

ВЛИЯНИЕ ПОЛИСАХАРИДОВ НА ТЕЧЕНИЕ COVID-19**Генералов Е.А.¹, Генералова Л.В.²**¹ Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова
ул. Ленинские Горы, 1, стр. 2, г. Москва, 119234, РФ; e-mail: generals1179@gmail.com² ООО НПФ «Гемма-Б»

ул. Василия Петушкова, 20, стр. 1, г. Москва, 125476, РФ; e-mail: lira.vialbe@rambler.ru

Поступила в редакцию: 31.07.20

Аннотация. В работе представлены основные результаты клинического применения препарата «Иммеран» в клинической практике у больных новой коронавирусной инфекцией COVID-19, сочетанной с язвенной болезнью желудка или двенадцатиперстной кишки. Пациенты амбулаторно получали антикоагулянты, антибактериальную, противовоспалительную и противовирусную терапии. По результатам объективного обследования и клинической картины производилась постановка диагноза, соответствующего U07.1 - новая коронавирусная инфекция COVID-19. Результаты позволяют отметить положительную динамику по компьютерной томографии органов грудной клетки (КТ ОГК) - уменьшение процента поражения паренхимы лёгких и быструю нормализацию температуры тела пациентов - в течение 2-3 суток от начала применения препарата «Иммеран». Вместе с тем применение препарата «Иммеран» переносилось хорошо, нежелательных побочных явлений не отмечалось.

Ключевые слова: «Иммеран», полисахарид, SARS-CoV-2, COVID-19, КТ, пневмония.

ВВЕДЕНИЕ

Одной из острых проблем современности является новая коронавирусная инфекция COVID-19, вызванная (+)оцРНК вирусом SARS-CoV-2. В настоящее время до сих пор не существует эффективной терапии этого инфекционного заболевания, а существующие меры либо имеют ярко выраженные отрицательные побочные эффекты, либо недостаточно эффективны и не для всех социальных групп могут быть использованы.

Последние исследования эффективности препаратов «Арбидол», «Лопинавир» / «Ритонавир» [1] и «Гидроксихлорохин» [2], показали их недостаточную эффективность и наличие побочных эффектов, не позволяющих применять у некоторых групп пациентов. Вместе с тем до сих пор недостаточно данных, подтверждающих эффективность препаратов «Фавипиравир» и «Актэма» [3].

Цитокины являются неотъемлемыми участниками иммунных реакций – опосредуют передачу межклеточных и внутриклеточных сигналов, являясь одним из основных регуляторов воспалительных реакций. Выработка цитокинов осуществляется в основном активированными лимфоцитарными, моноцитарными и макрофагальными клетками, что приводит к развитию воспаления, миграции клеток предшественников или, чаще, образованию рубца на месте язвенного дефекта. Применение препарата «Иммеран» приводит к заживлению язвенного дефекта нормальной функциональной тканью. Учитывая отсутствие прямого действия препарата на клетки предшественники эпителия кишечника или желудка и подтверждённое регуляторное действие препарата на концентрацию цитокинов [4, 5], а также критическую ситуацию с отсутствием эффективных препаратов для регенерации лёгочной ткани, то было предложено использовать «Иммеран» для восстановления паренхимы лёгких у больных COVID-19.

Отсутствие побочных реакций *in vivo* [4], которые наблюдаются при парентеральном введении TNF, LPS может быть и связано с показанной нами способностью препарата подавлять высокую продукцию IL-1 [5], что проявляется в снижении воспалительно-дистрофических явлений [6]. Способность увеличивать продукцию противовоспалительного IL-4 и провоспалительного IL-6 (стимуляция продукции цитокина происходит одновременно с повышением продукции циркулирующих антагонистов) при инфекционном поражении может, в свою очередь, приводить к стимуляции синтеза белков острой фазы, например, α -1-кислого гликопротеина [7, 8]. Последний обладает модулирующими действиями на функции лимфоцитов периферической крови и секрецию цитокинов человеческими моноцитами и альвеолярными макрофагами.

