

Оценка эффективности противовирусной терапии коронавирусной инфекции (COVID-19) с включением рекомбинантного интерферона альфа-2b

А. В. Мордык¹, ORCID: 0000-0001-6196-7256, amordik@mail.ru

О. Г. Иванова¹, ORCID: 0000-0003-0208-3017, olga-ivanova1969@mail.ru

К. Ю. Самсонов^{1, 2}, ORCID: 0000-0001-7029-812X, pablo-1911@mail.ru

С. В. Ситникова³, ORCID: 0000-0001-9568-9610, sveta_kptd@mail.ru

А. Н. Шувалов⁴, ORCID: 0000-0003-0972-9001, shuvalovan33@mail.ru

О. В. Паршина⁴, ORCID: 0000-0003-0959-3239, oparcae@yandex.ru

Т. С. Гусева⁴, ORCID: 0000-0003-3163-4519, oparcae@mail.ru

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования Омский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации; 644037, Россия, Омск, ул. Петра Некрасова, 5

² Бюджетное учреждение здравоохранения Омской области Медико-санитарная часть № 4; 644039, Россия, Омск, ул. Воровского, 61/1

³ Бюджетное учреждение здравоохранения Омской области Клинический противотуберкулезный диспансер № 4; 644085, Россия, Омск, ул. Химиков, 8а

⁴ Федеральное государственное бюджетное учреждение Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии имени Н. Ф. Гамалеи Министерства здравоохранения Российской Федерации; 123098, Россия, Москва, ул. Гамалеи, 18

Резюме. В проспективное сравнительное контролируемое исследование были включены 100 пациентов с подтвержденным диагнозом «коронавирусная инфекция COVID-19», рандомизированных в две группы: основная группа – 50 пациентов, получавших препараты интерферона альфа-2b (суппозитории ректальные, 3 000 000 МЕ, и гель для наружного и местного применения, 36 000 МЕ/г) и стандартную терапию; группа сравнения – 50 пациентов, получавших только стандартную терапию. Общая продолжительность наблюдения составила 22 дня. Комплексная терапия коронавирусной инфекции с применением препарата интерферона альфа-2b в основной группе приводила к ускоренной динамике обратного развития симптомов интоксикации, бронхолегочного и катарального синдромов. Нормализация величины общего балла в основной группе происходила на 2 дня (9 против 11 дней) быстрее, чем в группе сравнения. Доля лиц с нормализацией содержания D-димера в основной группе превышала таковую в группе сравнения на 12% ($p > 0,05$). Положительная динамика изменений легочной ткани по результатам компьютерной томографии в основной группе регистрировалась на 22,7% чаще ($p = 0,018$). В группе сравнения до завершения сроков наблюдения умерли 6 (12%) пациентов, в основной группе летальных исходов зафиксировано не было. В течение всего периода наблюдения нежелательных явлений, связанных с приемом препарата интерферона альфа-2b или других лекарственных средств, входивших в схему лечения пациентов основной группы и группы сравнения, зарегистрировано не было. Полученные результаты свидетельствуют о более высокой эффективности стандартной терапии COVID-19 при использовании препарата интерферона альфа-2b и подтверждают безопасность его применения в комбинации с препаратами других групп (противовирусные средства, антибиотики, антикоагулянты), что дает возможность рекомендовать его для включения в стандартные схемы лечения больных с новой коронавирусной инфекцией. Элиминация возбудителя у пациентов основной группы происходила на 10 дней раньше.

Ключевые слова: коронавирусная инфекция COVID-19, интерферон альфа-2b, эффективность лечения, нежелательные явления.
Для цитирования: Мордык А. В., Иванова О. Г., Самсонов К. Ю., Ситникова С. В., Шувалов А. Н., Паршина О. В., Гусева Т. С. Оценка эффективности противовирусной терапии коронавирусной инфекции (COVID-19) с включением рекомбинантного интерферона альфа-2b // Лечащий Врач. 2022; 7-8 (25): 36-42. DOI: 10.51793/OS.2022.25.8.005

Evaluation of the effectiveness of antiviral therapy for coronavirus infection (COVID-19) with the inclusion of recombinant interferon alpha-2b

Anna V. Mordyk¹, ORCID: 0000-0001-6196-7256, amordik@mail.ru

Olga G. Ivanova¹, ORCID: 0000-0003-0208-3017, olga-ivanova1969@mail.ru

Kirill Yu. Samsonov^{1,2}, ORCID: 0000-0001-7029-812X, pablo-1911@mail.ru

Svetlana V. Sitnikova³, ORCID: 0000-0001-9568-9610, sveta_kptd@mail.ru

Aleksandr N. Shuvalov⁴, ORCID: 0000-0003-0972-9001, shuvalovan33@mail.ru

Olga V. Parshina⁴, ORCID: 0000-0003-0959-3239, oparcae@yandex.ru

Tatyana S. Guseva⁴, ORCID: 0000-0003-3163-4519, oparcae@mail.ru

¹ Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Omsk State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 5 Petr Nekrasov str., Omsk, 644037, Russia

² Budgetary Healthcare Institution of the Omsk Region Medical and Sanitary Unit No. 4; 61/1 Vorovsky str., Omsk, 644039, Russia

³ Budgetary Healthcare Institution of the Omsk Region Clinical Tuberculosis Dispensary No. 4; 8a Khimikov str., Omsk, 644085, Russia

⁴ Federal State Budgetary Institution Gamaleya National Research Center for Epidemiology and Microbiology of the Ministry of Health of the Russian Federation; 18 Gamalei str., Moscow, 123098, Russia

