

УДК 615.038



ИЗУЧЕНИЕ КЛИНИКО-ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИХ ЭФФЕКТОВ ПРОТИВОВИРУСНОГО ПРЕПАРАТА НА ОСНОВЕ ФАВИПИРАВИРА У КОМОРБИДНЫХ ПАЦИЕНТОВ С COVID-19 НА АМБУЛАТОРНОМ ЭТАПЕ ЛЕЧЕНИЯ

О.А. Радаева¹, К.Я. Заславская², Ю.А. Костина¹, М.С. Искандярова¹, Е.В. Негоднова¹,
В.В. Еремеев¹, Л.Ф. Сабиров³, Е.В. Семелева¹, Л.А. Балыкова¹

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Национальный исследовательский Мордовский государственный университет имени Н.П. Огарёва» 430005, Россия, Республика Мордовия, г. Саранск, ул. Ульянова, д. 26а

² Общество с ограниченной ответственностью «Промомед ДМ» 129090, Россия, г. Москва, пр-т Мира, д. 13 стр. 1

³ Администрации Главы Республики Мордовия 430005, Россия, Республика Мордовия, г. Саранск, ул. Советская, 35

E-mail: radaevamed@mail.ru

Получено 12.11.2021

После рецензирования 03.12.2021

Принята к печати 05.12.2021

Артериальная гипертензия и ожирение, во многом, определяют вероятность тяжелого течения и летальных исходов при COVID-19. Этот факт обосновывает целесообразность раннего применения лекарственных средств прямого противовирусного действия с анализом эффективности не только в остром, но и постковидном периоде.

Цель. Провести анализ амбулаторных карт и историй болезни пациентов с COVID-19 для изучения влияния раннего (до 5-го дня от момента появления первых симптомов болезни) применения препарата на основе фавипиравира на частоту госпитализаций у пациентов с артериальной гипертензией и ожирением, а также определить особенности цитокинового статуса пациентов данной категории в постковидном периоде.

Материалы и методы. Проведено «Открытое проспективное сравнительное исследование эффективности применения препарата «Арепливир®» (фавипиравир) в дебюте COVID-19 у коморбидных пациентов» в Республике Мордовия (анализ частоты госпитализации и содержания в крови М-CSF, EPO у 218-ти больных в зависимости от применения противовирусного препарата).

Результаты. По результатам проведенного анализа установлено, что, не смотря на наличие коморбидных состояний, повышающих риск развития тяжелого течения COVID-19, а именно ожирения и эссенциальной артериальной гипертензии, в группе пациентов, принимавших фавипиравир, необходимость в госпитализации была в 2 раза ниже ($p < 0,05$), по отношению к группе сравнения. Анализ цитокинового статуса выявил, что в группе, принимавшей препарат на основе фавипиравира на амбулаторном этапе, средний уровень М-CSF в постковидном периоде был достоверно ниже ($p > 0,05$), а EPO – выше ($p > 0,05$), чем у пациентов из группы «без противовирусных препаратов на амбулаторном этапе», что косвенно, по полученным ранее данным, выступает потенциальным маркером снижения риска отдаленных сердечно-сосудистых осложнений COVID-19.

Ключевые слова: фавипиравир; COVID-19; новая коронавирусная инфекция; Арепливир

Список сокращений: АГ – артериальная гипертензия; СД – сахарный диабет; ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения; ТНМК – транзиторное нарушение мозгового кровообращения; ИМ – инфаркт миокарда; АлТ – аламинотрансфераза; АсТ – аспаратаминотрансфераза; ИМТ – индекс массы тела; КТ – компьютерная томография; ПЦР – полимеразная цепная реакция; ЭКГ – электрокардиограмма; ЖНВЛП – жизненно необходимые важнейшие лекарственные препараты; ЭАГ – эссенциальная артериальная гипертензия; М-CSF – макрофагальный колониестимулирующий фактор; РНК – рибонуклеиновая кислота; ИФА – иммуноферментный анализ; ДИ – доверительный интервал; ГКС – глюкокортикостероиды; ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения; TNF- α – фактор некроза опухоли альфа; 1 β -ИЛ-6 – интерлейкин.

Для цитирования: О.А. Радаева, К.Я. Заславская, Ю.А. Костина, М.С. Искандярова, Е.В. Негоднова, В.В. Еремеев, Л.Ф. Сабиров, Е.В. Семелева, Л.А. Балыкова. Изучение клинико-патогенетических эффектов противовирусного препарата на основе фавипиравира у коморбидных пациентов с COVID-19 на амбулаторном этапе лечения. *Фармация и фармакология*. 2021;9(6): . DOI: 10.19163/2307-9266-2021-9-6-

© О.А. Радаева, К.Я. Заславская, Ю.А. Костина, М.С. Искандярова, Е.В. Негоднова, В.В. Еремеев, Л.Ф. Сабиров, Е.В. Семелева, Л.А. Балыкова, 2021

For citation: O.A. Radaeva, K.Ya. Zaslavskaya, Yu.A. Kostina, M.S. Iskandyarova, E.V. Negodnova, V.V. Yermeev, L.F. Sabirov, E.V. Semeleva, L.A. Balykova. Study of clinical and pathogenetic effects of anti-viral drug based on favipiravir in comorbid patients with COVID-19 at the outpatient stage of treatment. *Pharmacy & Pharmacology*. 2021;9(6): . DOI: 10.19163/2307-9266-2021-9-6-

STUDY OF CLINICAL AND PATHOGENETIC EFFECTS OF ANTI-VIRAL DRUG BASED ON FAVIPIRAVIR IN COMORBID PATIENTS WITH COVID-19 AT THE OUTPATIENT STAGE OF TREATMENT

O.A. Radaeva¹, K.Ya. Zaslavskaya², Yu.A. Kostina¹, M.S. Iskandiyarova¹, E.V. Negodnova¹, V.V. Yeremeev¹, L.F. Sabirov³, E.V. Semeleva¹, L.A. Balykova¹

¹ National Research Ogarev Mordovia State University

Bld. A, 26, Ulyanov St., Saransk, Republic of Mordovia, Russia, 430005

² Limited Liability Company "Promo-Med RUS"

Bld. 1, 13, Mir Ave., Moscow, Russia, 129090

³ Administration of the Head of the Republic of Mordovia

35, Sovetskaya Str., Saransk, Republic of Mordovia, Russia, 430005

E-mail: radaevamed@mail.ru

Received 12 Nov 2021

After peer review 03 Dec 2021

Accepted 05 Dec 2021

In many ways, arterial hypertension and obesity determine the likelihood of a severe course and lethal outcomes in COVID-19. This fact justifies the expediency of an early use of drugs with a direct antiviral action, the analysis of their efficacy not only in the acute, but also in the postcovid period.

The aim of the research was to analyze the outpatient cards and case histories of the COVID-19 patients to study the effect of the early (up to the 5th day after the onset of the first symptoms of the disease) use of the drug based on favipiravir, on the frequency of patients' hospitalizations with arterial hypertension and obesity, as well as to determine the cytokine status characteristics of this patient category in the postcovid period.

Materials and methods. "An open prospective comparative study of the "Areplivir" (favipiravir) efficacy in the debut of COVID-19 in comorbid patients" was carried out in the Republic of Mordovia (the analysis of the hospitalizations frequency and blood levels of M-CSF, EPO in 218 patients, in terms of the use of the antiviral preparation).

