

# Клиническая эффективность и безопасность применения Риамиловира при лечении пациентов с инфекцией, вызванной SARS-CoV-2

К. В. КАСЬЯНЕНКО, О. В. МАЛЬЦЕВ, К. В. КОЗЛОВ, И. И. ЛАПИКОВ,  
Н. И. ЛЬВОВ, В. С. СУКАЧЕВ, К. В. ЖДАНОВ, \*П. В. СОРОКИН, А. К. РАТНИКОВА

Военно-медицинская Академия им. С. М. Кирова, Санкт-Петербург

## Clinical Efficiency and Safety of Riamilovir for Treating Patients with SARS-CoV-2 Infection

K. V. KASYANENKO, O. V. MALTSEV, K. V. KOZLOV, I. I. LAPIKOV, N. I. LVOV,  
V. S. SUKACHEV, K. V. ZHDANOV, \*P. V. SOROKIN, A. K. RATNIKOVA

Kirov Military Medical Academy, Saint Petersburg

**Цель.** Оценить клиническую эффективность и безопасность этиотропных противовирусных препаратов с прямым механизмом действия (Риамиловира, Рибавирина, Умифеновира) для лечения пациентов с инфекцией, вызванной SARS-CoV-2 средней степени тяжести. **Материал и методы.** Материалом исследования являлись истории болезни 59 пациентов с лабораторно подтверждённой инфекцией, вызванной SARS-CoV-2 средней степени тяжести. Опытная группа состояла из 29 пациентов, получавших Риамиловир в режиме «off-label» в дозировке 1250 мг в сутки в течение 5 дней (по схеме 250 мг × 5 раз в день), группа сравнения — 30 пациентов, получавших комбинацию Рибавирина и Умифеновира в режиме 800 мг в сутки для каждого препарата на протяжении 5 дней. Эффективность лекарственных препаратов оценивалась по длительности и выраженности общинфекционных и респираторных синдромов, anosмии и агевзии, а также содержанию кислорода в крови, срокам элиминации вируса SARS-CoV-2 из организма, по результатам контрольных исследований мазков из носоглотки методом полимеразной цепной реакции (ПЦР), и динамики некоторых показателей крови на протяжении заболевания. Безопасность препаратов оценивалась по наличию нежелательных явлений в период проводимой терапии. **Результаты.** Выявлено статистически значимое снижение длительности лихорадки, кашля, anosмии и более быстрая элиминация вируса из организма в группе пациентов, получавших Риамиловир. На фоне проводимой терапии Риамиловиром также наблюдали снижение уровня неспецифических маркеров воспаления в сыворотке крови и нормальные показатели активности печёночных ферментов на протяжении лечения, в отличие от группы пациентов, получавших комбинированную противовирусную терапию. Нежелательных явлений при использовании препарата выявлено не было. **Заключение.** Препарат из группы нуклеозидных аналогов Риамиловир продемонстрировал клиническую эффективность и безопасность в терапии пациентов с инфекцией, вызванной SARS-CoV-2 средней степени тяжести.

**Ключевые слова:** SARS-CoV-2, новая коронавирусная инфекция, COVID-19, Риамиловир, нуклеозидные аналоги, лечение, эффективность.

**Aim.** The study evaluates clinical effectiveness and safety of etiotropic antiviral medications with a direct mechanism of action (Riamilovir, Ribavirin, Umifenovir) for the treatment of moderate SARS-CoV-2 infection in adults. **Materials and methods.** The study used the data from 59 health records of patients with moderate PCR-confirmed SARS-CoV-2 infection. Control group included 29 patients treated with 1250 mg Riamilovir off-label per day for 5 days (250 mg 5 times a day), comparison group consisted of 30 patients, who received 800 mg Ribavirin and Umifenovir per day for 5 days. The effectiveness of the medications was assessed by the duration and severity of general infectious and respiratory syndromes, anosmia and ageusia, as well as the oxygen content in the blood, the timing of SARS-CoV-2 virus elimination from the body according to the results of control studies of nasopharyngeal swabs using the PCR method and dynamics of blood tests results. **Results.** A statistically significant decrease in the duration of fever, cough, and anosmia and a more rapid elimination of the virus from the body were noted in the group of patients receiving Riamilovir. Decreased levels of non-specific inflammatory markers in blood serum, as well as normal values of liver enzymes were observed in control group during therapy, as opposed to the comparison group. No serious adverse events were noted when using the medication. **Conclusion.** Nucleoside analogue medication Riamilovir showed good effectiveness and safety profile in adult patients with moderate SARS-CoV-2 infection.