Abstract. A prospective comparative controlled study included 100 patients with a confirmed diagnosis of COVID-19 coronavirus infection, randomized into two groups: the main group (MG) – 50 patients receiving interferon alpha-2b preparations, rectal suppositories 3,000,000 IU and gel for external and topical use 36,000 IU/g and standard therapy; comparison group (CG) – 50 patients who received only standard therapy. The total duration of observation was 22 days. Complex therapy of coronavirus infection with the use of interferon alpha-2b in the MG led to a faster dynamics of the reverse development of intoxication symptoms, bronchopulmonary and catarrhal syndromes. Normalization of the total score in the MG occurred faster than in the CG for 2 days (9 vs 11 days). The proportion of persons with normalization of the D-dimer content in the MG exceeded that in the CG by 12% ($p > 0.05$). Positive dynamics of changes in lung tissue according to the results of computed tomography in the MG was recorded 22.7% more often ($p = 0.018$). In the CG, 6 (12%) patients died before the end of the follow-up period, no deaths were recorded in the MG. During the entire observation period, no adverse events associated with interferon alpha-2b or other drugs included in the treatment regimen of patients with MG and CG were registered. The results obtained indicate a higher efficiency of standard COVID-19 therapy when using interferon alpha-2b, and confirm the safety of its use in combination with drugs of other groups (antiviral agents, antibiotics, anticoagulants), which makes it possible to recommend it for inclusion in standard treatment regimens for patients with a new coronavirus infection.

Keywords: COVID-19 coronavirus infection, interferon alpha-2b, treatment efficacy, adverse events.

For citation: Mordyk A. V., Ivanova O. G., Samsonov K. Yu., Sitnikova S. V., Shuvalov A. N., Parshina O. V., Guseva T. S. Evaluation of the effectiveness of antiviral therapy for coronavirus infection (COVID-19) with the inclusion of recombinant interferon alpha-2b // *Lechaschi Vrach*. 2022; 7-8 (25): 36-42. DOI: 10.51793/OS.2022.25.8.005

Острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ) не теряют своей социальной и медицинской значимости и остаются одной из приоритетных проблем здравоохранения во всем мире. По ориентировочным расчетам, экономический ущерб от ОРВИ в 2021 г. в Российской Федерации составил более 750 млрд рублей [1]. Несмотря на большое количество работ, посвященных профилактике и лечению ОРВИ [2-8], пандемия новой коронавирусной инфекции (COVID-19) внесла серьезные коррективы в терапевтическую тактику. Начиная с выявления первых случаев заболевания и по настоящее время ведется активный поиск лекарственных средств, обладающих противовирусным эффектом и минимумом нежелательных явлений [9]. Сегодня, благодаря клиническим исследованиям групп ученых разных стран мира, подтверждена низкая эффективность в отношении SARS-CoV-2 препаратов хинолина и гидроксихинолина, а также комбинированного препарата лопинавир/ритонавир [10].

Известные ранее общие характеристики патогенеза респираторных вирусных инфекций и полученные в ходе лабораторного исследования данные о механизмах развития COVID-19 позволили ряду исследователей высказать предположение о возможности применения в схемах противовирусной терапии различных модификаций препаратов интерферона, в частности – интерферона альфа-2b. Так, R. Pereda и соавт. (2020) в проспективном контролируемом

исследовании провели оценку терапевтической эффективности подкожного и внутримышечного введения интерферона (ИФН) альфа-2b у пациентов с тяжелой формой COVID-19. Авторами доказано, что инъекции препарата 3 раза в неделю в течение 3 недель способствовали уменьшению летальности от 2,95% до 0,92%, а также увеличению доли больных, выписанных из стационара без клинических и рентгенологических проявлений заболевания и с отсутствием РНК SARS-CoV-2 до 95,4% (против 26,1% пациентов, не получавших ИФН альфа-2b) [11]. N. Wang и соавт. (2020) показали, что раннее (до 5 дня с момента госпитализации) применение препаратов ИФН альфа-2b способствует снижению внутригоспитальной летальности [12].

На наш взгляд, использование (как дополнение) в схемах противовирусной терапии COVID-19 отечественного препарата Виферон® может способствовать повышению эффективности лечения больных с учетом комплексного состава препарата (ИФН альфа-2b человеческий рекомбинантный + антиоксиданты), обладающего противовирусными и иммуномодулирующими свойствами.

Целью исследования явилась оценка эффективности и безопасности совместного использования препаратов ИФН альфа-2b (Виферон®), суппозитории ректальные и гель для наружного и местного применения, в составе противовирусной терапии COVID-19 у взрослых с включением фавипиравира.

Материалы и методы исследования

В проспективное, сравнительное, контролируемое исследование были включены 100 пациентов с подтвержденным диагнозом «коронавирусная инфекция COVID-19», рандомизированных в две группы: основная группа (ОГ) – 50 пациентов (23 (46%) мужчины и 27 (54%) женщин, средний возраст – $51,2 \pm 1,27$ года), получавших препараты Виферон[®], суппозитории ректальные, и Виферон[®], гель для наружного и местного применения, и стандартную терапию; группа сравнения (ГС) – 50 пациентов (31 (62%) мужчина и 19 (38%) женщин ($\chi^2 = 2,576$; $p = 0,109$), средний возраст – $49,7 \pm 1,32$ года ($t = 0,819$; $p = 0,415$), получавших только стандартную терапию по схеме [9]. Рандомизация больных в группы осуществлялась способом конвертов после подписания пациентом информированного согласия на участие в исследовании и оценки соответствия критериям включения/невключения. Для обеспечения статистической однородности пациентов в группах исследователи стратифицировали участников с учетом возраста для обеспечения пропорционального распределения.

