

DOI 10.35264/1996-2274-2021-1-129-142

ИНТЕРФЕРОНЫ В ЛЕЧЕНИИ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ: ОСНОВНЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ И ОСОБЕННОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ

В.М. Гукасов, гл. науч. сотр. ФГБНУ НИИ РИНКЦЭ Министерства науки и высшего образования России, д-р биол. наук, *v_m_gukasov@mail.ru*

Ю.Л. Рыбаков, дир. центра ФГБНУ НИИ РИНКЦЭ, д-р биол. наук, *rybakov@extech.ru*

Л.Л. Мякинькова, нач. отд. ФГБНУ НИИ РИНКЦЭ, канд. биол. наук, *llm@extech.ru*

Н.Л. Шимановский, зав. каф. ГАО УВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова», д-р мед. наук, проф., член-корр. РАН, *shimannn@yandex.ru*

М.Х. Бегметова, ст. преп. ФГБОУ ВПО «Астраханский государственный технический университет», *beginot_13@mail.ru*

И.А. Лакейкина, ст. преп. каф. ФГБОУ ВО «Астраханский государственный технический университет», *lucky_32@bk.ru*

И.А. Кузнецов, проф. ГОУ АО ВО «Астраханский государственный архитектурно-строительный университет», канд. мед. наук, *kuzen71@rambler.ru*

Рецензент: Т.И. Турко

В обзоре систематизированы данные об основных свойствах и эффектах зарегистрированных в России иммуномодуляторов, в том числе интерферонов, рекомендованных для лечения и профилактики коронавирусной инфекции. Представлены сведения о рекомендованных методах лечения больных коронавирусом.

Ключевые слова: immunomodulators, интерфероны, коронавирус.

INTERFERONS IN THE TREATMENT OF CORONAVIRUS INFECTION: THE MAIN CHARACTERISTICS AND APPLICATION FEATURES

V.M. Gukasov, Chief Researcher, SRI FRCEC, Ph. D., *v_m_gukasov@mail.ru*

Y.L. Rybakov, Director of Centre, SRI FRCEC, Ph. D., *rybakov@extech.ru*

L.L. Myakinkova, Head of Department, SRI FRCEC, Doctor of Biology, *llm@extech.ru*

N.L. Shimanovsky, Head of Department, Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov, Ph. D., Professor, Corresponding Member of RAS, *shimannn@yandex.ru*

M.Kh. Begmetova, Senior Lecturer, Astrakhan State Technical University, *beginot_13@mail.ru*

I.A. Lakeykina, Senior Lecturer, Astrakhan State Technical University, *lucky_32@bk.ru*

I.A. Kuznetsov, Professor, Astrakhan State Architectural and Construction University, Doctor of Medicine, *kuzen71@rambler.ru*

The review systematizes data on the main properties and effects of immunomodulators registered in Russia, including interferons, recommended for the treatment and prevention of coronavirus infection. Information on the recommended methods of treating patients with coronavirus is presented.

Keywords: immunomodulators, interferons, coronavirus.

Введение

В условиях пандемии коронавирусной инфекции нового типа особое значение приобретают не только иммунологическое обследование, но и выбор метода терапевтического лечения больных. Естественно, что при этом основной акцент должны приобретать лекарственные средства, стимулирующие (модулирующие) деятельность иммунной системы организма. Среди них особый интерес представляют интерфероны – гликопротеиновые цитокины, обладающие выраженной противовирусной активностью и являющиеся неотъемлемой частью неспецифического иммунитета. Интерфероны блокируют репликацию всех ДНК- и РНК-вирусов, в том числе вызывающих острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ) и грипп.

Интерфероны активируют противовирусные иммунологические реакции в организме. В результате против вируса объединяются все возможные противовирусные механизмы. Интерфероны являются первой линией защиты от вирусов и других патогенов.

Вместе с тем, принимая во внимание огромный поток информации, предоставляемой в Сети Интернет и иными изданиями, по основным сведениям о наиболее распространенных иммуномодуляторах, представилось целесообразным рассмотреть данную информацию в обобщенном виде. Поскольку основу иммунных реакций определяет интерферонный статус организма [2, 3, 13–15], считаем важным прежде всего представить вкратце общие сведения об интерферонах. Интерес исследователей к ним неуклонно растет.

Анализ публикационной активности

Анализ динамики публикационной и патентной активности по ключевым словам *immunomodulators* и *interferons* (иммуномодуляторы, интерфероны) в библиометрической базе Scopus показывают устойчивый рост за предыдущие 30 лет (рис. 1 и 2). Особенно заметное увеличение числа публикаций отмечается в 2020 г. в связи с пандемией COVID-19. Всего в базе 13 126 результатов поиска публикаций и 42 473 результата поиска патентов по иммуномодуляторам; 366 152 результата поиска публикаций и 238 670 результатов поиска патентов по интерферонам (на май 2021 г.).

Исследования иммуномодуляторов имеют большое прикладное значение, о чем свидетельствует активное патентование результатов научных исследований по данной теме.

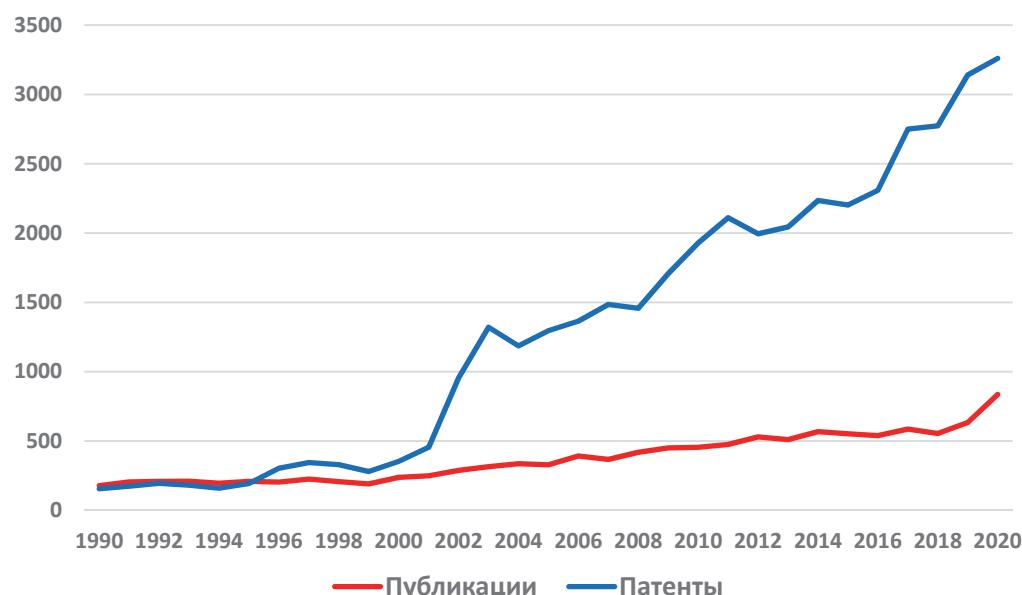


Рис. 1. Динамика публикационной активности в изданиях списка Scopus по ключевому слову *immunomodulators* за период 1990–2020 гг. (май 2021 г.)

