

УДК 615.038



СРАВНИТЕЛЬНАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ РАЗЛИЧНЫХ СХЕМ ЭТИОТРОПНОЙ ТЕРАПИИ У ПАЦИЕНТОВ С НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ (COVID-19)

Л.А. Балыкова, В.Ф. Павелкина, Н.В. Шмырева, Н.А. Пятаев, Н.М. Селезнева,
О.И. Шепелева, Р.З. Альмяшева

Национальный исследовательский Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарёва
Российская Федерация, республика Мордовия, г. Саранск, ул. Ульянова, д. 26а

E-mail: larisabalykova@yandex.ru

Получено 20.09.2020

Рецензия (1) 15.10.2020

Рецензия (2) 20.10.2020

Принята к печати 22.10.2020

Цель. Оценка эффективности и безопасности препарата Фавипиравир («Арепливир») в сравнении со стандартной этиотропной терапией у пациентов, госпитализированных с COVID-19.

Материалы и методы. Исследование проводилось в рамках открытого рандомизированного многоцентрового сравнительного исследования эффективности и безопасности препарата «Арепливир», таблетки 200 мг, покрытые пленочной оболочкой, (ООО «ПРОМОМЕД РУС», Россия), у пациентов, госпитализированных с COVID-19. Режим дозирования фавипиравира: 1600 мг 2 р/сут в 1-й день и 600 мг 2 р/сут в 2–14 дни. В исследование включено 39 пациентов, госпитализированных в стационар по поводу лабораторно подтвержденной новой коронавирусной инфекции, среднетяжелого течения с развитием пневмонии. Группа сравнения (22 больных) получала стандартную этиотропную терапию, назначенную в соответствии с действующей версией временных методических рекомендаций по диагностике и лечению COVID-19, представленную преимущественно Гидроксихлорохином (режим дозирования по 800 мг в 1-й день, далее по 400 мг в 2–14 дни) и Азитромицином по 500 мг 1 раз в день в течение 5 дней. Основная группа (17 пациентов) получала в качестве этиотропной терапии препарат Фавипиравир («Арепливир»).

Результаты. В основной группе было отмечено сокращение времени исчезновения лихорадки (на 1,36 дней $p<0,05$), более высокая скорость редукции воспалительных изменений в легких по данным компьютерной томографии (38,4% против 14,9%, $p<0,05$) и более низкий уровень лактата (на 27,1%, $p<0,05$) крови к концу курса лечения по отношению к группе сравнения. Оценка эффективности терапии по категориальной порядковой шкале клинического улучшения и уровня сатурации кислорода крови выявили сходную положительную динамику у пациентов, получавших различные схемы этиотропной терапии. Также у всех пациентов тесты на наличие SARS-CoV-2 по завершению курса лечения показали отрицательные результаты. Значимые различия между группами терапии по общей частоте нежелательных явлений отсутствовали. Большая часть нежелательных явлений касалась гепатотоксичности, при этом преимущественно отмечалось клинически значимое повышение аланинаминотрансферазы. Кардиотоксическое действие в виде клинически значимого удлинения скорректированного интервала QT (QTc) на стандартной электрокардиограмме имело место на 5-ый день лечения в группе стандартной терапии, тогда как в основной группе подобных нежелательных реакций отмечено не было. Серьезных нежелательных реакций у пациентов основной группы не зарегистрировано.

Заключение. Эффективность препарата Фавипиравир («Арепливир») в терапии новой коронавирусной инфекции по ряду изучаемых показателей превосходит эффективность стандартной этиотропной терапии. Учитывая полученные результаты, препарат Фавипиравир («Арепливир») может быть рекомендован для лечения больных новой коронавирусной инфекцией средней степени тяжести.

Ключевые слова: новая коронавирусная инфекция, COVID-19, этиотропная терапия, Фавипиравир («Арепливир»), компьютерная томография, скорректированный интервал QT

Список сокращений: активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ); аланинаминотрансфераза (АлТ); аспартатаминотрансфераза (АсТ); артериальное давление (АД); верхние границы нормы (ВГН); Временные методические рекомендации (ВМР); категориальная порядковая шкала клинического улучшения (КПШКУ); компьютерная томография (КТ); скорректированный интервал QT (QTc); креатинфосфокиназа (КФК); нежелательные явления (НЯ); полимеразная цепная реакция (ПЦР); протромбиновое время (ПТВ); сатурация кислорода крови (SpO_2); серьезные нежелательные явления (СНЯ); С-реактивный белок (СРБ); частота дыхания (ЧД); частота сердечных сокращений (ЧСС); электрокардиограмма (ЭКГ).

Для цитирования: Л.А. Балыкова, В.Ф. Павелкина, Н.В. Шмырева, Н.А. Пятаев, Н.М. Селезнева, О.И. Шепелева, Р.З. Альмяшева. Сравнительная эффективность и безопасность различных схем этиотропной терапии у пациентов с новой коронавирусной инфекцией (COVID-19). *Фармация и фармакология*. 2020;8(3):150-159. DOI: 10.19163/2307-9266-2020-8-3-150-159

© Л.А. Балыкова, В.Ф. Павелкина, Н.В. Шмырева, Н.А. Пятаев, Н.М. Селезнева, О.И. Шепелева, Р.З. Альмяшева, 2020

For citation: L.A. Balykova, V.F. Pavelkina, N.V. Shmyreva, N.A. Pyataev, N.M. Selezneva, O.I. Shepeleva, R.Z. Almyasheva. Efficacy and safety of some etiotropic therapeutic schemes for treating patients with novel coronavirus infection (COVID-19). *Pharmacy & Pharmacology*. 2020;8(3):150-159. DOI: 10.19163/2307-9266-2020-8-3-150-159

EFFICACY AND SAFETY OF SOME ETIOTROPIC THERAPEUTIC SCHEMES FOR TREATING PATIENTS WITH NOVEL CORONAVIRUS INFECTION (COVID-19)

L.A. Balykova, V.F. Pavelkina, N.V. Shmyreva, N.A. Pyataev, N.M. Selezneva, O.I. Shepeleva, R.Z. Almyasheva

National Research Ogarev Mordovia State University
26 (Bld.A), Ulyanov St., Saransk, Republic of Mordovia, Russian Federation

E-mail: larisabalykova@yandex.ru

Received 20 September 2020 Review (1) 15 October 2020

Review (2) 20 October 2020

Accepted 22 October 2020

The aim of the study is to assess the efficacy and safety of the Favipiravir (Areplivir) drug, compared to the standard etiotropic therapy in the patients hospitalized with COVID-19.