Критериями включения были: наличие клинически и лабораторно подтвержденного диагноза COVID-19 молекулярно-генетическим методом – полимеразной цепной реакции (ПЦР) и/или серологическим методом – иммуноферментным анализом (ИФА); легкая или среднетяжелая формы заболевания; срок обращения к врачу не позднее 48 часов с момента заболевания; отсутствие терапии иммуномодулирующими препаратами в течение последних 2 недель до начала исследования; наличие подписанного информированного согласия пациента на участие в исследовании; возраст от 18 до 65 лет включительно.

Критериями не включения являлись: наличие аллергических реакций в анамнезе к исследуемому препарату; подозрение на начальные проявления заболевания, имеющего сходную с COVID-19 симптоматику; наличие сопутствующего заболевания, требующего приема лекарственных препаратов, которые могут повлиять на оценку результатов исследования; возраст моложе 18 и старше 65 лет; одновременное участие в другом клиническом исследовании; беременность или период грудного вскармливания; прочие условия, которые препятствуют включению пациента в исследование.

Критериями исключения были: желание пациента прекратить участие в исследовании; появление любых состояний, которые ухудшают прогноз и делают невозможным дальнейшее участие в клиническом исследовании; необходимость назначения запрещенной сопутствующей терапии; нарушение Протокола исследования; другие административные причины.

Клиническое исследование включало следующие этапы: скрининг пациентов – 0-1 день (визит 0); рандомизация в исследовательские группы – 0-1 день (визит 1); терапия – в течение 14 дней (визиты 2-14); период последующего наблюдения – 21 день от начала терапии. Исследование не ограничивало права пациентов, проводилось в соответствии с этическими принципами Хельсинкской декларации. План исследования был утвержден Локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России. Общая продолжительность периода наблюдения для пациентов составила не более 22 дней.

В исследовании использовали следующие методы: клинические – анамнез и жалобы, физикальное обследование; эпидемиологические – установление контакта с больным

COVID-19; лабораторные – общий анализ крови и мочи, биохимический анализ крови, коагулограмма (D-димер, фибриноген), ИЛ-6; инструментальные – пульсоксиметрия, ЭКГ, ультразвуковое исследование (УЗИ) абдоминальное; рентгенологические – компьютерная томография (КТ) органов грудной клетки; молекулярно-генетические – ПЦР для определения РНК SARS-CoV-2 в образцах из носоглотки; ИФА для определения антител к SARS-CoV-2.

Статистическая обработка результатов исследования проводилась с помощью пакетов программ Statistica 12.0 и Biostat. В анализе использовались методы описательной статистики (среднее M, стандартная ошибка среднего m, стандартное отклонение σ , медиана Me, 25% и 75% квантили). Уровень значимости различий величин сравниваемых групп при условии нормального распределения определяли с помощью двухвыборочного t-теста для групп с разными дисперсиями, при распределении, отличном от нормального, использовали критерий Манна – Уитни. Для анализа качественных показателей применяли точный тест Фишера (при количестве случаев менее 5), χ^2 Пирсона, χ^2 с поправкой Йейтса (при числе случаев менее 10 и более 5). Различия величин показателей считали статистически значимыми при $p < 0,05$ [13].

Эффективность использования препарата оценивали по результатам положительной динамики клинических показателей заболевания, величину которых суммарно рассчитывали в баллах, согласно протоколу оценки тяжести состояния пациента с COVID-19 (NEWS – National Early Warning Score) [14], лабораторным показателям и изменениям в легких по результатам компьютерной томографии (КТ) до и во время лечения. Улучшением считали снижение общего балла, характеризующего состояние больного по сравнению с величиной балла при включении в исследование.

Оценка безопасности предполагала мониторинг состояния пациентов и анализ частоты развития нежелательных явлений в ОГ и ГС, степени их выраженности, определения причинно-следственной связи с приемом препарата.

Контакт с больным COVID-19 установлен у 8 (16%) больных ОГ и у 4 (8%) – в ГС ($\chi^2 = 1,515$; $p = 0,219$). Наличие сопутствующих заболеваний регистрировали с одинаковой частотой – у 33 (66%) больных в обеих группах ($\chi^2 = 0,000$; $p = 1,000$); отягощенный аллергологический анамнез отмечен у 3 (6%) больных только в ОГ. Статистических различий удельного веса отдельных нозологических форм сопутствующей соматической и инфекционной патологии у пациентов в группах наблюдения не выявлено.

На момент включения в исследование выраженность проявлений интоксикационного и бронхолегочного синдромов у пациентов в группах сравнения была практически одинаковой. В ОГ на 6% чаще регистрировали одышку ($p = 0,500$) и нарушения вкуса ($p = 0,102$), лихорадку со средним значением температуры тела (Me (Q₂₅; Q₇₅) 37,8 (37,7; 38,2) °C; в ГС – 37,8 (37,6; 38,0) °C (критерий Манна – Уитни = 1,068; $p = 0,285$). Частота сердечных сокращений (Me (Q₂₅; Q₇₅) у пациентов в ОГ была равна 91,5 (86,0; 101,0) уд./мин, в ГС – 97,0 (86,0; 102,0) уд./мин (критерий Манна – Уитни = 0,873; $p = 0,383$). Статистически значимых различий величин частоты дыхательных движений (Me (Q₂₅; Q₇₅) у больных в группах наблюдения выявлено не было. Средняя величина SpO₂ (Me (Q₂₅; Q₇₅) у пациентов в ОГ составила 95,0 (92,0; 97,0), в ГС – 95,0 (93,0; 96,0) (критерий Манна – Уитни = 0,306; $p = 0,760$). Оксигенотерапия проводилась у 43 (86%) больных в ОГ и 43 (86%) – в ГС ($\chi^2 = 0,000$; $p = 1,000$).

