

# Фармакоэпидемиологическое исследование COVID-19 в Российской Федерации ЭГИДА-2020

Н.Ю. Пшеничная<sup>1,2</sup>, Е.Н. Карева<sup>3,4</sup>, И.А. Ленева<sup>5</sup>, В.А. Булгакова<sup>4,6</sup>, И.Э. Кравченко<sup>7</sup>, И.В. Николаева<sup>7</sup>, А.И. Грекова<sup>8</sup>, А.П. Иванова<sup>9</sup>, Л.В. Пузырева<sup>10</sup>, Г.М. Хасанова<sup>11</sup>, С.Н. Орлова<sup>12</sup>, Е.П. Тихонова<sup>13</sup>, В.А. Петров<sup>14,15</sup>, О.В. Малинин<sup>16</sup>, Н.В. Колаева<sup>3</sup>, Е.В. Волчкова<sup>3</sup>, Н.Н. Каншина<sup>3</sup>, В.П. Чуланов<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup>ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний» Минздрава России, Москва, Россия;

<sup>2</sup>ФБУН «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Роспотребнадзора, Москва, Россия;

<sup>3</sup>ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия;

<sup>4</sup>ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия;

<sup>5</sup>ФГБНУ «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова», Москва, Россия;

<sup>6</sup>ФГБНУ «Центральная клиническая больница» Российской академии наук, Москва, Россия;

<sup>7</sup>ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Казань, Россия;

<sup>8</sup>ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России, Смоленск, Россия;

<sup>9</sup>ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» Минздрава России, Курск, Россия;

<sup>10</sup>ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России, Омск, Россия;

<sup>11</sup>ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Уфа, Россия;

<sup>12</sup>ФГБОУ ВО «Ивановская государственная медицинская академия» Минздрава России, Иваново, Россия;

<sup>13</sup>ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России, Красноярск, Россия;

<sup>14</sup>Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России, Обнинск, Россия;

<sup>15</sup>Обнинский институт атомной энергетики – филиал ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский ядерный университет «Московский инженерно-физический институт», Обнинск, Россия;

<sup>16</sup>ФГБОУ ВО «Ижевская государственная медицинская академия» Минздрава России, Ижевск, Россия

## Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Пшеничная Наталья Юрьевна** – д-р мед. наук, проф., зав. отд. международного сотрудничества, врач-инфекционист группы по оценке качества оказания медицинской помощи при инфекционных болезнях ФГБУ НМИЦ ФПИ, зам. дир. по клинико-аналитической работе ФБУН «ЦНИИ эпидемиологии». Тел.: +7(495)974-96-46; e-mail: pshenichnaya@cmd.su; ORCID: 0000-0003-2570-711X

**Карева Елена Николаевна** – д-р мед. наук, проф., проф. каф. фармакологии Института биодизайна и моделирования сложных систем ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет), проф. каф. молекулярной фармакологии и радиобиологии ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». ORCID: 0000-0001-6861-6512

**Ленева Ирина Анатольевна** – д-р биол. наук, зав. лаб. экспериментальной вирусологии ФГБНУ «НИИВС им. И.И. Мечникова». ORCID: 0000-0002-7755-2714

**Булгакова Виля Ахтямовна** – д-р мед. наук, проф. каф. факультетской педиатрии педиатрического фак-та ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова», зав. отд. научно-информационного развития НИИ педиатрии и охраны здоровья детей ФГБНУ ЦКБ. ORCID: 0000-0003-4861-0919

**Кравченко Ирина Эдуардовна** – д-р мед. наук, проф. каф. инфекционных болезней ФГБОУ ВО «Казанский ГМУ». ORCID: 0000-0003-4408-7542

**Николаева Ирина Венидиктовна** – д-р мед. наук, доц., зав. каф. инфекционных болезней ФГБОУ ВО «Казанский ГМУ». ORCID: 0000-0003-0104-5895

**Грекова Антонина Ивановна** – канд. мед. наук, доц., зав. каф. инфекционных болезней у детей ФГБОУ ВО СГМУ. ORCID: 0000-0001-6861-6512

**Иванова Антонина Петровна** – канд. мед. наук, доц., доц. каф. инфекционных болезней и эпидемиологии, ФГБОУ ВО КГМУ. ORCID: 0000-0002-1544-382X

**Пузырева Лариса Владимировна** – канд. мед. наук, доц. каф. фтизиатрии, фтизиохирургии и инфекционных болезней ФГБОУ ВО ОмГМУ. ORCID: 0000-0003-0495-3645

✉ **Natalia Yu. Pshenichnaya**. E-mail: pshenichnaya@cmd.su; ORCID: 0000-0003-2570-711X

**Elena N. Kareva**. ORCID: 0000-0001-6861-6512

**Irina A. Leneva**. ORCID: 0000-0002-7755-2714

**Vilya A. Bulgakova**. ORCID: 0000-0003-4861-0919

**Irina E. Kravchenko**. ORCID: 0000-0003-4408-7542

**Irina V. Nikolaeva**. ORCID: 0000-0003-0104-5895

**Antonina I. Grekova**. ORCID: 0000-0001-6861-6512

**Antonina P. Ivanova**. ORCID: 0000-0002-1544-382X

**Larisa V. Puzyreva**. ORCID: 0000-0003-0495-3645

**Аннотация**

**Обоснование.** В течение 2020 г. в Российской Федерации был рекомендован к применению ряд этиотропных препаратов, однако вопрос противовирусной терапии (ПВТ) COVID-19 остается открытым.

**Цель.** Фармакоэпидемиологический анализ коронавирусной инфекции COVID-19 на территории РФ с февраля по ноябрь 2020 г. и оценка эффективности разных схем ПВТ.

**Материалы и методы.** Анализируемая популяция включала 1082 пациента с лабораторно подтвержденным диагнозом COVID-19, проходивших стационарное лечение в лечебных учреждениях в 17 регионах РФ. Средний возраст составил  $48,7 \pm 18,1$  года (медиана возраста – 50 лет), равное число мужчин и женщин. Среднетяжелая форма COVID-19 (85% пациентов) по сравнению с легкой (15%) характеризовалась большим возрастом пациентов (медиана возраста – 54 vs 21 год;  $p < 0,001$ ), индексом массы тела ( $27,8$  vs  $23,4$ ;  $p < 0,001$ ), частотой хронических заболеваний в анамнезе ( $75,3\%$  vs  $8,5\%$ ;  $p < 0,001$ ), в основном заболевания системы кровообращения ( $37,8\%$ ). Клиническая картина среднетяжелой формы COVID-19 отличалась более длительной продолжительностью симптомов интоксикации ( $10,8 \pm 6,1$  vs  $4,2 \pm 2,7$  дня;  $p < 0,001$ ), катаральных симптомов ( $10,2 \pm 5,4$  vs  $6,1 \pm 4,1$  дня;  $p < 0,001$ ).

**Результаты.** Во время лечения в стационаре 92% пациентов получали ПВТ, 77% – антибактериальные препараты, 16% – кортикостероиды (дексаметазон). Терапия умифеновиром приводила к значимому снижению продолжительности интоксикационного ( $8,7 \pm 5,5$  vs  $11,7 \pm 5,5$  дня;  $p < 0,001$ ) и катарального ( $8,8 \pm 5,1$  vs  $12,0 \pm 4,9$  дня;  $p < 0,001$ ) синдромов в сравнении с группой без ПВТ. Применение интерферона снижало продолжительность симптомов интоксикации в сравнении с группой без ПВТ ( $8,9 \pm 7,5$  vs  $11,7 \pm 5,5$  дня;  $p < 0,05$ ). Терапия гидроксихлорохином, имидазолилэтанамида пентандиовой кислотой и комбинацией лопинавир + ритонавир не влияла на течение COVID-19. Нежелательные реакции в основном были связаны с приемом антибиотиков.

