

21. Архипов Е. В., Жукова С. И., Зайцева Н. В. Возможности современной визуализации гельминтозного хориоретинита //Отражение. – 2021. – №. 1. – С. 74-80.
22. Елизаров А. С., Малышева Н. С. ПРИНЦИПЫ ЦИФРОВИЗАЦИИ В ЗАРУБЕЖНОЙ ПАРАЗИТОЛОГИИ //теория и практика борьбы с паразитарными болезнями. – 2022. – №. 23. – С. 195-199.
23. Козлова И. В. и др. Кандидоз желудочно-кишечного тракта //Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2016. – №. 3 (127). – С. 40-46.

Сведения об авторах

В.В. Маркелов* – оператор научной роты ГВМУ
Д.В. Полянский – старший оператор научной роты ГВМУ
Ю.А. Бурко – оператор научной роты ГВМУ

Information about the authors

V.V. Markelov* – operator of the scientific company of the MMD
D.V. Polyansky – senior operator of the scientific company of the MMD
Yu.A. Burko – operator of the scientific company of the MMD

***Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):**
vadim.911@mail.ru

УДК: 616.9

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ТРИАЗАВИРИНА В ТЕРАПИИ НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ COVID-19

Медведева Мария Дмитриевна¹, Хаманова Юлия Борисовна^{1,2}, Москалёва Юлия Николаевна^{1,2}

¹Кафедра инфекционных болезней, фтизиатрии и пульмонологии

ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России

²ГАУЗ СО «ГКБ № 40»

Екатеринбург, Россия

Аннотация

Введение. SARS-CoV-2 вызывает гипервоспаление и неконтролируемые изменения в иммунной системе. Так, ключевым моментом инфекции SARS-CoV-2 является истощение противовирусной защиты, связанной с врожденным иммунным ответом, а также повышенная продукция воспалительных цитокинов. **Цель исследования** – Оценить клинико-лабораторные особенности COVID-19 инфекции в зависимости от лечения фавипиравиром и триазавирином. **Материал и методы.** Под наблюдением находились две группы пациентов (n = 20) с диагнозом «Новая коронавирусная инфекция COVID-19», госпитализированных в инфекционный стационар ГАУЗ СО «ГКБ № 40», г. Екатеринбург и контрольная группа (здоровые лица) (n = 10). **Результаты.** В нашем исследовании в первой группе с фавипиравиром преобладали лица женского пола 80%; во второй группе с триазавирином женщины и мужчины составили по 50%; а в группе здоровых лиц преобладали женщины - 90%. Средний возраст составил в первой группе с фавипиравиром 52,8±9,4; во второй с триазавирином - 51,8±4,6; в третьей группе у здоровых лиц - 41,9±6,5. **Выводы.** На фоне лечения триазавирином отмечалось улучшение клинической картины в виде уменьшения одышки (p < 0,05) и сокращения симптомов дыхательной недостаточности в 1,8 раза (p < 0,05). Кроме этого наблюдалось увеличение гранулоцитарных лейкоцитов в 1,5 раза (p < 0,05), что подтверждает активацию врожденного иммунитета.

Ключевые слова: SARS-CoV-2, фавипиравир, триазавирин.

EXPERIENCE OF USING TRIAZAVIRIN IN THE THERAPY OF NEW CORONAVIRUS INFECTION COVID-19

Medvedeva Maria Dmitrievna¹, Khamanova Yulia Borisovna^{1,2}, Moskaeva Yulia Nikolaevna^{1,2}

¹Department of Infectious Diseases, Phthisiatry and Pulmonology

Ural State Medical University

²City Clinical Hospital № 40

Yekaterinburg, Russia

Abstract

Introduction. SARS-CoV-2 causes hyperinflammation and uncontrolled changes in the immune system. Thus, a key aspect of SARS-CoV-2 infection is the depletion of antiviral defenses associated with the innate immune response, as well as increased production of inflammatory cytokines. **The aim of the study** is to evaluate the clinical and laboratory characteristics of COVID-19 infection depending on treatment with favipiravir and triazavirin. **Material and methods.** Under observation were two groups of patients (n = 20) with a diagnosis of “New coronavirus infection COVID-19”, hospitalized in the infectious diseases hospital of the State Autonomous Institution of Social Institution “City Clinical Hospital No. 40”, Yekaterinburg and a control group (healthy individuals) (n = 10). **Results.** In our study, in the first group with favipiravir, females predominated 80%; in the second group with triazavirin, women and men each made up

