



Перспективы использования нуклеозидного аналога риамиловира в лечении пациентов с инфекцией, вызванной SARS-CoV-2

О.В. Мальцев¹, К.В. Касьяненко^{✉1}, К.В. Козлов¹, К.В. Жданов¹, И.И. Лапиков²

¹ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Минобороны России, Санкт-Петербург, Россия;

²ФГБВОУ ВО «МИРЭА – Российский технологический университет», Москва, Россия

Аннотация

Цель. Оценить клиническую эффективность нуклеозидных аналогов для лечения пациентов с COVID-19 средней степени тяжести в условиях инфекционного стационара.

Материалы и методы. Проведена ретроспективная обработка 108 законченных клинических случаев новой коронавирусной инфекции средней степени тяжести за период 2020–2021 гг. Длительность заболевания на момент поступления не превышала 3 сут. Опытная группа состояла из 53 пациентов, которым дополнительно к стандартной терапии по решению врачебной комиссии назначен риамиловир в режиме off-label в суточной дозировке 1250 мг в течение 5 дней. В группу сравнения вошли 55 пациентов, получавших в качестве противовирусной терапии комбинацию умифеновира с рибавирином в течение 5 дней. Оценивали длительность основных клинических проявлений заболевания, показатели клинического и биохимического анализов крови, результаты исследования РНК вируса SARS-CoV-2 с помощью метода амплификации нуклеиновых кислот (МАНК-диагностика).

Результаты. Показано статистически значимо более быстрое достижение клинического улучшения в группе пациентов, принимавших риамиловир, а также более быстрая санация от вируса SARS-CoV-2 по результатам этиологической диагностики.

Заключение. Применение нуклеозидного аналога риамиловира для лечения пациентов с новой коронавирусной инфекцией (COVID-19) средней степени тяжести приводило к статистически значимому снижению длительности общеинфекционных синдромов, симптомов поражения респираторного тракта. Пациенты из опытной группы статистически значимо быстрее достигали клинического выздоровления и санации от возбудителя по результатам МАНК-диагностики.

Ключевые слова: COVID-19, новая коронавирусная инфекция, риамиловир, противовирусная терапия, умифеновир, рибавирин

Для цитирования: Мальцев О.В., Касьяненко К.В., Козлов К.В., Жданов К.В., Лапиков И.И. Перспективы использования нуклеозидного аналога риамиловира в лечении пациентов с инфекцией, вызванной SARS-CoV-2. Терапевтический архив. 2022;94(10):1171–1176. DOI: 10.26442/00403660.2022.10.201920

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2022 г.

Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Касьяненко Кристина Валерьевна** – преподаватель каф. инфекционных болезней (с курсом медицинской паразитологии и тропических заболеваний) ФГБВОУ ВО «ВМА им. С.М. Кирова». Тел.: +7(911)262-06-33;

e-mail: dr.snegur@gmail.com; ORCID: 0000-0001-9294-7346

Мальцев Олег Вениаминович – канд. мед. наук, зам. нач. каф. инфекционных болезней (с курсом медицинской паразитологии и тропических заболеваний) ФГБВОУ ВО «ВМА им. С.М. Кирова». ORCID: 0000-0002-6286-9946

Козлов Константин Вадимович – д-р мед. наук, доц., доц. каф. инфекционных болезней (с курсом медицинской паразитологии и тропических заболеваний) ФГБВОУ ВО «ВМА им. С.М. Кирова». ORCID: 0000-0002-4398-7525

Жданов Константин Валерьевич – чл.-кор. РАН, д-р мед. наук, проф., нач. каф. инфекционных болезней (с курсом медицинской паразитологии и тропических заболеваний) ФГБВОУ ВО «ВМА им. С.М. Кирова». ORCID: 0000-0002-3679-1874

Лапиков Игорь Игоревич – канд. техн. наук, доц. Института кибербезопасности и цифровых технологий РТУ МИРЭА. ORCID: 0000-0002-2185-3198

✉ **Kristina V. Kasyanenko.** E-mail: dr.snegur@gmail.com; ORCID: 0000-0001-9294-7346

Oleg V. Maltsev. ORCID: 0000-0002-6286-9946

Konstantin V. Kozlov. ORCID: 0000-0002-4398-7525

Konstantin V. Zhdanov. ORCID: 0000-0002-3679-1874

Igor I. Lapikov. ORCID: 0000-0002-2185-3198

Prospects of using the nucleoside analogue riamilovir in patients with SARS-CoV-2 infection

Oleg V. Maltsev¹, Kristina V. Kasyanenko^{✉1}, Konstantin V. Kozlov¹, Konstantin V. Zhdanov¹, Igor I. Lapikov²

¹Kirov Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russia;

²MIREA – Russian Technological University, Moscow, Russia

Abstract

Aim. To evaluate clinical efficacy of nucleoside analogues in therapy of moderate COVID-19 in in-patients.

