

Рекомбинантные интерфероны в комплексной терапии новой коронавирусной инфекции

Е.В.Мелехина¹, С.В.Николаева¹, А.С.Ильинская², Ж.Б.Понежева¹,
А.С.Акопян², А.И.Крапивкин², А.А.Корсунский², А.В.Горелов¹

¹Центральный НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора, Москва, Российская Федерация;

²Детская городская клиническая больница №9 им. Г.Н.Сперанского, Москва, Российская Федерация

Второе десятилетие XXI века ознаменовалось появлением нового коронавируса SARS-CoV-2, который способен инфицировать не только животных (домашний скот, животных-компаньонов, птиц), но и людей, вызывая у них болезнь (COVID-19) с развитием различных клинических вариантов течения – от поражения только верхних отделов дыхательных путей до сепсиса и тромбозов. Отличительной особенностью коронавирусов является их способность подавлять выработку интерферона ИФН-I. Перспективными в раннем лечении и профилактике COVID-19 могут быть препараты ИФН-I. В Российской Федерации лечение новой коронавирусной инфекции COVID-19 у детей осуществляется в соответствии с рекомендациями Министерства здравоохранения РФ и зависит от клинической формы болезни. В случае легких и среднетяжелых форм болезни, которые у детей развиваются в подавляющем большинстве случаев, лечение проводится в соответствии с протоколами ведения детей с ОРВИ, бронхитом, бронхолитом, пневмонией. Однако сходство клинической картины нетяжелых форм COVID-19 и ОРВИ, вызванных респираторными вирусами и герпесвирусами (цитомегаловирус, ВГЧ6А/В, вирус Эпштейна–Барр), а также возросшая в последние годы доля сочетанных вирусных инфекций диктуют необходимость (до подтверждения этиологического диагноза) назначения препаратов, рекомендуемых для лечения сезонных ОРВИ (в том числе интраназальных форм ИФН- α и др.). Зачастую подобная терапевтическая тактика способствует более быстрому купированию симптоматики и улучшению состояния ребенка. В данной статье мы приводим клинический случай наблюдения ребенка с сочетанной респираторной инфекцией, вызванной 2 вирусами: SARS-CoV-2 и вирусом Эпштейна–Барр. Назначение рекомбинантного интерферона- $\alpha 2b$ с таурином в максимально ранние сроки от начала заболевания и до получения результатов полного обследования способствовало купированию лихорадки и нормализации самочувствия ребенка к моменту перевода в профильное отделение согласно маршрутизации.

Ключевые слова: SARS-CoV-2, COVID-19, дети, лечение, интерферон

Для цитирования: Мелехина Е.В., Николаева С.В., Ильинская А.С., Понежева Ж.Б., Акопян А.С., Крапивкин А.И., Корсунский А.А., Горелов А.В. Рекомбинантные интерфероны в комплексной терапии новой коронавирусной инфекции. *Инфекционные болезни*. 2020; 18(3): 41–46. DOI: 10.20953/1729-9225-2020-3-41-46

Recombinant interferons in comprehensive therapy for new coronavirus infection

E.V.Melekhina¹, S.V.Nikolaeva¹, A.S.Ilyinskaya², Zh.B.Ponezheva¹,
A.S.Akopyan², A.I.Krapivkin², A.A.Korsunskiy², A.V.Gorelov¹

¹Central Research Institute of Epidemiology, Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Wellbeing, Moscow, Russian Federation;

²G.N.Speranskiy Children's City Clinical Hospital No 9, Moscow, Russian Federation

The second decade of the 21st century has brought us a new coronavirus infection, SARS-CoV-2, which affects not only animals (livestock, companion animals, birds), but also people, causing severe disease in them (COVID-19) with various clinical variants: from upper respiratory tract lesions to sepsis and thromboembolism. Coronaviruses are known to suppress the production of IFN-I. Therefore, administration of IFN-I is a promising strategy for early treatment and prevention of COVID-19. In the Russian Federation, treatment of COVID-19 in children is performed in accordance with the recommendations of the Ministry of Health of Russia and depends on the clinical form of the disease. Mild and moderate forms of the disease, observed in the majority of children, are treated according to the protocols for managing ARVI, bronchitis, bronchiolitis, and pneumonia in children. However, the fact that non-severe COVID-19 shares clinical manifestations with other infections caused by respiratory viruses and herpesviruses (including cytomegalovirus, HHV6A/B, and Epstein-Barr virus), as well as recently increased proportion of mixed viral infections necessitate (until the etiological diagnosis is confirmed) the administration of drugs recommended for the treatment of seasonal ARVI (including intranasal forms of IFN- α , etc.). Such therapeutic tactics often

Для корреспонденции:

Мелехина Елена Валериевна, доктор медицинских наук, доцент по специальности педиатрия, старший научный сотрудник клинического отдела инфекционной патологии Центрального НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора

Адрес: 111123, Москва, ул. Новогиреевская, 3а

Телефон: (495) 672-1158

E-mail: e.melekhina@mail.ru

ORCID: 0000-0002-9238-9302

Статья поступила 11.08.2020 г., принята к печати 28.09.2020 г.

