

УДК 615.038



## ИЗУЧЕНИЕ ОТДАЛЕННЫХ КЛИНИКО-ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИХ ЭФФЕКТОВ ПРОТИВОВИРУСНОГО ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА НА ОСНОВЕ ФАВИПИРАВИРА В ПОСТКОВИДНОМ ПЕРИОДЕ У ПАЦИЕНТОВ С МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ

О.А. Радаева<sup>1</sup>, Л.А. Балыкова<sup>1</sup>, К.Я. Заславская<sup>1</sup>, А.В. Таганов<sup>2</sup>, П.А. Белый<sup>3</sup>,  
Ю.А. Костина<sup>1</sup>, Е.В. Негоднова<sup>1</sup>, С.В. Машнина<sup>1</sup>, Д.Д. Бесшейнов<sup>1</sup>, М.С. Искандярова<sup>1</sup>,  
В.В. Еремеев<sup>1</sup>, Н.М. Чумаков<sup>1</sup>

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

<sup>2</sup> Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет дружбы народов» 117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6

<sup>3</sup> Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 127473, Россия, г. Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1

E-mail: radaevamed@mail.ru

Получена 07.02.2022

После рецензирования 15.03.2022

Принята к печати 20.04.2022

В статье представлены современные научные данные в отношении отдаленных клинико-патогенетических эффектов противовирусного препарата Арепливир (фавипиравир) в постковидном периоде у пациентов с метаболическим синдромом.

**Цель.** Изучить отдаленные цитокин-опосредованные (IL-6/sIL6r и LIF/sLIFr) патогенетические эффекты применения препарата на основе фавипиравира («Арепливир®») на частоту развития осложнений у пациентов с метаболическим синдромом в постковидном периоде.

**Материал и методы.** С одобрения локального этического комитета при ФГБОУ ВО «МГУ им. Н.П. Огарева» (протокол № 5 от 17 мая 2020) проведено «Открытое проспективное сравнительное исследование эффективности применения препарата «Арепливир®» (фавипиравир) в отношении снижения риска развития осложнений в постковидном периоде у пациентов с метаболическим синдромом» в Республике Мордовия.

В исследование включены 190 пациентов с метаболическим синдромом, получавших амбулаторное лечение в связи с COVID-19 на базе поликлиник г. Саранска в период с февраля 2021 по март 2021. Диагноз COVID-19 был выставлен в соответствии с актуальными временными методическими рекомендациями по профилактике, диагностике и лечению новой коронавирусной инфекции.

**Результаты.** Анализ наблюдения пациентов с метаболическим синдромом в течение 1 года после перенесенного COVID-19 определил достоверные отличия в частоте осложнений в зависимости от приема лекарственного препарата на основе фавипиравира. Пациенты, получавшие фавипиравир на раннем этапе заражения, характеризовались более низким уровнем содержания в сыворотке крови четырех представителей семейства интерлейкина 6-IL-6 (IL-6, sIL6r и LIF, sLIFr) через 10, 30 и 180 дней после клинико-лабораторного выздоровления ( $p < 0,001$ ). Среднестатистические изменения в системе IL-6/sIL6r группы, принимающих фавипиравир, составляли 90% и были выше, чем у группы без приема противовирусных препаратов. В группе пациентов, принимавших фавипиравир, наблюдалась значимая ( $p < 0,001$ ) положительная динамика показателя sLIFr, тогда как в группе сравнения наблюдался рост данного показателя.

Протективное действие при раннем использовании фавипиравира характеризовалось уменьшением частоты сердечно-сосудистых осложнений, снижением риска развития ОНМК и ОКС в 2,66 раза в постковидном периоде.

**Для цитирования:** О.А. Радаева, Л.А. Балыкова, К.Я. Заславская, А.В. Таганов, П.А. Белый, Ю.А. Костина, Е.В. Негоднова, С.В. Машнина, Д.Д. Бесшейнов, М.С. Искандярова, В.В. Еремеев, Н.М. Чумаков. Изучение отдаленных клинико-патогенетических эффектов противовирусного лекарственного препарата на основе фавипиравира в постковидном периоде у пациентов с метаболическим синдромом. *Фармация и фармакология*. 2022;10(2):217-228. DOI: 10.19163/2307-9266-2022-10-2-217-228

© О.А. Радаева, Л.А. Балыкова, К.Я. Заславская, А.В. Таганов, П.А. Белый, Ю.А. Костина, Е.В. Негоднова, С.В. Машнина, Д.Д. Бесшейнов, М.С. Искандярова, В.В. Еремеев, Н.М. Чумаков, 2022

**For citation:** O.A. Radaeva, L.A. Balykova, K.Ya. Zaslavskaya, A.V. Taganov, P.A. Bely, Yu.A. Kostina, E.V. Negodnova, S.V. Mashlina, D.D. Bessheinov, M.S. Iskandyarova, V.V. Ereemeev, N.M. Chumakov. Study of long-term clinical and pathogenetic effects of favipiravir-based anti-viral drug in patients with metabolic syndrome in post-covid period. *Pharmacy & Pharmacology*. 2022;10(2):217-228. DOI: 10.19163/2307-9266-2022-10-2-217-228

**Заключение.** Терапия арепливиrom в остром периоде коронавирусной инфекции позволила своевременно снизить вирусную нагрузку, что способствует корректровке провоспалительного вектора иммунного реагирования на постковидном этапе и, соответственно, снижает риск прогрессирования атеросклероза, транзиторных нарушений мозгового кровообращения со снижением когнитивных функций, эндотелиальной дисфункции и может рассматриваться в качестве вторичной профилактики жизнеугрожающих сердечно-сосудистых осложнений.

**Ключевые слова:** Арепливиr; фавипиравир; COVID-19; постковидный синдром; метаболический синдром

**Список сокращений:** MC-метаболический синдром; АГ – артериальная гипертензия; СД – сахарный диабет; ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращение; ОКС – острый коронарный синдром; ИМ – инфаркт миокарда; АлТ – аланинаминотрансфераза; АсТ – аспартатаминотрансфераза; ИМТ – индекс массы тела; ПЦР – полимеразная цепная реакция; ЭКГ – электрокардиограмма; ЖНВЛП – жизненно необходимые важнейшие лекарственные препараты; РНК – рибонуклеиновая кислота; ИФА – иммуноферментный анализ; ДИ – доверительный интервал; IL-6 – интерлейкин 6; sIL-6R – растворимый рецептор интерлейкина 6; sLIFr – растворимый рецептор лейкокемия-ингибирующего фактора; LIF – лейкокемия-ингибирующий фактор; iNOS – индуцибельная синтаза оксида азота; eNOS – эндотелиальная синтаза оксида азота; ADMA – асимметричный диметиларгинин; SDMA – симметричный диметиларгинин; NO – оксид азота; СПВкф – скорости пульсовой волны на каротидно-фemorальном сегменте; ЭХО-КГ – эхокардиография; ОПСС – общее периферическое сопротивление сосудов; СКФ – скорость клубочковой фильтрации; gr – гликопротеин; STAT3 – сигнальный белок и активатор транскрипции из семейства белков STAT.

## STUDY OF LONG-TERM CLINICAL AND PATHOGENETIC EFFECTS OF FAVIPIRAVIR-BASED ANTI-VIRAL DRUG IN PATIENTS WITH METABOLIC SYNDROME IN POST-COVID PERIOD

O.A. Radaeva<sup>1</sup>, L.A. Balykova<sup>1</sup>, K.Ya. Zaslavskaya<sup>1</sup>, A.V. Taganov<sup>2</sup>, P.A. Bely<sup>3</sup>,  
Yu.A. Kostina<sup>1</sup>, E.V. Negodnova<sup>1</sup>, S.V. Mashnina<sup>1</sup>, D.D. Bessheynov<sup>1</sup>, M.S. Iskandryarova<sup>1</sup>,  
V.V. Ereemeev<sup>1</sup>, N.M. Chumakov<sup>1</sup>

<sup>1</sup> N.P. Ogarevs Mordovia State University

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

<sup>2</sup> Peoples Friendship University of Russia

6, Miklukho-Maklay Str., Moscow, Russia, 117198

<sup>3</sup> Moscow State University of Medicine and Dentistry named after A.I. Evdokimov

Bld. 1, 20, Delegatskaya Str., Moscow, Russia 127473

E-mail: radaevamed@mail.ru

Received 07 Feb 2022

After peer review 15 March 2022

Accepted 20 Apr 2022

The article presents modern scientific data on long-term clinical and pathogenetic effects of the antiviral drug Areplivir (Favipiravir) in patients with metabolic syndrome in the post-COVID period.

**The aim** of the article is to study long-term cytokine-mediated (IL-6/sIL6r and LIF/sLIFr) pathogenetic effects of the favipiravir (Areplivir®) based drug on the incidence of complications in patients with metabolic syndrome in the post-COVID period.

