

DOI 10.33920/MED-12-2204-04
УДК 616.9–612.017.

РОНКОЛЕЙКИН, ВЛАДОНИКС И ИНТЕРФЕРОН В ЛЕЧЕНИЕ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ В АМБУЛАТОРНОЙ ПРАКТИКЕ

*Н. Сериков, А. Зинатоллаева, З. Каримова, Н.К. Кудайбергенова, Г.Ж. Абдрахманова,
Д.Б. Козубаева, Ф.Ф. Ягофаров*

*TOO Rauan medikal group, некоммерческое акционерное общество «Медицинский
университет Семей», г. Семей*

Аннотация Проведено клиническое исследование применение ронколейкина, интерферона альфа –2 b с лечебной целью при коронавирусной инфекции. Установлена высокая терапевтическая активность ронколейкина, ВЛАДОНИКСа и интерферона при инфекции COVID-19, в том числе и постковидного синдрома

Ключевые слова: ронколейкин, ВЛАДОНИКС, интерферон альфа-2b, COVID-19.

RONKOLEIKIN, VLADONIX AND INTERFERON IN THE TREATMENT OF CORONAVIRUS INFECTION IN OUTPATIENT PRACTICE

*N. Serikov, A. Zinatollayeva, Z. Karimova, N.K. Kudaibergenova, G.Zh. Abdrakhmanova,
D.B. Kozubaeva, F.F. Yagofarov*

Rauan medikal group LLP, non-profit joint stock company «Semey Medical University», Semey

Abstract. A clinical study of the use of roncoleukin, interferon alpha-2b for therapeutic purposes in coronavirus infection was conducted. The high therapeutic activity of roncoleukin, vladonix and interferon in COVID-19 infection, including postcovid syndrome, has been established.

Keywords: ronkoleikin, vladonix, interferon alpha-2b, COVID-19.

ВВЕДЕНИЕ

Самыми распространенными заболеваниями во всем мире, в том числе и РК являются острые респираторные заболевания (ОРЗ). В этиологии ОРЗ ведущее место занимают вирусы (вирусы гриппа и парагриппа, рино- и коронавируса, вирусы ЕСНО и Коксаки, аденовирусы, респираторно-синцициальный вирус и др.), в четверти случаев — бактерии (пневмококки, гемолитический стрептококк группы А,

гемофильная палочка, стафилококк), редко микоплазмы и хламидии [1]. Одной из основных причин заболеваемости и смертности в мировом масштабе является грипп, эпидемии которого ежегодно приводят к 3–5 млн случаев заболевания в тяжелой форме и 250 000–500 000 случаев смерти [2]. Ежегодно эпидемиологический состав возбудителей ОРВИ меняется, создавая трудности по контролю и мониторингу возбудителей, по уста-

новлению мер предупреждения заболеваемости ОРЗ. Последние два года в мире разразилась новая пандемия коронавируса COVID-19. За это время количество заболевших этой инфекцией превысило 267 миллионов человек, а в Казахстане выявлено свыше 1 миллиона заразившихся COVID 19. Разразившаяся пандемия вызвала нагрузку на систему здравоохранения и согласно клинических протоколов МЗ РК больные легкой и среднетяжелой формой Covid 19 получают лечение на дому под контролем участковой службы. Конечно, существует угроза перехода этих форм в тяжелую, что требует постоянного мониторинга за состоянием здоровья пациента.

При легких и среднетяжелых формах Covid 19 рекомендуется симптоматическая терапия. Известно, что в иммунопатогенезе Covid 19 большую роль играет нарушение дифференцировки зрелых Т-лимфоцитов, снижение уровня В-лимфоцитов, что способствует цитокиновому шторму и неконтролируемому воспалению. Цитокиновый дисбаланс касается как провоспалительных, так и противовоспалительных цитокинов играющий ведущую роль в патогенезе ковидной пневмонии. Гиперактивность иммунного ответа приводит к генерализованной эндотелиальной дисфункции с диффузным микротромбозом и развитием полиорганной недостаточности

Дисфункция иммунной системы, возникающих при воздействии Covid 19 может сопровождаться недостаточностью продукции эндогенного интерлейкина-2. Поэтому необходимость введения для заместительной терапии рекомбинантного интерлейкина-2 (Ронколейкин®). ИЛ-2 как регуляторный цитокин способен восстанавливать разбалансированные взаимоотношения между субпопуляциями иммунокомпетентных клеток

и секретируемые про- и противовоспалительные цитокины. За счет активации Т reg клеток, интерлейкин-2 ограничивает такие негативные проявления инфекционного процесса, как гипер — и аутосенсibilизацию [3].