Боль в животе отмечали 7 (14%) пациентов в ОГ и 11 (22%) в ГС (χ^2 с поправкой Йейтса = 1,084; $p = 0,298$). Диарея выявлена у 13 (26%) больных в ОГ и у 12 (24%) в ГС ($\chi^2 = 0,053$; $p = 0,818$). Статистически значимых различий величин С-реактивного белка (СРБ) в крови у пациентов выявлено не было: $28,76 \pm 2,62$ в ОГ против $29,16 \pm 2,35$ в ГС ($t = -0,114$; $p = 0,910$).

На момент начала исследования результаты определения РНК SARS-CoV-2 в образцах из носоглотки у всех пациентов были положительными. У больных в ОГ содержание IgM было выше на 38,9%, составляя $6,32 \pm 0,97$ ОЕ/мл против $3,86 \pm 0,77$ ОЕ/мл в ГС ($t = 1,986$; $p = 0,05$); IgG – на 15,6% ниже: $1,19 \pm 0,24$ ОЕ/мл против $1,41 \pm 0,27$ ОЕ/мл ($t = -0,609$; $p = 0,544$). Уровень ИЛ-6 у пациентов ГС был на 28,9% выше: $29,99 \pm 6,04$ пг/мл против $21,33 \pm 3,17$ пг/мл в ОГ ($t = -1,270$; $p = 0,207$), ЛДГ – на 5,18% ниже: $312,54 \pm 20,29$ Ед/л против $329,62 \pm 19,94$ Ед/л ($t = 0,60$; $p = 0,550$), как и содержание ферритина – на 6,9%: $461,62 \pm 38,41$ мкг/л против $495,85 \pm 35,91$ мкг/л в ОГ ($t = 0,651$; $p = 0,517$).

Содержание D-димера в ОГ было на 22,2% выше: $423,27 \pm 45,49$ нг/мл против $329,34 \pm 10,99$ нг/мл в ГС ($t = 0,661$; $p = 0,510$), активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ) – на 4,9% больше: $32,94 \pm 1,55$ сек против $31,33 \pm 1,5$ сек ($t = 0,722$; $p = 0,471$), протромбиновое время (ПВ) – на 9,5%: $14,89 \pm 0,27$ сек против $13,48 \pm 0,82$ сек ($t = 1,728$; $p = 0,09$), содержание фибриногена – на 7,4%: $4,07 \pm 0,09$ г/л против $3,77 \pm 0,24$ г/л ($t = 1,238$; $p = 0,221$), среднее значение международного нормализованного отношения (МНО) – на 7,4% больше: $1,07 \pm 0,02$ против $0,99 \pm 0,04$ ($t = 1,868$; $p = 0,068$).

Объем поражения легочной ткани по результатам КТ представлен в табл. 1.

Таким образом, пациенты в группах наблюдения были сопоставимы по полу, возрасту, характеру сопутствующей патологии. Пациенты, рандомизированные в ОГ, помимо стандартной терапии коронавирусной инфекции с включением фавипиравира, получали препарат Виферон[®], суппозитории ректальные, и Виферон[®], гель для наружного и местного применения, по предложенной схеме.

Виферон[®] – ИФН альфа-2b человеческий рекомбинантный – обладает иммуномодулирующими, противовирусными, антипролиферативными свойствами, подавляет репликацию РНК- и ДНК-содержащих вирусов. Состав препарата обеспечивает ряд дополнительных эффектов: в присутствии антиоксидантов (альфа-токоферола ацетат и аскорбиновая кислота), обладающих противовоспалительным, мембрано-

стабилизирующим, а также регенерирующим свойствами, возрастает специфическая противовирусная активность ИФН, усиливается его иммуномодулирующее действие на Т- и В-лимфоциты, повышается уровень секреторных иммуноглобулинов класса А, нормализуется уровень иммуноглобулина Е, происходит восстановление функционирования эндогенной системы ИФН [15].

Схема применения препарата Виферон[®]: суппозитории ректальные (ИФН альфа-2b) 3 000 000 МЕ – три раза в сутки через каждые 8 часов в течение 14 дней. Виферон[®], гель для наружного и местного применения (ИФН альфа-2b), 36 000 МЕ/г 5 раз в сутки наносили на поверхность слизистой оболочки носовых ходов и, дополнительно, на поверхность небных миндалин в виде полоски длиной не более 0,5 см (4000 МЕ) при помощи шпателя или ватного тампона в течение 14 дней.

Пациенты, рандомизированные в ГС, получали только стандартное лечение коронавирусной инфекции с включением фавипиравира, без использования препаратов ИФН альфа-2b. Вся проводимая терапия регистрировалась в первичной документации пациента и ИРК и соответствовала содержанию Временных методических рекомендаций «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)», утвержденных Министерством здравоохранения Российской Федерации [9]. С практически одинаковой частотой пациентам в ОГ и ГС назначали антибактериальные средства, муколитики, антикоагулянты, дезинтоксикационную терапию (Реамберин), глюкокортикостероиды. Только восемь пациентов получали лопинавир/ритонавир ($n = 1$), а также тоцилизумаб ($n = 7$).

