

ВОПРОСЫ ТАКТИКИ ФАРМАКОТЕРАПИИ В РАЗЛИЧНЫЕ ПЕРИОДЫ ТЕЧЕНИЯ НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ У КОМОРБИДНЫХ БОЛЬНЫХ

Анастасия Александровна Аскерова^{1✉}, Саялы Гейдар кызы Аббасова²,
Екатерина Александровна Сундукова³, Ольга Леонидовна Арямкина⁴

^{1,2,3,4}Сургутский государственный университет, Сургут, Россия

^{1,2}Сургутская окружная клиническая больница, Сургут, Россия

¹zago-anastasiya@yandex.ru[✉], <https://orcid.org/0009-0006-0751-4858>

²abbasova_sg@edu.surgu.ru, <https://orcid.org/0009-0009-8150-2160>

³dr.sundukova@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0003-1580-5162>

⁴arjam56@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0149-6103>

Аннотация. В целях оценки прописанных схем этиотропной и патогенетической терапии коронавирусной инфекции (COVID-19) с учетом категорий коморбидных больных проанализированы источники литературы, включая все версии временных методических рекомендаций по профилактике, диагностике и лечению COVID-19 и консенсусные протоколы по проблеме лечения в ее острую фазу. Проведен поиск литературы в базах данных eLibrary, PubMed, КиберЛенинка, Google Академия, глубина поиска – 10 лет. Анализ меняющихся схем терапии в свете получаемых данных об их эффективности и возможных побочных эффектах с учетом лечения коморбидных больных позволил оценить положительные и отрицательные моменты фармакотерапии, приводящие к смене схем лечения.

Ключевые слова: новая коронавирусная инфекция, COVID-19, коморбидность, фармакотерапия

Благодарности: БУ ХМАО-Югры «Сургутская окружная клиническая больница», кафедре внутренних болезней Медицинского института БУ ВО «Сургутский государственный университет».

Шифр специальности: 3.1.18. Внутренние болезни.

Для цитирования: Аскерова А. А., Аббасова С. Г., Сундукова Е. А., Арямкина О. Л. Вопросы тактики фармакотерапии в различные периоды течения новой коронавирусной инфекции у коморбидных больных // Вестник СурГУ. Медицина. 2023. Т. 16, № 4. С. 13–19. DOI 10.35266/2949-3447-2023-4-2.

Review article

PROBLEMS OF THE PHARMACOTHERAPY REGIMENS USED FOR PATIENTS WITH COMORBIDITIES AT DIFFERENT STAGES OF A NOVEL CORONAVIRUS INFECTION

Anastasiya A. Askerova^{1✉}, Sayaly G. Abbasova², Ekaterina A. Sundukova³,
Olga L. Aryamkina⁴

^{1,2,3,4}Surgut State University, Surgut, Russia

^{1,2}Surgut District Clinical Hospital, Surgut, Russia

¹zago-anastasiya@yandex.ru[✉], <https://orcid.org/0009-0006-0751-4858>

²abbasova_sg@edu.surgu.ru, <https://orcid.org/0009-0009-8150-2160>

³dr.sundukova@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0003-1580-5162>

⁴arjam56@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0149-6103>

Abstract. The study aims to assess the prescribed etiotropic and pathogenetic therapy regimen for coronavirus infection (COVID-19) taking into account the category of patients with comorbidities. Therefore, the literature including all temporary methodical guidelines on prevention, diagnosing, and treatment of COVID-19 and consensus minutes on the issue of acute COVID-19 treatment were analyzed. The literature for searched for in eLibrary, PubMed, CyberLeninka, and Google Academia databases for the last 10 years. The positive and negative effects of pharmacotherapy leading to the search for a new treatment regimen were assessed via the analysis of changing

therapy regimen in terms of the data on their effectiveness and probable collateral damage and treatment of patients with comorbidities.