Применение генно-инженерных препаратов IFN может позволить преодолеть ингибирующее влияние вируса и дать возможность проявить действие IFN в полном объеме и в оптимальные сроки для блокады распространения вируса. Видимо рекомбинантный IFN, введенный извне в дыхательные пути, например, в виде спрея или аэрозольного препарата, сможет оказать лечебное действие в начальной стадии заболевания, а также дать профилактический эффект во время эпидемии. Основным подходом к терапии COVID-19 препаратами IFN должно быть упреждающее назначение лечения до развития полного симптомокомплекса жизнеугрожающих состояний. Показано, что препараты IFN подавляют репликацию коронавируса — этиологического агента развития ближневосточного респираторного синдрома (MERS, Middle East Respiratory Syndrome) при экспериментальном заражении обезьян [3]. Применение комбинации IFN и рибавирина через 8 часов после инфицирования приводило к существенному снижению развития симптомов вирусной пневмонии и дыхательной недостаточности. На культурах клеток человека с использованием метода электронной микроскопии продемонстрировано противовирусное действие IFN при заражении коронавирусом SARS-CoV [1]. В более ранних 15 работах показано, что применение интраназального спрея с рекомбинантным IFN оказывало лечебный эффект при инфицировании сезонными коронавирусами [2]. Таким образом, доказано защитное действие препаратов IFN

против различных штаммов коронавируса.

В клинической практике при инфицировании коронавирусами SARS-CoV и MERS-CoV показано защитное действие препаратов рекомбинантного IFN альфа только при раннем применении в начале развития заболевания до появления симптомов тяжелой легочной патологии. Такое назначение IFN альфа приводило к снижению вирусной нагрузки и улучшению клинической картины. Более позднее назначение IFN не давало положительной динамики по сравнению с группой плацебо [3, 4]. Видимо подобные различия в эффективности лечебного действия IFN в зависимости от срока назначения препаратов объяснимы с точки зрения описанного выше иммунопатогенеза коронавирусной инфекции. В начальной стадии инфекции существует недостаток эндогенного IFN, и введение рекомбинантного аналога извне может компенсировать данный дефицит, играющий важную роль в дальнейшем прогрессировании инфекционного процесса. Напротив, в более продвинутых стадиях может развиваться гиперовоспалительная реакция с повышенным синтезом провоспалительных цитокинов. Назначение IFN в этот период нецелесообразно, так как может привести к усугублению цитокинового шторма и привести к обострению воспаления в ткани легких. На основании опыта борьбы с эпидемией коронавируса в Китае препараты IFN альфа включены в национальные рекомендации по лечению больных с COVID-19. У взрослых IFN рекомендован для местного ингаляционного применения в дозе 5x10⁶ ME 2 раза в день [4]. В методических рекомендациях МЗ РФ по профилактике и лечению COVID-19 допускается применение назального рекомбинантного альфа-2b интерферона человека (100000 ME/мл), который обладает

противовирусными и иммуномодулирующими свойствами..

В.Х. Хавинсон и соавт. (2020) подробно осветили применение экстракта тимуса при COVID-19. В частности, отмечена эффективность пептидов тимуса по предупреждению «цитокинового шторма» и перспективность экстракта тимуса в комплексном лечении COVID-1 [4].

Целью нашего исследования являлась оценка клинической эффективности ронколейкина, интерферона и ВЛАДОНИКСа для лечения неосложненных форм коронавирусной инфекции в период эпидподъема заболеваемости в 2020–2021 гг.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследование включены 48 амбулаторных больных Covid 19 с подтвержденным ПЦР тестом в возрасте от 18 до 50 лет, проживающие в г. Алматы и Семей и выполняющие все лечебно-профилактические мероприятия согласно инструкциям МЗ РК. Из них 24 больных легкой формой и 24 среднетяжелой формой Covid 19. Все пациенты были разделены на две опытные группы и две контрольные соответствующие тяжести заболевания.. Также определялось развитие постковидного синдрома в группах наблюдения. Продолжительность клинического наблюдения была 5 месяцев (с 20 марта по 20 ноября 2021 г.). Больные легкой формой принимали интерферон в виде спрея в течение первых 5 дней. 3 впрыска интерферона в каждый носовой ход 6–7 раз в день. Одновременно вводили 500.000 м.е ронколейкина подкожно в плечо или прямую мышцу живота в течение 2 дней. При среднетяжелой инфекции вводили интерферон в виде спрея в течение первых 3 дней. 4 впрыска интерферона в каждый носовой ход 7–8 раз в день, ронколейкин по 500000 м.е. в течение 6–8 дней и ВЛАДОНИКС (пептидный комплекс

