

ОБМЕН ОПЫТОМ

© Коллектив авторов, 2022

DOI: 10.18565/epidem.2022.12.2.70–6

Ж.Б. ПОНЕЖЕВА, А.А. ГРИШАЕВА, Е.А. БУРДАКОВА, В.В. МАКАШОВА, О.С. АСТРИНА, Д.В. УСЕНКО

ВОЗМОЖНОСТИ ПРОФИЛАКТИКИ И ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ НОВОЙ
КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ

Центральный НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора, Москва, Россия

Инфекция COVID-19 сопровождается дисбалансом иммунного ответа с выраженным синдромом активации макрофагов, что создает возможность использования препаратов, действующих на регуляцию функций макрофагов.

Цель исследования. Определение эффективности иммуномодулятора аминодигидрофталазиндиона натрия (галавит) для профилактики и лечения COVID-19.

Материалы и методы. Исследование проводилось в 2 этапа. На 1-м этапе под наблюдением в течение 1 мес. находились 115 медицинских работников: основная группа ($n = 68$) получала аминодигидрофталазиндион натрия в качестве профилактического курса, группа сравнения ($n = 47$) препарат не получала. Еженедельный анализ мазков из носо/ротоглотки методом ПЦР позволил определить сроки инфицирования вирусом SARS-CoV-2 в зависимости от профилактического курса. На 2-м этапе для оценки терапевтической эффективности препарата наблюдались 76 медработников, находившихся на амбулаторном лечении с лабораторно подтвержденным диагнозом COVID-19 среднетяжелого течения, из которых 46 пациентов (основная группа) получали галавит в комплексной терапии, а 30 (группа сравнения) – стандартную терапию. В динамике исследованы уровни (ИЛ-1, -6, -1), ФНО- α и ИФН- α в сыворотке крови при новой коронавирусной инфекции (НКИ).

Результаты. За период наблюдения на 1-м этапе в основной группе инфицированы 14 (20,5%) чел., в группе сравнения – 22 (46,8%). Бессимптомное и легкое течение инфекции в основной группе наблюдали у 10 (71,4% пациентов), в группе сравнения – легкое течение у 4 (18,1%). На 2-м этапе исследования в основной группе больных НКИ регистрировали статистически достоверную ($p < 0,01$) стабилизацию показателей цитокиновой системы, нормализацию лабораторных маркеров воспаления и показателей общего анализа крови и отмечали более выраженный регресс поражения легких по данным КТ органов грудной клетки.

Заключение. Профилактический курс аминодигидрофталазиндиона натрия показал выраженный эффект препарата в снижении риска инфицирования и профилактике тяжелых форм НКИ. Иммунокорректирующая терапия аминодигидрофталазиндионом натрия, обладающим противовоспалительным, антиоксидантным и иммуномодулирующим действиями, сопровождается купированием в ранние сроки клинических симптомов НКИ, нормализацией лабораторных данных и значимой стабилизацией показателей цитокиновой системы.

Ключевые слова: COVID-19, среднетяжелое течение, профилактика, лечение, иммуномодулятор, цитокины, галавит.

Для цитирования: Понежева Ж.Б., Гришаева А.А., Бурдакова Е.А., Макашова В.В., Астрина О.С., Усенко Д.В. Возможности профилактики и патогенетической терапии новой коронавирусной инфекции. Эпидемиол. инфекц. болезни. Актуал. вопр. 2022; 12(2):70–6

DOI: 10.18565/epidem.2022.12.2.70–6

ZH.B. PONEZHEVA, A.A. GRISHAEVA, E.A. BURDAKOVA, V.V. MAKASHOVA, O.A. ASTRINA, D.V. USENKO

POSSIBILITIES FOR PREVENTION AND PATHOGENETIC THERAPY OF NOVEL
CORONAVIRUS INFECTIONCentral Research Institute of Epidemiology, Russian Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Well-Being,
Moscow, Russia

COVID-19 is accompanied by an imbalance of the immune response with severe macrophage activation syndrome, which creates the possibility of using drugs that affect the regulation of macrophage functions.

Objective. To estimate the efficacy of the immunomodulator aminodihydrophthalazinedione sodium (galavit) for the prevention and treatment of COVID-19.

Subjects and methods. The investigation was conducted in 2 stages. At Stage 1, a total of 115 healthcare workers were followed up for 1 month. A study group ($n = 68$) took aminodihydrophthalazinedione sodium (galavit) as a

prophylactic drug; a comparison group (n = 47) did not receive the drug. Weekly PCR assay of nasopharyngeal/oropharyngeal swabs could determine the timing of SARS-CoV-2 infection, depending on the prophylactic cycle. At Stage 2, to evaluate the therapeutic efficacy of the drug, a follow-up was made in 76 healthcare workers who were on outpatient treatment with a laboratorially confirmed diagnosis of moderate COVID-19, of whom 46 patients (a study group) had Galavit in the combination therapy and 30 (a comparison group) received standard therapy. The serum levels of IL-1, IL-6, IL-10, TNF- α , and IFN- α in novel coronavirus infection (NCI) were studied.