Детальный анализ изменений субпопуляций лимфоцитов периферической крови пациентов с коронавирусом [9] указывает на то, что эти свойства препарата могут быть незаменимыми при профилактике и лечении на первой стадии больных с коронавирусом.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Препарат «Иммеран» зарегистрирован как лекарственный препарат для лечения язвы желудка и двенадцатиперстной кишки (РУ № ЛП-004128 от 08 февраля 2017 года). Представляет собой полисахарид с молекулярной массой 70 кДа, моносахаридный состав которого в основном представлен арабинозой, глюкозой и галактозой. При этом регенераторный эффект у пациентов с язвенным дефектом наблюдался параллельно с регулированием уровней про- и противовоспалительных цитокинов, например: IL-1, IL-4, IL-6, TNF, что

позволило предположить эффективность этого препарата при коронавирусной инфекции в качестве средства для восстановления паренхимы лёгких.

Основываясь на содержании раздела 5.1 Временных методических рекомендаций, о возможности применения препаратов «off-label» для терапии инфекционного заболевания COVID-19, наличие язвенного дефекта и первичных положительных результатах после первых инъекций - пациенты принимали препарат «Иммеран» параллельно со стандартной терапией в соответствии с документом министерства здравоохранения «Временные методические рекомендации. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)» Версия 5: Арбидол, Гидрохлорохин, Азитромицин, Левофлоксацин, Эноксапарин, Аскорбиновая кислота (или аналоги). Для терапии язвенной болезни использовался препарат «Иммеран» в комбинации с ингибитором протонной помпы - препаратом Омепразол. При этом у всех пациентов имелся подтверждённый диагноз COVID-19 на основании ПЦР анализа мазка из носоглотки (U07.1), и/или IgA, IgG, IgM к SARS-CoV-2, и/или характерной картины КТ лёгких (U07.2).

Измерения температуры тела проводились дважды в день – утреннее и вечернее время.

КТ исследование у пациентов проводилось на 2-4 день от появления первых признаков заболевания - озноба, одышки, слабости и/или повышения температуры тела. У двоих пациентов единственным первичным симптомом заболевания являлось потеря обоняния. На КТ-снимках у всех пациентов обнаруживались картина двусторонней полисегментарной пневмонии с зонами консолидации лёгочной ткани с уплотнением по типу «матового стекла». Второе КТ исследование выполнялось на том же приборе и тем же специалистом, что и при первом исследовании через 7 (группа 1 – пациенты 6-10) или 14 (группа 2 – пациенты 1-5) дней.

Так же производился забор материалов – мазок из носоглотки, для проведения ПЦР исследования на РНК SARS-CoV-2 троекратно.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Средний возраст пациентов составил в группе 1 – 65,8, в группе 2 – 66,8 лет. Из сопутствующих заболеваний в 70% случаев имелось предожирение или ожирение, в 60% случаев – гипертоническая болезнь.

В результате были получены следующие данные. На рисунке 1 представлена диаграмма, отображающая динамику изменения процента поражения паренхимы легких у больных COVID-19 до и после терапии препаратом «Иммеран». В группе 1, пациенты, получавшие препарат «Иммеран» в течение 14 дней, уменьшение процента поражения легочной ткани составило в среднем 24 %. В группе 2 – 22%.

Температурные карты пациентов 1 и 2 групп представлены на рисунках 2 и 3. В обеих группах наблюдается чёткая динамика к нормализации температуры после первых двух внутривенных инъекций препарата «Иммеран».

Следует отметить, что ПЦР показал наличие патогена у 8 из 10 пациентов (кроме 5 и 9), при этом к концу лечения в обеих группах ПЦР не определял наличие РНК вируса на слизистой носоглотки пациентов, что может свидетельствовать о его элиминации.