Results. According to the results of the analysis, it was found out that, despite the presence of comorbid conditions that increase the risk of developing a severe course of COVID-19, i.e. obesity and essential arterial hypertension, in the group of patients taking favipiravir, the need for hospitalization was twice as low ($p < 0.05$), in relation to the comparison group. The analysis of the cytokine status revealed that in the postcovid period, in the group that took the drug based on favipiravir at the outpatient stage, the average level of M-CSF was significantly lower ($p > 0.05$), and EPO was higher ($p > 0.05$) than in the patients from the group "without antiviral drugs at the outpatient stage". Indirectly, according to the previously obtained data, that acts as a potential marker for reducing the risk of long-term cardiovascular complications of COVID-19.

Keywords: favipiravir; COVID-19; novel coronavirus infection; Areplivir

Abbreviations: AH – arterial hypertension; DM – diabetes mellitus; ACA – Acute Cerebrovascular Accident; TCA – Transient Cerebrovascular Accident; MI – myocardial infarction; ALT – alanine aminotransferase; AspAT – aspartate aminotransferase; BMI – body mass index; CT – computerized tomography; PCR – polymerase chain reaction; ECG – electrocardiogram; VED – Vital and Essential Drugs; EAH – essential arterial hypertension; M-CSF – macrophage colony stimulating factor; RNA – ribonucleic acid; enzyme-linked immunosorbent assay; ELISA – enzyme immunoassay; CI – confidence interval; GCS(s) – glucocorticosteroids; WHO – World Health Organization; TNF- α – tumor necrosis factor alpha; 1 β -11 β – interleukin.

ВВЕДЕНИЕ

Пандемия новой коронавирусной инфекции продолжает ставить все новые вызовы перед системой здравоохранения. Вопросы диагностики и профилактики COVID-19 во многом уже определены, однако стратегии лечения продолжают разрабатываться [1]. В последних шести версиях отечественных временных методических рекомендаций подчеркивается необходимость ранней специфической этиотропной терапии (в том числе, фавипиравиром) на амбулаторном этапе болезни (Временные методические рекомендации версии 7–13¹).

¹ Временные методические рекомендации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)» Минздрава России (версия 13.1 от 09.11.2021).

Артериальная гипертензия и ожирение (наиболее частые сопутствующие заболевания у пациентов с коронавирусной инфекцией) во многом определяют вероятность тяжелого течения и летальных исходов при COVID-19 [2]. Этот факт обосновывает целесообразность раннего применения данной категории лекарственных средств прямого противовирусного действия с анализом эффективности не только в остром, но и в постковидном периоде [3, 4].

Ранее установлена эффективность препаратов фавипиравира в отношении скорости элиминации вируса, положительной динамики состояния легочной ткани по данным компьютерной (КТ) при SARS-CoV-2 инфицировании [5]. Однако опубликованных данных, демонстрирующих уменьшение частоты

тяжелого течения и летальных исходов коронавирусной инфекции на фоне приема препаратов фавипиравира, недостаточно [6], особенно у коморбидных пациентов высокого риска (с артериальной гипертензией (АГ), ожирением и сахарным диабетом). При проведении Chen С. с соавт. сравнительного анализа эффективности фавипиравира и арбидола для лечения COVID-19 было установлено, что при среднем течении заболевания у пациентов с сопутствующими АГ и/или сахарным диабетом временной отрезок до нормализации температуры тела и исчезновение кашля был достоверно короче в группе, применяющей фавипиравир, по сравнению с группой, использующей арбидол ($p < 0,001$) [7].

Опубликованные результаты демонстрируют максимальную эффективность противовирусной терапии [8, 9] при назначении в первые 5 дней заболевания, что актуализирует использование препарата и анализ его эффективности начиная с амбулаторного этапа лечения, особенно у пациентов из групп риска. Именно поэтому, распоряжением правительства РФ от 14.10.2021 № 2626-р², фавипиравир был включен в Перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов (ЖНВЛП), что позволило компенсировать затраты на приобретение лекарств из фонда обязательного медицинского страхования и в максимально короткие сроки начать лечение.

В Республике Мордовия с сентября 2021 г. отмечалось осложнение ситуации по новой коронавирусной инфекцией. Так, за октябрь 2021 года, по оперативным данным ГАУЗ РМ «Медицинский информационно-аналитический центр по Республике Мордовия»*, зарегистрировано 13 414³ случаев новой коронавирусной инфекции COVID-19 (1722,0 на 100 тыс. населения), что на 7098 случаев больше, чем в сентябре 2021 года (6316 случаев – 810,8 на 100 тыс. населения). Иными словами, прирост заболеваемости составил 112,4%, а особенностями течения коронавирусной инфекции, вызванной штаммом «дельта» является быстрое прогрессирование заболевания и склонность к тяжелому течению. Руководством республики в сложившейся ситуации был предпринят ряд организационных мер в виде увеличения дополнительного коечного фонда инфекционного профиля на 185% (с 1503 койки до 2780 коек), но даже в этой ситуации стационарные койки работали с полной загрузкой, что актуализировало потребность в более активном лечении COVID-19 на амбулаторном этапе для потенциального снижения числа пациентов, требующих госпитализации. В рамках благотворительной программы Министерством

Здравоохранения Республики Мордовия 01.10.2021 г. и 12.10.2021 г. было получено 16038 упаковок лекарственного препарата «Фавипиравир» (Арепливир®), (таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 200 мг № 40) для амбулаторного лечения пациентов с новой коронавирусной инфекцией, что позволило определить цель исследования.

ЦЕЛЬ. Провести анализ амбулаторных карт и историй болезни пациентов с COVID-19 с целью изучения влияния раннего (до го дня от момента появления первых симптомов болезни) применения препарата на основе фавипиравира («Арепливир®») на частоту госпитализаций, в том числе у пациентов с АГ и ожирением, а также определить особенности цитокинового статуса пациентов данной категории в постковидном периоде.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

С одобрения локального этического комитета при ФГБОУ ВО «МГУ им. Н.П. Огарева» (протокол № 5 от 17 мая 2020) проведено «Открытое проспективное сравнительное исследование эффективности применения препарата «Арепливир» (фавипиравир) в дебюте COVID-19 у коморбидных пациентов» в Республике Мордовия. В исследование включены 1200 пациентов, получавших амбулаторное лечение на базе поликлиник г. Саранска, из них для 340 госпитализированных пациентов проанализированы данные историй болезни с марта по май 2021 года, а также в течение октября 2021 (время максимального использования фавипиравира на амбулаторном этапе). Диагноз COVID-19 был выставлен в соответствие с актуальными временными методическими рекомендациями по профилактике, диагностике и лечению новой коронавирусной инфекции⁴.

В исследование включались пациенты обоего пола с лабораторно и/или клинически подтвержденной новой коронавирусной инфекцией легкого и среднетяжелого течения, возрастом 48–80 лет в сочетании с ожирением и эссенциальной артериальной гипертензией (ЭАГ) II стадии, установленной до инфицирования SARS-CoV-2 и контролируемой антигипертензивными средствами, с длительностью COVID-19 до назначения лечения не более 5-ти дней. Сформированы 2 группы пациентов. Группу сравнения составили пациенты, получавшие базовую противовоспалительную, антикоагулянтную, симптоматическую (по показаниям – антибактериальную) терапию коронавирусной инфекции, согласно временным методическим рекомендациям⁵ и не получавшие, по разным причинам, противовирусные препараты. Вторую группу составили пациенты, подобранные по типу случай-контроль, которые наряду

² Распоряжение Правительства Российской Федерации от 12.10.2020 № 2626-р. [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://publication.pravo.gov.ru/Document/View/0001202010140014>. (Дата обращения 24-11-2021).