Materials and methods. Retrospective processing of 108 completed clinical cases with moderate novel coronavirus disease was carried out for the period 2020–2021. The duration of the disease at the time of admission did not exceed three days. Experimental group consisted of 53 patients who, in addition to standard therapy, were prescribed “off-label” riamilovir at a daily dosage of 1250 mg for 5 days by the decision of the medical commission. Comparison group included 55 patients who received a combination of umifenovir and ribavirin as antiviral therapy for 5 days. The duration of the main clinical manifestations of the disease, the indicators of clinical and biochemical blood tests, results of the SARS-CoV-2 virus RNA study using the nucleic acid amplification method (NAAT diagnostics).

Results. Significantly faster achievement of clinical improvement in the group of patients treated with riamilovir was shown, as well as faster sanitation from SARS-CoV-2 virus based on the results of etiological testing.

Conclusion. The use of riamilovir for the treatment of patients with moderate novel coronavirus infection (COVID-19) resulted in a significant reduction of general infectious syndromes and respiratory symptoms. Patients from the experimental group significantly faster achieved clinical recovery and sanitation from the pathogen according to the results of NAAT diagnostics.

Keywords: COVID-19, novel coronavirus infection, riamilovir, antiviral therapy, umifenovir, ribavirin

For citation: Maltsev OV, Kasyanenko KV, Kozlov KV, Zhdanov KV, Lapikov II. Prospects of using the nucleoside analogue riamilovir in patients with SARS-CoV-2 infection. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2022;94(10):1171–1176. DOI: 10.26442/00403660.2022.10.201920

Введение

Несмотря на отчетливую динамику по снижению заболеваемости новой коронавирусной инфекцией, сохраняется актуальность поиска эффективных и безопасных этиотропных препаратов отечественных производителей для элиминации возбудителя. По данным на октябрь 2022 г., прирост подтвержденных случаев новой коронавирусной инфекции на территории Российской Федерации составляет от 32 до 23 тыс. за сутки, что стало минимальным значением с середины августа 2022 г. При этом среднее число госпитализированных превышает 2 тыс. человек в сутки, более 4,5% из которых умирают от осложнений заболевания [1]. Учитывая высокую склонность вируса SARS-CoV-2 к возникновению новых рекомбинантных штаммов вируса, нельзя исключать появления повторных волн роста заболеваемости. Подобная картина наблюдалась перед началом распространения штамма вируса «Стелс-омикрон», когда периоду роста заболеваемости предшествовал довольно длительный период снижения числа заболевших после пика волны «Омикрона» [2].

Подробное изучение генома SARS-CoV-2 позволило установить его значительное сходство (более чем на 78%) с другими представителями подсемейства

Orthocoronavirinae (SARS и MERS), которые, в свою очередь, стали причиной вспышек тяжелого острого респираторного синдрома в 2003 и 2010 г. Несмотря на таксономическое родство и схожесть клинической картины заболеваний, вызванных SARS, MERS и SARS-CoV-2, ферментный состав вируса SARS-CoV-2 имеет много морфологических сходств с некоторыми другими одноцепочечными РНК-содержащими вирусами, такими как вирус гепатита С, вирус Западного Нила, Марбург, ВИЧ, риновирус [3]. Это позволило рекомендовать в качестве препаратов прямого противовирусного действия соединения из группы нуклеозидных аналогов, которые на момент начала пандемии уже показали клиническую эффективность в отношении ряда РНК-содержащих вирусов.

Одной из первых потенциальных терапевтических опций стало назначение в качестве этиотропного препарата рибавирина: это обусловлено его активным применением во время вспышки SARS-инфекции в 2003 г. Позже получены данные, свидетельствующие о нарастающей резистентности вирусов рода Betacoronavirus к рибавирину, а когортные исследования в клинических условиях не позволили сделать однозначных выводов о наличии значимого терапевтического эффекта [4]. В дальнейшем ком-

бинация рибавирина с интерферонами продемонстрировала высокую противовирусную активность в отношении MERS-инфекции *in vitro*, что позволило применять его для лечения пациентов во время вспышки в 2010 г., но доказать наличие эффективности препарата в клинических условиях не удалось. Более того, предшествующий опыт не позволил определить оптимальную разовую и суточную дозу препарата: увеличение доз и длительности применения препарата приводило к развитию нежелательных эффектов (гемолитической анемии и нарушению функции печени) [5]. В связи с этим оптимальным на сегодняшний день считается назначение рибавирина в комбинации с другими противовирусными препаратами, что позволяет снизить частоту развития побочных реакций. Одними из возможных вариантов комбинаций стали сочетания рибавирина с лопинавиром и ритонавиром [6].