Results. *During the follow-up period at Stage 1, there were 14 (20.5%) and 22 (46.8%) persons were infected in the study and comparison groups, respectively. The asymptomatic and mild courses of the infection were observed in 10 (71.4%) patients of the study group; its mild course was seen in 4 (18.1%) patients of the comparison group. At Stage 2 of the investigation, the study group patients with NCI were recorded to have a statistically significant ($p < 0.01$) stabilization of cytokines, normalization of laboratory inflammatory markers and complete blood cell counts, and a more obvious regression of lung damage, as evidenced by chest CT.*

Conclusion. *The preventive therapy cycle with aminodihydrophthalazinedione sodium showed a pronounced effect of the drug in reducing the risk of infection and preventing severe NCI. Immunomodulatory therapy with aminodihydrophthalazinedione sodium that has anti-inflammatory, antioxidant, and immunomodulatory effects is accompanied by the early relief of clinical symptoms of NCI, normalization of laboratory data, and significant stabilization of cytokine system parameters.*

Keywords: COVID-19, moderate course, prevention, immunomodulator, cytokines, galavit.

For citations: Ponezheva Zh.B., Grishaeva A.A., Burdakova E.A., Makashova V.V., Astrina O.S., Usenko D.V. Possibilities of prevention and pathogenetic therapy of a new coronavirus infection. *Epidemiology and infectious diseases. Current items 2022; 12(2): 70–6 (In Russ.).*

DOI: 10.18565/epidem.2022.12.2.70–6

Новая коронавирусная инфекция (НКИ) является одной из наиболее актуальных проблем современного здравоохранения. За 2 года пандемии COVID-19 в мире зарегистрировано свыше 6 млн. летальных исходов. Клинические проявления НКИ разнообразны, от бессимптомного до тяжелого и крайне тяжелого течения с развитием острого респираторного дистресс-синдрома и полиорганной дисфункции. Течение и развитие серьезных осложнений при НКИ определяются типом иммунного реагирования организма на инфицирование. Именно адекватный противовирусный иммунный ответ определяет течение и исход инфекции, вызванной SARS-CoV-2. Дефектный ответ интерфероновой системы, наблюдающийся при COVID-19, приводит к дисрегуляции цитокиновой системы и обусловлен синдромом активации макрофагов, усиливающих воспаление и легочную иммунопатологию, а также секрецию большого количества цитокинов [1–3].

Тяжелое течение НКИ сопровождается более выраженным повышением MIP-1a, MIP-1b в сыворотке крови, что позволяет рассматривать эти показатели в качестве потенциальных маркеров тяжелого течения COVID-19 [4]. Отмечена прямая корреляция уровней С-реактивного белка (СРБ), лактатдегидрогеназы (ЛДГ) и ферритина с тяжестью НКИ, распространенностью воспалительной инфильтрации и прогнозом [5, 6].

По современным представлениям, центральной клеткой, регулирующей иммунные и воспалительные реакции, является макрофаг. Основной причиной, определяющей фундаментальную роль макрофагов в защитной системе организма, является их ключевое положение в тканевом гомеостазе. Возможности этих клеток включают ряд важных функций, благодаря которым они занимает ключевые позиции во всех формах иммунного ответа: в продукции антител, индукции и регуляции клеточных иммунных реакций, формировании иммунологической памяти, иммунологической толерантности и вполне оправдывают название «клетки-диспетчера» [7–10].

В настоящее время имеются убедительные клинические и экспериментальные данные, полученные при использовании некоторых иммуномодуляторов, стимулирующий эффект которых выражается в активации системы фагоцитирующих макрофагов (СФМ) [11,12].

Показана способность некоторых иммуномодуляторов оказывать направленное мембраностабилизирующее действие через систему мононуклеарных фагоцитов, которая избирательно и обратимо ингибирует синтез гиперактивированными макрофагами провоспалительных цитокинов (ИЛ-1 β , ИЛ-6, ФНО- α), а также стимулирует фагоцитарную активность макрофагов и нейтрофилов при ее исходной недостаточности, активируя «завершенность» фагоцитоза [13, 14].

Многочисленные исследования показали, что тяжесть и исходы COVID-19 тесно связаны с иммунными реакциями организма пациента, часто управляемыми и неконтролируемыми, что подчеркивает настоятельную необходимость дальнейшего изучения и понимания всего спектра иммунных нарушений, вызванных вирусом SARS-CoV-2 [15–17].

Высокие уровни экспрессии провоспалительных цитокинов и хемокинов были обнаружены у пациентов с тяжелыми формами COVID-19. Эти воспалительные цитокины могут активировать клеточный иммунный ответ, что является ключевым событием в активации специфического иммунитета. Однако в отличие от пациентов с атипичной пневмонией у пациентов с COVID-19 также повышены уровни и противовоспалительных цитокинов (ИЛ-4, ИЛ-10) [15, 18, 19]. В период пандемии COVID-19, все мировые научные разработки нацелены на изучение патогенеза и поиск наилучших методов лечения [20, 21]. Раскрытие центральной роли макрофагов во многих физиоло-

¹ Данилова И.Г. Влияние СФМ на регенерацию тканей с разной восстановительной способностью. Автореф. дис. д-ра. биол. наук. Екатеринбург, 2006. <https://www.dissertcat.com/content/vliyanie-sistemy-fagotsitiruyushchikh-mononuklearov-na-regeneratsiyu-tkanei-s-raznoi-vosstan>

гических и патофизиологических процессах создает предпосылки для целенаправленной иммунорегуляции функции клеток моноцитарно-макрофагального ряда, что может переводить патологический процесс при COVID-19 в физиологическое русло.