Результаты и обсуждение

У пациентов ОГ (стандартная терапия + Виферон[®]) обратное развитие симптомов интоксикации происходило быстрее на 2-8 дней: головная боль прекратилась к 9-му, миалгия – к 7-му дню от начала лечения, тогда как в группе сравнения – к 16-му и 14-му дню ($p < 0,001$), слабость – к 16-му дню (в ГС – к 16-му дню жалобы на слабость предъавляли 9 (81,8%) больных ($p < 0,001$)). Кашель у пациентов в ОГ исчезал к 15-му дню от начала лечения, в ГС – сохранялся на 16-й день у 6 (54,5%) больных ($p < 0,001$), ринит – на 8-й и 10-й день соответственно ($p < 0,001$). Нарушения обоняния пациенты ОГ переставали отмечать к 13-му, нарушения вкуса – к 15-му дню от начала лечения, в ГС – к 20-22 дню ($p < 0,001$). Одышка в ОГ прекратилась к 14-му, в ГС – к 22-му дню наблюдения и позже ($p < 0,001$).

Температура тела у пациентов ОГ нормализовалась ($36,8 \pm 0,05$ °C) к 5-му дню от начала лечения, в ГС ($36,9 \pm 0,55$) –

Таблица 1

Объем поражения легочной ткани по результатам КТ органов грудной клетки у пациентов на момент начала исследования [таблица составлена авторами] / The volume of lung tissue damage according to the results of CT of the chest cavity in patients at the time of the start of the study [table compiled by the authors]

Объем поражения легочной ткани, %	ОГ (n = 50), абс. (%)	ГС (n = 50), абс. (%)	χ^2	p
0-25	14 (28)	16 (32)	0,190	0,663
26-50	32 (64)	33 (66)	0,044	0,834
51-75	4 (8)	1 (2)	0,363*	0,397
76 и более	0	0	–	–

Примечание. * Точный тест Фишера, из анализа исключены нулевые частоты.

Таблица 2

Сроки элиминации вируса (по результатам ПЦР в образцах из носоглотки) [таблица составлена авторами] / Terms of elimination of the virus (according to the results of PCR in samples from the nasopharynx) [table compiled by the authors]

Показатели	ОГ (n = 50), абс. (%)	ГС (n = 50), абс. (%)	χ^2	p
ПЦР 1 (0-й визит)	50 (100)	50 (100)	–	–
ПЦР 2 (5-й визит)	12 (24)	22 (44)	4,451	0,035
ПЦР 3 (15-й визит)	0	2 (4)	–	–

Примечание. Из анализа исключены нулевые частоты.

к 6-му дню ($t = -0,525$; $p = 0,601$). Величина общего балла в ОГ стала равной нулю к 9-му дню наблюдения, в ГС – к 11-му дню. К 15-му дню наблюдения величины общего балла, равной 0-2, достигли все пациенты в ОГ и 12 (84,7%) из 14 пациентов, оставшихся на стационарном лечении в ГС. Доля больных с величиной SpO_2 не ниже 95% к 15-му дню наблюдения в ОГ составила 100%, в ГС – 71,4% ($\chi^2 = 6,476$; $p = 0,011$).

Согласно данным, представленным в табл. 2, элиминация возбудителя у пациентов ОГ происходила на 10 дней раньше ($\chi^2 = 4,451$, $p = 0,035$).

Динамика изменений уровня антител к антигенам SARS-CoV-2, ИЛ-6, ферритина, ЛДГ у пациентов в группах наблюдения представлена в табл. 3.

Как видно из данных, представленных в табл. 3, у пациентов ОГ уровень IgM в динамике к 15-му визиту был на 31,1% выше ($p = 0,001$), а уровень IgG – на 12,3% выше ($p = 0,159$), чем в ГС. Содержание ИЛ-6 в эти же сроки в ОГ было в 4,3 раза ($p = 0,008$), а СРБ – в 1,6 раза ниже, чем в ГС, что свидетельствует о более быстром обратном раз-

Таблица 3
Динамика изменений уровня антител (IgM, IgG) к антигену SARS-CoV-2, ИЛ-6, ферритина, ЛДГ, СРБ у пациентов в группах наблюдения [таблица составлена авторами] / Dynamics of changes in the level of antibodies (IgM, IgG) to the antigen SARS-CoV-2, IL-6, ferritin, LDH, CRP in patients in the observation groups [table compiled by the authors]

Показатели	ОГ (n = 50), M ± m	ГС (n = 50), M ± m	t	p
До начала лечения				
IgM-1, ОЕ/мл	6,32 ± 0,97	3,86 ± 0,77	1,986	0,05
IgG-1, ОЕ/мл	1,19 ± 0,24	1,41 ± 0,27	-0,609	0,544
ИЛ-6, пг/мл	21,33 ± 3,17	29,99 ± 6,04	-1,270	0,207
Ферритин-1, мкг/л	495,85 ± 35,91	461,62 ± 38,41	0,651	0,517
ЛДГ-1, Ед/л	329,62 ± 19,94	312,54 ± 20,29	0,600	0,550
СРБ-1, г/л	28,76 ± 2,62	29,16 ± 2,35	-0,114	0,910
Контроль-1				
Показатели	ОГ (n = 50), M ± m	ГС (n = 50), M ± m	t	p
IgM-2, ОЕ/мл	13,38 ± 1,28	8,98 ± 1,05	2,658	0,009
IgG-2, ОЕ/мл	3,57 ± 0,27	3,07 ± 0,31	1,216	0,227
ИЛ-6	16,45 ± 3,15	42,05 ± 8,97	-2,693	0,008
Ферритин-2, мкг/л	468,3 ± 35,44	510,04 ± 35,43	-0,833	0,407
ЛДГ-2, Ед/л	309,4 ± 16,28	340,84 ± 20,17	-1,213	0,228
СРБ-2, г/л	20,08 ± 2,06	22,79 ± 2,88	-0,765	0,446
Контроль-2				
Показатели	ОГ (n = 46), M ± m	ГС (n = 40), M ± m	t	p
IgM-3, ОЕ/мл	17,83 ± 1,23	12,29 ± 1,06	3,360	0,001
IgG-3, ОЕ/мл	6,08 ± 0,34	5,33 ± 0,41	1,420	0,159
ИЛ-6	4,01 ± 0,67	17,09 ± 5,07	-2,738	0,008
Ферритин-3, мкг/л	440,75 ± 34,93	451,65 ± 34,25	-0,221	0,825
ЛДГ-3, Ед/л	265,6 ± 11,7	283,73 ± 19,22	-0,829	0,409
СРБ-3, г/л	11,44 ± 1,56	17,75 ± 3,42	-1,753	0,083

