

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ. 2022

Мордык А.В.¹, Выжлова Е.Н.², Самсонов К.Ю.^{1,3}, Зенкова Л.А.⁴, Птухин А.О.⁵,
Кухлов В.В.⁴, Семененко Т.А.², Шувалов А.Н.², Брагина Г.С.²

ПОВЫШЕНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ ТЕРАПИИ НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ COVID-19 С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ПРЕПАРАТОВ ИНТЕРФЕРОНА АЛЬФА-2В У ВЗРОСЛЫХ

¹ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России, 644099, Омск, Россия

²ФГБУ «Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф. Гамалеи» Минздрава России, 123098, Москва, Россия

³БУЗОО «Медико-санитарная часть № 4», 644039, Омск, Россия

⁴БУЗОО «Городская клиническая больница № 11», 644105, Омск, Россия

⁵БУЗОО «Клинический противотуберкулезный диспансер № 4», 644050, Омск, Россия

С целью оценки клинической эффективности комплексной терапии COVID-19 у взрослых в открытое проспективное наблюдательное исследование были включены 140 пациентов с подтвержденным диагнозом новой коронавирусной инфекции, клиническими симптомами и поражением легких от 25 до 75% (легкая и среднетяжелая форма), госпитализированных в бюджетные учреждения здравоохранения Омской области. Пациенты были равномерно распределены на две группы: в 1-й получали стандартную терапию в соответствии с временными методическими рекомендациями «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)», утвержденными Министерством здравоохранения Российской Федерации, и препараты интерферона альфа-2b (Виферон® суппозитории ректальные 3 000 000 МЕ и Виферон® гель для наружного и местного применения 36 000 МЕ/г); во 2-й — только стандартную терапию. У пациентов 1-й группы элиминация антигена SARS-CoV-2 со слизистой носоглотки наступала на 2 дня раньше по сравнению с пациентами 2-й группы. Также у пациентов, получавших стандартную терапию и препараты интерферона альфа-2b, в среднем на 4,5 дня быстрее наступало улучшение состояния, большинство основных симптомов заболевания купировались к 6-му дню терапии. Отмечено, что у пациентов, получавших комплексную стандартную терапию с включением препаратов интерферона альфа-2b, наблюдался более выраженный регресс повреждений ткани легких, особенно у пациентов с высокой степенью их поражения по данным компьютерной томографии при госпитализации. К концу лечения в 1-й группе доля пациентов с поражениями легочной ткани степени КТ-3 значительно снизилась на 17%, при этом во 2-й группе доля пациентов с КТ-3 увеличилась на 13%. Анализ динамики лабораторных показателей и основных маркеров воспаления в группах терапии также подтверждает положительное влияние включения препаратов интерферона альфа-2b в состав стандартной терапии. Нежелательных явлений, связанных с приемом препаратов интерферона альфа-2b, зарегистрировано не было. Таким образом, у пациентов, получавших стандартную терапию и препараты интерферона альфа-2b, выздоровление происходило в более короткие сроки. В конечном итоге это способствовало более быстрой выписке из стационара и снижению нагрузки на коечный фонд и медицинский персонал. Полученные результаты дают основание рекомендовать включение препаратов интерферона альфа-2b (Виферон® суппозитории ректальные 3 000 000 МЕ и Виферон® гель для наружного и местного применения 36 000 МЕ/г) в стандартные схемы терапии COVID-19 у взрослых пациентов с легкой и среднетяжелой формами заболевания.

Ключевые слова: интерферон альфа-2b; COVID-19; новая коронавирусная инфекция; лечение COVID-19; взрослые.

Для цитирования: Мордык А.В., Выжлова Е.Н., Самсонов К.Ю., Зенкова Л.А., Птухин А.О., Кухлов В.В., Семененко Т.А., Шувалов А.Н., Брагина Г.С. Повышение эффективности терапии новой коронавирусной инфекции COVID-19 с использованием препаратов интерферона альфа-2b у взрослых. *Клиническая медицина*. 2022;100(6):292–299.

DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2022-100-6-292-299>

Для корреспонденции: Мордык Анна Владимировна — e-mail: amordik@mail.ru

Mordyk A.V.¹, Vyzhlova E.N.², Samsonov K.Yu.^{1,3}, Zenkova L.A.⁴, Ptukhin A.O.⁵, Kukhlov V.V.⁴,
Semenenko T.A.², Shuvalov A.N.², Bragina G.S.²

ENHANCEMENT THE EFFECTIVENESS OF THERAPY OF THE NEW COVID-19 CORONAVIRUS INFECTION USING INTERFERON ALPHA-2B IN ADULTS

¹Omsk State Medical University of the Ministry of Health of the Russia, 644099, Omsk, Russia

²The National Research Center for Epidemiology and Microbiology named after academician N.F. Gamaleya of the Ministry of Health of the Russia, 123098, Moscow, Russia