For correspondence:

Elena V. Melekhina, MD, PhD, DSc, associate Professor in Pediatrics, Senior Researcher, Clinical Department of Infectious Diseases, Central Research Institute of Epidemiology, Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Wellbeing

Address: 3a Novogireevskaya str., Moscow, 111123, Russian Federation

Phone: (495) 672-1158

E-mail: e.melekhina@mail.ru

ORCID: 0000-0002-9238-9302

The article was received 11.08.2020, accepted for publication 28.09.2020

ensures faster improvement and symptom elimination. We report a case of mixed respiratory infection caused by two viruses (SARS-CoV-2 and Epstein-Barr virus) in a child. Early treatment with recombinant interferon- α 2b with taurine resulted in fever alleviation and normalization of child's condition by the moment of transfer to a specialized department.

Key words: SARS-CoV-2, COVID-19, children, treatment, interferon.

For citation: Meleshina E.V., Nikolaeva S.V., Ilyinskaya A.S., Ponezheva Zh.B., Akopyan A.S., Krapivkin A.I., Korsunskiy A.A., Gorelov A.V. Recombinant interferons in comprehensive therapy for new coronavirus infection. *Infekc. bolezni (Infectious diseases)*. 2020; 18(3): 41–46. (In Russian). DOI: 10.20953/1729-9225-2020-3-41-46

Второе десятилетие XXI века ознаменовалось появлением нового коронавируса SARS-CoV-2, который способен инфицировать не только животных (домашний скот, животных-компаньонов, птиц), но и людей, вызывая у них болезнь (COVID-19) с развитием различных клинических вариантов течения – от поражения только верхних отделов дыхательных путей до сепсиса и тромбоза. По имеющимся в настоящее время данным, у 80% взрослых пациентов болезнь протекает в легкой форме ОРВИ. Дети реже, чем взрослые, подвержены новой коронавирусной инфекции – до 10% в структуре пациентов с диагностированными случаями болезни. В клинической картине болезни у детей доминируют лихорадка и респираторный синдром, при этом болезнь протекает легче, реже необходима госпитализация, поражение нижних дыхательных путей с развитием вирусной пневмонии диагностируется реже, чем у взрослых, а летальные исходы чрезвычайно редки. Исследования ученых во всем мире направлены на поиск оптимального лечения новой коронавирусной инфекции.

Известно, что одну из ключевых ролей при вирусной инфекции играют интерфероны (ИФН). Существуют 3 типа ИФН: I (ИФН- α , ИФН- β , ИФН- ω , ИФН- ϵ , ИФН- κ), II (ИФН- γ) и III (ИФН- λ – интерлейкин (ИЛ)-29, ИЛ-28A, ИЛ-28B). ИФН I и III типов – важные составляющие врожденной противовирусной защиты, функция ИФН II типа – иммунорегуляторная. ИФН-I секретируются различными типами клеток, особенно плазматоцитными дендритными клетками, при распознавании вирусных компонентов рецепторами распознавания образов (PPO). Таким образом, ИФН-I являются одними из первых цитокинов, продуцируемых во время вирусной инфекции. Они распознаются рецептором IFNAR, присутствующим на плазматической мембране в большинстве типов клеток. Фиксация ИФН на IFNAR индуцирует фосфорилирование транскрипционных факторов, таких как STAT1, и их перемещение в ядро, где они активируют гены, стимулированные интерфероном (ГСИ). Большинство ГСИ участвуют в воспалении, передаче сигналов и иммуномодуляции. Они препятствуют репликации вируса и распространяются с помощью нескольких механизмов, таких как замедление клеточного метаболизма или секреции цитокинов, которые способствуют активации адаптивного иммунитета. ГСИ включают PPO, которые дополнительно повышают чувствительность клетки к патогенам, а также белки, которые снижают текучесть мембран и предотвращают выход вируса или слияние мембран. Таким образом, ИФН-I играют важную роль в противовирусном иммунитете. ИФН- γ (II типа) продуцируются под действием чужеродных антигенов Т-лимфоцитами и натуральными киллерами.

Основное их действие – блокировка депротенинизации вирусов и активация иммунокомпетентных клеток. ИФН- λ (III типа) синтезируются преимущественно эпителиоцитами, а их функции, в целом, идентичны таковым ИФН-I, но для них характерны тканеспецифичность и снижение продукции антител.

Отличительной особенностью коронавирусов является их способность подавлять выработку ИФН-I, влияя на PPO и/или сигнальные пути рецепторов ИФН-I. Эти данные получены в результате анализа вспышек коронавирусных инфекций, вызванных SARS-CoV и MERS-CoV. В экспериментах на мышах было показано, что коронавирусы SARS-CoV и MERS-CoV замедляют выработку ИФН-I, что обуславливает более тяжелое течение болезни с нарушенным подавлением вируса и парадоксальной реакцией, индуцированной самим ИФН-I [1]. Это приводит к притоку в легочную ткань нейтрофилов и моноцитов-макрофагов (основных источников провоспалительных цитокинов) и дальнейшему апоптозу эпителиальных, эндотелиальных и Т-клеток [2–4]. Механизмы острого воспаления приводят к повреждению легочного микрососудистого и альвеолярного барьера и вызывают альвеолярный отек, клинически напоминающий острое респираторное заболевание. Учитывая практически полную идентичность (до 90%) SARS-CoV и SARS-CoV-2, вероятно, что SARS-CoV-2 использует аналогичные механизмы для подавления врожденного иммунного ответа.