Таблица 4

Доля пациентов с тенденцией к нормализации показателей биохимического анализа крови к моменту завершения лечения (15-й визит) [таблица составлена авторами] / Proportion of patients with a trend towards normalization of biochemical blood test parameters by the end of treatment (15th visit) [table compiled by the authors]

Показатель Нормальные значения	ОГ (n = 46) ¹ , абс. (%)	ГС (n = 41) ² , абс. (%)	χ^2	p
СРБ, мг/мл (0-5 мг/мл)	1 (2,2)	1 (2,4)	1,000**	0,526
Ферритин, мкг/л (м. – 20-250; ж. – 10-120 мкг/л)	4 (8,7)	6 (14,6)	0,506**	0,596
ЛДГ, Ед/л (м. – 135-225; ж. – 135-214 Ед/л)	18 (39,1)	21 (51,2)	1,281	0,258
Д-димер, нг/мл (менее 243 нг/мл)	19 (41,3)	12 (29,3)	1,369	0,242
ИЛ-6, пг/мл (0-7 пг/мл)	37 (80,4)	29 (68,3)	1,110*	0,293

Примечание. ¹ Количество обследованных пациентов в основной группе к 15-му визиту; ² Количество обследованных больных в группе сравнения к 15-му визиту (умерли 5); * χ^2 с поправкой Йейтса; ** Точный тест Фишера.

витии воспалительного процесса у пациентов, получавших Виферон®. Уровень ЛДГ у пациентов ОГ был на 6,4% ниже ($p = 0,083$), вероятно, из-за более выраженного антиоксидантного эффекта вследствие совместного назначения Реамберина (производное янтарной кислоты, обладающей мощным антиоксидантным действием) и Виферона®, содержащего антиоксиданты – аскорбиновую кислоту и альфа-токоферола ацетат [17].

Статистически значимых различий при сравнении биохимических показателей не выявлено, хотя более выраженная положительная динамика определялась у пациентов в ОГ по результатам оценки нормализации величин показателей «Д-димер» и «ИЛ-6», характерных для тромбогеморрагических осложнений [16-18] (табл. 4).

Положительная динамика изменений легочной ткани по результатам КТ в ОГ была более выраженной и регистрировалась на 22,7% чаще ($p = 0,018$), чем в СГ, тогда как распространенные процессы с поражением 51-75% легочной ткани до начала терапии выявляли на 1,5% чаще ($p = 0,084$). В ОГ до завершения сроков наблюдения умерли 6 пациентов, в ОГ летальных исходов зафиксировано не было.

В течение всего периода наблюдения каких-либо нежелательных явлений, связанных с приемом препарата ИФН альфа-2b (Виферон®) или других лекарственных средств, входивших в схему лечения пациентов ОГ и ГС, зарегистрировано не было.

Таким образом, доказана терапевтическая эффективность препарата Виферон® (суппозитории ректальные и гель для наружного и местного применения) при включении их в стандартную терапию коронавирусной инфекции, проявляющаяся в более быстрой динамике обратного развития симптомов интоксикации, бронхолегочного и катарального синдромов, лабораторных показателей, элиминации вируса, нормализации величины общего балла на 2 дня раньше, чем в группе сравнения.

Полученные данные демонстрируют высокую эффективность и безопасность применения ИФН альфа-2b в комбинации с препаратами других групп (противовирусные средства, антибиотики, антикоагулянты), что позволяет рекомендовать Виферон® для лечения данной категории больных. Учитывая, что использование суппозиторий ректальных и геля для наружного применения не требует специального оборудования и дополнительных затрат на оплату труда медицинских работников, включение препарата Виферон® в стандартные схемы лечения больных новой коронавирусной инфекцией COVID-19 может также повысить их рентабельность. ■

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

CONFLICT OF INTERESTS. Not declared.