Перспективным препаратом направленного действия является аминодигидрофалазиндион натрия (галавит) — отечественный иммуномодулятор, который широко применяется в клинической практике с 90-х гг. XX в. Галавит — синтетический иммуномодулятор с противовоспалительным свойством, механизм его действия связан со способностью регулировать на функционально-метаболическую активность клеток врожденного и адаптивного иммунитета. В многочисленных клинических исследованиях более чем за 25 лет показано, что препарат повышает резистентность организма к инфекционным заболеваниям различной этиологии, способствует более быстрой элиминации возбудителя из организма, сокращает выраженность и длительность инфекционно-воспалительного процесса, частоту рецидивов инфекций, а также нормализует антителообразование, повышает функциональную активность (аффинитет) антител, опосредованно регулирует выработку клетками-продуцентами эндогенных интерферонов (ИФН- α и - γ) [14, 21, 22].

Целью исследования явилось определение эффективности применения галавита для профилактики и лечения НКИ.

Материалы и методы

На базе клинического отдела инфекционной патологии Центрального НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора (далее — ЦНИИЭ) проведено простое наблюдательное описательное исследование в 2 этапа после одобрения ЛЭК. Все участники исследования подписали информированное добровольное согласие на обработку персональных данных и медицинское вмешательство.

На 1-м этапе исследования под наблюдением с октября по декабрь 2020 г. находились 115 работников медицинских учреждений в возрасте от 20 до 60 лет. Из них 68 чел. (основная группа) в профилактических целях получили курс аминодигидрофалазиндиона натрия (галавит; ООО «СЭЛВИМ», Россия) в таблетках по 100 мг в сутки в течение 10 дней. Группу сравнения составили 47 медиков, которые отказались от профилактического курса. У всех участников для определения доли заболевших и сроков инфицирования еженедельно в течение 1 мес. наблюдения исследовали мазки из носо- и ротоглотки на РНК SARS-CoV-2 методом ПЦР с использованием набора реагентов «АмплиСенс® Cov-Bat-FL» (ЦНИИЭ, Москва).

Полученный выраженный профилактический эффект препарата позволил рекомендовать его в составе комплексной терапии заболевшим НКИ медицинским работникам.

На 2-м этапе исследования в течение 2021 г. под наблюдением находились 76 амбулаторных больных COVID-19 со среднетяжелым течением из числа медработников, из которых 46 (основная группа) в комплексной терапии получали аминодигидрофалазиндион натрия (18 чел. в виде свечей, 28 чел. — в таблетках) в дозе 100 мг в сутки в течение 10 дней, и 30 больных (группа сравнения), получавших стандартную терапию согласно действующим временным методическим рекомендациям (ВМР).

Обследование инфицированных проводили согласно ВМР «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)» [23]. Инструментальная диагностика включала пульсоксиметрию с измерением SpO₂ для выявления дыхательной недостаточности и оценки выраженности гипоксемии, а также компьютерную томографию (КТ) органов грудной клетки у всех заболевших. Диагноз НКИ был установлен на основании выявления РНК SARS-CoV-2 методом ПЦР в мазках из носо- и ротоглотки (100%). Всем пациентам проведены исследования в динамике (в день лабораторного подтверждения диагноза НКИ и через 2 нед. от начала терапии). Лабораторный анализ включал, кроме стандартных методов, исследование уровней противовоспалительных цитокинов — ИЛ-1, -10, -6, ФНО- α и ИФН- α в сыворотке крови методом твердофазного ИФА. Использовали наборы Bioscience (Thermo Fisher Scientific, США) с автоматической обработкой микропланшетным ридером Anthos 2020 (Anthos Labtec Instruments GmbH, Австрия) при длине волны 450 нм с коррекцией 620 нм с построением стандартной кривой оптической плотности и определением концентрации исследуемых цитокинов согласно инструкциям от производителя.

Для статистической обработки данных использовали программы Microsoft Office Excel 2016 (Microsoft) и библиотеки Matplotlib и Numpy среды программирования Python.

Результаты

На 1-м этапе средний возраст медицинских работников составил $41,2 \pm 6,7$ года. Пациенты основной группы ($n = 68$) принимали галавит сублингвально по 2 таблетки 2 раза в день за 30 мин. до еды (суточная доза — 100 мг) в течение 10 дней, в группе сравнения ($n = 47$) профилактического курса пациенты не получали. За период наблюдения в основной группе были инфицированы вирусом SARS-CoV-2 14 (20,5%) чел., в то время как в группе сравнения — 22 (46,8%). Полученные данные указывают на профилактическую активность препарата у работников медицинских учреждений в условиях пандемии. Число заболевших и сроки выявления РНК вируса SARS-CoV-2 представлены в таблице.