Учитывая вышеизложенное, можно предположить, что перспективными в раннем лечении и профилактике COVID-19 могут быть препараты ИФН-I [5]. Эффективность ИФН-I доказана в подавлении репликации SARS-CoV-2 *in vitro*, при этом титры вирусов снижаются на несколько порядков [6, 7]. У людей влияние ИФН-I на течение COVID-19 доказано в исследовании [8]. 77 взрослых с лабораторно подтвержденным диагнозом получали либо ИФН- α 2b (в ингаляциях через небулайзер), либо пероральный умифеновир, либо комбинацию этих препаратов [8]. Авторы обнаружили, что лечение ИФН- α 2b (с умифеновиром или без него) больных со среднетяжелыми формами болезни значительно сокращало продолжительность обнаружения вируса в верхних дыхательных путях и уменьшало продолжительность повышенных маркеров воспаления (ИЛ-6 и С-реактивного белка). Ни у одного из пациентов не развилась дыхательная недостаточность, требующая кислородотерапии или проведения интенсивной терапии. Доказана профилактическая эффективность интраназальных капель, содержащих ИФН- α , для предотвращения развития инфекции, вызванной SARS-CoV-2, среди медицинского персонала [9]. 2944 медицин-

ских работника были отнесены либо в группу низкого риска ($n = 2415$, получали по 2–3 капли 4 раза в день в течение 28 дней), либо в группу высокого риска ($n = 529$, получали назальные капли + подкожный тимозин- $\alpha 1$ каждую неделю) в зависимости от степени их контакта с больными коронавирусной инфекцией. Контрольная группа не получала вышеперечисленную терапию. В результате было установлено, что по окончании исследования в обеих группах не выявили заболевших COVID-19, в то время как более 2000 новых случаев COVID-19 были диагностированы среди медицинского персонала за тот же период в стационарах, где исследование не проводилось. Это исследование показало, что ИФН- α может быть эффективным профилактическим средством против COVID-19.

В Российской Федерации (РФ) лечение новой коронавирусной инфекции COVID-19 у детей осуществляется в соответствии с рекомендациями Министерства Здравоохранения РФ (версия 2 от 03.07.2020) (на момент написания статьи) и зависит от клинической формы болезни [10]. В случае легких и среднетяжелых форм болезни, которые у детей развиваются в подавляющем большинстве случаев, лечение проводится в соответствии с протоколами ведения детей с ОРВИ, бронхитом, бронхиолитом, пневмонией. Однако сходство клинической картины нетяжелых форм COVID-19 и ОРВИ, вызванных респираторными вирусами и герпесвирусами (цитомегаловирус, вирус герпеса человека 6-го типа (ВГЧ6А/В), вирус Эпштейна–Барр (ВЭБ)), а также возросшая в последние годы доля сочетанных вирусных инфекций диктуют необходимость (до подтверждения этиологического диагноза) назначения препаратов, рекомендуемых для лечения сезонных ОРВИ (в том числе интраназальных форм ИФН- α и др.). Зачастую подобная терапевтическая тактика способствует более быстрому купированию симптоматики и улучшению состояния ребенка.

В данной статье мы приводим клинический случай наблюдения ребенка с сочетанной респираторной инфекцией, вызванной 2 вирусами.

Пациентка Я., 7 лет 5 мес (07.12.2012 г. р.), поступила в 10-е инфекционное отделение ГАУЗ г. Москвы «ДГКБ №9 им. Г.Н.Сперанского» 06.05.2020 на 3-и сутки от начала болезни с жалобами на повышение температуры тела до фебрильных цифр, кашель, боли в горле и боли в груди.

Из анамнеза болезни известно, что заболевание началось с повышения температуры тела до фебрильных цифр, болей в горле, редкого сухого кашля. В течение 2 суток получала жаропонижающую (ибупрофен) и антибактериальную терапию (амоксипенициллина клавуланат внутрь в дозе 50 мг/кг/сут). На фоне проводимой терапии ребенок продолжал высоко лихорадить, за 12 ч до момента поступления в отделение присоединились жалобы на боли в груди. Ребенок доставлен в стационар бригадой скорой медицинской помощи.

Из анамнеза жизни. Девочка от молодых здоровых родителей, ранний период роста и развития без особенностей. Аллергоанамнез: не отягощен. Вакцинация в соответствии с национальным календарем. Перенесенные заболевания: ОРВИ не чаще 4 раз в год. Эпидемиологический анамнез: контакты с прибывшими из-за границы и контакты с инфек-

ционными больными отрицает. За пределы России за последний год не выезжала. Контакт с лицами, прибывшими из-за границы, не было. Дома все здоровы. В течение 3 дней до заболевания употребляла свежеприготовленную домашнюю пищу.

Данные осмотра при поступлении: состояние средней тяжести. Самочувствие не страдает, активная, аппетит несколько снижен. Девочка нормостенического телосложения, удовлетворительного питания. Костно-мышечная система: без видимой патологии, мышечный тонус сохранен. Кожные покровы обычной окраски; чистые. Видимые слизистые обычной окраски. Зев умеренно гиперемирован. Небные миндалины гипертрофированы до 1-й степени, рыхлые, минимальный белесоватый налет на обеих миндалинах. Лимфоузлы шейных, подмышечных и паховых групп увеличены до 12 мм, до 2 в группе, мягкой, эластичной консистенции, безболезненные при пальпации; не спаянные с окружающими тканями; подвижные. Дыхание через нос умеренно затруднено за счет отека, отделяемое отсутствует. Грудная клетка цилиндрической формы. Кашель малопродуктивный, одышки нет, ЧДД 23 в минуту, $SpO_2 = 97\%$. Над легкими дыхание жесткое; проводится во все отделы. Справа в подлопаточной области выслушиваются крепитирующие хрипы. Тоны сердца ясные, ритмичные, шумы не выслушиваются. Живот округлой формы, симметричен, мягкий, безболезненный, доступен глубокой пальпации. Печень выступает из-под края реберной дуги по среднеключичной линии справа на 1 см, селезенка не пальпируется. Стул ежедневный, 1 раз в день, оформленный. Мочевыделительная система: мочеиспускание безболезненное; свободное, моча прозрачная. Симптом поколачивания: отрицательный. Отеки отсутствуют. Наружные половые органы сформированы правильно по женскому типу. Менингеальные симптомы не выявлены. Очаговая мозговая симптоматика отсутствует.