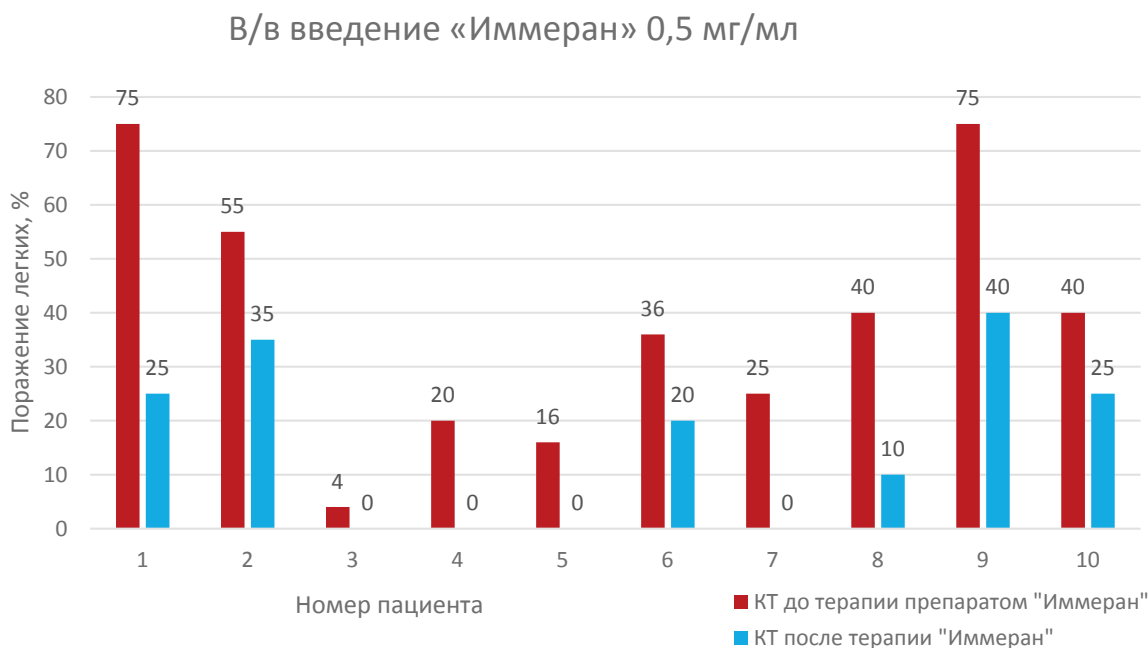


Рисунок 1. КТ данные терапии пациентов с COVID-19 с применением препарата «Иммеран»

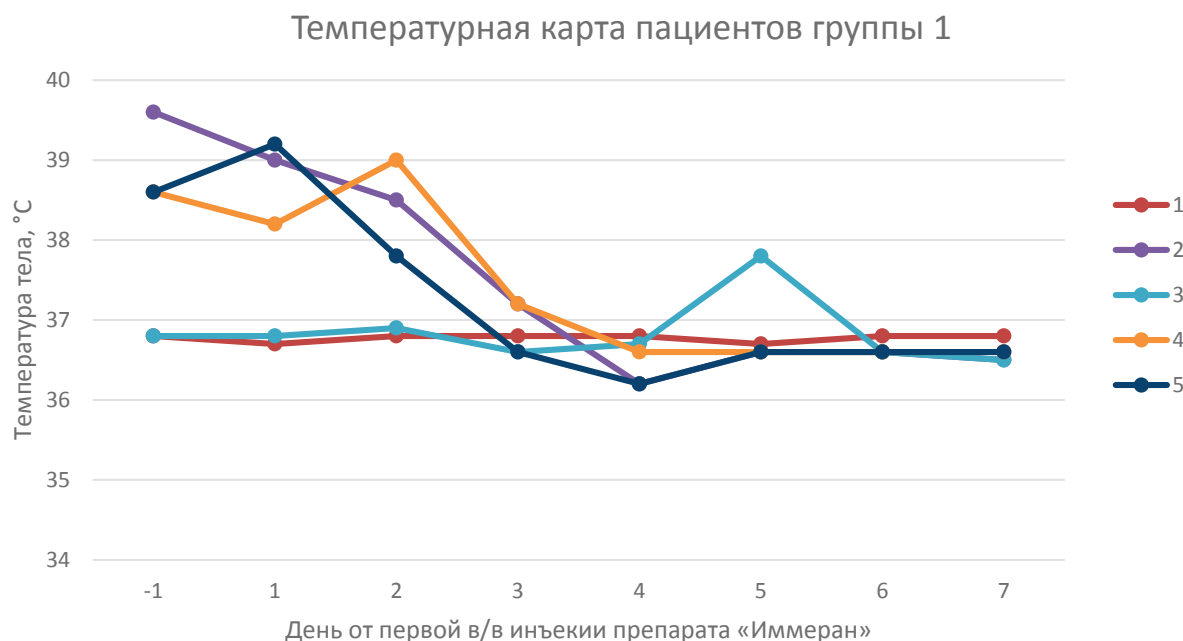


Рисунок 2. Температурные карты пациентов группы 1

В ходе исследования применение препарата «Иммеран» не были выявлены отрицательные или нежелательные побочные явления и переносилось пациентами хорошо.