Еще одним препаратом, показавшим эффективность в отношении РНК-содержащих вирусов, в том числе сезонного гриппа, стал препарат фавипиравир. Потенциальную активность фавипиравира в отношении коронавирусов исследовали с 2014 г., но большинство доступных работ проведено *in vitro*. В дальнейшем проведены крупные систематические обзоры, касающиеся оценки эффективности препарата в отношении SARS-CoV-2, но статистически значимых различий при оценке влияния фавипиравира на количество переводов в отделения интенсивной терапии, летальных исходов, необходимости искусственной вентиляции легких, длительность пребывания в стационаре по сравнению с лекарственными схемами без применения противовирусных препаратов не получено [7]. Использование фавипиравира также не повлияло на скорость элиминации вируса со слизистой оболочки верхних дыхательных путей по сравнению со стандартной терапией [8].

Отечественный нуклеозидный аналог риамилловир разработан и зарегистрирован на территории РФ в 2014 г. Препарат показал клиническую эффективность в отношении вирусов гриппа и других острых респираторных вирусных инфекций: в крупном исследовании, проведенном в 2019 г. в 16 центрах на территории РФ, получены статистически значимое более быстрое наступление стойкого улучшения клинических симптомов и нормализация температуры тела у пациентов с острыми респираторными заболеваниями негриппозной этиологии [9]. Терапевтическая эффективность препарата для лечения пациентов с новой коронавирусной инфекцией оценена в 2020 г. в рамках мультисерийного плацебо-контролируемого исследования

с вовлечением 56 пациентов с подтвержденным диагнозом COVID-19 в Китае. Продемонстрировано снижение выраженности инфильтративных изменений в легких, уменьшение числа случаев, требующих применения неинвазивной кислородной поддержки и терапии соматической патологии [10].

Похожие результаты получены и в РФ – назначение риамилловира пациентам с COVID-19 средней степени тяжести приводило к статистически значимому сокращению времени до наступления клинического улучшения, ускорению элиминации вируса со слизистой верхних дыхательных путей, улучшению КТ-картины [11, 12].

Высокая противовирусная активность указанных соединений наряду с положительным опытом применения в клинической практике предопределили цель настоящей работы.

Цель – оценка клинической эффективности нуклеозидных аналогов для лечения пациентов с COVID-19 средней степени тяжести в условиях инфекционного стационара.

Материалы и методы

Проведена ретроспективная обработка 108 законченных клинических случаев новой коронавирусной инфекции по архивным данным клиник ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» за период 2020–2021 гг. Все пациенты, включенные в исследование, лица мужского и женского пола с лабораторно верифицированной с помощью метода амплификации нуклеиновых кислот (МАНК-диагностика) SARS-CoV-2-инфекцией. Степени тяжести заболевания определяли в соответствии с общепринятыми стандартными критериями [13]. У всех поступавших на лечение пациентов с COVID-19 заболевание протекало в среднетяжелой форме, с поражением легких минимального или среднего объема (КТ-1–2). Длительность заболевания на момент поступления не превышала 3 сут. Пациенты, принимавшие участие в исследовании иных лекарственных препаратов в течение 3 предшествующих месяцев, лица со злокачественными заболеваниями, острыми и/или хроническими заболеваниями почек, печени и сердца, женщины в период беременности и лактации, а также при наличии аллергии или индивидуальной непереносимости компонентов назначаемых препаратов исключались из исследования.

Исследование проведено в соответствии с планом научно-исследовательской работы кафедры инфек-

ционных болезней (с курсом медицинской паразитологии и тропических заболеваний) ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова».