В клиническом анализе крови при поступлении: гемоглобин – 115 г/л, эритроциты – $4,46 \times 10^{12}/л$, тромбоциты – $140 \times 10^9/л$, лейкоциты – $4,58 \times 10^9/л$, из них: нейтрофилы – 24% (абсолютное количество нейтрофилов – $1,08 \times 10^9/л$), лимфоциты – 50%, моноциты – 20% (абсолютное количество моноцитов – $0,93 \times 10^9/л$), СОЭ – 10 мм/час. Общий анализ мочи при поступлении без особенностей.

На рентгенограмме органов грудной клетки (ЭЭД 0,034 мЗв) от 07.05.2020 определяется неоднородное снижение пневматизации в нижнемедиальном отделе правого легкого (проекция S10), вероятно, с инфильтративными изменениями. На данном фоне легочный рисунок обогащен с линейным вертикально направленным затенением средней интенсивности – субсегментарный ателектаз? Корни легких структурные, не расширены. Тень средостения расположена срединно. Тень сердца не расширена. Контур диафрагмы ровный, четкий. Плевральные синусы: правый свободный, левый свободный. Рентгенологическая картина может соответствовать правосторонней нижнедолевой сегментарной пневмонии.

На основании анамнестических (острое начало заболевания с лихорадки, сухого кашля, болей в горле), эпидемиологических (пандемия COVID-19), клинических данных

(сочетание явлений острого тонзиллита, заложенности носа, периферической лимфоаденопатии, гепатомегалии и правосторонней нижнедолевой пневмонии), а также характерных изменений в клиническом анализе крови (тромбоцитопения, лейко-, нейтропения, моноцитоз) предположено течение у девочки сочетанной инфекции, вызванной SARS-CoV-2 и герпесвирусами.

Запланировано дополнительное обследование (биохимический анализ крови, мазок из ротоглотки на выделение РНК SARS-CoV-2, кровь на выделение анти-SARS-CoV-2 IgM и IgG, кровь на выделение ДНК ВЭБ, ВГЧ6, цитомегаловируса (ЦМВ) и специфических IgM и IgG к ним).

До получения результатов обследования назначена комплексная терапия: цефотаксим натрия + сульбактам натрия по 1,9 г 3 р/д в/в струйно; азитромицин из расчета 10 мг/кг/сутки 1 р/д внутрь; рекомбинантный интерферон- α 2b с таурином 250000 МЕ по 1 свече 2 раза в день ректально; ингаляции с ипратропиума бромидом + фенотеролом по 13 кап. 3 р/д; амброксол по 1,5 мл 2 р/д; ксилометазолин 0,025% по 1 кап. 3 р/д.

На фоне проводимой в течение первых суток терапии состояние ребенка с положительной динамикой: температура тела нормализовалась, активна; уменьшились боли в горле, катаральные явления в ротоглотке, сохраняется сухой кашель. Одышки нет. SpO₂ = 98–99%.

По результатам дополнительного обследования от 07.05.2020 выявлены умеренно выраженный синдром цитолитической (аланинаминотрансфераза – 103 МЕ/л, аспартатаминотрансфераза – 118 МЕ/л при норме 40 МЕ/л) и повышение С-реактивного белка в 1,5 раза относительно нормы (до 12,7 мг/л при норме от 0,1 до 8,2 мг/л). Показатели общего белка, альбумина, креатинина, мочевины, глюкозы и общего билирубина крови на момент обследования были в норме.

Кроме того, в крови пациентки обнаружены ДНК ВЭБ более 2 Ig копий/10⁵ клеток, повышенные уровни IgM (7,1 ед.оп.пл. при норме до 0,9) и IgG (2,9 ед.оп.пл. при норме до 0,9) к капсидному антигену ВЭБ. Также отмечено повышение уровней анти-ЦМВ IgG до 85 МЕ/мл (при норме до 1) при отсутствии анти-ЦМВ IgM и ДНК ЦМВ в крови. Лабораторные маркеры активной инфекции, вызванной ВГЧ6А/В, в крови не обнаружены.

Обследование на COVID-19. В материале мазков из носоглотки от 07.05.2020 (4-е сутки заболевания) РНК SARS-CoV-2 не обнаружено; от 09.05.2020 (6-е сутки заболевания) – обнаружена РНК SARS-CoV-2. При исследовании крови методом иммуноферментного анализа от 10.05.2020 выявлены повышенные уровни анти-SARS-CoV-2 IgM (2,4 МЕ при норме <1) при отсутствии анти-SARS-CoV-2 IgG (0,41 при норме <10).