Литература/References

- О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2021 году: Государственный доклад. М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2022. 340 с.
[On the state of sanitary and epidemiological welfare of the population in the Russian Federation in 2021: State Report. Moscow: Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Well-being, 2022. 340 p.]
- Неспецифическая профилактика гриппа и других острых респираторных инфекций: Методические рекомендации. М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2019. 63 с.
[Nonspecific prevention of influenza and other acute respiratory infections: Methodological recommendations. M.: Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Well-being, 2019. 63 p.]
- Острая респираторная вирусная инфекция (ОРВИ) у детей: Клинические рекомендации. М.: Министерство здравоохранения Российской Федерации, 2019. 33 с.
[Acute respiratory viral infection (ARVI) in children: Clinical recommendations. M.: Ministry of Health of the Russian Federation, 2019. 33 p.]
- Селькова Е. П., Семенов Т. А., Ленева И. А., Бурцева Е. И. Гомеопатические препараты в профилактике и лечении гриппа // Фарматека. 2006; (5): 55.
[Sel'kova E. P., Semenenko T. A., Leneva I. A., Burceva E. I. Homeopathic medicines in the prevention and treatment of influenza // Farmateka. 2006; (5): 55.]
- Ноздрачева А. В., Готвянская Т. П., Семенов А. В., Афонин С. А. Основные направления неспецифической профилактики инфекционных заболеваний // Санитарный врач. 2021; 11: 24-37.
[Nozdracheva A. V., Gotvyanskaya T. P., Semenenko A. V., Afonin S. A. The main directions of non-specific prevention of infectious diseases // Sanitarnyj vrach. 2021; 11: 24-37.] <https://doi.org/10.33920/med-08-2111-02>.
- Тимченко В. Н., Суховецкая В. Ф., Чернова Т. М., Баракина Е. В., Починяева Л. М., Малиновская В. В., Семенов Т. А., Шувалов А. Н. Роль ранней этиологической расшифровки острых респираторных вирусных инфекций в выборе противовирусной терапии у детей в условиях стационара // Педиатрия. Журнал им. Г. Н. Сперанского. 2020; 99 (1): 100-106.
[Timchenko V. N., Suhoveckaya V. F., Chernova T. M., Barakina E. V., Pochinyayeva L. M., Malinovskaya V. V., Semenenko T. A., Shuvalov A. N. The role of early etiological interpretation of acute respiratory viral infections in the choice of antiviral therapy in children in hospital settings // Pediatriya. Zhurnal im. G. N. Speranskogo. 2020; 99 (1): 100-106.] <https://doi.org/10.24110/0031-403X-2020-99-1-100-106>.
- Романцов М. Г., Селькова Е. П., Гаращенко М. В., Семенов Т. А., Шульдяков А. А., Кондратьева Е. И. и др. Повышение естественной резистентности детей с целью профилактики гриппа и ОРВИ (результаты многоцентровых рандомизированных исследований) // Антибиотики и химиотерапия. 2009; 54 (9-10): 37-41.
[Romanov M. G., Sel'kova E. P., Garashchenko M. V., Semenenko T. A., Shul'dyakov A. A., Kondrat'eva E. I. et al. Increasing the natural resistance of children in order to prevent influenza and ARVI (results of multicenter randomized trials) // Antibiotiki i himioterapiya. 2009; 54 (9-10): 37-41.]
- Острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ) у взрослых. Клинические рекомендации. М.: Министерство здравоохранения Российской Федерации, 2021. 33 с.
[Acute respiratory viral infections (ARVI) in adults. Clinical recommendations. M.: Ministry of Health of the Russian Federation, 2021. 33 p.]
- Временные клинические рекомендации. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 15 (22.02.2022). М.: Министерство здравоохранения Российской Федерации.
[Temporary clinical recommendations. Prevention, diagnosis and treatment of new coronavirus infection (COVID-19). Version 15 (22.02.2022). Moscow: Ministry of Health of the Russian Federation.]
- Maciorowski D., Idrissi S. Z. E., Gupta Y., Medernach B. J., Burns M. B., Becker D. P., et al. A Review of the Preclinical and Clinical Efficacy of Remdesivir, Hydroxychloroquine, and Lopinavir-Ritonavir Treatments against COVID-19 // SLAS Discov. 2020; 25 (10): 1108-1122. DOI: 10.1177/2472555220958385.
- Pereda R., González D., Rivero H. B., Rivero J. C., Pérez A., Lopez L. D., et al. Therapeutic Effectiveness of Interferon Alpha 2b Treatment for COVID-19 Patient Recovery // J Interferon Cytokine Res. 2020; 40 (12): 578-588. DOI: 10.1089/jir.2020.0188.
- Wang N., Zhan Y., Zhu L., Hou Z., Liu F., et al. Retrospective Multicenter Cohort Study Shows Early Interferon Therapy Is Associated with Favorable Clinical Responses in COVID-19 Patients // Cell Host Microbe. 2020; 28 (3): 455-464. DOI: 10.1016/j.chom.2020.07.005.
- Мамаев А. Н. Основы медицинской статистики. М.: Практическая медицина, 2011. 128 с.
[Mamaev A. N. Fundamentals of medical statistics. M.: Practical Medicine, 2011. 128 p.]
- Протокол оценки тяжести состояния пациента с COVID-19 (NEWS). Доступно на: https://edu.rosminzdrav.ru/fileadmin/user_upload/specialists/COVID-19/dop-materials/23_04_2020/33_GS_Protokol_NEWS__1_.pdf (дата обращения: 28.07.2022).
[Protocol for assessing the severity of the patient's condition with COVID-19 (NEWS). Available at: https://edu.rosminzdrav.ru/fileadmin/user_upload/specialists/COVID-19/dop-materials/23_04_2020/33_GS_Protokol_NEWS__1_.pdf (Accessed: 28 July 2022).]
- Регистр лекарственных средств России: РЛС Энциклопедия лекарств. Вып. 25. М.: ВЕДАНТА, 2017.
[Register of Medicines of Russia: Radar Encyclopedia of medicines. Issue 25. M.: VEDANTA, 2017.]
- Назаренко Г. И., Кушкун А. Клиническая оценка результатов лабораторных исследований. М.: Медицина, 2000.

