белкина, А.В. Карасев. Оптимизация противовирусной терапии новой коронавирусной инфекции COVID-19 у детей. *Педиатрия им. Г.Н. Сперанского*. 2021; 100 (3): 208–218.

G.P. Martynova¹, M.A. Stroganova¹, Ya.A. Bogvilene¹, V.A. Akhmetova¹, L.A. Ikkes¹,
A.A. Kolodina², A.B. Belkina², A.V. Karasev²

OPTIMIZING ANTIVIRAL THERAPY FOR CORONAVIRUS DISEASE 2019 (COVID-19) IN CHILDREN

¹Krasnoyarsk State Medical University named after Professor V.F. Voino-Yasenetsky, Krasnoyarsk,

²Krasnoyarsk interdistrict clinical hospital № 1, Krasnoyarsk, Russia

The aim of the research is to study of the efficacy and safety of VIFERON® drug, rectal suppositories (interferon α -2b) 1,000,000 IU and 3,000,000 IU, and VIFERON®, gel for external and local use (interferon α -2b) 36,000 IU/g, in the complex therapy of a coronavirus disease 2019 (COVID-19) in children. Materials and methods of research: as part of the open multicenter prospective controlled non-randomized study, 140 patients aged 1 to 17 years with the coronavirus disease 2019 (COVID-19) were examined, and hospitalized in the infectious diseases hospital (Krasnoyarsk interdistrict clinical hospital № 1) in Krasnoyarsk from 20.04.20 to 1.08.20. Depending on the conducted antiviral therapy, the observed patients were divided into 2 groups: the main (70 people) and control (70 people). Starting from the moment of hospitalization, the main group of patients in the complex therapy received the preparation of interferon (IFN) α -2b with antioxidants (vit E and C), rectal suppositories, and IFN α -2b, gel for external and local use, according to the proposed schemes depending on age; patients of the control group were prescribed Umifenovir (Arbidol®) in age-specific dosages. The criteria of effectiveness of the therapy were the period of treatment of the main clinical symptoms of the disease (cough, nasal congestion, runny nose, sore throat, conjunctivitis, taste and smell impairment, abdominal pain, diarrhea, etc.), elimination of viral antigen in samples from the nasopharynx and feces, product dynamics of IgM and IgG antibodies to SARS-CoV-2 in the blood serum. Results: the clinical efficacy and safety of high dose polytherapy of IFN α -2b with antioxidants, rectal suppositories in combination with IFN α -2b with antioxidants, gel for external and local use in the therapy of COVID-19 in children were confirmed. Since the appointment of therapy in patients of the main group, in comparison with the control group, the time for relief of the main clinical symptoms of COVID-19 has been statistically significantly reduced: nasal congestion – from 7 to 3 days ($p=0,0001$), sore throat – from 7 to 3 days ($p=0,0001$), hyperemia in the oropharynx – from 10 to 5 days ($p=0,0001$), mild cough – from 7 to 5 days ($p=0,05$), catarrhal conjunctivitis – from 5 to 3 days ($p=0,012$), smell disorders – from 10 to 4 days ($p=0,001$) and taste – from 10 to 4 days ($p=0,001$). The period of complete relief of all clinical symptoms according to the «total score» was statistically significantly reduced from 9 days in the control group to 5 days in the main group ($p=0,05$). The elimination time of SARS-CoV-2 from the nasopharynx was also statistically significantly reduced by 5 days in the main group of patients ($p=0,05$). In patients receiving increased doses of IFN α -2b with antioxidants, intestinal sanitation occurred 2,5 times more frequent, statistically significant increase in the level of IgG antibodies to SARS-CoV-2 was detected in comparison with patients of the control group ($p=0,05$). No adverse events were recorded in the observed patients of both groups. Conclusion: the proven efficacy and safety of combined antiviral therapy with IFN α -2b with antioxidants, rectal suppositories in combination with IFN α -2b with antioxidants, gel for external and local use, are the basis for its widespread implementation into pediatric practice for the treatment of patients with coronavirus disease 2019 COVID-19.

Keywords: children, coronavirus infection, COVID-19, interferons, VIFERON®.

For citation: G.P. Martynova, M.A. Stroganova, Ya.A. Bogvilene, V.A. Akhmetova, L.A. Ikkes, A.A. Kolodina, A.B. Belkina, A.V. Karasev. Optimizing antiviral therapy for coronavirus disease 2019 (COVID-19) in children. *Pediatrics n.a. G.N. Speransky*. 2021; 100 (3): 208–218.

В 2020 г. на планете зарегистрирована еще одна пандемия, вызванная появлением нового высокопатогенного штамма коронавирусов SARS-CoV-2, которую ВОЗ охарактеризовала как «чрезвычайную ситуацию международного значения» [1]. Уже в апреле 2020 г. новая коронави

русная инфекция (COVID-19) была зарегистрирована более чем в 250 странах, а к концу 2020 г. SARS-CoV-2 стал причиной более 90 млн случаев заболеваний и почти 2 млн смертей во всем мире [2, 3]. Мировая статистика пандемии новой коронавирусной инфекции (COVID-19) свидетельству-

ет о том, что дети и подростки менее подвержены заболеванию и составляют от 1% до 7% в структуре пациентов с диагностированной инфекцией. За весь период пандемии в мировой статистике зарегистрированы единичные смертельные исходы заболевания у детей [4].

