

# Применение иммуномодулирующего препарата аминодигидрофталазиндиона натрия для предотвращения прогрессирования пневмонии при COVID-19

А.А. Свистунов, Г.К. Махнач, Д.В. Бунина, Т.В. Хоробрых, М.В. Волгин, Н.П. Мищенко, В.Г. Агаджанов, Е.Г. Гандыбина

ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет) Минздрава России, Москва, Россия

## Резюме

**Цель.** Определить эффективность аминодигидрофталазиндиона натрия (препарат Галавит) для предотвращения прогрессирования легочных осложнений коронавирусной инфекции: ускорения регрессии легочных инфильтратов и разрешения COVID-пневмонии.

**Материалы и методы.** В исследование включены 22 больных COVID-пневмонией средней и тяжелой степени тяжести. В наблюдение включены 8 мужчин и 14 женщин, средний возраст составил  $62,1 \pm 7,4$  года. Больных, имеющих более одного фактора неблагоприятного прогноза, – 82%. Средний объем поражения легочной ткани (компьютерная томография – КТ-2, 25–50% объема легких) зарегистрирован у 13 (59,1%) больных, значительный объем (КТ-3, 50–75% объема легких) – у 9 (40,9%). У всех больных имелись проявления прогрессирующей дыхательной недостаточности за счет гипоксемии и сопутствующих заболеваний. Аминодигидрофталазиндион натрия применяли на 7–14-е сутки от начала заболевания, по окончании курса стандартной комплексной терапии, в случае сохранения признаков интоксикации, отрицательной динамики по данным КТ.

**Результаты.** Применение аминодигидрофталазиндиона натрия положительно влияло на динамику клинических показателей. Прогрессирование дыхательной недостаточности остановлено, отмечалось увеличение значений  $SpO_2$ . По данным контрольной КТ отмечены стабилизация степени поражения легочной паренхимы, а также уменьшение размеров уплотненных участков в легочной ткани и формирование картины организуемой пневмонии, что способствовало снижению степени дыхательной недостаточности.

**Заключение.** Использование аминодигидрофталазиндиона натрия в комплексной терапии COVID-пневмонии оказывает модулирующее действие на иммунную систему организма, предотвращает прогрессирование поражения легочной ткани, способствует регрессии инфильтративных очагов, предупреждая развитие избыточного пневмофиброза и препятствуя прогрессированию дыхательной недостаточности.

*Ключевые слова:* SARS-CoV-2, COVID-пневмония, дыхательная недостаточность, пневмофиброз, аминодигидрофталазиндион натрия, Галавит.

*Для цитирования:* Свистунов А.А., Махнач Г.К., Бунина Д.В. и др. Применение иммуномодулирующего препарата аминодигидрофталазиндиона натрия для предотвращения прогрессирования пневмонии при COVID-19. *Терапевтический архив.* 2020; 92 (11). DOI: 10.26442/00403660.2020.11.000820

## Administration of the immunomodulatory drug aminodihydrophthalazinedione sodium for prevention of progression pneumonia induced COVID-19

A.A. Svistunov, G.K. Makhnach, D.V. Bunina, T.V. Khorobrykh, M.V. Volgin, N.P. Mishchenko, V.G. Agadzhanov, E.G. Gandybina

Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

**Aim.** To determine the efficacy of drug aminodihydrophthalazinedione sodium (Galavit) for prevention of progression of the coronavirus infection pulmonary complications: acceleration of regression of pulmonary infiltrates and resolution of COVID-induced pneumonia.

**Materials and methods.** 22 patients with medium and severe COVID-induced pneumonia were included in the study. The study included 8 men and 14 women, the average age was  $62.1 \pm 7.4$  years. Patients with more than one adverse prognostic factor made 82%. Average volume of pulmonary tissue affection (computer tomography – CT-2, 25–50% of lung volume) was registered in 13 (59.1%) patients, significant volume (CT-3, 50–75% of lung volume), in 9 (40.9%) patients. All patients had progressive respiratory failure manifestations due to hypoxemia and related diseases. Aminodihydrophthalazinedione sodium was administered for 7–14 days from the beginning of disease, at the end of the course of standard complex therapy, in case of preservation of signs of intoxication, negative dynamics according to computer tomography data.

