

Консенсус «Интерферонотерапия пациентов с гриппом, ОРВИ и COVID-19»

Для терапевтов, инфекционистов и врачей общей практики

Составители: **Н. Д. Ющук, И. В. Маев, А. Л. Верткин**

ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А. И. Евдокимова» Минздрава России, Москва

РЕЗЮМЕ

По данным ВОЗ, на долю острых респираторных вирусных инфекций (ОРВИ и грипп) приходится около 90–95% случаев всех инфекционных заболеваний, в России грипп и ОРВИ занимают до 40% суммарной длительности официальной нетрудоспособности, что определяет значимость данной патологии. При этом первичный контакт подавляющего большинства пациентов с подозрением на ОРВИ и грипп происходит с терапевтом или врачом общей практики поликлиник. Предлагаемый консенсус экспертов призван систематизировать известные подходы к диагностике, лечению и вторичной профилактике гриппа, ОРВИ и внебольничной пневмонии для их применения на поликлиническом приеме. Детально рассмотрены схемы применения интерферонотерапии при ОРВИ и гриппе.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: острые респираторные вирусные инфекции, ОРВИ, грипп, интерферон, гамма-интерферон, амбулаторный прием

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Consensus 'Interferon therapy for patients with influenza, SARS and COVID-19' For therapists, infectious disease specialists and general practitioners

Compiled by: **N. D. Yushchuk, I. V. Maev, A. L. Vertkin**

Moscow State University of Medicine and Dentistry n.a. A.I. Evdokimov, Moscow, Russia

SUMMARY

According to the WHO, the share of acute respiratory viral infections (ARVI and influenza) accounts for about 90–95% of all infectious diseases; in Russia, influenza and ARVI take up to 40% of the total duration of official disability, which determines the significance of this pathology. At the same time, the primary contact of the overwhelming majority of patients with suspected ARVI and influenza occurs with a therapist or general practitioner of polyclinics. The proposed consensus of experts is intended to systematize the known approaches to the diagnosis, treatment and secondary prevention of influenza, acute respiratory viral infections and community-acquired pneumonia for their use at outpatient clinics. The schemes of using interferon therapy for ARVI and influenza are considered in detail.

KEY WORDS: acute respiratory viral infections, ARVI, influenza, interferon, gamma-interferon, outpatient appointment

CONFLICT OF INTEREST. The authors declare that they have no conflicts of interest.

Введение

По данным ВОЗ, на долю острых респираторных вирусных инфекций (ОРВИ и грипп) приходится около 90–95% случаев всех инфекционных заболеваний [1]. При этом в России число таких ежегодно болеющих пациентов достигает более 30 млн человек, ежегодный суммарный экономический ущерб оценивается в 40 млрд рублей (около 80% ущерба от всех инфекционных болезней) [2].

В Российской Федерации грипп и ОРВИ занимают до 40% суммарной длительности официальной нетрудоспособности. Высоки и экономические потери: в 2014 году ущерб от острых инфекционных воспалительных заболеваний верхних дыхательных путей множественной и неуточненной локализации составил 376,930 млрд руб.; в 2015-м – 450,365 млрд руб., в 2018-м – 518,918 млрд руб. [2]

Первичный контакт подавляющего большинства пациентов с подозрением на ОРВИ и грипп происходит с терапевтом или врачом общей практики поликлиник. Поэтому предлагаемый консенсус экспертов призван систематизировать известные подходы к диагностике,

лечению и вторичной профилактике гриппа, ОРВИ и внебольничной пневмонии для их применения на поликлиническом приеме.

Клинический модуль.

Особенности современной эпидемиологии гриппа

- Непрерывная циркуляция вирусов гриппа и появление высокопатогенных реассортантных штаммов животного происхождения, представляющих постоянную опасность для здоровья населения.
- Продолжают регистрироваться случаи инфицирования людей вирусом H7N9 (Китай), H5N1 (Египет).
- Широкое распространение дрейф-вариантов вируса гриппа, отличных от вакцинных штаммов: вирус A(H3N2) штамм А/Швейцария/9715293/13 (эпидемия 2014–2015 годов).
- Большая активность штаммов вируса гриппа В по сравнению с вакцинным штаммом: вирус В/Пхукет/3073/2013 (линии В/Виктория-подобный) доминировал над вакцинным штаммом В/Массачусетс/2/2012 (линии В/Ямагата-подобный) (эпидемия 2014–2015 годов).

- Распространение устойчивости штаммов вирусов гриппа к применяемым противовирусным лекарственным препаратам.
- Удельный вес вирусов гриппа в циркуляции составляет 13–25 % (75–87 % в 70-х годах), других респираторных вирусов – 75–85 %, что приводит к высокой заболеваемости ОРВИ в течение всего эпидемического цикла.
- Вирусы сезонного гриппа, имеющие эпидемическое распространение с 2009 года: А(Н1N1) pdm09, А(Н3N2), В/линия Ямагата-подобных, В/линия Виктория-подобных.
- Одновременная циркуляция в человеческой популяции нескольких респираторных вирусов: гриппа А, В с периодическим преобладанием одного из них, аденовирусов, парагриппозных и риновирусов, РС-вирусов, коронавирусов и других.
- Нередко наблюдается смешанная этиология заболевания: сочетание адено- с РС-вирусами, энтеровирусов с вирусами гриппа А, парагриппа с РС-вирусами, а также ассоциации вирусов и бактерий (вируса гриппа В и *M. pneumoniae*).