В динамике публикационной активности по ключевому слову *interferons* преобладают научные публикации над патентами.

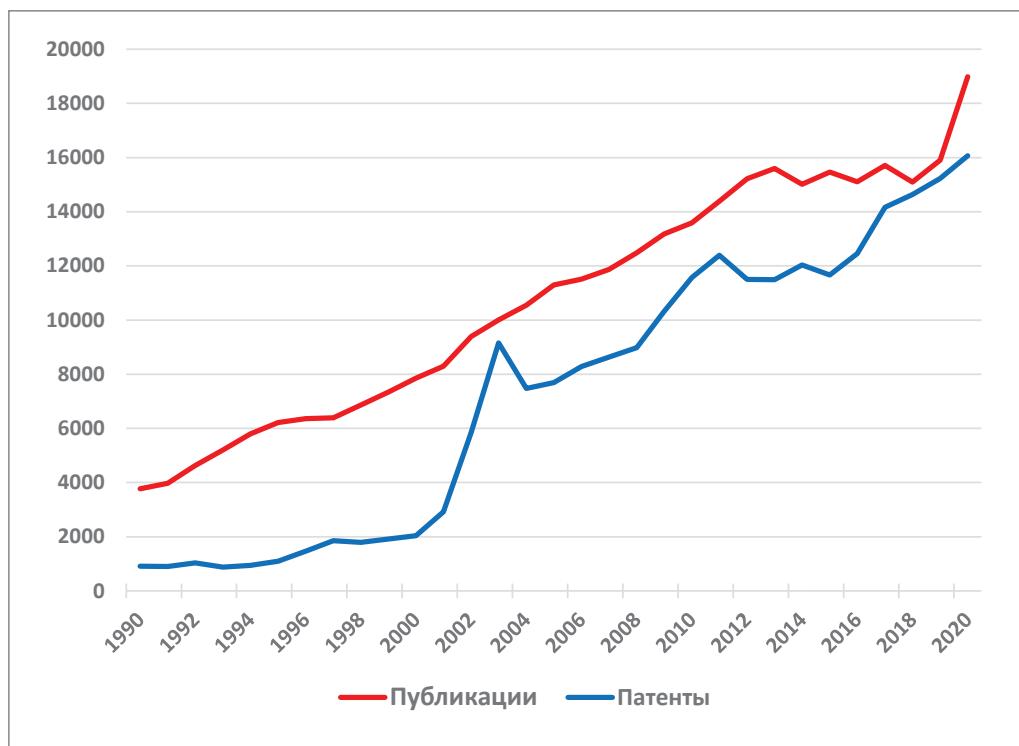


Рис. 2. Динамика публикационной активности в изданиях списка Scopus по ключевому слову *interferons* за период 1990–2020 гг. (май 2021 г.)

Распределение патентов по регистрации в различных патентных бюро представлено в табл. 1. Лидирующую позицию по патентованию результатов интеллектуальной собственности по заданным параметрам поиска в Scopus занимают США.

Распределение найденных в Scopus публикаций по странам по ключевым словам *immunomodulators* и *interferons* представлено на рис. 3 и 4.

Наибольшее количество документов по указанным ключевым словам приходится на долю США, Индии, Японии, Китая и Германии, а также ряда европейских стран. Россия находится на 10-м месте в этом ряду по иммуномодуляторам (478 публикаций, США – 3708 соответственно) и 25-м месте – по интерферонам (2996 публикаций, США – 125 477). Здесь нужно иметь в виду невысокую представленность российских журналов в данной базе.

В США большая часть исследований проводится Национальными институтами здоровья США. В табл. 2 представлены 10 наиболее крупных организаций, финансирующих исследования по изучению интерферонов.

Основное количество публикуемых документов (более 80 %) с ключевым словом *interferons* относится к публикациям по медицине, иммунологии, биохимии. В такую же долю публикаций (80 %) по ключевому слову *immunomodulators* входит еще и фармакология (рис. 5). Последнее, возможно, можно объяснить тем, что в эту группу могут входить публикации о биологически активных средствах природного происхождения с иммуномодулирующим эффектом.

Таблица 1

Количество патентов, зарегистрированных в библиометрической базе Scopus по ключевым словам: *immunomodulators* и *interferons* по патентным бюро (май 2021 г.)

Патентные бюро	Количество патентов	
	Иммуномодуляторы	Интерфероны
Ведомство по патентам и товарным знакам США (United States Patent & Trademark Office)	33 163	182 660
Европейское патентное ведомство (European Patent Office)	4611	25 825
Патентное ведомство Японии (Japan Patent Office)	2947	20 182
Всемирная организация интеллектуальной собственности (World Intellectual Property Organization)	1597	9092
Ведомство интеллектуальной собственности Соединенного Королевства (United Kingdom Intellectual Property Office)	155	911
ВСЕГО	42 473	238 670