Опытная группа состояла из 53 пациентов, которым дополнительно к стандартной терапии по решению врачебной комиссии назначен риамиловир в режиме off-label в суточной дозировке 1250 мг (по 1 капсуле, содержащей 250 мг действующего вещества, 5 раз в сутки) в течение 5 дней. В группу сравнения вошли 55 пациентов, получавших в качестве противовирусной терапии комбинацию умифеновира с рибавирином (по 1 капсуле, содержащей 200 мг действующего вещества для каждого препарата, 4 раза в сутки) в течение 5 дней. Стандартное лечение включало назначение дезинтоксикационной, антикоагулянтной терапии, при необходимости осуществлялось назначение антибактериальных, отхаркивающих, жаропонижающих средств, применялась кислородная поддержка.

В ходе исследования проанализированы показатели общеклинического (значения эритроцитов, лейкоцитов, тромбоцитов, абсолютное число лимфоцитов, уровень гемоглобина, скорость оседания эритроцитов – СОЭ), биохимического анализа крови (уровень ферритина, С-реактивного белка – СРБ, аланинаминотрансферазы – АЛТ, аспартатаминотрансферазы – АСТ, прокальцитонина), уровень периферической сатурации кислорода, параметры коагулограммы (значения D-димера) на момент поступления пациентов на стационарное лечение и на 7-й день от момента начала противовирусной терапии. На основании данных историй болезни регистрировались длительность субъективных и объективных проявлений заболевания, отмеченных у пациентов при поступлении и на протяжении всего срока госпитализации, а также длительность обнаружения возбудителя по результатам этиологической лабораторной диагностики отделяемого носо- и ротоглотки. Выраженность синдрома общей инфекционной интоксикации (СОИИ) оценивалась по пятибалльной шкале, где 1 балл соответствовал незначительной выраженности синдрома, 5 баллов – ярко выраженному синдрому.

В связи с тем, что большинство рассматриваемых признаков на исследуемой выборке пациентов имеют распределение, отличное от нормального, для признаков, характеризующихся непрерывными случайными величинами, выбран непараметрический U-критерий Манна–Уитни. Средние значения оцениваемых параметров представлены математическим ожиданием и стандартным отклонением. При сравнении двух исследуемых групп по скорости достиже-

Таблица 1. Лабораторная характеристика пациентов из сравниваемых групп на момент госпитализации

Table 1. Laboratory profile of patients in comparable groups at the time of hospitalization

Признак	Риамиловир (n=53)	Умифеновир + рибавириин (n=55)
Эритроциты, $\times 10^{12}/л$	4,73 \pm 0,08	4,96 \pm 0,06*
Лейкоциты, $\times 10^9/л$	5,79 \pm 0,5	7,09 \pm 0,81
Лимфоциты, $\times 10^9/л$	1,11 \pm 0,1	1,47 \pm 0,11*
Тромбоциты, $\times 10^9/л$	210,62 \pm 10,18	204,22 \pm 7,66
Ферритин, нг/мл	331,70 \pm 96,69	230,6 \pm 45,23
СОЭ, мм/ч	24,74 \pm 2,86	13,51 \pm 2,56*
АСТ, ЕД/л	31,01 \pm 2,33	29,40 \pm 2,08
АЛТ, ЕД/л	32,29 \pm 2,79	24,21 \pm 3,05

*Здесь и далее в табл. 2: $p < 0,05$.

ния первичной и вторичной конечных точек использован метод анализа рисков. В качестве первичной конечной точки выбрано наступление клинического улучшения (выписка пациента к 10-м суткам от момента госпитализации), вторичной конечной точкой считалась санация от вируса SARS-CoV-2 по результатам МАНК-диагностики отделяемого со слизистых оболочек к 7-м суткам стационарного лечения. Статистические решения принимали на 5% уровне значимости. Статистический анализ проводился с использованием библиотеки SciPy пакета для научных исследований Anaconda языка Python, визуализация данных осуществлялась с использованием библиотеки Matplotlib.

Результаты

Пациенты из группы, получавшей комбинацию умифеновира с рибавирином, оказались моложе пациентов из группы получавших риамиловир: средний возраст составил 29,85 \pm 4,36 и 44,06 \pm 2,31 года для лиц из каждой группы соответственно ($p < 0,05$).

В ходе исследования проведено сравнение средних значений лабораторных показателей, которые собраны на момент поступления на стационарное лечение (табл. 1).

В группе пациентов, получавших комбинацию умифеновира с рибавирином, на момент начала терапии средние значения числа эритроцитов, лимфоцитов статистически значимо выше, а значение СОЭ – ниже, чем в опытной группе ($p < 0,05$).

Сравнение средних значений длительности рассматриваемых клинических проявлений заболевания у пациентов из сравниваемых групп представлено в табл. 2.

