



## ПОДХОДЫ К ЭТИОТРОПНОЙ ТЕРАПИИ COVID-19 У АМБУЛАТОРНЫХ ПАЦИЕНТОВ

Чухляев П.В.<sup>1</sup>, Жанибеков Ж.Ж.<sup>2</sup>, Гарбузов А.А.<sup>1</sup>, Хавкина Д.А.<sup>1</sup>, Мирзажонова Д.Б.<sup>3</sup>, Руженцова Т.А.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Федеральное бюджетное учреждение науки «Московский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени Г.Н. Габричевского» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, клинический отдел, Москва, РФ  
<sup>2</sup>Республиканская детская инфекционная больница Республики Каракалпакстан, Нукус, РУз  
<sup>3</sup>Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр эпидемиологии, микробиологии, инфекционных и паразитарных заболеваний, Ташкент, РУз

### ✓ Резюме

*В статье представлены результаты пострегистрационного наблюдательного исследования по оценке результатов раннего начала противовирусной терапии у пациентов с COVID-19, получающих лечение на дому.*

*Цель – оценить эффективность и безопасность противовирусной терапии для лечения амбулаторных пациентов с коронавирусной инфекцией, вызванной SARS-COV-2.*

*Материалы и методы. В исследование включено 200 амбулаторных пациентов с COVID-19. По этиотропной терапии пациенты были разделены на 3 группы: получавшие фавипиравир, умифеновир и не получавшие противовирусных средств.*

*Результаты. Медиана времени и межквартильный интервал до элиминации вируса на фоне приёма фавипиравира составил 3,0 (3,0; 5,0) дня, среди получавших умифеновир – 5,0 (3,0; 7,0) дней, без противовирусной терапии – 8,5 (7,0; 10,0) дней. Нормализация температуры тела наступала быстрее при терапии фавипиравиром.*

*Выводы. Противовирусная терапия у амбулаторных пациентов с COVID-19 эффективна и безопасна. Приём фавипиравира способствует более ранней элиминации вируса, более быстрой нормализации температуры тела и благоприятному исходу заболевания. В качестве альтернативного противовирусного препарата амбулаторным пациентам при отсутствии риска тяжелого течения может быть назначен умифеновир.*

*Ключевые слова: COVID-19, SARS-CoV-2, коронавирусная инфекция, умифеновир, фавипиравир, элиминация вируса.*

## APPROACHES TO ETIOTROPIC THERAPY OF COVID-19 IN OUTPATIENT PATIENTS

Chukhliayev P.V.<sup>1</sup>, Janibekov J.J.<sup>2</sup>, Garbuzov A.A.<sup>1</sup>, Khavkina D.A.<sup>1</sup>, Mirzajonova D.B.<sup>3</sup>, Ruzhentsova T.A.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Gabrichesky Research Institute for Epidemiology and Microbiology Russian Federal Supervision Service for Consumer Rights Protection and People's Welfare, Moscow, Russia

<sup>2</sup>Republican Children's Infectious Diseases Hospital of the Republic of Karakalpakstan, Nukus, Uzbekistan

<sup>3</sup>Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center for Epidemiology, Microbiology, Infectious and Parasitic Diseases, Tashkent, Uzbekistan

### ✓ Resume

*The article presents the results of a post-registration observational study to evaluate the results of early initiation of antiviral therapy in patients with COVID-19 receiving treatment at home.*

*The aim is to evaluate the efficacy and safety of antiviral therapy for the treatment of outpatient patients with coronavirus infection caused by SARS-COV-2.*

*Materials and methods. The study included 200 outpatient patients with COVID-19. Patients were divided into 3 groups: those who received favipiravir, umifenovir and those who did not receive antiviral agents.*

*Results. The median and interquartile interval to virus elimination while taking favipiravir was 3,0 (3,0; 5,0) days, among those receiving umifenovir – 5,0 (3,0; 7,0) days, without antiviral therapy - 8.5 (7,0; 10,0) days. Normalization of body temperature occurred faster with favipiravir therapy.*

**Conclusions.** Antiviral therapy is effective and safe in outpatient patients with COVID-19. Taking favipiravir promotes earlier elimination of viruses. As an alternative antiviral drug, umifenovir may be prescribed to outpatient patients in the absence of a risk of severe course.