Material and methods. The research was conducted as a part of an open, randomized, multicenter comparative study of the efficacy and safety of Areplivir, 200 mg film-coated tablets ("PROMOMED RUS" LLC, Russia), in the patients hospitalized with COVID-19. The dosing regimen of Favipiravir was 1600 mg twice a day on the 1st day and 600 mg twice a day on days 2–14. Thirty nine patients were enrolled into the study with a laboratory-established diagnosis of a new type of Coronavirus infection caused by SARS-CoV-2 (confirmed) of moderate severity, with pneumonia. The group of comparison (22 patients) received standard etiotropic therapy, prescribed in accordance with the current version of the temporary guidelines for the diagnosis and treatment of COVID-19, represented mainly by Hydroxychloroquine with the dosage regimen of 800 mg on the 1st day, then 400 mg on days 2–14, and Azithromycin 500 mg once a day for 5 days. The main group (17 patients) received Favipiravir (Areplivir) as etiotropic therapy.

Results. In the main group, the time period until fever disappeared was found to be 1.36 days shorter than in the group of comparison ($p < 0.05$); there was a higher rate of the reduction of inflammatory changes in the lungs according to the computer tomography data (38.4% vs 14.9%, $p < 0.05$). By the end of the treatment, there was also a lower lactate level in the blood (27.1%, $p < 0.05$) than in the patients of the group of comparison. The evaluation of the drug efficacy according to the Categorical Ordinal Scale of Clinical Improvement and measurements of oxygen saturation in the blood, manifested similar positive dynamics in the patients treated according to various etiotropic therapy regimens. By the end of the treatment, the RNA SARS-CoV-2 tests were also negative in all the patients. As for the overall frequency of adverse events (AEs), no relevant distinctions were found between the groups. A greater part of AEs was related to hepatotoxicity, with a predominantly clinically relevant increase in alanine aminotransferase (ALT). A clinically relevant prolongation of the corrected QT interval on the standard ECG was found to occur in the standard-therapy group on day 5, while no serious AEs were registered in the main group. No serious adverse reactions were registered in patients of the main group.

Conclusion. The efficacy of the Favipiravir (Areplivir) therapy for the novel coronavirus infection has proved to be superior to the efficacy of the standard etiotropic therapy in a number of aspects. Basing on the obtained findings, Favipiravir (Areplivir) drug can be recommended for treating patients with the novel coronavirus infection of moderate severity.

Keywords: novel coronavirus infection, COVID-19, etiotropic therapy, Areplivir, computer tomography, corrected QT-interval

Abbreviations: activated partial thromboplastin time (APTT); alanine aminotransferase (ALT); aspartate aminotransferase (AST); blood pressure (BP); upper limits of the norm (UHN); Temporary guidelines (TMR); a categorical ordinal scale of clinical improvement (CPSA); computed tomography (CT); corrected QT interval (QTc); creatine phosphokinase (CPK); adverse event (AE); polymerase chain reaction (PCR); prothrombin time (PTT); blood oxygen saturation (SpO_2); serious adverse events (SAEs); C-reactive protein (CRP); respiratory rate (RR); heart rate (HR); electrocardiogram (ECG).

ВВЕДЕНИЕ

Сразу три эпидемии коронавирусной инфекции, возникшие одна за другой, ознаменовали начало двадцать первого века: тяжелый острый респираторный синдром, вызванный SARS-CoV (атипичная пневмония), ближневосточный респираторный синдром, причиной которого явился MERS-CoV, и, наконец, тяжелый острый респираторный синдром, вызванный SARS-CoV-2, или так называемая новая коронавирусная инфекция или COVID-19 [1]. COVID-19 намного опережает предыдущие эпидемии коронавирусной инфекции по числу зараженных лиц уже в первые

полгода и степени тяжести легочного повреждения. В настоящее время, пока вакцинация против COVID-19 не стала доступной в массовом порядке и не оценены ее отдаленные эффекты, широко изучается эффективность различных режимов этиотропной терапии, а также лекарственных препаратов для патогенетического лечения, действие которых направлено на подавление вторичных эффектов цитокинового шторма и/или модуляцию иммунной системы организма, а также блокаду некоторых специфических звеньев патогенеза новой коронавирусной инфекции (в частности, гиперкоагуляции) [2–4].

Известно, что у большинства пациентов COVID-19 протекает в легкой или среднетяжелой форме, однако, примерно в 5–8% случаев возможны серьезные, потенциально опасные для жизни проявления и осложнения, что диктует острую необходимость разработки и внедрении в практику новых эффективных этиотропных препаратов [5, 6]. Несмотря на несколько сотен уже проведенных и еще продолжающихся клинических исследований по оценке эффективности и безопасности различных противовирусных средств при новой коронавирусной инфекции, препаратов с однозначно доказанной эффективностью, по мнению Всемирной организации здравоохранения, в настоящее время нет. В большинстве испытаний имела место лишь одна группа вмешательства без параллельного контроля, некоторые лекарственные средства до сих пор применяются на основе либо исследований *in vitro*, либо экстраполированных данных, либо наблюдательных исследований [7–9].

Наиболее изученными в плане эффективности и безопасности, в том числе в рандомизированных исследованиях, средствами этиотропной терапии являются Гидроксихлорохин, Хлорохин и Мефлохин, как в монотерапии, так и в комбинации с Азитромицином, Умифеновир, Ремдесивир, Лопинавир/Ритонавир с Интерфероном бета-1b и Фавипиравир [10–16]. Однако только Ремдесивир и Фавипиравир обладают не только высокой эффективностью, но и избирательностью действия, блокируя РНК-зависимую РНК-полимеразу вируса SARS-CoV-2, однако Фавипиравир обладает двойным механизмом действия, индуцируя летальные мутации вирусной РНК, способствуя снижению вирусной нагрузки [17–19].

