

Артишевский С.Н.

Белорусская медицинская академия последипломного образования, Минск,
Беларусь

Избранные аспекты оказания медицинской помощи на амбулаторно-поликлиническом этапе пациентам с COVID-19

Конфликт интересов: не заявлен.

Подана: 22.03.2022

Принята: 25.03.2022

Контакты: serg_artik@tut.by

Резюме

В работе рассмотрены основные характеристики инфекции COVID-19, определяющие дальнейший характер течения заболевания и прогноз. Дается общее представление о структуре иммунной системы и особенностях иммунного ответа при COVID-19, а также характере и возможных причинах иммунологического поражения организма за счет неконтролируемого воспаления с высокими уровнями С-реактивного белка и интерлейкина-6. Рассмотрена роль интерферонов в формировании иммунного ответа и распространенности инфекционного повреждения при COVID-19. Автор подробно останавливается на классификации интерферонов и их биологической роли в организме человека на разных этапах инфекционного повреждения. Проведен анализ проспективных рандомизированных научных исследований использования препаратов на основе интерферонов, а также их эффективности в зависимости от времени начала заболевания, типа интерферона и способа введения препарата в организм пациента с COVID-19. Кроме того, представлен свой опыт использования интерферонов в лечении COVID-19 на амбулаторно-поликлиническом этапе оказания медицинской помощи с выводами о необходимости раннего назначения интерферонов для профилактики тяжелого течения заболевания, а также применения ингаляционных форм интерферонов в стационарах для ускорения клиренса вируса и снижения системного воспалительного процесса.

Ключевые слова: иммунная система, COVID-19, Т-лимфоцит, интерфероны, СРБ, рекомбинантные интерфероны

Artishevsky S.

Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education, Minsk, Belarus

Selected Aspects of Outpatient Care for Patients with COVID-19

Conflict of interest: nothing to declare.

Submitted: 22.03.2022

Accepted: 25.03.2022

Contacts: serg_artik@tut.by

Abstract

The paper considers the main characteristics of the COVID-19 infection, which determine the further nature of the course of the disease and the prognosis. A general idea is given about the structure of the immune system and the features of the immune response in COVID-19, as well as the nature and possible causes of immunological damage to the body due to uncontrolled inflammation with high levels of C-reactive protein and interleukin-6. The role of interferons in the formation of the immune response and the prevalence of infectious damage in COVID-19 is considered. The author dwells in detail on the classification of interferons and their biological role in the human body at different stages of infectious damage. An analysis was made of prospective randomized scientific studies of the use of interferon-based drugs, as well as their effectiveness depending on the time of onset of the disease, the titer of interferon, and the route of administration of the drug into the body of a patient with COVID-19. In addition, our experience of using interferons in the treatment of COVID-19 at the outpatient stage of medical care is presented with conclusions about the need for early prescribing of interferons to prevent a severe course of the disease. As well as the use of inhaled forms of interferons in hospitals to accelerate the clearance of the virus and reduce the systemic inflammatory process.

Keywords: immune system, COVID-19, T-lymphocyte, interferons, CRP, recombinant interferons

Актуальность своевременного оказания помощи пациентам с COVID-19 не вызывает сомнений. Условно можно выделить два этапа: амбулаторно-поликлинический и стационарный. При этом первый этап очень важен, и если на нем не удастся стабилизировать состояние, то последующая госпитализация часто приобретает непредсказуемый характер для пациента.

Проведенные исследования показали, что в природе в чистом виде не существует аналогов данного возбудителя. Снаружи стоит коронавирус, то есть все пути передачи (воздушно-капельный, фекально-оральный, контактный), а внутри – геном ретровируса. Фактически это подобие ВИЧ-инфекции, передающейся воздушно-капельным путем. Поэтому в начале пандемии ее пытались лечить антиретровирусными препаратами, однако должного эффекта получено не было.