50%; and in the group of healthy individuals, women predominated - 90%. The average age in the first group with favipiravir was 52.8 ± 9.4 ; in the second with triazavirin - 51.8 ± 4.6 ; in the third group in healthy individuals - 41.9 ± 6.5 . **Conclusion.** During treatment with triazavirin, there was an improvement in the clinical picture in the form of a decrease in shortness of breath ($p < 0.05$) and a reduction in symptoms of respiratory failure by 1.8 times ($p < 0.05$). In addition, there was an increase in granulocyte leukocytes by 1.5 times ($p < 0.05$), which confirms the activation of innate immunity.

Keywords: SARS-CoV-2, favipiravir, triazavirin.

ВВЕДЕНИЕ

Коронавирусная инфекция (SARS-CoV-2) и по настоящий момент является актуальной проблемой здравоохранения. В Российской Федерации вышла 18 версия временных методических рекомендации «ПРОФИЛАКТИКА, ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ (COVID-19)» [Версия 18 (26.10.2023)].

SARS-CoV-2 вызывает гипервоспаление и неконтролируемые изменения в иммунной системе. Так, ключевым моментом инфекции SARS-CoV-2 является истощение противовирусной защиты, связанной с врожденным иммунным ответом, а также повышенная продукция воспалительных цитокинов [1].

Цель исследования – оценить клинико-лабораторные особенности COVID-19 инфекции в зависимости от лечения противовирусными препаратами (фавипиравиром или триазавирином).

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Под наблюдением находились две группы пациентов в возрасте 35-70 лет ($n = 20$) с диагнозом «Новая коронавирусная инфекция COVID-19», госпитализированных в инфекционный стационар ГАУЗ СО «ГКБ № 40», г. Екатеринбург и группа контроля (здоровые лица) ($n = 10$).

Критериями включения в исследование были: подтвержденная инфекция COVID-19 (выявление РНК SARS-CoV-2 с применением методов амплификации нуклеиновых кислот), наличие информированного согласия на обработку персональных данных, согласие на участие в исследовании. Критериями исключения были: возраст старше 70 лет, сопутствующая патология: заболевания органов ЖКТ, опорно-двигательного аппарата, хроническая болезнь почек, беременность, ВИЧ-инфекция, онкогематологические и лимфопролиферативные заболевания, кишечная и клостридиальная инфекции.

Пациенты были разделены на две группы в зависимости от противовирусной терапии: первая группа ($n = 10$) получали фавипиравир, вторая ($n = 10$) – триазавирин, контрольная группа ($n = 10$) – здоровые лица.

При поступлении пациентов в стационар был проведен комплекс лабораторно-диагностических мероприятий, включающий сбор анамнеза, физикальное обследование, исследование носоглоточной слизи методом полимеразной цепной реакции, пульсоксиметрия с измерением SpO₂ для выявления дыхательной недостаточности и оценки выраженности гипоксемии, электрокардиография в стандартных отведениях, общий анализ крови с определением уровня эритроцитов, гемоглобина, гематокрита, лейкоцитов, тромбоцитов, лейкоцитарной формулы. Критериями оценки эффективности проводимой терапии являлись результаты клинических наблюдений и оценка показателей специфического и неспецифического иммунитета.

Базисная терапия COVID-19 включала назначение противовирусной, иммуносупрессивной, гормональной, антикоагулянтной терапии.