Таблица. Число заболевших медицинских работников и сроки инфицирования их вирусом SARS-CoV-2 в течение 1 мес. наблюдения
Table. The number of sick healthcare workers and the timing of SARS-CoV-2 infection during a 1-month follow-up

Неделя наблюдения	Основная группа ($n = 68$)		Группа сравнения ($n = 47$)		Всего ($n = 115$)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
1-я	3	4,4	4	8,5	7	6,1
2-я	2	2,9	6	12,8	8	7
3-я	4	5,9	5	10,6	9	7,8
4-я	5	7,4	7	14,8	12	10,4
Итого	14	20,6	22	46,8	36	31,3

В основной группе у 3 (21,4%) пациентов НКИ протекала бессимптомно, у 5 (35,7%) на фоне клинической картины отсутствовали поражения легких по данным

КТ, у 5 (35,7%) регистрировали КТ-1 и у 1 (7,1%) – КТ-2 без проявлений дыхательной недостаточности ($SpO_2 \geq 96$). При этом в группе сравнения не выявлено бессимптомного течения болезни, только у 2 (9,1%) инфицированных с клиническими проявлениями НКИ не обнаружено поражения легких по данным КТ, у 13 (59,1%) больных выявлено КТ-1, у 5 (22,7%) – КТ-2 и у 2 (9,1%) – КТ-3. Трое (13,6%) заболевших из группы сравнения были госпитализированы на 5–7-е сутки амбулаторного лечения в связи с прогрессированием дыхательной недостаточности ($SpO_2 \leq 95$) и КТ-3.

Полученный на 1-м этапе исследования выраженный профилактический эффект иммуномодулятора у медицинских работников в условиях пандемии позволил в 2021 г. рекомендовать препарат в комплексной терапии больных COVID-19 со среднетяжелым течением.

Средний возраст участников 2-го этапа исследования ($n = 76$) составил $48,7 \pm 8,1$ года. В основную группу ($n = 46$) вошли 20 мужчин и 26 женщин, получающих с момента обращения и лабораторного подтверждения COVID-19 аминодигидрофалазиндион натрия в комплексной терапии. На 5–7-е сутки от начала заболевания препарат назначали в виде внутримышечных инъекций по 100 мг 10 дней или сублингвально по 2 таблетки (50 мг) 2 раза в сутки в течение 10 дней. Группа сравнения ($n = 30$) получала стандартную терапию согласно ВМР [23].

Терапевтическую эффективность препарата оценивали на основании анализа динамики клинико-лабораторных показателей и степени выраженности поражения легких по данным КТ.

39 (51,3%) из 76 пациентов указали на сопутствующие заболевания: сердечно-сосудистой системы 17 (22,4%), дыхательной системы – 9 (11,8%), бронхиальную астму – 3 (3,9%), ожирение – 4 (5,3%), сахарный диабет – 3 (3,9%). Наиболее отягощенной по коморбидности была группа пациентов в возрасте от 40 до 50 лет. Зачастую пациенты старше 55 лет имели сочетанную сопутствующую патологию.

Клинические проявления COVID-19 среднетяжелого течения у амбулаторных больных медработников представлены на рис. 1.

По результатам обследования больных НКИ среднетяжелого течения определяли: уровень лейкоцитов от 3,9 до $17,6 \times 10^9/\text{л}$, в среднем – $8,5 \pm 3,6 \times 10^9/\text{л}$; лейкопению у 18% пациентов, а лейкоцитоз – у 37%; уровень эритроцитов в среднем составил $4,12 \pm 0,85 \times 10^{12}/\text{л}$; показатель тромбоцитов в среднем – $190,41 \pm 79,12 \times 10^9/\text{л}$. Уровень СРБ находился в диапазоне от 3 до 56 мг/л, в среднем – $14,8 \pm 9,6$ мг/л; показатель ферритина – от 129,1 до 459,7 мкг/л, в среднем – $378,4 \pm 47,6$ мкг/л; среднее значение ЛДГ было $217,7 \pm 52,1$ ЕД/л.

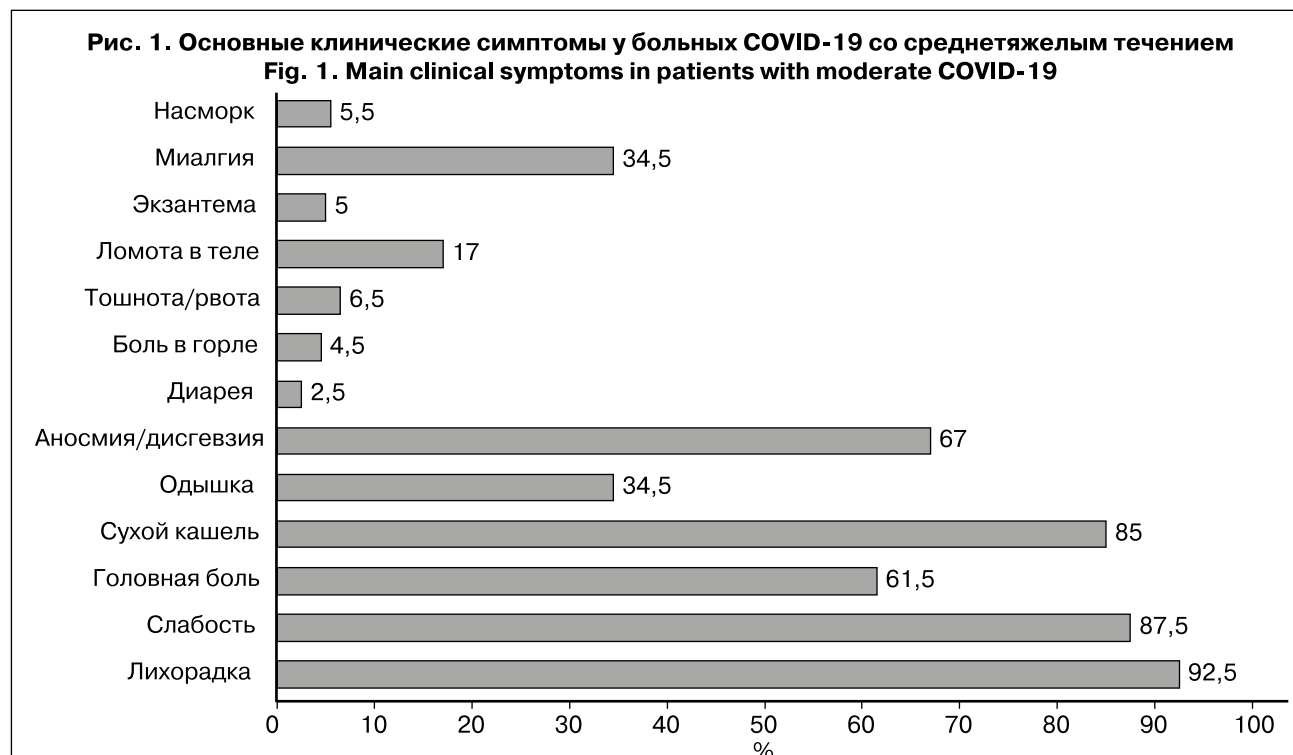
У большинства пациентов при COVID-19 выявлены изменения в анализах крови: повышение уровней СРБ ($p < 0,01$), D-димера, ЛДГ, ферритина, умеренная тромбоцитопения, повышение показателей АЛТ и АСТ ($p < 0,01$).