**Material and methods.** With the approval of the local ethics committee at the N.P. Ogarevs Mordovia State University (Protocol No. 5 dated May 17, 2020) "An open prospective comparative study of the Areplivir® (Favipiravir) drug effectiveness in reducing the risk of complications in the post-COVID period in patients with metabolic syndrome" in the Republic of Mordovia was carried out.

The study included 190 metabolic syndrome patients who received the outpatient treatment for COVID-19 at Saransk polyclinics from February 2021 to March 2021. The case of COVID-19 was diagnosed in accordance with the current Temporary Guidelines for the prevention, diagnosis and treatment of the new coronavirus infection.

**Results.** The analysis of the metabolic syndrome patients' follow-up within 1 year after undergoing COVID-19, revealed significant differences in the incidence of complications depending on the intake of the favipiravir based drug. The patients who were administrated with favipiravir at the early stage of infection, were characterized by lower serum levels of four members of the interleukin 6 family – IL-6 (IL-6, sIL6r and LIF, sLIFr) 10, 30 and 180 days after a clinical and laboratory recovery ( $p < 0.001$ ). The average statistical changes in the IL-6/sIL6r system of the group administrated with favipiravir, were 90%, and they were higher than in the group not administrated with antiviral drugs. In the group of the patients administrated with favipiravir, there was a significant ( $p < 0.001$ ) positive dynamic of the sLIFr indicator, while in the comparison group, there was an increase in this indicator.

A protective effect of the early favipiravir use was characterized by a decrease in the frequency of cardiovascular complications, a 2.66-fold decrease in the risk of a stroke and the ACS in the post-COVID period.

**Conclusion.** The areplivir therapy in the acute period of coronavirus infection made it possible to timely reduce the viral load. It helps to correct the pro-inflammatory vector of the immune response at the post-COVID stage and, accordingly, reduces the risk of progression of atherosclerosis, transient cerebrovascular accidents with a cognitive decline, an endothelial dysfunction, and can be considered a secondary prevention of life-threatening cardiovascular complications.

**Keywords:** Areplivir; favipiravir; COVID-19; postcovid syndrome; metabolic syndrome

**Abbreviations:** MS – metabolic syndrome; AH – arterial hypertension; DM – diabetes mellitus; ACVE – Acute Cerebrovascular Event; ACS – acute coronary syndrome; MI – Myocardial Infarction; ALT – Alanine transaminase; AST – aspartate aminotransferase; BMI – body mass index; PCR – polymerase chain reaction; ECG – electrocardiogram; VED – vital essential drugs; RNA – ribonucleic acid; ELISA – enzyme-linked immunoelectrodiffusion assay; CI – confidence interval; IL-6 – interleukin 6; sIL-6R – soluble interleukin 6 receptor; sLIFr – leukemia inhibiting factor soluble receptor; LIF – Leukemia inhibitory factor (leukemia inhibitory factor); iNOS – Nitric oxide synthase; inducible (inducible nitric oxide synthase); eNOS – endothelial nitric oxide synthase (endothelial nitric oxide synthase); ADMA – asymmetric dimethylarginine (asymmetric dimethylarginine); SDMA – symmetric dimethylarginine (symmetrical dimethylarginine); NO – nitric oxide; PWVcf – carotid to femoral artery pulse wave velocity; EchoCG – echo-cardiography; PVR – peripheral vascular resistance; GFR – glomerular filtrate rate; gp – glycoprotein; STAT3 – signaling protein and transcription activator of signal transducers and activators of transcription (STAT).

## ВВЕДЕНИЕ

Значительная часть людей, перенесших COVID-19, страдает от постоянных патологических симптомов, снижающих качество жизни и повышающих риск потери трудоспособности, что в ряде источников обозначается как постковидный синдром [1–3]. При этом термин «постковидный синдром» обладает рядом ограничений, которые не позволяют однозначно отнести прогрессирование сопутствующих заболеваний после SARS-CoV-2 инфицирования, в частности, артериальную гипертензию, повышение уровня глюкозы и др., как компонентов постковидного синдрома [4]. Ранее опубликованы данные исследований, анализирующих цитокин-опосредованные механизмы иммунопатогенеза неинфекционных заболеваний (в том числе эссенциальной артериальной гипертензии (ЭАГ) и метаболического синдрома (МС) в постковидном периоде, демонстрирующие актуальность вопроса [5]. Изменение цитокиновой регуляции, ассоциированное с осложнениями в постковидном периоде, изучается многими международными научными группами [6]. Представлены данные о «неожиданном» повышении уровней провоспалительных маркеров через 7–8 месяцев у пациентов, перенесших SARS-CoV-2, инфицирование бессимптомно [7]. Неоднородность степени выраженности постинфекционных изменений может быть связана и с отличиями терапии в острый период COVID-19. Известно, что максимально раннее применение этиотропной терапии является важнейшей терапевтической тактикой для своевременного купирования возрастающей вирусной нагрузки и снижения риска развития осложненного течения болезни. Блокирование жизнедеятельности вируса в организме за счет лекарственных препаратов прямого противовирусного действия позволяет, в свою очередь, снизить патологическое действие вируса и, соответственно, будет способствовать снижению выраженности постинфекционных осложнений [8].

Одной из современных и наиболее изученных молекул, используемой при лечении COVID-19 и способной подавлять размножение РНК-вирусов, является фавипиравир (6-флуоро-3-гидрокси-2-пиразинкарбоксамид). Эффективность данного соединения дока-

зана в отношении различных РНК-вирусов (гриппа, включая штаммы H1N1, H5N1, H7N9, аренавирусов, флавивирусов, альфавирусов и др.), что было продемонстрировано в клинических и экспериментальных исследованиях [9–11, 13]. Активная форма фавипиравира селективно взаимодействует с RdRp, включается в формирующуюся цепь вирусной РНК или связывается с сохраненными доменами полимеразы, блокируя репликацию вирусной РНК, что приводит к утилизации «дефектной» РНК и исчезновению вирусного генома. Вызываемый препаратом «фатальный» мутагенез у широко распространенных коронавирусов, а также селективное ингибирование RdRp, позволяет рассматривать фавипиравир как универсальный ингибитор эпидемиологически значимых РНК-содержащих вирусов – основных возбудителей сезонных ОРВИ [14, 15].

Зарегистрированный в России и широко используемый лекарственный препарат прямого противовирусного действия Ареплививр на основе фавипиравира, по данным клинических исследований, показал высокую эффективность и безопасность в сравнении со стандартной терапией у пациентов с COVID-19 [16]. Применение фавипиравира для лечения инфекции, вызванной коронавирусом SARS-CoV-2, позволяет сократить период до наступления клинического улучшения в среднем на 4 дня по сравнению со стандартной терапией, достичь улучшения состояния легких по данным компьютерной томографии (КТ) и элиминации вируса более чем у 90% пациентов; все это способствует ускорению выздоровления. Своевременное начало терапии фавипиравиром (Ареплививр) способствует улучшению прогноза заболевания и снижению глобального социально-экономического бремени текущей пандемии [8, 9].

Сохраненная и во Временных методических рекомендациях<sup>1</sup> по профилактике, диагностике и лечению новой коронавирусной инфекции 15-ой версии схема ранней и эффективной прямой этиотропной

<sup>1</sup> Временные методические рекомендации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)» (версия № 15 от 22.02.2022). – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: [https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/059/392/original/BMP\\_COVID-19\\_V15.pdf](https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/059/392/original/BMP_COVID-19_V15.pdf)

терапии фавипиравиром уже на амбулаторном этапе имеет приоритет и предотвращает развитие тяжелых форм инфекции.

Этиотропная терапия ОРВИ в условиях пандемии, даже при отрицательном тесте полимеразной цепной реакции (ПЦР) на COVID-19, является обоснованной у коморбидных пациентов в контексте предотвращения прогрессирования заболевания до более тяжелой формы и развития угрожающих жизни состояний, минимизирует риск постинфекционных осложнений и улучшает качество жизни пациента. [10, 12, 16].

Важно изучать отдаленные эффекты действия фавипиравира не только в аспекте регистрации клинических отличий (частоты осложнений и др.), но и через анализ иммунно-регуляторных механизмов, и, что наиболее значимо, в группе больных с легким и среднетяжелым течением. Цитокины, обладая пантропизмом и доказанным значением в патогенезе COVID-19, выступают актуальными кандидатными молекулами, определяющими постковидные осложнения. Семейству IL-6 уделяется дополнительное внимание, учитывая, что ряд исследователей доказывают, что IL-6 является независимым прогностическим фактором тяжести и смертности от COVID-19 [17].