**Заключение.** Умифеновир снижал продолжительность интоксикационных и катаральных симптомов. Включение интерферона в схемы ПВТ также приводит к улучшению клинической картины.

**Ключевые слова:** коронавирусы, SARS-CoV-2, COVID-19, противовирусная терапия, умифеновир, лопинавир, ритонавир, гидроксихлорохин, интерферон

**Для цитирования:** Пшеничная Н.Ю., Карева Е.Н., Ленева И.А., Булгакова В.А., Кравченко И.Э., Николаева И.В., Грекова А.И., Иванова А.П., Пузырева Л.В., Хасанова Г.М., Орлова С.Н., Тихонова Е.П., Петров В.А., Малинин О.В., Колаева Н.В., Волчкова Е.В., Каншина Н.Н., Чуланов В.П. Фармакоэпидемиологическое исследование COVID-19 в Российской Федерации ЭГИДА-2020. Терапевтический архив. 2021;93(11):1306–1315. DOI: 10.26442/00403660.2021.11.201206

ORIGINAL ARTICLE

**Pharmacoepidemiological research of COVID-19 in the Russian Federation EGIDA-2020**

Natalia Yu. Pshenichnaya<sup>1,2</sup>, Elena N. Kareva<sup>3,4</sup>, Irina A. Leneva<sup>5</sup>, Vilya A. Bulgakova<sup>4,6</sup>, Irina E. Kravchenko<sup>7</sup>, Irina V. Nikolaeva<sup>7</sup>, Antonina I. Grekova<sup>8</sup>, Antonina P. Ivanova<sup>9</sup>, Larisa V. Puzyreva<sup>10</sup>, Guzel M. Khasanova<sup>11</sup>, Svetlana N. Orlova<sup>12</sup>, Elena P. Tikhonova<sup>13</sup>, Vladimir A. Petrov<sup>14,15</sup>, Oleg V. Malinin<sup>16</sup>, Natalia V. Kolaeva<sup>3</sup>, Elena V. Volchkova<sup>3</sup>, Nina N. Kانشina<sup>3</sup>, Vladimir P. Chulanov<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup>National Medical Research Center of Tuberculosis and Infectious Diseases, Moscow, Russia;

<sup>2</sup>Central Research Institute of Epidemiology, Moscow, Russia;

<sup>3</sup>Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia;

<sup>4</sup>Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia;

<sup>5</sup>Mechnikov Research Institute of Vaccines and Serums, Moscow, Russia;

<sup>6</sup>Central Clinical Hospital, Moscow, Russia;

<sup>7</sup>Kazan State Medical University, Kazan, Russia;

<sup>8</sup>Smolensk State Medical University, Smolensk, Russia;

<sup>9</sup>Kursk State Medical University, Kursk, Russia;

<sup>10</sup>Omsk State Medical University, Omsk, Russia;

<sup>11</sup>Bashkir State Medical University, Ufa, Russia;

<sup>12</sup>Ivanovo State Medical Academy, Ivanovo, Russia;

<sup>13</sup>Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk, Russia;

<sup>14</sup>Tsyb Medical Radiological Scientific Center – branch of the National Medical Research Center for Radiology, Obninsk, Russia;

<sup>15</sup>Obninsk Institute for Nuclear Power Engineering, Obninsk, Russia;

<sup>16</sup>Izhevsk State Medical Academy, Izhevsk, Russia

**Информация об авторах / Information about the authors**

**Хасанова Гузель Миргасимовна** – д-р мед. наук, проф., каф. инфекционных болезней с курсом ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ. ORCID: 0000-0001-7255-5302

**Guzel M. Khasanova.** ORCID: 0000-0001-7255-5302

**Орлова Светлана Николаевна** – д-р мед. наук, проф., зав. каф. инфекционных болезней, эпидемиологии и дерматовенерологии ФГБОУ ВО ИвГМА. ORCID: 0000-0003-2485-6033

**Svetlana N. Orlova.** ORCID: 0000-0003-2485-6033

**Тихонова Елена Петровна** – д-р мед. наук, проф., зав. каф. инфекционных болезней и эпидемиологии с курсом ПО ФГБОУ ВО «КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого». ORCID: 0000-0001-6466-9609

**Elena P. Tikhonova.** ORCID: 0000-0001-6466-9609

**Петров Владимир Александрович** – д-р мед. наук, проф., зав. научно-образовательным отд. МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии», зав. каф. инфекционных болезней, общественного здоровья и здравоохранения ИАТЭ НИЯУ МИФИ. ORCID: 0000-0002-8580-933X

**Vladimir A. Petrov.** ORCID: 0000-0002-8580-933X

**Abstract**

**Background.** During 2020 a several antiviral drugs were recommended in Russia, therefore issue of COVID-19 antiviral therapy (AVT) remains open. Aim. An analysis of coronavirus infection in Russia and evaluation of different AVT regimens effectiveness.

**Materials and methods.** The study involved a retrospective analysis of 1082 patient records with laboratory-confirmed COVID-19 in 17 regions of Russia. The number of men and women was equal, mean age – 48.7±18.1 (median – 50). Patients with moderate COVID-19 (85%) versus mild COVID-19 (15%) were characterized by higher age (median – 54 vs 21 years;  $p<0.001$ ), higher body mass index (27.8 vs 23.4;  $p<0.001$ ), prevalence of chronic diseases (75.3% vs 8.5%;  $p<0.001$ ), including circulatory system diseases (37.8%). Moderate COVID-19 characterized higher intoxication (10.8±6.1 vs 4.2±2.7 days;  $p<0.001$ ) and catarrhal symptoms duration (10.2±5.4 vs 6.1±4.1 days;  $p<0.001$ ).

**Results.** During hospitalization 92% of the patients received AVT, 77% – antibiotics, and 16% – corticosteroids. Umifenovir therapy resulted in a significant reduction of intoxication (8.7±5.5 vs 11.7±5.5 days;  $p<0.001$ ) and catarrhal symptoms duration (8.8±5.1 vs 12.0±4.9 days;  $p<0.001$ ) compared to the group without AVT. The usage of INF reduced intoxication symptoms compared with the group without AVT (8.9±7.5 vs 11.7±5.5;  $p<0.05$ ). Therapy with hydroxychloroquine, imidazolethamide pentandioic acid, and lopinavir + ritonavir combination did not affect the course of COVID-19. Most of adverse reactions were related to antibiotics.

**Conclusion.** Umifenovir therapy and inclusion of interferon in AVT regimens was associated improvement in the clinical manifestation of the disease among patients.