Таблица 2. Длительность основных клинических синдромов и симптомов заболевания в зависимости от проведенного лечения (дней)

Table 2. Duration of major clinical syndromes and symptoms depending on the treatment (days)

Признак	Риамилловир (n=53)	Умифеновир + рибавирин (n=55)
Общая длительность лихорадки	5,21±0,41	7,75±0,48*
Фебрильная лихорадка	2,29±0,34	4,84±0,62*
СОИИ	6,23±0,52	7,54±0,54*
Кашель	3,92±0,63	6,54±0,64*
Ринит	3,33±0,61	3,37±0,9
Фарингит	3,40±0,57	3,90±0,78
Трахеит	–	1,67±0,41
Аносмия	3,46±0,91	7,40±1,58*
Агевзия	7,00±4,24	6,33±3,63
Элиминация вируса	8,57±0,62	12,62±0,8*
Выраженность СОИИ (баллы 1–5)	2,00±0,14	2,76±0,15*

Как видно из приведенных в **табл. 2** данных, в опытной группе наблюдались статистически значимое сокращение общей длительности лихорадки, в том числе фебрильной, СОИИ, кашля, аносмии, а также более быстрая элиминация вируса из верхних отделов респираторного тракта по результатам МАНК-диагностики

Таблица 3. Динамика показателей общего анализа крови и некоторых параметров биохимического исследования крови у пациентов с инфекцией, вызванной SARS-CoV-2, в зависимости от проводимого лечения

Table 3. Evolution of the general blood test and some parameters of the biochemical blood test in patients with SARS-CoV-2 infection, depending on the treatment

Показатель	0-й день		7-й день	
	риамилловир (n=53)	умифеновир + рибавирин (n=55)	риамилловир (n=53)	умифеновир + рибавирин (n=55)
SpO ₂ , %	97,02±0,25	94,12±2,95	97,58±0,23	97,74±0,17
Эритроциты, ×10 ¹² /л	4,73±0,08	4,96±0,06	4,68±0,10	4,95±0,07
Гемоглобин, г/л	139,06±2,03	141,67±3,21	138,58±2,80	138,62±4,15
Лейкоциты, ×10 ⁹ /л	5,79±0,50	7,09±0,81	7,14±0,66	6,19±0,27
Лимфоциты, ×10 ⁹ /л	1,11±0,1*	1,47±0,11	2,17±0,61*	1,94±0,14
СОЭ, мм/ч	24,74±2,86*	13,51±2,56**	17,71±2,45*	26,91±3,97**
Тромбоциты, ×10 ⁹ /л	210,62±10,18	204,22±7,66	272,07±22,23	246,61±23,19
D-димер, нг/мл	454,57±52,5	566,91±74,17	381,43±73,08	334,68±38,53
СРБ, мг/л	35,42±6,51	37,31±8,56**	15,59±4,42	9,73±2,60**
Ферритин, нг/мл	331,7±96,69	230,6±45,23	388,14±60,45	398,66±121,81
Прокальцитонин, нг/мл	0,10±0,02	0,07±0,01	0,09±0,02	0,04±0,01
АЛТ, Ед/л	32,29±2,79	24,21±3,05**	50,44±10,51	121,18±29,29**
АСТ, Ед/л	31,01±2,33	29,40±2,08**	30,07±3,03	65,25±14,31**

* $p < 0,05$ при сравнении между 0 и 7-м днем в группе риамилловира, ** $p < 0,05$ при сравнении между 0 и 7-м днем в группе умифеновир + рибавирин.

(8,57±0,62 сут, 12,62±0,8 сут соответственно). Выраженность СОИИ при динамической оценке за весь период лечения в опытной группе также статистически значительно меньше, чем в группе сравнения ($p < 0,05$).

Результаты оценки влияния различных схем противовирусной терапии на значения лабораторных и инструментальных параметров у пациентов из сравниваемых групп приведены в **табл. 3**.

Статистические показатели **табл. 3** свидетельствуют о том, что в группе пациентов, принимавших риамилловир, отмечено нарастание абсолютного числа лимфоцитов, а также снижение уровня СОЭ к 7-м суткам стационарного лечения ($p < 0,05$).

У пациентов, принимавших комбинацию умифеновира с рибавирином, отмечено снижение уровня СРБ, при этом наблюдается рост СОЭ в динамике. Обращает на себя внимание значительный рост активности печеночных трансаминаз к концу терапии в данной группе пациентов ($p < 0,05$).