³Medical and Sanitary Unit № 4, 644039, Omsk, Russia

⁴City Clinical Hospital № 11, 644105, Omsk, Russia

⁵Clinical Tuberculosis Dispensary № 4, 644050, Omsk, Russia

In order to assess the clinical effectiveness of COVID-19 complex therapy in adults, 140 patients with a confirmed diagnosis of a new coronavirus infection, clinical symptoms and lung damage from 25 to 75% (mild and moderate form) hospitalized in budgetary healthcare institutions of the Omsk region were included in an open prospective observational study. Patients were evenly divided into two groups: 1 — received standard therapy in accordance with the Temporary Guidelines "Prevention, diagnosis and treatment of new coronavirus infection (COVID-19)" approved by the Ministry of Health of the Russian Federation and interferon alpha-2b preparations (Viferon® rectal suppositories 3,000,000 IU and Viferon® gel for external and topical use of 36,000 IU/g); 2 — received only standard therapy. In group 1 patients, elimination of the SARS-CoV-2 antigen from the nasopharyngeal mucosa occurred 2 days earlier than in group 2 patients. Also, patients receiving standard therapy and interferon alpha-2b preparations improved on average 4.5 days earlier, most of the main symptoms of the disease were

stopped by the 6th day of therapy. It was noted that in patients receiving complex standard therapy with adding of interferon alpha-2b preparations, a more pronounced regression of lung tissue damage was observed, especially in patients with a high degree of their lesion according to CT data before hospitalization. By the end of treatment in group 1, the proportion of patients with lung tissue lesions of grade CT-3 significantly decreased by 17%, while in group 2, the proportion of patients with CT-3 increased by 13%. Analysis of the dynamics of laboratory parameters and the main markers of inflammation in the therapy groups also confirms the positive effect of the inclusion of interferon alpha-2b drugs in the standard therapy. No adverse events associated with the use of interferon alpha-2b preparations were registered. Thus, in patients receiving standard therapy and interferon alpha-2b preparations, recovery occurred in a shorter time. In the end, this contributed to a faster discharge from the hospital and a reduction in the burden on the bed fund and medical staff. The results obtained give grounds to recommend the inclusion of interferon alpha-2b preparations (Viferon® rectal suppositories 3,000,000 IU and Viferon® gel for external and topical use 36,000 IU/g) in standard COVID-19 therapy regimens in adult patients with mild and moderate forms of the disease.

Key words: *interferon alpha-2b; COVID-19; new coronavirus infection; treatment of COVID-19; adults.*

For citation: Mordyk A.V., Vyzhlova E.N., Samsonov K.Yu., Zenkova L.A., Ptukhin A.O., Kukhlov V.V., Semenenko T.A., Shuvalov A.N., Bragina G.S. Enhancement of the effectiveness of therapy of the new COVID-19 coronavirus infection using interferon alpha-2b in adults. *Klinicheskaya meditsina*. 2022;100(6):292–299. DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2022-100-6-292-299>

For correspondence: Mordyk Anna Vladimirovna — e-mail: amordik@mail.ru

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interests.

Acknowledgments. The study had no sponsorship.

Received 04.05.2022

Несмотря на разработку новых схем стандартной терапии коронавирусной инфекции COVID-19, представляет интерес поиск дополнительных возможностей повышения эффективности проводимой терапии. Первоначально в условиях напряженной эпидемической ситуации в качестве средств профилактики и лечения COVID-19 рассматривались и апробировались различные лекарственные препараты, принадлежащие к широкому спектру фармакологических групп. Однако в последующем, при получении большего количества данных, ранее рекомендуемые препараты не получали подтверждения своей эффективности, кроме того, довольно часто терапия была небезопасна [1].

Так, например, показательной была ситуация с рекомендациями противомаларийных препаратов для профилактики и лечения инфекции COVID-19. В разгар пандемии в мае 2020 г. исследователи из США проанализировали данные об эффективности терапии 96 тыс. человек, госпитализированных с подтвержденным диагнозом COVID-19: 14 888 пациентов получали терапию с противомаларийными препаратами хлорохин и гидроксихлорохин в сочетании с макролидным антибактериальным препаратом (азитромицином или кларитромицином), 81 144 больных вошли в контрольную группу, не получавшую эти препараты. Установлено, что среди пациентов, которым проводили лечение противомаларийными препаратами, был зафиксирован более высокий уровень смертности, чем в контрольной группе [2].

Не меньшие надежды возлагали на использование комбинации лопинавира/ритонавира — препаратов, входящих в состав схем высокоактивной антиретровирусной терапии. Их выбор основывался на предположении, что лопинавир будет угнетать основную протеиназу SARS-CoV-2, а ритонавир — служить ингибитором цитохрома P450. Однако результаты рандомизированных плацебо-контролируемых исследований, проведенных в разных странах мира, показали, что данная лекарственная ком-

бинация не является эффективной в группе госпитализированных пациентов с COVID-19 [3].

По мнению специалистов, одним из подходов к терапии COVID-19 может быть использование препаратов интерферона альфа-2b, которые обладают иммуномодулирующей, противовирусной и антипролиферативной активностью и довольно давно используются в клинической практике. Результаты клинических исследований по оценке эффективности использования интерферона альфа-2b при введении через небулайзер ингаляционно, а также подкожно и внутримышечно в комплексной терапии COVID-19 продемонстрировали сокращение сроков клинических проявлений инфекции и снижение риска развития тяжелых форм заболевания [4–7].

В Российской Федерации зарегистрированы и с успехом применяются различные лекарственные формы интерферона альфа-2b: суппозитории ректальные, мазь и гель для наружного и местного применения, капли, назальные спреи [8]. Во временных методических рекомендациях по профилактике, диагностике и лечению новой коронавирусной инфекции (COVID-19) [9] рекомендовано местное применение интерферона альфа-2b в составе комплексной терапии. У отдельных категорий больных (пациенты с диабетом, беременные женщины) методическими рекомендациями разрешены для терапии COVID-19 только препараты интерферона альфа-2b [9].