Социальная значимость гриппа

- Неизвестна истинная заболеваемость: ежегодные коэффициенты пораженности оцениваются на уровне 5–10 % взрослого населения, особенности в группе риска, и 20–30 % детей (ВОЗ, «Информационный бюллетень № 211», март 2014 года). Каждый ребенок первого года жизни болеет за эпидсезон до 12 раз, дошкольного возраста – до 6, раз, школьник до 4–5 раз.
- Увеличение числа тяжелых форм гриппа по причине изменения структуры и тяжести преморбидных заболеваний и отягощенных преморбидных состояний у больных гриппом.
- Недооценка опасности гриппа как заболевания: осложнения у 10–15 % в целом и до 30 % среди госпитализированных больных, чаще в группе риска. Вместе с тем осложнения после гриппа возникают у лиц, не входящих в группу риска, а значит, выпадающих из группы с обязательной ежегодной вакцинацией против гриппа.
- Стабильное второе место среди основных причин смерти от инфекционных болезней. Смертность от сезонного гриппа составляет 0,01–0,20 %, в сезон 2009 года – 1,2 %. Ежегодная смертность вследствие осложнений гриппа – 7,50–23,00 случая на 100 тыс. человек, большая часть смертей приходится на людей старше 65 лет (ВОЗ: 250–500 тыс. человек умирают. У больных из группы риска в период эпидемии гриппа смертность в 50–100 раз выше, чем в группе здоровых людей). В 2010 году, по официальным данным, смертность возросла в 125 раз.
- Заблуждение медицинских работников о противо-гриппозных вакцинах и необходимости ежегодной вакцинации.
- Убежденность населения в несерьезности гриппа как заболевания.

Определение

ОРВИ – группа острых высококонтагиозных инфекционных заболеваний человека с преимущественно аспирационным механизмом передачи, характеризующихся склонностью к эпидемическому распространению, способностью поражать все возрастные группы населения, коротким инкубационным периодом, быстрым циклическим течением с проявлениями интоксикационного и катарально-респираторного синдромов с преимущественным поражением эпителия слизистой оболочки верхних и нижних дыхательных путей. Возбудителями ОРВИ являются вирусы гриппа (типы А, В и С), парагриппа, респираторно-синцитиальный вирус, аденовирусы, риновирусы, коронавирусы человека и т. п. При гриппе, по сравнению с другими ОРВИ, чаще регистрируется тяжелое течение заболевания, которое может проявляться поражением нижних дыхательных путей с признаками острой дыхательной недостаточности, отека легких, развитием сосудистого коллапса, отека мозга, геморрагического синдрома и присоединением вторичных бактериальных осложнений. В последующем может развиваться выраженный в разной степени фиброз легких с соответствующими клиническими проявлениями. Сезонный грипп характеризуется классическими проявлениями гриппа. При пандемическом гриппе клиническая картина может быть схожа с проявлениями ОРВИ иной этиологии, чаще регистрируются осложненное течение и неблагоприятные исходы заболевания [1].

Кодировка гриппа в соответствии с МКБ-10

- J10 Грипп, вызванный идентифицированным сезонным вирусом гриппа. К рубрике относится грипп, вызванный сезонными вирусами типов В и С.
- J10.0 Грипп с пневмонией, вызванный сезонным вирусом гриппа.
- J10.1 Грипп с другими респираторными проявлениями, вызванный сезонным вирусом гриппа. Включены гриппозные: острая инфекция верхних дыхательных путей, ларингит, фарингит, плевральный выпот.
- J11 Грипп, вирус не идентифицирован. Включены: грипп и вирусный грипп без указания об идентификации вируса.
- J11.0 Грипп с пневмонией, вирус не идентифицирован.
- J11.1 Грипп с другими респираторными проявлениями, вирус не идентифицирован. Включены: грипп без дополнительных уточнений; гриппозные: острая инфекция верхних дыхательных путей, ларингит, фарингит, плевральный выпот, неуточненные или без указания об идентификации вируса.
- J11.8 Грипп с другими проявлениями, вирус не идентифицирован. Включены: энцефалопатия, вызванная гриппом, гриппозный гастроэнтерит и миокардит (острый), неуточненные или без указания об идентификации вируса.
- J12.0 Вирусная пневмония, не классифицированная в других рубриках.

При первичном обращении пациента с подозрением на ОРВИ и грипп необходимо:

А. Оценить эпиданамнез:

- 1) постоянное место проживания, был ли выезд за пределы домашнего региона и пределы РФ, когда и каким видом транспорта?
- 2) не было ли в доме гостей из других регионов?
- 3) пребывание в организованном коллективе (школа, детские сады);
- 4) проживание в общежитии, воинской части и др.;
- 5) контакт с больными ОРВИ;
- 6) наличие схожих симптомов у контактных лиц.

В. Провести оценку факторов риска [5]:

- 1) позднее обращение (начиная с третьих суток);
- 2) отсутствие стартовой противовирусной терапии;
- 3) возраст более 65 лет и беременные;
- 4) сопутствующие заболевания (факторы риска развития осложненного течения гриппа):
 - заболевания сердца и легких (ХОБЛ, бронхиальная астма),
 - хронические нарушения обмена веществ (сахарный диабет, ожирение),
 - заболевания почек с нарушениями функции,
 - заболевания ЦНС (хроническая ишемия мозга, эпилепсия),
 - иммунодефицитные состояния (злоупотребление алкоголем, применение психоактивных веществ, ВИЧ-инфекция, онкологические заболевания, проведение иммуносупрессивной терапии [глюкокортикостероиды, иммунодепрессанты], длительная иммобилизация, недавно родившие и кормящие женщины);
- 5) длительный прием аспирина (ацетилсалициловой кислоты);
- 6) отсутствие вакцинопрофилактики от гриппа;
- 7) больные с тугоухостью.