А-6- тимуса) по 1 капсуле два раза в день на протяжении всего периода заболевания. Пациенты с легкой формой с постковидным синдромом получали 2500000 м.е ронколейкина п.к 1 раз в 3 дня (3–4 инъекции) и ВЛАДОНИКС на протяжении 10 дней. Больные со среднетяжелом течением при развитии постковидного синдрома получали 2500000 м.е ронколейкина п.к 1 раз в 3 дня (10–12 инъекций) и ВЛАДОНИКС на протяжении 30 дней всем пациентам проводилась определение насыщенности кислородом (сатурации) крови (SpO₂) Все заболевшие получали стандартное лечение, рекомендованное МЗ РК.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В соответствии с поставленной целью нами изучено течение и исходы заболевания коронавирусной инфекцией. В обеих группах не зарегистрировано ни одного случая осложнения заболевания. Длительность течения легкой формы в 1 основной группе составило $8 \pm$ дней, а в контрольной 1 группе $10.2 \pm$ дней. Во второй группе среднетяжелых больных длительность заболевания составила 14.2 ± 2.2 дней, тогда как во второй контрольной группе 16.2 ± 2.4 дней. В 1 опытной и 1 контрольной группе сатурация была в пределах 94 %. Во 2 опытной группе первые дни терапии количество исследуемых с отклонением по насыщенности кислородом (сатурации) крови (SpO₂) в контрольной группе было больше (во 2-й день

выявлено статистически значимое различие по доле больных с нормальными значениями этого показателя в пользу группы опытной). В основной группе более половины участников продемонстрировали нормальные значения SpO₂, превышающие 94. Постковидный синдром наблюдался у только у 1 го пациента в 1 контрольной группе. Постковидный синдром у больных 2 опытной со среднетяжелым течением наблюдался у 3 человек, Длительность восстановления постковидного синдрома составила 32.2 ± 4.5 дней тогда как в контрольной группе 2 постковидный синдром установлен у 7 пациентов. Длительность восстановления у пациентов с постковидным синдромом составила 36.2 ± 4.1 дней

В ходе настоящего исследования нами не было выявлено ни одного случая нежелательных побочных эффектов, аллергических реакций на прием ронколейкина, ВЛАДОНИКСа и интерферона альфа –2 b за все время клинического наблюдения. Препараты переносились хорошо всеми обследуемыми.

ВЫВОДЫ

Таким образом, в исследовании, проведенном в двух группах больных Covid 19, была установлена достаточно высокая эффективность ронколейкина, ВЛАДОНИКСа и интерферона для лечения коронавирусной инфекции и постковидного синдрома в период пандемии. Клиническая

Таблица 1

Длительность восстановления у пациентов с постковидным синдромом

Группа	n	Длительность заболевания в днях	n с постковидным синдромом	Длительность постковидного синдрома
1-я опытная (легкое течение)	12	$8 \pm 1,2$	-	-
1-я контрольная (легкое течение)	12	$10 \pm 1,8$	1	28
2-я опытная (среднетяжелое)	12	$14 \pm 1,9$	3	$32,2 \pm 0,4,5$
2-я контрольная (среднетяжелое)	12	$16 \pm 2,2$	7	$36,2 \pm 0,4,1$

эффективность ронколейкина, ВЛАДОНИКСа и интерферона альфа –2 b определялась по длительности и исходов заболевания COVID-19 за период наблюдения (5 месяцев).

Представленные данные демонстрируют достаточно высокую клиническую эффективность Ронколейкина, ВЛАДОНИКСа и интерферона альфа –2 b в лечение легких и среднетяжелых неосложненных форм COVID-19 в период пандемии. Вероятно, дей-

ствие ронколейкина, ВЛАДОНИКСа и интерферона альфа –2 b может быть обусловлено активацией механизмов неспецифического иммунного ответа.

Полученные результаты клинического наблюдения расширяют показания к применению ронколейкина, ВЛАДОНИКСа и интерферона альфа –2 b в качестве эффективного средства лечения неосложненных форм COVID-19 и постковидного синдрома

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. сайт <https://yandex.ru/health/turbo/articles?id=7156>
2. Всемирная организация здравоохранения. Европейское бюро. Scherfigsvej 8, DK-2100, Copenhagen 10, Denmark, 2016.
3. *Егорова, В. Н., Бабаченко, И. В., Гизингер, О. А., & Титов, К. С.* (2020). Лимфопения как показание к применению рекомбинантного интерлейкина-2. *Терапевт*, (8), 32–54.
4. *Гизингер О. А.* Интерфероны и интерферонотерапия. Обзор литературы //Терапевт. — 2021. — №. 7. — С. 46–59.