**Results.** Administration of aminodihydrophthalazinedione sodium had a positive effect on the dynamics of clinical scores. The progression of respiratory failure was halted and there was an increase in  $SpO_2$  values. According to the control computer tomography data the stabilization of the pulmonary parenchyma affection degree was noted, as well as reduction of the size of the compacted areas in the pulmonary tissue and formation of the picture of organising pneumonia that contributed to reduction of respiratory failure grade.

**Conclusion.** The use of aminodihydrophthalazinedione sodium in complex therapy of COVID-induced pneumonia has a modulating effect on the immune system, prevents the progression of pulmonary tissue affection, promotes regression of infiltration foci, preventing the development of excessive pneumofibrosis and the progression of respiratory failure.

*Key words:* SARS-CoV-2, COVID-induced pneumonia, respiratory failure, pneumofibrosis, aminodihydrophthalazinedione sodium, Galavit.

*For citation:* Svistunov A.A., Makhnach G.K., Bunina D.V., et al. Administration of the immunomodulatory drug aminodihydrophthalazinedione sodium for prevention of progression pneumonia induced COVID-19. *Therapeutic Archive.* 2020; 92 (11). DOI: 10.26442/00403660.2020.11.000820

ИЛ – интерлейкин  
ИФН – интерферон

КТ – компьютерная томография  
ПЦР – полимеразная цепная реакция

## Введение

В марте 2020 г. Всемирная организация здравоохранения объявила о пандемии COVID-19, вызванной новым коронавирусом SARS-CoV-2. Основным проявлением коронавирусной инфекции является интерстициальная вирусная пневмония, нередко приводящая к тяжелому респираторному дистресс-синдрому и прогрессирующей дыхательной недостаточности [1]. В литературе все больше внимания уделяется отдаленным функциональным результатам, которые могут оказаться неутешительными даже у больных, перенесших COVID-пневмонию в легкой форме, из-за медленной резорбции очагов консолидации в легочной паренхиме, прогрессирующего пневмофиброза и связанной с ним дыхательной недостаточностью [2, 3].

Коронавирус SARS-CoV-2 повреждает альвеолярные клетки и запускает локальный иммунный ответ с активацией макрофагов, моноцитов, дендритных клеток, которые вызывают активную генерацию провоспалительных цитокинов, провоцируя «цитокиновый шторм». SARS-CoV-2 вмешивается в сбалансированную систему цитокинов, и от адекватности иммунологических реакций зависят характер клинического течения и исход заболевания. В условиях

адекватного иммунного статуса альвеолярные макрофаги распознают и фагоцитируют апоптотические клетки. В случае несбалансированного иммунного ответа, в том числе на фоне повышенной проницаемости сосудов, происходит избыточная инфильтрация моноцитами, макрофагами и Т-клетками, с последующим развитием «цитокинового шторма» – неконтролируемой гиперпродукцией в очаге воспаления активированными иммунокомпетентными клетками провоспалительных цитокинов (интерлейкинов – ИЛ-1, ИЛ-6, фактора некроза опухоли  $\alpha$ ), что в итоге приводит к формированию обширного очага воспаления, отеку легких, синдрому системной воспалительной реакции и полиорганному повреждению [4].

При лечении коронавирусной пневмонии особое значение приобретает не только купирование «цитокинового шторма», но и предупреждение прогрессирования легочных осложнений. В том числе уменьшение (ограничение) площади воспалительного поражения паренхимы легких, ускорение рассасывания воспалительных инфильтратов и предупреждение формирования избыточного пневмофиброза, неизбежно ухудшающего отдаленные функциональные результаты. Уменьшение повреждающего действия легочной ткани и быстрое рассасывание внутрилегочных инфильтратов является залогом предотвращения образования избыточного пневмофиброза.