Диагностический модуль

Для диагностики ГРИППА необходимо наличие минимум двух выделенных (подчеркнутых) симптомов из каждого пункта.

1. Обязательные лабораторные исследования (возможные изменения):
 - клинический анализ крови: лейкопения, тромбоцитопения;
 - клинический анализ мочи (при неосложненном течении ОРВИ и гриппа не должно быть изменений);
 - мазок из носа и ротоглотки, экспресс-тест при подозрении на грипп.
2. Обязательные инструментальные исследования:
 - пульсоксиметрия;
 - цифровая флюорография или рентгенография легких (при подозрении на пневмонию);
 - Rg-графия околоносовых пазух (при подозрении на синусит);
 - ЭКГ.
3. Консультация специалистов:
 - инфекционист – при гриппе;
 - оториноларинголог – при подозрении на развитие риносинусита, отита, тонзиллофарингита.

Таблица 1

Дифференциальная диагностика гриппа и ОРВИ

Клинические проявления гриппа	Клинические проявления ОРВИ
1. Интоксикационный синдром • Быстрое повышение температуры тела выше 38 °С, а также гектическая или стабильно высокая лихорадка (выше 38,5 °С) более 3 суток • Озноб • Головная боль, преимущественно в лобной области, боль в глазах • Боль в мышцах, тошнота, рвота, снижение цифр АД • Инъекция сосудов склер • Тошнота, рвота	1. Интоксикационный синдром • Субфебрильная температура, лихорадка, головная боль
2. Катарально-респираторный синдром • Сухой надсадный кашель • Саднение по ходу трахеи • Першение в горле • Яркая гиперемия ротоглотки • Заложенность носа, ринорея (в первые часы может отсутствовать)	2. Катарально-респираторный синдром • Заложенность носа, ринорея (слизистые, слизисто-гнойные выделения), першение и (или) боль в горле, гиперемия ротоглотки, осиплость голоса, саднение по ходу трахеи, сухой надсадный кашель, ринорея в первые часы может отсутствовать
3. Нейротоксический синдром • Адинамия или возбуждение • Угнетение сознания • Судороги • Менингеальные знаки • Очаговые симптомы	3. Нейротоксический синдром • Судороги, менингеальные знаки
4. Признаки развития ОДН • Одышка, цианоз кожи и слизистых, снижение SaO₂ менее 95%	4. Признаки развития ОДН • Одышка, цианоз кожи и слизистых, снижение SaO₂ менее 95%
	Другие проявления • Инъекция сосудов склер, век, слезотечение, конъюнктивит

Дифференциальная диагностика гриппа



Рисунок 1. Дифференциальная диагностика гриппа.

4. Состояния, требующие госпитализации («красные флаги»):
 - тяжелое течение: тошнота, рвота, менингизм, изменение сознания, судорожный синдром, бронхообструктивный синдром, пневмония, геморрагический синдром, нарушение ритма сердца, снижение АД, SaO₂ менее 95%;
 - отсутствие эффекта от амбулаторного лечения;
 - по эпидемическим показаниям (отсутствие возможностей изоляции – проживание в общежитии, гостинице и т. п.);
 - декомпенсация хронических заболеваний (ИБС, сахарный диабет, заболевания легких, хроническая почечная и печеночная недостаточность и др.);
 - беременность;
 - иммунодефицитные состояния.

Диагноз гриппа устанавливается только при наличии вирусологического подтверждения в сертифицированной лаборатории (рекомендации ВОЗ, нормативно-распорядительные документы Минздрава России). В эпидемиологический сезон допускается диагностика гриппа клинически.

Диагностика коронавирусной инфекции осуществляется в соответствии с разделом № 4 временных методических рекомендаций по профилактике, диагностике и лечению новой коронавирусной инфекции (COVID-19) Минздрава России (версия 9.0 от 26.10.2020).

Терапевтический модуль

В амбулаторных условиях проводится лечение легких и среднетяжелых форм ОРВИ, гриппа, коронавирусной инфекции [3, 4].

1. Немедикаментозное лечение:

- постельный режим на весь лихорадочный период;
- обильное теплое питье на весь лихорадочный период;
- ирригационная терапия (промывание носовых ходов), полоскание ротоглотки;
- рациональное питание (легкоусвояемые продукты: молочно-растительная диета, фрукты, овощи).

2. Медикаментозное симптоматическое лечение:

- при повышении температуры тела выше 38,5 °С – препараты с парацетамолом, ибупрофен. При выраженной интоксикации пациенты подлежат госпитализации, инфузионная терапия у таких пациентов должна проводиться в условиях стационара;
- при заложенности носа – сосудосуживающие (назальные деконгестанты) капли или спрей в нос – оксиметазолин, ксилометазолин;
- при кашле с трудноотделяемой мокротой – амброксол, ацетилцистеин, эрдостеин или карбоцистеин.

3. Этиотропная терапия для элиминации возбудителя

При гриппе назначаются препараты:

- осельтамивир 75 мг два раза в сутки 5 дней, при тяжелом течении – 300 мг в сутки;
- занамивир по две ингаляции два раза в сутки 5 дней;
- уминофеновир – 200 мг четыре раза в день в течение 5 дней;
- имидазолилэтанамида пентандиовой кислоты – 90 мг по одной капсуле раз в день в течение 7 дней (противопоказано беременным и больным до 18 лет).

Важно! Антибактериальная терапия рассматривается индивидуально и только при наличии микст- или бактериальной (!) инфекции.