В то же время одной из основных точек приложения ретровирусной инфекции является иммунная система в лице Т-лимфоцита, прежде всего регуляторных Т-лимфоцитов (CD3+CD4+CD25+CD127low+), которые контролируют как Т-клеточные, так и В-клеточные иммунные механизмы защиты. Это подтверждают многочисленные исследования, фиксирующие снижение общего количества Т- и В-лимфоцитов и увеличение доли наивных Т-лимфоцитов (CD3+CD4+CD45RA+) у переболевших лиц [1, 3]. Таким образом, при COVID-19 страдает самое сильное специфическое звено иммунной системы, без участия которого практически невозможна полная элиминация инфекционного агента.

Для понимания происходящих защитных процессов необходимо напомнить общее строение иммунной системы. В ней выделяют:

- 1) врожденный, или видовой (неспецифический), иммунитет, включающий:
 - клеточные механизмы (моноцитарно-макрофагальную систему с фагоцитозом);
 - гуморальные механизмы (комплемент, интерфероны, лизоцим, пропердин);
- 2) приобретенный, или индивидуальный (специфический), иммунитет, включающий:
 - клеточные механизмы, Т-клеточные реакции (Т-киллеры);
 - гуморальные механизмы, В-клеточные реакции (специфические иммуноглобулины).

При попадании инфекционного агента первоначальная защитная реакция включает активацию неспецифического иммунитета с началом фагоцитоза, который с участием Т-хелперов инициирует запуск специфического ответа, то есть активирует иммунную систему в целом и Т- и В-звено [1, 2, 8].

Проведенные исследования установили, что на первых стадиях инфекция COVID-19 подавляет передачу сигналов ИФН-I, за счет чего происходит резкое снижение уровня эндогенных интерферонов I типа, что способствует быстрому проникновению вируса в клетки и обширному распространению инфекции. Поэтому многие считают недостаточность интерферонов предиктором тяжелого течения заболевания [2, 3, 5].

Таким образом, первичные реакции на COVID-19 проявляются активацией моноцитарного звена неспецифического иммунитета и снижением гуморальной неспецифической защиты. Эти реакции развиваются в течение первых 3–5 дней (амбулаторно-поликлинический этап) с момента заражения, определяя в дальнейшем тяжесть течения и запуская подготовку самого сильного иммунного ответа – специфического.

Особенности активации специфического звена иммунной системы при COVID-19 требуют проведения дальнейших исследований. Так, мы знаем о большом количестве иммунных комплексов «антиген – антитело», которые вызывают иммунные поражения сосудистого русла в органах-мишенях (сердце, почки, легкие). Для супрессии этой реакции, как и вообще специфического иммунного ответа, у нас есть эффективные препараты – глюкокортикостероиды. Поэтому в стационарах при тяжелом и среднетяжелом течении в схемах лечения присутствует дексаметазон.

В то же время вопрос об эффективности специфического иммунного ответа (уровней IgG и IgM, наличия вируснейтрализующих антител), особенно у лиц, находящихся в реанимационных отделениях, требует дальнейших исследований. Так,

при недостаточном специфическом иммунном ответе или его полном отсутствии вирус не подвергается элиминации, он остается в организме, вызывая обширные поражения (50–75%) легких. Тогда на борьбу с ним поднимается единственное неповрежденное звено иммунитета – моноцитарно-макрофагальное. И у этих пациентов, кроме показателей поражения легких (СРБ, ЛДГ), мы видим выраженный моноцитоз.

Разбушевавшиеся фагоциты уже не могут уничтожить такие объемы инфекционного агента и запускают синтез иммунных молекул, приводя к вторичной распространенной воспалительной реакции с высвобождением большого количества цитокинов в первичном очаге инфекции (легких) и других органах-мишенях (почки, сердце, ЦНС), так называемому цитокиновому шторму, который сносит все на своем пути. Пока точно не известно, что запускает и активирует данный синдром, каким образом можно его контролировать. Но глюкокортикостероиды, эффективно угнетающие специфический иммунитет, здесь «не работают». Поэтому в Европе во время 2–3-й волны пандемии отмечалась высокая летальность, и перевод в реанимационное отделение был равнозначен неблагоприятному исходу.