Изучение динамики развития COVID-инфекции выявило тенденцию к появлению больных, госпитализируемых повторно. У этих пациентов в ходе первичной госпитализации купировали явления интоксикации, зафиксировали стабилизацию данных компьютерной томогра-

### Сведения об авторах:

Свистунов Андрей Алексеевич – чл.-кор. РАН, д.м.н., проф., первый проректор. ORCID: 0000-0003-1592-5703

Махнач Геннадий Константинович – к.м.н., доц. каф. пульмонологии. ORCID: 0000-0002-4820-3654

Бунина Дарья Владимировна – врач-пульмонолог. ORCID: 0000-0002-5646-765X

Хоробрых Татьяна Витальевна – проф. РАН, д.м.н., проф., зав. каф. факультетской хирургии №2. ORCID: 0000-0001-5769-5091

Волгин Максим Владимирович – клин. ординатор каф. факультетской хирургии №2. ORCID: 0000-0001-6197-6814

Агаджанов Вадим Гамлетович – к.м.н., доц. каф. факультетской хирургии №2. ORCID: 0000-0002-4068-8431

Гандыбина Елена Геннадьевна – к.м.н., доц. каф. факультетской хирургии №2. ORCID: 0000-0002-6765-5154

### Контактная информация:

Мищенко Наталья Петровна – клин. ординатор каф. факультетской хирургии №2. Тел. +7(968)647-11-44; e-mail: nataschamishchenko@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-4205-7748

фии (КТ) на уровне КТ-1, реже КТ-2, результаты полимеразной цепной реакции (ПЦР) – отрицательные. Однако в последующем у этих больных вновь появляются признаки интоксикации и дыхательной недостаточности, тест ПЦР на SARS-CoV-2 после нескольких отрицательных результатов вновь может оказаться положительным [5]. При этом по данным КТ отмечается прогрессирование легочных осложнений COVID-инфекции, а по лабораторным показателям – нарастание уровня С-реактивного белка и лейкоцитов. Прогрессирование COVID-инфекции может быть связано как с персистенцией вируса из-за несовершенства иммунокомпетентных реакций, так и с присоединением вторичной бактериальной инфекции, в том числе после назначения гормональных препаратов, которые оказывают иммунодепрессивное действие, в то время как рассасывание инфильтратов происходит под контролем иммунокомпетентных клеток.

Вынужденное применение антицитокиновых препаратов и кортикостероидов с целью подавления «цитокинового шторма» угнетает синтез эндогенного интерферона (ИФН), играющего ключевую роль в подавлении вирусной инфекции [6]. Заметим, что эндогенные ИФН оказываются более эффективными, чем их экзогенные аналоги, поэтому активизация их синтеза важна для лечения вирусной инфекции.

Использование препаратов, способных активировать макрофагальное звено иммунной защиты, нередко вызывает сомнения из-за опасений усугубления «цитокинового шторма» и дополнительной альтерации легочной ткани за счет избыточной макрофагальной активности. В этой связи использование иммуномодуляторов, избирательное действие которых направлено на нормализацию активности естественного и коррекцию адаптивного иммунитета, кажется патогенетически обоснованным.

Для регуляции неадекватной реакции иммунного ответа, вызванного SARS-CoV-2, перспективным является использование препаратов, с одной стороны, стимулирующих продукцию

собственного (эндогенного) ИФН, нормализующих активность естественного иммунитета, а с другой – стабилизирующих и корригирующих адапционный иммунитет. К таким лекарственным средствам относится иммуномодулятор аминодигидрофталазиндион натрия – препарат Галавит (Galavit) [7–10].