Контроль лечения

Кратность осмотра: раз в 3–5 дней (чаще – по показаниям). В эпидсезон в первые дни болезни предпочтительно наблюдение на дому.

Лабораторные исследования: клинический анализ крови (один раз в начале заболевания, повторное исследование – по показаниям), глюкоза, креатинин.

Инструментальные исследования: Rg-графия органов грудной клетки при подозрении на пневмонию или при отсутствии четкой положительной динамики от лечения в течение 7–10 дней для решения вопроса о коррекции терапии и исключения туберкулеза (индивидуально); Rg-графия (предпочтительно компьютерная томография) околоносовых пазух носа при подозрении на синусит; ЭКГ.

Интерферонотерапия при гриппе, ОРВИ и внебольничной пневмонии

Интерферон (от лат. *inter* – взаимно, между собой и *ferio* – ударяю, поражаю) – общее название, под которым в настоящее время объединяют ряд белков со сходными свойствами, выделяемых клетками организма в ответ на вторжение вируса.

В организме человека идентифицировано около 20 видов интерферонов. Интерфероны разделены на три группы по их молекулярному действию и в зависимости от того, на какие рецепторы воздействует и какие механизмы запускает данный интерферон.

Интерферон-гамма выделяется в отдельную группу и обладает противовирусным действием.

Преимущества ИФН-гамма:

- обладает прямой активностью против вирусов, ингибируя экспрессию ранних генов;
- способен вызывать значительную продукцию окиси азота в макрофагах, что играет ключевую роль в антивирусной иммунологической защите;
- обеспечивает защиту от возможного заражения неинфицированных клеток;
- увеличивает активность клеток-киллеров.

Эффекты интерферона-гамма, лежащие в основе его клинического применения при вирусных и бактериальных заболеваниях:

- стимуляция макрофагов и презентация антигенов;
- активация экспрессии молекул ГКГ 1-го и 2-го классов;
- повышение неспецифической активности естественных киллеров (ЕК-клетки);
- стимуляция Т-клеточного ответа;
- активация дифференцировки Т-клеток в сторону Т-хелперов-1 (Th1) и ингибирование пролиферации Т-хелперов-2 (Th2);
- стимуляция дифференцировки В-клеток в сторону иммуноглобулинов G, которые, в свою очередь, активируют систему комплемента;
- активация эффекторных функций моноцитов: адгезия, фагоцитоз, секреция;
- стимуляция синтеза окиси азота – NO или I-NO;
- подавление репликации вирусных РНК и ДНК и освобождение клетки от вируса;
- стимуляция образования фермента протеинкиназы, который блокирует синтез вирусных белков;
- обеспечение накопления мононуклеарных фагоцитов в центрах иммунного ответа и их активация.

Таблица 2
Основные иммуностропные эффекты интерферонов

Эффект	Механизм действия
Неспецифическое антивирусное действие	
Ингибирование вирусной репликации	Индукция протеинкиназы и олигоаденилатсинтазы, изменение поверхности клеточных мембран, что блокирует прикрепление и внедрение вируса в клетки
Антимикробное действие	
Активация бактерицидного действия макрофагов	Активация окислительных процессов, активация индуцибельной NO-синтазы
Иммуномодулирующее действие	
Активация защитных механизмов	Индукция антигенов МНС II класса, поляризация наивных Т-хелперов в Т-хелперы 1-го типа, переключение изотипа В-лимфоцитов на IgG2a, повышение продукции IL-1, GSF, TNF, стимуляция предшественников NK-клеток, снижение продукции IL-4
Адгезия	
Повышение клеточного «сцепления»	Ингибирование синтеза коллагена, стимуляция синтеза фибронектина, повышение экспрессии адгезивных молекул (ICAM-1, VCAM-1) и хемокинов (IP-10, MCP-1, MIG, MIP-1α/β, RANTES) в очаге воспаления

Таблица 3
Основные свойства интерферонов

Тип	Название	Главный естественный источник синтеза	Основные свойства
I	Интерферон-альфа (α)	Лейкоциты	Противовирусное, иммуномодулирующее, антибактериальное, антипаразитарное
	Интерферон-бета (β)	Фибробласты	
	Интерферон-омега (ω)	Лейкоциты	
II	Интерферон-гамма (γ)	Т-клетки, NK-клетки	Противоопухолевое, иммуномодулирующее, противовирусное, антибактериальное, антипаразитарное
III	Интерферон-лямбда (λ)	Лейкоциты	

Таблица 4
Эффекты интерферона-гамма

Клетки-мишени	Эффекты ИФН-гамма	Результат
Все клетки	Ингибирование вирусной репликации	Иммунитет к вирусной инфекции
Иммунные клетки	Повышение экспрессии молекул HLA I и II классов	Повышение антигенной презентации
В-клетки	Продукция IgG2a (блокирует ИЛ-4 и переключает на IgG1, IgE)	Созревание антител
Th2-клетки	Ингибирование пролиферации	Переключение на Th1-ответ
Лейкоциты	Индукция миграции	Клеточная инфильтрация в очаге воспаления

Интерферон-гамма активирует через ИЛ-12 и адаптивный иммунитет, что в достаточной степени гарантирует защиту от вторичной инфекции [6]. Применение ИФН-гамма у инфицированных лиц способствует быстрому формированию цитотоксического и секретного противогриппозного иммунитета [7, 8]. Неразвившийся инфекционный процесс в условиях применения ИФН-гамма фактически имитирует вакцинацию, и у таких пациентов развивается устойчивый иммунитет к инфекции. Это позволяет защитить на весь пандемический период невакцинированное население. Такой подход представляется исключительно эффективным [6, 7]. При этом аэрозольные формы препаратов интерферонов обладают хорошей переносимостью и не приводят к развитию тех побочных эффектов, которые характерны для инъекционных препаратов. Следует также помнить, что интраназальное и интратрахеальное применение интерферонов способствует снижению контагиозности зараженных лиц, что приводит к ограничению распространения инфекции в очагах и в целом способствует

снижению интенсивности эпидемического процесса. Очевидно, что лечение интраназальными интерферонами должно начинаться с первых проявлений гриппа и простуды и заканчиваться после купирования основных симптомов этих заболеваний [6–8].