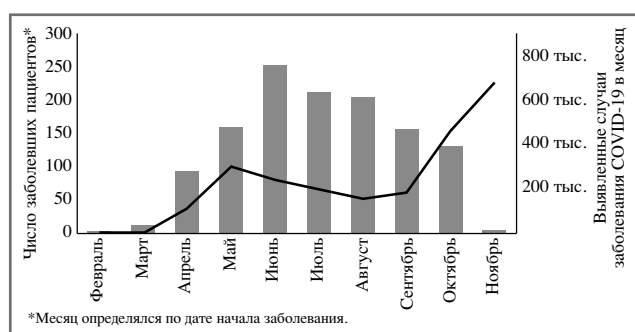
**Keywords:** coronaviruses, SARS-CoV-2, COVID-19, antiviral therapy, umifenovir, lopinavir, ritonavir, hydroxychloroquine, interferon

**For citation:** Pshenichnaya NYu, Kareva EN, Leneva IA, Bulgakova VA, Kravchenko IE, Nikolaeva IV, Grekova AI, Ivanova AP, Puzyreva LV, Khasanova GM, Orlova SN, Tikhonova EP, Petrov VA, Malinin OV, Kolaeva NV, Volchkova EV, Kanshina NN, Chulanov VP. Pharmacoepidemiological research of COVID-19 in the Russian Federation EGIDA-2020. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2021;93(11):1306–1315. DOI: 10.26442/00403660.2021.11.201206

**Введение**

В марте 2020 г. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) объявила пандемию новой коронавирусной инфекции (COVID-19), вызванной вирусом SARS-CoV-2 – РНК-содержащим вирусом семейства *Coronaviridae* [1]. SARS-CoV-2 быстро распространяется, в основном воздушно-капельным путем. Тяжесть течения заболевания варьирует от легких или среднетяжелых форм до тяжелой вирусной пневмонии с дыхательной недостаточностью [2]. Летальность при COVID-19 в среднем составляет 1,29%, однако зависит от возраста пациента и наличия сопутствующих хронических заболеваний, а также своевременности и качества оказания медицинской помощи и может достигать 4,25% среди пожилых [3] и 15% в группах риска [4], что определяет необходимость глобальных усилий по разработке этиотропной противовирусной терапии (ПВТ) [5]. В марте 2020 г. в России зарегистрированы первые случаи заражения COVID-19, в конце месяца – первый летальный исход. В течение весны наблюдался рост заболеваемости, который замедлился летом с последующей активизацией в последнем квартале года (рис. 1) [6, 7].

Подходы к терапии пациентов изменялись на протяжении всей пандемии. В течение 2020 г. в России опубликовано 9 версий временных методических рекомендаций (ВМР)



**Рис. 1.** Заболеваемость COVID-19 в РФ в период проведения исследования (черная линия) и число заболевших пациентов, включенных в исследование в течение 2020 г.

**Fig. 1.** COVID-19 cases in the Russian Federation during the study period (black line) and the number of patients included in the study.

по профилактике, диагностике и лечению COVID-19. Противовирусные препараты, рекомендованные к применению в разных версиях ВМР, приведены в табл. 1.

**Информация об авторах / Information about the authors**

**Малинин Олег Витальевич** – канд. мед. наук, доц., зав. каф. инфекционных болезней и эпидемиологии ФГБОУ ВО ИГМА. ORCID: 0000-0002-3025-0866

**Колаева Наталья Викторовна** – канд. мед. наук, доц., доц. каф. инфекционных болезней ИКМ им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО ПМГМУ им. И.М.Сеченова (Сеченовский Университет). ORCID: 0000-0002-4091-9947

**Волчкова Елена Васильевна** – д-р мед. наук, проф., зав. каф. инфекционных болезней ИКМ им. Склифосовского Н.В. ФГАОУ ВО ПМГМУ им. И.М.Сеченова (Сеченовский Университет). ORCID: 0000-0002-4091-9947

**Каншина Нина Николаевна** – канд. мед. наук, доц. каф. инфекционных болезней ИКМ им. Склифосовского Н.В. ФГАОУ ВО ПМГМУ им. И.М.Сеченова (Сеченовский Университет). ORCID: 0000-0002-9608-9737

**Чуланов Владимир Петрович** – д-р мед. наук, проф., зам. дир. по научной работе и инновационному развитию ФГБУ НМИЦ ФПИ, проф. каф. инфекционных болезней института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). ORCID: 0000-0001-6303-9293

**Oleg V. Malinin.** ORCID: 0000-0002-3025-0866

**Natalia V. Kolaeva.** ORCID: 0000-0002-4091-9947

**Elena V. Volchkova.** ORCID: 0000-0002-4091-9947

**Nina N. Kanshina.** ORCID: 0000-0002-9608-9737

**Vladimir P. Chulanov.** ORCID: 0000-0001-6303-9293

**Таблица 1. Препараты этиотропной ПВТ, рекомендованные для лечения COVID-19 легкого и среднетяжелого течения, согласно версиям ВМР Минздрава России****Table 1. Etiotropic antivirals recommended for the treatment of mild and moderate COVID-19, according to the different versions of Interim Guidelines of the Ministry of Health of Russia**

Версия и дата	Этиотропная ПВТ и ее продолжительность	
	легкое течение	среднетяжелое течение
Версия 1 от 29.01.2020	Рибавирин (1–2 нед); лопинавир + ритонавир (14 дней); ИФН-β-1b (14 дней)	
Версия 2 от 03.02.2020	Специфическая этиотропная терапия легких форм не предусмотрена	Рибавирин (1–2 нед); лопинавир + ритонавир (14 дней); ИФН-β-1b (14 дней)
Версия 3 от 03.03.2020	Вопрос о назначении ПВТ решается индивидуально	Рибавирин (9–11 дней); лопинавир + ритонавир (14 дней); ИФН-β-1b (14 дней); ИФН-α (5 дней)
Версия 4 от 27.03.2020	ИФН-α (5 дней)	Лопинавир + ритонавир (14 дней); хлорохин (7 дней); ГДХ (7 дней); ИФН-β-1b (14 дней)
Версия 5 от 08.04.2020	ГДХ/хлорохин/мефлохин (7 дней)	ГДХ/хлорохин/мефлохин (7 дней); лопинавир + ритонавир и ИФН-β-1b (14 дней)
Версия 6 от 28.04.2020	ГДХ/хлорохин/мефлохин (7 дней); УМФ (5–7 дней) и ИФН-α (5 дней)	ГДХ/хлорохин/мефлохин (7 дней); лопинавир + ритонавир и ИФН-β-1b (14 дней)
Версия 7 от 03.06.2020	ГДХ/мефлохин (7–9 дней); УМФ (5–7 дней) и ИФН-α (5 дней)	Фавипиравир (10 дней); ГДХ/мефлохин (7–9 дней); лопинавир + ритонавир и ИФН-β-1b (14 дней)
Версия 8 от 03.09.2020	ГДХ (7–9 дней); УМФ (5–7 дней) и ИФН-α (5 дней)	Фавипиравир (10 дней); ГДХ (7–9 дней)
Версия 9 от 26.10.2020	Фавипиравир (10 дней) и ИФН-α (5 дней); ГДХ (7–9 дней) и ИФН-α (5 дней); УМФ (5–7 дней) и ИФН-α (5 дней)	Фавипиравир (10 дней) и ИФН-α (5 дней); ГДХ (7–9 дней) и ИФН-α (5 дней); ремдесивир (10 дней)
Версия 10 от 08.02.2021	Фавипиравир (10 дней) и ИФН-α (5 дней); ГДХ (7–9 дней) и ИФН-α (5 дней); УМФ в (5–7 дней) и ИФН-α (5 дней)	Фавипиравир (10 дней) и ИФН-α (5 дней); ГДХ (7–9 дней) и ИФН-α (5 дней); ремдесивир (10 дней)
Версия 11 от 07.05.2021	Фавипиравир (10 дней) и ИФН-α (5 дней); УМФ в (5–7 дней) и ИФН-α (5 дней)	Фавипиравир (10 дней); ремдесивир (10 дней)
Версия 12 от 21.09.2021	УМФ в (5–7 дней) и ИФН-α; фавипиравир (10 дней) и ИФН-α	Фавипиравир (10 дней); ремдесивир (10 дней)

В феврале 2020 г. ВОЗ рекомендовала проводить оценку методов лечения COVID-19 в крупных рандомизированных клинических исследованиях [8]. Одним из наиболее масштабных является британское национальное исследование RECOVERY [9], результаты которого 5 июня 2020 г. показали отсутствие клинической эффективности гидроксихлорохина (ГДХ) у госпитализированных пациентов [10]. Позднее, 29 июня, было заявлено и об отсутствии эффективности комбинации лопинавир + ритонавир [11]. Другое исследование, инициированное ВОЗ, – SOLIDARITY [12]. Его результаты также подтверждали неэффективность применения ГДХ и комбинации лопинавир + ритонавир у госпитализированных пациентов, отсутствие их влияния на выживаемость больных. Не снижало смертность применение интерферона (ИФН)-β-1a в виде монотерапии или в сочетании с лопинавиром, а также ремдесивира, который только сокращал продолжительность болезни [12, 13].