Галавит является синтетическим иммуномодулятором с зарегистрированным противовоспалительным действием [8, 11]. Механизм действия препарата связан с его способностью воздействовать на функционально-метаболическую активность фагоцитарных клеток (моноцитов/макрофагов, нейтрофилов, естественных киллеров) [8, 11, 12]. Кроме этого, Галавит нормализует антителообразование, опосредованно стимулирует выработку эндогенных ИФН (ИФН- $\alpha$  и ИФН- $\gamma$ ), синтез которых блокирует SARS-CoV-2 [8, 12]. Препарат обратимо ингибирует избыточный синтез гиперактивированными макрофагами фактора некроза опухолей  $\alpha$ , ИЛ-1, ИЛ-6 и других провоспалительных цитокинов, активных форм кислорода, уровень которых определяет степень воспалительных реакций, их цикличность, а также выраженность интоксикации и уровень оксидантного стресса. Нормализация функционального состояния макрофагов приводит к восстановлению антигенпредставляющей и регулирующей функции макрофагов, снижению уровня аутоагрессии. Галавит стимулирует активность нейтрофильных гранулоцитов, усиливая фагоцитоз и повышая неспецифическую резистентность организма к инфекционным заболеваниям [8, 12]. Кроме того, Галавит обладает выраженным антиоксидантным действием: снижает выработку гиперактивированными макрофагами активных форм кислорода, инактивирует радикальные соединения, регулирует активность антиоксидантных ферментных систем организма, что уменьшает уровень оксидантного стресса и защищает ткани и органы от разрушительного воздействия радикалов [13]. Антиоксидантное действие Галавита показано при разных инфекционно-воспалительных заболеваниях [13–16].

## Материалы и методы

Проведено клиническое наблюдение по использованию аминодигидрофталазин-диона натрия (препарата Галавит) для предотвращения прогрессирования легочных осложнений коронавирусной инфекции, вызванной SARS-CoV-2, в частности для ускорения рассасывания легочных инфильтратов и ускорения разрешения пневмонии у больных COVID-19. Назначение препарата Галавит проводилось решением врачебной комиссии по оценке польза/риск для каждого пациента.

### Характеристика группы наблюдения

В исследование включались больные COVID-пневмонией средней и тяжелой степени тяжести. Всего в исследование включены 22 пациента, находившихся на лечении в госпитале COVID-19 на базе УКБ №4 Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет).

В наблюдение включены 8 мужчин и 14 женщин, средний возраст составил  $62,1 \pm 7,4$  года. У 17 (77,3%) больных диагноз SARS-CoV-2 подтвержден методом ПЦР, у остальных – по данным КТ и клинической картины. Оценка степени выраженности изменений вирусной пневмонии и характера поражения паренхимы легких проводилась в соответствии с временными методическими рекомендациями Минздрава России [17, 18]. Больные старшей возрастной категории (>60 лет) составили 68%. Больные, имеющие более одного фактора неблагоприятного прогноза, – 82%. Больные в возрасте старше 60 лет, имеющие предикторы, отягощающие прогноз заболевания, и факторы неблагоприятного прогноза COVID-19, составили 52%.

Основная коморбидная патология – заболевания сердечно-сосудистой системы (**см. таблицу**).

Средний объем поражения легочной ткани (КТ-2, 25–50% объема легких) зарегистрирован

у 13 (59,1%) больных, значительный объем (КТ-3, 50–75% объема легких) – у 9 (40,9%).

У всех больных имелись проявления прогрессирующей дыхательной недостаточности за счет гипоксемии и сопутствующих заболеваний. Диспноэ (чувство нехватки воздуха, стеснения в области грудной клетки, одышка и тахипноэ) беспокоили 15 (68,2%) больных. Проявления акроцианоза отмечены у 12 (54,5%) больных. Уровень  $SpO_2 < 95\%$  регистрировали у 11 (50%),  $SpO_2 < 93\%$  – у 8 (36,4%),  $SpO_2 < 90\%$  – у 3 (13,6%) больных. Проявления метаболического ацидоза отмечены у 8 (36,4%). Все больные – кислородозависимые. Поддержка респираторных функций проводилась с использованием оксигенотерапии (через лицевую маску или назальные канюли) у 16 (72,7%), применялась неинвазивная вентиляция легких в режиме CPAP у 6 (27,3%). Отмечался прирост показателя частоты дыхательных движений (>22) в динамике, нарастание признаков дыхательной недостаточности. Все больные угрожаемы по неблагоприятному прогнозу, прогрессированию дыхательной недостаточности, имели повышенный риск перевода на искусственную вентиляцию легких.