Таким образом, на основании комплексного обследования был выставлен следующий заключительный диагноз. Основной: Коронавирусная инфекция, вызванная вирусом COVID-19, вирус идентифицирован. Осложнение: Внебольничная правосторонняя нижнедолевая сегментарная пневмония, среднетяжелая. ДН0-1. Сопутствующий: Инфекционный мононуклеоз ВЭБ-этиологии, среднетяжелое течение.

После окончательной верификации диагноза на 6-е сутки от момента госпитализации ребенок был переведен в COVID-центр согласно маршрутизации, установленной в г. Москве на момент мая 2020 г. На момент перевода пациентка не лихорадила. Активна. Зев умеренно гиперемирован, наложений нет. Кожные покровы чистые от сыпи. Дыхание в легких равномерно проводится во все отделы. Хрипов нет. Тоны сердца громкие, ритмичные. Живот мягкий, доступен глубокой пальпации, безболезненный во всех отделах. Стул регулярный, оформленный. Диурез адекватный.

Заключение по клиническому примеру

Данный клинический пример демонстрирует течение сочетанной инфекции, вызванной одновременно SARS-CoV-2 и острой первичной ВЭБ-инфекцией. Обнаруженные лабораторные маркеры цитомегаловирусной инфекции (высокий уровень анти-ЦМВ IgG при отсутствии анти-ЦМВ IgM и ДНК ЦМВ в крови) свидетельствуют о наличии у ребенка латентной формы ЦМВ-инфекции, не играющей этиологической роли в рассмотренном случае острого инфекционного заболевания.

На основании клинической картины с самого начала болезни инфекция протекала по сценарию развития инфекционного процесса, вызванного 2 возбудителями одновременно. Длительная лихорадка характерна и для COVID-19, и для инфекционного мононуклеоза. При этом в дебюте заболевания отмечены боли в горле, заложенность носа, полилимфоаденопатия, увеличение печени, характерные для инфекционного мононуклеоза, которые сочетались с жалобами на малопродуктивный кашель и развитием внебольничной пневмонии, что является патогномичным для инфекции, вызванной SARS-CoV-2. По данным лабораторных обследований также отмечены признаки, характерные для участия обоих вирусов в этиологии острого состояния (по данным клинического анализа крови выявлены тромбоцитопения, лейкопения, нейтропения, моноцитоз, незначительное увеличение СОЭ), на фоне минимального повышения уровня С-реактивного белка.

Подобные клинико-лабораторные особенности позволили с первых дней заподозрить течение сочетанной инфекции и обосновать назначение комплексной этиотропной терапии: антибактериальной и противовирусной (в соответствии с клиническими рекомендациями по лечению новой коронавирусной и герпесвирусных инфекций у детей) [10]. В качестве стартовой противовирусной терапии в отношении как новой коронавирусной инфекции, так и герпесвирусной инфекции был применен препарат рекомбинантного интерферона- α 2b с таурином в максимально ранние сроки от начала болезни и до получения результатов полного обследования. Препарат рекомбинантного интерферона- α 2b с таурином (Генферон-лайт®, «Биокад», Россия) имеет доказанную клиническую эффективность в лечении детей с ОРВИ. При этом в своем составе препарат содержит таурин, обладающий мембраностабилизирующим, противовирусным и противовоспалительным действием, а минимальная дозировка рекомбинантного интерферона- α 2b позволяет снижать лекарственную нагрузку по ИФН при сохранении всех терапевтических эффектов препарата у детей [11–16].

Подобная терапевтическая тактика способствовала купированию лихорадки и нормализации самочувствия ребенка к моменту перевода в профильное отделение согласно маршрутизации.

Таким образом, резюмируя вышесказанное, необходимо отметить, что лечение ребенка с COVID-19 требует индивидуального подхода и должно осуществляться с учетом клинической картины и тяжести течения болезни, при этом необходимо учитывать возможную сочетанную этиологию.

Информация о финансировании

Финансирование данной работы не проводилось.

Financial support

No financial support has been provided for this work.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests

The authors declare that there is no conflict of interest.

Информированное согласие

При проведении исследования было получено информированное согласие пациента или родителей либо законных представителей.

Informed consent

In carrying out the study, written informed consent was obtained from the patient or their parents or legal representatives.

Литература

1. Channappanavar R, Fehr AR, Vijay R, Mack M, Zhao J, Meyerholz DK, et al. Dysregulated Type I Interferon and Inflammatory Monocyte-Macrophage Responses Cause Lethal Pneumonia in SARS-CoV-Infected Mice. *Cell Host Microbe*. 2016;19(2):181-193. DOI: 10.1016/j.chom.2016.01.007
2. Law HK, Cheung CY, Ng HY, Sia SF, Chan YO, Luk W, et al. Chemokine up-regulation in SARS-coronavirus-infected, monocyte-derived human dendritic cells. *Blood*. 2005;106(7):2366-2374. DOI: 10.1182/blood-2004-10-4166
3. Lau SKP, Lau CCY, Chan KH, Li CPY, Chen H, Jin DY, et al. Delayed induction of proinflammatory cytokines and suppression of innate antiviral response by the novel Middle East respiratory syndrome coronavirus: implications for pathogenesis and treatment. *J Gen Virol*. 2013;94(Pt 12):2679-2690. DOI: 10.1099/vir.0.055533-0
4. Högner K, Wolff T, Pleschka S, Plog S, Gruber AD, Kalinke U, et al. Macrophage-expressed IFN- β contributes to apoptotic alveolar epithelial cell injury in severe influenza virus pneumonia [published correction appears in PLoS Pathog. 2016 Jun;12(6):e1005716]. *PLoS Pathog*. 2013;9(2):e1003188. DOI: 10.1371/journal.ppat.1003188
5. Sallard E, Lescure FX, Yazdanpanah Y, Mentre F, Peiffer-Smadja N. Type 1 interferons as a potential treatment against COVID-19. *Antiviral Res*. 2020; 178:104791. DOI: 10.1016/j.antiviral.2020.104791
6. Lokugamage KG, Hage A, Schindewolf C, Rajsbaum R, Menachery VD. SARS-CoV-2 is sensitive to type I interferon pretreatment. Preprint. bioRxiv. 2020;2020.03.07.982264. Published 2020 Apr 9. DOI: 10.1101/2020.03.07.982264
7. 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