Большая часть опубликованных рандомизированных клинических исследований, посвященных изучению эффективности и безопасности ПВТ, ограничивается участием соматически здоровых взрослых добровольцев. В связи с этим актуальными становятся изучение реальной клинической практики и проведение ретроспективных исследований, которые позволяют расширить представления об эффективности и безопасности препаратов, в том числе у пациентов из групп риска, данные которых рутинно не анализируются в регистрационных клинических исследованиях [14].

В 2009 г. одновременно в 9 регионах Российской Федерации впервые проведено многоцентровое наблюдательное исследование ЭГИДА – ретроспективный описательный анализ историй болезней 284 взрослых пациентов с гриппом и другими острыми респираторными вирусными инфекциями. Это исследование было продолжено и включило 3532 пациента в сезоне 2010–2011 гг., 1755 больных – в сезоне 2014–2015 гг., охватив 88 лечебных учреждений в 50 регионах РФ [15–17].

Новое исследование ЭГИДА-2020 проведено в РФ с февраля по ноябрь 2020 г.

**Цель исследования** – фармакоэпидемиологический анализ течения новой коронавирусной инфекции COVID-19 у пациентов, получавших стационарное лечение в российских медицинских учреждениях в 2020 г., а также оценка эффективности разных схем ПВТ.

### Материалы и методы

**Дизайн исследования.** Проведен ретроспективный анализ историй болезней пациентов в возрасте от 18 лет, госпитализированных с диагнозом «COVID-19, вирус идентифицирован (U07.1)» в 2020 г. Сформирована база данных, которая включает сведения о пациентах, находившихся на стационарном лечении в 22 медицинских организациях 17 регионов РФ.

**Критерии включения.** Отбирались истории болезней пациентов, у которых при поступлении выявлялись сим-

птомы острого респираторного заболевания легкой и средней степени тяжести: температура тела выше  $37,5^{\circ}\text{C}$ , наличие как минимум одного катарального (респираторного) симптома (кашель, боль в горле, симптомы ринита, фарингита, трахеита), как минимум одного симптома интоксикации (головная боль, недомогание, боли в мышцах, потливость и/или озноб, слабость). Критерием исключения являлось наличие бактериальных осложнений на момент поступления в стационар.

**Форма сбора данных.** Сбор данных осуществлялся путем копирования соответствующей информации из истории болезни стационарного пациента в специально разработанную индивидуальную регистрационную карту (ИРК). В карту вносились общие сведения о пациенте, эпидемиологический анамнез, клинические признаки в начале заболевания и при поступлении в стационар, результаты лабораторной диагностики, рентгенографического обследования и компьютерной томографии (КТ) органов грудной клетки, сведения о проводимой в стационаре терапии и сроках нормализации основных показателей, информация о наличии осложнений и побочных нежелательных реакций (НР) на проводимую терапию, исход заболевания. Внесение данных в ИРК осуществлялось после выписки пациента из стационара. Информация, относящаяся к персональным данным, в ИРК не вносилась.

**Критерии эффективности ПВТ.** Эффективность ПВТ оценивалась по продолжительности отдельных симптомов болезни в сравнении с пациентами, не получившими ПВТ.

Продолжительность лихорадки рассчитывалась как число дней от начала заболевания, когда отмечалась температура тела выше  $37,5^{\circ}\text{C}$ . Продолжительность остальных симптомов рассчитывалась как число дней от начала заболевания до разрешения данного симптома. Кроме того, оценивалась продолжительность интоксикационного синдрома (суммарная длительность лихорадки, озноба, слабости, головной боли и миалгии) и катарального синдрома (кашель и затрудненность дыхания).

Вирусная пневмония оценивалась в баллах (от 0 до 4) в зависимости от степени выявленных изменений по шкале, основанной на визуальной оценке примерного объема уплотненной легочной ткани в легком с наибольшим поражением [4]:

- 0 баллов (КТ-0) – отсутствие характерных проявлений;
- 1 балл (КТ-1) – минимальный объем/распространенность <25% объема легких;
- 2 балла (КТ-2) – средний объем/распространенность 25–50% объема легких;
- 3 балла (КТ-3) – значительный объем/распространенность 50–75% объема легких;
- 4 балла (КТ-4) – субтотальный объем/распространенность >75% объема легких.

В зависимости от получаемой ПВТ пациенты разделены на группы получавших монотерапию противовирусным средством и группы с комбинацией ПВТ с препаратами ИФН. Комбинации разных противовирусных препаратов были единичными и не включались в анализ эффективности терапии. В группу не получивших ПВТ включены пациенты, которые на госпитальном этапе не принимали противовирусные препараты или иммуномодулирующие средства, а получали только симптоматическую (жаропонижающие, обезболивающие, местные антисептики и деконгестанты) или антибактериальную терапию (азитромицин и другие антибиотики).

**Статистические методы.** Размер выборки предварительно не рассчитывался. Данные из ИРК вносились в еди-

ную базу в MS Excel. Нормальность распределения определяли критерием Колмогорова–Смирнова. Различия между количественными признаками оценивали с помощью непараметрического критерия Уилкоксона, между качественными – с помощью критерия  $\chi^2$ . Достоверность различий при множественных сравнениях определяли с помощью критерия Даннетта (Dunnett's test) с поправкой Холма–Бонферрони (Holm–Bonferroni). Качественные признаки представляли в форме доли пациентов с данным значением признака от общего числа пациентов с известным значением такого признака. Достоверными считали различия при уровне значимости  $p < 0,05$ . Анализ данных проводили в пакете RStudio 1.3.1093.

**Ограничения исследования.** Исследование носило ретроспективный характер. Включены противовирусные препараты, рекомендованные для лечения COVID-19 в период сбора данных.

## Результаты

### Общая характеристика исследуемой популяции.

С февраля по ноябрь 2020 г. собрано 1277 историй болезней госпитализированных пациентов в клинических центрах 17 регионов РФ (Амурская, Архангельская, Волгоградская, Ивановская, Иркутская, Калининградская, Московская, Омская, Оренбургская, Саратовская, Свердловская, Смоленская области, Красноярский, Ставропольский и Хабаровский край, Республика Татарстан и Удмуртская Республика). Заболеваемость COVID-19 в РФ в период проведения исследования и число заболевших пациентов, данные которых включены в исследование, см. на рис. 1.

Сформированная база данных ( $n=1277$ ) включает пациентов, госпитализированных с подозрением на COVID-19, среди которых у 1111 пациентов диагноз COVID-19 подтвержден лабораторно – обнаружена РНК вируса SARS-CoV-2 методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) на слизистых оболочках верхних дыхательных путей. В тяжелом состоянии госпитализированы 29 пациентов. Летальных исходов в анализируемой выборке не было. Таким образом, в анализ включены 1082 истории болезней пациентов с лабораторно подтвержденным COVID-19 легкой или среднетяжелой степени тяжести.