**Keywords:** SARS-CoV-2, new coronavirus disease, COVID-19, Riamilovir, nucleoside analogues, treatment, effectiveness.

## Введение

Новая коронавирусная инфекция (COVID-19), вызванная бета-коронавирусом SARS-CoV-2, была

впервые зарегистрирована в декабре 2019 г. в городе Ухань провинции Хубэй, Китай. В связи с глобальным распространением инфекции, охватившей более 165 стран мира, в марте 2020 г. Всемирной Организацией Здравоохранения (ВОЗ) была объявлена пандемия. По состоянию на декабрь текущего года, заболеваемость новой коронавирусной инфекцией

© Коллектив авторов, 2020

\*Адрес для корреспонденции: E-mail: pavel.sorokin@azolpharma.com

превысила 72,3 млн случаев, а число летальных исходов приближается к 1,7 млн. На территории Российской Федерации ежедневно регистрируется более 27 тыс. новых случаев заболевания, из которых в среднем 480 заканчиваются летальным исходом [1].

Клиническая картина новой коронавирусной инфекции варьирует от лёгкого течения (70% случаев), с типичными для острого респираторного заболевания проявлениями, до тяжёлого острого респираторного синдрома (15% случаев), требующего немедленной респираторной поддержки и проведения дальнейшего лечения в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии [2]. Причиной большинства летальных исходов у пациентов с COVID-19 тяжёлой степени тяжести является развитие неуправляемого «цитокинового шторма» в ответ на активную репликацию вируса в организме-хозяине. Многие работы показали, что у пациентов с тяжёлым течением заболевания наблюдались повышенные концентрации провоспалительных цитокинов, в особенности интерлейкина-6 (IL-6) [3]. Именно это стало основой введения в тактику лечения пациентов с COVID-19 противовоспалительных препаратов [4, 5]. При этом этиотропных противовирусных препаратов с доказанной эффективностью, влияющих на клиническое течение заболевания и сроки элиминации вируса, на сегодняшний день нет.

Ускоренное создание и оценка клинической эффективности и безопасности новых лекарственных препаратов, целенаправленно подавляющих репликацию вируса SARS-CoV-2, в условиях быстро нарастающей заболеваемости и смертности существенно затруднены ввиду того, что требуют значительных временных затрат. В связи с этим по инициативе ВОЗ было запущено одно из крупнейших международных клинических исследований по поиску потенциальных препаратов против COVID-19 «Solidarity», осуществляемое с участием почти 12 000 пациентов в 500 больницах более 30 стран [6]. Одной из перспективных стратегий поиска стал подбор эффективных и безопасных противовирусных препаратов с прямым механизмом действия, которые уже успешно использовались для лечения пациентов с другими острыми респираторными заболеваниями. Наиболее изученными в этом отношении являются препараты из группы нуклеозидных аналогов.

Нуклеозидные аналоги — это синтетические аналоги пуринов и пиримидинов с изменённым гетероциклическим кольцом или остатком сахара, которые выполняют роль прекурсоров и метаболизируются до активных трифосфатов с помощью вирусных киназ уже внутри клетки хозяина. В исследованиях *in vitro* вирусы из семейства *Coronaviridae* демонстрируют высокую восприимчивость к этим соединениям в связи с низкой изменчивостью аминокислотных последовательностей их РНК-зависимой РНК полимеразы [7].

На сегодняшний день лекарственные препараты из этой группы (Фавипиравир, Ремдесивир) проходят клинические испытания при лечении пациентов с COVID-19 различной степени тяжести и показывают противоречивые результаты, не позволяющие сделать однозначный вывод об их эффективности.

Так, по результатам мультицентрового, рандомизированного, плацебо-контролируемого исследования лечебной эффективности Ремдесивира среди взрослых пациентов из десяти госпиталей провинции Хубэй с подтверждённой SARS-CoV-2 инфекцией не выявлено статистически значимое более быстрое клиническое выздоровление пациентов, получавших исследуемый препарат, по сравнению с группой плацебо. При этом приём препарата в контрольной группе был прекращён досрочно в связи с появлением нежелательных эффектов [8].

Данные, полученные Национальным институтом аллергии и инфекционных заболеваний США с участием 1000 пациентов с верифицированной коронавирусной инфекцией, показывают статистически значимое более быстрое купирование проявлений заболевания у пациентов, получавших Ремдесивир (11 дней против 15 дней, соответственно) по сравнению с группой плацебо. Однако разницы в количестве летальных исходов в сравниваемых группах обнаружено не было [9].