³ ГАУЗ Республики Мордовия «Медицинский информационно-аналитический центр». [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://miacrm.ru>.

⁴ Временные методические рекомендации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)» Минздрава России (версия 13.1 от 09.11.2021).

⁵ Там же.

Таблица 1 – Характеристика включенных в исследование пациентов с COVID-19

Параметры анамнеза и состояния пациентов	Без приема противовирусных препаратов на амбулаторном этапе (n=98)	Принимавшие фавипиравир на амбулаторном этапе (n=120)
Длительность заболевания до начала терапии (дни)	3,12 [1,28–4,73]	3,17 [1,33–4,47]
Процент поражения легкого на 5-й день болезни (%)	6,82 [0–10,7]	8,12 [0–13,2]
Наличие коморбидных заболеваний	–	–
АГ	100%	100%
СД 2 типа	31,6% (31 человек)	51,6% (62 чел.)
Ожирение	100%	100%
ИМТ	36,2 [34,2–39,6]	37,6 [35,4–40,5]
SpO ₂ , %	98,4 [97,6–99,8]	97,9 [96,3–99]
СРБ, мг/л	6,3 [6,76–8,9]	5,7 [4,17–8,33]
D-димер, нг/мл	242 [180–430]	310 [287–402]
Глюкоза, ммоль/л	5,41 [4,8–11,2]	6,22 [4,66–10,9]
Гемоглобин, г/л	125 [112–137]	122 [117–141]

Таблица 2 – Применение препаратов из группы фавипиравира на амбулаторном этапе и особенности течения COVID-19 у пациентов с ЭАГ и ожирением (Ме [Q_{25%}–Q_{75%}])

Рассматриваемые группы	Номер группы	Количество нетрудоспособных дней	Время до нормализации температуры (дни)	Период до субъективного выздоровления (дни)*	Тяжесть течения, чел. (%)
Пациенты без госпитализации в период	–	–	Без ГКС	–	–
Без противовирусной терапии на амбулаторном этапе, n=53 чел.	1	15,3 [12,4–18,8]	5,47 [4,32–7,45]	61 [32–95]	легкое течение – 42 чел. (79,2%) среднетяжелое – 11 (20,8%)
Применение Фавипиравира на амбулаторном этапе, n=91 чел.	2	12,7 [10,1–14,3]	3,78 [2,16–4,22]	31 [16–9]	легкое течение – 84 чел. (92,3%) среднетяжелое – 7 чел. (7,7%)
Статистическая значимость	–	p ¹⁻² <0,05	p ¹⁻² <0,05	p ¹⁻² <0,001	p ¹⁻² <0,05
Госпитализированные после 5-го дня амбулаторной терапии	–	–	с ГКС	–	–
Без противовирусной терапии на амбулаторном этапе, n=45 чел.	3	34,7 [21,5–42,1]	3,97 [2,45–4,23]	74 [41–120]	среднетяжелое течение – 21 (46,7%) Тяжелое течение – 22 (48,8%) КТ-2 (4,5%)
Применение фавипиравира на амбулаторном этапе, n=29 чел.	4	25,9 [15,2–28,4]	4,12 [2,66–4,68]	35 [29–58]	среднетяжелое течение – 20 (68,9%) Тяжелое течение – 8 (27,6%) КТ-1 (3,5%)
Статистическая значимость	–	p ³⁻⁴ <0,01 p ¹⁻³ <0,001 p ²⁻⁴ <0,01	p ³⁻⁴ >0,05 p ¹⁻³ <0,05 p ²⁻⁴ >0,05	p ³⁻⁴ <0,01	p ³⁻⁴ <0,01

Примечание: * – по данным опроса после лабораторного выздоровления применяли критерий Манна-Уитни для несвязанных совокупностей; при указании степени достоверности.

Таблица 3 – Сравнительная характеристика уровней ЕРО и М-CSF (пг/мл) в сыворотке крови больных с АГ и ожирением через 10, 30 и 180 дней после перенесенного COVID-19 (Ме [Q25%–Q75%])

Без противовирусной терапии, n=42 чел.	ЕРО	М-CSF
начало терапии	98,3 [89,9–107]	287 [254–327]
через 10 дней после выздоровления	102 [95,5–108]	587 [538–702]
через 30 дней после выздоровления	105 [97,1–126]	724 [623–810]
через 180 дней после выздоровления	127 [98,8–140]	742 [669–856]
Статистическая значимость	p>0,05 ^{1-2, 2-3, 3-4} p<0,05 ¹⁻⁴	p<0,001 ^{1-2, 1-3, 1-4, 2-3, 2-4} p>0,05 ³⁻⁴
Фавипиравир, n=48 человек	ЕРО	М-CSF
начало терапии	95,4 [91,7–121]	307 [269–336]
через 10 дней	148 [110–169]	297 [248–410]
через 30 дней	162 [155–176]	307 [204–416]
через 180 дней	177 [159–202]	299 [242–457]
Статистическая значимость	p>0,05 ¹⁻⁵ p<0,05 ^{6-7, 7-8} p<0,001 ^{5-6, 5-7, 5-8, 2-6, 3-7, 4-8, 6-8}	p>0,05 ^{1-5, 5-6, 5-7, 5-8, 6-7, 7-8, 6-8} p<0,001 ^{2-6, 3-7, 4-8}

Примечание: уровень достоверности в соответствии с указанной группой на основании критерия Вилкоксона для связанных совокупностей и U-критерия Манна-Уитни для несвязанных совокупностей).

Таблица 4 – Анализ субъективных и объективных характеристик больных с АГ и ожирением через 180 дней после перенесенного COVID-19 (без госпитализации)

Оцениваемые характеристики	Без противовирусной терапии n=53 человек	Фавипиравир, n=91 человек
Кризовое течение АГ	26 чел. (49%)	8 чел. (8,79%)
Изменение режима антигипертензивной терапии	21 чел. (39,6%)	12 чел. (13,2%)
Утомляемость	42 чел. (79,2%)	32 чел. (35,1%)
Головокружение	7 чел. (13,2%)	2 чел. (2,2%)
Боль в мышцах и суставах	24 чел. (45,3%)	14 чел. (15,4%)

с противовоспалительной, антикоагулянтной и симптоматической терапией получали противовирусный препарат «Арепливир®» уже на амбулаторном этапе.

Препарат на основе фавипиравира, назначался внутрь за 30 мин до еды, по схеме: пациентам с массой тела менее 75 кг по 1600 мг (8 таб.) 2 раза в 1-й день терапии, далее со 2-го по 10-й день по 600 мг (3 таб.) 2 раза/сут.; пациентам с массой тела более 75 кг по 1800 мг (9 таб.) 2 раза в 1-й день терапии, далее (со 2-го по 10-й день терапии) по 800 мг (4 таб.) 2 раза/сут.) в соответствии с инструкцией по применению лекарственного препарата⁶.