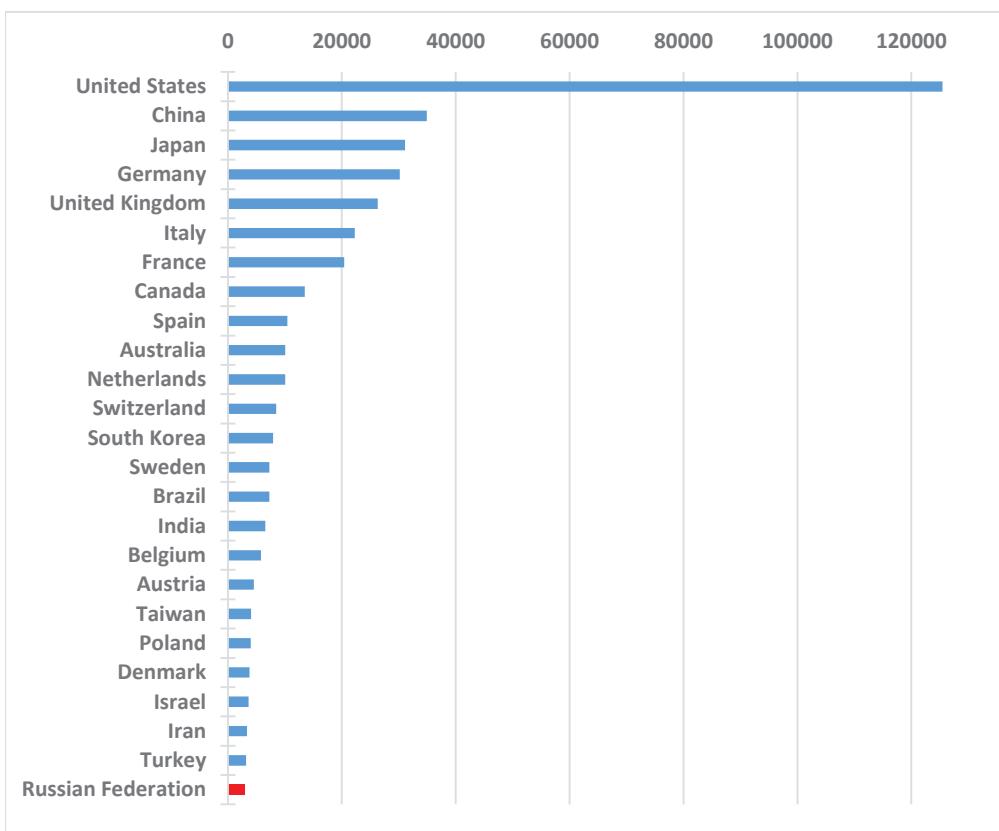


Рис. 3. Публикационная активность в изданиях списка Scopus по ключевому слову *immunomodulators* по странам (май 2021 г.)

Около 90 % публикаций при поиске по ключевым словам *immunomodulators* и *interferons* представлены статьями (71 и 75 %) и обзорами (21 и 15 %) (рис. 4).

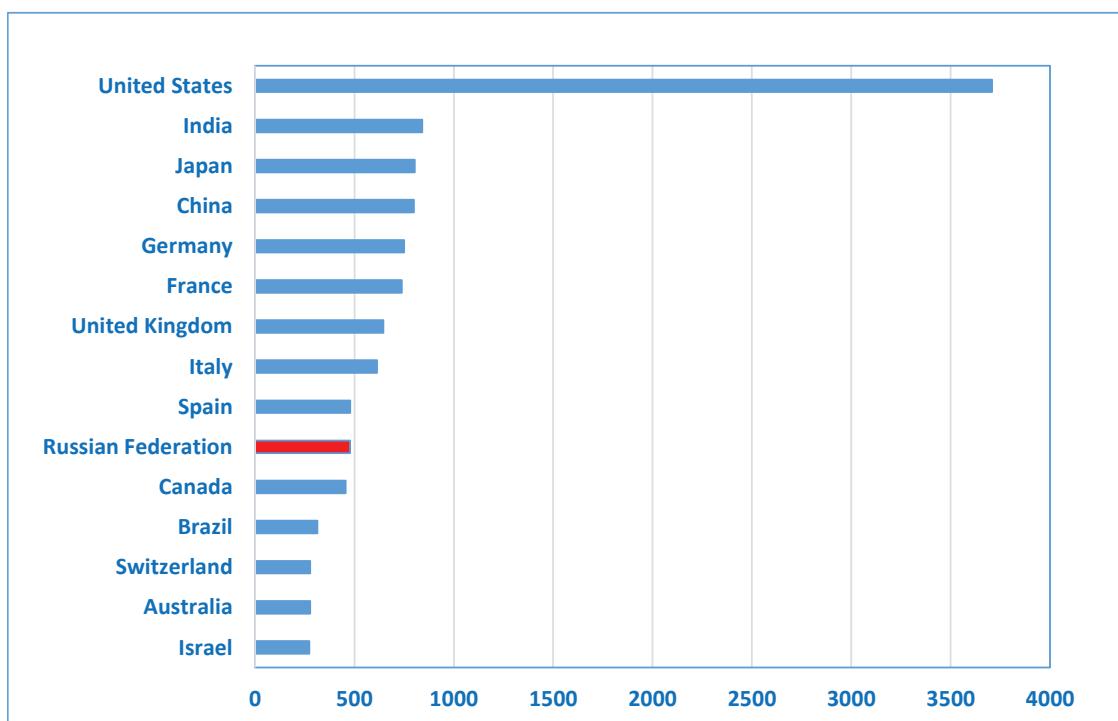


Рис. 4. Публикационная активность в изданиях списка Scopus по ключевому слову *interferons* по странам (май 2021 г.)

Таблица 2

Распределение публикаций с ключевым словом *interferons* в библиометрической базе Scopus по крупнейшим финансирующим организациям

Финансирующий спонсор	Публикации
Национальный институт аллергии и инфекционных заболеваний США (National Institute of Allergy and Infectious Diseases)	24 442
Национальные институты здоровья — учреждение Департамента здравоохранения США (National Institutes of Health)	22 016
Национальный институт онкологии США (National Cancer Institute)	16 325
Государственный фонд естественных наук Китая (National Natural Science Foundation of China)	11 368
Министерство здравоохранения и социальных служб США (U.S. Department of Health and Human Services)	7 071
Национальный институт сердца, легких и крови (США) (National Heart, Lung, and Blood Institute)	6 787
Национальный институт диабета, болезней органов пищеварения и почек (США) (National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases)	6 061
Японское общество содействия развитию науки (Japan Society for the Promotion of Science)	5 775
Национальный институт общих медицинских наук (США) (National Institute of General Medical Sciences)	4 592
Немецкое научно-исследовательское общество (Deutsche Forschungsgemeinschaft)	3 791