ЦЕЛЬЮ исследования была сравнительная оценка эффективности и безопасности применения препарата Фавипиравир («Арепливир», таблетки, покрытые пленочной оболочкой, ООО «ПРОМОМЕД РУС», Россия) и стандартной этиотропной терапии, назначаемой в соответствии с Временными методическими рекомендациями (ВМР) Министерства здравоохранения Российской Федерации по профилактике, диагностике и лечению новой коронавирусной инфекции COVID-19 (версия 6 от 28.04.2020 и версия 7 от 03.06.2020).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование проводилось во время пандемического подъема заболеваемости COVID-19 в Республике Мордовия (в период с 01.06.2020 по 01.08.2020) в исследовательском центре ФГБОУ ВО «Национальный исследовательский Мордовский государственный университет им. Н. П. Огарёва» в рамках открытого рандомизированного многоцентрового сравнительного исследования эффективности и безопасности препарата «Арепливир», таблетки, покрытые пленочной оболочкой, (ООО «ПРОМОМЕД РУС», Россия), у пациентов, госпитализированных

с COVID-19. В данной статье представлены данные пациентов, госпитализированных только в вышеназванный центр. Рассматриваемая выборка включала 39 пациентов в возрасте от 21 года до 73 лет с лабораторно установленным диагнозом «Коронавирусная инфекция, вызванная SARS-CoV-2 (подтвержденная), среднетяжелая форма с развитием двусторонней полисегментарной пневмонии». Исследование было одобрено локальным этическим комитетом при ФГБОУ ВО «МГУ им. Н.П.Огарёва» (Протокол № 85 от 27.05.2020 г.), а также прошло рецензирование в международном реестре клинических исследований clinicaltrials.gov (NCT04542694). Больные были госпитализированы в стационары г. Саранск и г. Рузаевка. Диагноз устанавливали в соответствии с ВМР и подтверждали методом ПЦР. У всех пациентов выделена РНК SARS-CoV-2 в биоматериале, полученном при заборе мазка из носо- и/или ротоглотки.

Критериями включения в исследование были: подписание и датирование пациентом формы информированного согласия; мужской или женский пол; возраст от 18 до 80 лет включительно; госпитализация пациента не более чем за 48 ч до начала приема этиотропной терапии; положительный результат ПЦР-анализа на наличие РНК SARS-CoV-2; согласие пациента использовать надежные методы контрацепции на протяжении всего исследования и в течение 3-х недель после его окончания.

Критериями невключения были: невозможность проведения процедуры компьютерной томографии (КТ) (например, гипсовая повязка или металлические конструкции в области исследования); потребность в проведении лечения в отделении реанимации и интенсивной терапии; нарушение функции печени с повышением уровня печеночных ферментов (аланинаминотрансферазы (АлТ) и/или аспартатаминотрансферазы (АсТ)) ≥ 2 верхних границ нормы (ВГН) и/или общий билирубин $\geq 1,5$ ВГН; нарушение функции почек (клиренс креатинина < 45 мл/мин); положительный анализ на ВИЧ, сифилис, гепатиты В и/или С; хроническая сердечная недостаточность III–IV ФК; синдром мальабсорбции или другое клинически значимое заболевание желудочно-кишечного тракта, которое могло повлиять на всасывание исследуемого препарата; наличие в анамнезе злокачественных новообразований; алкогольная, фармакологическая и/или наркотическая зависимость в анамнезе; психическая патология в анамнезе или подозрение на ее наличие; тяжелые, декомпенсированные или нестабильные соматические заболевания, которые угрожали жизни или ухудшали прогноз пациента; беременность или ее планирование, кормление грудью.

Все пациенты были рандомизированы на 2 группы. Первая группа (группа сравнения, $n=22$) получала стандартную этиотропную терапию, назначенную в соответствии со схемами, представленными в ВМР. В качестве этиотропной терапии 12 пациентов (54,5%)

получали комбинацию Гидрохлорохина и Азитромицина, 8 пациентов (36,4%) – Гидрохлорохин в монотерапии, 2 пациента (9,1%) – Лопинавир/Ритонавир. Режим дозирования препаратов составил: для Гидрохлорохина 800 мг в первый день (400 мг 2 р/сут), далее 400 мг/сут (200 мг 2 р/сут) в течение 2-14 дней, для Азитромицина – 500 мг 1 раз в сутки 5 дней, Лопинавир/Ритонавир – 400 мг+100 мг перорально каждые 12 ч в течение 14 дней. Возраст больных колебался от 21 года до 73 лет (средний возраст – 47,5±1,99 лет). Вторая группа (основная, включавшая 17 пациентов 30 –67 лет, средний возраст – 47,12±2,26 лет) получала в качестве этиотропной терапии препарат Фавипиравир («Арепливир») по схеме: в 1-й день – 1600 мг (8 таблеток) 2 раза в сутки, со 2 по 14 дни лечения – 600 мг (3 таблетки) 2 раза в сутки. Пациентам основной группы, не разрешалось принимать никакие препараты этиотропной терапии COVID-19, рекомендованные ВМР, а также любые другие противовирусные средства.

Исследуемые параметры

Согласно протоколу исследования, оценивались: клинический статус по категориальной порядковой шкале клинического улучшения, предложенной Всемирной организацией здравоохранения (таблица 1); результаты теста на наличие РНК SARS-CoV-2; температура тела; изменения в легких по данным КТ при помощи «эмпирической» визуальной шкалы (таблица 2); необходимость перевода пациентов в отделение реанимации и интенсивной терапии; необходимость применения неинвазивной вентиляции легких; необходимость применения искусственной вентиляции легких; частота случаев со смертельным исходом; возникновение нежелательных явлений (НЯ) / серьезных НЯ (СНЯ); жизненно важные показатели (уровни артериального давления (АД), частоты сердечных сокращений (ЧСС), частоты дыхания (ЧД)); данные физического обследования; клинический анализ крови; биохимический анализ крови (АлТ, АсТ, общий белок, креатинин, мочевины, мочевая кислота, общий билирубин, глюкоза, С-реактивный белок (СРБ), креатинфосфокиназа (КФК), ферритин, лактат; коагулограмма (активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), протромбиновое время (ПТВ), фибриноген, D-димер); данные пульсоксиметрии (SpO₂); общий анализ мочи (рН, удельный вес, белок, глюкоза, эритроциты, лейкоциты); тест на беременность для женщин, способных к деторождению; ЭКГ с расчетом скорректированного интервала QT (QTc) по формуле Bazett); данные анализа крови на ВИЧ, сифилис, гепатит В и С. Для выполнения исследований использовано следующее оборудование: клинический анализ крови – гематологический анализатор Micros ES 60, Horiba ABX (Франция), биохимический анализ – анализатор биохимический HUMASTAR 600, Human GmbH (Германия), коагулограмма – анализатор-коагулометр KC 1