При этом отмечено повышение АЛТ и АСТ до 3 норм у всех пациентов на фоне приема фавипиравира. Показатели трансаминаз нормализовались в основной группе, в то время как в группе сравнения к концу лечения они еще оставались выше референсных значений.

На фоне приема аминодигидрофалазиндиона натрия отмечена положительная динамика лабораторных показателей. Так, уровень СРБ достоверно снизился до $6,8 \pm 1,2$ мг/мл ($p < 0,05$), у пациентов с лейкоцитозом нормализовался уровень лейкоцитов – с $15,62 \pm 7,1 \times 10^9/\text{л}$ до $6,39 \pm 1,45 \times 10^9/\text{л}$, у 26% больных НКИ отмечено купирование лимфопении (до $1,9 \pm 0,4 \times 10^9/\text{л}$).

Повреждение легочной ткани различной степени по данным КТ наблюдали у 54 (71,1%) пациентов. В соответствии с принятой градацией по объему поражения легочной ткани были установлены следующие степени поражения легких у больных: КТ-0 – у 22 (28,9%) чел., КТ-1 – у 26 (34,2%), КТ-2 – у 18 (23,7%) и КТ-3 у 10 (13,2%). Были госпитализированы 4 пациента из группы сравнения с нарастанием дыхательной недостаточности и прогрессированием повреждения лег-

Рис. 1. Основные клинические симптомы у больных COVID-19 со среднетяжелым течением
 Fig. 1. Main clinical symptoms in patients with moderate COVID-19



ких с КТ-0 до КТ-2 за 5 дней наблюдения. Все пациенты имели патологию сердечно-сосудистой системы, ожирение 1–2-й степени, 1 пациент был с бронхиальной астмой и артериальной гипертензией. В основной группе госпитализирована 1 пациентка 58 лет из группы риска по развитию тяжелого течения (сахарный диабет 2-го типа, индекс массы тела $> 35 \text{ кг/м}^2$) на 3-й день болезни: после проведения КТ органов грудной клетки установлено поражение легких КТ-3.

В конце лечения остаточные жалобы на астенизацию, снижение концентрации внимания и диспептические нарушения сохранились у 24% больных основной группы и у 47% пациентов в группе сравнения, которые еще отмечали слабость, миалгию, нарушения вкуса и обоняния, остаточный сухой кашель и снижение качества жизни. При этом отсутствие регресса поражения легких через 1 мес. наблюдали у 30% больных в группе сравнения. После лечения в большинстве случаев в основной группе отмечено снижение степени повреждения легких по данным КТ органов грудной клетки. Так, удельный вес больных с поражением легких КТ-3 уменьшился с 23,7 до 7,9%. Важно отметить, что у 9 (30%) пациентов в группе сравнения и у 5 (10,9%) больных основной группы отсутствовал регресс повреждения легких.

Анализ состояния цитокиновой системы показал, что у больных со среднетяжелым течением COVID-19 имеется выраженный дисбаланс в продукции цитокинов и хемокинов. У 68% пациентов на фоне достоверно сниженной продукции ИФН- α , значимо повышен уровень ИЛ-10 при незначительном увеличении у 1/3 пациентов уровня ИЛ-6, имевшего тенденцию к достоверному нарастанию при прогрессировании заболевания.

У всех госпитализированных больных COVID-19 был неопределяемый уровень ИФН- α на фоне повышенных концентраций ИЛ-10, -6, -1. В то же время у пациентов с бессимптомным и легким течением отмечалась тенденция к повышению количества ИФН- α при неопределяемых концентрациях ФНО- α , ИЛ-1 и низких уровнях ИЛ-6 и -10.