Всем пациентам группы наблюдения проводили комплексную медикаментозную терапию коронавирусной инфекции в соответствии с временными методическими рекомендациями Минздрава России: гидроксихлорохин + азитромицин, или мефлохин + азитромицин, или лопинавир/ритонавир + рекомбинантный ИФН- $\beta 1b$  [17, 18]. Использовали лечебные дозы низкомолекулярных гепаринов. Активно применяли оксигенотерапию, неинвазивную вентиляцию легких в режиме CPAP в сочетании с пром-позицией [17, 18].

Галавит применяли на 7–14-е сутки от начала заболевания, по окончании курса стандартной комплексной терапии, в случае сохранения признаков интоксикации, отрицательной динамики по данным КТ, выражающейся в увеличении количества участков уплотнения и/или

## Характеристика пациентов по сопутствующим заболеваниям

Сопутствующее заболевание	Абсолютное число (%)
Сердечно-сосудистые заболевания, всего	16 (72,7%)
• Атеросклероз коронарных артерий	14 (63,6%)
• Ишемическая болезнь сердца	9 (40,9%)
• Фибрилляция предсердий	2 (9,1%)
Ожирение 2–3-й степени	7 (31,8%)
Сахарный диабет 2-го типа	5 (22,7%)
Хронический бронхит и эмфизема легких	3 (13,6%)
Бронхиальная астма	2 (9,1%)

количества долей легких, затронутых уплотнением по типу «матового стекла», и/или участков консолидации.

Галавит назначали в двух лекарственных формах: при тяжелой форме COVID-19 внутримышечные инъекции по 200 мг в 1-й день, затем по 100 мг 2 раза в сутки до купирования симптомов интоксикации, далее по 100 мг/сут в течение 10 дней или до окончания срока госпитализации; при среднетяжелой форме – сублингвально по 2 таблетки (50 мг) 2 раза в сутки в течение 10 дней, затем по 1 таблетке (25 мг) 2 раза в сутки в течение 5 дней.

Оценка динамики клинико-диагностических параметров включала анализ уровня дыхательной недостаточности ( $SpO_2 \leq 95\%$ ), гипертермии (температура тела выше  $37,5^\circ C$ ). В оценке динамики поражения легких учитывали характер поражения паренхимы легких, степень выраженности изменений вирусной пневмонии по данным КТ. Динамика лабораторных показателей включала определение уровней лейкоцитов, нейтрофилов, лимфоцитов, тромбоцитов, С-реактивного белка, ферритина, D-димера, лактатдегидрогеназы, фибриногена, протромбинового времени, амилазы, ферментов цитолиза (аспартат- и аланинаминотрансфераза).

## Результаты

Применение Галавита положительно влияло на динамику клинических показателей. Купирование гипертермии на 3–4-е сутки применения Галавита наблюдалось у 10 (45,5%) больных. Прогрессирование дыхательной

недостаточности остановлено: у всех больных быстро регрессировали одышка и акроцианоз. На 3-е сутки применения препарата отмечено увеличение значений  $SpO_2$  с  $84\% \pm 2$  до  $94\% \pm 2$  у 5 (22,7%) и с  $91\% \pm 2$  до  $95\% \pm 2$  у 12 (54,5%) больных. Необходимость применения неинвазивной вентиляции легких в режиме СРАР устранена на 4-е сутки применения препарата, оксигенотерапия (через лицевую маску или носовые канюли) продолжена более 7 дней лишь у 4 (18%) больных. Ни один больной не переведен на искусственную вентиляцию легких.

Наблюдалась положительная динамика по лабораторным показателям. Уровень С-реактивного белка достоверно снижался у 13 (59,1%) больных на 68% (с  $115 \pm 17$  до  $37 \pm 5$  мг/мл,  $p < 0,05$ ) на 3–4-е сутки; у 14 (63,6%) наблюдалась нормализация уровня лейкоцитов (с  $14 \pm 2 \times 10^9/л$  до  $8 \pm 2 \times 10^9/л$ ); у 6 (27,3%) пациентов отмечалось купирование лимфопении (с  $0,3 \pm 0,1 \times 10^9/л$  до  $1,9 \pm 0,4 \times 10^9/л$ ) на 5–6-е сутки применения препарата. Показатели D-димера имели тенденцию к снижению (с  $1,6 \pm 0,3$  до  $0,7 \pm 0,1$  мкг/мл) у 9 (40,9%) пациентов на 4-е сутки применения Галавита.