Остается актуальным вопрос выделения пациентов с высоким риском неблагоприятного течения. Во-первых, это возрастные пациенты с хроническими заболеваниями и естественным снижением активности иммунной системы. Во-вторых, это люди, пренебрегающие элементарными средствами защиты респираторного тракта. Чем выше исходная доза (количество) вируса при инфицировании, тем более обширные поражения органов дыхания и иммунной системы произойдут.

Таким образом, в плане прогноза исходов особое значение приобретает течение заболевания в первые 3–5 дней. В то же время традиционные подходы на амбулаторно-поликлиническом этапе, включающие обильное питье, витаминотерапию, жаропонижающие препараты, часто оказываются неэффективными. Поэтому начались активные поиски вариантов патогенетического лечения и профилактики заболевания.

Первое – это вакцинация. Так, достоверно установлено, что в ранние сроки (первые 6–9 месяцев) вакцинация с высокой достоверностью защищает от тяжелого течения болезни. В дальнейшем для поддержания вируснейтрализующего уровня титра антител требуется введение бустерной дозы. Таким образом, вакцинация всеми известными на сегодняшний день препаратами обеспечивает лишь краткосрочный эффект. Необходимы дальнейшие исследования и создание препаратов на новых принципах, обеспечивающих длительную иммунную защиту.

Второе – это препараты на основе моноклональных антител. Данная группа имеет определенные показания к применению и высокоэффективна на первой неделе заболевания, приводя к легкому или бессимптомному течению болезни. Среди факторов, ограничивающих широкое их использование, – высокая стоимость. Понятно, что при заболеваемости в 5000–250 000 человек в сутки осуществить лечение всех данным методом невозможно. Тем не менее за все время жесткой пандемии ни одного случая неблагоприятного исхода среди лидеров государств, правительств, крупных корпораций нет. Следовательно, данные препараты нашли своих благодарных потребителей.

Третье – это введение интерферонов. Интерфероны – это белки, продуцируемые клетками организма в ответ на проникновение вируса, некоторые бактериальные

вещества, которые неспецифическим образом блокируют репликацию вируса. В зависимости от строения и наличия определенных рецепторов интерфероны условно подразделяют на 3 типа:

- I тип – ИФН-α (альфа), ИФН-β (бета), ИФН-κ (каппа), ИФН-ε (эпсилон), ИФН-ω (омега);
- II тип – ИФН-γ (гамма);
- III тип – ИФН-λ1 (лямбда), ИФН-λ2 и ИФН-λ3 (известны с 2002 года).

Каждый тип интерферонов выполняет определенную биологическую роль и синтезируется конкретными клетками организма.

Так, ИФН-α (альфа) – лейкоцитарный, лейкоцитами продуцируется внедрение инфекции, обладает противовирусным действием и активирует естественные Т-киллеры. Они синтезируются на начальных стадиях заболевания.

ИФН-β (бета) синтезируется фибробластами, обладает противовирусной активностью и противоопухолевым действием. Эти интерфероны оказывают общее противовоспалительное действие, в том числе в профилактике цитокинового шторма.

ИФН-γ (гамма) – иммунный, синтезируется Т-лимфоцитами и естественными киллерами, обладает противовирусным действием, но главное – иммуномодулирующим эффектом, активируя макрофаги, регулирует иммунную систему в целом. Они особенно эффективны при топическом использовании, поскольку тормозят размножение вируса в месте проникновения.

Кроме того, интерфероны в зависимости от условий их получения подразделяют на:

1. Природные:

- Лейкоцитарный интерферон получают из крови доноров. Лейкоциты специально активируют его с помощью непатогенных вирусов, которые запускают синтез интерферона. В дальнейшем препарат очищают и концентрируют. Данный препарат часто может давать побочные эффекты и обладает высоким биологическим действием и высокой ценой. К ним относят: интерферон, альфа-интерферон, интерферон человеческий лейкоцитарный, локферон.
- Лимфобластоидный интерферон получают не от донора, а из культуры лимфобластных клеток. Такие препараты реже дают побочные эффекты, но тоже дорогостоящие. К ним относят: велферон, фирон.