В России в первом полугодии 2020 г. число детей, заразившихся COVID-19, составило 8,4% среди всех заболевших этой инфекцией. Причиной инфицирования детей SARS-CoV-2 в 75% случаев стали семейные контакты с заболевшими взрослыми. У $1/3$ детей инфекция протекает бессимптомно. В клинической картине манифестных форм заболевания преобладают симптомы, характерные для острой респираторной инфекции с преимущественным поражением верхних дыхательных путей (лихорадка, слабость, поражение слизистой оболочки глаз, боль в горле при глотании, заложенность носа, кашель), с возможным поражением желудочно-кишечного тракта и появлением рвоты и диареи [5]. Такие патогномичные для COVID-19 симптомы, как нарушение обоняния (аносмия/гипосмия) и вкуса (агевзия/дисгевзия), отмечаются и у детей, однако активных жалоб, особенно дети первых лет жизни, в силу возраста не предъявляют [6].

Появление нового инфекционного заболевания COVID-19 поставило перед специалистами здравоохранения задачи, связанные с быстрой диагностикой и оказанием медицинской помощи больным. Особую важность на сегодняшний день приобретают вопросы, касающиеся терапии пациентов с новой коронавирусной инфекцией, и прежде всего рациональный выбор противовирусной терапии у детей, поскольку именно детский возраст ограничивает применение многих лекарственных препаратов для лечения COVID-19 из-за противопоказаний и возможности развития нежелательных реакций [7].

Согласно рекомендациям МЗ РФ назначение противовирусных препаратов должно быть индивидуально обосновано инфекционистом и педиатром на основании данных об их эффективности при лечении других вирусных инфекций [8]. В этом направлении особый интерес представляет изучение эффективности рекомбинантного интерферона (ИФН) α -2b при лечении больных COVID-19.

Известно, что главными факторами противовирусной защиты являются ИФН I типа (ИФН α , β), которые в процессе защитной реакции в ответ на вторжение чужеродных агентов (вирусов, бактерий) независимо от их таксономического профиля начинают активно синтезироваться практически всеми клетками организма и действуют на всех этапах репликации [9]. ИФН I типа характеризуются выраженным противовирусным эффектом в отношении большинства ДНК(DNA)/РНК(RNA)-содержащих вирусов, бактерий и других инфекционных агентов, также обладают иммуномодулирующими свойствами, усиливают работу многих факторов

врожденного и приобретенного противовирусного иммунитета [10].

В то же время целый ряд экспериментальных и клинических исследований свидетельствует о высокой чувствительности вируса SARS-CoV-2 к действию ИФН. Так, оценивая чувствительность SARS-CoV-2 к ИФН I типа по сравнению с SARS-CoV в культуре клеток, авторы отмечают, что, несмотря на их сходство, новый коронавирус SARS-CoV-2 оказался более чувствителен к предварительному воздействию экзогенного ИФН I типа: несколько дней количество вируса в инфицированных, но обработанных ИФН I типа клетках было в 1000–10 000 раз ниже, чем в таких же инфицированных, но предварительно не обработанных ИФН I типа клетках [11].

Данные, полученные E. Mantlo и соавт. (2020), также демонстрируют высокую эффективность человеческого рекомбинантного ИФН I типа в подавлении репликации SARS-CoV-2, что может использоваться в лечении COVID-19 [12].

Известно, что SARS-CoV2 под воздействием клеточной протеазы TMPRSS2 связывается с клетками-мишенями путем присоединения к ACE2, когда рецептор находится только в неактивном состоянии. Результаты исследований, изучающих влияние ИФН на рецептор ACE2, свидетельствуют, что ИФН, с одной стороны, влияет на увеличение количества рецепторов ACE2, обеспечивающих проникновение вируса в клетку, а с другой – активирует неактивные ACE2, предотвращая присоединение вируса к рецептору и его проникновение через клеточную мембрану. Следовательно, увеличивая экспрессию ACE2 рецепторов и переводя их в активированное состояние, ИФН повышает толерантность к вирусным инфекциям, в том числе и COVID-19 [13, 14].

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

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

как маркер риска развития критического состояния и служит основанием для введения извне в сочетании с противовоспалительной терапией [15, 17, 18].

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

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

Применение комбинированной терапии с использованием системных и местных форм препарата ИФН α -2b (суппозитории ректальные и гель для наружного и местного применения) не только способствует защите слизистых оболочек верхних дыхательных путей как входных ворот для SARS-CoV-2, активируя противовирусный иммунитет, но и является эффективной системной этиопатогенетической терапией основных респираторных проявлений COVID-19. Неинъекционная системная форма препарата рекомбинантного ИФН α -2b ВИФЕРОН®, суппозитории ректальные, не только способна подавлять активность вирусов, но и связывать активные формы кислорода, так как антиоксиданты, входящие в состав препарата, оказывают аттенуирующее действие на течение острого воспалительного процесса вирусного происхождения [20].

В пользу доказанной противовирусной активности рекомбинантного ИФН α -2b в отношении новой коронавирусной инфекции, вызываемой вирусом SARS-CoV-2 у взрослых и детей, свидетельствуют результаты ряда исследований [21, 22].

Особый интерес представляет правильный выбор дозировки препаратов рекомбинантного ИФН α -2b при лечении детей с COVID-19. Создание высоких концентраций ИФН в периферической крови в первые часы и дни от начала заболевания патогенетически оправданно и необходимо для успешного отражения вирусной атаки SARS-CoV-2, элиминации вирусных частиц и противодействия механизмам вирусной блокировки синтеза эндогенных ИФН [23].