Ярким проявлением положительного влияния Галавита на течение иммунокомпетентных реакций и противовоспалительного действия стала скорость регрессии воспалительных изменений легочной ткани. Так, до применения Галавита по данным контрольной томографии на 7-е сутки отмечались нарастание изменений (прогрессирование) в виде увеличения размеров (объема и протяженности) имевшихся участков уплотнения легочной ткани по типу «матового

стекла», появление новых участков «матового стекла», слияние отдельных участков поражения легких в более крупные уплотнения, вплоть до субтотального поражения легких у 5 (22,7%) больных. Выраженность участков «матового стекла» по-прежнему значительно преобладала над консолидацией у 7 (31,8%) больных. Положительную динамику (регрессию воспалительных инфильтратов) до применения препарата не регистрировали у 10 (45,5%) больных. Двусторонний плевральный выпот выявлен у 2 (9,1%) больных.

После применения препарата Галавит по данным контрольной КТ отмечена стабилизация степени поражения легочной паренхимы на уровне КТ-2 у 12 (54,5%) пациентов. Трансформация участков «матового стекла» в уплотнения по типу консолидации (нарастание плотности измененных участков легочной паренхимы) без видимого увеличения объема (протяженности) поражения легких, а также уменьшение размеров уплотненных участков в легочной ткани и формирование картины организуемой пневмонии выявлены у 10 (45,5%) больных COVID-19, что способствовало снижению степени дыхательной недостаточности.

Динамика изменений повреждений паренхимы легких по данным КТ достоверно ( $p < 0,05$ ) коррелировала с изменениями клинической картины, уменьшением уровня дыхательной недостаточности. За время наблюдения также не отмечено увеличения лихорадки, эпизодов повторного «цитокинового шторма», нивелировалась лимфопения, отсутствовал повторный подъем уровня С-реактивного белка как признак вторичной бактериальной инфекции, что создавало наилучшие предпосылки для купирования воспаления и предупреждало избыточный пневмофиброз. Уменьшение сроков резорбции легочных инфильтратов влияло и на среднюю продолжительность госпитализации, которая составила  $14,7 \pm 1,8$  дня. Летальные исходы в группе наблюдения отсутствовали.

## Обсуждение

В условиях отсутствия этиотропных противовирусных препаратов в отношении инфекции COVID-19 лечение пациентов, особенно с более тяжелым течением или наличием сопутствующих заболеваний, представляет большую проблему. Использование рекомендованных перепрофилированных противовирусных препаратов коротким курсом зачастую не приводит к купированию «цитокинового шторма» и стабилизации повреждения легочной ткани, что заставляет продолжать поиск препаратов патогенетического действия на иммунное звено. Применение таргетных антицитокиновых препаратов и глюкокортикоидов не позволяет полностью купировать «цитокиновый шторм», может усугублять лимфопению. Кроме того, все более актуальным становится не только проблема купирования «цитокинового шторма», но и влияние на отдаленные функциональные результаты лечения интерстициальной COVID-пневмонии, связанные с дыхательной недостаточностью и избыточным пневмофиброзом.

В данном наблюдательном исследовании представлены результаты небольшого клинического опыта применения иммуномодулирующего лекарственного препарата Галавит, обладающего дополнительным противовоспалительным и антиоксидантным действием.

Добавление аминодигидрофталазиндиона натрия к стандартной комплексной терапии COVID-пневмонии продемонстрировало уменьшение сроков купирования проявлений интоксикации, возможность предупреждения прогрессирования «цитокинового шторма», предотвращение прогрессирования легочной деструкции, что способствовало нормализации параметров  $SpO_2$ , регрессии кислородозависимости, предупреждению прогрессирования внутрilegeчного поражения, что подтверждается динамикой КТ. Кроме того, исходя из положительной динамики лабораторных показателей, за время наблюдения на фоне применения Галавита отмечены корригирующее (моду-

лирующее) влияние на уровень лейкоцитов (нормализация как лейкоцитоза, так и лейкопении), значимое снижение уровня маркеров воспаления (С-реактивного белка), отсутствие повторных всплесков «цитокинового шторма».