Фавипиравир, синтезированный в Японии в 2014 г., к настоящему моменту одобрен в ряде стран для лечения гриппа, геморрагической лихорадки Эбола, коронавирусной инфекции [10, 11]. Первые результаты, свидетельствующие о его эффективности в отношении SARS-CoV-2, были получены после сравнения скорости нормализации изменений в лёгких по данным компьютерной томографии органов грудной клетки (КТ ОГК) на 14-й день лечения у пациентов, получавших Фавипиравир по сравнению с группой Лопинавир/Ритонавир (91,4% против 62,2%, соответственно,  $p=0,004$ ). Элиминация вируса в контрольной группе происходила в среднем на 4-й день болезни по сравнению с 11-м днём у группы сравнения [12]. В проспективном клиническом исследовании на базе Центра клинических исследований Чжуншаня (Китай) показано статистически значимое снижение длительности лихорадки и кашля у пациентов с коронавирусной инфекцией средней степени тяжести, получавших Фавипиравир, по сравнению с группой пациентов, получавших Умифеновир. При этом скорость выздоровления пациентов из обеих групп не отличалась [13]. Сегодня Фавипиравир используется в качестве экспериментального препарата для лечения COVID-19 в 43 странах мира, в Российской Федерации его применение допустимо по решению врачебной комиссии в установленном порядке в случаях, ес-

ли потенциальная польза для пациента превышает риск от его применения [14].

В 2015 г. в Российской Федерации был зарегистрирован отечественный нуклеозидный аналог Риамиловир, который уже показал клиническую эффективность в отношении вирусов гриппа и других ОРВИ. По результатам второй фазы клинического исследования применения Риамиловира для лечения пациентов с гриппом, наблюдалось статистически значимое сокращение длительности основных симптомов гриппа (общей инфекционной интоксикации, лихорадки, синдромов поражения респираторного тракта), а также снижение частоты развития осложнений [15]. Для оценки терапевтической эффективности Риамиловира в терапии инфекции, вызванной SARS-CoV-2, было проведено мультицентровое плацебо-контролируемое исследование с вовлечением 56 пациентов с подтверждённым диагнозом COVID-19. Несмотря на отсутствие статистически значимых различий в длительности течения заболевания у сравниваемых групп, наблюдалось снижение выраженности воспалительных изменений в лёгких по данным КТ ОГК у пациентов, получавших исследуемый препарат. Наряду с этим, отмечалось снижение потребности в кислородной поддержке, применении гипотензивной и бронхолитической терапии у пациентов с сопутствующей соматической патологией в исследуемой группе по сравнению с плацебо [16].

С целью оценки клинической эффективности и безопасности применения нуклеозидных аналогов, используемых в лечении пациентов с COVID-19, нами проведено ретроспективное сравнительное исследование с использованием препаратов прямого противовирусного действия у данных пациентов в условиях инфекционного стационара.

## Материал и методы

В исследование были включены 59 пациентов мужского и женского пола с новой коронавирусной инфекцией, поступивших на стационарное лечение в клинику инфекционных болезней Военно-медицинской академии им. С. М. Кирова. Все пациенты были лицами молодого возраста (средний возраст составил 34,2 года). Степень тяжести заболевания на момент госпитализации у пациентов в обеих группах была сопоставимой и соответствовала среднетяжелому течению.

Критериями включения пациентов в исследование являлись:

- инфекция, вызванная SARS-CoV-2, подтверждённая методом ПЦР;
- наличие изменений на КТ ОГК, соответствующих вирусному поражению лёгких минимального или среднего объёма (КТ 1-2);
- наличие у пациентов на момент госпитализации признаков общей инфекционной интоксикации, синдромов поражения респираторного тракта, аносмии и/или агевзии, лихорадки  $>37^{\circ}\text{C}$ ;
- длительность симптомов болезни на момент включения в исследование не превышает 72 ч;
- подписанное информированное согласие.

Критериями исключения из исследования были:

- участие пациента в исследовании иных лекарственных препаратов в течение последних трёх месяцев;
- наличие у пациентов острых и хронических заболеваний почек, печени и сердца по результатам анамнеза жизни и выполненных скрининговых результатов исследования перед началом терапии;
- наличие у пациента аллергии на компоненты исследуемого лекарственного препарата.

Опытную группу составили 29 пациентов, которым дополнительно к стандартной терапии, патогенетической и симптоматической терапии установленным порядком по решению врачебной комиссии был назначен этиотропный противовирусный препарат Риамиловир в режиме «off-label» в дозировке 1250 мг в сутки (250 мг 5 раз в день) в течение 5 дней.

Контрольную группу составили 30 пациентов, получавших в дополнение к стандартной терапии комбинацию Умифеновира с Рибавирином по 200 мг 4 раза в сутки для каждого препарата в течение 5 дней.

Исследование проводилось в соответствии с планом научно-исследовательской работы кафедры инфекционных болезней Военно-медицинской академии им. С. М. Кирова, являлось открытым, ретроспективным и сравнительным.

