

## ЕФЕКТИВНІСТЬ ЛІКУВАЛЬНОГО ЗАСОБУ IMMUNECOV™ У ХВОРИХ НА COVID-19

©С. О. Солярик<sup>1,2</sup>, О. В. Олійник<sup>1,2</sup>, Д. М. Дудар<sup>1</sup>, М. Франк<sup>1</sup>, Т. В. Мостепан<sup>1</sup>, Я. В. Олійник<sup>2</sup>

Київська міська клінічна лікарня № 4<sup>1</sup>  
Національний медичний університет імені О. О. Богомольця<sup>2</sup>

**РЕЗЮМЕ.** Лікування COVID-19 в наш час є великою невирішеною проблемою. Дослідження властивостей лікувальних засобів, які можна було б застосувати у лікуванні цієї хвороби, є актуальною задачею. Теоретично, дієвими засобами при лікуванні COVID-19 могли би бути речовини, які покращують роботу системи імунітету. Одним із таких засобів є препарат ImmuneCOV™, що є поєднанням натуральних складних компонентів та екстрактів рослин, які ростуть в Ізраїлі.

**Мета** – дослідження лікувальних властивостей препарату ImmuneCOV™ у хворих на середньотяжку форму COVID-19.

**Матеріал і методи.** Дослідження було рандомізованим та контрольованим. Усього було обстежено 58 осіб, хворих на COVID-19 середнього ступеня тяжкості, які потребували кисневої підтримки та не мали супутніх патологій. Пацієнтів було поділено на дві групи: ті, що отримували препарат та стандартне лікування (n=30), та ті, що отримували виключно стандартне лікування (n=28).

**Результати.** У пацієнтів на фоні прийому ImmuneCOV™ на 14-й день спостерігалися достовірно вищі значення SpO<sub>2</sub> (95,3±2,27), порівняно з другою групою (93,38±2,14; p<0,05), достовірно нижчі значення феритину (130,9±6,23 та 196,55±12,81 відповідно; p<0,05), достовірно нижчі значення С-реактивного білка (7,7±0,72 та 24,05±3,22; p<0,05).

**Висновки.** Застосування лікувального засобу ImmuneCOV™ у хворих на середньотяжку форму COVID-19 приводить до достовірного підвищення SpO<sub>2</sub> (p<0,05), зниження вмісту в сироватці крові феритину (p<0,05) та С-реактивного білка (p<0,05). Препарат ImmuneCOV™ може успішно використовуватись для лікування середньотяжкої форми COVID-19.

**КЛЮЧОВІ СЛОВА:** SARS-CoV-2019; пневмонія; маркери запалення.

**Вступ.** Лікування COVID-19 досі є значною проблемою, запропоновані для лікування цієї патології медичні засоби часто мають недостатню ефективність. Тому вивчення терапевтичної ефективності лікарських засобів, які можна застосувати для лікування COVID-19, є досить актуальним. У багатьох Протоколах для лікування COVID-19 рекомендується, крім синтетичних лікарських препаратів, застосування лікарських засобів природного походження [1]. Зокрема, препаратів цинку, вітаміну D. Ізраїльська медична компанія LIBI PHARM рекомендує для лікування хворих на COVID-19 використовувати препарат рослинного походження засіб ImmuneCOV™ [2]. Цей препарат є поєднанням натуральних складних компонентів та екстрактів рослин, які ростуть в Ізраїлі. До складу препарату входять також природні мінерали, видобуті в районі Мертвого моря. Препарат застосовується для лікування гострих респіраторних вірусних інфекцій, станів, що супроводжуються фіброзом легень, при постковідному синдромі. Згідно з даними інституту пульмонології в Сан-Пауло, де досліджувались властивості препарату, цей засіб має властивості підвищувати сатурацію та нормалізувати температуру тіла [2].

**Мета** – дослідження лікувальних властивостей препарату ImmuneCOV™ у хворих на середньотяжку форму COVID-19.

**Матеріал і методи дослідження.** В умовах інфекційного відділення Київської міської клінічної лікарні № 4 було проведено рандомізоване контрольоване дослідження засобу ImmuneCOV™. Усього було досліджено клінічне випробування серед пацієнтів з COVID-19 середнього ступеня тяжкості (n=38), що потребували кисневої підтримки та не мали супутніх патологій. Пацієнтів було поділено на дві групи: ті, що отримували препарат та стандартне лікування (n=30) та ті, що отримували лише стандартне лікування (n=28). Тяжкість стану було оцінено до початку випробування та на чотирнадцятий день за такими показниками: кількістю лейкоцитів, еритроцитів, паличкоядерних нейтрофілів, еозинофілів, тромбоцитів, рівнями прокальцитоніну, феритину, С-реактивного білка, D-димера, ІЛ-6, фібриногену та SpO<sub>2</sub>. Рівні феритину визначали кількісним імунотурбідиметричним методом [3], ІЛ-6 – методом електрохемілюмінесцентного імуноаналізу [4], С-реактивного білка – методом твердофазного імунометричного аналізу сендвічного типу [4], D-димера – методом мікролатексної аглютинації з фотометричною реєстрацією реакції [6], прокальцитоніну – імунохімічним методом з електрохемілюмінесцентною детекцією [7]. Парціальний тиск кисню визначали за допомогою газоаналізатора BGA 101 компанії Wondfo, Китай. Діагноз підтверджували методом ПЛР. Для вклю-