На основании вышеизложенного целью нашего исследования стала оценка эффективности и безопасности применения препарата ИФН α -2b с антиоксидантами, суппозитории ректальные 1 000 000 МЕ и 3 000 000 МЕ, и

ИФН α -2b с антиоксидантами, гель для наружного и местного применения 36 000 МЕ/г, в комплексной терапии новой коронавирусной инфекции (COVID-19) у детей от 1 года до 17 лет.

Материалы и методы исследования

В рамках открытого многоцентрового проспективного контролируемого нерандомизированного научного исследования терапевтическая эффективность и безопасность комбинированной терапии препаратов ИФН α -2b с антиоксидантами, суппозитории ректальные, и ИФН α -2b с антиоксидантами, гель для наружного и местного применения, в составе комплексной терапии изучена у 140 детей в возрасте от 1 года до 17 лет с подтвержденным диагнозом «Новая коронавирусная инфекция COVID-19», госпитализированных в инфекционный стационар КГБУЗ «Красноярская межрайонная детская клиническая больница № 1» г. Красноярск с 20.04.2020 по 1.08.2020.

Критерии включения в исследование:

1. Пациенты мужского и женского пола в возрасте от 1 до 17 лет с клинически и лабораторно установленным диагнозом: «Новая коронавирусная инфекция COVID-19»;
2. Форма тяжести заболевания: легкая, среднетяжелая;
3. Срок обращения к врачу не позднее 72 ч с момента заболевания;
4. Отсутствие терапии препаратами группы цитокинов и их индукторов или других иммуномодулирующих препаратов в течение последних 2 нед. до начала исследования;
5. Подписанное информированное согласие пациента на участие в исследовании, подтверждающее в письменной форме согласие на участие в исследовании.

Критерии исключения:

1. Возраст: младше 1 года и старше 17 лет;
2. Форма тяжести заболевания: тяжелая;
3. Реакции гиперчувствительности, аллергические реакции в анамнезе к препарату исследования или его компонентам;
4. Подозрения на начальные проявления заболевания, имеющего сходную с COVID-19 симптоматику (другие инфекционно-воспалительные заболевания, гриппоподобный синдром в дебюте системных заболеваний соединительной ткани, онкогематологической и другой патологии);
5. Наличие сопутствующего заболевания или других нестабильных соматических заболеваний, угрожающих жизни пациента, лечение которых может оказать влияние на оценку результатов исследования;
6. Нежелание или отказ пациента/законного представителя четко соблюдать назначения врача;
7. Применение препаратов группы цитокинов и их индукторов или других иммуномодулирующих препаратов в течение последних 2 нед. до начала исследования и необходимость их применения в период исследования;

8. Прием других лекарственных препаратов, которые, по мнению врача-исследователя, могут повлиять на ход и результаты клинического исследования;

9. Носительство ВИЧ-инфекции, сифилиса, гепатита В, С в анамнезе;

10. Одновременное или за 3 месяца до исследования участие в другом клиническом исследовании;

11. Беременность или период грудного вскармливания.

С момента госпитализации за всеми больными устанавливали тщательное клиническое наблюдение с изучением анамнеза заболевания и жизни, эпидемиологического анамнеза. Всем пациентам проводили общеклиническое лабораторное обследование: общий анализ крови, общий анализ мочи, биохимический анализ крови (билирубин и его фракции, АЛТ, АСТ, ЛДГ), маркеры острой фазы воспаления: С-реактивный белок (СРБ), прокальцитонин (ПКТ), скорость оседания эритроцитов (СОЭ), ферритин, D-димер, интерлейкин-6 (ИЛ-6).

Для верификации этиологии COVID-19 использовали метод полимеразной цепной реакции (ПЦР), позволяющий выделить РНК SARS-CoV-2 в назо- и орофарингеальном мазках. Определение вирусспецифических антител IgM и IgG к SARS-CoV-2 в сыворотке проводили методом иммуноферментного анализа (ИФА). Формирование вирусносительства и его длительность в зависимости от проводимой терапии изучали на основании определения РНК SARS-CoV-2 в фекалиях методом ПЦР.

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

В соответствии с Методическими рекомендациями «Особенности клинических проявлений и лечения заболевания, вызванного новой коронавирусной инфекцией (COVID-19) у детей» (версия 1 от 04.2020 г.) с момента госпитализации в стационар наблюдаемые пациенты получали терапию по стандартной схеме [8]. В зависимости от проводимой противовирусной терапии наблюдаемые пациенты были разделены на 2 группы – основную и сравнения.

Пациенты с COVID-19 основной группы (70 человек) получали комбинированную терапию препаратами ИФН α -2b с антиоксидантами по предложенным схемам, отличающимся в зависимости от возраста: дети от 1 года до 7 лет получали ИФН α -2b с антиоксидантами, суппозитории ректальные 1 000 000 МЕ, по 1 суппозиторию 2 раза в сутки через 12 ч ректально. Дети в возрасте от 8 до 17 лет – ИФН α -2b с антиоксидантами, суппозитории ректальные 3 000 000 МЕ, по 1 суппозиторию 2 раза в сутки через 12 ч

ректально. Дополнительно пациентам основной группы обеих возрастных категорий вводили препарат ИФН α -2b с антиоксидантами, гель для наружного и местного применения, 36 000 МЕ/г 5 раз в сутки в каждый носовой ход в дозе 4000 МЕ (полоска геля длиной не более 0,5 см). Общий курс терапии составил 10 дней.