Keywords: novel coronavirus infection, COVID-19, comorbidity, pharmacotherapy

Acknowledgements: the authors are grateful to the Surgut District Clinical Hospital and the Department of Internal Diseases of the Medical Institute of the Surgut State University.

Code: 3.1.18. Internal Diseases.

For citation: Askerova A. A., Abbasova S. G., Sundukova E. A., Aryamkina O. L. Problems of the pharmacotherapy regimens used for patients with comorbidities at different stages of a novel coronavirus infection. *Vestnik SurGU. Meditsina*. 2023;16(4):13–19. DOI 10.35266/2949-3447-2023-4-2.

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность выбранного направления исследования определяется несколькими факторами. В первую очередь, это пандемия новой коронавирусной инфекции, объявленная Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) 11.02.2020 и завершившаяся 05.05.2023 – за 3 года 1 месяц и 11 дней [1–18]. Вторая проблема – это коморбидная патология, определяющая неблагоприятное течение и исходы COVID-19 и требующая особых условий ведения и лечения больных [19, 20]. Коморбидная патология, особенно метаболически ассоциированная – ожирение, сахарный диабет 2-го типа (СД 2), артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца, неалкогольная жировая болезнь печени (НЖБП), способствовала развитию среднетяжелых, тяжелых и крайне тяжелых форм COVID-19, приводящих к госпитализации в противокоронавирусные госпитали страны, в отделения реанимации и интенсивной терапии и к гибели пациентов [21–24]. На фоне увеличения продолжительности жизни людей во всем мире бремя числа сопутствующих заболеваний прогрессивно увеличивается. В России COVID-19 верифицирована у 22 889 242 человек, и только в острую фазу скончались 398 630 (1,75%) заразившихся [25]. Постарение населения страны, рост коморбидной патологии, повсеместный рост до эпидемий и пандемий ожирения, СД 2, сердечно-сосудистых заболеваний, лидирующих среди причин смертности, НЖБП, в связи с чем отмечается полипрагмазия в лечении больных, требовали смены парадигмы фармакотерапии COVID-19 [22].

Цель – изучить литературу и нормативные документы с прописанными схемами терапии COVID-19 с учетом категорий коморбидных больных для оценки их эффективности и возможных побочных эффектов применяемого лечения.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Работа проводится по плану НИР кафедры внутренних болезней Медицинского института БУ ВО ХМАО-Югры «Сургутский государственный университет» «Предикторы генеза развития, течения и исходов хронических и коморбидно протекающих соматических заболеваний» (№ АААА-А19-119062490051-6). За 2019–2023 гг. изучены с глубиной поиска 10 лет клинические рекомендации, протоколы, консенсусы, отечественные и иностранные источники литературы в базах данных КиберЛенинка, eLibrary, PubMed, Google Академия.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

По завершении пандемии новой коронавирусной инфекции (COVID-19) в мае 2023 г. этот диагноз подтвержден с марта 2020 г. во всем мире у 688 464 953 че-

ловек, из них 6 875 475 (1%) скончались [1, 26]. На бюджеты всех стран это оказало крайне негативное влияние. Изменчивость вируса, распространяющегося «фазово» или «волнами» по всей стране, и не всегда эффективные новые схемы лечения и ведения пациентов требовали оперативного решения об изменении подходов к ведению и фармакотерапии больных, особенно на стационарном этапе [27–29].