Критерии невключения: ассоциированные клинические состояния в анамнезе (острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК), инфаркт миокарда (ИМ), стенокардия, коронарная реваскуляризация, почечная недостаточность, сахарный диабет 1 типа, аутоиммунные, аллергические заболевания, симптоматическая АГ, применение глюкокортикостероидов, гидроксихлорохина, других противовирусных препаратов (кроме «Арепливира®») и/или иммуно-

модуляторов на амбулаторном этапе, вакцинация для профилактики COVID-19 в анамнезе, отказ пациента от долгосрочного участия в исследовании. На постковидном этапе в течение 4-х месяцев (1 раз в 2 месяца) проводился опрос 218 пациентов указанных групп с регистрацией особенностей постковидного периода по разработанной анкете и верификация изменений на основе анализа амбулаторных карт пациентов. Показатель «количество дней до субъективного выздоровления» оценивался по периоду, который называл пациент во время телефонного опроса, субъективно отмечая восстановление работоспособности. С 1-го дня обращения за медицинской помощью, после подписания письменного информированного согласия, проведен забор крови с выделением сыворотки, которая была заморожена для хранения и последующего определения уровня цитокинов. Из числа пациентов, лечение которых завершилось без госпитализации, выделено 48 пациентов (из 91), принимающих фавипиравир амбулаторно, и 42 больных (из 53) не принимавших противовирусных препаратов. У всех больных в период терапии был проведен анализ амбулаторных карт с анализом уровней АлТ, АсТ, креатинина крови с расчетом скорости клубочковой фильтрации, а так-

⁶ Государственный реестр Лекарственных средств Российской Федерации. Арепливир®. [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://grls.rosminzdrav.ru/ЛП-007609-171121>.

же контролем диспептических жалоб. Характеристики включенных с исследованием пациентов представлены в таблице 1.

Получение биологического материала (кровь) для исследования производили с учетом положений Хельсинкской декларации ВМА (2013 г.)⁷ и протокола Конвенции Совета Европы о правах человека и биомедицине (1999) с учетом дополнительного протокола к Конвенции по правам человека и биомедицине в области биомедицинских исследований (2005)⁸. Дополнительной забор крови у данной категории пациентов проводился через 10, 60, 180 дней после двух отрицательных результатов полимеразной цепной реакции (ПЦР) на наличие РНК SARS CoV-2 утром натощак (12 часов без приема пищи). Кровь центрифугировали с последующим отделением сыворотки и хранением в маркированных пробирках при температуре -30°C не более 45 суток. Уровни эритропоэтина (ЕРО) и макрофагального колониестимулирующего фактора (M-CSF) определяли методом ИФА в лаборатории кафедры иммунологии, микробиологии, вирусологии ФГБОУ ВО «МГУ им Н.П. Огарева» на иммуноферментном анализаторе «Personal Lab TM» (Adaltis, Италия). Выбор вышеуказанных цитокинов обоснован данными ранее проведенного собственного исследования, включающего 32 цитокина. Исследование посвящено изучению цитокинзависимых механизмов прогрессирования ЭАГ (10 лет динамического наблюдения 480 пациентов), с включением анализа в период после коронавирусной инфекции (1,5 года динамического). Это позволило выявить прогностическую значимость повышения M-CSF (выше 389 пг/мл) [4] и снижение ЕРО в качестве факторов риска сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с ЭАГ в постковидном периоде, и маркеров эффективности амбулаторного применения фавипиравира в отношении отделенных осложнений COVID-19.

Средний возраст пациентов составил 59 (75% ДИ [48–80]) лет.

Статистическая обработка результатов

Статистическая обработка полученных данных проводилась с помощью Stat Soft Statistica 13.5. Результаты приведены с указанием медианы (Me) и перцентилей (Q 0,25–Q 0,75). Распределение показателей отличалось от нормального распределения Гаусса – Лапласа, поэтому при сравнении зависимых выборок использовали критерий Вилкоксона, для несвязанных выборок – U-критерий Манна-Уитни. Рассчитывался абсолютный и относительный риски с определением 95% доверительного интервала (ДИ),

⁷ Association W.M. World Medical Association Declaration of Helsinki: Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects // JAMA. – 2013. – Vol. 310, No.20. – P. 2191–2194.

⁸ Холодова Е.И., Туршук Л.Д. Биоэтика и права человека: международно-правовое регулирование и пути имплементации // Актуальные проблемы российского права. – 2017. – №3. – С. 193–198. DOI: 10.17803/1994-1471.2017.76.3.193–198.

чувствительности и специфичности, χ^2 с поправкой Йейтса.

РЕЗУЛЬТАТЫ

По результатам проведенного анализа установлено, что, не смотря на наличие коморбидных состояний, повышающих риск развития тяжелого течения COVID-19 – ожирения и эссенциальной АГ, в группе пациентов, принимавших фавипиравир, необходимость в госпитализации была в 2 раза ниже ($p < 0,05$), по отношению к группе сравнения (в группе «фавипиравира» – госпитализировано 29 чел. (24,2%), в группе «без противовирусных препаратов» – 45 чел (45,9%), в том числе за счет уменьшения ($p < 0,01$) числа лиц с тяжелым течением COVID-19 (госпитализация проводилась согласно критериям, описанным в рекомендациях⁹ Как следует из данных, представленных в таблице 2, при госпитализации на фоне прогрессирования заболевания у пациентов, не получавших противовирусные препараты, риск тяжелого течения болезни был в 3,36 раза выше (95% ДИ [1,57–7,23]%, чувствительность составляет 0,86; специфичность – 0,6, χ^2 с поправкой Йейтса, равной 10 ($p = 0,002$); коэффициент Пирсона равен 0,31 (связь умереннее, чем у пациентов, получавших препарат на основе фавипиравира).

Ранняя противовирусная терапия с использованием препарата на основе фавипиравира снижает длительность пребывания больных в стационаре: количество койко-дней без противовирусной терапии на амбулаторном этапе – 21,7 дней (18–31), при противовирусной терапии (фавипиравир) – 14,3 (9,7–17,1, $p < 0,01$), и повышает частоту значительного улучшения состояния легочной ткани по данным КТ на 10-й день лечения. Позитивная динамика по КТ при выписке (на 2 и более баллов по шкале ВОЗ) без противовирусной терапии на амбулаторном этапе – 23 чел. (51,1%), при противовирусной терапии (фавипиравир) – 21 чел. (72,4%), $p < 0,01$.

Анализ данных телефонного опроса в периоде восстановления (через 2 и 4 месяца после болезни) определил уменьшение количества дней до субъективного выздоровления у реконвалесцентов COVID-19 с АГ и ожирением в 2 раза при старте антивирусной терапии не позднее 5-го дня заболевания по сравнению с группой без ранней противовирусной терапии ($p < 0,001$). В группе больных, не принимавших противовирусных препаратов, в большем количестве случаев (34 чел. (75,5%) против 10 чел. (34,5%), в группе с ранним применением фавипиравира на этапе стационарного лечения, назначались антибактериальные препараты вследствие присоединения вторичной бактериальной инфекции.

Анализ цитокинового статуса выявил, что в груп-

⁹ Временные методические рекомендации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)» Минздрава России (версия 13.1 от 09.11.2021).