2. Полученные с помощью биогенной инженерии:

- Рекомбинантные препараты получают из культуры клеток бактерий, в которые внедрили участок человеческого гена. Такой интерферон немного отличается по своему строению от «природного». Они сохраняют противовирусную активность, но стимуляции иммунитета с их помощью добиться сложно. К ним относят: руферон, реаферон, генферон, виферон, ингаферон, интерфераль.
- Пегилированные, или ПЭГ-интерфероны, – это рекомбинантные белковые молекулы, соединенные с полиэтиленгликолем, что увеличивает срок действия интерферона в организме. К ним относят: пегасис, петинтрон.

Рассматривая иммунные механизмы при COVID-19, отмечено резкое снижение на первой неделе заболевания уровня эндогенных интерферонов, поэтому научное сообщество начало склоняться к необходимости использования интерферонов для раннего (первые 5–7 дней) назначения в комплексной терапии COVID-19 легкого и среднетяжелого течения с целью ускорения элиминации инфекционного агента,

профилактики тяжелого течения и осложнений. Тяжелое течение, формирующееся со второй недели заболевания, сопровождается дисбалансом в иммунной, сердечно-сосудистой, дыхательной, гемостатической системах, что уже не позволяет полноценно оценить эффективность данных препаратов. Был проведен ряд обширных исследований использования интерферонов при COVID-19 в США, Японии, Канаде, России, Иране и Китае. Мы рассмотрим некоторые.

Так, в России в открытом рандомизированном малоинтервенционном исследовании GAMMACOVID-PROF (IN/100000-317) с участием 114 пациентов в возрасте от 18 лет с внебольничной пневмонией, в том числе с COVID-19 – 37, получены данные профилактической эффективности ИФН- γ при введении его подкожно 1 раз в день по 500 000 МЕ в течение 5 дней с момента поступления в стационар. На фоне этой терапии отмечается быстрая стабилизация (нормализация температуры и сатурации к 4-му дню), сокращение периода выздоровления (на 2 дня быстрее контрольной группы), а также большая частота полной эрадикации возбудителя [2, 5]. Данное исследование показывает эффективность ИФН- γ при среднетяжелом течении COVID-19 и за счет иммуномодулирующего эффекта.

Под эгидой Национального института аллергологии и инфекционных заболеваний (США) было проведено двойное слепое рандомизированное исследование на базе 63 медицинских центров в 5 странах (США, Япония, Мексика, Сингапур, Южная Корея) с использованием в лечении среднетяжелых форм COVID-19 комбинации ремдесивира и ИФН- β - $\alpha 1$ и ремдесивира с плацебо, которые вводили подкожно. Были получены результаты, что эффективность ремдесивира в сочетании с ИФН- β - $\alpha 1$ не превосходила монотерапию ремдесивиром, что поставило под сомнение использование ИФН- β - $\alpha 1$ при лечении пневмоний с COVID-19 в стационаре [3, 6]. Несмотря на полученные результаты, авторы не ставят под сомнение целесообразность использования интерферонов при COVID-19 в других комбинациях, способах введения и сроках назначения. Возможное объяснение отрицательного результата связано с тем, что ИФН- β - $\alpha 1$ является поздним интерфероном, обладающим противовоспалительным действием, нивелируя цитокиновый шторм, однако это уже недостаточно при комплексном повреждении COVID-19 на второй неделе.

В Китае и Иране также проводились рандомизированные исследования с использованием ИФН- $\alpha 2\beta$ в комбинации с лопинавиром-ритонавиром у пациентов с легким и среднетяжелым течением. Так, в Иране интерферон вводили в течение 10–14 дней подкожно и ингаляционно 541 пациенту. В результате получены более ранние отрицательные ПЦР-тесты из носоглотки (7 против 12 дней); более короткое пребывание в стационаре ($16 \pm 9,7$ против $23 \pm 10,5$ дня), а при раннем начале лечения интерфероном продолжительность госпитализации снизилась с $25 \pm 8,5$ до 10 ± 2 дней по сравнению с монотерапией лопинавиром-ритонавиром.