Пациенты с COVID-19 группы сравнения (70 человек) в качестве противовирусной терапии получали препарат Умифеновир (Арбидол®) в форме суспензии, таблеток или капсул в возрастной дозировке: разовая доза для детей от 2 до 6 лет – 50 мг, разовая доза для детей 6–12 лет – 100 мг, разовая доза для детей от 12 до 17 лет – 200 мг, кратность приема – 4 раза в сутки, продолжительность терапии – 10 дней.

Сравниваемые группы были сопоставимы по полу ($p=0,61$) (табл. 1). При изучении возрастных особенностей наблюдаемых пациентов отмечено статистически значимое преобладание в группе сравнения детей в возрасте 8–17 лет (71%), тогда как в основной группе преобладали дети 1–7 лет (51%) ($p=0,0058$). Медиана возраста пациентов основной группы составила 7 (3–14) лет, в группе сравнения – 10 (7,0–14,0) лет, что было статистически значимым показателем ($p=0,0098$).

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

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

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

Для категориальных переменных вычисляли частоты. Независимые номинальные переменные сравнивали с помощью критерия χ^2 Пирсона (с поправкой Йетса при необходимости), зависимые – с помо-

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

Переменная, единицы	Стандартная терапия + ИФНа-2b (n=70)	Стандартная терапия + Умифеновир (n=70)	Р
Пол			
мужской, n (%)	35 (50)	38 (54)	0,61*
женский, n (%)	35 (50)	32 (46)	
Медиана (Q1–Q3) возраста, годы	7 (3–14)	10 (7–14)	0,0098**

*Критерий χ^2 Пирсона, ** – U критерий Манна–Уитни.

Таблица 2

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

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

пью критерия χ^2 Мак-Немара. При сравнении принимали уровень значимости 0,05.

Результаты и их обсуждение

На момент включения пациентов в исследование у 88% больных (123/140) заболевание начиналось остро, с повышения температуры тела, появления симптомов интоксикации и катаральных явлений. У 51% (72/140) наблюдаемых пациентов обеих групп сравнения отмечались выраженная слабость, головная боль 16% (22/140), мышечные боли 7% (10/140). Независимо от возраста определялись признаки поражения преимущественно верхних дыхательных путей: затруднение носового дыхания – 54% (75/140), слизистое отделяемое из носа – 66% (92/140), боль в горле при глотании – 54% (76/140), покашливание – 47% (66/140). При объективном осмотре обращало на себя внимание поражение слизистой оболочки глаз (катаральный конъюнктивит) – 84% (118/140), гиперемия миндалин, дужек, зернистость задней стенки глотки – 83% (116/140), увеличение регионарных (тонзиллярных, переднешейных) лимфатических узлов – 53% (75/140), тахикардия – 19% (27/140). В то же время у 26% (37/140) детей уже с первых дней заболевания отмечался кашель: сухой – 16% (23/140), влажный – 10% (14/140). Наряду с патогномичными признаками респираторной инфекции у 10% (14/140) пациентов отмечались боли в животе и диарейный синдром 20% (28/140). У 28% (39/140)

наблюдаемых больных появлению катаральных симптомов предшествовали нарушение обоняния (аносмия) и вкуса (дисгевзия) 19% (26/140).

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

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

Биохимические показатели крови у пациентов сравниваемых групп находились в пределах диапазона соответствующих референсных значений (табл. 2). В то же время на момент госпитализации у больных основной группы в отличие

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

Показатели	Основная группа ИФНа-2b (n=70)			Контрольная группа Умифеновир (n=70)			p
	Me	95% ДИ	min-max	Me	95% ДИ	min-max	
СРБ (норма – ≤ 5 мг/л)	14	[13; 38]	1–140	9	[8; 32]	0–147	0,004
Д – димер (норма ≤250 нг/мл)	500	[368; 630]	250–4000	350	[315; 404]	250–1000	0,05
ИЛ-6 (норма ≤7 пг/мл)	83	[58; 109]	2–315	30	[15; 39]	0–130	0,003

Таблица 4

Распределение пациентов COVID-19 основной и контрольной групп по форме тяжести заболевания

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

от группы сравнения отмечено статистически значимое повышение содержания СРБ, ИЛ-6, D-димера (табл. 3).

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

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

При сравнительном изучении продолжительности основных клинических проявлений COVID-19 в сравниваемых группах нами установлены статистически значимые отличия купирования таких симптомов заболевания, как слабый кашель (p=0,0047), нарушение обоняния (p=0,001) и вкуса (p=0,0015), заложенность носа (p=0,0001), боль в горле (p=0,0001), гиперемия ротоглотки (p=0,0001), увеличение лимфатических узлов шеи (p=0,0001), конъюнктивит (p=0,012) в группе пациентов, получающих в составе комплексной терапии препараты рекомбинантного ИФНа-2b с антиоксидантами, суппозитории ректальные, и ИФНа-2b с антиоксидантами, гель для наружного и местного применения, по сравнению с детьми, которым в качестве противовирусной терапии назначали Умифеновир (табл. 5).

В результате терапии у пациентов основной группы в отличие от группы сравнения статисти-

чески значимо на 2 дня раньше купировались такие симптомы, как слабость (p=0,006) и катаральный конъюнктивит (p=0,00001).

Купирование проявлений катарального синдрома (заложенность носа, ринит, боль в горле, покашливание, сильный и слабый кашель) также статистически значимо зависело от проводимой терапии. Так, заложенность носа, имевшая место на начало лечения у 43% (30/70) детей основной и 53% (37/70) пациентов группы сравнения, купировалась на 4 дня раньше у больных, получающих в составе комплексной терапии препараты рекомбинантного ИФНа-2b с антиоксидантами (p=0,00001). Средняя продолжительность насморка у пациентов основной группы сократилась на 1 день (p=0,0003), боль в горле и слабый кашель – на 4 дня по сравнению с детьми, получающими Умифеновир (p=0,047).