В литературе имеются данные о высокой эффективности препарата интерферона альфа-2b в лекарственной форме суппозитории ректальные и гель для наружного и местного применения (Виферон®) у детей и взрослых с острыми респираторными вирусными инфекциями, имеются отдельные сообщения об эффективности препарата Виферон® в составе комплексной терапии инфекции COVID-19 [10–12]. В состав препарата Виферон® кроме интерферона альфа-2b входят высокоактивные антиоксиданты альфа-токоферола ацетат, аскорбиновая кислота и аскорбат натрия в терапевтически эффектив-

ных концентрациях, что позволяет оказывать нормализующее действие на процессы перекисного окисления липидов мембран клеток за счет увеличения антиоксидентной активности сыворотки крови [10–11]. Кроме лекарственной формы суппозитории ректальные в Российской Федерации зарегистрирован Виферон® гель для наружного и местного применения (интерферон альфа-2b) 36 000 МЕ/г. Оценка эффективности совместного использования двух лекарственных форм интерферона альфа-2b на фоне стандартной терапии инфекции COVID-19 у взрослых представляет большой интерес.

Цель исследования: оценка клинической эффективности комплексной терапии COVID-19 у взрослых пациентов препаратами интерферона альфа-2b на фоне стандартной терапии.

Материал и методы

Дизайн исследования. Открытое проспективное наблюдательное исследование проведено на базе бюджетных учреждений здравоохранения Омской области (Российская Федерация). Исследование проводилось в соответствии с руководящими принципами Хельсинкской декларации ICH Harmonized Tripartite Guideline for GCP и принципами надлежащей клинической практики и было одобрено Локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России. 140 пациентов обоего пола равномерно распределялись на две группы методом конвертов. Пациенты в 1-й группе получали стандартное лечение в соответствии с утвержденными рекомендациями Минздрава Российской Федерации и дополнительно — препараты интерферона альфа-2b: Виферон® суппозитории ректальные 3 000 000 МЕ (интерферон альфа-2b), регистрационное удостоверение Р N000017/01 выдано Минздравом Российской Федерации 06.10.2010 г., и Виферон® гель для наружного и местного применения (интерферон альфа-2b) 36 000 МЕ/г, регистрационное удостоверение Р N001142/02 выдано Минздравом Российской Федерации 13.04.2010 г. Пациенты 2-й группы получали аналогичную стандартную терапию согласно рекомендациям Минздрава Российской Федерации.

Все препараты стандартной терапии и препараты интерферона альфа-2b предоставлялись лечебным учреждениям за счет средств федерального бюджета.

Критерии включения: взрослые пациенты в возрасте от 18 до 65 лет с клинически и лабораторно подтвержденным диагнозом «новая коронавирусная инфекция (COVID-19), легкая и среднетяжелая формы заболевания». Диагноз устанавливали на основании совокупности клинико-эпидемиологических данных; клинических проявлений острой респираторной инфекции (кашель, одышка, ощущение заложенности в грудной клетке, боль в горле, заложенность носа или умеренная ринорея), нарушения или потери обоняния (гипосмия или anosmia), потери вкуса (дисгевзия), головной или мышечной боли, рвоты, диареи, кожной сыпи, температуры тела выше 38 °С, частоты дыхательных движений выше 22 в 1 мин, одышки при физических нагрузках;

результатов лабораторного и инструментального обследований (положительный результат исследования на наличие РНК SARS-CoV-2, изменения при компьютерной томографии грудной клетки (КТГК), типичные для вирусного поражения, объем поражения до 75% от объема легких, насыщение крови кислородом $SpO_2 < 95\%$).

Критерии не включения: аллергические реакции в анамнезе к препаратам стандартной терапии или к препаратам интерферона альфа-2b. Положительный результат тестирования на ВИЧ, сифилис, гепатит В и/или С или носительство ВИЧ-инфекции, сифилиса, гепатита В, С в анамнезе. Наличие сопутствующего заболевания, необходимость лечения которого может оказывать влияние на оценку результатов исследования (например, atopического дерматита среднетяжелой и тяжелой формы, хронических заболеваний печени и почек, выраженных нарушений функции щитовидной железы и других заболеваний эндокринной системы (сахарный диабет в стадии декомпенсации), тяжелых заболеваний системы кроветворения, эпилепсии и других заболеваний ЦНС, психической патологии или подозрения на ее наличие), алкогольной или наркотической зависимости, беременности или периода грудного вскармливания, планируемой беременности.

Терапия. Пациенты 1-й группы получали стандартную терапию согласно рекомендациям Министерства здравоохранения Российской Федерации: фавипиравир для пациентов с массой тела менее 75 кг по 1600 мг 2 раза в сутки и далее по 600 мг 2 раза в сутки со 2-го по 10-й день терапии. Для пациентов с массой тела более 75 кг — по 1800 мг 2 раза в сутки в 1-й день, далее по 800 мг 2 раза в сутки со 2-го по 10-й день. В качестве препарата упреждающей противовоспалительной терапии пациенты получали тоцилизумаб 400 мг внутривенно капельно однократно или метилпреднизолон 0,5 мг/кг 2 раза в сутки. Антиромботические препараты — нефракционированный гепарин 5000 ЕД 2–3 раза в сутки или эноксапарин натрия подкожно 40 мг 1 раз в сутки. Дополнительно по показаниям назначали антибактериальную терапию. Стандартная терапия также включала при необходимости ингаляции кислорода, жаропонижающие и обезболивающие средства. Дополнительно пациенты группы 1 получали препараты рекомбинантного интерферона альфа-2b по схеме: Виферон® суппозитории ректальные 3 000 000 МЕ по 1 суппозиторию 3 раза в сутки через 8 ч ректально в течение 14 дней, Виферон® гель для наружного и местного применения 36 000 МЕ/г наносили в виде полоски длиной не более 0,5 см (4000 МЕ) на поверхность слизистой оболочки носовых ходов и небных миндалин 5 раз в сутки в течение 14 дней. Пациенты 2-й группы получали только стандартную терапию.