REFERENCES

1. <https://yandex.ru/health/turbo/articles?id=7156>
2. Ordo Mundi Sanitarius. Europae hendrerit. Scherfigsvej 8, DK-2100, Copenhagen 10, Denmark, 2016.
3. *Egorova, V. N., Babachenko, I. V., Gizinger, O. A., & Titov, K. S.* (2020). Lymphopenia as an indication for the use of recombinant interleukin-2. *Therapist*, (8), 32–54.
4. *Gizinger O. A.* Interferons and interferon therapy. Literature review //Therapist. — 2021. — no. 7. — S. 46–59.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Н. Сериков, Некоммерческое акционерное общество «Медицинский университет Семей», г. Семей071400, Восточно-Казахстанская область, город Семей, ул. Сеченова, 1. 8 7222 531389

А. Зинатоллаева, Некоммерческое акционерное общество «Медицинский университет Семей», г. Семей071400, Восточно-Казахстанская область, город Семей, ул. Сеченова, 1. 8 7222 531389

З. Каримова, Некоммерческое акционерное общество «Медицинский университет Семей», г. Семей071400, Восточно-Казахстанская область, город Семей, ул. Сеченова, 1. 8 7222 531389

Н. К. Кудайбергенова, кандидат медицинских наук, и.о. доцента кафедры инфекционных болезней и иммунологии Некоммерческое акционерное общество «Медицинский университет Семей», г. Семей 071400, Восточно-Казахстанская область, город Семей, ул. Сеченова, 1. 8 7222 531389

Г. Ж. Абдрахманова, Некоммерческое акционерное общество «Медицинский университет Семей», г. Семей

Д. Б. Козубаева, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры инфекционных болезней и иммунологии Некоммерческое акционерное общество «Медицинский универ-

ситет Семей», г. Семей 071400, Восточно-Казахстанская область, город Семей, ул. Сеченова, 1. 8 7222 531389

Ф. Ф. Ягофаров, кандидат медицинских наук, доцент кафедры инфекционных болезней и иммунологии Некоммерческое акционерное общество «Медицинский университет Семей», г. Семей 071400, Восточно-Казахстанская область, город Семей, ул. Сеченова, 1. 8 7222 531389

Конфликт интересов

Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

INFORMATION ABOUT AUTHORS

N. Serikov, Non-profit Joint Stock Company «Semey Medical University», Semey071400, East Kazakhstan region, Semey city, Sechenov str., 1. 8 7222 531389

A. Zinatollayeva, Non-profit Joint Stock Company «Semey Medical University», Semey071400, East Kazakhstan region, Semey city, Sechenov str., 1. 8 7222 531389

Z. Karimova, Non-profit Joint Stock Company «Semey Medical University», Semey071400, East Kazakhstan region, Semey city, Sechenov str., 1. 8 7222 531389

N. K. Kudaibergenova, Candidate of Medical Sciences, Acting Associate Professor of the Department of Infectious Diseases and Immunology Non-Profit Joint Stock Company «Semey Medical University», Semey 071400, East Kazakhstan region, Semey city, Sechenov str., 1. 8 7222 531389 G. Zh. Abdrakhmanova, Non-profit Joint Stock Company «Semey Medical University», Semey 071400, East Kazakhstan region, Semey city, Sechenov str., 1. 8 7222 531389

G. Zh. Abdrakhmanova, Non-profit Joint Stock Company «Semey Medical University», Semey Families

D. B. Kozubayeva, Candidate of Medical Sciences, Assistant of the Department of Infectious Diseases and Immunology Non-Profit Joint Stock Company «Semey Medical University», Semey 071400, East Kazakhstan region, Semey city, Sechenova str., 1. 8 7222 531389

F. F. Yagofarov, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Infectious Diseases and Immunology Non-Profit Joint Stock Company «Semey Medical University», Semey 071400, East Kazakhstan region, Semey city, Sechenova str., 1. 8 7222 531389

Conflict of interest

The authors declares that there is no conflict of interest.

ПОДРОБНАЯ ИНФОРМАЦИЯ О ПОДПИСКЕ:

Тел.: (495) 274-2222 (многоканальный)

E-mail: podpiska@panor.ru