8. Zhou Q, Chen V, Shannon CP, Wei XS, Xiang X, Wang X, et al. Interferon- α 2b Treatment for COVID-19. *Front Immunol*. 2020;11:1061. DOI: 10.3389/fimmu.2020.01061
9. Meng Z, Wang T, Li C, Chen X, Li L, Qin X, et al. An experimental trial of recombinant human interferon alpha nasal drops to prevent coronavirus disease 2019 in medical staff in an epidemic area. *MedRxiv*. 2020 (4) (2020). DOI: 10.1101/2020.04.11.20061473
10. Особенности клинических проявлений и лечения заболевания, вызванного новой коронавирусной инфекцией (COVID-19) у детей. Методические рекомендации (версия 2 от 03.07.2020).
11. Горелов АВ, Феклисова ЛВ, Грачева НМ, Каннер ЕВ, Погорелова ОО, Целипанова ЕЕ, Ше ЮФ, Черняева ЕВ. Иммуотропная терапия острых респираторных вирусных инфекций в педиатрической практике: опыт клинического применения препаратов интерферона- α . *Consilium Medicum*. Педиатрия. 2010;1:72-80.
12. Мелехина ЕВ, Чугунова ОЛ, Горелов АВ, Музыка АД, Петухова ЕВ, Антонова ТИ, и др. Рациональный подход к терапии ОРВИ у детей с рекуррентными инфекциями органов респираторного тракта: сравнительное исследование эффективности и безопасности лечебных и профилактических схем терапии препаратами Генферон® Лайт и Арбидол®. *Педиатрия*. Журнал им. Г.Н.Сперанского. 2016;95(5)134-140.
13. Walczewska M, Peruń A, Białecka A, Śróttek M, Jamróz W, Dorożyński P, et al. Comparative Analysis of Microbicidal and Anti-inflammatory Properties of Novel Taurine Bromamine Derivatives and Bromamine T. *Adv Exp Med Biol*. 2017; 975 Pt 1:515-534. DOI: 10.1007/978-94-024-1079-2_41
14. Nagl M, Arnitz R, Lackner M. N-Chlorotaurine, a Promising Future Candidate for Topical Therapy of Fungal Infections. *Mycopathologia*. 2018;183(1):161-170. DOI: 10.1007/s11046-017-0175-z
15. Marcinkiewicz J, Strus M, Walczewska M, Machul A, Mikołajczyk D. Influence of taurine haloamines (TauCl and TauBr) on the development of *Pseudomonas aeruginosa* biofilm: a preliminary study. *Adv Exp Med Biol*. 2013;775:269-283. DOI: 10.1007/978-1-4614-6130-2_23
16. Gottardi W, Nagl M. N-chlorotaurine, a natural antiseptic with outstanding tolerability. *J Antimicrob Chemother*. 2010;65(3):399-409. DOI: 10.1093/jac/dkp466

References

1. Channappanavar R, Fehr AR, Vijay R, Mack M, Zhao J, Meyerholz DK, et al. Dysregulated Type I Interferon and Inflammatory Monocyte-Macrophage Responses Cause Lethal Pneumonia in SARS-CoV-Infected Mice. *Cell Host Microbe*. 2016;19(2):181-193. DOI: 10.1016/j.chom.2016.01.007
2. Law HK, Cheung CY, Ng HY, Sia SF, Chan YO, Luk W, et al. Chemokine up-regulation in SARS-coronavirus-infected, monocyte-derived human dendritic cells. *Blood*. 2005;106(7):2366-2374. DOI: 10.1182/blood-2004-10-4166
3. Lau SKP, Lau CCY, Chan KH, Li CPY, Chen H, Jin DY, et al. Delayed induction of proinflammatory cytokines and suppression of innate antiviral response by the novel Middle East respiratory syndrome coronavirus: implications for pathogenesis and treatment. *J Gen Virol*. 2013;94(Pt 12):2679-2690. DOI: 10.1099/vir.0.055533-0
4. Högner K, Wolff T, Pleschka S, Plog S, Gruber AD, Kalinke U, et al. Macrophage-expressed IFN- β contributes to apoptotic alveolar epithelial cell injury in severe influenza virus pneumonia [published correction appears in PLoS Pathog. 2016 Jun;12(6):e1005716]. *PLoS Pathog*. 2013;9(2):e1003188. DOI: 10.1371/journal.ppat.1003188
5. Sallard E, Lescure FX, Yazdanpanah Y, Mentre F, Peiffer-Smadja N. Type 1 interferons as a potential treatment against COVID-19. *Antiviral Res*. 2020; 178:104791. DOI: 10.1016/j.antiviral.2020.104791
6. Lokugamage KG, Hage A, Schindewolf C, Rajsbaum R, Menachery VD. SARS-CoV-2 is sensitive to type I interferon pretreatment. Preprint. bioRxiv. 2020;2020.03.07.982264. Published 2020 Apr 9. DOI: 10.1101/2020.03.07.982264