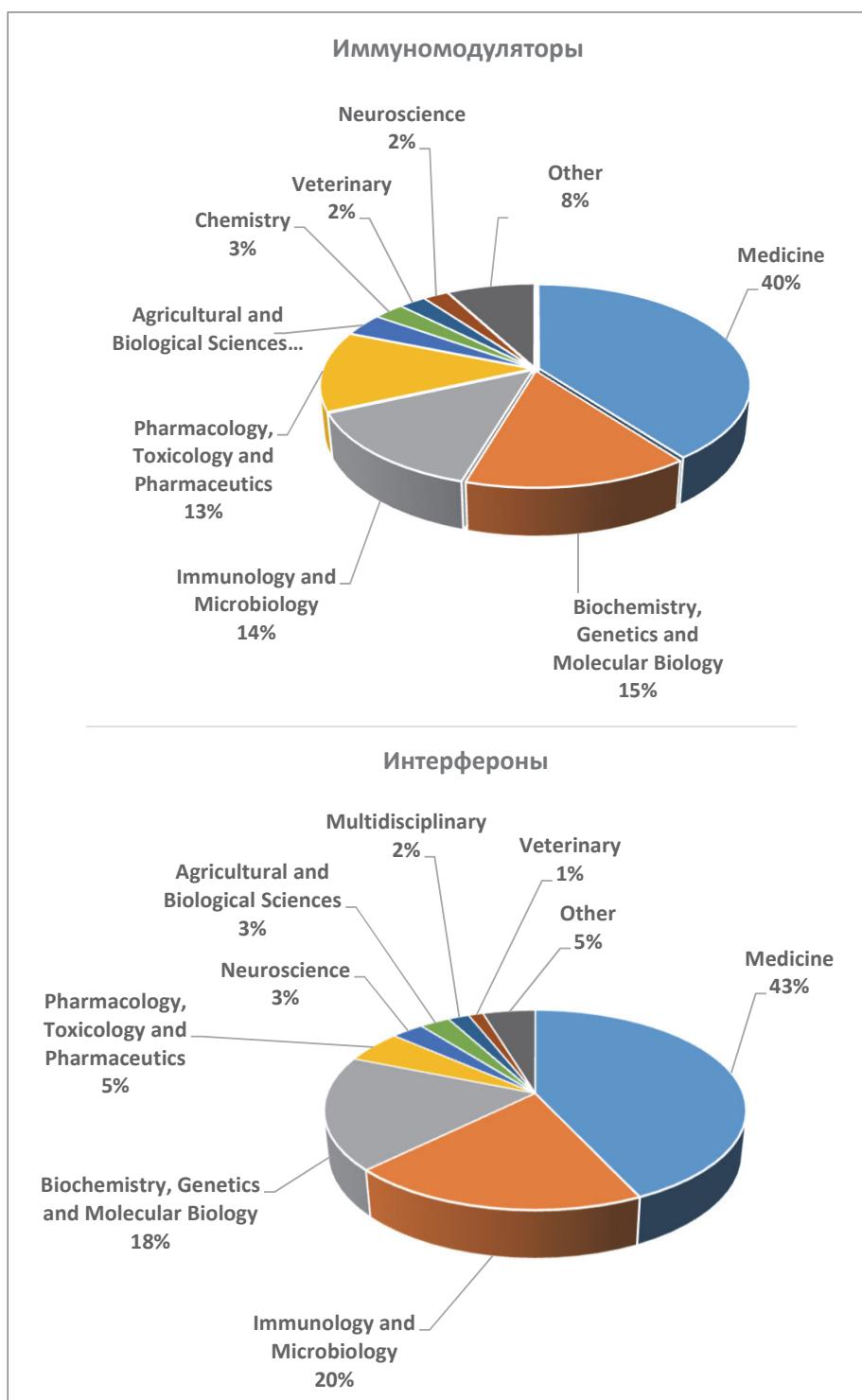


Рис. 5. Публикационная активность в изданиях списка Scopus (поиск по ключевым словам *immunomodulators* и *interferons*) по научным дисциплинам (май 2021 г.)

Существенное преобладание публикаций в виде статей может свидетельствовать о широком круге неизученных свойств и сфер применения этой группы веществ.

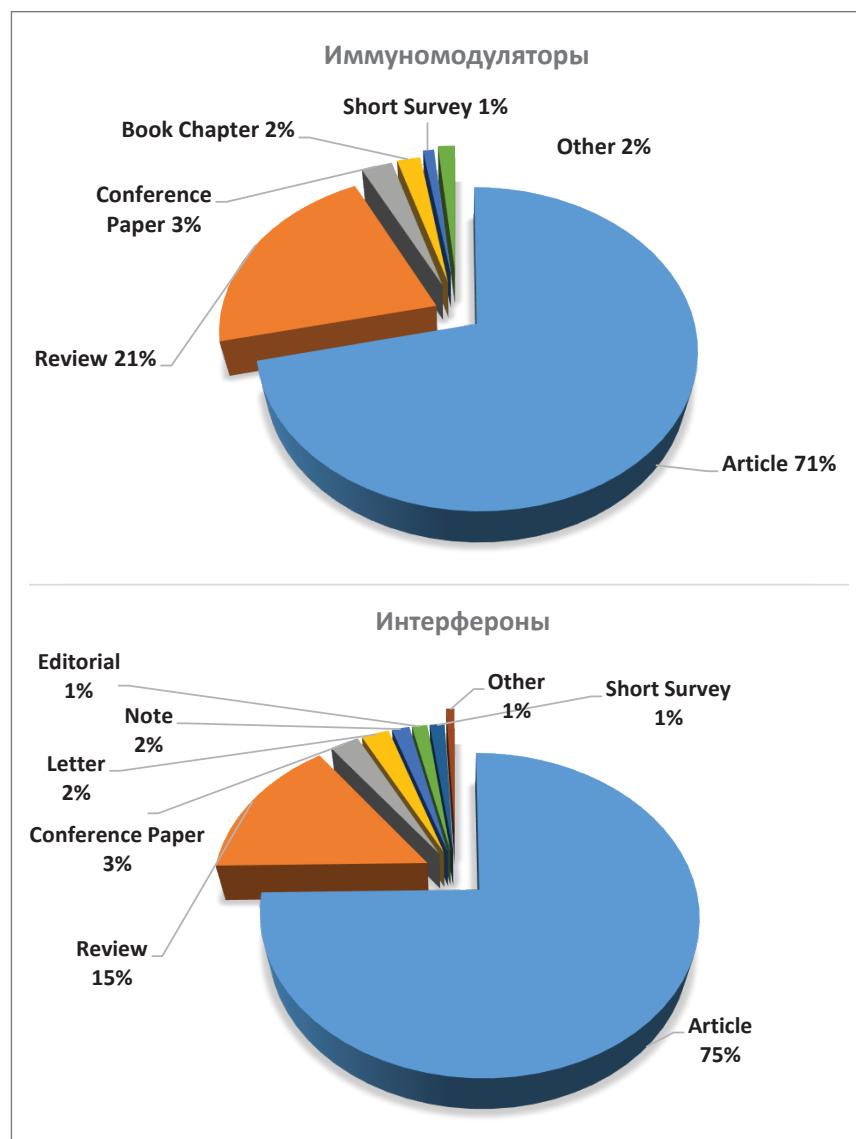


Рис. 6. Публикационная активность в изданиях списка Scopus (поиск по ключевым словам *immunomodulators* и *interferons*) по видам публикаций (май 2021 г.)

Обзор литературы

Интерферон (ИФН) является собирательным термином, который описывает широкий ряд белковых соединений, необходимых для защиты организма от инфекций. Интерферон – это важнейшее звено врожденного неспецифического иммунитета. В условиях инфицирования организма интерфероны активируют как внутриклеточные, так и внеклеточные механизмы, обеспечивающие сопротивление организма инфекции [2, 11, 14–16]. В зависимости от типа рецептора, через который они сигнализируют, человеческие интерфероны были классифицированы на три основных типа. Интерферон типа I: все интерфероны типа I связываются со специфическим рецепторным комплексом клеточной поверхности, известным как интерфероновый α/β -рецептор (ИФН $\alpha\beta$ Р), который состоит из двух цепей. Среди интерферонов типа I, присутствующих в организме человека, выделяют: интегрин- α , интерферон- β , интерферон- ϵ , интерферон- κ и интерферон- ω . Интерфероны типа I вырабатыва-