Статистическая обработка полученных данных проводилась на персональном компьютере при помощи пакета прикладных программ «AtteStat», версия 12.5, описание количественных признаков проводилось с использованием параметрических и непараметрических методов. Для проверки наличия нормального распределения использовался тест Шапиро – Уилка. Сравнение независимых групп по количественным признакам с нормальным распределением значений проводилось с использованием классического или модифицированного критерия Стьюдента. При сравнении независимых групп с ненормальным распределением значений одного или двух количественных признаков

использовался непараметрический метод с помощью U-критерия Манна – Уитни. Сравнение групп по качественным признакам проводилось с использованием критерия хи-квадрат Пирсона. Критический уровень значимости p был принят равным 0,05. Результаты представлены в виде среднего арифметического значения M и ошибки среднего значения m .

РЕЗУЛЬТАТЫ

В нашем исследовании в первой группе пациентов с фавипиравиром преобладали лица женского пола 80%; во второй группе пациентов с триазавирином женщины и мужчины составили по 50%; а в группе здоровых лиц преобладали женщины - 90%. Средний возраст составил в первой группе с фавипиравиром $52,8 \pm 9,4$; во второй группе с триазавирином - $51,8 \pm 4,6$; в третьей группе у здоровых лиц - $41,9 \pm 6,5$. Среди наблюдаемых пациентов группы были сопоставимы по коморбидному фону: на первом месте преобладали пациенты с артериальной гипертензией (АГ) – 80 %, на втором – пациенты с ожирением 45 %, на третьем – с сахарным диабетом – 20 % и меньшую группу составили пациенты с ишемической болезнью сердца (ИБС) – 10 %, ($p < 0,05$).

Из всех клинических проявлений в нашем исследовании мы получили статистическую значимость по уменьшению одышки и улучшению функции дыхания как в 1 -ой группе, так и во 2-ой группе пациентов ($p < 0,05$), что подтверждает эффективность, как фавипиравира, так и триазавирина. Таким образом на фоне применения триазавирина симптомы дыхательной недостаточности сократились в 1,8 раза. Длительность остальных клинических проявлений достоверно не отличалась (Таблица 1).

Таблица 1

Клинические симптомы данные после лечения в двух группах

Показатели	1 группа, n=10	2 группа, n=10	1--2
	M+m	M+m	
Степень тяжести	$1,9 \pm 0,2$	$1,4 \pm 0,2$	$p > 0,05$
Интоксикация	$4,6 \pm 0,3$	$4,7 \pm 0,2$	$p > 0,05$
Лихорадка	$11,0 \pm 1,6$	$8,3 \pm 0,5$	$p > 0,05$
Одышка	$12,4 \pm 2,3$	$6,6 \pm 0,9$	$p < 0,05^*$
Дыхательная недостаточность	$9,4 \pm 0,5$	$4,2 \pm 0,3$	$p > 0,05$
Кашель	$11,1 \pm 0,7$	$4,4 \pm 0,3$	$p > 0,05$
Диарея	$8,2 \pm 0,9$	$4,3 \pm 0,4$	$p > 0,05$
Абдоминальный синдром	$5,4 \pm 0,6$	$3,2 \pm 0,4$	$p > 0,05$

Таблица 2

Результаты общего клинического анализа крови с лейкоцитарной формулой группы (фавипиравир) до и после лечения

Показатели	до лечения	после лечения	p
	M+m	M+m	
лейкоциты	$11,1 \pm 0,9$	$10,0 \pm 1,1$	$p > 0,05$
лимфоциты%	$14,3 \pm 1,8$	$26,6 \pm 3,4$	$p < 0,05^*$
нейтрофилы %	$80,0 \pm 1,9$	$64,1 \pm 3,5$	$p < 0,05^*$
базофилы %	$0,2 \pm 0,0$	$0,4 \pm 0,1$	$p > 0,05$

После лечения фавипиравиром произошло увеличение лимфоцитов в 1,9 раза и уменьшение нейтрофилов в 1,3 раза, что подтверждает иммуномодулирующий эффект препарата фавипиравир.