**ЦЕЛЬ.** Изучение отдаленных цитокин-опосредованных (IL-6/sIL6r и LIF/sLIFr) патогенетических эффектов применения препарата на основе фавипиравира («Арепливир®») на частоту развития осложнений у пациентов с метаболическим синдромом в постковидном периоде.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

С одобрения локального этического комитета при ФГБОУ ВО «МГУ им. Н.П. Огарева» (протокол № 5 от 17 мая 2020) проведено «Открытое проспективное сравнительное исследование эффективности применения препарата «Арепливир®» (фавипиравир) в отношении снижения риска развития осложнений в постковидном периоде у пациентов с метаболическим синдромом» в Республике Мордовия. В исследование включены 190 пациентов с метаболическим синдромом, получавших амбулаторное лечение в связи с COVID-19 на базе поликлиник г. Саранска в период с февраля 2021 по март 2021. Диагноз COVID-19 был выставлен в соответствии с актуальными временными методическими рекомендациями по профилактике, диагностике и лечению новой коронавирусной инфекции<sup>2</sup>.

В исследование включались пациенты обоего пола с лабораторно и клинически подтвержденной новой коронавирусной инфекцией легкого и среднетяжелого течения, возрастом 50–65 лет в сочетании с метаболическим синдромом (АГ, повышенный индекс массы тела), установленным до инфицирова-

ния SARS-CoV-2 (ранее был достигнут контроль АД антигипертензивными средствами и уровня ЛПНП препаратами из группы статинов), с длительностью COVID-19 до назначения лечения не более 5-ти дней. Выделены 2 группы: больные, которые наряду с противовоспалительной, антикоагулянтной и симптоматической терапией получали противовирусный препарат «Арепливир®» на амбулаторном этапе в период острого течения COVID-19; группа сравнения – пациенты, получавшие базовую противовоспалительную, антикоагулянтную, симптоматическую (по показаниям – антибактериальную) терапию коронавирусной инфекции, согласно временным методическим рекомендациям<sup>3</sup> и не получавшие, по разным причинам, противовирусные препараты.

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

Критерии невключения: ассоциированные клинические состояния в анамнезе (острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК), инфаркт миокарда (ИМ), стенокардия, коронарная реваскуляризация, почечная недостаточность, сахарный диабет 1 типа, аутоиммунные, аллергические заболевания, симптоматическая АГ, применение глюкокортикостероидов, гидроксихлорохина, других противовирусных препаратов (кроме «Арепливира®») и/или иммуномодуляторов на амбулаторном этапе, вакцинация для профилактики COVID-19 в анамнезе, отказ пациента от долгосрочного участия в исследовании.

На постковидном этапе в течение 1 года (1 раз в 2 месяца) проводился опрос 170 пациентов указанных групп с регистрацией особенностей постковидного периода по разработанной анкете и верификация изменений на основе анализа амбулаторных карт пациентов. У всех больных в течение одного года на 10, 30 и 180 дни после клинического и лабораторного выздоровления (2 отрицательных результата теста ПЦР на РНК коронавируса) проводился забор крови с занесением в амбулаторные карты для определения уровней АлТ, АсТ, креатинина крови с расчетом скорости клубочковой фильтрации, а также контролем ЛПНП. Характеристики пациентов на момент острого периода COVID-19 представлены в таблице 1. Средний возраст пациентов составил 59 (95% ДИ [50–65]) лет.

Получение биологического материала (кровь) для исследования производили с учетом положений Хельсинской декларации Всемирной медицинской

<sup>2</sup> Временные методические рекомендации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)» Минздрава России (версия 13.1 от 09.11.2021). – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://mnpсbt.ru/media/covid/files/09112021-vremennyye-mr-minzdrava-covid-19.pdf>

<sup>3</sup> Там же.

<sup>4</sup> Государственный реестр Лекарственных средств Российской Федерации. Арепливир®. – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://grls.rosminzdrav.ru/ЛП-007609-171121>.



ассоциации<sup>5</sup> (2013 г.) и протокола Конвенции Совета Европы о правах человека и биомедицине (1999) с учетом дополнительного протокола к Конвенции по правам человека и биомедицине в области биомедицинских исследований (2005)<sup>6</sup>. Дополнительной забор крови у данной категории пациентов проводился через 10, 60, 180 дней после двух отрицательных результатов ПЦР на наличие РНК вируса SARS CoV-2 утром натощак (12 часов без приема пищи). Кровь центрифугировали с последующим отделением сыворотки и хранением в маркированных пробирках при температуре -30°C не более 45 суток. Затем анализировали параметры, выбор которых обоснован данными ранее проведенного собственного исследования, включающего 32 цитокина и 5 вазоактивных веществ (NO, SDMA, ADMA, iNOS, eNOS), демонстрирующего значимость роли содержания в крови представителей семейства IL-6 в патогенезе сердечно-сосудистых осложнений [5], а также данными литературы о патогенетической роли представителей семейства IL-6 в патогенезе COVID-19 [18].

Уровни цитокинов (IL-6, sIL-6r, LIF, sLIFr), а также вазоактивных веществ (NO, SDMA, ADMA, iNOS, eNOS) определяли методом иммуноферментного анализа (ИФА) в лаборатории кафедры иммунологии, микробиологии, вирусологии с курсом клинической иммунологии и аллергологии ФГБОУ ВО «МГУ им Н.П. Огарева» на иммуноферментном анализаторе «Personal Lab TM» (Adaltis, Италия). Использовали следующие тест-системы: LIF (eBioscience (Bender MedSystems, Австрия) – аналитическая чувствительность тест-системы: 0,66 пг/мл, Интервал детекции: 0,66–200 пг/мл; sLIF-R/gp190 (eBioscience (Bender MedSystems, Австрия) – аналитическая чувствительность тест-системы: 0,052 нг/мл, интервал детекции: 0,052–5 нг/мл; IL-6 (eBioscience (Bender MedSystems, Австрия) – интервал детекции: 0,92–100 пг/мл, аналитическая чувствительность тест-система: 0,92 пг/мл; sIL-6R (eBioscience (Bender MedSystems, Австрия) аналитическая чувствительность тест-системы: 0,01 нг/мл, интервал детекции: 0,01–5 нг/мл; NO (R&D Systems, США) – интервал детекции: 0,78–200 мкмоль/л, аналитическая чувствительность тест-системы: 0,78–200 мкмоль/л; iNOS (USCN Life Science, Малайзия) – интервал детекции: 0,064–10 нг/мл, аналитическая чувствительность тест-системы: 0,064 нг/мл; eNOS (USCN Life Science, Малайзия) – интервал детекции: 5,5–1000 пг/мл, аналитическая чувствительность тест-системы: 5,5 пг/мл; ADMA (Immundiagnostik, Германия) – интервал детекции: 0,04–2 мкмоль/л, аналитическая чувствительность тест-системы: 0,04 мкмоль/л; SDMA

(Immundiagnostik, Германия) – интервал детекции: 0,05–4 мкмоль/л, чувствительность: 0,05 мкмоль/л.

По результатам неинвазивной артериографии анализировались следующие показатели: СПВкф, а также расчетные гемодинамических показателей с введением данных ЭХО-КГ: ОПСС (DIN\*сек/мл) = 1332\*Среднее АД / Минутный объем кровотока<sup>7</sup>.

### Статистическая обработка результатов

Статистическая обработка полученных данных проводилась с помощью Stat Soft Statistica 13.5. Результаты приведены с указанием медианы (Me) и перцентилей (Q 0,25–Q 0,75). Распределение показателей отличалось от нормального распределения Гаусса – Лапласа, поэтому при сравнении зависимых выборок использовали критерий Вилкоксона, для несвязанных выборок – U-критерий Манна-Уитни, коэффициент корреляции Спирмана (достоверно при  $p < 0,05$ ). Рассчитывался абсолютный и относительный риски с определением 95% доверительного интервала (ДИ), чувствительности и специфичности ( $\chi^2$ ). Проведен многофакторный корреляционный анализ на основе построения регрессионной модели Кокса.

### РЕЗУЛЬТАТЫ

Анализ наблюдения пациентов с МС (АГ, повышенный индекс массы тела) в течение 1 года после перенесенного COVID-19 определил достоверные отличия в частоте осложнений в зависимости от приема препарата из группы фавипиравира. Так пациенты, в схемы терапии которых был включен фавипиравир на амбулаторном этапе, характеризовались снижением частоты развития ОНМК и ОКС в 2,66 раза (табл. 2). Несмотря на имеющиеся риски осложнения сопутствующих заболеваний за счет своевременного купирования вирусной нагрузки, пациенты этой группы в большем числе случаев, по сравнению с группой без противовирусной терапии, сохранили толерантность к глюкозе без приема гипогликемических препаратов и контроль над уровнем АД без изменения схем антигипертензивных препаратов. Полученные результаты были статически подтверждены на основе расчета коэффициента Пирсона и оценки силы выявленных связей. Максимальная сила связи определена между приемом фавипиравира и снижением частоты повышения содержания в крови ЛПНП при сопоставлении с периодом до SARS-CoV-2 инфицирования (табл. 2), что свидетельствует о положительном протективном влиянии терапии фавипиравиром на липидный профиль пациентов. При этом не было достоверных отличий при анализе частоты снижения СКФ и повышения АлТ, АсТ и билирубина ( $p > 0,05$ ) у пациентов обеих групп, что подтверждает имеющиеся данные о благоприятном профиле безопасности проводимой терапии даже у коморбидных пациентов.