Применение интерферона-гамма в лечении респираторных вирусных инфекций

Накоплен большой опыт применения ИФН-гамма в терапии и профилактике респираторных вирусных инфекций, включая грипп и новую коронавирусную инфекцию (COVID-19), в целом более чем на 1 200 пациентах. Открытое мультицентровое рандомизированное сравнительное исследование в параллельных группах эффективности и безопасности ИФН-гамма для интраназального введения в составе комплексной терапии у взрослых пациентов с гриппом средне- и тяжелого течения (ИНГА – 2018) продемонстрировало эффективность и безопасность гамма-интерферона [9]. Отмечено достоверное сокращение длительности пребы-

Таблица 5

Обобщенные результаты изучения репродукции вирусов гриппа в присутствии различных лекарственных препаратов

ЛС, комбинации ЛС	Доза	Клеточная культура	Вирус-ингибирующее действие (Δ lgID50) по РГА	Оценка эффективности
Осельтамивир	0,04 мкг/мл	MDCK	2,0	Высокая
Римантадин	15–20 мкг/мл	MDCK	0,0	Эффект отсутствует
Имидазолилэтанамид пентадиовой кислоты	15–20 мкг/мл	MDCK	0,0	Эффект отсутствует
Рибавирин	15–20 мкг/мл	MDCK	1,0	Очень слабая
Умифеновир	15 мкг/мл	MDCK	3,5	Средняя
Кагоцел	10 мг/мл	MDCK	2,0	Слабая
Меглюмина акридонацетат	200 мкг/мл	MDCK	2,5	Средняя
Интерферон α	1000 МЕ/мл	Vero	3,0	Слабая
Интерферон- γ	1000 МЕ/мл	Vero	5,0	Высокая
Умифеновир + Кагоцел	15 мкг/мл + 10 мг/мл	MDCK	4,5	Высокая
Умифеновир + ИФН- γ	15 мкг/мл + 1000 МЕ	Vero	5,0	Высокая
Умифеновир + имидазолилэтанамид пентадиовой кислоты	15 мкг/мл + 300 мкг/мл	MDCK	3,5	Средняя
ИФН- α + ИФН- γ	1000 МЕ (1/1)	Vero или A549	5,5	Высокая

вания в стационаре у пациентов, получавших Ингарон, по сравнению с контрольной группой (6,31 и 7,56 дня соответственно) [9]. Исследование на базе НИИ гриппа подтвердило, что использование препарата Ингарон в течение 5 дней обеспечивает уменьшение длительности основных синдромов заболевания: лихорадки – в 1,7, а интоксикации – в 2,0 раза ($p < 0,05$); также удалось сократить сроки временной нетрудоспособности [10]. При ОРВИ исследования показывают, что включение ИФН-гамма в комплексную терапию в раннем периоде заболевания (до 48 часов) у взрослых позволяет уменьшить период клинической симптоматики ($p < 0,05$), частоту развития осложнений ($p < 0,05$) и, как следствие, сокращение сроков нахождения пациента на больничном [11]. Показана также возможность профилактического эффекта ИФН-гамма при проведении двух 10-дневных циклов с интервалом в неделю [10]. В течение 10-дневного цикла Ингарон применяли через день интраназально по 2–3 капли в каждый носовой ход. Результаты исследования показали, что профилактический курс приема Ингарона обеспечил достоверное снижение частоты возникновения ОРВИ в основной группе. Кроме того, среди лиц, получавших Ингарон с профилактической целью, было отмечено более легкое течение развившихся ОРВИ и уменьшение числа осложненных форм в 1,9 раза, а длительность течения неосложненного ОРВИ была на 1,5 дня короче, чем в контрольной группе [10]. Таким образом, ИФН-гамма может быть рекомендован для лечения ОРВИ, гриппа в дозе 2–3 капель в каждый носовой ход пять раз в день ежедневно в течение 5 дней в связи с его высокой противовирусной и дезинтоксикационной эффективностью.

Отмечена клиническая эффективность ИФН-гамма в составе антибактериальной терапии при лечении внебольничной пневмонии, в том числе вызванной резистентными штаммами [12]. Достоверная разница между сравниваемыми группами выявлена по выраженности

одышки и шкалы BCSS ($p < 0,05$). Рентгенологическая оценка объема инфильтратов в легких выявила пациентов в обеих группах положительную динамику инфильтративного затемнения, отличия не достигли уровня достоверности ($p = 0,051$), в исследуемой группе положительная динамика отмечена для 90,4 % пациентов против 82,8 % в контрольной группе. Самым важным эффектом терапии было сокращение длительности госпитализации, выявлены статистически значимые различия между двумя группами ($p = 0,034$) по данному параметру. Средняя длительность госпитализации в контрольной группе составила 11,5 дня, в исследуемой группе – 9,8 дня. Таким образом, при применении ИФН-гамма достигается сокращение госпитализации на 15 % [12].