ются, когда организм распознает вторгшийся в него вирус. Они вырабатываются фибробластами и моноцитами. Выработка интерферона- α типа I ингибируется интерлейкином-10. После высвобождения интерфероны типа I связываются со специфическими рецепторами на клетках-мишениях, что приводит к экспрессии белков, которые препятствуют вирусу производить и реплицировать свою РНК и ДНК. Биологическая активность интерферона альфа-2b заключается в индукции синтеза ключевого противовирусного фермента 2',5'-олигоаденилат-синтетазы, что приводит к ингибированию трансляции (биосинтеза) вирусного белка и индукции апоптоза (гибели) зараженных вирусом клеток организма. Инфицированные погибшие клетки удаляются с помощью активированных интерфероном ЕК-клеток. Иммуномодулирующее действие интерферона альфа-2b заключается в активации макрофагов, цитотоксических Т-клеток, NK-клеток (естественных киллеров), усилением фагоцитоза и экспрессии антигенов главного комплекса гистосовместимости, стимуляцией пролиферации и дифференцировки клеток костного мозга, что значительно повышает эффективность противовирусной защиты. При интраназальном применении интерферон альфа-2b увеличивает экспрессию аквапорина-5 (AQP-5), интерферон-стимулируемого гена-15 (ISG-15), антигенов гистосовместимости (HLA-DR) на клетках эпителия слизистой и лимфоидных клетках. Противовоспалительный эффект опосредован реакциями иммунной системы. Интраназальное ведение интерферона альфа-2b не вызывает появления устойчивых к его антивирусному действию форм вирусов. При интраназальном применении концентрация действующего вещества, достигаемая в крови, значительно ниже предела обнаружения (предел определения интерферона альфа-21 – 1–2 МЕ/мл) и не имеет клинической значимости. Интерфероны типа II (интерферон- γ у человека) активируются интерлейкином-12, их высвобождают цитотоксические Т-клетки и Т-хелперы типа I. Они блокируют пролиферацию Т-хелперов типа II. Интерфероны типа III опосредуют свой сигнал через receptorный комплекс, состоящий из IL10R2 (также называемый CRF2-4) и IFNLR1 (также называемый CRF2-12). Имеющиеся данные демонстрируют важность интерферонов типа III при некоторых типах вирусных или грибковых инфекций [9–11].

Экспрессия ИФН типов I и III может быть индуцирована практически во всех типах клеток при распознавании вирусных компонентов, особенно нуклеиновых кислот, цитоплазматическими и эндосомальными рецепторами, тогда как интерферон типа II индуцируется цитокинами, такими как IL-12, и его экспрессия ограничена иммунными клетками, такими как Т-клетки и NK-клетки [3].

Поэтому для лечения и профилактики вирусных инфекций пока представляют практический интерес препараты интерферонов типа I. В России уже много лет известен оригинальный препарат на основе интерферона (действующее вещество: человеческий рекомбинантный интерферон альфа-2b) для лечения и профилактики гриппа и острых респираторных вирусных инфекций (ОРВИ). Он разработан и производится биотехнологической компанией FIRN M [10].

Интерферон альфа-2b представляет собой высокоочищенный рекомбинантный протеин с молекулярной массой 19 300 дальтон. Получен из клона *Escherichia coli* путем гибридизации плазмид бактерий с геном человеческих лейкоцитов, кодирующими синтез интерферона. В отличие от интерферона альфа-2a имеет аргинин в положении 23.

Интерферон альфа-2b оказывает противовирусное действие, которое обусловлено взаимодействием со специфическими мембранными рецепторами и индукцией синтеза РНК и, в конечном счете, белков. Последние, в свою очередь, препятствуют нормальной репродукции вируса или его высвобождению.

Иммуномодулирующее действие интерферона альфа-2b проявляется в повышении фагоцитарной активности макрофагов, усилении специфического цитотоксического действия лимфоцитов на клетки-мишени, изменении количественного и качественного состава секретируемых цитокинов, изменении функциональной активности иммунокомpetентных клеток, изменении продукции и секреции внутриклеточных белков.

Средние концентрации интерферона в плазме были сравнимы после подкожного (п/к) и внутримышечного (в/м) введения. При этом C_{max} в плазме крови достигалась через 3–12 ч и через 6–8 ч соответственно. Как после в/м, так и после п/к введения $T_{1/2}$ составлял приблизительно 2–3 ч. Концентрация интерферона в плазме через 16–24 ч не определялась.

После внутривенного (в/в) введения концентрация интерферона в плазме достигала максимальных величин (135–273 МЕ/мл) в конце инфузии, затем снижалась несколько быстрее, чем после п/к или в/м инъекций, и не определялась через 4 ч после окончания инфузии; $T_{1/2}$ составлял около 2 ч.

Концентрация интерферона в моче была ниже определяемой величины независимо от пути введения.

Взаимодействие интерферона альфа-2b с клетками начинается со связывания со специфическими рецепторами на мемbrane. Средство реагирует с рецептором CD118, который располагается на поверхности подавляющего большинства клеток организма человека – фибробластов, лимфоцитов классов В и Т, моноцитов, макрофагов и гранулоцитов.

Рецептор CD118 представляет собой протеин, состоящий из двух цепей – α и β , включающих 530 и 489 нуклеотидных остатков. Комплекс «рецептор + ИФН» погружается внутрь клетки, где под действием определенных биологически активных веществ эта связь разрывается, и CD118 возвращается на прежнее место. Но его функции восстанавливаются в полном объеме лишь спустя 3 сут. Это определяет режим введения препаратов.

В клетке интерферон альфа-2b активирует ИФН-зависимые гены. В норме они находятся в регрессивном состоянии и активируются только под действием вирусных антигенов. Кроме того, на эти процессы оказывает влияние и ряд цитокинов. Также сами интерфероны усиливают экспрессию друг друга, что объясняет выраженный иммунный ответ даже при инфицировании вирусами со слабыми антигенными свойствами [2, 11, 13].

В патогенезе вирусных инфекций большую роль играет провоспалительный цитокин ФНО-, который синтезируется макрофагами. В норме это биологически активное вещество регулирует жизненный цикл клеток, влияя на процессы регенерации. Но при поражении вирусом ФНО- одновременно становится и фактором цитотоксичности, проявляя профиротические свойства.

Сохранение повышенного уровня ФНО- α на протяжении длительного времени снижает функции Т-хелперов, что угнетает иммунный ответ на клеточном уровне. После применения интерферона альфа-2b показатели ФНО- α приходят в норму, что подтверждает активизацию противовирусного иммунитета. Это также свидетельствует в пользу антифибротического эффекта ИФН α -2b [3].

В результате лечения ОРВИ интерфероном сокращается время болезни, уменьшается проявление гриппоподобных симптомов, значительно снижается риск развития осложнений после вирусных инфекций. По сравнению с интерферонами в виде назальных капель гели интерферона дольше задерживаются на поверхности слизистой и проявляют высокую эффективность в качестве лечебно-профилактического средства против ОРВИ и COVID-19, в том числе у детей. Гель можно наносить на слизистую носа и рта (на миндалины) в целях предотвращения инфицирования или во время болезни – для снижения скорости распространения инфекции за счет активации местного иммунитета [12, 13].