Коронавирусная инфекция, впервые возникшая на рубеже 2019–2020 гг. в Китае (Ухань), молниеносно распространилась по всем странам, что позволило ВОЗ отнести ее к первой мировой пандемии XXI в., объявленной ВОЗ 11.02.2020, а в России – 19.03.2020 (приказ МЗ РФ № 198н) [30, 31]. Этиология заболевания, связанная с коронавирусом SARS-CoV-2 (Severe Acute Respiratory Syndrome-related CoronaVirus 2), привела к росту исследований по всему спектру проблем, связанных с этой инфекцией [16]. Эпидемия в нашей стране началась в Южном, затем в Центральном и Дальневосточном, далее с интервалом в неделю – в Сибирском, Приволжском и Уральском, а через 3 недели (в июне) – в Северо-Западном и Северо-Кавказском федеральных округах, как правило, после контактов с людьми, возвращающимися из зарубежных поездок, а затем молниеносно распространилась повсеместно [32–34]. В организации медицинской помощи потребовалось создание специальных лечебных учреждений – противокоронавирусных госпиталей, так как для значительной части больных требовалось оказание специализированной госпитальной помощи и проведения лечения в стационарных или реанимационных условиях. Более тяжело заболевание протекало среди старших возрастных групп, а также у коморбидных пациентов [22, 33, 34].

Динамика заболеваемости COVID-19 отличается неравномерностью, с периодами подъема и снижения, различным соотношением легких, тяжелых и бессимптомных форм [10]. За весь период наблюдения было выделено несколько вариантов SARS-CoV-2, наибольшее беспокойство из которых вызвали SARS-CoV-2 из города Ухань – штаммы «альфа», «дельта» и «омикрон», зарегистрированы несколько подъемов заболеваемости COVID-19 [28]. По данным Роспотребнадзора, первый случай заболевания «уханьским» штаммом в РФ был зарегистрирован 01.03.2020, а первый случай заболевания штаммом «альфа» – в конце декабря 2020 г. Со слов главного санитарного врача РФ, данные штаммы доминировали на территории страны до середины июня 2021 г., а затем им на смену пришел вариант «дельта». Первые случаи заражения штаммом «омикрон» были зарегистрированы 06.12.2021. По данным Роспотребнадзора, штамм «омикрон» начал преобладать в России с февраля 2022 г.

Выделено несколько периодов заболеваемости COVID-19 в стране – от 7 до 5 «волн» ее распространения, требующих все большего развертывания противоковидных коек. В ХМАО-Югре за весь период было 5 «волн» с резкими подъемами заболеваемости и госпитализаций больных с диагнозом согласно МКБ 10-го пересмотра как U07.1 и U07.2 – с лабораторным подтверждением полимеразной цепной реакции (ПЦР) и по клинико-эпидемиологическому анализу соответственно [2–18].

Для анализа эффективности меняющихся схем этиотропной и патогенетической терапии проведена оценка их применения согласно версиям временных методических рекомендаций «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)» (Рекомендации) с учетом распространения штаммов SARS-CoV-2 «дельта» в 2021 г. и «омикрон» – в 2022 г.: в 2020 г. по «волнам» распространения COVID-19 в 2020–2021 гг. – версии 1–7; с октября 2020 г. по февраль 2021 г. – версии 8–10; с июня 2021 г. по сентябрь 2021 г. – версия 11; по декабрь 2021 г. – версии 11–13.1; с января 2022 г. по май 2023 г. – версии 14–17 [2–18].

Лечение больных с COVID-19 базировалось прежде всего на этиотропной (противовирусной), патогенетической и антитромботической видах терапии. Препараты именно этих групп претерпели изменения, менялось отношение к ним с появлением новых данных и усовершенствовались схемы рациональной терапии. Антибактериальная и симптоматическая терапия не претерпела существенных изменений.

В начале развития пандемии основной задачей было замедление репликации вируса в клетках с целью остановить вирусемию и, как следствие, предотвратить развитие пневмонии [2–11]. В версиях 1–3 Рекомендаций препаратами для этиотропной терапии SARS-CoV-2 стали комбинации рибавирина и лопинавира/ритонавира, с ограниченным успехом замедлявшие репликацию вируса иммунодефицита человека (ВИЧ) [2–4]. Данных об эффективности этих препаратов в отношении коронавируса не было, и это была скорее терапия «отчаяния» наиболее сильными противовирусными препаратами. Впоследствии клинические исследования не подтвердили эффективность ни в одной из групп пациентов с разной выраженностью симптомов комбинации лопинавира/ритонавира [35], и только к сентябрю 2020 г. препарат был исключен из версии 8 Рекомендаций.