Для оценки скорости достижения конечных точек исследования сформулированы следующие статистические гипотезы:

1. Применение риамилловира по сравнению с терапией умифеновиром и рибавирином повышает вероятность клинического улучшения пациента с SARS-CoV-2-инфекцией средней степени тяжести к 10-м суткам госпитализации.

Таблица 4. Влияние противовирусной терапии риамиловиром на длительность госпитализации пациентов с COVID-19 средней степени тяжести

Table 4. The effect of the antiviral therapy Riamilovir on the duration of hospitalization of patients with COVID-19 of moderate severity

	Выписаны к 10-му дню госпитализации	Не выписаны к 10-му дню госпитализации	Всего
Риамиловир	17	36	53
Умифеновир + рибавирин	7	48	55
Всего	24	84	108

Таблица 5. Влияние противовирусной терапии риамиловиром на частоту появления первого отрицательного результата МАНК-теста к 7-м суткам госпитализации

Table 5. Influence of antiviral therapy Riamilovir on the frequency of occurrence of the first negative result of NAAT-test to the 7th day of hospitalization

	Отрицательный к 7-м суткам госпитализации	Положительный к 7-м суткам госпитализации	Всего
Риамиловир	28	25	53
Умифеновир + рибавирин	13	42	55
Всего	41	67	108

2. Применение риамиловира по сравнению с терапией умифеновиром и рибавирином повышает вероятность получения первого отрицательного МАНК-теста у пациента с SARS-CoV-2-инфекцией средней степени тяжести на 7-й день госпитализации.

Для проверки гипотез пациентов сформированы таблицы сопряженности (табл. 4, 5).

По данным таблиц сопряженности произведен расчет относительных рисков и 95% доверительного интервала (ДИ).

Для гипотезы 1 показатель относительного риска равен $RR_{hyp1}=2,52$ с ДИ $CI_{hyp1}=[1,14, 5,58]$. Для гипотезы 2: $RR_{hyp2}=2,23$ с ДИ $CI_{hyp2}=[1,3, 3,8]$.

Для обеих гипотез коэффициент относительного риска оказался больше 1, а верхние и нижние границы ДИ принадлежат интервалу от (1, +∞). Рассчитанные статистические параметры позволяют утверждать, что обе статистические гипотезы являются верными с вероятностью ошибки $p<0,05$.

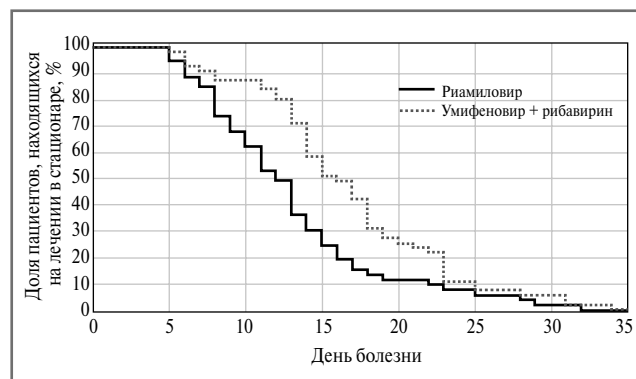


Рис. 1. Динамика уменьшения доли пациентов, находящихся на стационарном лечении, в зависимости от применяемой противовирусной терапии.

Fig. 1. Decrease in the proportion of patients in inpatient care depending on the antiviral therapy applied.

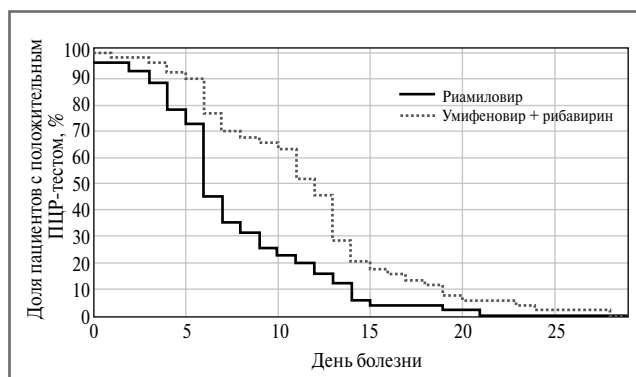


Рис. 2. Динамика элиминации SARS-CoV-2 со слизистой оболочки верхних дыхательных путей у пациентов с COVID-19 в зависимости от выбранной схемы противовирусной терапии.

Примечание. ПЦР – полимеразная цепная реакция.

Fig. 2. Elimination dynamics of SARS-CoV-2 with mucosa of upper respiratory tract in patients with COVID-19 depending on the selected antiviral therapy regimen.