пе принимавших препарат на основе фавипиравира на амбулаторном этапе, средний уровень М-СФ в постковидном периоде был достоверно ниже ($p > 0,05$), а ЕРО – выше ($p > 0,05$), чем у пациентов из группы «без противовирусных препаратов на амбулаторном этапе» (табл. 3). При этом в дебюте заболевания пациенты обеих групп были сопоставимы по содержанию данных цитокинов.

Пациенты с COVID-19, сопутствующей ЭАГ и ожирением, не нуждавшиеся в госпитализации, не принимавшие амбулаторно противовирусные препараты, характеризовались более низкими средними уровнями ЕРО сыворотки крови на 10 день, 30 и 180-й дни после клиничко-лабораторного выздоровления, чем пациенты, лечившиеся амбулаторно препаратом на основе фавипиравира ($p < 0,001$). Обратная тенденция выявлена при анализе содержания в сыворотке крови М-СФ: более высокие средние уровни данного цитокина зафиксированы у больных «без противовирусной терапии» с прогрессированием негативной динамики в постковидном периоде.

Таким образом, даже у пациентов с АГ и ожирением при раннем старте приема препарата Арепливир® не наблюдалось дисбаланса в выработке цитокинов ЕРО и М-СФ, что косвенно, по полученным ранее данным, может быть маркером снижения риска сердечно-сосудистых осложнений COVID-19.

Результаты анкетирования (опроса) реконвалесцентов коронавирусной инфекции с АГ и ожирением (получавших лечение в амбулаторных условиях без госпитализации) через 180 дней после выздоровления показали, что при раннем начале противовирусной терапии препаратом из группы фавипиравира кризовое течение АГ наблюдалось реже, чем в группе контроля. Более того, в рассматриваемой группе отсутствовала необходимость изменения схемы приема и дозы гипотензивных препаратов, реже наблюдались симптомы астении: повышенная утомляемость, слабость, головокружение, эмоциональная лабильность, боли в суставах и мышцах (табл. 4).

Важно отметить, что в группе реконвалесцентов COVID-19 и ЭАГ не принимавших противовирусные препараты на амбулаторном этапе лечения (98 человек) в течение 180 дней наблюдения после клиничко-лабораторного выздоровления зарегистрировано 5 случаев сердечно-сосудистых осложнений (5,1%): 3 случая – транзиторного нарушения мозгового кровообращения, 1 случай – острого нарушения мозгового кровообращения, 1 случай – инфаркта миокарда; из них 4 пациента характеризовались значительным (в 2 и более раза) индивидуальным увеличением содержания М-СФ в крови в период наблюдения в 2 и более раза на фоне снижения ЕРО на 35%. В группе, получавших лечение препаратом фавипиравира на амбулаторном этапе, случаев сердечно-сосудистых осложнений в период реконвалесценции после COVID-19 не выявлено (пациенты с индивидуальным

увеличением в крови М-СФ на 100 и более процентов не определены.

Таким образом, раннее начало терапии фавипиравиром обеспечило снижение риска госпитализации и отягощения состояния, с одной стороны, а с другой – более быстрое восстановление после перенесенной коронавирусной инфекции и снижение риска развития ассоциированных сердечно-сосудистых осложнений.

По данным анализа карт амбулаторных пациентов в период лечения острой фазы коронавирусной инфекции повышение уровня АлТ и/или АсТ выявлено у 4-х пациентов из 91 (4,39%) в группе, принимающих препарат на основе фавипиравира и у 1 из 53 (1,88%) в группе «без противовирусных препаратов». Субъективные жалобы на чувство тошноты, тяжести в правом подреберье в группе фавипиравира – 8 человек (8,79%), в группе «без противовирусных препаратов» – 4 пациента (7,55 %). Повышения уровня креатинина (скорости клубочковой фильтрации), мочевины выше референсных значений зарегистрировано не было. Полученные данные подтверждают предсказуемый благоприятный профиль безопасности исследуемого препарата на основе фавипиравира (Арепливир®) и согласуются с данными международных исследований [5, 7, 10, 11].

Анализ фармако-экономического эффекта повышения частоты раннего назначения препарата «Арепливир®» в Республике Мордовия в период с 1 октября 2021 по 1 ноября 2021 с учетом проводимой благотворительной акции (16 672 упаковки препарата были распределены среди 8 336 заболевших пациентов) выявил снижение уровня госпитализации в регионе за 1 месяц на 1757 человек при сопоставлении с сентябрем 2021. Так, по данным Министерства Здравоохранения Республики Мордовия несмотря на то, что количество инфицированных за рассматриваемый период увеличилось более, чем втрое, общее количество пациентов, нуждающихся в лечении в стационарных условиях (на круглосуточных койках инфекционного профиля), сократилось с 49,3% до 36,2%. С учетом средней стоимости лечения одного пациента в условиях стационара в рамках системы ОМС в Республике Мордовия это позволило снизить бюджетные расходы более, чем на 260 миллионов рублей.

Тарифное соглашение в системе обязательного медицинского страхования Республики Мордовия от 14.02.2021 (в редакции от 30.09.2021)]¹⁰. Более того, по данным представленного исследования применение препарата на основе фавипиравира позволило сократить длительность пребывания больных в стационаре более, чем в 1,5 раза по сравнению с группой

¹⁰ Тарифное соглашение в системе обязательного медицинского страхования Республики Мордовия от 14.02.2021 (в редакции от 30.09.2021). [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://docs.cntd.ru/document/571071803>.

пациентов, не получавших противовирусную терапию на амбулаторном этапе, что обеспечило дополнительную экономию бюджетных средств. Также стоит отметить снижение нагрузки на систему социального обеспечения граждан за счет снижения числа дней нетрудоспособности у пациентов, получавших препарат фавипиравира, в дебюте болезни по сравнению с пациентами без противовирусной терапии.

ОБСУЖДЕНИЕ

На сегодняшний день доступны результаты более 1000 исследований, посвященных изучению антиковидной активности препаратов на основе фавипиравира. При этом данные о влиянии препарата на такие контрольные точки, как смертность, длительность респираторной поддержки, а также длительность элиминации вируса по результатам ПЦР, варьируют в широких пределах, что подтверждается результатами опубликованных систематических обзоров [12, 13].

Ряд исследователей, исходя из иммунопатогенеза COVID-19, подчеркивают необходимость исследования эффективности препаратов из группы фавипиравира при раннем амбулаторном назначении [14, 15], с изучением данных о его влиянии на частоту госпитализаций. Согласно полученным данным, именно раннее (до 5-ти дней от дебюта первых симптомов) применение фавипиравира снизило частоту госпитализаций в 2 раза в группе коморбидных пациентов с COVID-19 на фоне АГ и ожирения – состояний, повышавших риск тяжелого течения и неблагоприятных исходов коронавирусной инфекции. Данный факт имеет как несомненное клиническое, так и социальное и медико-экономическое значение, учитывая разницу затрат на лечение амбулаторного и стационарного пациента. Стоит отметить, что согласно инструкции по медицинскому применению, назначение фавипиравира возможно как при подтвержденном SARS-CoV-2, так и при вероятном случае заболевания, диагностированного на основании характерной клинической симптоматики, что связано с прямым противовирусным действием препарата в отношении широкого спектра РНК-содержащих вирусов.