Delta, Tcoag (Ирландия), анализ мочи – уроанализатор Combilyzer 13, Human GmbH (Германия). Анализы выполняли с помощью сертифицированных наборов реактивов по протоколам фирм-изготовителей. Данные коагулограммы и КТ легких анализировали при поступлении пациента в стационар и на 15-й день терапии, оценку продолжительности интервала QTc и лабораторных показателей проводили в день поступления больного в стационар, на 5-й и 15-й день терапии, об элиминации вируса судили по отсутствию РНК SARS-CoV-2 на 10-й и 11-й день от начала лечения.

Статистическая обработка результатов

Статистическая обработка результатов проводилась на персональном компьютере с использованием программ Statistica 6.0 (StatSoft Inc, USA) и Microsoft Excel (Microsoft Corporation, USA). Обработка в плане описательной статистики выполнена с определением средней арифметической (M) и ошибки средней арифметической ($\pm m$). Сравнение средних показателей было проведено с помощью критерия t-Стьюдента (при нормальном распределении признака) или непараметрических критериев Вилкоксона (для парных выборок) и Манна-Уитни (для непарных выборок). Выбор критерия (параметрический или непараметрический) осуществлялся после проверки типа распределения данных на соответствие нормальному закону распределения с помощью критерия Шапиро-Уилка. Для определения значимости и достоверности различий качественных признаков между группами сравнения использовался анализ таблиц сопряженности с вычислением точного критерия χ^2 по Пирсону. Достоверными считали результаты при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Проведена оценка времени (в днях) до исчезновения лихорадки. Критерием явилось время до снижения температуры тела менее 37,2 °С в течение как минимум 3 дней подряд без приема жаропонижающих препаратов. В группе сравнения время до исчезновения лихорадки составило 6,36±0,56 дней, в основной группе – 5,00±0,34 дней. Различия между группами достоверно ($p < 0,05$). Это свидетельствует о более эффективном терапевтическом воздействии на лихорадочную реакцию в группе, получающей Фавипиравир («Арепливир»).

Показано, что на 15-й день наблюдения в основной группе состояние пациентов оценивалось в 1,59±0,17 баллов (категорий) по категориальной порядковой шкале клинического улучшения, против 3,24±0,11 категорий при поступлении в стационар ($p < 0,001$). В группе сравнения наблюдалась сходная положительная динамика: состояние пациентов по категориальной порядковой шкале на 15-й день терапии было оценено в 1,95±0,15 категорий против 3,36±0,10 начале наблюдения ($p < 0,001$). Значимых различий между группами не получено ($p > 0,05$).

Таблица 1 – Категориальная порядковая шкала клинического улучшения
(Ordinal Scale for Clinical Improvement) [20]

Состояние пациента	Описание	Категория
Неинфицированный	Отсутствуют клинические и вирусологические признаки инфекции	0
Амбулаторный	Отсутствуют ограничения деятельности	1
	Ограничения деятельности	2
Госпитализирован – нетяжелое течение заболевания	Госпитализирован, кислородная терапия	3
	Отсутствует	4
	Оксигенация с помощью маски или назальной канюли	4
– тяжелое течение заболевания	Неинвазивная вентиляция или высокопоточная оксигенация	5
	Интубация или механическая вентиляция	6
	Вентиляция + дополнительная поддержка органов – вазопрессоры, заместительная почечная терапия, экстракорпоральная мембранная оксигенация (ЭКМО)	7
Умерший	Смерть	8

Таблица 2 – «Эмпирическая» визуальная шкала
для оценки выраженности изменений в легких по данным КТ

Описание	Значение
Отсутствие характерных проявлений	КТ-0
Минимальный объем/распространенность <25% объема легких	КТ-1
Средний объем/распространенность 25–50% объема легких	КТ-2
Значительный объем/распространенность 50–75% объема легких	КТ-3
Критический объем/распространенность >75% объема легких	КТ-4

Таблица 3 – Оценка изменений в легких по данным КТ

Показатели КТ	Группа сравнения M ± m (n=22)		Основная группа, M ± m (n=17)		P
	При поступлении	15-й день терапии	При поступлении	15-й день терапии	
Площадь поражения легких, %	31,41±2,27	26,73±3,11	26,62±2,59	16,4±1,98*	<0,05
Объем поражения легких, по эмпирической визуальной шкале	1,73±0,097	1,59±0,14	1,65±0,12	1,24±0,11	<0,05

Примечание: p – достоверность различий между показателями основной группы и сравнения на 15-й день терапии; * – достоверность различий между показателями в динамике заболевания на фоне лечения.

Таблица 4 – Нежелательные явления, зарегистрированные в ходе исследования

Нежелательные явления (НЯ)	Группа сравнения, m (n, %)	Основная группа, m (n, %)	P
Все НЯ	31 (16, 72,7%)	23 (11, 64,7%)	>0,05
НЯ с вероятной связью с приемом препаратов этиотропной терапии	5 (5, 22,7%)	0 (0, 0%)	<0,05
НЯ с возможной связью с приемом препаратов этиотропной терапии	27 (15, 68,2%)	23 (11, 64,7%)	>0,05
Клинически значимое повышение АлТ	11 (11, 50%)	10 (10, 58,8%)	>0,05
Клинически значимое повышение АсТ	5 (5, 22,7%)	8 (8, 47,1%)	>0,05
Кожная сыпь	3 (2, 9,1%)	2 (2, 11,8%)	>0,05
Клинически значимое удлинение QTc	5 (5, 22,7%)	0 (0, 0%)	<0,05
Клинически значимая гипергликемия	4 (4, 18,2%)	2 (2, 11,8%)	>0,05
Клинически значимое повышение КФК	1 (1, 4,5%)	0 (0, 0%)	>0,05
Клинически значимая лейкоцитурия	1 (1, 4,5%)	0 (0, 0%)	>0,05
Клинически значимая эритроцитурия	1 (1, 4,5%)	1 (1, 5,9%)	>0,05

Примечание: m – количество случаев НЯ; n – количество пациентов с НЯ в группе (проценты считаются от общего количества пациентов в группе); p – достоверность различий между показателями основной группы и группы сравнения.