Результаты общего клинического анализа крови с лейкоцитарной формулой 2 группы
(триазавирин) до и после лечения

Показатели	до лечения	после лечения	p
	M+m	M+m	
лейкоциты	8,7 ± 1,0	9,8 ± 1,1	p>0,05
лимфоциты%	19,0 ± 3,2	26,6 ± 3,4	p>0,05
нейтрофилы %	63,7 ± 7,9	61,6 ± 3,9	p>0,05
эозинофилы %	3,2±1,6	5,0 ± 1,9	p<0,05*
базофилы абс.	0,0 ± 0,0	0,1 ± 0,0	P <0,05*

При сравнении лабораторных данных выявлено, что на фоне применения триазавирина наблюдалось увеличение гранулоцитов: базофилов и эозинофилов, последние повысились в 1,5 раза, что подтверждает активацию фагоцитоза и врожденного иммунитета, которые выступают первой линией защиты для элиминации возбудителя.

ОБСУЖДЕНИЕ

В нашем исследовании преобладали женщины, которые были сопоставимы по возрасту: в первой группе 50% мужчин и 50% женщин, во второй группе- 80% женщин и 20% мужчин, в группе контроля – 10% мужчин и 90% женщин, средний возраст пациентов первой группы составил 52,8± 9,4 лет, второй-51,8± 4,6 лет, контроля- 41,9 ± 6,5 лет. Группы были сопоставимы по коморбидному фону. Для унифицированной оценки сопутствующей патологии был использован индекс коморбидности Charlson. Группы пациентов были сопоставимы по данному показателю, который составил в двух группах в среднем 1 и 2 балла: в первой группе – 70,0% (против 66,6% второй группы, p>0,05). В первой и второй группе наблюдалось уменьшение продолжительности одышки (p <0,05), во второй группе с триазавирином симптомы дыхательной недостаточности сократились в 1,8 раза (p<0,05). На фоне лечения фавипиравиром наблюдалось увеличение лимфоцитов в 1,9 раза и уменьшение нейтрофилов в 1,3 раза, p <0,05. На фоне применения триазавирина наблюдалось увеличение гранулоцитарных лейкоцитов: базофилов и эозинофилов, последние увеличились в 1,5 раза (p<0,05).

Противовирусный препарат триазавирин – представитель нуклеозидных противовирусных веществ, эффективный в отношении широкого ряда инфекций вирусной этиологии. Результаты метаанализа и рандомизированных контролируемых исследований по клинической эффективности препарата триазавирин при лечении пациентов с ОРВИ подтвердили достоверные ассоциации между применением препарата триазавирин и шансом наступления стойкого улучшения клинических симптомов на 5-е сутки терапии (два исследования, n=435; суммарная оценка подгрупп триазавирина над Плацебо OR [95% ДИ]=1,76 [1,492,09] (Z=6,5;p<0,00001)). Умифеновир (аналог триазавирина) обладает интерферон индуцирующей активностью, стимулирует гуморальные и клеточные реакции иммунитета, фагоцитарную функцию макрофагов, повышает устойчивость организма к вирусным инфекциям. Стимулирующее действие препарата на фагоцитарное звено иммунитета обеспечивает повышение устойчивости к некоторым бактериальным инфекциям и усиливает химиотерапевтический эффект антибактериальных средств [6].

В 2021 году проведенный метаанализ рандомизированных контролируемых клинических исследований (РКИ) эффективности препарата триазавирин в этиотропной терапии острой респираторной вирусной инфекции показал, что применение препарата триазавирина статистически достоверно влияет на выраженность клинических симптомов у пациентов с ОРВИ. Проведенные исследования демонстрируют, что применение препарата триазавирин эффективно как на начальных, так и на поздних стадиях заболевания, в связи с чем препарат может быть использован при стартовой терапии взрослых больных с респираторными заболеваниями вирусной этиологии [2]. В двух двойных слепых РКИ фавипиравир не влиял на исходы у не госпитализированных пациентов [3]. Что касается госпитализированных пациентов, в не-РКИ сообщалось, что фавипиравир превосходит

лопинавир/ритонавир в отношении клиренса вируса и визуализации органов грудной клетки ($p < 0,01$) [4]. По данным РКИ, фавипиравир также может сократить продолжительность возникновения лихорадки и кашля по сравнению с умифеновиром ($p < 0,01$). По данным перекрестного исследования, в группе фавипиравира уровень смертности был значительно ниже по сравнению с группой ремдесивира ($p < 0,01$) [5].