**Keywords:** COVID-19, SARS-CoV-2, coronavirus infection, umifenovir, favipiravir, virus elimination.

## AMBULATORIYADAGI BEMORLARDA COVID-19 ETIOTROPIK TERAPIYASIGA YONDISHALAR

Chuxlyayev P.V.<sup>1</sup>, Janibekov J.J.<sup>2</sup>, Garbuzov A.A.<sup>1</sup>, Xavkina D.A.<sup>1</sup>,  
Mirzajonova D.B.<sup>3</sup>, Ruzhentsova T.A.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Federal byudjet fan muassasasi "G.N. nomidagi Moskva epidemiologiya va mikrobiologiya ilmiy-tadqiqot instituti. Gabrichevskiy nomidagi Iste'molchilar huquqlarini himoya qilish va inson farovonligini nazorat qilish federal xizmati, Klinik bo'limi, Moskva, Rossiya Federatsiyasi

<sup>2</sup>Respublika bolalar yuqumli kasalliklar shifoxonasi, Qoraqalpog'iston Respublikasi, Nukus, O'zbekiston

<sup>3</sup>Respublika ixtisoslashtirilgan epidemiologiya, mikrobiologiya, yuqumli va parazitarni kasalliklar ilmiy-amaliy tibbiyot markazi, Toshkent, O'zbekiston

### ✓ *Rezyume*

*Maqolada uyda davolanayotgan COVID-19 bilan kasallangan bemorlarda virusga qarshi terapiyani erta boshlash natijalarini baholash bo'yicha ro'yxatdan o'tgandan keyingi kuzatuv tadqiqoti natijalari keltirilgan.*

*Maqsad: SARS-COV-2 koronavirus infeksiyasi bilan kasallangan bemorlarni davolashda antiviral terapiyaning samaradorligi va xavfsizligini baholash.*

*Materiallar va usullar. Tadqiqotga COVID-19 bilan kasallangan 200 ta ambulatoriya sharoitida davolangan bemorlar kirgan. Etiotropik terapiya bo'yicha bemorlar 3 guruhga bo'lingan: favipiravir, umifenovir va virusga qarshi vositalarni qabul qilmaganlar.*

*Natijalar. Favipiravirni qabul qilishda virusni yo'q qilish uchun o'rtacha vaqt va kvartillararo interval 3,0 (3,0; 5,0) kunni, umifenovirni qabul qilganlar orasida - 5,0 (3,0; 7,0) kunni, virusga qarshi terapiyasiz - 8,5 (7,0; 10,0) kunni tashkil etdi. Favipiravir terapiyasi bilan tana haroratining normallasishi tezroq sodir bo'ldi.*

*Xulosalar. COVID-19 bilan kasallangan bemorlarda virusga qarshi terapiya samarali va xavfsizdir. Favipiravirni qabul qilish virusni erta yo'q qilishga, tana haroratining tezroq normallasishiga va kasallikning ijobiy natijasiga yordam beradi. Umifenovir og'ir kasallik xavfi bo'lmasa, ambulatoriya uchun muqobil virusga qarshi vosita sifatida ko'rib chiqilishi mumkin.*

*Kalit so'zlar: COVID-19, SARS-CoV-2, koronavirus infeksiyasi, umifenovir, favipiravir, virusni yo'q qilish.*

### Актуальность

Уже третий год в нашем мире продолжается пандемия, вызванная вирусом SARS-CoV-2. Несмотря на активную вакцинацию и проведенные клинические исследования, подтвердившие эффективность большого ряда препаратов для лечения COVID-19, коронавирусная инфекция остаётся одной из главных проблем здравоохранения во всех странах мира [1]. Продолжаются поиски оптимальных схем терапии. Одним из основных свойств SARS-CoV-2, способствующих дальнейшему распространению, оказалась выраженная способность к изменениям генетической структуры, приводящим к снижению эффективности вакцинации, повторным эпизодам COVID-19 с новыми особенностями симптоматики.

Мутации SARS-CoV-2 существенно затронули S-белок (спайковый протеин) шипа вируса, с помощью которого происходит прикрепление возбудителя к рецептору на клетке-мишени, необходимое для последующего слияния вирусной частицы с мембраной клетки и проникновения вируса внутрь [2]. Еще в 2020 году в Европе были обнаружены новые варианты SARS-CoV-2: 20A.EU1 (A222V+ D614G), 20A.EU2 (S477N+ D614G) и другие [3]. Исследования показали, что вариант с мутацией D614G в 10 раз более контагиозен, чем исходный штамм из Уханя (Wuhan-1). Клинические наблюдения подтвердили, что при инфицировании новым вариантом увеличивается вирусная нагрузка в верхних отделах дыхательных путей. Последующие появившиеся варианты: бета, гамма, дельта и омикрон отличались от предшествующих повышением способности к

распространению в популяции. Наиболее высокий рост заболеваемости был вызван обнаруженным впервые осенью 2021 года штаммом омикрон [1].