Клиническая эффективность оценивалась по следующим критериям:

- длительность синдрома общей инфекционной интоксикации;
- длительность лихорадки;
- длительность синдромов и симптомов поражения респираторного тракта (ринит, фарингит, трахеит, бронхит, кашель);
- длительность аносмии и агевзии;
- уровень насыщения крови кислородом ( $\text{SpO}_2\%$ ) в динамике;
- значения параметров общеклинического анализа крови (количество эритроцитов, уровень гемоглобина, абсолютное число лейкоцитов, лимфоцитов, количество тромбоцитов, СОЭ) на контрольных точках;
- некоторые показатели биохимического статуса пациента (уровень СРБ, ферритина, прокальцитонина) на контрольных точках;
- скорость элиминации вируса по результатам ПЦР назофарингеальных и орофарингеальных мазков.

В качестве критериев безопасности регистрировались нежелательные явления — любые неблагоприятные с медицинской точки зрения события, возникшие во время или после приёма исследуемых препаратов, степень тяжести которых оценивалась по стандартизированной шкале СТСАЕ и динамике уровней аланинаминотрансферазы (АЛТ) и аспартатаминотрансферазы (АСТ) в сыворотке крови [10].

Длительность общеинфекционных синдромов, продолжительность синдромов и симптомов поражения респираторного тракта оценивались в сутках. Уровень насыщения крови кислородом оценивался ежедневно в течение всего периода пребывания пациента в стационаре.

Общеклинические и биохимические исследования крови осуществлялись на двух контрольных точках: при поступлении пациентов на стационарное лечение и на 7-е сутки госпитализации. Молекулярно-генетическое исследование (ПЦР) выполнялось в период с 6-го по 14-й день госпитализации.

Анализ собранных данных выполнен с использованием статистических методов. Выбор *t*-критерия Стьюдента обоснован тем, что исследование проводилось в двух независимых группах со статистическими показателями, распределёнными по нормальному закону. Уровнем статистической значимости теста выбрана вероятность ошибки первого рода меньшая или равная 0,05 ( $p \leq 0,05$ ). Обработка полученных результатов была проведена на персональном компьютере с использованием библиотеки SciPy из состава дистрибутива для научных исследований Anaconda 3.

## Результаты и обсуждение

В ходе работы изучены особенности клинического течения инфекции, вызванной SARS-CoV-2, у больных, получавших Риамилловир по сравнению с пациентами, которым проводилась комбинированная противовирусная терапия Умифеновиром и Рибавирином. Результаты представлены в табл. 1.

Как видно из приведённых в табл. 1 данных, в опытной группе наблюдалось статистически значимое уменьшение общей длительности лихорадки ( $5,88 \pm 1,71$  сут), длительности фебрильной лихорадки ( $2,6 \pm 1,05$  сут), кашля ( $3,08 \pm 1,78$  сут), аносмии ( $3,28 \pm 1,66$  сут), а также более быстрая элиминация вируса из верхних отделов респираторного тракта по результатам ПЦР ( $7,11 \pm 2,26$  сут,  $12,92 \pm 3,95$  сут, соответственно). Необходимо отметить, что при этом средние значения уровня насыщения артериальной крови кислородом на контрольных точках у пациентов из обеих групп достоверно не различались и соответствовали нормальному уровню содержания кислорода в крови ( $97,36 \pm 0,59\%$  для опытной группы,  $96,44 \pm 0,18\%$  для группы сравнения).

Анализ влияния различных схем лечения пациентов с применением противовирусных препаратов на динамику исследуемых показателей крови показал, что в опытной группе среднее значение СОЭ на 7-й день госпитализации нормализовалось и было статистически значимо ниже ( $15,95 \pm 13,71$  мм/ч), чем в группе сравнения ( $32,89 \pm 14,32$  мм/ч). В то же время необходимо отметить, что в момент поступления в стационар исходный уровень СОЭ изначально был выше у пациентов группы сравнения ( $24,86 \pm 12,67$  мм/ч против  $14,03 \pm 5,61$  мм/ч).

Оценка результатов биохимического исследования крови отражена в табл. 2.

По результатам статистического анализа установлено, что значение ферритина в опытной группе было статистически значимо ниже, чем в группе сравнения к 7-м суткам госпитализации ( $40,21 \pm 12,82$  против  $149,12 \pm 68,27$ ), при этом на момент поступления значения данного показателя были сопоставимы у пациентов в обеих группах и превышали значения нормы (до 150 мкг/л).