Показатели эффективности. Эффективность лечения оценивали по времени вирусного клиренса, динамике клинических проявлений заболевания и времени до наступления клинического улучшения, улучшению показателей КТГК после проведенного лечения (14–15-й день наблюдения) и положительной динамике лабораторных показателей: иммуноглобулина класса М (IgM) к SARS-CoV-2, иммуноглобулина класса G (IgG)

к SARS-CoV-2, интерлейкина-6 (ИЛ-6), ферритина, D-димера, С-реактивного белка (СРБ).

Показатели безопасности. Оценка безопасности терапии проводилась на основе анализа частоты развития нежелательных явлений (НЯ) у пациентов в группах терапии, степени выраженности НЯ, причинно-следственной связи между развившимся НЯ и приемом препаратов.

Статистический анализ данных. Для непрерывных переменных с нормальным типом распределения вычисляли описательные статистики: выборочное среднее (М), 95% доверительный интервал среднего, стандартное отклонение (SD), стандартную ошибку среднего (SE). Непрерывные переменные с ненормальным типом распределения определяли с помощью описательных статистик: вычисляли медиану, нижний и верхний квартили (Q1 и Q3), межквартильный размах. Для категориальных переменных вычисляли частоты. Характеристики пациентов в группах терапии сравнивались с использованием теста χ^2 или точного теста Фишера для категориальных данных, а также теста Вилкоксона с ранговой суммой или *t*-теста Стьюдента для непрерывных данных. Для сравнения времени наступления событий в случае независимых переменных с цензурированными наблюдениями использовали логранговый критерий, в случае переменных без цензурированных наблюдений — F-критерий Кокса. Независимые номинальные переменные сравнивали с помощью критерия χ^2 Пирсона (с поправкой Йетса при необходимости), зависимые — с помощью критерия χ^2 Мак-Немара. Независимые непрерывные переменные анализировали с помощью *U*-критерия Манна-Уитни или критерия Краскела-Уоллиса с поправкой на множественность сравнений, зависимые — с помощью критерия Фридмана с поправкой на множественность сравнений [13–14].

Статистический анализ данных проводился с использованием языка статистического программирования R в варианте сборки от Microsoft R Application Network (R версии 3.3.2 (2016-10-31)). Для программирования использовалась среда разработки RStudio версии 1.0.136 [11, 12].

Результаты

Пациенты и исходный анализ данных. В исследование были включены 140 пациентов с клинически, лабо-

раторно и инструментально подтвержденным диагнозом «новая коронавирусная инфекция (COVID-19)».

В 1-ю группу были включены 32 (45,7%) мужчины и 38 (54,3%) женщин, средний возраст $52,31 \pm 1,203$ года; во 2-ю группу — 38 (54,3%) мужчин и 32 (45,7%) женщины ($\chi^2 = 1,029$; $p = 0,311$), средний возраст $49,49 \pm 1,214$ года ($t = 1,65$; $p = 0,101$). С точки зрения эпидемиологического анамнеза контакт с больным инфекцией COVID-19 установлен у 18 (25,7%) больных в 1-й группе и у 15 (21,4%) во 2-й группе ($\chi^2 = 0,357$; $p = 0,551$). Частота и характер сопутствующей патологии в соответствии с точным тестом Фишера были сопоставимы: в 1-й группе сопутствующую патологию отмечали у 43 пациентов (61,4%), во 2-й группе — у 36 (51,4%) ($p = 0,306$). Чаще всего у пациентов наблюдали артериальную гипертензию ($p = 0,147$), ишемическую болезнь сердца ($p = 0,170$), сахарный диабет 2-го типа ($p = 1,000$), а также единичные случаи хронической обструктивной болезни легких, бронхиальной астмы. Отягощенный аллергический анамнез в 1-й группе отмечали 5 человек, во 2-й группе — 4 человека ($p = 0,999$, точный тест Фишера). Описание основных симптомов заболевания у пациентов в группах терапии приведено в табл. 1.

Как видно из представленных в табл. 1 данных, группы пациентов были сопоставимы по основным проявлениям COVID-19. Наиболее распространенными симптомами были слабость и кашель. Пациенты в группах терапии значимо различались только по наличию нарушений вкуса: в 1-й группе данный симптом был значимо менее выражен, чем во 2-й, но, по нашему мнению, данный факт не влиял на качество проводимой оценки эффективности и безопасности. В табл. 2 приведены сведения по выявленным на момент госпитализации поражениям легких при проведении КТГК. Группы были однородны.

Таким образом, в обеих группах на момент включения в исследование не установлено статистически значимых различий: пациенты в группах наблюдения были сопоставимы по полу, возрасту, характеру сопутствующей патологии и большинству клинических симптомов заболевания COVID-19.