Учитывая быструю нормализацию температуры, то можно предположить, что применение препарата «Иммеран» ни у одного из пациентов не вызвало и даже снижало вероятность возникновения «цитокинового шторма» или какого-либо другого ответа, соответствующего гиперактивации иммунной системы. Ни одного летального исхода не наблюдалось.

В ходе исследования были получены данные о стимуляции регенерационных процессов и нормализации температуры тела препаратом «Иммеран». По всей видимости такая активность связана с нормализацией уровней про- и противовоспалительных цитокинов в организме пациентов, поражённых SARS-CoV-2. В свою очередь изначально повышенные концентрации IL-6 стимулируют миграцию клеток-предшественников к месту повреждения паренхимы лёгких, а дальнейшее повышение уровня IL-4 после применения «Иммеран» приводит к нормализации температуры и уменьшению воспалительных явлений. Вместе с тем клетки-предшественники, мигрируя к очагу воспаления, дифференцируются согласно клеточного окружения и не дают сформироваться фиброзным очагам и тяжам.

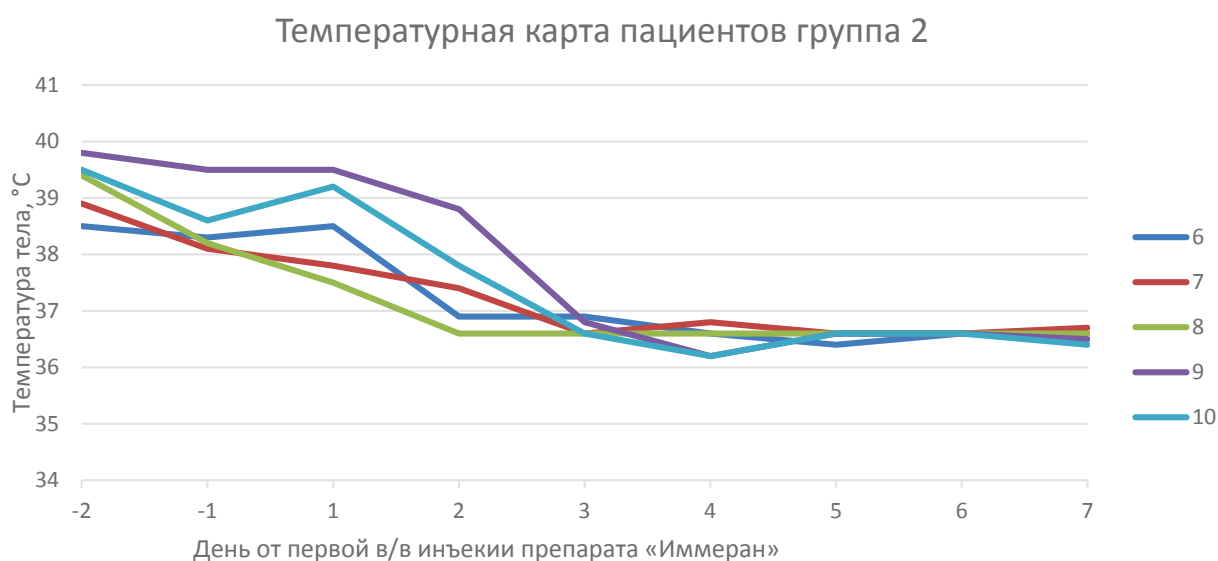


Рисунок 3. Температурные карты пациентов группы 2

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные данные позволяют сделать предположение об эффективности применения препарата «Иммеран» у больных коронавирусной инфекции для быстрой стабилизации клинической картины и восстановления паренхимы лёгких. Однако для подтверждения возможности применения «Иммеран» в клинической практике у пациентов с инфекционными заболеваниями требуются расширенные клинические испытания, включающие в себя лабораторную диагностику.