Фармакоэкономическая оценка проведенного исследования позволила определить и выгоду применения ИФН-гамма при лечении внебольничной пневмонии [13]. Применение ИФН-гамма в составе комплексной терапии внебольничной пневмонии на госпитальном этапе является клинически и экономически обоснованным, сопровождается положительным влиянием на качество жизни и сокращением бюджетных расходов [13].

Использование интерферона-гамма у пациентов с COVID-19

ИФН-гамма относятся к лекарственным препаратам, которые обладают клинической эффективностью при лечении новой коронавирусной инфекции [14, 15], и может быть рекомендован для профилактики и лечения пациентов с COVID-19. Опыт применения ИФН-гамма у пациентов с COVID-19 среднетяжелого течения показал превосходящую эффективность по сравнению со стандартной комплексной терапией [16]. Установлена более благоприятная динамика стабилизации жизненно важных показателей при применении интерферона-гамма в дозе 500 000 МЕ в сутки подкожно в течение 5 дней в дополнение к комплексной терапии заболевания в сочетании

с сокращением длительности лихорадки и госпитализации (в среднем на 2 суток), что позволяет предположить положительное влияние ИФН-гамма на процессы восстановления пациентов со среднетяжелой степенью COVID-19. Изменение показателей СРБ и ЛДГ через 14 дней, по сравнению с исходными параметрами, статистически различимо ($p < 0,05$); также отмечено, что показатели в 1,5–3,0 раза ниже в группе исследования, чем в группе контроля [16]. Особого внимания заслуживает тот факт, что пациенты, применявшие рекомбинантный ИФН-гамма, не отмечали прогрессирования дыхательной недостаточности, у них был снижен риск потребности в оксигенотерапии к концу 2-й недели госпитализации, они не требовали перевода в отделения интенсивной терапии ($p < 0,053$); при этом ни один пациент группы, где был назначен ИФН-гамма, не был переведен в реанимационное отделение. Выявлена статистически значимая разница по шкале клинического улучшения ВОЗ при оценке через 14 дней терапии ($p = 0,024$) и достоверно лучшие показатели выживаемости пациентов ($p = 0,039$).

Показатели летальности IFR и CFR в группе исследования также ниже, чем в группе исследования ($p < 0,05$) [16].

Таким образом, ИФН-гамма в инъекционной форме подтвердил хороший профиль безопасности и переносимость в качестве эффективного лекарственного препарата для лечения COVID-19.

Многообещающими выглядят результаты исследования GAMMACOVID-PROF – проспективного открытого контролируемого неинтервенционного применения лекарственного препарата гамма-интерферона у здоровых добровольцев с целью профилактики коронавирусной инфекции COVID-19 [17]. Были включены медицинские работники старше 18 лет, работающие в «красной зоне» с пациентами, зараженными SARS-CoV-2. У добровольцев отсутствовали симптомы респираторной инфекции, был получен отрицательный результат ПЦР-анализа при исследовании назофарингеального мазка на наличие РНК SARS-CoV-2. Сто добровольцев распределены на исследуемую и контрольную группы: из них 50 человек получали ИФН-гамма с профилактической целью (в режиме по три

Таблица 6
Неспецифическая профилактика гриппа, ОРВИ и COVID-19 препаратами с непрямым противовирусным действием у взрослых больных

Препарат (уровень доказательности)	Схема лечения
Интерферон-гамма (B2)	Интраназально, предварительно растворив лиофилизат в 5 мл воды для инъекций, по 2–3 капли в каждый носовой ход за 30 минут до завтрака раз в сутки через день в течение 10 дней. При необходимости профилактические курсы повторяют
Имидазолилэтанамид пентандиовой кислоты (B3)	Перорально по 90 мг раз в сутки в течение 5–7 дней (экстренная профилактика)
Кагоцел (B3)	По 24 мг (две таблетки) раз в день в течение 2 дней, затем перерыв 5 дней, затем цикл повторить; длительность приема – от недели до нескольких месяцев
Тилорон (B3)	125 мг раз в неделю в течение 6 недель, курсовая доза 750 мг
Меглюмина акридонацетат (B3)	Перорально 600 мг раз в сутки за 30 минут до еды, не разжевывая. Дни приема: 1-й, 2-й, 4-й, 6-й, 8-й, 11-й, 14-й, 17-й, 20-й и 23-й. Общий курс – от 5 до 10 приемов
Оксидигидроакридинилацетат натрия (B3)	Разовая профилактическая доза – 250 мг (одна ампула) или 4–6 мг/кг. При длительном применении рекомендуемый интервал между введениями – 3–7 суток
Интерферон-альфа (B3)	Содержимое растворяют в 5 мл воды для инъекций, интраназально по три капли в каждый носовой ход дважды в сутки (разовая доза – 3000 МЕ, суточная – 15000–18000 МЕ) 5–7 дней. При однократном контакте достаточно одного закапывания. При необходимости профилактические курсы повторяют. При сезонном повышении заболеваемости – в указанной дозе утром в течение 1–2 дня

Таблица 7
Лечение взрослых больных легкими, среднетяжелыми формами гриппа, ОРВИ и COVID-19 препаратами с непрямым противовирусным действием в составе комплексной терапии