Огляди літератури, **оригінальні дослідження**, погляд на проблему, випадок з практики, короткі повідомлення

чення у дослідження було обрано пацієнтів без порушень свідомості, які потребували кисневої підтримки (інсуфляції зволоженого кисню 6–15 л/хв, початкова  $SpO_2 < 86-91\%$  при  $FiO_2 0,21$ ;  $SpO_2 > 94\%$  при інсуфляції зволоженого кисню).

Критерії включення в дослідження:

- лабораторне підтвердження Covid-19;
- зниження парціального тиску кисню в крові при диханні атмосферним повітрям нижче 65 мм рт. ст.;

- наявність інформованої згоди пацієнта на участь в дослідженні.

Критерії виключення пацієнтів з дослідження:

- підвищена чутливість до ImmuneCOV™;
- участь пацієнтів у інших клінічних дослідженнях.

Усі хворі, які відповідали критеріям включення і не мали критеріїв виключення, були рандомізовані в одну з двох груп. Пацієнти в обох групах

статистично не відрізнялися ( $p < 0,1$ ) за віком, індексом маси тіла,  $SpO_2$  та оціненими лабораторними показниками. Кожен пацієнт у першій групі отримував 30 крапель препарату тричі на добу (9.00, 14.00, 19.00), не пізніше ніж за 1 годину до прийому їжі.

**Результати й обговорення.** В обох групах в процесі лікування спостерігали загальне поліпшення стану та самопочуття пацієнтів. Жоден з пацієнтів не потребував ШВЛ. Серед ускладнень спостерігали випадки бактеріальних інфекцій дихальних шляхів, по три випадки в кожній групі. У пацієнтів першої групи на 14-й день (табл. 1) спостерігалися достовірно вищі значення  $SpO_2$  ( $95,3 \pm 2,27$ ), порівняно з другою групою ( $93,38 \pm 2,14$ ;  $p < 0,05$ ), достовірно нижчі значення феритину ( $130,9 \pm 6,23$  та  $196,55 \pm 12,81$  відповідно;  $p < 0,05$ ), достовірно нижчі значення С-реактивного білка ( $7,70 \pm 0,72$  та  $24,05 \pm 3,22$ ;  $p < 0,05$ ). Інші виміряні показники статистично не відрізнялися ( $p > 0,05$ ).

Таблиця 1. Лабораторні показники (середнє значення та стандартне відхилення)

Показники	День 1			День 14		
	стандартне лікування + ImmuneCOV™	стандартне лікування	достовірність, P	стандартне лікування + ImmuneCOV™	стандартне лікування	достовірність, P
Лейкоцити	5,43±2,11	6,22±1,92	0,237	7,03±3,54	6,24±1,77	0,419
Еритроцити	3,98±0,56	3,71±0,50	0,128	4,25±0,74	3,92±0,43	0,108
Паличкоядерні нейтрофіли	6,85±5,71	4,27±3,26	0,102	3,5±2,23	4,38±1,03	0,132
Еозінофіли	0,60±0,50	0,380±0,50	0,204	0,65±0,74	0,66±0,59	0,940
Тромбоцити	193,00±70,44	195,6±60,42	0,904	177,7±54,55	168,27±50,31	0,585
Прокальцитонін	0,105±0,213	0,027±0,08	0,141	0,074±0,207	0,016±0,051	0,255
ШОЕ	23,15±7,39	22,44±8,16	0,781	10,75±5,16	12,55±5,78	0,316
Феритин	355,15±23,64	309,77±16,64	0,503	130,91±6,23	196,55±12,81	0,049
С-реактивний білок	100,65±8,44	65,55±4,06	0,118	7,70±0,72	24,05±3,22	0,034
D-димер	205,70±14,47	208,72±18,20	0,955	177,65±14,54	284,5±18,43	0,054
IL-6	1,43±0,55	1,52±0,71	0,639	0,84±0,06	0,70±0,04	0,439
Фібриноген	3,61±1,37	3,37±1,65	0,63	2,34±0,70	2,68±0,73	0,189
$SpO_2$	83,50±2,13	84,22±1,83	0,274	95,3±2,27	93,38±2,14	0,012