Обобщая полученные данные, можно заключить, что при среднетяжелом течении COVID-19 отмечаются дефекты функционирования противовирусной иммунной защиты и дисбаланс цитокинов: недостаточная продукция ИФН- α на фоне достоверного увеличения уровня ИЛ-10 с тенденцией к нарастанию концентраций ИЛ-6, ИЛ-1 и ФНО- α , что негативно влияет как на количество, так и на функциональные возможности адекватного иммунного ответа на инфицирование вирусом SARS-CoV-2.

Динамика показателей цитокиновой системы в зависимости от терапии (рис. 2 см. на вклейке) показала выраженную иммуномодулирующую эффективность галавита, применение которого сопровождалось повышением концентрации ИФН- α и нормализацией уровня ФНО- α , ИЛ-10, ИЛ-6, что значительно улучшает прогноз и способствует ускорению выздоровления.

Обсуждение

Полученные в ходе исследования данные соответствуют современному подходу к профилактике ОРВИ с применением препаратов, повышающих защитные силы организма, способствующих созданию барьера на пути проникновения вируса, и совпадают с результатами исследований других авторов, указавших на

выраженный эффект иммуномодулятора галавита в профилактике тяжелого течения и в терапии НКИ [13, 21, 24, 25]. Так, С.В. Колесов и соавт. [21], исследуя эффективность препарата в профилактике COVID-19 у медицинских работников, осуществляющих деятельность в «красной зоне» стационара в условиях высокого риска заражения SARS-CoV-2, выявили достоверное снижение частоты развития средних и тяжелых форм заболевания (16,6% против 28,5%).

Включение в комплексную терапию аминокислоты гидрофталазиндиона натрия оказывает эффективное воздействие на иммунные и функциональные механизмы клеточной защиты организма и положительно влияет на течение инфекции с нормализацией функционально-метаболических процессов в макрофагах и опосредованно через СФМ – на иммунологическую реактивность.

Полученные данные о закономерных изменениях клинико-лабораторных показателей, активации врожденного звена иммунитета, нормализации функциональной активности СФМ с устранением дисбаланса в цитокиновом статусе свидетельствуют об эффективности галавита как препарата патогенетического звена для профилактики и терапии НКИ. Особое значение имеют возможности предупреждения прогрессирования легочных осложнений и уменьшения повреждающего действия легочной ткани с возможным ускорением разрешения внутрилегочных инфильтратов на фоне приема галавита, что обнадеживает в вопросе предотвращения пневмофиброза и профилактики постковидных состояний [13, 21–25]. Возможности регуляции неадекватного иммунного ответа, вызванного вирусом SARS-CoV-2, с применением иммуномодуляторов направленного действия требуют дальнейших глубоких исследований как для поиска новых терапевтических возможностей, так и для воздействия на отдаленные последствия перенесенной НКИ.

Заключение

Иммунный ответ у больных COVID-19 характеризуется преимущественно супрессированной направленностью и низкой функциональной активностью механизмов противовирусной иммунной защиты, что не обеспечивает адекватного ответа иммунной системы на инфекционно-воспалительный процесс. Назначение иммуномодулятора аминокислоты гидрофталазиндиона натрия (галавита) в дозе 100 мг в сутки для профилактики и лечения НКИ у больных со среднетяжелым течением представляется рациональным и патогенетически обоснованным.

Литература/References

1. SARS-CoV-2-mediated immune system activation and potential application in immunotherapy. 2021; 22(4): 310–17. doi: 10.1631/jzus
2. Aakriti Gupta, Mahesh V. Madhavan, Kartik Sehgal, Nandini Nair, Shiwani Mahajan, Tejasv S. Sehrawat et al. Extrapulmonary manifestations of COVID-19. *Nature Medicine* 2020; 26(7): 1017–32. <https://doi.org/10.1038/s41591-020-0968-3>
3. Schultze J.L., Aschenbrenner A.C. Covid-19 and the Human Innate Immune System. *Cell*. 2021; 184(7): 1671–92. DOI: 10.1016/j.cell.2021.02.029
4. Гришаева А.А., Понежева Ж.Б., Чанышев М.Д., Алешина Н.И., Мясникова М.А., Ченцов В.Б.