Препарат	Схема лечения
Интерферон гамма (B3)	Подкожно по 500000 МЕ раз в сутки (разовая доза – 500000 МЕ, суточная – 500000 МЕ) ежедневно в течение 5 дней в составе комплексной терапии
Имидазолилэтанамид пентандиовой кислоты (B3)	Перорально по 90 мг раз в сутки в течение 5–7 дней
Кагоцел (B3)	Перорально по 24 мг (две таблетки) три раза в сутки в первые 2 дня, затем по 12 мг три раза в сутки в течение 2 дней (курсовая доза – 18 таблеток) до 4-го дня болезни или в течение 5–7 дней в период реконвалесценции
Тилорон (B3)	Перорально по 125 мг раз в сутки в первые 2 дня, затем по 125 мг в сутки через день (курсовая доза – шесть таблеток) до 3-го дня болезни или в течение 5–7 дней в период реконвалесценции
Меглюмина акридонацетат (B3)	Перорально по четыре таблетки на прием в 1-й, 2-й, 4-й, 6-й и 8-й день (всего 20 таблеток)
Оксидигидроакридинилацетат натрия (B3)	Внутримышечно по 250 мг (4–6 мг/кг), курс лечения – 5–7 инъекций с интервалом 48 часов. При необходимости в разовой дозе до 500 мг с интервалом 18–36 часов (курсовая доза зависит от характера заболевания)
Интерферон-альфа 2b (B3)	Интраназально по три капли (дозы) в каждый носовой ход 5–6 раз в день (разовая доза – 3000 МЕ, суточная – 15000–18000 МЕ) в течение 5 дней

капли в каждый носовой ход интраназально через день в течение 10 дней с перерывом 7 дней – два 10-дневных цикла); 50 человек не применяли исследуемый препарат. Допускались любые дополнительные меры профилактики COVID-19, в том числе СИЗ (респираторы, очки, перчатки, защитные костюмы), за исключением ЛС, назначаемых *off-label* или с исследовательской целью, не входящих в КР по профилактике ОРВИ, в том числе COVID-19. После завершения основного набора добровольцев в исследование было дополнительно включено еще 100 человек, которые были распределены по группам аналогично основному набору, случаи заболевания в этих группах фиксировались как минимум клинически.

Отмечена достоверно меньшая заболеваемость в исследуемой группе (два подтвержденных ПЦР случая против шести подтвержденных и 14 клинических заболеваний в группе контроля) [17].

В таблицах 6, 7 представлены схемы профилактики и лечения с использованием препаратов непрямого действия для лечения гриппа, ОРВИ и коронавирусной инфекции COVID 19 с указанием уровня убедительности доказательств.