Изучение динамики показателей трансаминаз на протяжении периода терапии пациентов в ста-

**Таблица 1.** Длительность основных клинических синдромов и симптомов заболевания в зависимости от проведённого лечения (сутки) ( $M \pm SD$ )

Клинический синдром (симптом)	Риамилловир $n=29$	Умифеновир+ Рибавирин $n=30$
Общая длительность лихорадки	$5,88 \pm 1,71^*$	$7,75 \pm 1,68^*$
Фебрильная лихорадка	$2,6 \pm 1,05^*$	$5,82 \pm 1,11^*$
СОИИ	$6,72 \pm 2,37$	$7,84 \pm 2,67$
Кашель	$3,08 \pm 1,78^*$	$6,46 \pm 2,83^*$
Ринит	$3,66 \pm 0,44$	$4,5 \pm 1,21$
Фарингит	$3,75 \pm 0,22$	$6,01 \pm 1,87$
Трахеит	—	$1,5 \pm 0,4$
Аносмия	$3,28 \pm 1,66^*$	$10,0 \pm 2,14^*$
Агевзия	—	$8,5 \pm 3,5$
Элиминация вируса (день)	$7,11 \pm 2,26^*$	$12,92 \pm 3,95^*$

**Примечание.** \* —  $p < 0,05$ .

ционаре показало, что активность АЛТ в группе сравнения на 7-е сутки госпитализации была статистически значимо выше, чем на момент назначения лечения ( $25,27 \pm 23,06$  Ед/л против  $163,03 \pm 45,47$  Ед/л) и значительно превышала границы нормы (референсные значения 8–20 Ед/л). Активность АСТ также статистически значимо отличалась в сравниваемых группах на 7-й день болезни и составили для опытной и контрольной группы  $28,08 \pm 2,12$  Ед/л и  $86,65 \pm 25,55$  Ед/л, соответственно (референсные границы для данного показателя 8–20 Ед/л).

Нежелательных явлений в опытной группе во время приёма пациентами противовирусного препарата Риамилловир выявлено не было. В группе сравнения дополнительных жалоб также отмечено не было.

Отсутствие убедительных данных об эффективности этиотропной терапии инфекции, вызванной SARS-CoV-2, приводит к тому, что многие пациенты получают лишь патогенетическую и симптоматическую терапию, направленную на поддержание организма и снижение риска декомпенсации функций жизненно важных органов [17].

В связи с этим мировым медицинским сообществом одобрено использование лекарственных препаратов вне показаний, указанных в инструкции, в случае если потенциальная польза для пациента превысит риск от их применения. Нуклеозидные аналоги уже рекомендованы к применению во многих странах, но клинических данных об их бесспорной эффективности и безопасности

**Таблица 2.** Значения некоторых биохимических показателей анализа крови у больных инфекцией, вызванной SARS-CoV-2, в зависимости от проводимого лечения ( $M \pm SD$ )

Показатель	0-й день		7-й день	
	Риамилловир, $n=29$	Умифеновир+ Рибавирин, $n=30$	Риамилловир, $n=29$	Умифеновир+ Рибавирин, $n=30$
Ферритин, нг/мл	$271,58 \pm 149,31$	$247,78 \pm 198,95$	$40,21 \pm 12,82^*$	$149,12 \pm 68,27^*$
Прокальцитонин, нг/мл	$0,09 \pm 0,01$	$0,08 \pm 0,03$	$0,06 \pm 0,03$	$0,03 \pm 0,02$
С-реактивный белок, мг/л	$32,45 \pm 15,81$	$43,24 \pm 33,64$	$21,58 \pm 1,66$	$17,46 \pm 2,04$
АЛТ, Ед/л	$30,82 \pm 12,09$	$25,27 \pm 23,06$	$48,91 \pm 11,47^*$	$163,03 \pm 45,47^*$
АСТ, Ед/л	$27,81 \pm 7,43$	$30,21 \pm 13,65$	$28,08 \pm 2,12^*$	$86,65 \pm 25,55^*$

**Примечание.** \* —  $p < 0,05$ .

для терапии пациентов с COVID-19 на сегодняшний день так и не представлено.

Первые данные о практическом опыте применения Риамиловира, полученные на территории Российской Федерации, продемонстрированы в работе А. У. Сабитова и др. (2020). Исследователи показали, что среднее время наступления улучшения состояния пациентов на фоне лечения препаратом составило 6–7 дней. Первый отрицательный результат ПЦР-анализа на вирус SARS-CoV-2 зафиксирован на 10–11-й день лечения, два подряд отрицательных результата ПЦР — к 14–19-м дням лечения у 63±4,28% пациентов. Температура у большей части заболевших (75%) нормализовалась к 4-му дню лечения, отмечен регресс КТ-картины лёгких, вплоть до полного исчезновения очагов инфильтрации у 10±3% обследованных [18].