У 31% (43/140) всех наблюдаемых пациентов манифестация клинических проявлений COVID-19 начиналась с появления жалоб на нарушение обоняния (снижение или отсутствие). При этом в группе пациентов, получающих комбинированную терапию препаратами рекомбинантного ИФНа-2b с антиоксидантами, нарушение обоняния наблюдалось в 24% (17/70) случаев, в контрольной группе – у 37% (26/70) больных. На фоне терапии у детей основной группы восстановление обоняния происходило статистически значимо раньше на 6 дней, чем в группе сравнения (p=0,00001). Медиана купирования симптома anosмии в основной группе составила 4 суток против 10 суток в группе сравнения (p=0,00004) (рис. 1). Среднее значение продолжительности дисгевзии у пациентов в основной группе было на 6 дней меньше, чем в контрольной (p=0,003).

Установлена зависимость разрешения пневмонии у пациентов с COVID-19 от проводимой противовирусной терапии. По результатам рентгенографии/КТ органов грудной клетки у 11% (8/70) пациентов основной и 14% (10/70) паци-

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

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

ентов группы сравнения была диагностирована пневмония. К моменту окончания терапии у 88% (7/8 чел.) детей основной группы, получающих в составе комплексной терапии ИФН α -2b с антиоксидантами, произошло разрешение патологического процесса, и только у одного ребенка из 8 (12%) пневмония находилась в стадии рассасывания. В то же время в группе сравнения купирование пневмонии имело место только в 70% случаев (7/10). У 30% (3/10) пациентов контрольной группы сохранялись рентгенологические признаки пневмонии, что требовало продолжения терапии (p=0,001).

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

Динамику элиминации вирусного антигена в сравниваемых группах в зависимости от проводимой терапии оценивали по результатам забора мазков из носоглотки на 5-й, 11-й, 13-й и 21-й дни наблюдения за пациентами. При анализе продолжительности вирусного клиренса SARS-CoV-2 у наблюдаемых пациентов показаны статистически значимые различия в зависимости от проводимой терапии. Установлено, что у 91%

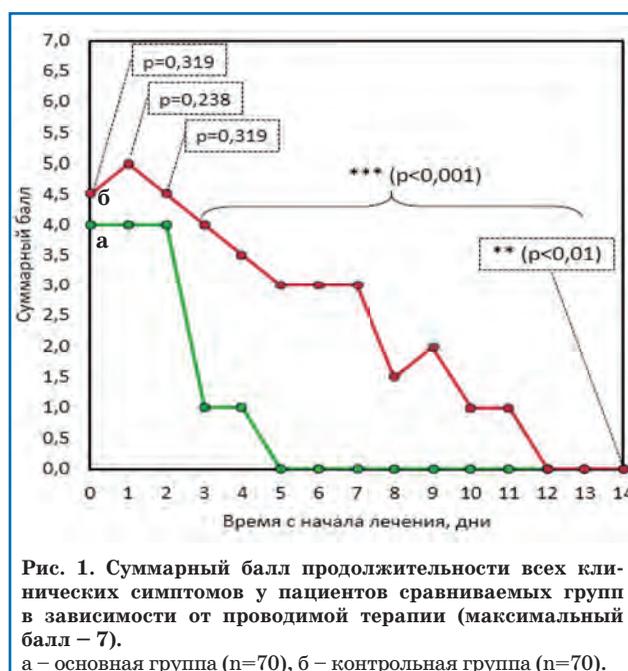


Рис. 1. Суммарный балл продолжительности всех клинических симптомов у пациентов сравниваемых групп в зависимости от проводимой терапии (максимальный балл – 7). а – основная группа (n=70), б – контрольная группа (n=70).

(64/70) пациентов основной группы элиминация возбудителя произошла уже на 5-й день с момента начала комбинированной терапии препаратами ИФН α -2b с антиоксидантами, в то время как в группе сравнения у пациентов, получающих Умифеновир, санация в эти сроки произошла только у 38% (27/70) больных. Результаты мазков из носоглотки на SARS-CoV-2, взятых на 11-е сутки к моменту окончания курса противовирусной терапии, показали, что у всех детей основной группы произошла элиминация РНК SARS-CoV-2, в то время как в контрольной группе – только у 74% (52/70) больных. Отрицательные результаты мазков на SARS-CoV-2 на 13-е сутки имели только 86% (60/70) детей группы сравнения, а 13% (9/70) пациентов продолжали выделять вирус, что стало основанием для продолжения противовирусной терапии. Санация всех больных группы контроля произошла только на