У пациентов, получавших риамиловир, клиническое улучшение наступало статистически значимо быстрее, чем в группе сравнения (рис. 1).

Более быстрая элиминация вируса из верхних дыхательных путей по результатам МАНК-теста также наблюдалась в опытной группе (рис. 2).

Обсуждение

Несмотря на противоречивость данных о клинической эффективности нуклеозидных аналогов для лечения пациентов с инфекционными заболеваниями коронавирусной этиологии, полученный опыт позволяет считать данную группу препаратов перспективной стратегией этиотропной терапии. Установлено, что помимо позитивного влияния на

клеточное звено противовирусного иммунитета риамиловир не оказывал влияния на уровни печеночных трансаминаз, что может свидетельствовать о хорошем профиле безопасности препарата.

Полученные результаты исследования имеют положительные перспективные результаты, но в то же время требуют проведения дополнительных исследований, так как опыт, представленный в настоящей статье, имеет ряд ограничений: пациенты из сравниваемых групп имели различия в возрасте, также не учитывался половой состав популяции. Для достижения наиболее репрезентативных результатов требуется детальное изучение соматического анамнеза пациентов, включенных в исследование, в связи с тем, что на сегодняшний день основное значение в прогрессировании и развитии тяжелого течения заболевания придают коморбидности пациента [14]. Результаты, полученные в данном исследовании, являются статистически значимыми. В перспективе планируется расширение объема выборок сравниваемых групп с целью выявления статистической значимости различий в группах ежедневно регистрируемых параметров витальных функций (артериальное давление, SpO₂, частота сердечных сокращений, дыхательных движений), что в итоге должно привести к повышению ценности проводимого исследования [15, 16]. Ранние сроки назначения противовирусных препаратов, продемонстрированные в нашем исследовании, ограничивают возможность сделать вывод об эффективности представленных схем лечения при назначении их на более поздних сроках заболевания, с количественной оценкой репликативной активности вируса.

Заключение

Применение нуклеозидного аналога риамиловира для лечения пациентов с новой коронавирусной

инфекцией (COVID-19) средней степени тяжести приводило к статистически значимому снижению длительности общеинфекционных синдромов и некоторых симптомов поражения респираторного тракта. Пациенты из опытной группы статистически значимо быстрее достигали клинического выздоровления и санации от возбудителя по результатам этиологической лабораторной диагностики.

Раскрытие интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Список сокращений

АЛТ – аланинаминотрансфераза

АСТ – аспаратаминотрансфераза

ДИ – доверительный интервал

МАНК-диагностика – метод амплификации нуклеиновых кислот

СОИИ – синдром общей инфекционной интоксикации

СОЭ – скорость оседания эритроцитов

СРБ – С-реактивный белок

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

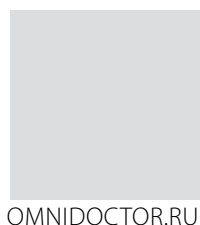
1. COVID-19 Coronavirus pandemic. Reported Cases and Deaths by Country, Territory, or Conveyance. Situation Report. Available at: <https://ourworldindata.org/explorers/coronavirus-data-explorer?facet=none&Metric=Confirmed+deaths&Interval=7-day+rolling+average&>

Relative+to+Population=true&Color+by+test+positivity=false&country=~RUS. Accessed: 05.10.2022.

2. COVID-19 Data Repository by the Center for Systems Science and Engineering (CSSE) at Johns Hopkins University. Available at:

- <https://coronavirus.jhu.edu/map.html>. Accessed: 05.10.2022.
- Zumla A, Chan JFW, Azhar EI, et al. Coronaviruses – drug discovery and therapeutic options. *Nat Rev Drug Discov*. 2016;15(5):327-47. DOI:10.1038/nrd.2015.37
 - Smith EC, Blanc H, Surdel MC, et al. Coronaviruses lacking exoribonuclease activity are susceptible to lethal mutagenesis: evidence for proofreading and potential therapeutics. *PLoS Pathog*. 2013;9(8):e1003565. DOI:10.1371/journal.ppat.1003565
 - Stockman LJ, Bellamy R, Garner P. SARS: systematic review of treatment effects. *PLoS Med*. 2006;3(9):343. DOI:10.1371/journal.pmed.0030343
 - Chen F, Chan KH, Jiang Y, et al. In vitro susceptibility of 10 clinical isolates of SARS coronavirus to selected antiviral compounds. *J Clin Virol*. 2004;31(1):69-75. DOI:10.1016/j.jcv.2004.03.003
 - Hassanipour S, Arab-Zozani M, Amani B, et al. The efficacy and safety of Favipiravir in treatment of COVID-19: a systematic review and meta-analysis of clinical trials. *Sci Rep*. 2021;11(1):11022. DOI:10.1038/s41598-021-90551-6
 - Özlüsen B, Kozan Ş, Akcan RE, et al. Effectiveness of favipiravir in COVID-19: a live systematic review. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2021;40(12):2575-83. DOI:10.1007/s10096-021-04307-1
 - Лиюзов Д.А., Токин И.И., Зубкова Т.Г., и др. Практика применения отечественного противовирусного препарата в этиотропной терапии острой респираторной вирусной инфекции. *Терапевтический архив*. 2020;92(12):160-4 [Lioznov DA, Tokin II, Zubkova TG, et al. The practice of using a domestic antiviral drug in the etiotropic therapy of acute respiratory viral infection. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2020;92(12):160-4 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2020.12.200427
 - Wu X, Yu K, Wang Y. Efficacy and Safety of Triazavirin Therapy for Coronavirus Disease 2019: A Pilot Randomized Controlled Trial. *Engineering (Beijing)*. 2020;6(10):1185-91. DOI:10.1016/j.eng.2020.08.011
 - Сабитов А.У., Белоусов В.В., Един А.С., и др. Практический опыт применения препарата Риамилловир в лечении пациентов с COVID-19 средней степени тяжести. *Антибиотики и химиотерапия*. 2020;65(7-8):27-30 [Sabitov AU, Belousov VV, Edin AS, et al. Practical Experience of Using Riamilovir in Treatment of Patients with Moderate COVID-19. *Antibiotics and Chemotherapy*. 2020;65(7-8):27-30 (in Russian)]. DOI:10.37489/0235-2990-2020-65-7-8-27-30
 - Касьяненко К.В., Козлов К.В., Мальцев О.В., и др. Оценка эффективности Риамилловира в комплексной терапии больных COVID-19. *Терапевтический архив*. 2021;93(3):290-4 [Kasyanenko KV, Kozlov KV, Maltsev OV, et al. Evaluation of the effectiveness of Riamilovir in the complex therapy of patients with COVID-19. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2021;93(3):290-4 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2021.03.200719
 - Авдеев С.Н., Адамян Л.В., Алексеева Е.И., и др. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (Covid-19). Временные методические рекомендации. 2022;15. Режим доступа: https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/059/392/original/%D0%92%D0%9C%D0%A0_COVID-19_V15.pdf. Ссылка активна на 05.09.2022 [Avdeev SN, Adamyan LV, Alekseeva EI, et al. Profilaktika, diagnostika i lechenie novoi koronavirusnoi infektsii (Covid-19). Vremennye metodicheskie rekomendatsii. 2022;15. Available at: https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/059/392/original/%D0%92%D0%9C%D0%A0_COVID-19_V15.pdf. Accessed: 05.09.2022 (in Russian)].
 - Mudatsir M, Fajar JK, Wulandari L, et al. Predictors of COVID-19 severity: a systematic review and meta-analysis. *F1000Research*. 2021;9(1107). DOI:10.12688/f1000research.26186.2
 - Силкина У.И., Баландин В.А. Дискриминантный анализ параметров вариационной пульсометрии. *Российский технологический журнал*. 2020;8(3):81-91 [Silkina UI, Balandin VA. Discriminant analysis of variational pulsometry parameters. *Russian Technological Journal*. 2020;8(3):81-91 (in Russian)]. DOI:10.32362/2500-316X-2020-8-3-81-91
 - Sirohiya P, Vig S, Pandey K, et al. A Correlation Analysis of Peripheral Oxygen Saturation and Arterial Oxygen Saturation Among COVID-19 Patients. *Cureus*. 2022;14(4):e24005. DOI:10.7759/cureus.24005

Статья поступила в редакцию / The article received: 10.10.2022



OMNIDOCOR.RU

Журнал «Терапевтический архив» зарегистрирован в Федеральной службе по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций. Свидетельство о регистрации: ПИ №ФС77-31249

В статье представлена точка зрения авторов, которая может не совпадать с мнением редакции журнала.

Редакция не несет ответственности за содержание рекламных материалов.

Полное или частичное воспроизведение материалов, опубликованных в журнале, допускается только с письменного разрешения издателя.

Все права защищены. 2022 г.

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2022 г.