Несмотря на схожесть симптоматики при развитии коронавирусной инфекции в настоящее время с сезонными ОРВИ, сокращение числа случаев тяжёлого течения, по-прежнему остаётся большое число осложнений и летальных исходов. Наиболее часто развитие COVID-19 начинается с поражения слизистой оболочки верхних дыхательных путей или желудочно-кишечного тракта. Осложнения связаны с поражением нижних дыхательных путей, распространением по сосудистой, нервной и другим системам [1, 4]. У многих больных развиваются осложнения связанные с тромбозами, нарушением сердечного ритма, присоединением вторичной инфекции, развитием респираторного дистресс-синдрома, отеком легких, цитокиновым штормом. Очевидно, что, как в стационаре, так и на дому, для достижения хороших результатов необходимо назначение комплекса препаратов.

Основой схем терапии остаются противовирусные средства, эффективность которых была подтверждена в ходе проведенных исследований [1, 4]. В настоящее время в Российской Федерации для амбулаторного применения при лечении COVID-19 рекомендованы фавипиравир, умифеновир и интерферон альфа 2b назальный. В Республике Узбекистан наиболее широко применяется фавипиравир.

Учитывая изменчивость вируса, очевидно, что необходима пострегистрационная оценка эффективности и безопасности применения основных противовирусных препаратов.

**Цель исследования** – оценить эффективность и безопасность противовирусной терапии для лечения амбулаторных пациентов с коронавирусной инфекцией, вызванной SARS-COV-2.

#### **Материал и методы**

В наблюдательное пострегистрационное исследование было включено 200 амбулаторных пациентов в возрасте от 18 до 90 лет с подтвержденным методом ПЦР COVID-19. Пациенты имели лёгкое (у 26%) или среднетяжелое (у 74%) течение заболевания. Среди симптомов коронавирусной инфекции во всех случаях температура тела была выше 37,3°C, регистрировалась слабость, мышечные боли, отмечалась небольшая или умеренная гиперемия зева, а также признаки вирусной пневмонии с поражением лёгких по типу матового стекла, по данным компьютерной томографии, с распространённостью от 5 до 50%. В исследование включали пациентов, у которых от момента начала заболевания до назначения терапии прошло не более 10 суток.

По этиотропной терапии пациенты были разделены на 3 группы: 112 из них получали фавипиравир (группа 1), 32 - умифеновир (группа 2), 56 - не принимали никаких противовирусных средств.

В группе 1 фавипиравир назначали внутрь за 30 минут до еды по стандартной рекомендованной схеме: при весе 75 кг и более – по 1800 мг 2 раза в день в первые сутки, затем – по 800 мг 2 раза в день. В группе 2 пациенты принимали умифеновир внутрь за 30 минут до еды 4 раза в день. Рекомендованный курс лечения фавипиравиром или умифеновиром составлял 10 дней с возможностью отмены препарата при выздоровлении, но не ранее 6х суток от начала приёма назначенного лекарственного средства. Ухудшение состояния с необходимостью замены препаратов учитывали при анализе результатов наблюдения. Пациенты всех групп получали патогенетическую и симптоматическую терапию в соответствии с действующими на момент исследования временными методическими рекомендациями по лечению, диагностике и профилактике COVID-19 Минздрава РФ. Большинство пациентов получали пероральные антикоагулянты, парацетамол при температуре тела более 38°C, местные антисептики для орошения полости носа и горла, муколитическую и антибактериальную терапию. Противовоспалительные препараты (из группы кортикостероидов и/или ингибиторов янус – киназ) назначали при необходимости, в ситуациях с отсутствием эффекта от проводимой терапии, не ранее чем через 3 дня от начала приёма противовирусного препарата (у 47% пациентов).

Все группы были полностью сопоставимы по полу, возрасту, степени тяжести течения заболевания, клиническим проявлениям, сроку от начала терапии, сопутствующей патологии. Оценивали время от начала терапии до элиминации вируса, число пациентов с нормализацией температуры тела к 7 и 14 дню, частоту случаев ухудшения состояния с необходимостью госпитализации.

При статистической обработке рассчитывали медианы и межквартильный интервал. Для определения статистической значимости различий применяли двусторонний Z-критерий. Достоверными считали различия при  $p < 0,05$ .