Доказанные в настоящем исследовании иммунопатогенетические и клинические эффекты препарата на основе фавипиравира, вероятнее всего, опосредованы подавлением вирусной репликации и снижением пиковой вирусной нагрузки [16] за счет избирательной блокады ключевого фермента репликации SARS-CoV-2 – РНК-зависимой-РНК-полимеразы [17–20]), что повышает вероятность эффективного иммунного ответа без гипертрофической фазы. Однако, даже в случае госпитализации при прогрессировании заболевания в группе пациентов с ранним началом лечения COVID-19 с использованием препарата фавипиравира в сравнении с группой без противовирусной терапии, определено снижение ве-

роятности тяжелого течения COVID-19, что подчеркивает благоприятное влияние раннего старта терапии на особенности течения госпитального этапа. Кроме того, в рамках данного исследования, на основании рутинных биохимических тестов, нами еще раз была подтверждена безопасность использования препарата на основе фавипиравира.

Серьезным последствием SARS-CoV-2 инфицирования является дисбаланс в системе про- и противовоспалительных иммунорегуляторных пептидов (цитокинов), который может сохраняться после выздоровления, и определять прогрессирование существующих хронических заболеваний и патологических состояний, таких как АГ и атеросклероз, а также быть компонентом постковидного синдрома.

Опубликованные ранее данные о роли представителей семейства M-CSF [22] в прогрессировании АГ в постковидном периоде могут объяснить влияние противовирусных препаратов фавипиравира не только на снижение риска тяжелого COVID-19, но и в аспекте профилактики прогрессирования хронических заболеваний в постковидный период, в частности развития фатальных и не фатальных сердечно-сосудистых осложнений. Выявленная нами связь применения препарата на основе фавипиравира с отсутствием снижения ЕРО в период после COVID-19, открывает перспективы нового направления для научного поиска: влияния схемы терапии на особенности постковидного периода у пациентов с АГ и ожирением. Важно отметить, что данные о снижении уровня ЕРО в сыворотке крови были получены в группе пациентов, которые не нуждались в госпитализации и характеризовались в большем проценте случаев легким течением COVID-19 несмотря на сопутствующую патологию. ЕРО – фактор, регулирующий не только эритропоэз, но и ряд иммунных механизмов за счет широкой презентации его рецепторов на клетках организма. Тканевая гипоксия, типичная для пациентов с COVID-19, должна активировать синтез данного цитокина [23], но, как установлено нами в ходе исследования, у пациентов, получавших противовирусную терапию, в дебюте болезни отмечалась обратная динамика.

Патофизиологическая регуляция ЕРО и провоспалительных TNF- α , IL-1 β цитокинов подчиняется принципу отрицательной обратной связи [24]. Следовательно, выявленное снижение ЕРО у пациентов, не получавших раннюю противовирусную терапию, ассоциировано с уменьшением противовоспалительного эффекта данного цитокина, что, возможно, определяет выявленный у данной категории пациентов больший спектр и частоту проявлений постковидного синдрома. Необходимо обозначить проблему ложного клинического благополучия у данной категории пациентов, так как, по представленным данным, у них сохраняется риск развития сердечно-сосудистых осложнений.

Научный интерес представляют данные, от-

ражающие динамику содержания М-CSF в крови реконвалесцентов коронавирусной инфекции. Повышение его содержание в течение 180-ти дней постинфекционного периода может быть ассоциировано с прогрессированием эндотелиальной дисфункции или, возможно, повышением провоспалительной активности адипоцитов, которые могут длительно поддерживать репликацию вируса и определять дополнительный выброс в циркуляцию провоспалительных цитокинов [25]. Как установлено в нашем исследовании, раннее назначение противовирусного препарата на основе фавипиравира в схеме терапии коморбидных пациентов с COVID-19 снизило частоту развития ОНМК, ТНМК, ИМ, по сравнению с пациентами, не получавшими противовирусных препаратов. Безусловно, полученные данные требуют дальнейшего изучения на расширенной выборке больных.

Бесспорна актуальность продолжения анализа особенностей применения препаратов на основе фавипиравира. По собственным данным, назначение врачом препарата не сопровождается достоверным увеличением частоты нежелательных эффектов (повышение АлТ, АсТ, диспептические явления), которые можно расценить как связанные с применением препарата из группы фавипиравира (проводилось сопоставление с группой без использования противовирусной терапии у больных с COVID-19 на фоне АГ и ожирения). Ранее были опубликованы обзорные данные о потенциальном риске мутагенного эффекта препаратов на основе фавипиравира в отношении SARS-CoV-2 [26]. Важно отметить, что авторы подтверждают эффективность препарата в отношении блокирования вирусной репликации SARS-CoV-2, но обозначается вопрос, который, в первую очередь, актуален при несоблюдении рекомендуемых производителем доз и длительности применения пре-

парата. При этом фундаментальные исследования о механизме действия препарата показывают [27–31], что нарушения нуклеотидных последовательностей, определяющих нарушения репликации РНК-вируса, вызывают процессы летального мутагенеза, что приводит к уничтожению частиц вируса, а не его изменчивости. Образующиеся обрывки РНК не представляют собой даже субгеномные фрагменты и не могут биологически представлять из себя мутации. Вопрос актуальности его модификации с целью сохранения высокой эффективности в последующие годы требует дополнительных исследований.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Данное исследование показало, что раннее назначение фавипиравира способствует снижению частоты госпитализации пациентов с COVID-19 даже на фоне сопутствующих АГ и ожирения из-за уменьшения вероятности среднетяжелого и тяжелого течения заболевания, а также приводит к более раннему объективному и субъективному выздоровлению. Результаты продемонстрировали высокую потенциальную пользу раннего применения фавипиравира при новой коронавирусной инфекции и в отношении профилактики постковидных осложнений. Полученные результаты открывают перспективы дальнейших исследований, анализирующих индивидуальные цитокин-опосредованные варианты постковидного синдрома у пациентов с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений на фоне применения препаратов с молекулярно-таргетным противовирусным действием. Продemonстрированное нами влияние препарата «Арепливир®» на снижение социально-экономического бремени коронавирусной инфекции, подчеркивает целесообразность раннего назначения противовирусной терапии у коморбидных пациентов с COVID-19 высокого риска.

ФИНАНСОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Клиническое исследование проводилось при поддержке компании ООО «Промо-мед РУС». Спонсор не оказывал влияния на выбор материала для публикации, анализ и интерпретацию данных.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ВКЛАД АВТОРОВ

О.А. Радаева – написание текста; К.Я. Заславская – написание и редактирование текста; Ю.А. Костина – статистическая обработка результатов эксперимента; М.С. Искандярова – статистическая обработка результатов эксперимента, постановка цели исследования, аналитика полученных результатов; Е.В. Негоднова – статистическая обработка результатов эксперимента, постановка цели исследования, аналитика полученных результатов; В.В. Еремеев – статистическая обработка результатов эксперимента, постановка цели исследования, аналитика полученных результатов; Л.Ф. Сабиров – контроль забора материала; Е.В. Семелева – разработка и реализация дизайна исследования; Л.А. Балыкова – разработка и реализация дизайна исследования, написание и редактирование текста.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Anka A.U., Tahir M.I., Abubakar S.D., Alsabbagh M., Zian Z., Hamedifar H., Sabzevari A., Azizi G. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): An overview of the immunopathology, serological diagnosis and management // Scand. J. Immunol. – 2021. – Vol. 93, No.4. – Art. No.e12998. DOI: 10.1111/sji.12998.
2. Richardson S., Hirsch J.S., Narasimhan M., Crawford