- Макрофагальные белки воспаления как маркеры тяжелого течения COVID-19. Эпидемиол. инфекц. болезни. Актуал. вопр. 2022; 12(1): 35–8. DOI: 10.18565/epidem.2022.12.1.35–8
- Grishaeva A.A., Ponezheva Zh.B., Chanyshev M.D., Aleshina N.I., Myasnikova M.A., Chentsov V.B. [Macrophage proteins of inflammation as markers of severe COVID-19]. *Epidemiology and infectious diseases. Current items* 2022; 12(1): 35–8. (In Russ.). DOI: 10.18565/epidem.2022.12.1.35-8
- Xinling Wang, Wei Xu, Gaowei Hu, Shuai Xia, Zhiping Sun, Zezhong Liu et al. SARS-CoV-2 infects T lymphocytes through its spike protein-mediated membrane fusion. *Cell Host & Microbe* 2020; 28 (3): 455–64e2. DOI: 10.1038/s41423-020-0424-9
 - Mingfeng Liao, Yang Liu, Jing Yuan, Yanling Wen, Gang Xu, Juanjuan Zhao et al. Single-cell landscape of bronchoalveolar immune cells in patients with COVID-19. *Nature Medicine* 2020; 26: 842–4. DOI:10.1038/s41591-020-0901-9
 - Мечников И.И. Лекции о сравнительной патологии воспаления. М., 1954.
Mechnikov I.I. [Lectures on the comparative pathology of inflammation]. Moscow, 1954. (In Russ.).
 - Маянский А.Н. Маянский А.Н. Очерки о нейтрофиле и макрофаге. Новосибирск: Наука, 1983. 256 с.
Mayansky A.N. Mayansky A.N. [Essays on neutrophil and macrophage]. Novosibirsk: Nauka, 1983. 256 p. (In Russ.).
 - Фрейдлин И.С. Ключевая позиция макрофагов в цитокиновой регуляторной сети. *Иммунология* 1995; (3):.44–8
Freidlin I.S. [The key position of macrophages in the cytokine regulatory network. *Immunology* 1995; (3):.44–8. (In Russ.)
 - Абидов М.Т., Нелюбов М.В., Хохлов А.П., Фисенко В.П., Винницкий Л.И., Баштаненко А.Ф. и др. Роль макрофагов в патогенезе токсического синдрома, вызванного введением эндотоксина. Значение фактора некроза опухоли, оксидов азота и цГМФ-синтетазной реакции. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины 2000; S3: 20–1.
Abidov M.T., Nelyubov M.V., Khokhlov A.P. Fisenko V.P., Vinnitskiy L.I., Bashtanenko A.F. et al. [The role of macrophages in the pathogenesis of toxic syndrome caused by the introduction of endotoxin. The significance of tumor necrosis factor, nitrogen oxides and cGMP-synthetase reaction]. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*, 2002: 30. (In Russ.).
 - Черешнев В.А., Гусев Е.И. Иммунология воспаления: роль цитокинов. *Мед иммунология*. 2001; 3(3): 361–8.
Chereshnev V.A., Gusev E.I. *Immunology of inflammation: the role of cytokines. Med. Immunology* 2001; 3(3): 361–8. (In Russ.).
 - Маянский А.Н., Невматуллин А.Л., Маянский Н.А. Проблемы управления фагоцитарными механизмами иммунитета. *Журнал микробиологии* 1995; (3):. 21–6.
Mayansky A. N., Nevmatullin A.L., Mayansky N.A. [Problems of management of phagocytic mechanisms of immunity]. *J. Microbiol.* 1995; (3):. 21–6. (In Russ.).
 - Караулов А.В., Калюжин О.В. Иммунотропные препараты: принципы применения и клиническая эффективность. М., 2007. 144 с.
Karaulov A.V., Kalyuzhin O.V. [Immunotropic drugs: principles of application and clinical efficacy]. Moscow, 2007. 144 p. (In Russ.).
 - Абидов М.Т. Иммуномодулятор галавит: этапы создания и перспективы применения. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины 1999, 127 (приложение 2): 4–9.
Abidov M.T. [Immunomodulator galavit: stages of creation and prospects of application]. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine* 1999; 127 (appendix 2): 4–9. (In Russ.).
 - Cortese M., Lee Ji-Y., Cerikan B., Neufeldt Ch., Oorschot V.M., Köhrer S. et al. Complex Immune Dysregulation in COVID-19 Patients with Severe Respiratory Failure. *Cell Host & Microbe* 2020; 27(6): 992–1000. DOI:10.1016/j.chom.2020.04.009
 - Fauriat C., Long E.O., Ljunggren H.G., Bryceson Y.T. Regulation of human NK-cell cytokine and chemokine production by target cell recognition. *Blood* 2010; 115(11): 2167–76. DOI: 10.1182/blood-2009-08-238469
 - Zhe Xu, Lei Shi, Yijin Wang, Jiyuan Zhang, Lei Huang, Chao Zhang et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *The Lancet. Respiratory medicine* 2020; (8): 420–2. DOI: 10.1016/s2213-2600(20)30076-x
 - Meijuan Zheng, Yong Gao, Gang Wang, Guobin Song, Siyu Liu, Dandan Sun et al. Functional exhaustion of antiviral lymphocytes in COVID-19 patients. *Cellular & Molecular Immunology* 2020; 17: 533–5. <https://doi.org/10.1038/s41423-020-0402-2>
 - Ionescu M.-A. COVID-19 skin lesions are rarely positive at RT-PCR test: the macrophage activation with vascular impact and SARS-CoV-2-induced cytokine storm. *Int. J. Dermatol.* 2022; 61(1): 3–6. doi: 10.1111/ijd.15749.
 - Пашенков М.В., Хаитов М.Р. Иммунный ответ против эпидемических коронавирусов. *Иммунология* 2020; 41(1): 5–18. DOI: <https://doi.org/10.33029/0206-4952-2020-41-1-5-18>
Paschenkov M.V., Khaitov M.R. [Immune response against epidemic coronaviruses]. *Immunology* 2020; 41(1): 5–18. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.33029/0206-4952-2020-41-1-5-18>
 - Колесов С.В., Горбатюк Д.С., Пантелеев А.А., Бернакевич А.И., Уколов К.Ю. Профилактика средних и тяжелых форм COVID-19 аминодигидрофталазиндиона натрия (Галавит) у медицинского персонала «красной зоны». *Иммунология* 2020; 41(6): 527–39. DOI: <https://doi.org/10.33029/0206-4952-2020-41-6-527-539>
Kolesov S.V., Gorbatyuk D.S., Panteleev A.A., Bernakevich A.I., Ukolov K.Yu.. Prevention of moderate and severe forms of COVID-19 with sodium aminodihydrophthalazinedione (Galavit) the medical staff of the «red zone». *Immunology* 2020; 41(6): 527–39. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.33029/0206-4952-2020-41-6-527-539>
 - Латышева Т.В., ЩербакOVA О.А. Новые возможности направленной иммунологической коррекции на примере отечественного иммуномодулятора «Галавит». *Российский аллергологический журнал* 2004; (1): 77–81.
Latysheva T.V., Shcherbakova O.A. [New possibilities of targeted immunological correction on the example of the domestic immunomodulator «Galavit»]. *Russian Allergological Journal* 2004; (1): 77–81. (In Russ.).
 - Временные методические рекомендации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции COVID-19» Министерства здравоохранения РФ. Версия 8 от 03.09.2020. <http://nasci.ru/?id=14570&> [Temporary guidelines «Prevention, diagnosis and treatment of new coronavirus infection COVID-19»]. Ministry of Health of the Russian Federation. Version 8 from 03.09.2020. (In Russ.). <http://nasci.ru/?id=14570&>
 - Сологуб Т.В., Осинцев О.Ю. Иммуномодуляторы в комплексной терапии ОРВИ: возможности применения препарата Галавит. *Российский медицинский журнал* 2013; (3): 144.