## Результаты и обсуждение

Медианы до элиминации вируса между группами, получавшими и не получавшими противовирусную терапию, достоверно различались, составив на фоне приёма фавипиравира 3,0 (3,0; 5,0) дня, среди получавших умифеновир – 5,0 (3,0; 7,0) дней, без противовирусной терапии – 8,5 (7,0; 10,0) дней. Нормализация температуры тела наступала достоверно быстрее при терапии фавипиравиром, чем при отсутствии противовирусной терапии: через 3,3 (1,5; 6,5) дня. По сравнению с группой 2 достоверных различий получено не было. В группе 3 период до купирования лихорадки составил 8,6 (3,5; 13,2) дня. В большинстве случаев при сохранении лихорадки требовалось 2-3 и более раз корректировать схему терапии. Среди этих пациентов госпитализация потребовалась в 45% (25 пациентам). В группе, получавшей фавипиравир, доля госпитализированных была достоверно меньше: 23% (36 пациентов). По сравнению с группой 2 достоверных различий получено не было (госпитализировано 28% - 9 пациентам). Среди пациентов, получавших Фавипиравир, не было ни одного случая необходимости госпитализации в отделение реанимации, не было летальных исходов.

Очевидно, что прямое противовирусное действие препаратов способствует более быстрой элиминации вируса. Более длительное пребывание вируса в организме является причиной не только затяжного течения, но и значительных осложнений. Более ранняя нормализация температуры коррелирует со сроками выздоровления. Исследование показало, что фавипиравир действует активнее, чем умифеновир. Эффективность обоих препаратов достоверно видна при сравнении результатов терапии в отсутствие противовирусных средств.

Не всем пациентам оправдано назначение наиболее эффективного препарата. При отсутствии рисков прогрессирования инфекции и тяжелого течения оправдано назначение умифеновира с возможным переходом к более активному фавипиравису при сохранении симптоматики.

Помимо этого, исследование показало, что при COVID-19 устойчивое улучшение с последующим выздоровлением может быть достигнуто только при применении комплексных схем терапии.

Кроме системной противовирусной терапии амбулаторным пациентам необходимо назначение антисептиков для орошения полости носа и горла, профилактики тромбозов и тромбоземболий, при наличии показаний (шоковое состояние, выраженное повышение С-реактивного белка и интерлейкина-6) – противовоспалительная терапия (ингибиторы янус-киназ, кортикостероиды). Важно при развитии бактериальной инфекции или сепсиса вовремя дополнить схему лечения антибактериальными препаратами. Во многих случаях необходимо добавление пробиотиков и/или противогрибковых препаратов. Дополнительно в лечении может применяться детоксикационная терапия, метаболическая и оксигенотерапия.

## Выводы

Противовирусная терапия у амбулаторных пациентов с COVID-19 эффективна и безопасна. Приём фавипиравира способствует более ранней элиминации вируса, более быстрой нормализации температуры тела и благоприятному исходу заболевания. В качестве альтернативного противовирусного препарата амбулаторным пациентам при отсутствии риска тяжелого течения может быть назначен умифеновир.

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

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

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Временные методические рекомендации Минздрава России «Профилактика, диагностика и лечение коронавирусной инфекции (COVID-19)», версия 15 (22.02.2022). Москва. 2022. 224 с.
2. Shomuradova A.S., Vagida M.S., Sheetikov S.A. et al. SARS-CoV-2 Epitopes Are Recognized by a Public and Diverse Repertoire of Human T Cell Receptors. *Immunity*. 2020;53(6):1245–1257.
3. Volz E., Hill V., McCrone J.T. et al. Evaluating the effects of SARSCoV-2 Spike mutation D614G on transmissibility and pathogenicity. *Cell*. 2020;184(1):33275900. doi.org/10.1016/j.cell.2020.11.020.
4. Хавкина Д.А., Руженцова Т.А., Чухляев П.В., Гарбузов А.А., Шушакова Е.К. Роль дезинтоксикационной и антиоксидантной терапии в лечении COVID-19: теория и практика. *Эпидемиология и инфекционные болезни. //Актуальные вопросы*. 2020;10(2): 62-69.
5. Руженцова Т.А., Чухляев П.В., Хавкина Д.А. и др. Необходимость и безопасность применения фавипиравира в лечении взрослых пациентов с нетяжелыми формами COVID. *Эпидемиология и инфекционные болезни. //Актуальные вопросы*. 2020;10(4):38-44.

Поступила 09.02.2022