Эффективным способом доставки интерферонов является ректальный – с использованием лекарственных форм в виде ректальных суппозиториев. Такой способ обеспечивает быстрое всасывание лекарственного средства в кишечнике (лекарство напрямую всасывается в кровь, минуя печень), благодаря чему интерферон начинает работать уже через 15–20 мин. после введения. Совместное использование ректальных суппозиториев и геля для местного применения отличается повышенной эффективностью при лечении ОРВИ и помогает быстрее снизить выраженность симптомов.

Одна из сложностей лечения коронавирусной инфекции заключается в том, что коронавирус интенсивно размножается в эпителиальных клетках дыхательных путей при отсутствии адекватного иммунного ответа. Когда врожденная иммунная система функционирует должным образом, интерфероны секретируются клетками в ответ на вирус. Интерфероны ингибируют репликацию вируса, стимулируя инфицированные клетки и те, что находятся поблизости, производить белки, которые препятствуют репликации вируса внутри них, но этот естественный процесс может быть подавлен коронавирусной инфекцией. Исходя из этого, специалисты по инфекционным заболеваниям считают, что применение препаратов рекомбинантного интерферона может способствовать успешному контролю распространения коронавирусной инфекции [9–11, 13–14].

Согласно времененным методическим рекомендациям по профилактике, диагностике и лечению новой коронавирусной инфекции (COVID-19), версия 11 (07.05.2021) [1], для медикаментозной профилактики COVID-19 следует применять интерферон-альфа (ИФН- α) и умифеновир как противовирусный препарат (табл. 3.)

Таблица 3

Рекомендованные схемы медикаментозной профилактики COVID-19 (1)

Группа	Рекомендованная схема*
Здоровые лица и лица из группы риска (старше 60 лет или с сопутствующими хроническими заболеваниями)	ИФН- α (интраназальные формы)** в соответствии с инструкцией по применению препарата (спрей, капли, раствор, лиофилизат для приготовления раствора, гель или мазь) или умифеновир по 200 мг 2 раза в неделю в течение 3 нед.
Постконтактная профилактика у лиц при единичном контакте с подтвержденным случаем COVID-19, включая медицинских работников	ИФН- α (интраназальные формы)** в соответствии с инструкцией по применению препарата (спрей, капли, раствор, лиофилизат для приготовления раствора, гель или мазь) + умифеновир по 200 мг 1 раз в день в течение 10–14 дней

* При необходимости профилактические курсы повторяют.

** Беременным назначают только рекомбинантный ИФН- α 2b.

Для лечения препаратами ИФН можно использовать назальные капли, гели, свечи и спрей, а также небулайзер. Именно последний широко используется в Китае, исследователи которого опубликовали ряд статей, доказывающих эффективность интерферонотерапии у больных COVID-19.

Вначале было показано, что интерферон альфа-2b, вводимый ингаляционно с помощью небулайзера, способствует снижению концентраций вируса в верхних дыхательных путях испытуемых, а также препятствует развитию воспаления в организме (12). Впоследствии сообщение о рецепторах ангиотензинпревращающего фермента типа II (ACE2), опосредующих инфекцию SARS-CoV-2, которые стимулируются интерфероном, вызвало значительную озабоченность по поводу безопасности интерфероновой терапии. Поэтому была изучена связь между использованием и сроками применения IFN- α 2b и клиническими исходами в ходе проведения ретроспективного многоцентрового когортного исследования с участием 446 пациентов с COVID-19 в провинции Хубэй (Китай) (13). Регрессионные модели показали, что раннее введение (≤ 5 дней после поступления) ИФН- α 2b было связано со снижением госпитальной смертности по сравнению с отсутствием применения ИФН- α 2b, тогда как позднее введение ИФН- α 2b было связано с повышением смертности. Среди выживших эффект раннего применения у пациентов ИФН- α 2b не был связан с выпиской из больницы или улучшением результатов компьютерной томографии (КТ), в то время как

позднее применение ИФН- α 2b сопровождалось задержкой выздоровления. Кроме того, раннее лечение ИФН- α 2b и умифеновиром по отдельности или вместе было связано со снижением смертности и ускорением выздоровления по сравнению с лечением только лопинавиром/ритонавиром (LPV/r). Авторы пришли к выводу, что введение IFN- α 2b на ранней стадии COVID-19 может вызвать благоприятные клинические реакции. При сравнении кривых Каплана – Мейера наблюдалась достоверная разница в смертности в группах раннего (0,9 %), позднего (15,4 %) и отсутствия лечения ИФН (4,9 %) (логарифмический ранговый тест, $p < 0,001$). С помощью логистической регрессии было показано, что ранняя терапия ИФН была одномерно связана с более низкой смертностью (отношение шансов [OR] = 0,18; $p = 0,029$), тогда как поздняя терапия ИФН группы пациентов (возраст > 60 лет (OR = 6,87; $p < 0,001$), артериальная гипертензия (OR = 6,87; $p < 0,001$), диабет (OR = 8,96, $p < 0,001$), частота дыхания $> 22/\text{мин}$. при поступлении (OR = 10,1; $p < 0,001$), насыщение O_2 между 90 – 93 % (OR = 11,8; $p < 0,001$), или $< 93\%$ (OR = 25,2; $p < 0,001$) была связана с более высокой смертностью у больных, леченных IFN- α 2b (OR = 3,53; $p = 0,046$) и умифеновиром отдельно или вместе были связаны со снижением смертности и ускорением выздоровления по сравнению с лечением только лопинавиром/ритонавиром. Поэтому можно считать, что введение IFN- α 2b на ранней стадии COVID-19 может вызвать благоприятный клинический ответ. В связи с этим в последней версии применение препаратов интерферона рекомендовано не только для профилактики, но и для лечения больных с коронавирусной инфекций (табл. 4, 5).