В конце марта 2020 г. получили разрешение для лечения коронавирусной инфекции гидроксихлорохин и хлорохин, и данные препараты были включены в версию 4 Рекомендаций. Противомаларийные препараты были одними из первых лекарственных препаратов для лечения COVID-19 практически во всем мире. Основными показаниями к назначению гидроксихлорохина, мефлохина и хлорохина в России, как и во всем мире, являются малярия и другие протозойные инфекции. Гидроксихлорохин за счет своего противовоспалительного и иммуносупрессивного эффекта нашел свое применение в ревматологии в лечении артритов и красной волчанки. Механизм действия антималярийных препаратов против некоторых вирусных инфекций изучен не до конца, по данным опубликованных исследований отмечается несколько вариантов его воздействия на COVID-19, которые препятствуют проникновению вируса в клетку и его

репликации. Также в версию 4 Рекомендаций с целью потенцирования действия противовирусного эффекта гидроксихлорохина был включен антибактериальный препарат группы макролидов – азитромицин. Но вскоре были получены неутешительные данные по безопасности и эффективности комбинации антималярийных препаратов с азитромицином, отмечалось клинически значимое удлинение интервала QT, что часто приводило к развитию лекарственно-индуцированной желудочковой тахикардии типа «пируэт». В версии 10 Рекомендаций азитромицин исключен из схем этиотропной терапии и в дальнейшем применялся только в качестве антибактериального препарата при наличии признаков бактериальной инфекции. А спустя год от начала применения, в мае 2021 г., в версии 11 Рекомендаций исключены все противомаларийные препараты [12].

В апреле 2020 г. в версии 6 Рекомендаций добавлен для терапии легкой степени тяжести умифеновир. Препарат обладает широким спектром действия, который блокирует проникновение вирусов в «клетки хозяина». Первоначально противовирусный препарат разрабатывался для профилактики и лечения гриппа [36]. В метаанализе, посвященном оценке эффективности и безопасности применения умифеновира при COVID-19, было показано, что препарат связан с более высокой частотой регистрации отрицательных результатов ПЦР на 14-й день заболевания по сравнению с контрольной группой. Но при этом не отмечалось связи со снижением риска прогрессирования COVID-19, клиническим положительным ответом и сокращением продолжительности нахождения в стационаре, и в сентябре 2021 г. умифеновир исключен из версии 12 Рекомендаций.

На смену вышеперечисленным препаратам противовирусной направленности в отношении COVID-19 пришли фавипиравир, ремдесевир, молнупиравир, которые и применяются по настоящее время.

В июне 2020 г. в версии 7 Рекомендаций в терапию включен противовирусный препарат фавипиравир. Фавипиравир, синтезированный и запатентованный японскими учеными в конце 1990-х гг., являлся противовирусным препаратом широкого спектра действия для терапии тяжелых вирусных инфекций, в том числе гриппа и лихорадки Эбола [37]. Фавипиравир продемонстрировал хорошую ингибирующую активность *in vitro* в отношении SARS-CoV-2, но для достижения положительного клинического ответа на терапию необходимы высокие дозы препарата из расчета на массу тела пациента [38]. Фавипиравир в сравнении со стандартной терапией эффективнее и быстрее нормализовал клиническое состояние пациентов с коронавирусной пневмонией. По результатам ПЦР элиминация SARS-CoV-2 к 10-му дню терапии препаратом регистрировалась у 98 % пациентов. Однако на фоне приема фавипиравира отмечалась высокая частота нежелательных явлений, таких как повышение печеночных ферментов, мочевой кислоты и психиатрической симптоматики.