Основной причиной летального исхода при инфекции COVID-19 является неконтролируемое воспаление с высоким уровнем С-реактивного белка (СРБ) и IL-6. Китайские исследователи рекомендовали вводить ИФН- $\alpha 2\beta$ ингаляционно, поскольку это ускоряло клиренс вируса из дыхательных путей и, соответственно, разрешение системного воспалительного ответа [4, 7, 8].

В нашей клинической практике имеется рекомбинантный интерферон отечественного производства Руферон (Республика Беларусь), содержащий в свежах 1.000.000 МЕ ИФН- $\alpha 2\beta$. Так, анализируя лечение 11 пациентов с COVID-19 на

амбулаторном этапе, можно отметить, что при раннем назначении в комплексной терапии руферона по 1 000 000 МЕ 2 раза в день лихорадка разрешалась в течение 4 суток, показатели воспалительного повреждения (СРБ, ЛДГ) приходили в норму к 7–10-му дню. Двое пациентов, начавших позднее лечение интерферонами – на 7–9-й день на фоне снижения сатурации кислорода до 90%, имели неблагоприятный прогноз.

Таким образом, в лечении COVID-19 очень важен амбулаторно-поликлинический этап оказания медицинской помощи как предиктор дальнейшего прогноза. В комплексной терапии COVID-19 должно быть раннее назначение интерферонов (лучше ИФН-α или ИФН-γ) курсом 5–7 дней. Это особенно актуально при ректальном введении с учетом поражения при COVID-19 желудочно-кишечного тракта, в том числе эпителия толстого кишечника, являющегося основным продуцентом противовоспалительных цитокинов, угнетающих избыточные цитокиновые реакции.

При тяжелом течении заболевания в стационарах необходимо рассмотреть возможность ингаляционного введения интерферонов для увеличения клиренса вируса и снижения системного воспаления.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Docenko E.A., Docenko M.P. Postcovid syndrome. *Recipe*, 2021;24(4):5–23. (in Russian)
2. Myasnikov A.L., Berns S.A., Talyzin P.A., Ershov F.I. Interferon gamma in the treatment of patients with moderate COVID-19. *Questions of virology*, 2021;66(1):47–54. Available at: <https://doi.org/10.36233/0507-4088-24>
3. Andre C. Kalil, Aneesh K. Mehta, Thomas F. et al. Patterson. Efficacy of interferon beta-1a plus remdesivir compared with remdesivir alone in hospitalised adults with COVID-19: a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Respir Med*. 2021;9(12):1365–1376.
4. Hung I.F.N., Lung K.C., Tso E.Y.K., Liu R., Chung T.W.H., Chu M.Y. et al. Triple combination of interferon beta-1b, lopinavir-ritonavir, and ribavirin in the treatment of patients admitted to hospital with COVID-19: an open-label, randomised, phase 2 trial. *Lancet*. 2020;395(10238):1695–704. Available from: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31042-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31042-4) (accessed December 16, 2020).
5. Myasnikov A., Berns S., Zverev K., Lartseva O., Talyzin P. Efficacy of Interferon Gamma in the Prevention of SARS-CoV-2 Infection (COVID-19): Results of a Prospective Controlled Trial. *Int. J. Biomed*, 2020;10(3):182–8.
6. Wilkinson T. Subcutaneous interferon beta-1a in COVID-19: raking the ashes of an intervention trial. *Lancet Respir Med*, 2021;9(12):1344–1345.
7. Ianevski A., Yao R., Zusinaite E. et al. Synergistic Interferon-Alpha-Based Combinations for Treatment of SARS-CoV-2 and Other Viral Infections. *Viruses*, 2021;11;13(12):2489.
8. Wang N., Zhan Y., Zhu L., Hou Z., Liu F., Song P. et al. Retrospective Multicenter Cohort Study Shows Early Interferon Therapy Is Associated with Favorable Clinical Responses in COVID-19 Patients. *Cell Host Microbe*. 2020;28(3):455–64.e2. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.chom.2020.07.005> (accessed December 16, 2020).