Таблица 5 – Оценка продолжительности интервала QTc на фоне различных схем лечения

Время исследования	Продолжительность QTc, мс		p
	Группа сравнения, M±m (n=22)	Основная группа, M±m (n=17)	
При поступлении	394,65±3,99	400,71±6,41	>0,05
5-й день терапии	411,08±6,71*	392,33±5,19	<0,05
15-й день терапии	396,44±4,37	398,26±5,49	>0,05

Примечание: p – достоверность различий между показателями основной группы и группы сравнения; * – достоверность различий по отношению к показателям при поступлении.

Таблица 6 – Показатели коагулограммы на фоне различных методов лечения

Показатели (референтные интервалы)	Группа сравнения M ± m (n = 22)		Основная группа, M ± m (n = 17)		p
	При поступлении	15-й день терапии	При поступлении	15-й день терапии	
АЧТВ (24–34 сек)	28,78±1,71	27,45±1,73	30,31±1,66	26,029±1,27	>0,05
ПТВ (9–16 сек)	13,90±0,32	13,49±0,37	13,67 ± 0,32	13,02±0,30	>0,05
Фибриноген (200–400 мг/дл)	342,52±24,87	337,69±16,02	330,51±23,95	372,29±25,49	>0,05
Д-димер (0–386 нг/мл)	484,59±135,30	422,95±118,38	471,35±156,30	409,47±131,92	>0,05

Примечание: p – достоверность различий между показателями основной группы и сравнения на 15-й день терапии.

Таблица 7 – Показатели биохимического анализа крови на фоне различных методов лечения

Показатели (референтные интервалы)	Группа сравнения M±m (n=22)			Основная группа, M±m (n=17)			p
	При поступлении	5-й день терапии	15-й день терапии	При поступлении	5-й день терапии	15-й день терапии	
Билирубин (2,7–21 мкмоль/л)	9,90±0,98	10,93±0,93	12,10±1,19*	10,52±0,97	10,73±1,24	11,50±1,39	>0,05
АлТ (5–41 ед/л)	32,85±3,57	49,77±6,93*	91,57±26,81*	33,58±4,01	70,88±11,89*	102,2±20,0*	>0,05
АсТ (3 – 35 ед/л)	31,82±2,68	33,61±2,50	36,76±4,17	33,94±2,83	38,88±5,99	50,06±9,27	>0,05
Мочевина (3,5–8,3 ммоль/л)	5,68±0,40	6,07±0,38	5,92±0,45	5,15±0,31	5,46±0,46	5,62±0,54	>0,05
Креатинин (51–115 мкмоль/л)	85,50±4,12	86,41±4,84	90,36±3,97	98,65±14,75	90,81±5,11	91,06±5,54	>0,05
Лактат (0,5–2,2 ммоль/л)	3,57±0,46	5,12±0,54*	5,42±0,60*	3,20±0,24	3,99±0,47	3,95±0,37	<0,05
СРБ (0–6 мг/л)	22,90±4,75	15,93±3,89*	11,19±3,56*	25,43±6,28	10,38±2,16*	12,51±2,51*	>0,05
Ферритин (20–250 мкг/л)	150,0±18,66	155,1±24,58	192,9±28,06	220,3±30,93	265,1±37,76	242,6±32,84	>0,05
Мочевая кислота (200–420 мкмоль/л)	243,0±17,64	240,9±13,46	280,1±14,71*	250,3±13,99	243,1±12,62	322,4±28,8*	>0,05
КФК (24–171 ед/л)	95,0±38,68	87,64±31,82	54,68±8,66	80,76±26,87	47,88±8,95	38,24±6,07	>0,05
Глюкоза (3,5–6,4 ммоль/л)	6,16±0,65	7,12±0,85	7,47±1,06	5,80±0,37	6,52±0,59	5,79±0,66	>0,05
Общий белок (64–87 г/л)	69,68±1,07	68,64±1,11	67,18±1,27	70,41±0,86	68,18±1,37	66,76±1,92	>0,05

Примечание: p – достоверность различий между показателями основной группы и группы сравнения на 15-й день терапии; * – достоверность различий между показателями в динамике заболевания на фоне лечения

Исследование насыщение крови кислородом является весьма важным для оценки выраженности гипоксемии и дыхательной недостаточности. С этой целью всем пациентам проводилась пульсоксиметрия с измерением сатурации кислорода крови (SpO_2) и установлена положительная динамика данного показателя в обеих группах. Так, у больных основной группы при инициации терапии этот показатель соответствовал $94,47 \pm 0,47\%$, а в динамике увеличился до $97,88 \pm 0,26\%$ ($p < 0,001$). При этом, у пациентов группы сравнения SpO_2 при поступлении в стационар составляла $94,68 \pm 0,31\%$, а к 15-му дню наблюдения она значительно повышалась, достигая $97,86 \pm 0,20\%$ ($p < 0,001$).

Для оценки динамики изменений в легких использована КТ, которая имеет высокую чувствительность в выявлении вирусно-опосредованных изменений в легких, в том числе, специфичных для COVID-19. Применение КТ целесообразно как для первичной оценки состояния органов грудной клетки у пациентов с тяжелыми прогрессирующими формами заболевания, а также для дифференциальной диагностики выявленных изменений и оценки динамики процесса. В ряде случаев КТ позволяет выявить типичные легочные изменения у пациентов с COVID-19 еще до появления положительных лабораторных тестов. Для унификации быстрой визуальной оценки объема уплотнения легочной ткани по данным КТ, ВОЗ предложена «эмпирическая» визуальная шкала [21], которая позволяет определить степень поражения легких (табл. 2).

При изучении данных КТ по «эмпирической» визуальной шкале в основной группе получены следующие результаты: $1,65 \pm 0,12$ против $1,24 \pm 0,11$ баллов по эмпирической шкале в исходе ($p < 0,05$). В группе сравнения данные показатели составили соответственно $1,73 \pm 0,097$ исходно и $1,59 \pm 0,14$ на фоне лечения.