- [Nazarenko G. I., Kishkun A. Clinical evaluation of the results of laboratory studies. M.: Medicine, 2000.]
17. Пасько В. Г., Кутеров Д. Е., Гаврилов С. В., Глухова С., Устименко А. В., Журавлев С. В. и др. Анализ эффективности лечения больных с новой коронавирусной инфекцией COVID-19 // Лечение и профилактика. 2020; 10 (3): 5-10.
[Pas'ko V. G., Kuterov D. E., Gavrilov S. V., Gluhova S., Ustimenko A. V., Zhuravlev S. V. et al. Analysis of the effectiveness of treatment of patients with a new coronavirus infection COVID-19 // Lechenie i profilaktika. 2020; 10 (3): 5-10.]
18. Воробьев П. А., Момот А. П., Краснова Л. С., Воробьев А. П., Талипов А. К. Патогенез, диагностика, профилактика и лечение синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови при инфекции COVID-19 // Терапевтический архив. 2020; 92 (11): 51-56. DOI: 10.26442/00403660.2020.11.000887.
[Vorob'ev P. A., Momot A. P., Krasnova L. S., Vorob'ev A. P., Talipov A. K. Pathogenesis, diagnosis, prevention and treatment of disseminated intravascular coagulation syndrome in COVID-19 infection // Terapevticheskij arhiv. 2020; 92 (11): 51-56. DOI: 10.26442/00403660.2020.11.000887.]

Сведения об авторах:

Мордык Анна Владимировна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой фтизиатрии, пульмонологии и инфекционных болезней Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования Омский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации; 644037, Россия, Омск, ул. Петра Некрасова, 5; amordik@mail.ru

Иванова Ольга Георгиевна, доктор медицинских наук, доцент кафедры фтизиатрии, пульмонологии и инфекционных болезней Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования Омский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации; 644037, Россия, Омск, ул. Петра Некрасова, 5; olga-ivanova1969@mail.ru

Самсонов Кирилл Юрьевич, терапевт Бюджетного учреждения здравоохранения Омской области Медико-санитарная часть № 4, 644039, Россия, Омск, ул. Воровского, 61/1; ассистент кафедры фтизиатрии, пульмонологии и инфекционных болезней Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования Омский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации; 644037, Россия, Омск, ул. Петра Некрасова, 5; pablo-1911@mail.ru

Ситникова Светлана Владимировна, заместитель главного врача по медицинской части Бюджетного учреждения здравоохранения Омской области Клинический противотуберкулезный диспансер № 4; 644085, Россия, Омск, ул. Химиков, 8а; sveta_kptd@mail.ru

Шувалов Александр Николаевич, кандидат медицинских наук, научный сотрудник лаборатории онтогенеза и коррекции системы интерферона Федерального государственного бюджетного учреждения Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии имени Н. Ф. Гамалеи Министерства здравоохранения Российской Федерации; 123098, Россия, Москва, ул. Гамалеи, 18; shuvalovan33@mail.ru

Паршина Ольга Васильевна, научный сотрудник лаборатории онтогенеза и коррекции системы интерферона Федерального государственного бюджетного учреждения Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии имени Н. Ф. Гамалеи Министерства здравоохранения Российской Федерации; 123098, Россия, Москва, ул. Гамалеи, 18; oparcae@yandex.ru

Гусева Татьяна Сергеевна, научный сотрудник лаборатории онтогенеза и коррекции системы интерферона Федерального государственного бюджетного учреждения Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии имени Н. Ф. Гамалеи Министерства здравоохранения Российской Федерации; 123098, Россия, Москва, ул. Гамалеи, 18; oparcae@mail.ru

Information about the authors:

Anna V. Mordyk, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Phthiology, Pulmonology and Infectious Disease at the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Omsk State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 5 Petr Nekrasov str., Omsk, 644037, Russia; amordik@mail.ru

Olga G. Ivanova, Dr. of Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Phthiology, Pulmonology and Infectious Disease at the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Omsk State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 5 Petr Nekrasov str., Omsk, 644037, Russia; olga-ivanova1969@mail.ru

Kirill Yu. Samsonov, General practitioner at the Budgetary Healthcare Institution of the Omsk Region Medical and Sanitary Unit No. 4, 61/1 Vorovsky str., Omsk, 644039, Russia; Assistant of the Department of Phthiology, Pulmonology and Infectious Disease at the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Omsk State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 5 Petr Nekrasov str., Omsk, 644037, Russia; pablo-1911@mail.ru

Svetlana V. Sitnikova, Deputy Chief Medical Officer of the Budgetary Healthcare Institution of the Omsk Region Clinical Tuberculosis Dispensary No. 4; 8a Khimikov str., Omsk, 644085, Russia; sveta_kptd@mail.ru

Aleksandr N. Shuvalov, MD, Researcher of the Laboratory of Ontogeny and Correction of the Interferon System at the Federal State Budgetary Institution Gamaleya National Research Center for Epidemiology and Microbiology of the Ministry of Health of the Russian Federation; 18 Gamalei str., Moscow, 123098, Russia; shuvalovan33@mail.ru

Olga V. Parshina, Researcher of the Laboratory of Ontogeny and Correction of the Interferon System at the Federal State Budgetary Institution Gamaleya National Research Center for Epidemiology and Microbiology of the Ministry of Health of the Russian Federation; 18 Gamalei str., Moscow, 123098, Russia; oparcae@yandex.ru

Tatyana S. Guseva, Researcher of the Laboratory of Ontogeny and Correction of the Interferon System at the Federal State Budgetary Institution Gamaleya National Research Center for Epidemiology and Microbiology of the Ministry of Health of the Russian Federation; 18 Gamalei str., Moscow, 123098, Russia; oparcae@mail.ru

Поступила/Received 04.08.2022

Принята в печать/Accepted 07.08.2022