Таблица 4

Рекомендованные схемы лечения в амбулаторных условиях [1]

Схема лечения	№	Препарат	Режим дозирования
Легкое течение			
Схема 1 (приоритетная)	1	Фавипиравир	Для пациентов с массой тела 75 кг: по 1600 мг 2 р/сут. в 1-й день и далее по 600 мг 2 р/сут. со 2-го по 10-й день. Для пациентов с массой тела 75 кг и более: по 1800 мг 2 р/сут. в 1-й день, далее по 800 мг 2 р/сут. со 2-го по 10-й день.
	2	ИФН- α , интраназальные формы	В соответствии с инструкцией по применению препарата (спрей, капли, раствор, лиофилизат для приготовления раствора, гель или мазь)
	3	Парацетамол	1–2 табл. (500–1000 мг) 2–3 р/сут., не более 4 г/сут.
Схема 2	1	Умифеновир	200 мг 4 р/сут. в течение 5–7 дней
	2	ИФН- α , интраназальные формы	В соответствии с инструкцией по применению препарата (спрей, капли, раствор, лиофилизат для приготовления раствора, гель или мазь)
	3	Парацетамол	1–2 табл. (500–1000 мг) 2–3 р/сут., не более 4 г/сут. (при температуре тела $> 38,0^{\circ}\text{C}$)
Среднетяжелое течение			
Схема 3	1	Фавипиравир	Для пациентов с массой тела 75 кг: по 1600 мг 2 р/сут. в 1-й день и далее по 600 мг 2 р/сут. со 2-го по 10-й день. Для пациентов с массой тела 75 кг и более: по 1800 мг 2 р/сут. в 1-й день, далее по 800 мг 2 р/сут. со 2-го по 10-й день.
	2	ИФН- α , интраназальные формы	В соответствии с инструкцией по применению препарата (спрей, капли, раствор, лиофилизат для приготовления раствора, гель или мазь)

Окончание таблицы 4

Схема лечения	№	Препарат	Режим дозирования
4 ¹	3	Парацетамол	1–2 табл. (500–1000 мг) 2–3 р/сут., не более 4 г в сутки (при температуре тела >38,0 °C)
		Ривароксабан	10 мг 1 р/сут. вплоть до 30 дней
		или	
		Апиксабан	2,5 мг 2 р/сут. вплоть до 30 дней
		или	
		Дабигатрана этексилат ²	110 мг 2 р/сут.; 75 мг 2 р/сут. у больных с клиренсом креатинина 30–49 мл/мин. вплоть до 30 дней

¹ При наличии факторов риска тромбообразования (пациентам с сильно ограниченной подвижностью, наличием ТГВ/ТЭЛА в анамнезе, активным злокачественным новообразованием, крупной операцией или травмой в предшествующем месяце, носителям ряда тромбофилий (дефициты антитромбина, протеинов С или S, антифосфолипидный синдром, фактор V Лейден, мутация гена протромбина G-20210A), а также при сочетании дополнительных факторов риска ТГВ/ТЭЛА: возраст старше 70 лет, сердечная/дыхательная недостаточность, ожирение, системные заболевания соединительной ткани, гормональная заместительная терапия/прием оральных контрацептивов).

² Эффективность дабигатрана этексилата в профилактике ТГВ/ТЭЛА изучена только при крупных ортопедических вмешательствах.

Таблица 5

Рекомендованные схемы лечения в условиях стационара [1]

Схема лечения	№	Препарат	Режим дозирования	
		Легкое течение ¹		
Схема 1	1	Фавипиравир	Для пациентов с массой тела <75 кг: по 1600 мг 2 р/сут. в 1-й день и далее по 600 мг 2 р/сут. с 2-го по 10-й день. Для пациентов с массой тела 75 кг и более: по 1800 мг 2 р/сут. в 1-й день, далее по 800 мг 2 р/сут. с 2-го по 10-й день	
	2	ИФН-α, интраназальные формы	В соответствии с инструкцией по применению препарата (спрей, капли, раствор, лиофилизат для приготовления раствора, гель или мазь)	
	3	Антикоагулянтный препарат для парентерального введения в профилактической дозе		
	4	НПВП по показаниям		
Схема 2	1	Умиifenovir	200 мг 4 р/сут. в течение 5–7 дней	
	2	ИФН-α, интраназальные формы	В соответствии с инструкцией по применению препарата (спрей, капли, раствор, лиофилизат для приготовления раствора, гель или мазь)	
	3	Антикоагулянтный препарат для парентерального введения в профилактической дозе		
	4	НПВП по показаниям		

¹ Иммуноглобулин человека против COVID-19 может использоваться как компонент любой из схем. Не допускается смешивание препарата с другими лекарственными средствами в одном флаконе.

В то же время на поздних стадиях у тяжелых больных с коронавирусной инфекцией особое патогенетическое значение приобретает чрезмерная иммунная реакция (цитокиновый штурм), и у них следует применять препараты с иммунодепрессивной и противовоспалительной активностью, описанные во Временных методических рекомендациях «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)» Минздрава России [1].

Таким образом, представленные данные могут служить дополнительным материалом для более быстрой оценки ситуации и принятия решения для правильного лечения больных с вирусной инфекцией, вызвавшей пандемию. При этом отметим, что в будущем могут быть получены новые данные о полезности не только рассмотренных препаратов, но и других иммуномодуляторов для профилактики и лечения коронавирусной инфекции. Так, в регистре лекарственных средств России (РЛС) указывается, что в фармакологической группе «другие иммуномодуляторы» зарегистрировано 154 торговых названия препаратов, в которых содержится 40 действующих веществ [9]. Об их свойствах можно найти сведения в литературе [4–8, 14–16], указывающей на возможность их использования для повышения защитных функций организма. Возможно, с их помощью будут найдены дополнительные и/или новые пути оптимизации фармакотерапии больных с COVID-19.

Авторы сообщают об отсутствии конфликтов любых интересов.

Статья выполнена при финансовой поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации в рамках государственного задания на 2021 г. № 075-00907-21-01.

Список литературы

1. Временные методические рекомендации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)». Версия 11 (07.05.2021).
2. Зуева Е.Е., Русанова Е.Б., Куртова А.В., Рыжак А.П., Горчакова М.В., Галкина О.В. Иммунная система, иммунограмма: рекомендации по назначению и применению в лечебно диагностическом процессе. СПб. – Тверь: ООО Издательство «Триада», 2008. 60 с.
3. Никитин В.Ю. Сухина И.А., Цыган В.Н. и др. Маркеры активации на Т-хелперах и цитотоксических лимфоцитах на различных стадиях хронического вирусного гепатита С // Вестн. Рос. воен.-мед. акад. 2007. Т. 17. № 1. С. 65–71.
4. Расулов М.М., Нурбеков М.К., Воронков М.Г., Бобкова С.Н., Беликова О.А., Зверева М.В., Шимановская Н.П. Средство, стимулирующее экспрессию гена коактиватора PGC-1. Патент на изобретение RU № 2460524 C1 от 12.04.2011.
5. Расулов М.М., Нурбеков М.К., Воронков М.Г., Бобкова С.Н., Беликова О.А., Кизликов И.Г. Средство, стимулирующее экспрессию матричной РНК триптофанил-тРНК-синтетазы. Патент на изобретение RU № 2429836 C1 от 27.09.2011.
6. Расулов М.М., Стороженко П.А., Жигачева И.В. Алканкарбоновые кислоты и их производные в биологии и медицине. Palmarium Academic Publishing, rehagmbh, 66111, Saarbrucken, 2018, 247 р.
7. Рачин А.П., Расулов Р.М., Стороженко П.А., Расулов М.М., Кузнецова И.А., Жигачёва И.В. Способ ускорения заживления роговицы при ее механических травмах. Патент на изобретение RU № 2 700 589 (C1) от 18.09.2019.
8. Рачин А.П., Расулов Р.М., Стороженко П.А., Расулов М.М., Кузнецова И.А., Жигачёва И.В. Способ предупреждения развития помутнения роговицы при ее механических травмах. Патент на изобретение RU № 2 700 941 (C1) от 24 сен. 2019.
9. Регистр лекарственных средств РФ. URL: http://rlsaurora10.azurewebsites.net/api/dict_active_substances (дата обращения: 27.06.2021).
10. Хайтов Р.М., Ильина Н.И. Аллергология и иммунология: национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. 656 с.
11. Хайтов Р.М., Пинегин Б.В., Ярилин А.А. Руководство по клинической иммунологии. Диагностика заболеваний иммунной системы: руководство для врачей. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. 352 с.