При поступлении в стационар отсутствовали достоверные различия в поражении легких между основной группой и группой сравнения. К 15-м суткам на фоне терапии Фавипиравиром («Арепливиром») отмечалось уменьшение площади поражения легочной паренхимы на $38,4\%$ ($p < 0,05$), а в группе традиционной терапии – на $14,9\%$ от исходного уровня ($p > 0,05$). В основной группе пациентов по окончании курса лечения, констатирована меньшая площадь уплотнения легочной ткани по отношению к группе сравнения ($16,4 \pm 1,98$ и $26,73 \pm 3,11$ соответственно, $p < 0,05$), что свидетельствует о превосходстве терапии Фавипиравиром («Арепливиром») по сравнению с рекомендованной этиотропной терапией.

У всех пациентов оценивали процент элиминации вируса на фоне лечения. Элиминация определялась как два отрицательных результата лабораторного исследования на наличие РНК SARS-CoV-2, полученных с интервалом 24 ч на 10-й и 11-й день от

начала лечения. После проведенного лечения у всех пациентов в обеих исследуемых группах тесты показали отрицательные результаты, что свидетельствует об элиминации вируса и эффективности проводимой этиотропной терапии.

Важным показателем вирусного поражения легких, отражающим тяжесть нарушения газообмена и гипоксии, является накопление лактата. При снижении доставки кислорода к клеткам увеличивается продукция молочной кислоты и повышается ее содержание в крови [22], что уже на ранних стадиях отражает уровень тканевой гипоксии. Увеличение уровня лактата – ранний чувствительный маркер несоответствия потребности тканей в кислороде и его доставки, ассоциированный с риском развития осложнений [23].

В начале наблюдения за пациентами констатировали увеличение лактата в обеих группах: в основной группе – до $3,20 \pm 0,24$ ммоль/л, в группе сравнения до $3,57 \pm 0,46$ ммоль/л (табл. 7). В процессе терапии у больных, получавших этиотропное лечение Фавипиравиром («Арепливиром»), его уровень не изменялся ($3,95 \pm 0,37$ ммоль/л; $p < 0,05$), но стал достоверно ниже показателя больных группы сравнения, у которых произошло накопление лактата ($5,42 \pm 0,60$ ммоль/л).

Таким образом, нами не выявлено корреляции концентрации лактата со степенью повреждения легочной ткани у пациентов со среднетяжелым течением COVID-19. Возможно, это связано с внелегочными механизмами развития и прогрессирования гипоксии у пациентов с COVID-19 и особенностями механизма действия фавипиравира и гидроксихлорохина, препятствующих взаимодействию вируса с гематопорфирином гемоглобина и развитию гемической гипоксии [24]. Кроме того, гиперлактатемия в данном случае может быть связана с продукцией лактата в самой легочной ткани [25].

В ходе исследования была собрана вся информация по нежелательным явлениям, наблюдавшимся на фоне приема препаратов стандартной терапии и Фавипиравира («Арепливира») (табл. 4). В общей сложности в обеих группах было зарегистрировано 54 нежелательных явления: 23 НЯ – у 11 пациентов (64,7%) основной группы и 31 НЯ – у 16 пациентов (72,7%) группы сравнения без достоверных различий между группами ($p > 0,05$). Все зафиксированные НЯ были легкой степени тяжести. Связь с приемом препаратов этиотропной терапии была оценена как вероятная для 5 НЯ (в группе сравнения) и, как возможная – для 49 НЯ (23 – в основной группе и 26 – в группе сравнения).

Важно отметить, что не было зарегистрировано ни одного СНЯ и ни одного случая досрочного прекращения участия пациентов в исследовании из-за развития НЯ и СНЯ, ассоциированных с исследуемым препаратом или препаратами сравнения. Также ни

одно из зарегистрированных НЯ не привело к отмене или изменению дозировки препаратов этиотропной терапии.

НЯ с вероятной степенью связи с приемом этиотропных препаратов: в группе сравнения наблюдались чаще (22,7% против 0% в основной группе) и были представлены клинически значимым удлинением интервала QTс на ЭКГ, тогда как в основной группе подобных НЯ отмечено не было ($p < 0,05$).

Большая часть зарегистрированных НЯ касалась гепатотоксичности, при этом отмечалось преимущественно клинически значимое повышение АлТ, в меньшей степени – АсТ: в основной группе у 10 (58,8%) и 8 (47,1%) пациентов соответственно, в группе сравнения у 11 (50%) и 5 (22,7%) пациентов. Несколько реже наблюдались такие НЯ, как кожная сыпь, клинически значимые повышение КФК, гипергликемия, лейкоцитурия, эритроцитурия. Однако по частоте указанных нежелательных явлений статистически значимых различий между группами выявлено не было ($p > 0,05$).

Широко известно, что Гидрохлорохин и Азитромицин удлиняют интервал QT при применении в монотерапии и, особенно, в комбинации, что может приводить к развитию лекарственно-индуцированной желудочковой тахикардии типа «пируэт» (torsadesdepointes, TdP). Несмотря на то, что TdP встречается только у небольшой доли пациентов (как правило, с удлинением интервала QTс свыше 500 мс), вторичное удлинение QT связано с повышением риска аритмической и неаритмической смерти и поэтому остается важным индикатором безопасности препаратов [26, 27]. Анализ мультинационального регистра, в который были включены пациенты с тяжелым течением COVID-19, проведенный в конце мая 2020 г., показал, что применение Гидрохлорохина ассоциировано с повышением риска внутригоспитальной смертности. Также была подтверждена ассоциация применения Гидрохлорохина, в том числе в комбинации с макролидом, с развитием желудочковых аритмий во время госпитализации [19].

Учитывая вышеизложенное, особенно актуальным стало выявленное в ходе нашего исследования отсутствие влияния Фавипиравира («Арепливира») на продолжительность интервала QTс. При поступлении значение QTс в группе стандартной терапии (в 54,4% случаев представленной комбинацией Гидрохлорохина и Азитромицина и в 36,4% – монотерапией Гидрохлорохином), равнялось $394,65 \pm 3,99$ мс (таблица 6). На 5-ый день лечения продолжительность QTс увеличилась, составив $411,08 \pm 6,71$ мс ($p < 0,05$), тогда как в группе пациентов, получающих Фавипиравир («Арепливир»), значение интервала QTс не изменялось, составив $392,33 \pm 5,19$ мс против $400,71 \pm 6,41$ мс исходно ($p > 0,05$). Таким образом, разница между группами оказалась статистически значимой ($p < 0,05$), свидетельствуя о большей безопас-

ности применения Фавипиравира («Арепливира») в отношении электрофизиологической активности сердца.