Анализируемая популяция включала 524 (48,5%) мужчины и 535 (49,5%) женщин [для 23 (2%) человек пол не указан], в том числе 2 беременные женщины. Средний возраст составил  $48,6 \pm 18,1$  года (медиана возраста – 50 лет), максимальный возраст – 95 лет; 165 (15%) пациентов госпитализированы с COVID-19 в легкой форме, 917 (85%) – в среднетяжелой форме. Общая характеристика исследуемой популяции, клиническая характеристика легкой и среднетяжелой формы COVID-19 представлены в табл. 2.

Группы пациентов с COVID-19 с легкой и среднетяжелой формой заболевания в значительной степени различались между собой по общей демографической характеристике пациентов. Более 1/3 пациентов имели одно или несколько хронических заболеваний в анамнезе. В табл. 2 выделены наиболее часто встречающиеся в исследуемой популяции хронические заболевания, а также нозологические формы, потенциально оказывающие влияние на течение респираторных инфекций. Болезни системы кровообращения, среди которых превалирует гипертоническая болезнь, встречались у 32% пациентов, при этом абсолютное большинство имели среднетяжелое течение COVID-19. Эта группа характеризуется также большими медианой возраста, индексом массы тела и частотой других хронических заболеваний.

**Таблица 2. Общая и клиническая характеристика пациентов с легкой и среднетяжелой формой COVID-19**  
**Table 2. General and clinical characteristics of patients with mild and moderate COVID-19**

Исследуемые параметры	Вся популяция (n=1082), абс. (%)	Легкая форма (n=165), абс. (%)	Среднетяжелая форма (n=917), абс. (%)	p
Пол, м/ж	524/535 (48,5/49,5)	123/39 (74,5/23,6)	401/496 (43,7/54,1)	$p_2 < 0,001$
Нет данных по полу	23 (2)	3 (1,9)	20 (2,2)	
Средний возраст, лет (M±SD)	48,7±18,1	25,8±12,9	52,7±15,7	$p_1 < 0,001$
Рост, см (M±SD)	169,7±8,9	175,9±7,5	168,9±8,7	$p_1 < 0,001$
Масса тела, кг (M±SD)	78,3±15,3	71,8±10,9	79,3±15,7	$p_1 < 0,001$
Индекс массы тела (M±SD)	27,2±5,2	23,4±3,5	27,8±5,2	$p_1 < 0,001$
Беременные женщины	2 (0,2)	0	2 (0,3)	$p_2 > 0,05$
<i>Хронические заболевания в анамнезе (код Международной классификации болезней 10-го пересмотра)</i>				
01 Некоторые инфекционные заболевания	12 (1)	1 (0,6)	11 (1,2)	$p_2 > 0,05$
02 Новообразования	26 (0,2)	0	2 (0,3)	$p_2 > 0,05$
05 Заболевания эндокринной системы, расстройства питания и нарушения обмена веществ, включая	294 (27,2) 83 (7,7)	10 (6,1) 1 (0,6)	284 (31,0) 82 (9,0)	$p_2 < 0,001$
Метаболические заболевания Ожирение	211 (19,5)	9 (5,5)	202 (22,0)	
08 Болезни нервной системы	5 (0,5)	1 (0,6)	4 (0,5)	$p_2 > 0,05$
11 Болезни системы кровообращения	348 (32,2)	2 (1,3)	346 (37,8)	$p_2 < 0,001$
12 Болезни органов дыхания	38 (3,6)	0	38 (4,2)	$p_2 = 0,008$
13 Болезни органов пищеварения	5 (0,5)	0	5 (0,6)	$p_2 = 0,342$
<i>Клиническая характеристика и особенности течения COVID-19 и частота встречаемости отдельных симптомов (M±SD)</i>				
Среднее время до госпитализации, дни	3,3±3,12	3,5±4,12	3,2±2,9	$p_1 > 0,05$
Температура тела при госпитализации, °C	38,1±0,7 942 (87,0)	37,34±0,8 120 (72,7)	38,2±0,7 822 (89,6)	$p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$
Продолжительность лихорадки, дни	6,2±3,7 939 (86,7)	3,2±2,1 103 (62,4)	6,6±3,8 836 (91,1)	$p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$
Продолжительность озноба, дни	4,0±2,4 425 (39,3)	2,6±1,5 31 (18,7)	4,1±2,5 394 (42,3)	$p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$
Продолжительность головной боли, дни	5,5±3,1 574 (53,0)	3,2±1,9 47 (28,4)	5,8±3,10 527 (57,4)	$p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$
Продолжительность слабости, дни	10,2±6,4 666 (61,5)	5,3±3,11 139 (84,2)	11,0±6,52 527 (57,4)	$p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$
Продолжительность миалгии, дни	5,5±3,0 371 (34,3)	3,6±1,3 10 (6,0)	5,6±3,1 361 (39,4)	$p_1 < 0,03$ $p_2 < 0,001$
Продолжительность кашля, дни	10,1±5,6 854 (78,9)	6,7±4,3 92 (55,7)	10,5±5,6 762 (83,0)	$p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$
Продолжительность диареи, дни	4,7±5,9 186 (17,1)	2,6±1,1 5 (3,0)	4,9±6,1 118 (19,7)	$p_1 > 0,05$ $p_2 < 0,001$
Продолжительность симптомов интоксикации, дни	9,9±6,2	4,2±2,7	10,8±6,1	$p_1 < 0,001$
Продолжительность катаральных симптомов, дни	9,7±5,5	6,1±4,1	10,2±5,4	$p_1 < 0,001$
Степень поражения легких по КТ при поступлении	1,3±0,5	0	1,3±0,5	–
Степень поражения легких по КТ (в течение терапии)	0,9±0,68	0	0,97±0,6	–
Продолжительность госпитализации, дни (M±SD)	15,1±5,4	15,1±5,2	15,0±5,4	$p_1 > 0,05$
Продолжительность болезни, дни (M±SD)	18,3±6,0	18,5±5,9	18,3±6,0	$p_1 > 0,05$

*Примечание:* p – сравнение легкой и среднетяжелой формы течения болезни,  $p_1$  – критерий Уилкоксона,  $p_2$  – критерий  $\chi^2$ .

**Таблица 3. Эффективность ПВТ в виде монотерапии у пациентов с COVID-19, в сравнении с группой пациентов, не получавших ПВТ в течение госпитализации****Table 3. Monotherapy antivirals effectiveness in patients with COVID-19 during hospitalization, compared with the patients who did not receive antivirals**