Список литературы / References

- ВОЗ. Информационный бюллетень. Грипп. Ноябрь 2019 г. WHO. Newsletter. Flu. November 2019
- О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2016 году: государственный доклад. Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека. М.: 2017. 220 с.
On the state of sanitary and epidemiological well-being of the population in the Russian Federation in 2016: state report. Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Welfare. Moscow: 2017. 220 p.
- Грипп и острые респираторные вирусные инфекции: современная рациональная этиотропная и патогенетическая терапия. Алгоритмы оказания медицинской помощи больным: метод. рекомендации. Авторы-составители: Никифоров В.В. и др. М.: Спецкнига. 2018. 20 с.
Influenza and acute respiratory viral infections: modern rational etiotropic and pathogenetic therapy. Algorithms for providing medical care to patients: method. recommendations. Authors-compilers: Nikiforov V. V. et al. M.: Spetskniga. 2018. 20 p.
- Грипп у взрослых. Клинические рекомендации Национального научного общества инфекционистов, 2014. 105 с.
Influenza in adults. Clinical guidelines of the National Scientific Society of Infectious Diseases, 2014. 105 p.
- Сметанина С. В., Никифоров В. В., Колобухина Л. В. Новая коронавирусная инфекция (COVID-19): этиология, эпидемиология, клиника, диагностика, лечение и профилактика. Москва: Департамент здравоохранения города Москвы, 2020.
Smetanina S. V., Nikiforov V. V., Kolobukhina L. V. New coronavirus infection (COVID-19): etiology, epidemiology, clinical presentation, diagnosis, treatment and prevention. Moscow: Moscow City Health Department, 2020.
- Сологуб Т. В., Голобоков Г. С., Цветков В. В., Токин И. И. Интерферон гамма в терапии гриппа и других респираторных вирусных инфекций. Медицинский совет 2015; (7): 54–58.
Sologub T. V., Golobokov G. S., Tsvetkov V. V., Tokin I. I. Interferon gamma in the treatment of influenza and other respiratory viral infections. Medical Council 2015; (7): 54–58.
- Сологуб Т. В., Мидикири А. С., Агафонов В. Н., Суздальцев А. А., Цветков В. В. Эффективность и целесообразность использования рекомбинантного интерферона гамма в комплексной терапии больных гриппом A(H1N1) pdm09. Эпидемиология и инфекционные болезни. 2017; 22 (2): 58–63. DOI: <http://dx.doi.org/10.1017/S0950268817000063>.
Sologub T. V., Midikari A. S., Agafonov V. N., Suzdaltsev A. A., Tsvetkov V. V. Efficiency and expediency of using recombinant interferon gamma in complex therapy of patients with influenza A(H1N1) pdm09. Epidemiology and infectious diseases. 2017; 22 (2): 58–63. DOI: <http://dx.doi.org/10.1017/S0950268817000063>.
- Don ES, Emelyanova AG, Yakovleva NN, Petrova NV, Nikiforova MV, Gorbunov EA, et al. Dose-dependent antiviral activity of released-active form of antibodies to interferon-gamma against influenza A/California/07/09(H1N1) in murine model. J Med Virol. 2017; 89 (5): 759–766. DOI: 10.1002/jmv.24717.
- Shestakova IV, Ivanova MR, Ulyanova YS, Go A., Shabalkin PI. Effectiveness of Interferon Gamma for the Treatment of Moderate and Severe Influenza by Neuraminidase Inhibitors: The Results of an Open-Label Randomized Controlled Clinical Trial (Season 2018–2019). J Pulm Med Respir Care. 2020; 2 (1): 01–07.
- Никифоров В. В., Сологуб Т. В., Токин И. И., 3, Цветков В. В., Ерофеева М. К., Зарубаев В. В. Возможность использования интерферона-γ при гриппозной инфекции. Эпидемиология и инфекционные болезни. 2015; 20 (3): 11–16.
Nikiforov V. V., Sologub T. V., Tokin I. I., 3, Tsvetkov V. V., Erofeeva M. K., Zarubaev V. V. Possibility of using interferon-γ for influenza infection. Epidemiology and infectious diseases. 2015; 20 (3): 11–16.
- Tokin I. I., Nikiforov V. V., Shabalkin P. I., Pimanchev P. V., Isakova J. A., Tsvetkov V. V. Randomized Controlled Parallel-Design Clinical Study of the Efficacy and Safety of Intranasal Interferon gamma in Treatment of Influenza-Like Infections. International Journal of Biomedicine. 2018; 8 (4): 327–322.
- Белевский А. С., Бернс С. А., Ларцева О. А., Мясников А. Л., Надарая В. М., Талызин П. А. Эффективность и безопасность гамма-интерферона при лечении внебольничной пневмонии: результаты открытого рандомизированного исследования IN/100000–317. Медицина 2019; 7 (4): 110–125.
Belevsky A. S., Burns S. A., Larceva O. A., Myasnikov A. L., Nadaraya V. M., Talyzin P. A. Efficacy and safety of gamma-interferon in the treatment of community-acquired pneumonia: results of an open randomized trial IN / 100000–317. Medicine 2019; 7 (4): 110–125.
- Plavinskiy S. L., Shabalkin P. I., Isakova J. A. Budget Impact Analysis on the intranasal form of Interferon-Gamma in the Complex Therapy of Influenza in the Russian Federation. Int. Journal of Pharmaceutical research, 2018. 10 (4): 343–345.
- Sainz B, Mossel EC, Peters CJ, Garry RF. Interferon-beta and interferon-gamma synergistically inhibit the replication of severe acute respiratory syndrome-associated coronavirus (SARS-CoV). Virology. 2004 Nov 10; 329 (1): 11–7.
- Временные методические рекомендации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)». Версия 9 (20.09.2020). Interim guidelines "Prevention, diagnosis and treatment of new coronavirus infection (COVID-19)". Version 9 (09/20/2020).
- Мясников А. Л., Бернс С. А., Талызин П. А., Ершов Ф. И. Использование интерферона гамма у пациентов с COVID-19 среднетяжелого течения. Принята к публикации в Русском медицинском журнале, 2021; № 1.
Myasnikov A. L., Burns S. A., Talyzin P. A., Ershov F. I. Use of interferon gamma in patients with moderate COVID-19. Accepted for publication in the Russian Medical Journal, 2021; № 1.
- Myasnikov A. L., Burns S. A., Zverev K. V., Larceva O. A., Talyzin P. A. Efficacy of Interferon Gamma in the Prevention of SARS-CoV-2 Infection (COVID-19): Results of a Prospective Controlled Trial. International Journal of Biomedicine 10 (3) (2020) 182–188.

Статья поступила / Received 16.02.2021
Получена после рецензирования / Revised 26.03.2021
Принята в печать / Accepted 02.03.2021

Сведения об авторах

Ющук Николай Дмитриевич, д.м.н., проф., акад. РАН, зав. кафедрой инфекционных болезней и эпидемиологии. E-mail: prof.uyshuk@gmail.com
eLibrary.ru SPIN: 8547–6651; ORCID: 0000–0003–1928–4747.

Маев Игорь Валентинович, д.м.н., проф., акад. РАН, зав. кафедрой пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии. E-mail: igormaev@rambler.ru; eLibrary.ru SPIN: 1994–0933
ORCID: 0000–0001–6114–564X.

Верткин Аркадий Львович, д.м.н., проф., заслуженный деятель науки России, зав. кафедрой терапии, клинической фармакологии и скорой медицинской помощи. E-mail: kafedrakf@mail.ru; eLibrary.ru SPIN: 9605–9117
ORCID: 0000–0001–8975–8608.

ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А. И. Евдокимова» Минздрава России, Москва

Автор для переписки: Верткин Аркадий Львович. E-mail: kafedrakf@mail.ru

About authors

Yushchuk Nikolai D. E-mail: prof.uyshuk@gmail.com
ORCID: 0000–0003–1928–4747

Maev Igor V. E-mail: igormaev@rambler.ru
ORCID: 0000–0001–6114–564X

Verfkin Arkady L. E-mail: kafedrakf@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8975-8608>

Moscow State University of Medicine and Dentistry n.a. A. I. Evdokimov, Moscow, Russia

Corresponding author: Verfkin Arkady L. E-mail: kafedrakf@mail.ru

Для цитирования: Ющук Н.Д., Маев И.В., Верткин А.Л. Консенсус «Интерферонотерапия пациентов с гриппом, ОРВИ и COVID 19». Медицинский алфавит. 2021; (7): 51–58 <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-7-51-58>

For citation: Yushchuk N. D., Maev I. V., Verfkin A. L. Consensus 'Interferon therapy for patients with influenza, SARS and COVID 19'. Medical alphabet. 2021; (7): 51–58 <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-7-51-58>