Благоприятные эффекты Галавита на лабораторные и инструментальные показатели пациентов с COVID-пневмонией позволяют надеяться на улучшение отдаленных результатов и предупреждение избыточного пневмофиброза, а также снижение проявлений хронической дыхательной недостаточности.

### Заключение

Добавление аминодигидрофталазиндиона натрия к комплексной терапии больных COVID-пневмонией средней и тяжелой степени с прогрессирующим поражением легочной ткани позволяет достигнуть выраженного

клинического эффекта. Благодаря иммуномодулирующему действию на иммунную систему организма, противовоспалительному и антиоксидантному эффекту Галавит приводит к нормализации цитокиновой макрофагально-фагоцитарной активности, предотвращает прогрессирование поражения легочной ткани, способствует рассасыванию инфильтративных очагов, предупреждая развитие избыточного пневмофиброза, что создает патогенетическую основу для достижения благоприятных отдаленных функциональных результатов, препятствуя прогрессированию дыхательной недостаточности. Дальнейшие контролируемые клинические исследования помогут уточнить данный эффект при лечении COVID-19.

**Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.**

### ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Blanco-Melo D, Nilsson-Payant BE, Liu W-C, et al. Imbalanced host response to SARS-CoV-2 drives development of COVID-19. *Cell*. 2020;181:1036-45. doi: 10.1016/j.cell.2020.04.026
2. Chung M, Bernheim A, Mei X, et al. CT Imaging features of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV). *Radiology*. 2020;295:202-7. doi: 10.1148/radiol.2020200230
3. Li M, Lei P, Zeng B, et al. Coronavirus disease (COVID-19): spectrum of CT findings and temporal progression of the disease. *Academic Radiology*. 2020;27(5):603-8. doi: 10.1016/j.acra.2020.03.003
4. Tay MZ, Poh CM, Rénia L, et al. The trinity of COVID-19: immunity, inflammation and intervention. *Nat Rev Immunol*. 2020 Apr 28:1-12. doi: 10.1038/s41577-020-0311-8
5. Alizargar J. Risk of reactivation or reinfection of novel coronavirus (COVID-19). *J Formos Med Assoc*. 2020;119(6):1123. doi: 10.1016/j.jfma.2020.04.013
6. England JT, Abdulla A, Biggs CM, et al. Weathering the COVID-19 storm: lessons from hematologic cytokine syndromes. *Blood Rev*. 2020 May 15;100707. doi: 10.1016/j.blre.2020.100707
7. Сологуб Т.В., Осиновец О.Ю. Иммуномодуляторы в комплексной терапии ОРВИ: возможности применения препарата Галавит. *Рос. мед. журн*. 2013;3:144 [Sologub TV, Osinovec OYu. Immunomodulators in the complex therapy of ARVI: the possibility of using the drug Galavit. *Rossiiskij medicinskij zhurnal*. 2013;3:144 (In Russ.)].
8. Сологуб Т.В., Осиновец О.Ю. Применение иммуномодулирующего препарата Галавит в комплексной терапии гриппа. *Клиницист*. 2012;2:1-5 [Sologub TV, Osinovec OYu. The use of the immunomodulatory drug Galavit in the complex therapy of influenza. *Klinicist*. 2012;2:1-5 (In Russ.)].
9. Silin DS, Lyubomska OV, Ershov FI, et al. Synthetic and natural immunomodulators acting as interferon inducers. *Curr Pharm Des*. 2009;15(11):1238-47. doi: 10.2174/138161209787846847
10. Барышникова М.А., Ахматова Н.К., Карамзин А.М. Иммуномодулирующая активность сублингвальной формы галавита. *Рос. биотер. журн*. 2007;6(2):55-8. [Baryshnikova MA, Akmatoва NK, Karamzin AM. Immunomodulatory acti-