Отримані дані можна пояснити наступним чином. Як було встановлено під час дослідження ефективності препарату в інституті пульмонології в Сан-Пауло [2], ImmuneCOV™ в значній мірі пригнічує активацію клітин бронхіального епітелію (BEAS-2B), яке відбувається в природних умовах *in vivo* при захворюванні COVID-19, оскільки ImmuneCOV™ пригнічує синтез і вивільнення IL-1b ( $p < 0,001$ ), IL-6 ( $p < 0,05$ ), TNF-α ( $p < 0,001$ ).

Препарат знижує активацію фібробластів легень (клітини MRC-5) за рахунок зниження синтезу і вивільнення IL-1b ( $p < 0,001$ ), IL-6 ( $p < 0,05$ ), TNF-α ( $p < 0,001$ ), які є класичними цитокінами і викорис-

товуються в якості біомаркерів активації фібробластів [2]. Крім того, ImmuneCOV™ може індукувати синтез і вивільнення протизапального цитокіну IL-1RA, що є тригерним протизапальним цитокіном, який передбачає дезактивацію фібробластів легень, індуковану COVID-19.

Крім того, терапевтичні властивості ImmuneCOV™ можна пояснити його антиоксидантними властивостями. До складу ImmuneCOV™ входять селенометіонін, селеноцистеїн та селеніт натрію, які є вираженими антиоксидантами. Дія цих препаратів проявляється в захисті мембран клітин та клітинних органел, які руйнуються під час розвитку COVID-19 [8, 9].

Огляди літератури, **оригінальні дослідження**, погляд на проблему, випадок з практики, короткі повідомлення

**Висновки.** 1. Застосування лікувального засобу ImmuneCOV™ у хворих на середньотяжку форму COVID-19 приводить до достовірного підвищення SpO<sub>2</sub> (p<0,05), зниження вмісту в сироватці крові феритину (p<0,05) та С-реактивного білка (p<0,05).

2. Лікувальний засіб ImmuneCOV™ може успішно застосовуватись для лікування середньотяжкої форми COVID-19.

**Перспективи подальших досліджень.** Проведене дослідження не вичерпує порушеної проблеми. Було б доцільно провести дослідження на більшій кількості пацієнтів та в декількох центрах досліджень.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines Get the latest public health information from CDC: <https://www.coronavirus.gov>
2. Інструкція до препарату ImmuneCOV™. LIBI PHARM. – Київ, 2021.
3. Ruscitti P. Ferritin and severe COVID-19, from clinical observations to pathogenic implications and therapeutic perspectives / P. Ruscitti, R. Giacomelli // *Isr. Med. Assoc. J.* – 2020. – Vol. 8 (22). – P. 450–452.
4. The Role of Cytokines including Interleukin-6 in COVID-19 induced Pneumonia and Macrophage Activation Syndrome-Like Disease / D. McGonagle, K. Sharif, A. O'Regan, C. Bridgewood // *Autoimmun. Rev.* – 2020. – Vol. 19 (6). – P. 102537.
5. Williams D. K. Absolute quantification of C-Reactive protein in human plasma derived from patients with epithelial ovarian cancer utilizing protein cleavage isotope dilution mass spectrometry / D. K. Williams, J. Muddiman // *J. Proteome. Res.* – 2009. – Vol. 8 (2). – P. 1085–1090. DOI: 10.1021/pr800922p.

6. Gosselin R. C. A new method for measuring D-dimer using immunoturbidometry: a study of 255 patients with suspected pulmonary embolism and deep vein thrombosis / R. C. Gosselin, J. T. Owings, G. H. Utter // *Blood. Coagul. Fibrinolysis.* – 2000. – Vol. 11 (8). – P. 715–721.
7. Song J. Diagnostic and prognostic value of interleukin-6, pentraxin 3, and procalcitonin levels among sepsis and septic shock patients: a prospective controlled study according to the Sepsis-3 definitions / J. Song, D. W. Park, S. Moon // *BMC Infect. Dis.* – 2019. – Vol. 19. – P. 968. DOI: 10.1186/s12879-019-4618-7.
8. Kieliszek M. Selenium supplementation in the prevention of coronavirus infections (COVID-19) / M. Kieliszek, B. Lipinski // *Med. Hypotheses.* – 2020. – Vol. 143. – P. 109878. DOI: 10.1016/j.mehy.2020.109878.
9. Zhang J. Association between regional selenium status and reported outcome of COVID-19 cases in China / J. Zhang, E. W. Taylor, K. Bennett // *Am. J. Clin. Nutr.* – 2020. DOI: 10.1093/ajcn/nqaa095.