Список литературы/References:

1. Yueping Li, Zhiwei Xie et al. An exploratory randomized controlled study on the efficacy and safety of lopinavir/ritonavir or arbidol treating adult patients hospitalized with mild/moderate COVID-19 (ELACOI). April 15, 2020. *medRxiv* 2020.03.19.20038984. DOI: 10.1101/2020.03.19.20038984.
2. Magagnoli J., Narendran S. et al. Outcomes of hydroxychloroquine usage in United States veterans hospitalized with Covid-19. *medRxiv* preprint. DOI: 10.1101/2020.04.16.20065920. this version posted April 21, 2020.
3. Liu S., Lien C.Z., Selvaraj P., Wang T.T. Evaluation of 19 antiviral drugs against SARS-CoV-2 Infection. *bioRxiv* 2020.04.29.067983. DOI: 10.1101/2020.04.29.067983.
4. Резюме по доклиническому изучению лекарственного средства «Иммеран, раствор для внутривенного введения 0,5 мг/мл» [Rezyume po doklinicheskomu izucheniyu lekarstvennogo sredstva «Immeran, rastvor dlya vnutrivennogo vvedeniya 0,5 mg/ml»] (In Russ.)
5. Генералов Е.А. Влияние полисахаридного препарата «Иммеран» на течение язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки. *Актуальные вопросы биологической физики и химии. БФФХ-2019*. [Generalov E.A. Vliyanie polisaharidnogo preparata «Immeran» na techenie yazvennoj bolezni zheludka i dvenadcatiperstnoj kishki. *Aktual'nye voprosy biologicheskoy fiziki i himii. BFFH-2019*. (In Russ.)]
6. Щербаков П.Л., Буриан Э.Ф., Вихрова Т.В. и др. Новые медицинские технологии в терапии язвенной болезни. *Лечение и профилактика*, 2011, вып. 1, с. 22-25. [Shcherbakov P.L., Burian E.F., Vihrova T.V. i dr. Novye medicinskie tekhnologii v terapii yazvennoj bolezni. *Lechenie i profilaktika*, 2011, vol. 1, pp. 22-25. (In Russ.)]
7. Tanaka T., Narazaki M., Kishimoto T. IL-6 in Inflammation, Immunity, and Disease. *Cold Spring Harb Perspect Biol.*, 2014, vol. 6 (10), p. a016295. DOI: 10.1101/cshperspect.a016295.
8. Luo Z., Lei H., Sun Y. et al. Orosomucoid, an acute response protein with multiple modulating activities. *J. Physiol Biochem.*, 2015, vol. 71 (2), pp. 329-40. DOI: 10.1007/s13105-015-0389-9.
9. Wang F. et al. Characteristics of peripheral lymphocyte subset alteration in COVID-19 pneumonia. *The Journal of Infectious Diseases*, 2020. DOI: 10.1093/infdis/jiaa150.

INFLUENCE OF POLYSACCHARIDES ON COVID-19

Generalov E.A.¹, Generalova L.V.²¹ Lomonosov Moscow State University

Leninskie Gory, Moscow, 119991, Russia; e-mail: generals1179@gmail.com

² LLC SPC "Gemma-B"

Vasily Petushkova st., 20/1, Moscow, 125476, Russia; e-mail: lira.vialbe@rambler.ru

Abstract. The paper presents the main results of the clinical use of the drug "Immeran" in clinical practice in patients with the new coronavirus infection COVID-19, combined with gastric ulcer or duodenal ulcer. The patients received anticoagulants, antibacterial, antiulcer and antiviral therapy on an outpatient basis. Based on the results of an objective examination and a clinics, a diagnosis was made that corresponds to U07.1 - a new coronavirus infection COVID-19. The results allow us to note a positive trend in computed tomography of the chest organs (CT CO) – a decrease in the lung parenchyma percentage of damage and a rapid normalization of the patient's body temperature – within 2-3 days from the start of the drug "Immeran" injections. At the same time, the use of the drug "Immeran" was well tolerated, no undesirable side effects were observed.

Key words: "Immeran", polysaccharide, SARS-CoV-2, COVID-19, CT, pneumonia.