- 2020.03.07.982264. Published 2020 Apr 9. DOI: 10.1101/2020.03.07.982264
7. 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
 8. Zhou Q, Chen V, Shannon CP, Wei XS, Xiang X, Wang X, et al. Interferon- α 2b Treatment for COVID-19. *Front Immunol.* 2020;11:1061. DOI: 10.3389/fimmu.2020.01061
 9. Meng Z, Wang T, Li C, Chen X, Li L, Qin X, et al. An experimental trial of recombinant human interferon alpha nasal drops to prevent coronavirus disease 2019 in medical staff in an epidemic area. *MedRxiv.* 2020 (4) (2020). DOI: 10.1101/2020.04.11.20061473
 10. Osobennosti klinicheskikh proyavlenii i lecheniya zabolevaniya, vyzvannogo novoi koronavirusnoi infektsiei (COVID-19) u detei. Metodicheskie rekomendatsii (versiya 2 ot 03.07.2020).
 11. Gorelov AV, Feklisova LV, Gracheva NM, Kanner EV, Pogorelova OO, Tselipanova EE, i dr. Immunotropnaya terapiya ostrykh respiratornykh virusnykh infektsii v pediatricheskoi praktike: opyt klinicheskogo primeneniya preparatov interferona- α . *Consilium Medicum. Pediatriya.* 2010;1:72-80.
 12. Melekhina EV, Chugunova OL, Gorelov AV, Muzyka AD, Petukhova EV, Antonova TI, i dr. Rational approach to sars therapy in children with recurrent infections of the respiratory tract: comparative analysis of efficacy and safety of therapeutic and preventive regimens with Genferon® Lait and Arbidol®. *Pediatrics. Named after G.N.Speransky.* 2016;95(5). (In Russian).
 13. Walczewska M, Peruń A, Białecka A, Śrótek M, Jamróz W, Dorożyński P, et al. Comparative Analysis of Microbicidal and Anti-inflammatory Properties of Novel Taurine Bromamine Derivatives and Bromamine T. *Adv Exp Med Biol.* 2017; 975 Pt 1:515-534. DOI: 10.1007/978-94-024-1079-2_41
 14. Nagl M, Arnitz R, Lackner M. N-Chlorotaurine, a Promising Future Candidate for Topical Therapy of Fungal Infections. *Mycopathologia.* 2018;183(1):161-170. DOI: 10.1007/s11046-017-0175-z
 15. Marcinkiewicz J, Strus M, Walczewska M, Machul A, Mikołajczyk D. Influence of taurine haloamines (TauCl and TauBr) on the development of *Pseudomonas aeruginosa* biofilm: a preliminary study. *Adv Exp Med Biol.* 2013;775:269-283. DOI: 10.1007/978-1-4614-6130-2_23
 16. Gottardi W, Nagl M. N-chlorotaurine, a natural antiseptic with outstanding tolerability. *J Antimicrob Chemother.* 2010;65(3):399-409. DOI: 10.1093/jac/dkp466

Информация о соавторах:

Николаева Светлана Викторовна, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник клинического отдела инфекционной патологии Центрального НИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора
Адрес: 111123, Москва, ул. Новогиреевская, 3а
Телефон: (495) 672-1158
E-mail: nikolaeva008@list.ru
ORCID: 0000-0003-3880-8112

Акопян Александр Степанович, заведующий 10-м инфекционным отделением Детской городской клинической больницы №9 им. Г.Н.Сперанского
Адрес: 123317, Москва, Шмитовский проезд, 29
Телефон: (499) 259-4606
E-mail: alexander_akopyan@bk.ru

Ильинская Анастасия Станиславовна, врач 10-го инфекционного отделения Детской городской клинической больницы №9 им. Г.Н.Сперанского
Адрес: 123317, Москва, Шмитовский проезд, 29
Телефон: (499) 259-4606
E-mail: nast.il2704@gmail.com

Понежева Жанна Бетовна, доктор медицинских наук, профессор, руководитель клинического отдела инфекционной патологии Центрального НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора
Адрес: 111123, Москва, ул. Новогиреевская, 3а
Телефон: (495) 672-1158
E-mail: doktorim@mail.ru
ORCID: 0000-0002-6539-4878

Крапивкин Алексей Игоревич, доктор медицинских наук, заместитель главного врача Детской городской клинической больницы №9 им. Г.Н.Сперанского
Адрес: 123317, Москва, Шмитовский проезд, 29
Телефон: (499) 256-2162
E-mail: krapivkin@list.ru

Корсунский Анатолий Александрович, доктор медицинских наук, профессор, главный врач Детской городской клинической больницы №9 им. Г.Н.Сперанского
Адрес: 123317, Москва, Шмитовский проезд, 29
Телефон: (499) 256-2162
E-mail: dr_kaa@mail.ru

Горелов Александр Васильевич, член-корреспондент РАН, доктор медицинских наук, профессор; заместитель директора по научной работе Центрального НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора; профессор кафедры детских болезней Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М.Сеченова (Сеченовский Университет)
Адрес: 111123, Москва, ул. Новогиреевская, 3а
Телефон: (495) 672-1158
E-mail: cri@pcr.ru
ORCID: 0000-0001-9257-0171