#### REFERENCES

1. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines Get the latest public health information from CDC: <https://www.coronavirus.gov>
2. (2021). *Instruktsia do preparatu ImmuneCOV™ [Instructions for the drug]*. LIBI PHARM. Kyiv [in Ukrainian].
3. Ruscitti, P., & Giacomelli, R. (2020). Ferritin and severe COVID-19, from clinical observations to pathogenic implications and therapeutic perspectives. *Isr. Med. Assoc. J.*, 8(22), 450-452.
4. McGonagle, D., Sharif, K., O'Regan, A., & Bridgewood, C. (2020). The role of cytokines including interleukin-6 in COVID-19 induced pneumonia and macrophage activation syndrome-like disease. *Autoimmun. Rev.*, 19(6), 102537. DOI: 10.1016/j.autrev.2020.102537.
5. Williams, D.K., & Muddiman, J. (2009). Absolute quantification of c-reactive protein in human plasma derived from patients with epithelial ovarian cancer utilizing protein cleavage isotope dilution mass spectrometry. *J. Proteome. Res.*, 8(2), 1085-1090. DOI: 10.1021/pr800922p.

6. Gosselin, R.C., Owings, J.T., & Utter, G.H. (2000). A new method for measuring D-dimer using immunoturbidometry: a study of 255 patients with suspected pulmonary embolism and deep vein thrombosis. *Blood. Coagul. Fibrinolysis*, 11(8), 715-721. DOI: 10.1097/00001721-200012000-00004.
7. Song, J., Park, D.W., & Moon, S. (2019). Diagnostic and prognostic value of interleukin-6, pentraxin 3, and procalcitonin levels among sepsis and septic shock patients: a prospective controlled study according to the Sepsis-3 definitions. *BMC Infect. Dis.*, 19, 968. DOI: 10.1097/00001721-200012000-00004.
8. Kieliszek, M., & Lipinski, B. (2020). Selenium supplementation in the prevention of coronavirus infections (COVID-19). *Med. Hypotheses*, 143, 109878. DOI: 10.1016/j.mehy.2020.109878.
9. Zhang, J., Taylor, E.W., & Bennett, K. (2020). Association between regional selenium status and reported outcome of COVID-19 cases in China. *Am. J. Clin. Nutr.*, 111(6), 1297-1299. DOI: 10.1093/ajcn/nqaa095.

Огляди літератури, **оригінальні дослідження**, погляд на проблему, випадок з практики, короткі повідомлення

## **EFFICACY OF IMMUNECOV™ IN PATIENTS WITH COVID-19**

©S. O. Solyaryk<sup>1,2</sup>, O. V. Oliynyk<sup>1,2</sup>, D. M. Dudar<sup>1</sup>, M. Frank<sup>1</sup>, T. V. Mostepan<sup>1</sup>, Ya. V. Oliynyk<sup>2</sup>

*Kyiv City Clinical Hospital No. 4<sup>1</sup>*

*O. Bohomolets National Medical University<sup>2</sup>*

**SUMMARY.** COVID-19 treatment is currently a major unresolved issue. The study of the properties of drugs that could be used in the treatment of this disease is an urgent task. Theoretically effective agents in the treatment of COVID-19 could be substances that improve the immune system. One such remedy is ImmuneCOV. This preparation is a combination of natural complex components and plant extracts that grow in Israel.

**The aim** – to investigate the therapeutic properties of the drug ImmuneCOV™ in patients with moderate COVID-19.

**Material and Methods.** The study was randomized and controlled. A total of 58 patients with moderate COVID-19 who required oxygen support and had no comorbidities were studied. Patients were divided into two groups: those who received the drug and standard treatment (n=30), and those who received only standard treatment (n=28). Results. Patients with ImmuneCOV™ on day 14 had significantly higher values of SpO<sub>2</sub> (95.3±2.27) compared with the second group (93.38±2.14; p<0.05), significantly lower values ferritin (130.9±6.23 and 196.55±12.81, respectively; p<0.05), significantly lower values of C-reactive protein (7.7±0.72 and 24.05±3.22; p<0.05).

**Conclusions.** The use of ImmuneCOV™ in patients with moderate COVID-19 leads to a significant increase in SpO<sub>2</sub> (p<0.05), a decrease in serum ferritin (p<0.05) and C-reactive protein (p<0.05). The ImmuneCOV™ can be successfully used to treat moderate COVID-19.

**KEY WORDS:** SARS-CoV-2019; pneumonia; inflammatory markers.

Отримано 25.03.2022

Електронна адреса для листування: alexanderoliynyk8@gmail.com