К 15-му дню терапии продолжительность QTс в группе сравнения вернулась к исходному уровню, составив $396,44 \pm 4,37$ мс, тогда как в основной группе изменений выявлено не было ($398,26 \pm 5,49$ мс) ($p > 0,05$). Очевидно, это связано с восстановлением процессов реполяризации миокарда на фоне прекращения приема средств традиционной терапии (Гидрохлорохина после 7 дней терапии и Азитромицина – после 5 дней).

Оценка показателей общего анализа крови, коагулограммы и общего анализа мочи при среднетяжелом течении COVID-19 не выявила статистически значимой динамики в ходе исследования и межгрупповых различий. Показатели коагулограммы представлены в таблице 6. Также не отмечалось различия по количеству клинически значимых отклонений данных показателей от нормы.

Показатели биохимического анализа крови пациентов обеих групп представлены в таблице 7. Как упоминалось выше, в ходе наблюдения было отмечено, что в патологический процесс в немалой степени вовлекается печень. Синдром цитолиза гепатоцитов регистрировался с 5-х суток наблюдения: ферментативная активность АлТ в группе сравнения составила $49,77 \pm 6,93$ ед/л, в основной группе – $70,88 \pm 19,89$ ед/л. К 15-му дню терапии в обеих группах наблюдался значимый рост активности АлТ до $91,57 \pm 26,81$ ед/л и $102,2 \pm 20,0$ ед/л соответственно. Однако статистически значимых различий между группами не найдено ($p > 0,05$).

В завершение важно отметить, что в ходе исследования не было зарегистрировано ни одного случая перевода пациента в отделение реанимации и интенсивной терапии, применения неинвазивной вентиляции легких или искусственной вентиляции легких, а также ни одного смертельного исхода.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты проведенного исследования позволили установить, что эффективность препарата Фавипиравир («Арепливир») в терапии новой коронавирусной инфекции по ряду изучаемых показателей превосходит эффективность стандартной этиотропной терапии. Так, в группе пациентов, получавших препарат Фавипиравир («Арепливир»), время до исчезновения лихорадки (температура тела $< 37,2$ °С в течение 3 дней подряд без приема жаропонижающих препаратов) и концентрация лактата в крови были значимо меньше, чем среди больных, получавших стандартную противовирусную терапию, назначаемую в соответствии с временными методическими рекомендациями. О большей эффективности терапии в основной группе говорят и данные КТ, показавшие более значительное уменьшение площади

поражения легочной паренхимы на 15-й день терапии по отношению к группе сравнения.

Проведенное исследование свидетельствует также о том, что безопасность препарата Фавипиравир («Арепливир») в лечении больных новой коронавирусной инфекцией средней степени тяжести в целом сопоставима с таковой при проведении стандартной терапии. При этом, особенно важным оказался факт отсутствия у Фавипиравира («Арепливира»)

кардиотоксического действия: отсутствие влияния на интервал QTc выгодно отличает Фавипиравир («Арепливир») по безопасности от стандартной противовирусной терапии, представленной преимущественно Гидроксихлорохином и Азитромицином.

Учитывая полученные результаты, препарат Фавипиравир («Арепливир») может быть рекомендован для лечения больных новой коронавирусной инфекцией средней степени тяжести.

ФИНАНСИРОВАНИЕ

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

Набор и обработка материала – Павелкина В.Ф., Селезнева Н.М., Шмырева Н.В., Альмяшева Р.З., Шепелева О.И., Пятаев Н.А.; написание текста – Балыкова Л.А., Павелкина В.Ф., Шмырева Н.В.; редактирование – Балыкова Л.А., Альмяшева Р.З.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. de Wit E., van Doremalen N., Falzarano D. et al. SARS and MERS: recent insights into emerging coronaviruses // *Nat Rev Microbiol.* 2016. Vol. 14, N 8. P. 523–534. DOI: 10.1038/nrmicro.2016.81.
2. Yang L., Tian D., Liu W. Strategies for vaccine development of COVID-19 // *Sheng Wu Gong Cheng Xue Bao.* 2020. Vol. 36, N4. P. 593–604. DOI: 10.13345/j.cjb.200094.
3. McCreary EK., Pogue JM. Coronavirus disease 2019 treatment: a review of early and emerging options // *Open Forum Infectious Diseases.* 2020. Vol. 7, N 4: P. 105. DOI: <https://doi.org/10.1093/ofid/ofaa105>
4. Giovane RA., Rezai S., Cleland E. et al. Current pharmacological modalities for management of novel coronavirus disease 2019 (COVID-19) and the rationale for their utilization: A review // *Rev Med Virol.* 2020. P. e. 2136. doi: <https://doi.org/10.1002/rmv.2136>.
5. Mitjà O., Clotet B. Use of antiviral drugs to reduce COVID-19 transmission // *Lancet Glob Health.* 2020. Vol. 8, N 5. P. 639–640. DOI: 10.1016/S2214-109X(20)30114-5.
6. Wu R., Wang L., Kuo HD. et al. An Update on Current Therapeutic Drugs Treating COVID-19 // *CurrPharmacol Rep.* 2020. P. 1–15. DOI: 10.1007/s40495-020-00216-7.
7. Esposito S., Noviello S., Pagliano P. Update on treatment of COVID-19: ongoing studies between promising and disappointing results // *Infez Med.* 2020. Vol. 28, N 2. P. 198–211.
8. Bhimraj A., Morgan R. L., Shumaker A. H. et al. Infectious Diseases Society of America Guidelines on the Treatment and Management of Patients with COVID-19 [published online ahead of print, 2020 Apr 27] // *Clin Infect Dis.* 2020. P. 478. doi: 10.1093/cid/ciaa478.
9. Kalil AC. Treating COVID-19—Off-Label Drug Use, Compassionate Use, and Randomized Clinical Trials During Pandemics // *JAMA.* 2020. DOI: 10.1001/jama.2020.4742.
10. Wang Y., Zhang D., Du G. et al. Remdesivir in adults with severe COVID-19: a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial // *Lancet.* 2020. Vol. 395, N 10236. P. 1569–1578. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)31022-9.
11. Cao B., Wang Y., Wen D. et al. A Trial of Lopinavir-Ritonavir in Adults Hospitalized with Severe Covid-19// *N Engl J Med.* 2020. Vol. 382, N 19. P. 1787–1799. DOI: 10.1056/NEJMoa2001282.
12. Zhu Z., Lu Z., Xu T. et al. Arbidol monotherapy is superior to lopinavir/ritonavir in treating COVID-19 // *J Infect.* 2020. Vol. 81, N 1. P. e21–e23. DOI: 10.1016/j.jinf.2020.03.060.
13. Hung IF., Lung KC., Tso EY. et al. Triple combination of interferon beta-1b, lopinavir-ritonavir, and ribavirin in the treatment of patients admitted to hospital with COVID-19: an open-label, randomised, phase 2 trial // *Lancet.* 2020. Vol. 395, N 10238. P. 1695–1704. DOI:10.1016/S0140-6736(20)31042-4.
14. Zhou Q., Chen V., Shannon CP. et al. Interferon-α2b Treatment for COVID-19 // *Front Immunol.* 2020. Vol. 11:1061. DOI:10.3389/fimmu.2020.01061.
15. Cortegiani A, Ingoglia G, Ippolito M, Giarratano A, Einav S. A systematic review on the efficacy and safety of chloroquine for the treatment of COVID-19. *J Crit Care.* 2020.03.005.Vol. 57. P. 279–283. DOI: 10.1016/j.jccr.2020.03.005.
16. Chen C., Zhang Y., Huang J. et al. Favipiravir versus Arbidol for COVID-19: A Randomized Clinical Trial // *medRxiv.* 2020:2020.03.17.20037432.
17. Cai Q., Yang M., Liu D. et al. Experimental Treatment with Favipiravir for COVID-19: An Open-Label Control Study [published online ahead of print, 2020 Mar 18]. // *Engineering (Beijing).* 2020;10.1016/j.eng.2020.03.007.
18. Временные методические рекомендации МЗ РФ «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции COVID-19» (версия 6 от 28.04.2020 г.). – 165 с.
19. Временные методические рекомендации МЗ РФ «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции COVID-19» (версия 7 от 03.06.2020 г.). – 166 с.
20. COVID-19 Therapeutic Trial Synopsis, Draft Feb-18.2020 [Электронный ресурс]. – https://www.who.int/blueprint/priority-diseases/key-action/COVID-19_Treatment_Trial_Design_Master_Protocol_synopsis_Final_18022020.pdf