- J.M., McGinn T., Davidson K.W.; the Northwell COVID-19 Research Consortium, Barnaby D.P., Becker L.B., Chelico J.D., Cohen S.L., Cookingham J., Coppa K., Diefenbach M.A., Dominello A.J., Duer-Hefe J., Falzon L., Gitlin J., Hajizadeh N., Harvin T.G., Hirschwerk D.A., Kim E.J., Kozel Z.M., Marrast L.M., Mogavero J.N., Osorio G.A., Qiu M., Zanos T.P. Presenting Characteristics, Comorbidities, and Outcomes Among 5700 Patients Hospitalized With COVID-19 in the New York City Area // *JAMA*. – 2020. – Vol. 323, No.20. – P. 2052–2059. DOI: 10.1001/jama.2020.6775.
3. Mitrani R.D., Dabas N., Goldberger J.J. COVID-19 cardiac injury: Implications for long-term surveillance and outcomes in survivors // *Heart Rhythm*. – 2020. – Vol. 17, No.11. – P. 1984–1990. DOI: 10.1016/j.hrthm.2020.06.026.
 4. Радаева О.А., Симбирцев А.С., Селезнева Н.М., Искандярова М.С. Изменение уровня макрофагального колониестимулирующего фактора в сыворотке крови пациентов с эссенциальной гипертензией после SARS-CoV-2 инфицирования // *Российский иммунологический журнал*. – 2020. – Т. 23, №4. – С. 429–436. DOI: 10.46235/1028-7221-430-SMC.
 5. 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. – Vol. 6, No.10. – P. 1192–1198. DOI: 10.1016/j.eng.2020.03.007.
 6. Ongoing living update of covid-19 therapeutic options: summary of evidence: Rapid review, 2021. – Pan American Health Organization (PAHO). – 241 pp. [Электронный ресурс]. – Режим доступа: https://iris.paho.org/bitstream/handle/10665.2/52719/PAHOIMSEIHCOVID1921018_eng.pdf?sequence=45&isAllowed=y.
 7. 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 clinical recovery rate in moderate and severe adult COVID-19 patients: a prospective, multicenter, open-label, randomized controlled clinical trial // *Front. Pharmacol.* – 2021. – Vol. 12. – Art. No.683296. DOI: 10.3389/fphar.2021.683296.
 8. Goyal A., Cardozo-Ojeda E.F., Schiffer J.T. Potency and timing of antiviral therapy as determinants of duration of SARS-CoV-2 shedding and intensity of inflammatory response // *Sci. Adv.* – 2020. – Vol. 6, No.47. – Art. No. eabc7112. DOI: 10.1126/sciadv.abc7112.
 9. Joshi S., Parkar J., Ansari A., Vora A., Talwar D., Tiwaskar M., Patil S., Barkate H. Role of favipiravir in the treatment of COVID-19 // *Int J Infect Dis.* – 2021. – Vol. 102. – P. 501–508. DOI: 10.1016/j.ijid.2020.10.069.
 10. Pilkington V., Pepperrell T., Hill A. A review of the safety of favipiravir – a potential treatment in the COVID-19 pandemic? *J. Virus. Erad.* – 2020. – Vol. 6, No.2. – P. 45–51. DOI: 10.1016/S2055-6640(20)30016-9.
 11. Балыкова Л.А., Павелкина В.Ф., Шмырева Н.В., Пятаев Н.А., Селезнева Н.М., Шепелева О.И., Альмяшева Р.З. Сравнительная эффективность и безопасность различных схем этиотропной терапии у пациентов с новой коронавирусной инфекцией (COVID-19) // *Фармация и фармакология*. – 2020. – Т. 8, № 3. – С. 150–159. DOI: 10.19163/2307-9266-2020-8-3-150-159.
 12. Hassanipour S., Arab-Zozani M., Amani B., Heidarzad F., Fathalipour M., Martinez-de-Hoyo R. The efficacy and safety of Favipiravir in treatment of COVID-19: a systematic review and meta-analysis of clinical trials // *Sci. Rep.* – 2021. – Vol. 11, No.1. – Art. No.11022. DOI: 10.1038/s41598-021-90551-6.
 13. Manabe T., Kambayashi D., Akatsu H., Kudo K. Favipiravir for the treatment of patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis // *BMC Infect. Dis.* – 2021. – Vol. 21, No.1. – Art. No.489. DOI: 10.1186/s12879-021-06164-x.
 14. Hanna C.R., Blyth K.G., Burley G., Carmichael S., Evans C., Hinsley S., Ibrahim Khadra I., Saye Khoo S., Lewsley L.A., Jones R.R., Sharma R., Taladriz-Sender A., Thomson E.C., Scott J.T. Glasgow Early Treatment Arm Favipiravir (GETAFIX) for adults with early stage COVID-19: A structured summary of a study protocol for a randomised controlled trial. *Trials*. 2020. – No.21(1). P. 935. DOI: 10.1186/s13063-020-04891-1.
 15. Brown L.K., Freemantle N., Breuer J., Dehbi H.M., Chowdhury K., Jones G., Ikeji F., Ndoutoumou A., Santhirakumar K., Longley N., Checkley A.M., Standing J.F., Lowe D.M. Early antiviral treatment in outpatients with COVID-19 (FLARE): a structured summary of a study protocol for a randomised controlled trial // *Trials*. – 2021. – Vol. 22, No.1. – Art. No.193. DOI: 10.1186/s13063-021-05139-2.
 16. Doi Y., Hibino M., Hase R., Yamamoto M., Kasamatsu Y., Hirose M., Mutoh Y., Homma Y., Terada M., Ogawa T., Kashizaki F., Yokoyama T., Koba H., Kasahara H., Yokota K., Kato H., Yoshida J., Kita T., Kato Y., Kamio T., Kodama N., Uchida Y., Ikeda N., Shinoda M., Nakagawa A., Nakatsumi H., Horiguchi T., Iwata M., Matsuyama A., Banno S., Koseki T., Teramachi M., Miyata M., Tajima S., Maeki T., Nakayama E., Taniguchi S., Lim C.K., Saijo M., Imai T., Yoshida H., Kabata D., Shintani A., Yuzawa Y., Kondo M. A Prospective, randomized, open-label trial of early versus late Favipiravir therapy in hospitalized patients with COVID-19 // *Antimicrob. Agents Chemother.* – 2020. – Vol. 64, No.12. – e01897-20. DOI: 10.1128/AAC.01897-20.
 17. Gao Y., Yan L., Huang Y., Liu F., Zhao Y., Cao L., Wang T., Sun Q., Ming Z., Zhang L., Ge J., Zheng L., Zhang Y., Wang H., Zhu Y., Zhu C., Hu T., Hua T., Zhang B., Yang X., Li J., Yang H., Liu Z., Xu W., Guddat L.W., Wang Q., Lou Z., Rao Z. Structure of the RNA-dependent RNA polymerase from COVID-19 virus // *Science*. – 2020. – Vol. 368, No.6492. – P. 779–782. DOI: 10.1126/science.abb7498.
 18. Shiraki K., Daikoku T. Favipiravir, an anti-influenza drug against life-threatening RNA virus infections // *Pharmacol. Ther.* – 2020. – Vol. 209. – Art. No.107512. DOI: 10.1016/j.pharmthera.2020.107512.
 19. Furuta Y., Komeno T., Nakamura T. Favipiravir (T-705), a broad spectrum inhibitor of viral RNA polymerase // *Proc. Jpn. Acad. Ser. B. Phys. Biol. Sci.* – 2017. – Vol. 93, No.7. – P. 449–463. DOI: 10.2183/pjab.93.027.
 20. Delang L., Abdelnabi R., Neyts J. Favipiravir as a potential countermeasure against neglected and emerging RNA viruses // *Antiviral. Res.* – 2018. – Vol. 153. – P. 85–94. DOI: 10.1016/j.antiviral.2018.03.003.
 21. Udwardia Z.F., Singh P., Barkateb H., Patilb S., Rangwalab S., Pendseb A., Kadamb J., Wuc W., Caractad C.F., Tandonb M. Efficacy and safety of favipiravir, an oral RNA-dependent RNA polymerase inhibitor, in mild-to-moderate COVID-19: A randomized, comparative, open-label, multicenter,