<sup>5</sup> World Medical Association. World Medical Association Declaration of Helsinki: ethical principles for medical research involving human subjects // JAMA. – 2013. – Vol.310, No.20. – P.2191-2194. DOI: 10.1001/jama.2013.281053.

<sup>6</sup> Холодова Е.И., Туршук Л.Д. Биоэтика и права человека: международно-правовое регулирование и пути имплементации. Актуальные проблемы российского права. 2017;(3):193-198. <https://doi.org/10.17803/1994-1471.2017.76.3.193-198>

<sup>7</sup> Савицкий Н.Н. Биофизические основы кровообращения и клинические методы изучения гемодинамики / Акад. мед. наук СССР. – 3-е изд., испр. и доп. – Ленинград: Медицина. Ленингр. отд-ние. – 1974. – 311 с.

Таблица 1 – Характеристика включенных в исследование пациентов с COVID-19 (Ме [Q<sub>25%</sub>–Q<sub>75%</sub>])

Параметры анамнеза и состояния пациентов	Без приема противовирусных препаратов на амбулаторном этапе (n=64)	Принимавшие фавипиравир на амбулаторном этапе (n=68)
Длительность заболевания до начала терапии (дни)	4,16 [2,17–5,22]	4,17 [2,91–4,56]
Максимальный процент поражения легкого в период болезни (%)	12,7 [6–28,2]	8,12 [5,24–27,2]
Наличие коморбидных заболеваний	–	–
АГ	100%	100%
СД 2 типа в анамнезе	40%	100%
Ожирение	100%	100%
ИМТ	37,4 [35,2–40,4]	38,9 [36,3–42,7]
SpO <sub>2</sub> , %	97,98 [96,4–98,6]	98,1 [96,3–99]
С-, мг/л	6,43 [6,65–9,13]	5,46 [4,05–8,54]
D-димер, нг/мл	238 [196–435]	223 [187–305]
Глюкоза, ммоль/л	4,41 [2,8–5,2]	4,23 [2,72–5,92]
Гемоглобин, г/л	125 [112–137]	122 [117–141]

Таблица 2 – Анализ связей между развитием осложнений в постковидном периоде у пациентов с МС в зависимости от приема препарата на основе фавипиравира при COVID-19 (Ме [Q<sub>5%</sub>–Q<sub>95%</sub>])

Показатели	Фавипиравир N=68 (чел.)	Без противовирусных препаратов N=64 (чел.)
Количество ОНМК и ОКС	3	12
Относительный риск	2,66 [1,23–14,1] * (Se=0,8, Sp=0,55), $\chi^2=6,73$ (p=0,01), связь средняя	
Впервые зарегистрированное повышение глюкозы крови выше 10 на фоне соблюдения диеты и/или применения гипогликемических средств	5	13
Относительный риск	2,72 [1,03–7,2] * (Se=0,72, Sp=0,54) $\chi^2=4,7$ (p=0,031), связь средняя	
Изменение схемы гипотензивной терапии из-за неэффективности	9	27
Относительный риск	3,19 [1,63–6,25] * (Se=0,75, Sp=0,61) $\chi^2=13,9$ (p<0,001), связь относительно сильная	
Повышение уровня ЛПНП	9	24
Относительный риск	2,83 [1,43–5,62] * (Se=0,73, Sp=0,6) $\chi^2=10,3$ (p=0,002), связь средняя	
Повышение АлТ, АСТ, билирубина	6	5
Относительный риск	0,88 [0,28–2,76] (Se=0,45, Sp=0,51) $\chi^2=0,044$ (p=0,83), связь несущественная	
Снижение СКФ	6	4
Относительный риск	0,7 [0,21–2,39] (Se=0,4, Sp=0,51) $\chi^2=0,31$ (p=0,58), связь несущественная	

Примечание: \* – достоверное отличие при анализе отношений рисков

Таблица 3 – Динамика изменения содержания цитокинов семейства IL-6 в постковидном периоде у пациентов с МС в зависимости от приема препарата на основе фавипиравира при COVID-19 Ме [Q<sub>25%</sub>–Q<sub>75%</sub>]

Терапия	Фавипиравир N=68			Без противовирусных препаратов N=64		
	через 10 дней	через 30 дней	через 180 дней	через 10 дней	через 30 дней	через 180 дней
IL-6, пг/мл	24,2 [22,8–27,3]	16,8* <sup>1</sup> [14,1–21,4]	13,1* <sup>1,2</sup> [10,7–16,3]	34,2 * <sup>1</sup> [28,5–36,7]	25,9* <sup>2,4</sup> [23,8–31,2]	25,1 * <sup>3,4</sup> [22,9–31,1]
sIL-6r, пг/мл	2160 [1548–2430]	1850* <sup>1</sup> [1240–2060]	1615* <sup>1,2</sup> [1470–1820]	3100 * <sup>1</sup> [2330–3470]	3620 * <sup>2,4</sup> [2980–4634]	2971 * <sup>3,5</sup> [2156–3365]
LIF, пг/мл	9,17 [8,23–11,3]	7,22 [6,2–9,24]* <sup>1</sup>	7,47 [6,15–9,12]* <sup>1</sup>	12,3 [10,3–14,8]* <sup>1</sup>	15,7* <sup>2,4</sup> [12,7–19,5]	15,5* <sup>3,4</sup> [11,2–18,7]
sLIFr, пг/мл	3520 [2980–4260]	4100* <sup>1</sup> [3420–4900]	2800 * <sup>1,2</sup> [2170–3120]	4810* <sup>1</sup> [3970–5530]	6200* <sup>2,4</sup> [4500–7610]	7460 * <sup>3,4,5</sup> [6120–9400]

Примечание: \* – p&lt;0,001, ^ – p&lt;0,01, &lt; – p&lt;0,05 – уровень достоверности в соответствии с указанной группой на основании критерия Вилкоксона для связанных совокупностей и U-критерия Манна-Уитни для несвязанных совокупностей.

**Таблица 4 – Анализ влияния содержания IL-6, sIL-6, LIF, LIFr, у больных с MC II стадии на частоту осложнений (95% ДИ) в течение 1 года после перенесенного COVID-19**

Переменные	Beta	Standard	t-value	Exponent Beta	Wald	P
IL-6 (>23,8 пг/мл)	1,07	0,63	1,69	2,17	2,73	0,062
sIL-6r (>2212 пг/мл)	1,17	0,67	1,77	1,38	2,34	0,072
LIF (>9,78пг/мл)	1,12	0,79	1,95	2,04	1,6	0,093
sLIFr (>5074 пг/мл)	2,29	0,33	6,93	4,75	13,3	0,009

Примечание: представлена регрессионная модель Кокса и многофакторный анализ.

**Таблица 5 – Корреляционная матрица содержания цитокинов в сыворотке периферической крови и параметров гемодинамики в постковидном периоде у пациентов с MC**

Интерлейкин Показатели	IL-6	sIL-6r	LIF	sLIFr
NO	0,64, p<0,05	0,46, p>0,05	0,49, p<0,05	-0,47, p<0,05
ADMA	0,52, p>0,05	0,4 p>0,05	0,58 p<0,05	0,86 p<0,001
SDMA	0,34, p>0,05	0,29 p>0,05	0,16 p>0,05	0,88, p<0,001
eNOS	-0,62 p<0,05	-0,67 p<0,05	-0,12 p>0,05	-0,72, p<0,001
iNOS	0,78 p<0,001	0,49 p>0,05	0,51 p<0,05	0,36 p>0,05
ОПСС	0,55 p<0,05	0,39 p>0,05	0,89 p<0,001	0,81 p<0,001
СПВкф	0,51 p<0,05	0,34 p>0,05	0,51 p<0,05	0,87 p<0,001

Ранее в собственных исследованиях нами было показано значимое влияние изменения уровня цитокинов на патогенез сердечно-сосудистых осложнений (ОНМК, транзиторные нарушения мозгового кровообращения со снижением когнитивных функций, острый коронарный синдром) в постковидном периоде у пациентов с АГ II стадии [5]. Недавние публикации также описывают роль представителей семейства IL-6 в патогенезе COVID-19 [18]. Для понимания иммунопатогенеза вышеописанных осложнений и снижения риска их развития при применении лекарственного препарата на основе фавипиравира у больных в острую стадию COVID-19, нами был проведен анализ динамики содержания IL-6 /sIL6r и LIF/sLIFr в сыворотке периферической крови (табл.3).