21. Inui S., Fujikawa A., Jitsu M. et al. Chest CT Findings in Cases from the Cruise Ship «Diamond Princess» with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) // Radiology: Cardiothoracic Imaging. 2020. Vol. 2: P. e200110. DOI:10.1148/ryct.2020200110
22. Клинические рекомендации МЗ РФ «Внебольничная пневмония у взрослых», 2019. – 97 с.
23. Анаев Э.Х. Лактат и легкие: от теории к практике // Пульмонология. – №6. – 2014. – С. 108–114. DOI:10.18093/0869-0189-2014-0-6-108-114.
24. Wenzhong, liu, hualan, Li (2020): COVID-19: Attacks the 1-Beta Chain of Hemoglobin and Captures the Porphyrin to Inhibit Human Heme Metabolism. ChemRxiv. Preprint. <https://doi.org/10.26434/chemrxiv.11938173.v9>
25. Военнов О.В., Зарреков В.И., Бояринов Г.А., Гераськин В.А., Бояринова Л.В. Механизмы развития легочного повреждения у пациентов с новой коронавирусной инфекцией // Медицинский альманах. – 2020. – № 3 (64). – С. 15–27.
26. Chugh S.S., Reinier K., Singh T., et al. Determinants of prolonged QT interval and their contribution to sudden death risk in coronary artery disease: The Oregon Sudden Unexpected Death Study. Circulation. 2009; 119: 663–670. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.797035.
27. Simpson T., Salazar J., Vittinghoff E., et al. Association of QT prolonging medications with risk of autopsy causes of sudden death. JAMAIntMed. 2020; 180 (5):1–9. DOI: 10.1001/jamainternmed.2020.0148.

АВТОРЫ

Балыкова Лариса Александровна – доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, зав. кафедрой педиатрии, директор медицинского института ФГБОУ ВО «МГУ им. Н.П. Огарёва». ORCID ID: 0000-0002-2290-0013. E-mail: larisabalikova@yandex.ru

Павелкина Вера Федоровна – доктор медицинских наук, профессор, зав. кафедрой инфекционных болезней с курсами эпидемиологии, фтизиатрии, кожных и венерических болезней ФГБОУ ВО «МГУ им. Н.П. Огарёва». ORCID ID: 0000-0001-9582-9986. E-mail: pavelkina@rambler.ru

Пятаев Николай Анатольевич – доктор медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой анестезиологии и реаниматологии ФГБОУ ВО «МГУ им. Н. П. Огарёва». ORCID: 0000-0002-9688-7640. E-mail: pyataevna@mail.ru

Шмырева Наталья Викторовна – кандидат медицинских наук, доцент, доцент кафедры фармако-

логии и клинической фармакологии с курсом фармацевтической технологии ФГБОУ ВО «МГУ им. Н.П. Огарёва». ORCID ID: 0000-0001-9331-7979. E-mail: shmyrevanv@yandex.ru

Селезнева Наталья Михайловна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры госпитальной терапии ФГБОУ ВО «МГУ им. Н.П. Огарёва». ORCID ID: 0000-0002-3004-2063. E-mail: nata_rm@mail.ru

Альмяшева Римма Зарифовна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры инфекционных болезней с курсами эпидемиологии, фтизиатрии, кожных и венерических болезней ФГБОУ ВО «МГУ им. Н.П. Огарёва». ORCID ID: 0000-0001-6727-9083 E-mail: almiasheva.rimma@yandex.ru

Шепелева Ольга Ивановна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры факультетской терапии с курсами физиотерапии, лечебной физкультуры ФГБОУ ВО «МГУ им. Н.П. Огарёва». ORCID ID: 0000-0001-8307-2787. E-mail: shepeleva-oi@rambler.ru