Information about co-authors:

Svetlana V. Nikolaeva, MD, PhD, senior researcher of the Clinical Department of Infectious Pathology Central Research Institute of Epidemiology, Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Wellbeing
Address: 3a Novogireevskaya str., Moscow, 111123, Russian Federation
Phone: (495) 672-1158
E-mail: nikolaeva008@list.ru
ORCID: 0000-0003-3880-8112

Alexander S. Akopyan, head of the 10th infectious diseases department of the G.N.Speransky Children's City Clinical Hospital No 9
Address: 29 Shmitovskiy proezd, Moscow, 123317, Russian Federation
Phone: (499) 259-4606
E-mail: alexander_akopyan@bk.ru

Anastasia S. Ilyinskaya, physician of the 10th infectious diseases department of the G.N.Speransky Children's City Clinical Hospital No 9
Address: 29 Shmitovskiy proezd, Moscow, 123317, Russian Federation
Phone: (499) 259-4606
E-mail: nast.il2704@gmail.com

Zhanna B. Ponezheva, MD, PhD, DSc, professor, head, clinical department of infectious diseases, Central Research Institute of Epidemiology, Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Wellbeing
Address: 3a Novogireevskaya str., Moscow 111123, Russian Federation
Phone: (495) 672-1158
E-mail: doktorim@mail.ru
ORCID: 0000-0002-6539-4878

Alexey I. Krapivkin, MD, PhD, DSc, Deputy Chief Physician of the G.N.Speransky Children's City Clinical Hospital No 9
Address: 29 Shmitovskiy proezd, Moscow, 123317, Russian Federation
Phone: (499) 259-4606
E-mail: krapivkin@list.ru

Anatoly A. Korsunsky, MD, PhD, DSc, Professor, Chief Physician of the G.N.Speransky Children's City Clinical Hospital No 9
Address: 29 Shmitovskiy proezd, Moscow, 123317, Russian Federation
Phone: (499) 256-2162
E-mail: dr_kaa@mail.ru

Aleksandr V. Gorelov, corresponding member of the Russian Academy of Sciences, MD, PhD, DSc, professor, Deputy Director for Research in the Central Research Institute of Epidemiology, Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Wellbeing; professor of the Department of Children's Diseases I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University)
Address: 3a Novogireevskaya str., Moscow, 111123, Russian Federation
Phone: (495) 672-1158
E-mail: cri@pcr.ru
ORCID: 0000-0001-9257-0171

Синдром Стивенса–Джонсона как проявление микоплазменной инфекции

В статье, опубликованной в третьем номере журнала «Вопросы практической педиатрии» за 2020 год, представлен литературный обзор, посвященный современным представлениям о распространенности микоплазменной инфекции, ее различных этиологических вариантах, вызывающих поражение различных систем и органов, растущей резистентности *Mycoplasma pneumoniae* с доминирующими мутациями, на фоне которых в последние десятилетия с высокой частотой регистрируются внереспираторные поражения, обусловленные аутоиммунными реакциями, развивающимися в различных органах, нередко без типичных симптомов поражения респираторного тракта.

Ведущей патологией являются сердечно-сосудистые поражения, расстройства со стороны центральной нервной системы, более выраженные при сочетании микоплазмоза с герпесвирусными инфекциями. На фоне таких системных поражений при микоплазмозе часто у детей регистрируются поражения кожи и слизистых в виде везикулезного дерматита, геморрагического васкулита, уртикарной сыпи и наиболее тяжелых синдромов в варианте многоформной экссудативной эритемы, синдрома Стивенса–Джонсона и токсического эпидермального некролиза. Приводятся два клинических наблюдения у детей с манифестацией микоплазменной пневмонии, на фоне которой имело место развитие синдрома Стивенса–Джонсона. Обсуждается междисциплинарная проблема оптимизации этиопатогенетической терапии с учетом комплекса триггерных факторов в развитии данного кожно-слизистого поражения на фоне микоплазмоза и его сочетания с герпесвирусной инфекцией у детей.

Кувардина Н.О., Харламова Ф.С., Шамшева О.В., Полеско И.В.,
Егорова Н.Ю., Гусева Н.А., Учайкин В.Ф., Шувалов А.Н., Коваленко И.В.
Синдром Стивенса–Джонсона как проявление микоплазменной инфекции.
Вопросы практической педиатрии. 2020; 15(3):
46–52. DOI: 10.20953/1817-7646-2020-3-46-52
Источник: www.phdynasty.ru

УНИКАЛЬНАЯ КОМБИНАЦИЯ КОМПОНЕНТОВ¹
ДЛЯ БОРЬБЫ С ОРВИ И ГРИППОМ У ДЕТЕЙ С ПЕРВЫХ ДНЕЙ ЖИЗНИ²

ГЕНФЕРОН® ЛАЙТ

ДВА
В ОДНОМ

интерферон альфа-2b
таурин

- противовирусное и иммуномодулирующее действие^{2,3}
- усиление терапевтического действия за счет таурина²
- опосредованное антибактериальное действие^{2,3}



0+



1+
месяц



1. На основании данных ГРЛС Интерферон альфа-2b+Таурин, по состоянию на октябрь 2020 г.
2. Инструкция по медицинскому применению Генферон Лайт суппозитории ЛСР-005614/09. 3. Инструкция по медицинскому применению Генферон Лайт капли назальные ЛП-002309.