12. Zhou Q., Chen V., Shannon C.P., Wei X.-S., Xiang X., Wang X., Wang Z.-H., Tebbutt S.J., Kollmann T.R. and Fish E.N. (2020) Interferon-2b Treatment for COVID-19. *Front. Immunol.* 11:1061. Doi: 10.3389/fimmu.2020.01061
13. Wang N., Zhan Y., Zhu L., Hou Z., Liu F., Song P., Qiu F., Wang X., Zou X., Wan D., Qian X., Wang S., Guo Y., Yu H., Cui M., Tong G., Xu Y., Zheng Z., Lu Y., Hong P. Retrospective Multicenter Cohort Study Shows Early Interferon Therapy Is Associated with Favorable Clinical Responses in COVID-19 Patients. *Cell Host Microbe.* 2020 Sep 9; 28(3):455-464.e2. Doi: 10.1016/j.chom.2020.07.005. Epub 2020 Jul 18. PMID: 32707096; PMCID: PMC7368656.
14. Golovanov S.A., Rasulov M.M. Adaptogenes: concept of creation and development // In: Scientific research of the SCO countries: synergy and integration, China. 12 Dec. 2018. P. 67–70.
15. Golovanov S.A., Rasulov M.M. Immunity formation psyche at teenagers // In: Scientific research of the SCO countries: synergy and integration, China. 24–25 Jan. 2019. P. 183–189.
16. Kuznetsov I.A., Rasulov M.M., Kachanov I.V., Grigorieva M.A., Antonova M.A. Immunocorrection of maladaptation state of the body of patients with pulmonary tuberculosis in the Astrakhan region // Intern. Journal of Pharmaceutical Research-2020. Vol. 12. No. 2. URL: <https://doi.org/10.31838/ijpr/2020.12.01.166>.

References

1. Interim guidelines «Prevention, diagnosis and treatment of new coronavirus infection (COVID-19)». Version 11 (07.05.2021).
2. Zueva E.E., Rusanova E.B., Kurtova A.V., Ryzhak A.P., Gorchakova M.V., Galkina O.V. (2008) Immune system, immunogram: recommenda «Triada». P. 60.
3. Nikitin V.Yu., Sukhina I.A., Tsygan V.N. et al. (2007) Activation Markers on T-helpers and cytotoxic lymphocytes at different stages of chronic viral hepatitis C. *Bulletin of RF Military medical Academy* 2007. Volumme 17, No. 1. P. 65–71.
4. Rasulov M.M., Nurbekov M.K., Voronkov M.G., Bobkova S.N., Belikova O.A., Zvereva M.V., Shimanovskaya N.P. An agent that stimulates the expression of the coactivator gene PGC-1. Patent for invention RU No. 2460524 C1 dated April 12, 2011.
5. Rasulov M.M., Nurbekov M.K., Voronkov M.G., Bobkova S.N., Belikova O.A., Kizlikov I.G. An agent that stimulates the expression of messenger RNA tryptophanyl-tRNA synthetase. Patent for invention RU No. 2429836 C1 dated 27.09.2011.
6. Rasulov M.M., Storozhenko P.A., Zhigacheva I.V. (2018) Alkanecarboxylic acids and their derivatives in biology and medicine. PalmariumAcademicPublishing, rehagmbh, 66111, Saarbrucken. P. 247.
7. Rachin A.P., Rasulov R.M., Storozhenko P.A., Rasulov M.M., Kuznetsov I.A., Zhigacheva I.V. A method for accelerating the healing of the cornea with its mechanical injuries. Invention patent RU No. 2 700 589 (C1) dated 18.09.2019.
8. Rachin A.P., Rasulov R.M., Storozhenko P.A., Rasulov M.M., Kuznetsov I.A., Zhigacheva I.V. A method for preventing the development of corneal opacity in case of mechanical trauma. Patent for invention RU No. 2 700 941 (C1) dated 24.09.2019.
9. Register of medicines of the Russian Federation. Available at: http://rlsaurora10.azurewebsites.net/api/dict_active_substances.
10. Khaitov R.M., Ilyina N.I. (2009) Allergology and Immunology: National Guidelines. GEOTAR-Media. Moscow. P. 656.
11. Khaitov R.M., Pinegin B.V., Yarilin A.A. (2009) Clinical Immunology Guide. Diagnosis of Diseases of the Immune System: A Guide for Physicians. Moscow. GEOTAR-Media. P. 352.
12. Zhou Q., Chen V., Shannon C.P., Wei X.-S., Xiang X., Wang X., Wang Z.-H., Tebbutt S.J., Kollmann T.R. and Fish E.N. (2020) Interferon-2b Treatment for COVID-19. *Front. Immunol.* 11:1061. Doi: 10.3389/fimmu.2020.01061
13. Wang N., Zhan Y., Zhu L., Hou Z., Liu F., Song P., Qiu F., Wang X., Zou X., Wan D., Qian X., Wang S., Guo Y., Yu H., Cui M., Tong G., Xu Y., Zheng Z., Lu Y., Hong P. (2020) Retrospective Multicenter Cohort Study Shows Early Interferon Therapy Is Associated with Favorable Clinical Responses in

COVID-19 Patients. *Cell Host Microbe.* 2020 Sep 9; 28(3):455-464.e2. Doi: 10.1016/j.chom.2020.07.005. Epub 2020 Jul 18. PMID: 32707096; PMCID: PMC7368656.

14. Golovanov S.A., Rasulov M.M. (2018) Adaptogenes: concept of creation and development. In: Scientific research of the SCO countries: synergy and integration, China. 12 Dec. 2018. P. 67–70.

15. Golovanov S.A., Rasulov M.M. (2019) Immunity formation psyche at teenagers. In: Scientific research of the SCO countries: synergy and integration, China. 24–25 Jan. 2019. P. 183–189.

16. Kuznetsov I.A., Rasulov M.M., Kachanov I.V., Grigorieva M.A., Antonova M.A. (2020) Immunocorrection of maladaptation state of the body of patients with pulmonary tuberculosis in the Astrakhan region. *International Journal of Pharmaceutical Research-2020.* Vol. 12. No. 2. Available at: <https://doi.org/10.31838/ijpr/2020.12.01.166>.