Проведённое в нашей клинике исследование расширяет имеющийся опыт. Нами была представлена не только характеристика клинической картины заболевания в зависимости от проводимой противовирусной терапии, но и динамика основных гематологических показателей до и после проведённого лечения, а также влияние новой схемы дозирования Риамиловира на его клиническую эффективность, безопасность и длительность вирусыведения. Основным результатом проведённой работы является установление связи применения Риамиловира и сроков получения отрицательного результата ПЦР-тестирования (7,11±2,26 сут против 12,92±3,95 сут у группы сравнения). Отметим, что в результате анализа биохимических показателей крови пациентов наблюдалось статистически значимое снижение уровня ферритина в сыворотке пациентов, получавших Риамиловир (271,58±149,31 нг/мл при поступлении и 40,21±12,82 нг/мл на 7-е сутки госпитализации). Данные исследований свидетельствуют, что повышение уровня сывороточного ферритина коррелирует с выраженностью вос-

палительного ответа, и при неконтролируемом течении инфекции он превращается из звена защитной реакции в мощный провоспалительный фактор. Контроль уровня ферритина в этих условиях может играть важнейшую роль для предотвращения развития цитокинового шторма.

В настоящем исследовании Риамиловир впервые применялся в режиме дозирования 1250 мг в сутки, при этом в опытной группе показатели печёночных трансаминаз после терапии сохранялись на низком уровне и незначительно превышали верхнюю границу нормы на 7-е сутки госпитализации (48,91±11,47 Ед/л для АЛТ, 28,08±2,12 для АЛТ), что указывает на низкую гепатотоксичность Риамиловира.

## Заключение

Поиск противовирусных препаратов прямого действия в условиях пандемии имеет особо важное значение. Ранее назначение (не позднее трёх суток от начала заболевания) этиотропной противовирусной терапии, в том числе с использованием нуклеозидного аналога Риамиловира, позволяет предотвратить риск развития осложнённого течения, обусловленного гипертрофическим иммунным ответом на фоне активной, длительно текущей репликации вируса. Ускорение санации организма от вируса SARS-CoV-2 при применении противовирусных препаратов позволяет достичь не только определённых положительных клинических эффектов и эпидемиологической безопасности пациентов, но и тем самым уменьшить количество дней пребывания пациентов в стационаре, что в условиях высокой заболеваемости способствует более рациональному использованию коечного фонда и повышает доступность стационарной медицинской помощи.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## ЛИТЕРАТУРА