Было показано, что пациенты, принимавшие Арпливир на раннем этапе заражения, характеризовались более низким уровнем содержания в сыворотке крови четырех представителей семейства IL-6 (IL-6, sIL6r и LIF, sLIFr) через 10 дней после клиничко-лабораторного выздоровления (p<0,001). Данная закономерность сохранилась через 30 и 180 дней после перенесенного COVID-19. Выявлены достоверные отличия в динамике цитокиновых показателей. У пациентов с приемом фавипиравира в анамнезе регистрируется динамическое снижение IL-6 и его растворимого рецептора как в интервале с 10 по 30 день (на 31 и 25%, соответственно), так и с 30 по 180 день (на 19 и на 23%, соответственно) после перенесенного COVID-19. Лица без приема противовирусных препаратов имели иную динамику: снижение IL-6 с 10 по 30 день на 24% (p<0,01), но без динамики с 30 по 180 день (p>0,05); концентрация sIL-6r крови характеризовалась повышением на 24% в интервале с 10 по 30 дни (p<0,001), со снижением до уровня 10 дня в период с 30 по 180

дни (табл. 3). Представленные среднестатистические закономерности изменения в системе IL-6 /sIL6r характерны для 90% (77 человек из 86) из группы, принимающих в период COVID-19 препарат на основе фавипиравира и 85% (54 человека из 64) из группы без приема противовирусных препаратов. Различия были статистически значимыми (p<0,01).

Таким образом, целесообразность ранней этиотропной терапии на основе фавипиравира была показана и с точки зрения снижения риска развития отдаленных последствий коронавирусной инфекции.

Анализ показателей системы LIF и его растворимого рецептора выявил разнонаправленную динамику изменения при сопоставлении групп. Пациенты, принимавшие лекарственный препарат на основе фавипиравира характеризуются снижением LIF в сыворотке крови в период с 10 по 30 дни на 22% (p<0,001), но без дальнейшего снижения с 30 по 180 дни. Больные без приема противовирусных препаратов в анамнезе: увеличение в сыворотке периферической содержания LIF в период с 10 по 30 дни на 22% (p<0,001), без динамики с 30 по 180 дни. Уровни sLIFr: группа фавипиравира – незначительное увеличение с 10 по 30 день (на 24%), с выраженным снижением с 30 по 180 дни (на 32%), p<0,001; группа без фавипиравира в анамнезе – рост содержания sLIFr в сыворотке крови с 10 по 30 дни (на 23%) и с 30 по 180 (на 17%), p<0,001. Важно отметить значимость анализа индивидуальных показателей пациентов. Так 4 пациента из 68 (группа с официальным приемом фавипиравира в анамнезе) характеризовались индивидуальной динамикой соответствующей пациентам без противовирусных препаратов (рост в сыворотке крови sLIFr на 23% с 10 по 30 дни и на 21% с 30 по 180 дни) – 3 из них перенесли ОНМК в течение последующих 6 месяцев наблюде-

ния. При этом 10 пациентов из группы без фавипиравира в анамнезе – рост sLIFr на 54% с 10 по 30 дни и на 48% с 30 по 180 дни – 8 человек из них перенесли ОНМК и ОКС в последующем периоде наблюдения. Полученные данные говорят о подтверждении гипотезы негативного влияния роста вышерассмотренных показателей на прогноз и служат обоснованием положительного патогенетического влияния ранней терапии фавипиравиром на снижение риска развития ОНМК и ОКС в постковидный период даже у пациентов с коморбидными состояниями.

Учитывая выявленные потенциальные связи степени повышения содержания цитокинов семейства IL-6 в сыворотке крови и риска осложнений в постковидном периоде, был проведен многофакторный корреляционный анализ с целью выделения наиболее значимого маркера развития сердечно-сосудистых осложнений коронавирусной инфекции: критичные уровни для внесения в систему анализа были определены на основе данных интерквартильного анализа (табл. 4). Полученные результаты демонстрируют рост в сыворотке крови больных с МС в постковидном периоде уровня sLIFr, что имеет наибольшее (из числа представителей IL-6) влияние на увеличение риска развития сердечно-сосудистых осложнений в течение года после COVID-19. Вышеописанные патологические процессы наблюдаются в группе пациентов без приема противовирусных препаратов в анамнезе. С целью построения потенциальной патогенетической схемы, учитывая МС как симптомокомплекс на основе которого после COVID-19 у части пациентов развились сердечно-сосудистые осложнения, был проведен анализ корреляционных связей анализируемых цитокинов с вазоактивными веществами (NO ADMA, SDMA, eNOS, iNOS) и показателями, отражающими периферическое сосудистое сопротивление – ОПСС СПВкф (табл. 5). ADMA и SDMA – маркеры эндотелиальной дисфункции и блокаторы синтеза NO через снижение образования eNOS. [19]. ADMA выступает в качестве посредника окислительного стресса с помощью подавления eNOS и разобщения путей синтеза NO [20], увеличивая экспрессию воспалительных генов. Выявлено, что в постковидном периоде у пациентов с МС наиболее выраженные ( $p < 0,001$ ) связи между увеличением в сыворотке периферической крови sLIF и уровнями условных вазопрессоров ADMA и SDMA со вторичным снижением вазорелаксанта eNOS, а также повышением функциональных показателей ОПСС и СПВкф. Симметричные корреляционные линии зарегистрированы для LIF, но меньшей силы ( $p < 0,05$ ). Важно отметить, что уровни в крови IL-6 прямо связаны с повышением iNOS ( $p < 0,001$ ) без корреляции с ADMA и SDMA ( $p > 0,05$ ). Представленные данные демонстрируют потенциал ранней противовирусной терапии в отношении блокирования постковидного иммунопатогенетического вектора – «COVID-19 в анамнезе-рост представителей семейства IL-6-повышение вазопрессоров-снижение-eNOS индуцированного оксида азота».

## ОБСУЖДЕНИЕ

Проблема развития осложнений в постковидном периоде у коморбидных пациентов становится все более актуальной [21]. При этом устойчивая эндотелиопатия во время выздоровления не ограничивается теми, кто испытал тяжелый COVID-19 [21], что актуализирует полученные в представленном исследовании данные. Важным аспектом является анализ, направленный на выявление факторов острого инфекционного периода, таких как компоненты терапии и/или применение дополнительных методов оценки лабораторных/функциональных характеристик патологического процесса, которые ассоциированы с изменением частоты осложнений после перенесенного COVID-19. Динамическое наблюдение в течение 1 года за пациентами в постковидном периоде демонстрирует снижение у больных с МС, которые в остром периоде COVID-19 принимали препарат на основе фавипиравира, частоты как самих сердечно-сосудистых осложнений (ОНМК, транзиторные нарушения мозгового кровообращения со снижением когнитивных функций, острый коронарный синдром), так и риска повышения уровня глюкозы крови и ЛПНП, рост которых является прогностическим маркером развития сердечно-сосудистых осложнений. Данные эффекты, бесспорно, патогенетически связаны с снижением вирусной репликации и вирусной нагрузки [22–26] с вторичным блокированием компонентов потенциально избыточного цитокинового ответа, что продемонстрировано в нашем исследовании на примере представителей семейства IL-6.

Важно отметить, что в исследовании включены только пациенты с МС и клинически сопоставимым течением COVID-19 вне зависимости от приема противовирусного препарата, но при более глубоком изучении цитокиновых звеньев регулирования постковидного периода в этой группе выявлены принципиальные отличия. Более высокие уровни в сыворотке периферической крови как IL-6, так и его растворимого рецептора (sIL-6r), расширяющего спектр чувствительных к данному цитокину клеток (эндотелиальные клетки – значимый компонент развития гипертензии), экспрессируют gp130, но не IL-6R. Поэтому данные клетки могут реагировать на IL-6 только в присутствии sIL-6R [27], который патогенетически ассоциирован со снижением значимого вазорелаксанта NO, что определяет прогрессирование атеросклероза и эндотелиальной дисфункции с изменением тонуса сосудов (в исследовании выявлены связи данного цитокина с ОПСС и СПВкф). При этом важно отметить изменение динамических характеристик IL-6: у пациентов, принимавших фавипиравир в острый период течения инфекции, наблюдается снижение данного цитокина в крови в период с 10 по 180 дни постковидного периода. В то же время в группе без противовирусных лекарственных средств, несмотря на уменьшение концентрации



IL-6 в первые 30 дней, в дальнейшем регистрируется «плато», причем снижение уровня «опасного» цитокина останавливается на значениях, превосходящих такие в группе с приемом фавипиравира. Более того, сохраняющийся повышенный уровень IL-6 сопровождается ростом растворимого рецептора IL-6 вплоть до 30 дня постковидного периода. Таким образом, отсутствие применения этиотропной терапии в остром периоде инфекционного заболевания способствует повышению риска прогрессирования компонентов метаболического синдрома (АГ, дислипидемия и др.).