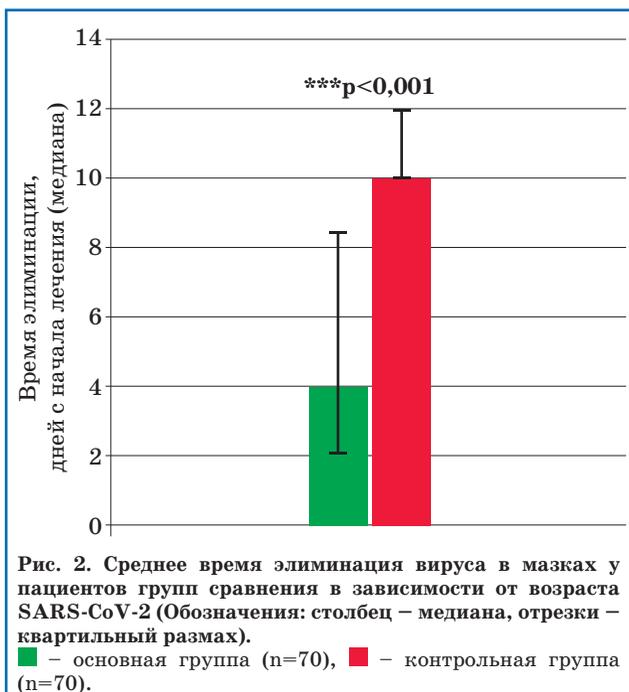


Рис. 2. Среднее время элиминация вируса в мазках у пациентов групп сравнения в зависимости от возраста SARS-CoV-2 (Обозначения: столбец – медиана, отрезки – квартильный размах). ■ – основная группа (n=70), ■ – контрольная группа (n=70).

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

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

Согласно анализу полученных результатов у больных, получающих в качестве противовирусной терапии ИФН α -2b с антиоксидантами, к окончанию курса терапии имело место статистически значимое нарастание уровня антител класса IgG к SARS-CoV-2 к 11-му и 21-му дню с момента начала лечения в сопоставлении с детьми группы сравнения, получающих терапию Умифеновиром (p=0,05). При этом уровень антител класса IgM к 21-му дню статистически значимо снижался в основной группе пациентов, что свидетельствует о санации организма от вируса SARS-CoV-2 и формировании противовирусного иммунитета. В то же время у больных группы сравнения к 21-му дню уровень вируснейтрализующих антител IgG был статистически значимо ниже (p=0,001).

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

На момент назначения противовирусной терапии, наряду с положительными результа-

тами ПЦР мазка из носоглотки у 25% (35/140) пациентов COVID-19 (18/70 основной группы и 17/40 группы сравнения), обнаруживали РНК SARS-CoV-2 в кале. Анализ результатов ПЦР кала на момент окончания терапии (11–13-й день) показал статистически значимое различие обнаружения РНК SARS-CoV-2 в кале в зависимости от проводимой терапии. В основной группе пациентов, получающих препараты рекомбинантного ИФН α -2b с антиоксидантами, в 90% (16/18) случаев результаты ПЦР кала на SARS-CoV-2 были отрицательными, и только 10% (2/18) детей продолжали выделять вирус (p=0,001). В то же время отрицательные результаты ПЦР кала на SARS-CoV-2 к моменту окончания противовирусной терапии Умифеновиром имели место только у 24% (4/17) больных. У остальных 76% (13/17) пациентов группы сравнения продолжалось вирусывыделение (p=0,05). Таким образом, при назначении комбинированной терапии препаратами ИФН α -2b с антиоксидантами санация кишечника наступала в 2,5 раза быстрее, чем у больных, получающих Умифеновир, что подтверждает достижение стойкого санирующего эффекта (рис. 3).

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

Заключение

Таким образом, анализируя полученные в ходе настоящего исследования данные, необходимо отметить, что дети практически любого возраста восприимчивы к коронавирусной

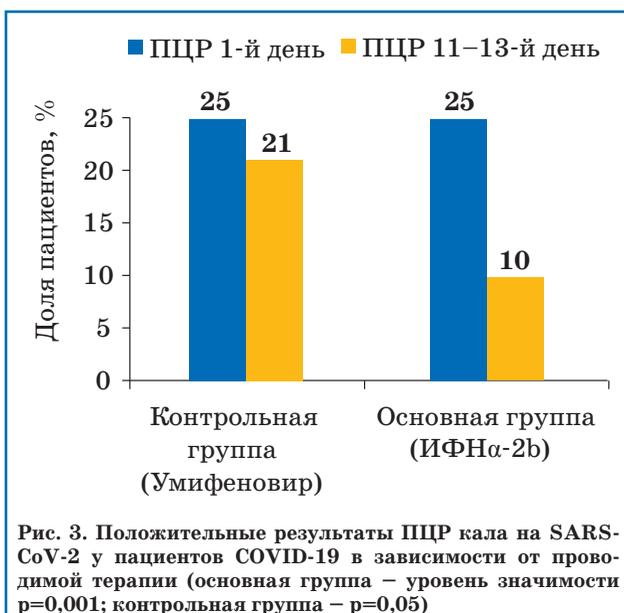


Рис. 3. Положительные результаты ПЦР кала на SARS-CoV-2 у пациентов COVID-19 в зависимости от проводимой терапии (основная группа – уровень значимости p=0,001; контрольная группа – p=0,05)

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

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

Комбинированная терапия препаратами рекомбинантного ИФН α -2b на 4 дня сокращает суммарную продолжительность всех клинических симптомов COVID-19 по сравнению со стандартной терапией Умифеновиром. Продолжительность отдельных клинических симптомов также сокращается в сопоставлении с группой сравнения: нарушение обоняния и вкуса – на 6 дней; боль в горле, слабый кашель, заложенность носа – на 4 дня; покраснение и зуд в глазах, боль в животе – на 2 дня; слабость – на 2 дня; насморк – на 1 день. Препараты рекомбинантного ИФН α -2b с антиоксидантами, обладающая высокой санлирующей активностью, в 2,2 раза сокращают время элиминации вируса в мазках из носоглотки, в 2,5 раза быстрее прекращают вирусовыделение из кишечника, что, в свою очередь, предупреждает развитие вирусносительства и распространение инфекции. Комбинированная терапия препаратами ИФН α -2b с антиоксидантами на момент оконча-

ния курса лечения способствует статистически значимому нарастанию уровня антител классов IgG и снижению антител класса IgM к SARS-CoV-2 в сопоставлении с пациентами группы сравнения, что свидетельствует о формировании устойчивого противовирусного иммунитета.