Параметры ( $M \pm SD$ )	Без ПВТ	ГДХ	ИПК	Лопинавир + ритонавир	УМФ
Общее число пациентов, $n$	79	107	31	57	625
Средний возраст, лет	55,6 $\pm$ 15,1	51,8 $\pm$ 16,2	54,5 $\pm$ 13,5	49,4 $\pm$ 14,3	46,8 $\pm$ 18,4
Пиковая температура тела до госпитализации, °C	38,2 $\pm$ 0,7	38,3 $\pm$ 0,8	38,1 $\pm$ 0,7	38,4 $\pm$ 0,8	38,0 $\pm$ 0,8
Продолжительность лихорадки, дни	7,0 $\pm$ 4,0	6,3 $\pm$ 5,0	7,6 $\pm$ 3,8	6,9 $\pm$ 4,0	6,1 $\pm$ 3,2
Продолжительность озноба, дни	5,8 $\pm$ 3,0	4,7 $\pm$ 2,7	4,5 $\pm$ 2,8	4,5 $\pm$ 2,1	3,7 $\pm$ 2,2***
Продолжительность головной боли, дни	6,3 $\pm$ 3,0	6,2 $\pm$ 3,3	4,1 $\pm$ 2,6	8,4 $\pm$ 3,9**	5,4 $\pm$ 2,8
Продолжительность слабости, дни	12,6 $\pm$ 6,7	11,6 $\pm$ 6,8	18 $\pm$ 5,6***	14,1 $\pm$ 7,6	9,0 $\pm$ 5,7***
Продолжительность миалгии, дни	6,1 $\pm$ 3,4	6,9 $\pm$ 2,9	5,1 $\pm$ 3,0	8,1 $\pm$ 4,3	5,0 $\pm$ 2,6
Продолжительность кашля, дни	13,6 $\pm$ 6,1	10,3 $\pm$ 4,7***	14,93 $\pm$ 6,5	12,6 $\pm$ 5,5	8,9 $\pm$ 5,12***
Продолжительность диареи, дни	16,7 $\pm$ 28,8 (медиана – 2,5)	3,3 $\pm$ 2,3	4,0 $\pm$ 3,7	5,8 $\pm$ 4,7	4,5 $\pm$ 3,1
Продолжительность симптомов интоксикации, дни	11,7 $\pm$ 5,5	11,3 $\pm$ 6,4	16,3 $\pm$ 6,1***	14,3 $\pm$ 7,1	8,7 $\pm$ 5,5***
Продолжительность катаральных симптомов, дни	12,0 $\pm$ 4,9	10,2 $\pm$ 4,9	14,0 $\pm$ 6,7	12,3 $\pm$ 6,3	8,8 $\pm$ 5,1***
Степень поражения легких по КТ при поступлении, баллы	1,3 $\pm$ 0,4 $n=31$ (39,3%)	1,5 $\pm$ 0,6 $n=56$ (52,4%)	1,5 $\pm$ 0,5 $n=13$ (42%)	1,5 $\pm$ 0,5 $n=17$ (29,9%)	1,2 $\pm$ 0,4 $n=270$ (43,2%)
Степень поражения легких по КТ (в течение терапии)	1,0	1,0	н.д.	1,2 $\pm$ 0,5	0,95 $\pm$ 0,7
Продолжительность госпитализации, дни	14,6 $\pm$ 5,2	14,0 $\pm$ 6,0	15,1 $\pm$ 4,4	15,5 $\pm$ 7,5	15,1 $\pm$ 5,2
Продолжительность болезни, дни	19,5 $\pm$ 5,7	17,4 $\pm$ 6,4	18,7 $\pm$ 4,8	18,1 $\pm$ 7,7	18,5 $\pm$ 5,7

Примечание: н.д. – нет данных, \*\* $p < 0,01$ , \*\*\* $p < 0,001$  (критерий Даннетта с поправкой Холма–Бонферрони).

Клиническая картина COVID-19 в группе пациентов со среднетяжелым течением отличалась большей частотой встречаемости симптомов и их длительностью по сравнению с пациентами с легкой формой заболевания.

Продолжительность госпитализации в 2 группах не различалась и составила в среднем 15,1 $\pm$ 5,4 дня (медиана – 15), что во многом связано со стандартами оказания медицинской помощи.

Среднее время до получения первого отрицательного результата ПЦР-теста на РНК SARS-CoV-2 в мазке из носоглотки – 12,6 $\pm$ 5,3 дня от начала заболевания. Однако проведение ПЦР-анализа во время госпитализации в значительной степени зависело от конкретного лечебного учреждения или региона. Так, для части пациентов ПЦР проводили только дважды: при госпитализации и выписке из стационара, для других больных это исследование повторяли несколько раз на протяжении нахождения больного в медицинском учреждении.

**ПВТ и другие виды терапии COVID-19.** Среднее время от начала заболевания до госпитализации больных составило 3,3 $\pm$ 3,1 сут (медиана – 3 дня). В течение этого периода 40% пациентов принимали симптоматическую терапию (нестероидные противовоспалительные и противокашлевые препараты), 13,5% пациентов в своем лечении использовали противовирусные препараты: умифеновир

(УМФ) – 7,4%, имидазолилэтанамид пентандиовой кислоты (ИПК) – 4,3%, Кагоцел – 1%, препараты ИФН (все формы) – 0,5%, ГДХ – 0,1%, тилорон – 0,2%. Антибактериальные препараты принимали 12,5% заболевших (6% – азитромицин, 6,5% – другие).

Во время госпитализации доля пациентов, получавших симптоматическую терапию (нестероидные противовоспалительные препараты и препараты от кашля и др.), возросла до 100%. ПВТ не получали 79 (8%) пациентов. ПВТ одним препаратом (ГДХ, ИПК, лопинавир + ритонавир, УМФ) получали 820 (75,8%) пациентов. Терапию препаратами ИФН получали 58 (5,4%) больных, комбинацию ГДХ или УМФ с ИФН – 64 (6%).

В последующий анализ эффективности не включен 61 (5,7%) пациент, так как они получали противовирусные препараты, которые не входили в список рекомендуемых для лечения COVID-19 (триазавирин, осельтамивир, Кагоцел, римантадин, рибавирин), или терапия включала комбинации нескольких противовирусных препаратов.

Большинству (77%) пациентов были назначены антибактериальные препараты (азитромицин получали 40% больных, другие виды антибиотиков – 37%). Кортикостероиды (дексаметазон) в ходе терапии использовались у 80 (16,7%) пациентов, в основном с большим объемом поражения легких по результатам КТ (КТ-3, КТ-4).

**Таблица 4. Эффективность комбинированной ПВТ с препаратами ИФН у пациентов с COVID-19 легкой и средней степени тяжести в сравнении с группой пациентов, не получавших ПВТ в течение госпитализации****Table 4. Effectiveness of antivirals and interferon combinations in patients with COVID-19 during hospitalization, compared with the patients who did not receive antivirals**

Параметры (M±SD)	Без ПВТ	ИФН	ГДХ	ГДХ+ИФН	УМФ	УМФ+ИФН
Общее число пациентов, n	79	58	107	33	625	31
Средний возраст, лет	55,6±15,1	40,7±24,2	51,8±16,2	50,6±17,1	46,8±18,4	37,6±16,5
Продолжительность симптомов интоксикации, дни	11,7±5,5	8,9±7,5*	11,3±6,4	7,28±3,89**	8,7±5,5***	7,3±4,9**
Продолжительность катаральных симптомов, дни	12,0±4,9	9,4±6,6	10,2±4,9	8,9±5,8*	8,8±5,1***	8,0±5,2**

Примечание. Критерий Даннетта с поправкой Холма–Бонферрони: \* $p < 0,05$ , \*\* $p < 0,01$ , \*\*\* $p < 0,001$ .

**Оценка эффективности ПВТ у пациентов с COVID-19 на стационарном этапе.** Для оценки эффективности ПВТ проведен сравнительный анализ групп пациентов, получавших монотерапию ГДХ, ИПК, комбинацией лопинавир + ритонавир и УМФ, в сравнении с группой пациентов, не получавших ПВТ. Результаты представлены в табл. 3. Так как на продолжительность лихорадки может влиять прием жаропонижающих препаратов, широко применяемых пациентами, данный критерий не рассматривался как основной показатель эффективности. Продолжительность госпитализации, как и продолжительность болезни (суммарное время от начала болезни до выписки из стационара), не рассматривались как критерии эффективности.

Терапия УМФ приводила к уменьшению длительности как отдельных симптомов COVID-19 – озноба, слабости и кашля, – так и катарального и интоксикационного синдромов в целом.

У пациентов, получавших ИПК или комбинацию лопинавир + ритонавир слабость и головная боль сохранялись более длительное время, чем у пациентов, не получавших ПВТ. Для пациентов, получавших ИПК, было характерно более длительное сохранение синдрома интоксикации.