- vity of the sublingual form of galavit. *Ros. bioter. zhurn.* 2007;6(2):55-8 (In Russ.).
11. Боковикова Т.Н., Багирова В.Л., Черникова Е.П. и др. Новый препарат галавит: методы анализа и стандартизации. *Фарматека.* 1999;2:53-5 [Bokovikova TN, Bagirova VL, Chernikova EP, et al. New drug Galavit: methods of analysis and standardization. *Farmateka.* 1999;2:53-5 (In Russ.)].
  12. Латышева Т.В., Сетдикова Н.Х., Манько К.С. Вторичные иммунодефициты. Возможности использования отечественного иммуномодулятора галавит. *Цитокины и воспаление.* 2005;4(3):95-9 [Latysheva TV, Setdikova NH, Man'ko KS. Secondary immunodeficiencies. Possibilities of using the domestic immunomodulator Galavit. *Citokiny i vospalenie.* 2005;4(3):95-9 (In Russ.)].
  13. Jiang Y, Scofield VL, Yan M, et al. Retrovirus-induced oxidative stress with neuroimmunodegeneration is suppressed by antioxidant treatment with a refined monosodium  $\alpha$ -luminol (Galavit). *J Virol.* 2006;80:4557-69. doi: 10.1128/JVI.80.9.4557-4569.2006
  14. Ахмедов Д.Р., Билалова С.К., Пашаева С.А. и др. Современные аспекты патогенетической терапии рожи. *Инфекционные болезни.* 2014;12(4):56-64 [Ahmedov DR, Bilalova SK, Pashaeva SA, et al. Modern aspects of pathogenetic therapy of erysipelas. *Infekcionnye bolezni.* 2014;12(4):56-64 (In Russ.)].
  15. Ермишина В.И., Казеко Н.И., Бердичевский В.Б. и др. Клинико-биохимические и иммунологические показатели в диагностике и лечении хронического пиелонефрита на фоне интеркуррентных заболеваний. *Урология.* 2014;5:14-8 [Ermishina VI, Kazeko NI, Berdichevskij VB, et al. Clinical, biochemical and immunological indicators in the diagnosis and treatment of chronic pyelonephritis against the background of intercurrent diseases. *Urologija.* 2014;5:14-8 (In Russ.)].
  16. Шатохин М.Н., Теодорович О.В., Конопля А.И. и др. Иммунометаболические нарушения при хроническом бактериальном простатите и их коррекция. *Урология.* 2011;5:39-42 [Shatohin MN, Teodorovich OV, Konoplja AI, et al. Immunometabolic disorders in chronic bacterial prostatitis and their correction. *Urologija.* 2011;5:39-42 (In Russ.)].
  17. Временные методические рекомендации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (2019-nCoV)». Минздрав РФ. Версия 6 (28.04.2020) [Interim guidelines "Prevention, diagnosis and treatment of new coronavirus infection (2019-nCoV)". Ministry of Health of the Russian Federation. Version 6 (04/28/2020) (In Russ.)]. [https://static1.rosminzdrav.ru/system/attachments/attaches/000/050/122/original/28042020\\_%D0%9CR\\_COVID-19\\_v6.pdf](https://static1.rosminzdrav.ru/system/attachments/attaches/000/050/122/original/28042020_%D0%9CR_COVID-19_v6.pdf)
  18. Временные методические рекомендации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (2019-nCoV)». Минздрав РФ. Версия 7 (03.06.2020) [Interim guidelines "Prevention, diagnosis and treatment of new coronavirus infection (2019-nCoV)". Ministry of Health of the Russian Federation. Version 7 (06/03/2020). (03.06.2020) (In Russ.)]. [https://static0.rosminzdrav.ru/system/attachments/attaches/000/050/584/original/03062020\\_%D0%9CR\\_COVID-19\\_v7.pdf](https://static0.rosminzdrav.ru/system/attachments/attaches/000/050/584/original/03062020_%D0%9CR_COVID-19_v7.pdf).

Поступила 30.06.2020