ВЫВОДЫ

Как известно, основной принцип назначения любых противовирусных препаратов – это ранние сроки начала лечения при появлении первых клинических симптомов заболевания. Большинство клинических рекомендаций, касающихся терапии этой инфекции, предлагают список лекарств с соответствующими фармакологическими эффектами и терапевтической направленностью, которые потенциально могут быть эффективны и в лечении пациентов с COVID-19.

1. На фоне лечения триазавирином отмечалось улучшение клинической картины в виде уменьшения одышки ($p < 0,05$) и сокращения симптомов дыхательной недостаточности в 1,8 раза ($p < 0,05$), что подтверждает эффективность препарата.

2. На фоне лечения триазавирином наблюдалось увеличение гранулоцитарных лейкоцитов в 1,5 раза ($p < 0,05$), что подтверждает активацию врожденного иммунитета при применении данного препарата.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Blanco-Melo, D. et al. Imbalanced host response to SARS-CoV-2 drives development of COVID-19 //Cell. – 2020. – Vol. 181, No 5. – P. 1036-1045.
2. Сабитов, А. У. и др. Метаанализ рандомизированных контролируемых клинических исследований эффективности препарата Риамилон в этиотропной терапии острой респираторной вирусной инфекции //Антибиотики и химиотерапия. – 2021. – Т. 66, No 5-6. – С. 48-57.
3. Lowe, D. M. et al. Favipiravir, lopinavir-ritonavir, or combination therapy (FLARE): A randomised, double-blind, 2×2 factorial placebo-controlled trial of early antiviral therapy in COVID-19 //PLoS Medicine. – 2022. – Vol. 19, No 10. – P. 1100-1120.
4. Cai, Q. et al. Experimental treatment with favipiravir for COVID-19: an open-label control study //Engineering. – 2020. – Vol. 6, No 10. – P. 1192-1198.
5. Perveen, R. A. et al. Remdesivir and favipiravir changes hepato-renal profile in COVID-19 patients: a cross sectional observation in Bangladesh //Int J Med Sci Clin Invent. – 2021. – Vol. 8, No 1. – P. 5196-5201.
6. Макарова, М. А., Белевский, А. С. Умифеновир (Арбидол) и новая коронавирусная инфекция, вызванная SARS-CoV-2: перспективы лечения COVID-19 //Астма и аллергия. – 2020. – No 1. – С. 21-26.

Сведения об авторах

М.Д. Медведева* - студент.

Ю.Б. Хаманова – д.м.н., доцент кафедры «Инфекционные болезни и фтизиатрии» ГАУЗ СО «ГКБ № 40».

Ю.Н. Москалёва – заведующая приёмным отделением инфекции, ассистент кафедры «Инфекционные болезни и фтизиатрии» ГАУЗ СО «ГКБ № 40».

Information about the authors

M. D. Medvedeva* - student.

Yu. N. Khamanova - doctor of Medical Sciences, Associate Professor of the Department «of Infectious Diseases and Phthisiology» City Clinical Hospital No. 40».

Yu.N. Moskaeva - is the head of the admissions department of the State Autonomous Institution of Social Institution «City Clinical Hospital № 40», assistant of the Department of Infectious Diseases and Phthisiology

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

mariaorlova21874@gmail.com

УДК: 616.157

КЛИНИКО-ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ГЕНЕРАЛИЗОВАННЫХ ФОРМ МЕНИНГОКОККОВОЙ ИНФЕКЦИИ У ДЕТЕЙ

Муллагалиева Ксения Рузальевна, Фрайфельд Татьяна Александровна, Сабитов Алебай Усманович, Хаманова Юлия Борисовна

Кафедра инфекционных болезней, фтизиатрии и пульмонологии

ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России

Екатеринбург, Россия

Аннотация

Введение. Генерализованная форма менингококковой инфекции (ГФМИ) сопровождается высоким риском возникновения угрожающих жизни церебральных и экстрацеребральных осложнений, стойких резидуальных