1. COVID-19 Coronavirus pandemic. Reported Cases and Deaths by Country, Territory, or Conveyance. Accessed December 1, 2020 [https://www.worldometers.info/coronavirus/Coronavirus\\_disease\\_COVID-19](https://www.worldometers.info/coronavirus/Coronavirus_disease_COVID-19). Situation Report — 132.
2. Bose S., Adapa S., Aeddula N.R., Roy S., Nandikanti D., Vupadhyayula P.M., Naramala S., Gayam V., Muppidi V., Konalai V.M. Medical Management of COVID-19: Evidence and Experience. *J Clin Med Res* 2020 Jun; 12 (6): 3290150343. doi: 10.14740/jocmr4201
3. Tang Y., Liu J., Zhang D., Xu Z., Ji J., Wen C. Cytokine Storm in COVID-19: The Current Evidence and Treatment Strategies. *Frontiers in Immunol* 2020; 11: 1708. doi: 10.3389/fimmu.2020.01708
4. Жданов К. В., Козлов К. В., Касьяненко К. В., Захаренко С. М., Лапуков И. И., Сужачев В. С., Львов Н. И., Мальцев О. В., Лавренчук Д. В., Шарабханов В. В., Мухтаров Р. М., Булыгин М. А., Потепенко В. Г., Маликова Е. А., Непомнящих М. Н., Мурсалов Б. Б., Шералиев А. Р., Первакова М. Ю., Лапин С. В. Клиническая эффективность и безопасность применения ингаляционного простациклина у больных с инфекцией, вызванной SARS-CoV-2 (проспективное сравнительное исследование). *Журнал инфектологии.* — 2020. — Т. 12. — № 3. — С. 34–41. / Zhdanov K.V., Kozlov K.V., Kas'janenko K.V., Zakharenko S.M., Sukachev V.S., L'vov N.I., Mal'tsev O.V., Lavrenchuk D.V., Lapikov I.I., Sharabhanov V.V., Mukhtarov R.M., Bulygin M.A., Potapenko V.G., Malikova E.A., Nepomnjashchikh M.N., Mursalov B.B., Sheraliev A.R., Pervakova M.Yu., Lapin S.V. Clinical efficacy and safety of nebulized prostacyclin in patients with SARS-CoV-2 (prospective comparative study). *Zhurnal Infektologii* 2020; 12 (3): 34–41. [in Russian] doi: 10.22625/2072-6732-2020-12-3-34-41
5. «Solidarity» clinical trial for COVID-19 treatments. Accessed December 1, 2020 <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/global-research-on-novel-coronavirus-2019-ncov/solidarity-clinical-trial-for-covid-19-treatments>
6. Зайцев А. А., Чернов С. А., Крюков Е. В. и др. Практический опыт ведения пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19 в стационаре (предварительные итоги и рекомендации). *Лечащий врач.* — 2020. — № 6. — С. 74–79. URL: <https://www.ivrach.ru/2020/06/15437595/> (дата обращения 24.06.2020). doi: 10.26295/OS.2020.41.94.014. — Текст: электронный. / Zajcev A. A., Chernov S. A., Kryukov E. V. i dr. Prakticheskij opyt vedeniya patsientov s novej koronavirusnoj infektsiej COVID-19 v stacionare (predvaritel'nye itogi i rekomendatsii). *Lechashchij Vrach* 2020; 6: 74–79. URL: <https://www.ivrach.ru/2020/06/15437595/> (data obrashcheniya 24.06.2020). doi: 10.26295/OS.2020.41.94.014. Tekst: elektronnyj.
7. Pruijssers A.J., Denison M.R. Nucleoside analogues for the treatment of coronavirus infections. *Curr Opin Virol* 2019 Apr; 35: 57–62. doi: 10.1016/j.coviro.2019.04.002.
8. Wang Y., Zhang D., Du G., Du R., Zhao J., Jin Y, Fu S., Gao L., Cheng Z., Lu Q., Hu Y., Luo G., Wang K., Lu Y., Li H., Wang S., Ruan S., Yang C., Mei C., Wang Y., Ding D., Wu F., Tang X., Ye X., Ye Y., Liu B., Yang J., Yin W., Wang A., Fan G., Zhou F., Liu Z., Gu X., Xu J., Shang L., Zhang Y., Cao L., Guo T., Wan Y., Qin H., Jiang Y., Jaki T., Hayden F. G., Horby F. G., Cao B., Wang C. Remdesivir in adults with severe COVID-19: a ran-