Опубликованы данные о длительном повышении IL-6 (3 и более месяцев) в постковидном периоде и ассоциации данного дисбаланса с симптомами хронической усталости, головной болью и изменением метаболических процессов головного мозга [28] с указанием на большую степень выраженности у женщин. Так в исследовании Durstenfeld M.S. и соавт., высказывается гипотеза о значимости применения препаратов, направленных на блокирование в постковидном периоде IL-6, с указанием на значимость изучения всех иммуно-патофизиологических процессов, связанных с семейством IL-6 [29]. В частности, сам IL-6 способствует гипертрофии миокарда через gp130 стимуляцию, активирует транскрипцию через STAT3, вызывая неблагоприятные эффекты в отношении прогрессирования сердечной недостаточности [30, 31] и АГ, как компонента МС. Длительное выраженное физиологическое снижение IL-6, наблюдавшееся у пациентов, принимавших Арепливири на ранних стадиях течения ковидной инфекции, свидетельствует о снижении риска развития не только жизнеугрожающих заболеваний (сердечная недостаточность, ОНМК и др.), но и состояний, резко ухудшающих качество жизни пациентов (хроническая усталость, головная боль и т.п.).

Интерес представляют данные об изменении в системе LIF/sLIFr за счет их разнонаправленной динамики в постковидном периоде у пациентов с МС в зависимости от наличия приема препарата на основе фавипиравира в анамнезе. LIF является плеотропным цитокином семейства IL-6, эффект которого зависит от локализации клеток мишеней [29]. Описана роль LIF в регуляции сердечно-сосудистой системы [29]. В группе пациентов с приемом препарата на основе фавипиравира блокируется увеличение в сыворотке периферической крови LIF и sLIFr в первый месяц после COVID-19, в то время как у больных с МС, не принимавших противовирусную терапию, регистрируется возрастание уровня вышеуказанных показателей. При этом спорными являются данные о влиянии LIF на сосудистую стенку при АГ [32, 33], так как на фоне повышенного АД искажаются эффекты LIF с отменой протекции в отношении миокарда и эндотелия. По представленным в статье данным LIF коррелирует с уровнем NO, SDMA, тем самым подтверждается ранее выдвинутая гипотеза о негативном влиянии ро-

ста данного цитокина в сыворотке крови больных с АГ, в том числе в рамках МС.

При анализе связей изучаемых цитокинов и частоты сердечно-сосудистых осложнений многофакторным корреляционным анализом выявлен приоритет повышения sLIFr в сыворотке периферической крови как маркера риска развития ОНМК и ИМ. sLIFr – фактор с потенциально антагонистической направленностью действия в отношении LIF [34]. При этом в ранних исследованиях есть данные о потенциальных собственных эффектах действия sLIFr, которые не заслужено не изучаются [35,36] и их поиск является актуальным. Ранее нашей исследовательской группой опубликованы данные [37], демонстрирующие негативные дозозависимые эффекты sLIF (при уровне более 4800 пг/мл) в отношении прогрессирования АГ, в том числе через положительные корреляционные связи с SDMA и ADMA, что нашло подтверждение и в постковидном периоде у пациентов с МС. У больных без приема препаратов противовирусной терапии количественные характеристики содержания sLIF в постковидном периоде соответствуют патогенетически критическому уровню (более 4800 пг/мл) с дальнейшим увеличением и корреляцией с повышением SDMA и ADMA на фоне снижения NO и eNOS, что клинически сопровождалось ухудшением выраженности компонентов метаболического синдрома.

Необходимо отметить, что важным компонентом исследования стал анализ гепато-ренальных осложнений. Их частота не различалась в группах пациентов, получавших и не получавших фавипиравир, что говорит о высоком профиле безопасности проводимой терапии.

Важнейшим протективным действием раннего применения этиотропной терапии на основе фавипиравира является значимое снижение частоты сердечно-сосудистых осложнений (ОКС, ОНМК) в постковидном периоде, что может быть объяснено блокированием компонентов анализируемого вектора: «рост LIF/sLIFr – повышение SDMA и ADMA в крови – снижение iNO-зависимого прогрессирования эндотелиальной дисфункции – ремоделирование тканей сердечно-сосудистого комплекса – сердечно-сосудистые осложнения». Согласно публикации Merkle A.E. и соавт. [38], частота церебральных инсультов в постковидный период достигает 1,6% и в 8 раз превышает частоту аналогичных осложнений у больных гриппом. Предполагается, что это связано с развитием острой эндотелиальной дисфункции и сдвигом гемостаза в прокоагулянтную сторону при COVID-19. С учетом количества пациентов, перенесших новую коронавирусную инфекцию и стоимости одного законченного случая лечения пациента с ишемическим инсультом<sup>8</sup>, экономическое бремя только ОНМК, ассоциирован-

<sup>8</sup> Постановление Правительства РФ от 7 декабря 2019 г. № 1610 «О Программе государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи на 2020 год и на плановый период 2021 и 2022 годов» (с изменениями и дополнениями). – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://base.gar>

ного с перенесенным COVID-19, может составлять более 20 млрд. руб за прошедший период пандемии. С учетом вышеописанных результатов проведенного нами исследования раннее назначение этиотропной терапии на основе фавипиравира является целесообразным не только клинически, но и фармакоэкономически, за счет минимизации рисков постковидных осложнений, особенно у коморбидных пациентов.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Важно, что схема терапии COVID-19 определяет не только риск тяжелого и крайне тяжелого течения инфекционного заболевания, но может напрямую влиять на риск как прогрессирования сопутствующих заболеваний пациента, так и развития новых патологических состояний в постковидном периоде.

Терапия Арепливиром в остром периоде коронавирусной инфекции позволяет своевременно снизить вирусную нагрузку, что способствует корректровке провоспалительного вектора иммунного реагирова-

ния на постковидном этапе и, соответственно, снижает риск прогрессирования атеросклероза, транзиторных нарушений мозгового кровообращения со снижением когнитивных функций, эндотелиальной дисфункции и может рассматриваться в качестве вторичной профилактики сердечно-сосудистых осложнений.

Исследование дает ценную информацию о вариантах осложнений, наблюдаемых в клинической практике после COVID-19 у пациентов, укрепляет доказательства того, что препарат на основе фавипиравира можно рассматривать в контексте позитивного влияния на минимизацию симптоматики в постковидном периоде.

С учетом частоты снижения уровня IL-6 в группе исследуемого препарата можно сделать вывод, что этиотропная терапия на ранних этапах способствует снижению риска развития жизнеугрожающих состояний и постковидных осложнений на 82% в течение первого года после перенесенного COVID-19 у коморбидных пациентов.

### ФИНАНСОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Данное исследование не имело финансовой поддержки от сторонних организаций.

### КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

### ВКЛАД АВТОРОВ

О.А. Радаева – разработка и реализация дизайна исследования, проведение исследования, постановка цели, анализ результатов, написание текста; Л.А. Балыкова – разработка и реализация дизайна исследования, написание и редактирование текста; К.Я. Заславская – анализ результатов, написание текста; А.В. Таганов – анализ результатов, редактирование текста; П.А. Белый – анализ результатов; Ю.А. Костина – статистическая обработка результатов эксперимента; Е.В. Негоднова – статистическая обработка результатов эксперимента, постановка цели исследования, аналитика полученных результатов; С.В. Машнина – статистическая обработка результатов эксперимента, постановка цели исследования, аналитика полученных результатов; Д.Д. Бесшейнов – статистическая обработка результатов эксперимента, постановка цели исследования, аналитика полученных результатов; М.С. Искандярова – анализ результатов, написание текста; В.В. Еремеев – контроль забора материала; Н.М. Чумаков – статистическая обработка данных.

### БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Shah S.M., Odanovic N., Kunnirickal S., Feher A., Pfau S.E., Spatz E.S. Chest pain and coronary endothelial dysfunction after recovery from COVID-19: A case series // Clin. Case Rep. – 2022. – Vol. 10, No.4. – Art. No.e05612. DOI: 10.1002/ccr3.5612.
2. Davis H.E., Assaf G.S., McCorkell L., Wei H., Low R.J., Redfield S., Austin J.P., Akrami A. Characterizing long COVID in an international cohort: 7 months of symptoms and their impact // Eclinicalmedicine. – 2021. – Vol. 38. – Art. ID: 101019. DOI: 10.1016/j.eclinm.2021.101019.
3. Besnier F., Bérubé B., Malo J., Gagnon C., Grégoire C.A., Juneau M., Simard F., L'Allier P., Nigam A., Iglésies-Grau J., Vincent T., Talamonti D., Dupuy E.G., Mohammadi H., Gayda M., Bherer L. Cardiopulmonary Rehabilitation in Long-COVID-19 Patients with Persistent Breathlessness and Fatigue: The COVID-Rehab Study // Int. J. Environ. Res. Public Health. – 2022. – Vol. 19, No.7. – Art. No.4133. DOI: 10.3390/ijerph19074133.
4. Sanyaolu A., Marinkovic A., Prakash S., Zhao A., Balendra V., Haider N., Jain I., Simic T., Okorie C. Post-acute Sequelae in COVID-19 Survivors: an Overview // S.N. Compr. Clin. Med. – 2022. – Vol. 4, No.1. – Art. No.91. DOI: 10.1007/s42399-022-01172-7.
5. Радаева О.А., Симбирцев А.С., Костина Ю.А., Искандярова М.С., Машнина С.В., Бесшейнов Д.Д., Негоднова Е.В., Кулякин В.В. Изменение содержания цитокинов семейства IL1 в крови больных эссенциальной гипертензией после COVID-19 // Вестник РГМУ. – 2021. – №3. – С. 25–31. DOI: 10.24075/vrgmu.2021.026.
6. Acosta-Ampudia Y., Monsalve D.M., Rojas M., Rodríguez Y., Zapata E., Ramírez-Santana C., Anaya J.M. Persistent Autoimmune Activation and Proinflammatory State in Post-COVID Syndrome // J. Infect. Dis. – 2022. – Art. ID: jiac017. DOI: 10.1093/infdis/jiac017.
7. Tserel L., Jögi P., Naaber P., Maslovskaja J., Häling A., Salumets A., Zusinaite E., Soeorg H., Lättekivi F., Ingerainen D., Soots M., Toompere K., Kaarna K., Kisand K., Lutsar I., Peterson P. Long-Term Elevated Inflammatory Protein Levels in Asymptomatic SARS-CoV-2 Infected Individuals // Front. Immunol. – 2021. – Vol. 12. – Art. ID: 709759. DOI: 10.3389/fimmu.2021.709759.

8. Балыкова Л.А., Радаева О.А., Заславская К.Я., Костина Ю.А., Искандярова М.С., Негоднова Е.В., Еремеев В.В., Сабиров Л.Ф., Семелева Е.В. Изучение клинико-патогенетических эффектов противовирусного препарата на основе фавипиравира у коморбидных пациентов с COVID-19 на амбулаторном этапе лечения // Фармация и фармакология. – 2021. – Т. 9, №6. – С. 454–464. DOI: 10.19163/2307-9266-2021-9-6-454-464.
9. Амон Е.П., Эсауленко Е.В., Таганов А.В., Ширяева М.А., Малинникова Е.Ю. Терапия острых респираторных вирусных инфекций в амбулаторной практике в условиях пандемии COVID-19 // Терапия. – 2022. – Т. 8, № 3(55). – С. 16–28. DOI: 10.18565/therapy.2022.3.14-26.
10. Munblit D., Nekliudov N.A., Bugaeva P., Blyuss O., Kislova M., Listovskaya E., Gamirova A., Shikhaleva A., Belyaev V., Timashev P., Warner J.O., Comberiat P., Apfelbacher C., Bezrukov E., Politov M.E., Yavorovskiy A., Bulanova E., Tsareva N., Avdeev S., Kapustina V.A., Pigolkin Y.I., Dankwa E.A., Kartsonaki C., Pritchard M.G., Fomin V., Svistunov A.A., Butnaru D., Glybochko P.; Sechenov StopCOVID Research Team. Stop COVID Cohort: An Observational Study of 3480 Patients Admitted to the Sechenov University Hospital Network in Moscow City for Suspected Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Infection // Clin. Infect. Dis. – 2021. – Vol. 73, No.1. – P.1–11. DOI: 10.1093/cid/ciaa1535.
11. McArthur L., Sakthivel D., Ataide R., Chan F., Richards J.S., Narh C.A. Review of Burden, Clinical Definitions, and Management of COVID-19 Cases // Am. J. Trop. Med. Hyg. – 2020. – Vol. 103, No.2. – P. 625–638. DOI: 10.4269/ajtmh.20-0564.
12. Грановская М.В., Заславская К.Я., Балыкова Л.А., Пушкарь Д.Ю. COVID-19: набор симптомов или системная патология? Клиническая лекция. Часть 2. Арепливи́р (фавипиравир) в терапии пациентов с коронавирусной инфекцией: предпосылки для назначения и первые результаты использования // Инфекционные болезни: Новости. Мнения. Обучение. – 2020. – Т. 9, №3. – С. 10–17. DOI: 10.33029/2305-3496-2020-9-3S-10-17.
13. Rocha-Pereira J., Jochmans D., Dallmeier K., Leyssen P., Nascimento M.S., Neyts J. Favipiravir (T-705) inhibits in vitro norovirus replication // Biochem. Biophys. Res. Commun. – 2012. – Vol. 424, No.4. – P. 777–780. DOI: 10.1016/j.bbrc.2012.07.034.
14. Zmurko J., Marques R.E., Schols D., Verbeken E., Kaptein S.J., Neyts J. The Viral Polymerase Inhibitor 7-Deaza-2'-C-Methyladenosine Is a Potent Inhibitor of In Vitro Zika Virus Replication and Delays Disease Progression in a Robust Mouse Infection Model // PLoS Negl. Trop. Dis. – 2016. – Vol. 10, No.5. – Art. ID: e0004695. DOI: 10.1371/journal.pntd.0004695.
15. Furuta Y., Takahashi K., Kuno-Maekawa M., Sangawa H., Uehara S., Kozaki K., Nomura N., Egawa H., Shiraki K. Mechanism of action of T-705 against influenza virus // Antimicrob. Agents. Chemother. – 2005. – Vol. 49, No.3. – P. 981–986. DOI: 10.1128/AAC.49.3.981-986.2005.
16. Furuta Y., Komeno T., Nakamura T. Favipiravir (T-705), a broad spectrum inhibitor of viral RNA polymerase // Proc. Jpn. Acad. Ser. B. Phys. Biol. Sci. – 2017. – Vol. 93, No.7. – P. 449–463. DOI: 10.2183/pjab.93.027.
17. Балыкова Л.А., Грановская М.В., Заславская К.Я., Симакина Е.Н., Агафьина А.С., Иванова А.Ю., Колонтарев К.Б., Пушкарь Д.Ю. Новые возможности направленной противовирусной терапии COVID-19: результаты многоцентрового клинического исследования эффективности и безопасности применения препарата Арепливи́р // Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение. – 2020. – Т. 9, № 3. – С. 16–29. DOI: 10.33029/2305-3496-2020-9-3-16-29.
18. Halim C., Mirza A.F., Sari M.I. The Association between TNF- $\alpha$ , IL-6, and Vitamin D Levels and COVID-19 Severity and Mortality: A Systematic Review and Meta-Analysis // Pathogens. – 2022. – Vol. 11, No.2. – Art. No.195. DOI: 10.3390/pathogens11020195.
19. Neves J.A., Oliveira R.C.M. Biomarkers of endothelial function in cardiovascular diseases: hypertension // J. Vasc. Bras. – 2016. – Vol. 15, No. 3. – P. 224–233. DOI:10.1590/1677-5449.000316.
20. Chandra D., Poole J.A., Bailey K.L., Staab E., Sweeter J.M., DeVasure J.M., Romberger D.J., Wyatt T.A. Dimethylarginine dimethylaminohydrolase (DDAH) overexpression enhances wound repair in airway epithelial cells exposed to agricultural organic dust // Inhal. Toxicol. – 2018. – Vol. 30, No.3. – P. 133–139. DOI: 10.1080/08958378.2018.1474976.
21. Fogarty H., Townsend L., Morrin H., Ahmad A., Comerford C., Karampini E., Englert H., Byrne M., Bergin C., O'Sullivan J.M., Martin-Loeches I., Nadarajan P., Bannan C., Mallon P.W., Curley G.F., Preston R.J.S., Rehill A.M., McGonagle D., Ni Cheallaigh C., Baker R.I., Renné T., Ward S.E., O'Donnell J.S.; Irish COVID-19 Vasculopathy Study (iCVS) investigators. Persistent endotheliopathy in the pathogenesis of long COVID syndrome // J. Thromb. Haemost. – 2021. – Vol. 19, No.10. – P. 2546–2553. DOI: 10.1111/jth.15490.
22. Doi Y., Hibino M., Hase R., Yamamoto M., Kasamatsu Y., Hirose M., Mutoh Y., Homma Y., Terada M., Ogawa T., Kashizaki F., Yokoyama T., Koba H., Kasahara H., Yokota K., Kato H., Yoshida J., Kita T., Kato Y., Kamio T., Kodama N., Uchida Y., Ikeda N., Shinoda M., Nakagawa A., Nakatsumi H., Horiguchi T., Iwata M., Matsuyama A., Banno S., Koseki T., Teramachi M., Miyata M., Tajima S., Maeki T., Nakayama E., Taniguchi S., Lim C.K., Saijo M., Imai T., Yoshida H., Kabata D., Shintani A., Yuzawa Y., Kondo M. A Prospective, randomized, open-label trial of early versus late Favipiravir therapy in hospitalized patients with COVID-19 // Antimicrob. Agents Chemother. – 2020. – Vol. 64, No.12. – Art. ID: e01897-20. DOI: 10.1128/AAC.01897-20.
23. Gao Y., Yan L., Huang Y., Liu F., Zhao Y., Cao L., Wang T., Sun Q., Ming Z., Zhang L., Ge J., Zheng L., Zhang Y., Wang H., Zhu Y., Zhu C., Hu T., Hua T., Zhang B., Yang X., Li J., Yang H., Liu Z., Xu W., Guddat L.W., Wang Q., Lou Z., Rao Z. Structure of the RNA-dependent RNA polymerase from COVID-19 virus // Science. – 2020. – Vol. 368, No.6492. – P. 779–782. DOI: 10.1126/science.abb7498.
24. Shiraki K., Daikoku T. Favipiravir, an anti-influenza drug against life-threatening RNA virus infections // Pharmacol. Ther. – 2020. – Vol.209. – Art. No.107512. DOI: 10.1016/j.pharmthera.2020.107512.
25. Furuta Y., Gowen B.B., Takahashi K., Shiraki K., Smeets D.F., Barnard D.L. Favipiravir (T-705), a novel viral RNA polymerase inhibitor // Antiviral. Res. – 2013. – Vol. 100, No.2. – P. 446–454. DOI: 10.1016/j.antiviral.2013.09.015.
26. Delang L., Abdelnabi R., Neyts J. Favipiravir as a potential countermeasure against neglected and emerging RNA viruses // Antiviral. Res. – 2018. – Vol. 153. – P. 85–94. DOI: 10.1016/j.antiviral.2018.03.003.
27. Rose-John S. Interleukin-6 Family Cytokines // Cold Spring Harb. Perspect. Biol. – 2018 – Vol. 10, No.2. – Art. ID: a028415. DOI: 10.1101/cshperspect.a028415.
28. Ganesh R., Grach S.L., Ghosh A.K., Bierle D.M., Salonen B.R., Collins N.M., Joshi A.Y., Boeder N.D. Jr., Anstine C.V., Mueller M.R., Wight E.C., Croghan I.T., Badley A.D., Carter R.E., Hurt R.T. The Female-Predominant Persistent Immune Dysregulation of the Post-COVID Syndrome // Mayo. Clin. Proc. – 2022. – Vol. 97, No.3. – P. 454–464. DOI: 10.1016/j.mayocp.2021.11.033.