**Оценка эффективности комбинированной ПВТ у пациентов с COVID-19 во время госпитализации.** Проведена оценка подгруппы пациентов, получавших комбинированную терапию УМФ или ГДХ с препаратами ИФН, а также ИФН в виде монотерапии (табл. 4). Терапия ИФН приводила к сокращению продолжительности симптомов интоксикации, и наблюдалась тенденция к уменьшению продолжительности катаральных симптомов. Добавление ИФН в комплексную терапию с УМФ или ГДХ приводило к улучшению клинической картины. В группах пациентов, получавших терапию препаратами ИФН, относительно комбинации ГДХ и ИФН различия по продолжительности синдрома интоксикации были значимы ( $p = 0,01$ , критерий Даннетта).

**Оценка безопасности терапии.** По данным всей выборки у 27 пациентов зафиксированы НР, большая часть которых была связана с использованием антибиотиков, нежелательные явления аллергического характера (высыпания на коже) – 7 случаев, диарея – 2 случая, тошнота и рвота – по 2 случая.

Выявлено 4 случая НР аллергического характера (высыпания на коже), связанные с приемом препаратов симптоматической терапии (ацетилсалициловая кислота). У 1 па-

циента выявлены НР, связанные с приемом УМФ, в виде рвоты и диареи. Выявлен 1 случай НР, связанный с приемом комбинации лопинавира и ритонавира, который проявлялся диареей.

### Обсуждение

Согласно 12-й версии ВМР от 21.09.2021 для этиотропной терапии COVID-19 рекомендованы фавипиравир, ремдесивир, рекомбинантный ИФН- $\alpha$ , УМФ. В более ранние версии входили ГДХ и комбинация лопинавир + ритонавир. Эффективность и безопасность этих препаратов (за исключением фавипиравира и ремдесивира) оценивались в настоящем исследовании. Наши результаты подтвердили данные о неэффективности ГДХ и комбинации лопинавир + ритонавир, а также ИПК, которая не присутствовала ни в одной версии ВМР. Продолжительность отдельных клинических симптомов на фоне применения этих препаратов была сопоставима с таковой у пациентов, которые не получали ПВТ.

Среди всех изучаемых препаратов только УМФ оказывал влияние на течение COVID-19. Клиническая эффективность УМФ проявлялась в снижении продолжительности интоксикационных (озноб и слабость) и катаральных симптомов (кашель) в сравнении с группой без ПВТ. УМФ – противовирусный препарат широкого спектра действия, применяемый в России и Китае. Изучение противовирусной активности в культуре клеток Vero показало, что УМФ обладает специфической активностью в отношении вируса SARS-CoV-2 [18] и способен значительно снижать патологическое воздействие вируса на клетки [19]. Также УМФ активен в отношении других коронавирусов: SARS-CoV, сезонных коронавирусов [18] и MERS-CoV [15]. УМФ относится к противовирусным препаратам, ингибирующим процесс слияния вирусов с клеткой. В отношении коронавируса SARS-CoV-2 механизм действия УМФ связан с блокированием этапа фузии на уровне взаимодействия поверхностного S-белка коронавирусов и рецептора ACE2 на поверхности клеток человека [16]. Результаты контролируемых рандомизированных исследований, проведенных в Иране, показали, что УМФ сокращает сроки десатурации и выздоровления пациентов, снижает частоту госпитализации в отделения интенсивной терапии [17, 20]. Ретроспективные исследования также показывают, что прием УМФ снижал смертность госпитализированных пациентов [21]. У пациентов с легким или средним неосложненным течением COVID-19 прием УМФ ускорял нормализацию кли-



нической картины и элиминацию вируса. Другое крупное когортное ретроспективное исследование эффективности УМФ у пациентов с COVID-19 [21, 22] включало 1019 пациентов с лабораторно подтвержденным COVID-19. Из них 788 получали УМФ по 200 мг 3 раза в день в течение 5–7 дней, а 231 пациент не получал никакой ПВТ. Эффективность терапии оценивали по смертности, частоте COVID-ассоциированных повреждений миокарда, необходимости в искусственной вентиляции легких и ряду лабораторных показателей, указывающих на тяжесть течения заболевания. Средний возраст пациентов составил 60 лет. Смертность в группе пациентов, получавших УМФ, была достоверно ( $p < 0,001$ ) меньше, чем в группе без ПВТ (17,9% против 34,6%), среди пациентов с тяжелой формой заболевания и пациентов, находящихся в критическом состоянии. При этом время от поступления в стационар до смерти у пациентов, получавших УМФ, составляло на 2 дня больше, чем в группе сравнения (12,3 дня против 10,3 дня). Кроме этого, у пациентов, получавших УМФ, значительно реже наблюдались дисфункция почек и лейкопения (лимфоциты  $< 0,8$ ) – 33,8% против 42,4%;  $p < 0,015$ . УМФ снижал СОЭ (35,9 мм/с против 41,3 мм/с;  $p < 0,008$ ), интерлейкин-6 (2,95 против 4,36;  $p = 0,004$ ), повышал сатурацию кислородом (95,4 против 84,4;  $p = 0,002$ ). У меньшего числа пациентов наблюдалось повреждение миокарда (11,9% против 28,6%;  $p < 0,001$ ). На фоне терапии УМФ меньшему числу пациентов требовался перевод на аппарат искусственной вентиляции легких (19,9% против 37,7%;  $p < 0,001$ ).

Применение препаратов ИФН в монотерапии или в комплексной ПВТ показало положительный эффект (уменьшение катаральных явлений и синдрома интоксикации), вероятно, связанный с недостаточным интерфероновым ответом на ранних этапах заболевания [23, 24]. В экспериментах на мышах также показано, что репликация вируса сопровождается задержкой передачи сигналов ИФН 1-го типа [25].

### Заключение

Становится очевидной важность проведения и последующей оценки результатов фармакоэпидемиологических ис-

следований при выборе наиболее рациональных и эффективных методов лечения и для мониторинга безопасности лекарственных средств [26]. Полученные результаты показывают, что только лечение УМФ приводит к уменьшению продолжительности интоксикационного и катарального синдромов у пациентов с легкой и среднетяжелой формой COVID-19. В большей степени это проявляется в уменьшении продолжительности кашля, озноба и слабости. Включение ИФН в схемы ПВТ приводит к уменьшению интоксикационного синдрома у пациентов с COVID-19. Влияния ГДХ, ИПК и комбинации лопинавир + ритонавир на клиническое течение COVID-19 в настоящей работе не выявлено.

Также описаны особенности течения среднетяжелой формы COVID-19 в сравнении с легкой формой. Первая отличалась большим средним возрастом заболевших, индексом массы тела, частотой хронических заболеваний в анамнезе, среди которых выделялись заболевания системы кровообращения. Клиническая картина среднетяжелой формы COVID-19 отличается более длительной продолжительностью интоксикационных и катаральных симптомов и их большей частотой встречаемости.

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

**Conflict of interests.** The authors declare no conflict of interest.

**Вклад авторов.** Планирование исследования – Н.Ю. Пшеничная, И.А. Ленева, В.А. Булгакова; проведение исследования, сбор данных – И.Э. Кравченко, И.В. Николаева, А.И. Грекова, А.П. Иванова, Л.В. Пузырева, Г.М. Хасанова, С.Н. Орлова, Е.П. Тихонова, О.В. Малинин; обсуждение результатов, подготовка публикации – Н.Ю. Пшеничная, Е.Н. Карева, В.А. Петров, В.П. Чуланов.

**Authors' contribution.** Planning – N.Yu. Pshenichnaya, I.A. Leneva, V.A. Bulgakova; data collection – I.E. Kravchenko, I.V. Nikolaeva, A.I. Grekova, A.P. Ivanova, L.V. Puzyreva, G.M. Khasanova, S.N. Orlova, E.P. Tikhonova, O.V. Malinin; discussion and manuscript preparation – N.Yu. Pshenichnaya, E.N. Kareva, V.A. Petrov, V.P. Chulanov.