- domised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. *Lancet*. 2020 May 16; 395 (10236): 156901578. doi: 10.1016/S0140-6736(20)31022-9.
9. NIH Clinical Trial Shows Remdesivir Accelerates Recovery from Advanced COVID-19. Accessed December 1, 2020 <https://www.niaid.nih.gov/news-events/nih-clinical-trial-shows-remdesivir-accelerates-recovery-advanced-covid-19>
  10. *McKee D.L., Sternberg A., Stange U., Laufer S., Naujokat C.* Candidate drugs against SARS-CoV-2 and COVID-19 *Pharmacol Res.* 2020 Jul; 157: 104859. doi: 10.1016/j.phrs.2020.104859.
  11. *Wu R., Wang L., Kuo H.D., Shannar A., Peter R., Chou P.J., Li S., Hudlikar R., Liu X., Liu Z., Poiani G.J., Amorosa L., Brunetti L., Kong A.* An Update on Current Therapeutic Drugs Treating COVID-19 *Curr Pharmacol Rep* 2020 May; 11: 1–15. doi: 10.1007/s40495-020-00216-7
  12. *Cai Q., Yang M., Liu D., Chen J., Shu D., Xia J., Liao X., Gu Y., Cai Q., Yang Y., Shen C., Li X., Peng L., Huang D., Zhang J., Zhang S., Wang F., Liu J., Chen L., Chen S., Wang Z., Zhang Z., Cao R., Zhong W., Liu Y., Liu L.* Experimental Treatment with Favipiravir for COVID-19: An Open-Label Control Study *Engineering (Beijing)* 2020 Mar 18. doi: 10.1016/j.eng.2020.03.007
  13. *Chen C., Zhang Y., Huang J., Yin P., Cheng Z., Wu J., Chen S., Zhang Y., Chen B., Lu M., Luo Y., Ju L., Zhang J., Wang X.* Favipiravir versus Arbidol for COVID-19: A Randomized Clinical Trial *medRxiv* 2020.03.17.20037432. doi: <https://doi.org/10.1101/2020.03.17.20037432>
  14. Временные методические рекомендации. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19) Версия 9 (26.10.2020) / Temporary guidelines. Prevention, diagnosis and treatment of new coronavirus infection (COVID-19) V. 9 (26.10.2020) [https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attachments/000/052/550/original/MP\\_COVID-19\\_%28v9%29.pdf?1603788097](https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attachments/000/052/550/original/MP_COVID-19_%28v9%29.pdf?1603788097)
  15. *Киселев О. И., Деева Э. Г., Мельникова Т. И., Козелецкая К. Н., Киселев А. С., Русинов В. Л., Чарушин В. Н., Чухахин О. Н.* Новый противовирусный препарат Триазавирин. Результаты II фазы клинического исследования. Вопросы вирусологии. — 2012. — № 57 (3): 9–12. / *Kiselev O.I., Deeva E.G., Melnikova T.I., Kozeletskaia K.N., Kiselev A.S., Rusinov V.L., Charushin V.N., Chupakhin O.N.* A new antiviral drug Triazavirin: results of phase II clinical trial. *Vopr Virusol* 2012 Nov-Dec; 57 (3): 9–12. [in Russian]
  16. *Wu X., Yu K., Wang Y., Xu W., Ma H., Hou Y., Li Y., Cai B., Zhu L., Zhang M., Hu X., Gao J., Wang Y., Qin H., Wang W., Zhao M., Wu X., Zhang Y., Li L., Li K., Yang B.* Efficacy and safety of triazavirin therapy for coronavirus disease 2019: A pilot randomized controlled trial. *Engineering (Beijing, China)*, 2020 Sep 8. doi: 10.1016/j.eng.2020.08.011
  17. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines. Accessed December 1, 2020 <https://files.covid19treatmentguidelines.nih.gov/guidelines/covid19treatmentguidelines.pdf>
  18. *Сабитов А.У., Белоусов В.В., Един А.С., Олейниченко Е.В., Гладунова Е.П., Тихонова Е.П., Кузьмина Т.Ю., Калинина Ю.С., Сорокин П.В.* Практический опыт применения препарата Риамиловир в лечении пациентов с COVID-19 средней степени тяжести. Антибиотики и химиотерапия. — 2020. — Т. 65. — № 708. — С. 27–30. / *Sabitov A.U., Belousov V.V., Edin A.S., Oleinichenko E.V., Gladunova E.P., Tikhonova E.P., Kuzmina T.Yu., Kalinina Yu.S., Sorokin P.V.* Practical Experience of Using Riamilovir in Treatment of Patients with Moderate COVID-19. *Antibiotiki i Khimioter* 2020; 65 (708): 27–30. doi: 10.37489/0235-2990-2020-65-7-8-27-30 [in Russian]

#### СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

*Касьяненко Кристина Валерьевна* — преподаватель кафедры инфекционных болезней (с курсом медицинской паразитологии и тропических заболеваний) Военно-медицинской академии им. С. М. Кирова, Санкт-Петербург. ORCID: 0000-0001-9294-7346

*Мальцев Олег Вениаминович* — к. м. н., старший преподаватель кафедры инфекционных болезней (с курсом медицинской паразитологии и тропических заболеваний) Военно-медицинской академии им. С. М. Кирова, Санкт-Петербург. ORCID: 0000-0002-6286-9946

*Козлов Константин Вадимович* — д. м. н., доцент, доцент кафедры инфекционных болезней (с курсом медицинской паразитологии и тропических заболеваний) Военно-медицинской академии им. С. М. Кирова, Санкт-Петербург. ORCID: 0000-0002-4398-7525

*Лапиков Игорь Игоревич* — к.т.н., доцент Института физико-математических наук и информационных технологий Балтийского федерального университета им. Иммануила Канта (236041, Россия, г. Калининград. ORCID: 0000-0002-2185-3198

*Львов Николай Иванович* — д. м. н., доцент; профессор кафедры инфекционных болезней (с курсом медицинской паразитологии и тропических заболеваний) Военно-медицинской академии им. С. М. Кирова, Санкт-Петербург

*Жданов Константин Валерьевич* — д. м. н., профессор, член-корреспондент РАН, начальник кафедры инфекционных болезней (с курсом медицинской паразитологии и тропических заболеваний) Военно-медицинской академии им. С. М. Кирова, Санкт-Петербург.

*Сукачев Виталий Сергеевич* — к. м. н., преподаватель кафедры инфекционных болезней (с курсом медицинской паразитологии и тропических заболеваний) Военно-медицинской академии им. С. М. Кирова, Санкт-Петербург

*Сорокин Павел Владимирович* — к. фарм. н., генеральный директор ООО «Азол Фарма», Свердловская область, Новоуральск. ORCID: 0000-0002-1477-8521

*Ратникова Анна Константиновна* — врач ультразвуковой диагностики 2-ой кафедры терапии усовершенствования врачей Военно-медицинской академии им. С. М. Кирова, Санкт-Петербург. ORCID: 0000-003-3279-6448.