Анализ эффективности. При сравнении динамики элиминации SARS-CoV-2 в образцах из носоглотки (по

Таблица 1

Перечень основных симптомов заболевания у пациентов на момент госпитализации

Симптомы	1-я группа, $n = 70$ абс. (%)	2-я группа, $n = 70$ абс. (%)	p	Используемый тест
Боль в горле	5 (7,1)	4 (5,7)	1,000	Fisher
Нарушения вкуса	11 (15,7)	22 (31,4)	0,046	Chi
Нарушения обоняния	33 (47,1)	35 (50,0)	0,866	Chi
Заложенность носа	18 (25,7)	18 (25,7)	1,000	Chi
Головная боль	26 (37,1)	36 (51,4)	0,126	Chi
Слабость	70 (100,0)	70 (100,0)	1,000	Chi
Ринит	23 (32,9)	21 (30,0)	0,856	Chi
Слабый кашель	28 (40,0)	38 (54,3)	0,128	Chi
Сильный сухой кашель	36 (51,4)	31 (44,3)	0,499	Chi

Таблица 2

Данные по поражению легких у пациентов на момент госпитализации по данным КТГК

Переменная	1-я группа, n = 70 абс. (%)	2-я группа, n = 70 абс. (%)	p	Используемый тест
КТ-1 (поражение 1–25%)	16 (22,8)	25 (35,7)	0,063	χ^2
КТ-2 (поражение 26–50%)	41 (58,6)	38 (54,3)		
КТ-3 (поражение 51–75%)	13 (18,6)	7 (10,0)		

результатам ПЦР) в 1-й группе медиана времени сохранения РНК вируса в образцах из носоглотки была статистически значимо на 2 дня короче, чем во 2-й ($p < 0,00001$; логранговый критерий).

Согласно данным, представленным на рис. 1, у пациентов в 1-й группе обратное развитие основных клинических симптомов заболевания происходило быстрее, чем во 2-й группе. Результаты дисперсионного анализа подтверждают положительное влияние включения интерферона альфа-2b в стандартную терапию, приводящее к уменьшению выраженности и длительности основных клинических симптомов COVID-19. Так, например, длительность *нарушения обоняния* у пациентов в 1-й группе была на 10 дней меньше, чем во 2-й ($p < 0,00001$; логранговый критерий), *заложенности носа* — на 1,5 дня короче ($p = 0,0047$; F-критерий Кокса), *ринита* — на 2 дня ($p = 0,00001$; F-критерий Кокса). Продолжительность симптомов интоксикации: *головной боли* — на 1 день короче ($p = 0,0026$; F-критерий Кокса), *миалгии* — на 2 дня ($p = 0,0007$; критерий Гехана–Вилкоксона), *слабости* — на 7 дней ($p < 0,00001$; логранговый критерий). Длительность респираторных симптомов в 1-й группе была также статистически значимо меньше, чем во 2-й: продолжительность *одышки* — на 3 дня ($p = 0,00007$; логранговый критерий), *слабого кашля* — на 5 дней ($p < 0,00001$; логранговый критерий), *сильного сухого кашля* — на 1 день ($p < 0,0031$; логранговый критерий), *боли в горле* — на 1 день ($p = 0,93$; U-критерий Манна–Уитни). Продолжительность *нарушения вкуса* в 1-й группе была на 6 дней короче ($p = 0,13$; логранговый критерий), чем во 2-й.

При оценке времени до наступления клинического улучшения получены данные, подтверждающие положительное влияние включения препаратов интерферона альфа-2b в стандартную терапию COVID-19. Медиана времени до наступления клинического улучшения в 1-й группе была на 6 дней меньше ($p < 0,00001$; логранговый критерий), чем во 2-й (рис. 2а).

При анализе кумулятивной доли больных в группах терапии также подтверждено положительное влияние включения препаратов интерферона альфа-2b в состав стандартной терапии на течение COVID-19. Как видно на рис. 2б, в 1-й группе у пациентов, получавших стандартную терапию и препараты интерферона альфа-2b, кумулятивная доля больных начиная от 4-го дня наблюдения была значимо ниже, чем во 2-й группе, получавшей только стандартную терапию. К 10-му дню наблюдения в 1-й группе у большинства больных отмечали остаточные симптомы заболевания, общая доля

пациентов с симптомами заболевания составила 0,1 (7 из 70 пациентов, 10%), в то время как во 2-й группе выраженность симптомов COVID-19 была еще на высоком уровне: доля пациентов с симптомами составила 0,8 (56 из 70 пациентов, 80%).

При сравнении результатов КТГК, проведенных до начала лечения, доли пациентов с поражениями легких разной степени тяжести между группами не отличались ($p = 0,063$; критерий χ^2 Пирсона, табл. 2). К 15-му дню наблюдения положительная динамика изменений в легочной ткани по результатам КТГК отмечена у 72,8% пациентов в 1-й группе и у 64,7% во 2-й ($p = 0,302$). Статистически значимых различий в группах терапии в динамике изменений в легочной ткани для случаев с поражением 1–25% (КТ-1) и 26–50% (КТ-2) в группах наблюдения не выявлено. Однако к концу лечения в 1-й группе у пациентов, получавших стандартную терапию и препараты интерферона альфа-2b, доля пациентов с по-

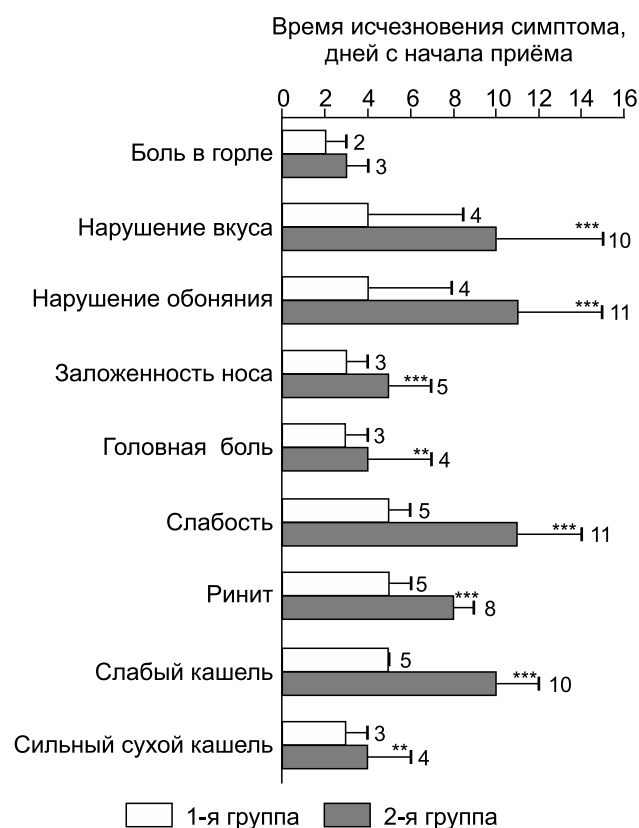


Рис. 1. Сравнительная длительность клинических симптомов заболевания (дни) у пациентов двух групп в процессе лечения:

*** $p < 0,01$; ** $p < 0,001$ по сравнению с 1-й группой

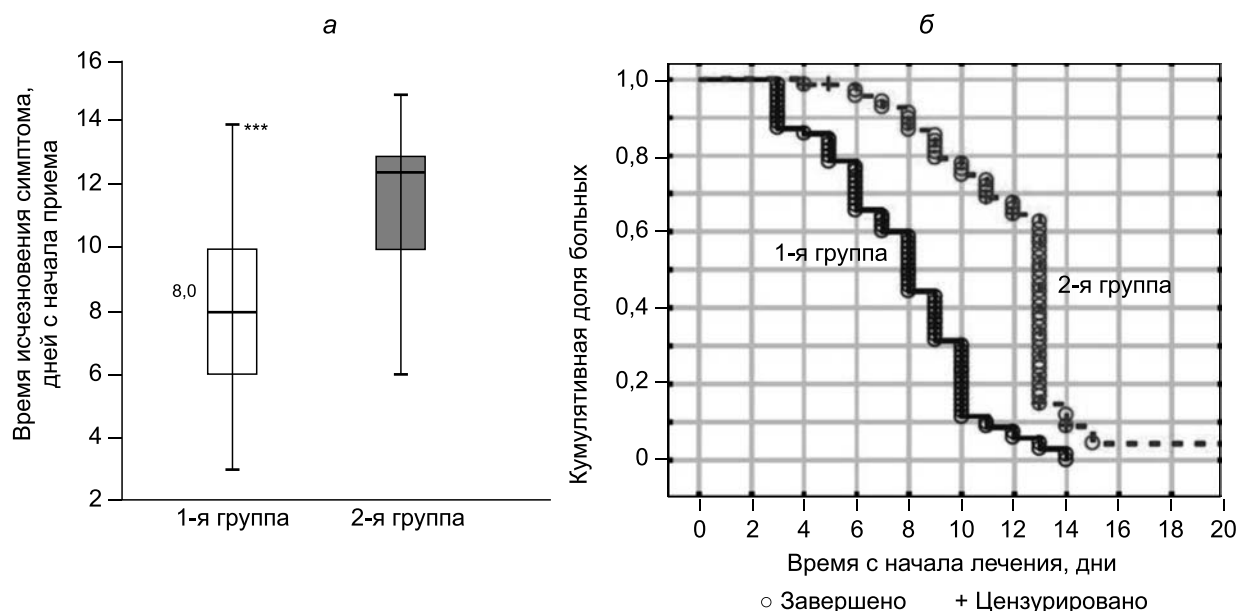


Рис.2. Сроки исчезновения клинических симптомов заболевания (дни) с оценкой кумулятивной доли больных в группах терапии:
а — время до исчезновения симптомов в зависимости от проводимой терапии (на диаграмме представлены медиана, межквартильный размах и диапазон без выбросов); б — кривая Каплана–Мейера с оценкой кумулятивной доли больных в группах терапии

поражениями легочной ткани до 51–75% (КТ-3) снизилась на 17%, у 2,8% пациентов поражения легких повторно не были диагностированы. Во 2-й группе доля пациентов с поражением легочной ткани 51–75% (КТ-3) увеличилась на 13%. Отличия между группами статистически значимы ($p = 0,0012$; критерий χ^2 Пирсона).

При оценке динамики лабораторных показателей показано, что включение препаратов интерферона альфа-2b в схему лечения COVID-19 на фоне стандартной терапии способствовало более значимому снижению концентрации основных маркеров воспаления. Полученные данные представлены в табл. 3.

В течение всего периода наблюдения нежелательных лекарственных реакций, связанных с приемом препаратов интерферона альфа-2b, зарегистрировано не было.

Полученные данные демонстрируют высокую эффективность лечения инфекции COVID-19 у взрослых пациентов с включением препаратов интерферона альфа-2b в стандартную терапию по сравнению только со стандартной терапией. Отмечено, что препараты интерферона альфа-2b возможно сочетать со всеми лекарственными препаратами, входящими в перечень рекомендуемых для терапии COVID-19.