Sologub T.V., Osinovets O.Yu. [Immunomodulators in the complex therapy of ARVI: the possibilities of using the drug Galavit]. Russian Medical Journal 2013; (3): 144. (In Russ.).

25. Свистунов А.А., Махнач Г.К., Хоробрых Т.В. Применение иммуномодулирующего препарата аминодигидрофта-лазиндиона натрия для предотвращения прогрессирования пневмонии при COVID-19. Тер. архив 2020; 92(11). DOI: 10.26442/00403660.2020.11.000820
Svistunov A.A., Makhnach G.K., Khorobrykh T.V. The use of the immunomodulatory drug aminodihydrophthalazinedione sodium to prevent the progression of pneumonia in COVID-19. Therapeutic Archive. 2020; 92(11). DOI: 10.26442/00403660.2020.11.000820

Поступила 06.05.2022

Received 06.05.2022

Принята в печать 12.05.2022

Accepted 12.05.2022

Сведения об авторах:

Понежева Жанна Бетовна – д.м.н., заведующая клиническим отделом инфекционной патологии, Центральный НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора, Москва, Россия; doktorim@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-6539-4878>

Гришаева Антонина Алексеевна – младший научный сотрудник клинического отдела инфекционной патологии, Центральный НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора, Москва, Россия; antoninagrishaeva@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-1326-9274>

Бурдакова Елизавета Александровна – аспирант кафедры инфекционных болезней образовательного центра, Центральный НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора; врач-инфекционист ММКЦ «Коммунарка» Департамента здравоохранения города Москвы; Москва, Россия; elisobol@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-6729-677X>

Макашова Вера Васильевна – д.м.н., профессор, ведущий научный сотрудник клинического отдела инфекционной патологии, Центральный НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора, Москва, Россия; veramakashova@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-0982-3527>

Астрина Ольга Семеновна – к.б.н., старший научный сотрудник клинического отдела инфекционной патологии, Центральный НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора, Москва, Россия; o.astrina@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-3820-2586>

Усенко Денис Валериевич – д.м.н., ведущий научный сотрудник клинического отдела инфекционной патологии, Центральный НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора,

заведующий образовательным центром, Москва, Россия; <https://orcid.org/0000-0001-5232-7337>.

Information about the authors:

Zhanna B. Ponezheva, MD, Leading Researcher, Head, Clinical Department of Infectious Diseases, Central Research Institute of Epidemiology, Russian Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Well-Being, Moscow, Russia; doktorim@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-6539-4878>

Antonina A. Grishaeva, Junior Researcher, Clinical Department of Infectious Diseases, Central Research Institute of Epidemiology, Russian Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Well-Being, Moscow, Russia; antoninagrishaeva@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-1326-9274>

Elizaveta A. Burdakova, Postgraduate Student, Department of Infectious Diseases, Education Center, Central Research Institute of Epidemiology, Russian Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Well-Being; Infectiologist, Kommunarka Moscow Multisectoral Clinical Center, Moscow Healthcare Department, Moscow, Russia; elisobol@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-6729-677X>

Professor **Vera V. Makashova**, Senior Researcher, Clinical Department of infectious Diseases, Central Research Institute of Epidemiology, Russian Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Well-Being, Moscow, Russia; veramakashova@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-0982-3527>

Olga S. Astrina, Senior Researcher, Clinical Department of Infectious Pathology, Central Research Institute of Epidemiology, Russian Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Well-Being, Moscow, Russia; o.astrina@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-3820-2586>

Denis V. Usenko, Leading Researcher, Clinical Division of Infectious Disorders, Head of the Educational Center, Central Research Institute of Epidemiology of the Russian Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Well-Being, Moscow, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-5232-7337>

Вклад авторов. Все авторы внесли эквивалентный вклад в подготовку публикации.

Authors contributions. All authors have made an equivalent contribution to the preparation of the publication.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Conflict of interest. The authors declare that there are no possible conflicts of interest.