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

Вклад авторов: все авторы в равной степени внесли свой вклад в рукопись, рассмотрели ее окончательный вариант и дали согласие на публикацию.

Утверждение этики и согласие на участие: родители/законные представители пациентов дали информированное согласие на включение ребенка в программу исследования, обработку персональных данных и публикацию материалов в медицинских СМИ.

Финансирование: все авторы заявили об отсутствии финансовой поддержки при подготовке данной рукописи.

Конфликт интересов: все авторы заявили об отсутствии конкурирующих интересов.

Примечание издателя: ООО «Педиатрия» остается нейтральным в отношении юрисдикционных претензий на опубликованные материалы и институциональных принадлежностей.

Authors' contributions: all authors contributed equally to this manuscript, revised its final version and agreed for the publication.

Research Ethics and Informed Consent: the patient's parents/legal representatives gave informed consent to the child's inclusion in the study program, the processing of personal data and publication of the materials medical in the mass media.

Funding: all authors received no financial support for this manuscript.

Conflict of Interest: the authors declare that they have no conflict of interest.

Publisher's Note: Peditria LLC remains neutral with regard to jurisdictional claims in published materials and institutional affiliations.

Martynova G.P.  0000-0002-2014-0698

Stroganova M.A.  0000-0003-2108-0444

Bogvilene Ya.A.  0000-0003-0383-9939

Akhmetova V.A.  0000-0002-7393-6032

Ikkes L.A.  0000-0002-9175-1373

Kolodina A.A.  0000-0001-8812-0290

Belkina A.B.  0000-0002-0031-411X

Karasev A.V.  0000-0002-1747-3619

Список литературы

1. Statement on the second meeting of the International Health Regulations (2005) Emergency Committee regarding the outbreak of novel coronavirus (2019-nCoV). World Health Organization. Available from: <https://www.who.int/news/item/30-01-2020-statement-on-the-second-meeting>

of-the-international-health-regulations-(2005)-emergency-committee-regarding-the-outbreak-of-novel-coronavirus-(2019-ncov).