Обсуждение

Элиминация вируса SARS-CoV-2 у пациентов с COVID-19 наступала на 2 дня раньше в 1-й группе по сравнению с пациентами во 2-й группе, получавшими только стандартную терапию. В ходе проведенного исследования установлено, что в 1-й группе у больных,

Таблица 3

Динамика лабораторных показателей у пациентов в процессе наблюдения в зависимости от проводимой терапии

Показатели	1-я группа, $n = 70$	2-я группа, $n = 70$	t	p
IgM, ЕД/мл, до лечения	$6,06 \pm 0,81$	$4,25 \pm 0,67$	1,72	0,087
IgM, ЕД/мл, после лечения	$2,98 \pm 0,29$	$10,54 \pm 1,02$	7,13	$< 0,0001$
IgG, ЕД/мл, до лечения	$3,00 \pm 0,32$	$2,42 \pm 0,30$	1,32	0,188
IgG, ЕД/мл, после лечения	$8,07 \pm 0,66$	$5,16 \pm 0,28$	4,06	0,00008
ИЛ-6, пг/мл, до лечения	$25,17 \pm 2,17$	$26,33 \pm 4,53$	0,23	0,817
ИЛ-6, пг/мл, после лечения	$6,47 \pm 0,72$	$18,88 \pm 7,49$	1,64	0,104
Ферритин, мкг/л, до лечения	$457,53 \pm 57,47$	$572,2 \pm 63,75$	1,34	0,184
Ферритин, мкг/л, после лечения	$407,4 \pm 42,5$	$564,05 \pm 58,41$	2,17	0,031
СРБ, г/л, до лечения	$44,9 \pm 3,06$	$58,45 \pm 5,13$	2,28	0,024
СРБ, г/л, после лечения	$6,09 \pm 0,53$	$28,53 \pm 3,63$	6,12	$< 0,0001$
D-димер, нг/мл, до лечения	$521,15 \pm 122,87$	$408,99 \pm 106,58$	0,69	0,491
D-димер, нг/мл, во время лечения	$383,49 \pm 37,83$	$468,97 \pm 98,16$	0,81	0,417
D-димер, нг/мл, после лечения	$230,29 \pm 17,89$	$432,02 \pm 68,18$	2,86	0,005

получавших стандартную терапию коронавирусной инфекции и препараты интерферона альфа-2b (Виферон® суппозитории ректальные 3 000 000 МЕ и Виферон® гель для наружного и местного применения 36 000 МЕ/г), статистически значимо быстрее снижалась интенсивность основных клинических симптомов заболевания. Отмечено, что у пациентов, получавших комплексное лечение, наблюдалась более выраженная динамика регресса повреждений легких, характерных для вирусной инфекции при исследовании ткани легких методом компьютерной томографии. Особенно положительный эффект комплексной стандартной терапии с включением препаратов интерферона альфа-2b наблюдали у пациентов с высокой степенью поражения ткани легких по данным КТГК при госпитализации. К концу лечения в 1-й группе доля пациентов с поражениями легочной ткани до 51–75% (КТ-3) снизилась на 17%, у 2,8% пациентов поражения легких повторно не были диагностированы. Во 2-й группе доля пациентов с поражением легочной ткани 51–75% (КТ-3) увеличилась на 13%. Анализ динамики лабораторных показателей в группах терапии также подтверждает положительное влияние включения препаратов интерферона альфа-2b в состав стандартной терапии. У пациентов, получавших комплексное лечение интерфероном альфа-2b и стандартную терапию, наблюдали статистически значимо более выраженную тенденцию к снижению основных маркеров воспаления.