- phase 3 clinical trial // Intern. J. Inf. Diseases. – 2021. – No.103. – P. 62–71. DOI: 10.1016/j.ijid.2020.11.142.
22. Radaeva O.A., Simbirtsev A.S., Kostina J.A. The change in the circadian rhythm of macrophage colony-stimulating factor content in the blood of patients with essential hypertension // Cytokine X. – 2019. – Vol. 1, No.3. – Art. No.100010. DOI: 10.1016/j.cyttox.2019.100010.
 23. Yağcı S., Serin E., Acicbe Ö., Zeren M.İ., Odabaşı M.S. The relationship between serum erythropoietin, hepcidin, and haptoglobin levels with disease severity and other biochemical values in patients with COVID-19 // Int. J. Lab. Hematol. – 2021. – Vol. 43, Suppl. 1. – P. 142–151. DOI: 10.1111/ijlh.13479.
 24. Johnson C.S., Cook C.A., Furmanski P. *In vivo* suppression of erythropoiesis by tumor necrosis factor-alpha (TNF-alpha): reversal with exogenous erythropoietin (EPO) // Exp. Hematol. – 1990. – Vol. 18, No.2. – P. 109–113.
 25. Kassir R. Risk of COVID-19 for patients with obesity // Obes. Rev. – 2020. – Vol. 21, No.6. – e13034. DOI: 10.1111/obr.13034.
 26. Жирнов О.П., Чернышова А.И. Фавипиравир: скрытая опасность мутагенного действия // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. – 2021. – Т. 98, №2. – С. 213–220. DOI: 10.36233/0372-9311-114.
 27. Tam D.N.T., Qarawi T.A., Luu N.M., Turnage M., Tran L., Tawfik G.M., Le H.N.M., Nguyen T.H., Tatsuo I., Kyoshi K., Kenji H. Favipiravir and its potentials in COVID-19 pandemic: An update // Asian Pac. J. Trop. Med. – 2021. – Vol. 14, No.10. – P. 433–439. DOI: 10.4103/1995-7645.329005.
 28. Kocayigit H., Özmen Süner K., Tomak Y., Gürkan D., Selçuk Y., Hamad D., Ertuğrul G., Ali Fuat E. Observational study of the effects of Favipiravir vs Lopinavir/Ritonavir on clinical outcomes in critically ill patients with COVID-19 // J. Clin. Pharm. Ther. – 2021. – Vol. 46, No.2. – P. 454–459. DOI: 10.1111/jcpt.13305.
 29. Tsang H.F., Chan L.W.C., Cho W.C.S., Yu A.C.S., Yim A.K.Y., Chan A.K.C., Ng L.P.W., Wong Y.K.E., Pei X.M., Li M.J.W., Wong S.C. An update on COVID-19 pandemic: the epidemiology, pathogenesis, prevention and treatment strategies // Expert. Rev. Ant. Infect. Ther. – 2021. – Vol. 19, No.7. – P. 877–888. DOI: 10.1080/14787210.2021.1863146.
 30. Udwardia Z.F., Singh P., Barkate H., Patil S., Rangwala S., Pendse A., Kadam J., Wu W., Caracta C.F., Tandon M. Efficacy and safety of favipiravir, an oral RNA-dependent RNA polymerase inhibitor, in mild-to-moderate COVID-19: A randomized, comparative, open-label, multicenter, phase 3 clinical trial // Int. J. Infect. Dis. – 2021. – Vol. 103. – P. 62–71. DOI: 10.1016/j.ijid.2020.11.142.
 31. Vankadari N. Arbidol: A potential antiviral drug for the treatment of SARS-CoV-2 by blocking trimerization of the spike glycoprotein // Int. J. Antimicrob. Agents. – 2020. – Vol. 56, No.2. – Art. No.105998. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2020.105998.

АВТОРЫ

Радаева Ольга Александровна – доктор медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой иммунологии, микробиологии и вирусологии с курсом клинической иммунологии и аллергологии Медицинский институт ФГБОУ ВО «МГУ им. Н.П. Огарева». ORCID ID: 0000-0003-1383-2474. E-mail: radaevamed@mail.ru

Заславская Кира Яковлевна – директор по новым продуктам ООО «ПРОМОМЕД ДМ». ORCID ID: 0000-0002-7348-9412. E-mail: kiryonok@yandex.ru

Костина Юлия Александровна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры иммунологии, микробиологии и вирусологии с курсом клинической иммунологии и аллергологии Медицинского института ФГБОУ ВО «МГУ им. Н.П. Огарева». ORCID ID: 0000-0003-1383-2474. E-mail: bazunova.2013@mail.ru

Искандярова Мария Сергеевна – ассистент кафедры иммунологии, микробиологии и вирусологии с курсом клинической иммунологии и аллергологии Медицинского института ФГБОУ ВО «МГУ им. Н.П. Огарева». ORCID ID: 0000-0001-9465-7668. E-mail: iskandiarova.m@yandex.ru

Негоднова Елена Валерьевна – ассистент кафедры иммунологии, микробиологии и вирусологии с курсом клинической иммунологии и аллергологии Медицинского института ФГБОУ ВО «МГУ им. Н.П.

Огарева». ORCID ID: 0000-0002-1581-618X. E-mail: el.negodnova@gmail.com

Еремеев Виталий Викторович – аспирант кафедры иммунологии, микробиологии и вирусологии с курсом клинической иммунологии и аллергологии Медицинского института ФГБОУ ВО «МГУ им. Н.П. Огарева». ORCID ID: 0000-0002-2293-1987. E-mail: vital.eremeev2010@mail.ru

Сабиров Ленар Фарахович – заместитель Руководителя Администрации Главы Республики Мордовия и Правительства Республики Мордовия, Россия. ORCID ID: 0000-0001-8331-5523 E-mail: lenar.sabirov.79@mail.ru

Семелева Елена Владимировна – доктор медицинских наук, доцент, и.о. заведующего кафедрой общественного здоровья и организации здравоохранения с курсом гигиены ФГБОУ ВО «МГУ им. Н.П. Огарева». ORCID ID: 0000-0001-6692-4968. E-mail: shtanina37@mail.ru

Балькова Лариса Александровна – доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, заведующий кафедрой педиатрии, директор Медицинского института ФГБОУ ВО «МГУ им. Н.П. Огарева». ORCID ID: 0000-0002-2290-0013. E-mail: larisabalykova@yandex.ru