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

3. Lee PI, Hu YL, Chen PY, Huang YC, Hsueh PR. Are children less susceptible to COVID-19? *J. Microbiol. Immunol. Infect.* 2020; 53 (3): 371–372. doi: 10.1016/j.jmii.2020.02.011.
4. Grifoni A, Weiskopf D, Ramirez SI, Mateus J, Dan JM, Moderbacher CR, et al. Targets of T Cell Responses to SARS-CoV-2 Coronavirus in Humans with COVID-19 Disease and Unexposed Individuals. *Cell.* 2020; 181 (7): 1489–1501.e15. doi: 10.1016/j.cell.2020.05.015.
5. Горелов А.В., Николаева С.В., Акимкин В.Г. Новая коронавирусная инфекция COVID-19: особенности течения у детей в Российской Федерации. *Педиатрия им. Г.Н. Сперанского.* 2020; 99 (6); 57–62. doi: 10.24110/0031-403X-2020-99-6-57-62.
6. Stadnytskyi V, Bax C, Bax A, Anfinrud P. The airborne lifetime of small speech droplets and their potential importance in SARS-CoV-2 transmission. *PNAS.* 2020; 117 (22): 11875–11877. doi: 10.1073/pnas.2006874117.
7. Dong Y, Mo X, Hu Y, Qi X, Jiang F, Jiang Z, Tong S. Epidemiology of COVID-19 Among Children in China. *Pediatrics.* 2020; 145 (6): e20200702. doi: 10.1542/peds.2020-0702.
8. Методические рекомендации. Особенности клинических проявлений и лечения заболевания, вызванного новой коронавирусной инфекцией (COVID-19) у детей. Версия 1 от 04.2020 г. Министерство здравоохранения Российской Федерации. М., 2020. URL: https://static3.rosminzdrav.ru/system/attachments/attaches/000/050/100/original/24042020_child_COVID-19_1_Final.pdf
9. Ярилин А.А. Иммунология. М.: ГЕОТАР-Медиа, 2010: 218–226.
10. Lokugamage K, Schindewolf C, Menachery VD. SARS-CoV-2 sensitive to type I interferon pretreatment. *BioRxiv.* 2020. doi: 10.1101/2020.03.07.982264.
11. Mantlo E, Bukreyeva N, Maruyama J, Paessler S, Huang C. Antiviral activities of type I interferons to SARS-CoV-2 infection. *Antiviral Res.* 2020; 179: 104811. doi: 10.1016/j.antiviral.2020.104811.
12. Carly GK Ziegler, Samuel J Allon, Sarah K Nyquist, Ian Mbano, Vincent N Miao, Constantine N Tzouanas, et al. SARS-CoV-2 Receptor ACE2 is an Interferon Stimulated Gene in Human Airway Epithelial Cells and Is Enriched in Specific Cell Subsets Across Tissues. *Cell.* 2020 May 28; 181 (5): 1016–1035.e19.
13. Schulz KS, Mossman KL. Viral Evasion Strategies in Type I IFN Signaling – A Summary of Recent Developments. *Front. Immunol.* 2016; 7: 498. doi: 10.3389/fimmu.2016.00498.
14. Angelini MM, Akhlaghpour M, Neuman BW, Buchmeier MJ. Severe acute respiratory syndrome coronavirus nonstructural proteins 3, 4, and 6 induce double-membrane vesicles. *mBio.* 2013 Aug 13; 4 (4): e00524–13.
15. Hadjadj J, Yatim N, Barnabei L, Corneau A, Boussier J, Smith N, et al. Impaired type I interferon activity and inflammatory responses in severe COVID-19 patients. *Science.* 2020; 369 (6504): 718–724. doi: 10.1126/science.abc6027.
16. Qiong Zhou, Virginia Chen, Casey P. Shannon, Xiao-Shan Wei, Xuan Xiang, Xu Wang, et al. Fish Interferon- $\alpha 2b$ Treatment for COVID-19. *Front. Immunol.* 15 May 2020. doi: 10.3389/fimmu.2020.01061.
17. Gideon Schreiber. The Role of Type I Interferons in the Pathogenesis and Treatment of COVID-19. *Front. Immunol.* 2020 Sep. 30. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.595739>.
18. Тимченко В.Н., Суховецкая В.Ф., Чернова Т.М., Баракина Е.В., Починяева Л.М., Малиновская В.В., Семеновко Т.А., Шувалов А.Н. Роль ранней этиологической расщипровки острых респираторных вирусных инфекций в выборе противовирусной терапии у детей в условиях стационара. *Педиатрия им. Г.Н. Сперанского.* 2020; 99 (1): 100–106. doi: 10.24110/0031-403X-2020-99-1-100-106.
19. Руженцова Т.А., Левецкая Д.С. Лечение острых респираторных вирусных инфекций и гриппа у детей: результаты метаанализа. *Лечащий врач.* 2020; 3: 1–5.
20. Zeng YM, Xu XL, He XQ, Tang SQ, Li Y, Huang YQ, et al. Comparative effectiveness and safety of ribavirin plus interferon-alpha, lopinavir/ritonavir plus interferon-alpha, and ribavirin plus lopinavir/ritonavir plus interferon-alpha in patients with mild to moderate novel coronavirus disease 2019: study protocol. *Chin. Med. J. (Engl.).* 2020; 133 (9): 1132–1134. doi: 10.1097/CM9.0000000000000790.
21. Chen ZM, Fu JF, Shu Q, Chen YH, Hua CZ, Li FB, et al. Diagnosis and treatment recommendations for pediatric respiratory infection caused by the 2019 novel coronavirus. *World J. Pediatr.* 2020; 16 (3): 240–246. doi: 10.1007/s12519-020-00345-5.
22. Chih-Chia Lu, Mei-Yu Chen, Yuh-Lih Chang. Potential Therapeutic Agents Against COVID-19: What We Know So Far. *J. Chin. Med. Assoc.* 2020; Apr 21: 10.1097/JCMA.0000000000000318. doi: 10.1097/JCMA.0000000000000318.
23. Иванов Д.О., Чернова Т.М., Павлова Е.В., Тимченко В.Н., Баракина Е.В. Коронавирусная инфекция. *Педиатр.* 2020; 11 (3): 109–119.

© Коллектив авторов, 2021

DOI: 10.24110/0031-403X-2021-100-3-218-226
<https://doi.org/10.24110/0031-403X-2021-100-3-218-226>

Е.И. Кондратьева¹, В.В. Шагрина², Е.Г. Фурман², А.Ю. Воронкова¹, В.Д. Шерман¹,
 Е.К. Жекайте¹, О.И. Симонова³, М.А. Мухина⁴, О.В. Высоколова⁴, Е.Е. Якушина⁴,
 Н.А. Ильенкова⁵, С.В. Тришина⁶, О.И. Голубцова⁷, Ю.С. Пинегина⁸, Т.И. Сафонова⁹,
 Е.А. Васильева¹⁰, С.И. Акельев¹¹

ОЦЕНКА ПЕРЕНОСИМОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА ТИГЕРАЗА® (ДОРНАЗА АЛЬФА) ПО РЕЗУЛЬТАТАМ МНОГОЦЕНТРОВОЙ НАУЧНОЙ ПРОГРАММЫ ПОСТМАРКЕТИНГОВОГО ПРИМЕНЕНИЯ ПРЕПАРАТА

Контактная информация:

Кондратьева Елена Ивановна – д.м.н., проф., зав. научно-клиническим отделом муковисцидоза МГНЦ, зав. каф. генетики болезней дыхательной системы Института высшего и дополнительного профессионального образования МГНЦ, руководитель центра муковисцидоза ДКМЦМО
 Адрес: Россия, 115478, г. Москва, ул. Москворечье, 1
 Тел.: (495) 111-03-03
 elenafpk@mail.ru
 Статья поступила 7.04.21
 Принята к печати 4.05.21

Contact Information:

Kondratyeva Elena Ivanovna – D. Med. Sc., Prof., Head, Scientific and Clinical Department of Cystic Fibrosis, Research Centre for Medical Genetics, Head, Department of Genetics of Respiratory System Disease, Institute of Higher and Additional Professional Education, Research Centre for Medical Genetics, Head, Center for Cystic Fibrosis, Children's Clinical Multidisciplinary Center of the Moscow Region
 Address: 1 Moskvorechye ul., Moscow, 115478, Russia
 Phone: (495) 111-03-03
 elenafpk@mail.ru
 Received on Apr. 7, 2021
 Submitted for publication on May 4, 2021