29. Durstenfeld M.S., Hsue P.Y., Peluso M.J., Deeks S.G. Findings From Mayo Clinic's Post-COVID Clinic: PASC Phenotypes Vary by Sex and Degree of IL-6 Elevation // Mayo. Clin. Proc. – 2022. – Vol. 97, No.3. – P. 430–432. DOI: 10.1016/j.mayocp.2022.01.020.
30. Meléndez G.C., McLarty J.L., Levick S.P., Du Y., Janicki J.S., Brower G.L. Interleukin 6 mediates myocardial fibrosis, concentric hypertrophy, and diastolic dysfunction in rats // Hypertension. – 2010. – Vol. 56, No.2. – P. 225–231. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.109.148635.
31. Tanaka T., Narazaki M., Kishimoto T. IL-6 in inflammation, immunity, and disease // Cold. Spring. Harb. Perspect. Biol. – 2014. – Vol. 6, No.10. – Art. ID: a016295. DOI: 10.1101/cshperspect.a016295.
32. Wu R., Wyatt E., Chawla K., Tran M., Ghanefar M., Laakso M., Epting C.L., Ardehali H. Hexokinase II knockdown results in exaggerated cardiac hypertrophy via increased ROS production // EMBO Mol. Med. – 2012. – Vol. 4, No.7. – P. 633–646. DOI: 10.1002/emmm.201200240.
33. Zgheib C., Zouein F.A., Kurdi M., Booz G.W. Differential STAT3 signaling in the heart: Impact of concurrent signals and oxidative stress // JAKSTAT. – 2012. – Vol. 1, No.2. – P. 101–110. DOI: 10.4161/jkst.19776.
34. Rose-John S. Interleukin-6 signalling in health and disease // F1000Res. – 2020. – Vol. 9. – Art. ID: F1000 Faculty Rev-1013. DOI: 10.12688/f1000research.26058.1.
35. Horowitz M.C., Levy J.B. The LIF/IL-6 Subfamily of Cytokines Induce Protein Phosphorylation and Signal Transduction by Nonreceptor Tyrosine Kinases in Human and Murine Osteoblasts // Calcif. Tissue. Int. – 1995. – Vol. 56. – P. 32–34. DOI: 10.1007/BF03354650.
36. Tomida M. Structural and functional studies on the leukemia inhibitory factor receptor (LIF-R): gene and soluble form of LIF-R, and cytoplasmic domain of LIF-R required for differentiation and growth arrest of myeloid leukemic cells // Leuk Lymphoma. – 2000. – Vol. 37, No.5–6. – P. 517–525. DOI: 10.3109/10428190009058503.
37. Радаева О.А., Костина Ю.А. Анализ данных о механизме действия и эффективности препаратов, применяемых для лечения COVID-19 // Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение. – 2021. – Т. 10, № 3. – С. 106–117. DOI: 10.33029/2305-3496-2021-10-3-106-117.
38. Merkler A.E., Parikh N.S., Mir S., Gupta A., Kamel H., Lin E., Lantos J., Schenck E.J., Goyal P., Bruce S.S., Kahan J., Lansdale K.N., LeMoss N.M., Murthy S.B., Stieg P.E., Fink M.E., Iadecola C., Segal A.Z., Cusick M., Campion T.R. Jr., Diaz I., Zhang C., Navi B.B. Risk of Ischemic Stroke in Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) vs Patients With Influenza // JAMA Neurol. – 2020. – Vol. 77, No.11. – P. 1–7. DOI: 10.1001/jamaneurol.2020.2730.

## АВТОРЫ

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

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

**Заславская Кира Яковлевна** – ассистент кафедры биологической и фармацевтической химии с курсом организации и управления фармацией Медицинский институт ФГБОУ ВО «МГУ им. Н.П. Огарева». ORCID ID: 0000-0002-7348-9412. E-mail: kiryonok@yandex.ru

**Таганов Алексей Викторович** – доктор медицинских наук, профессор кафедры дерматовенерологии с курсом косметологии факультета непрерывного медицинского образования медицинского института ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов». ORCID ID: 0000-0001-5056-374X. E-mail: matis87177@yandex.ru.

**Бельй Петр Александрович** – кандидат медицинских наук, старший лаборант кафедры пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии ФГБОУ ВО «Московского государственного медико-стоматологического университета им. А.И. Евдокимова» Минздрава России. ORCID ID: 0000-0001-5998-4874. E-mail: pbely@ncpharm.ru.

**Костина Юлия Александровна** – кандидат медицинских наук, доцент кафедры иммунологии, микробиологии и вирусологии с курсом клинической иммунологии и аллергологии Медицинского института

ФГБОУ ВО «МГУ им. Н.П. Огарева». ORCID ID: 0000-0003-1383-2474. E-mail: bazunova.2013@mail.ru

**Негоднова Елена Валерьевна** – ассистент кафедры иммунологии, микробиологии и вирусологии с курсом клинической иммунологии и аллергологии Медицинского института ФГБОУ ВО «МГУ им. Н.П. Огарева». ORCID ID: 0000-0002-1581-618X. E-mail: el.negodnova@gmail.com

**Машнина Светлана Васильевна** – аспирант кафедры иммунологии, микробиологии и вирусологии с курсом клинической иммунологии и аллергологии Медицинского института ФГБОУ ВО «МГУ им. Н.П. Огарева». ORCID ID: 0000-0001-7506-3688. E-mail: svetlana\_belyaeva93@mail.ru

**Бесшейнов Денис Дмитриевич** – аспирант кафедры иммунологии, микробиологии и вирусологии с курсом клинической иммунологии и аллергологии Медицинского института ФГБОУ ВО «МГУ им. Н.П. Огарева». ORCID ID: 0000-0001-9722-7102. E-mail: bessheyovdd@mail.ru

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

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

**Чумаков Никита Михайлович** – студент 6-го курса, специальность «Лечебное дело» Медицинского института ФГБОУ ВО «МГУ им. Н.П. Огарева, ORCID ID: 0000-0001-9834-591X. E-mail: chum9714akov@mail.ru