### Список сокращений

ВМР – временные методические рекомендации  
ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения  
ГДХ – гидроксихлорохин  
ИПК – имидазолилэтанамид пентандиовой кислоты  
ИРК – индивидуальная регистрационная карта  
ИФН – интерферон

КТ – компьютерная томография  
НР – нежелательные реакции  
ПВТ – противовирусная терапия  
ПЦР – полимеразная цепная реакция  
УМФ – умифеновир

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Cucinotta D, Vanelli M. WHO Declares COVID-19 a Pandemic. *Acta Biomed.* 2020;91(1):157-60. DOI:10.23750/abm.v91i1.9397
- Yu C, Zhang Z, Guo Y, et al. Lopinavir/ritonavir is associated with pneumonia resolution in COVID-19 patients with influenza coinfection: A retrospective matched-pair cohort study. *J Med Virol.* 2021;93(1):472-80. DOI:10.1002/jmv.26260
- Rinaldi G, Paradisi M. An empirical estimate of the infection fatality rate of COVID-19 from the first Italian outbreak. medRxiv. Published online 2020. DOI:10.1101/2020.04.18.20070912
- Временные методические рекомендации. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 12 от 21.09.2021. Режим доступа: [https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/058/075/original/%D0%92%D0%9C%D0%A0\\_COVID-19\\_V12.pdf](https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/058/075/original/%D0%92%D0%9C%D0%A0_COVID-19_V12.pdf). Ссылка активна на 28.09.2021 [Russian Ministry of Health Interim
- Guidelines for the Prevention, Diagnosis and Treatment of Novel Coronavirus Infection (COVID-19). Version 12 from 21.09.2021. Available at: [https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/058/075/original/%D0%92%D0%9C%D0%A0\\_COVID-19\\_V12.pdf](https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/058/075/original/%D0%92%D0%9C%D0%A0_COVID-19_V12.pdf). Accessed: 28.09.2021 (in Russian)].
- Negrut N, Codrean A, Hodisan I, et al. Efficiency of antiviral treatment in COVID-19. *Exp Ther Med.* 2021;21(6):648. DOI:10.3892/etm.2021.10080
- WHO. COVID-19 Dashboard. Geneva: World Health Organization, 2020. Available at: <https://covid19.who.int/>. Accessed: 28.09.2021.
- Статистика распространения коронавируса в России. Режим доступа: <https://coronavirus-monitor.info/country/russia>. Ссылка активна на 28.09.2021 [Coronavirus spread statistics in Russia. Available at: <https://coronavirus-monitor.info/country/russia>. Accessed: 28.09.2021 (in Russian)].

8. World Health Organization. A coordinated global research roadmap: 2019 novel coronavirus. March 2020. Available at: [https://www.who.int/blueprint/priority-diseases/key-action/Coronavirus\\_Roadmap\\_V9.pdf?ua=1](https://www.who.int/blueprint/priority-diseases/key-action/Coronavirus_Roadmap_V9.pdf?ua=1). Accessed: 28.09.2021.
9. RECOVERY Trial. Available at: <https://www.recoverytrial.net>. Accessed: 28.09.2021.
10. Group RC; Horby P, Mafham M, Linsell L, et al. Effect of Hydroxychloroquine in Hospitalized Patients with Covid-19. *N Engl J Med*. 2020;383(21):2030-40. DOI:10.1056/NEJMoa2022926
11. Group RC. Lopinavir-ritonavir in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. *Lancet (London, England)*. 2020;396(10259):1345-52. DOI:10.1016/S0140-6736(20)32013-4
12. Consortium WHOST; Pan H, Peto R, Henaó-Restrepo AM, et al. Repurposed Antiviral Drugs for Covid-19 – Interim WHO Solidarity Trial Results. *N Engl J Med*. 2021;384(6):497-511. DOI:10.1056/NEJMoa2023184
13. Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE, et al. Remdesivir for the Treatment of Covid-19 – Final Report. *N Engl J Med*. 2020;383(19):1813-26. DOI:10.1056/NEJMoa2007764
14. Прикладная фармакоэпидемиология: учебник. Под ред. В.И. Петрова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008 [Prikladnaia farmakoepidemiologia: uchebnik. Pod red. VI Petrova. Moscow: GEOTAR-Media, 2008 (in Russian)].
15. Guan W, Du QL, Jiang HM, et al. Comparison of inhibitory effects of arbidol and Lianhuaqingwen capsules on middle east respiratory syndrome coronavirus *in vitro* and *in vivo*. *Guangdong Med J*. 2018;39(23):3454-58. DOI:10.13820/j.cnki.gdyx.20181221.014
16. Sanders JM, Monogue ML, Jodlowski TZ, Cutrell JB. Pharmacologic Treatments for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Review. *JAMA*. 2020;323(18):1824-36. DOI:10.1001/jama.2020.6019
17. Nojomi M, Yassin Z, Keyvani H, et al. Effect of Arbidol (Umifenovir) on COVID-19: a randomized controlled trial. *BMC Infect Dis*. 2020;20(1):954. DOI:10.1186/s12879-020-05698-w
18. Leneva I, Kartashova N, Poromov A, et al. Antiviral Activity of Umifenovir *In vitro* against a Broad Spectrum of Coronaviruses, Including the Novel SARS-CoV-2 Virus. *Viruses*. 2021;13(8):1665. DOI:10.3390/v13081665
19. Ge Y, Tian T, Huang S, et al. A data-driven drug repositioning framework discovered a potential therapeutic agent targeting COVID-19. bioRxiv. Published online 2020. DOI:10.1101/2020.03.11.986836
20. Ghaderkhani S, salami Khaneshan A, Salami A, et al. Efficacy and Safety of Arbidol in Treatment of Patients with COVID-19 Infection: A Randomized Clinical Trial. *Res Sq*. Published online 2021. DOI:10.21203/rs.3.rs-91430/v1
21. Zeng H, He X, Liu W, et al. Antiviral Abidol is Associated with the Reduction of In-Hospital Mortality in COVID-19 Patients. *Cardiol Discov*. 2021;1(1):37-43. DOI:10.1097/CD9.0000000000000014
22. Sheahan TP, Sims AC, Leist SR, et al. Comparative therapeutic efficacy of remdesivir and combination lopinavir, ritonavir, and interferon beta against MERS-CoV. *Nat Commun*. 2020;11(1):222. DOI:10.1038/s41467-019-13940-6
23. Zhang Q, Bastard P, Liu Z, et al. Inborn errors of type I IFN immunity in patients with life-threatening COVID-19. *Science*. 2020;370(6515):eabd4570. DOI:10.1126/science.abd4570
24. Bastard P, Rosen LB, Zhang Q, et al. Autoantibodies against type I IFNs in patients with life-threatening COVID-19. *Science*. 2020;370(6515):eabd4585. DOI:10.1126/science.abd4585
25. Channappanavar R, Fehr AR, Vijay R, et al. Dysregulated Type I Interferon and Inflammatory Monocyte-Macrophage Responses Cause Lethal Pneumonia in SARS-CoV-Infected Mice. *Cell Host Microbe*. 2016;19(2):181-93. DOI:10.1016/j.chom.2016.01.007
26. Berger ML, Dreyer N, Anderson F, et al. Prospective observational studies to assess comparative effectiveness: the ISPOR good research practices task force report. *Value Health*. 2012;15(2):217-30. DOI:10.1016/j.jval.2011.12.010

Статья поступила в редакцию / The article received: 30.09.2021