Заключение

Таким образом, представляется перспективным использование препаратов интерферона альфа-2b совместно с рекомендованной стандартной терапией новой коронавирусной инфекцией COVID-19 у взрослых пациентов. У пациентов, получавших стандартную терапию новой коронавирусной инфекции и препараты интерферона альфа-2b, наблюдалась более быстрая элиминация антигена вируса SARS-CoV-2 в мазках из носоглотки, быстрее купировались основные клинические симптомы заболевания, выздоровление пациентов происходило в более короткие сроки, что в конечном итоге способствовало более быстрой выписке пациентов из стационара и снижению нагрузки на коечный фонд и медицинский персонал. Полученные результаты дают возможность рекомендовать включение препаратов интерферона альфа-2b (Виферон® суппозитории ректальные 3 000 000 МЕ и Виферон® гель для наружного и местного применения 36 000 МЕ/г) в стандартные схемы терапии COVID-19 у взрослых пациентов с легкой и среднетяжелой формой заболевания.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Благодарность. Выражаем благодарность заместителям главных врачей по лечебной работе учреждений здравоохранения Омской области: БУЗОО «Городская клиническая больница № 11» А.С. Никитину и БУЗОО «Медико-санитарная часть № 4» А.С. Возлюбленному за содействие в проведении исследования.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Lu C.C., Chen M.Y., Lee W.S., Chang Y.L. Potential therapeutic agents against COVID-19: What we know so far. *J. Chin. Med. Assoc.* 2020;83(6):534–536. DOI: 10.1097/JCMA.0000000000000318
2. Mehra M.R., Desai S.S., Ruschitzka F. Patel RETRACTED: Hydroxychloroquine or chloroquine with or without a macrolide for treatment of COVID-19: a multinational registry analysis. *Lancet.* 2020;22:S0140–6736(20)31180–6. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)31180-6
3. Cao B., Wang Y., Wen D., Liu W., Wang J., Fan G. et al. A trial of lopinavir-ritonavir in adults hospitalized with severe COVID-19. *N. Engl. J. Med.* 2020; 382:1787–99.32187464. DOI:10.1056/NEJMoa2001282
4. Mary A., Hénaut L., Macq P.Y., Badoux L., Cappe A., Porée T. et al. Rationale for COVID-19 Treatment by Nebulized Interferon-β-1b-Literature Review and Personal Preliminary Experience. *Front Pharmacol.* 2020;11:592543. DOI: 10.3389/fphar.2020.592543
5. Pereda R., González D., Rivero H.B., Rivero J.C., Pérez A., Lopez L.D.R. 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
6. Zhou Q., Chen V., Shannon C.P., Wei X.S., Xiang X., Wang X. et al. Interferon-α2b Treatment for COVID-19. *Front Immunol.* 2020;11:1061. DOI: 10.3389/fimmu.2020.01061
7. Busnadiego I., Fernbach S., Pohl M.O., Karakus U., Huber M., Trkola A. et al. Antiviral Activity of Type I, II, and III Interferons Counterbalances ACE2 Inducibility and Restricts SARS-CoV-2. *mBio.* 2020;11(5):e01928–20. DOI: 10.1128/mBio.01928-20
8. Государственный реестр лекарственных средств Российской Федерации. [State Register of Medicines of the Russian Federation. (In Russian)]. [Electronic resource]. URL: <https://grls.rosminzdrav.ru/Default.aspx>
9. Временные клинические рекомендации. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 9 (26.10.2020): М. [Temporary clinical recommendations. Prevention, diagnosis and treatment of new coronavirus infection (COVID-19). Version 9 (10/26/2020): M. (In Russian)].
10. Бочарова И.И., Зароченцева Н.В., Аксенов А.Н., Малиновская В.В., Выжлова Е.Н., Семененко Т.А., Суворов А.Ю. Профилактика ОРВИ у новорожденных детей и их матерей в условиях пандемии новой коронавирусной инфекции. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии.* 2021;20(2):66–74. [Bocharova I.I., Zarochentseva N.V., Aksenov A.N., Malinovskaya V.V., Vyzhlova E.N., Semenenko T.A., Suvorov A.Yu. Prevention of acute respiratory viral infections in newborns and their mothers in a pandemic of a new coronavirus infection. *Voprosy ginekologii, akusherstva i perinatologii.* 2021;20(2):66–74. (In Russian)]. DOI: 10.20953/1726-1678-2021-2-66-74
11. Тимченко В.Н., Суховецкая В.Ф., Чернова Т.М., Баракина Е.В., Починяева Л.М., Малиновская В.В., Семененко Т.А., Шувалов А.Н. Роль ранней этиологической расшифровки острых респираторных вирусных инфекций в выборе противовирусной терапии у детей в условиях стационара. *Педиатрия им. Г.Н. Сперанского.* 2020;99(1):15–22. [Timchenko V.N., Sukhovetskaya V.F., Chernova T.M., Barakina E.V., Pochinyaeva 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. *Pediatrya. Zhurnal im. G.N. Speranskogo.* 2020;99(1):15–22. (In Russian)]. DOI: 10.24110/0031-403X-2020-99-1-100-106
12. Малиновская В.В., Семененко Т.А., Коржов И.В. Местные формы препарата интерферона альфа-2b с антиоксидантами в профилактике острых респираторных инфекций в организованных воинских коллективах в условиях пандемии COVID-19. *Морская медицина.* 2020;6(3):60–66. [Malinovskaya V.V., Semenenko T.A., Korzhov I.V. Local forms of the drug interferon alpha-2b with antioxidants in the prevention of acute respiratory infections in organized military collectives in the conditions of the COVID-19 pandemic. *Morskaya medicina.* 2020;6(3):60–66. (In Russian)]. DOI: 10.22328/2413-5747-2020-6-3-60-66
13. MacFarland, Thomas W., Yates, Jan M. Using R for Biostatistics. Springer International Publishing, 2021. DOI: 10.1007/978-3-030-62404-0
14. Lepš J., Šmilauer P. Biostatistics with R: An Introductory Guide for Field Biologists. Cambridge: Cambridge University Press, 2020. DOI: 10.1017/9781108616041

Информация об авторах

Мордык Анна Владимировна (Mordyk Anna V.) — д-р мед. наук, профессор, заведующая кафедрой фтизиатрии, фтизиохирургии и инфекционных болезней ФГБОУ ВО ОмГМУ, ORCID ID: 0000-0001-6196-7256

Выжлова Евгения Николаевна (Vyzhlova Evgeniya N.) — канд. биол. наук, научный сотрудник лаборатории онтогенеза и коррекции системы интерферона ФГБУ «Национального исследовательского центра эпидемиологии и микробиологии им. академика Н.Ф. Гамалеи», ORCID ID: 0000-0003-3054-8694

Самсонов Кирилл Юрьевич (Samsonov Kirill Yu.) — врач-терапевт БУЗОО «Медико-санитарная часть №4», ассистент кафедры фтизиатрии, фтизиохирургии и инфекционных болезней ФГБОУ ВО ОмГМУ

Зенкова Людмила Алексеевна (Zenkova Lyudmila A.) — заведующая отделением пульмонологии БУЗОО «Городская клиническая больница № 11»

Птухин Александр Олегович (Ptukhin Alexander O.) — врач БУЗОО «Клинический противотуберкулезный диспансер № 4», ORCID ID: 0000-0002-2830-161X

Кухлов Владислав Валерьевич (Kukhlov Vladislav V.) — врач БУЗОО «Городская клиническая больница № 11», ORCID ID: 0000-0002-5673-7760

Семененко Татьяна Анатольевна (Semenenko Tatiana A.) — д-р мед. наук, профессор, академик РАЕН, руководитель отдела эпидемиологии ФГБУ «Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии им. академика Н.Ф. Гамалеи», ORCID ID: 0000-0002-6686-9011

Шувалов Александр Николаевич (Shuvalov Alexander N.) — канд. мед. наук, научный сотрудник лаборатории онтогенеза и коррекции системы интерферона ФГБУ «Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии им. академика Н.Ф. Гамалеи», ORCID: 0000-0003-0972-9001

Брагина Галина Сергеевна (Bragina Galina S.) — научный сотрудник лаборатории онтогенеза и коррекции системы интерферона ФГБУ «Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии им. академика Н.Ф. Гамалеи», ORCID: 0000-0003-4216-5631