Одним из первых препаратов из группы ингибиторов РНК-зависимой РНК-полимеразы был ремдесевир, включен в версию 9 Рекомендаций в октябре 2020 г. Первоначально препарат назначался для лечения пациентов со среднетяжелым и тяжелым течением коронавирусной инфекции, этому также способствовала форма выпуска препарата для парентерального

введения, которая была наиболее приемлема для лечения данной категории пациентов. Ремдесивир был разработан для лечения инфекции, вызванной вирусом Эбола. Среди множества клинических исследований обращает на себя внимание независимое исследование ВОЗ Solidarity, по результатам которого не выявлено существенного эффекта ремдесивира (на показатели смертности у госпитализированных пациентов с COVID-19) [39]. Значимым побочным эффектом на фоне применения ремдесивира стало лекарственно-индуцированное поражение печени – увеличение активности аланинаминотрансферазы (АЛТ) и аспаратаминотрансферазы (АСТ), что также уменьшило интерес к данному препарату [40, 41].

Инновационным препаратом в лечении COVID-19, ранее не применявшимся в клинической практике, стал молнупиравир, который получил в период пандемии ускоренное одобрение и включен в схемы терапии в версии 15 Рекомендаций в феврале 2022 г. [16]. По результатам полученных исследований по применению молнупиравира отмечается достоверное снижение выраженности симптомов течения коронавирусной инфекции (кашель, изменение обоняния и вкусовой чувствительности) [42]. Имеющиеся данные демонстрируют преимущества молнупиравира по сравнению со стандартной терапией в отношении скорости исчезновения симптомов COVID-19 и элиминации вируса, улучшения состояния пациентов. Терапия молнупиравиром отмечается хорошим профилем безопасности и минимальными нежелательными эффектами – были зафиксированы диарея (2%), тошнота (1%), головокружение (1%) [41, 43, 44].

На момент начала пандемии не было эффективных противовирусных препаратов, но стояла задача в подавлении факторов прогрессирования инфекции. В марте-апреле 2020 г. первыми препаратами с противовоспалительной целью применялись блокаторы интерлейкин-6 (IL-6) – тоцилизумаб и сарилумаб, но следует отметить, что данные препараты назначались пациентам в критическом состоянии, чаще всего уже находящимся в отделениях реанимации и интенсивной терапии и/или на искусственной вентиляции легких. Учитывая специфику препаратов (лечение ревматоидного артрита) и стоимость, в начале пандемии отмечался дефицит блокаторов IL-6, что требовало взвешенного подхода в назначении противовоспалительной терапии. Начиная с версии 6 Рекомендаций (конец апреля 2020 г.) введено понятие упреждающей противовоспалительной терапии и был расширен перечень препаратов для подавления прогрессирования инфекции: в версии 6 рекомендованы ингибиторы янус-киназы барицитиниб, а в версии 7 (июнь 2020 г.) – и тофацитиниб для пациентов со средней тяжестью инфекции. Барицитиниб подавляет внутриклеточный сигнальный путь цитокинов и предотвращает проникновения в клетки SARS-CoV-2, а также увеличивает количество лимфоцитов у пациентов с COVID-19. Тофацитиниб является селективным ингибитором янус-киназы, блокирует пути внутриклеточной трансдукции. В результате действия тофацитиниба клеточный ответ не запускается и продукция цитокинов косвенно подавляется, следовательно, снижается прогрессирующее воспалительное повреждение легких у пациентов с COVID-19 [45]. На фоне терапии ингибитором янус-киназы наблюдались следующие нежелательные явления: повышение печеночных фер-

ментов (4,2%), диарея (3–5%), тошнота (4%), в ряде случаев лимфопения (2,8%) [41].

В июне 2020 г. в версии 7 Рекомендаций выделен цитокиновый шторм как отдельный вид течения ковидной инфекции и добавлен для упреждающей терапии при среднетяжелом течении препарат олукизумаб, а в сентябре 2020 г. (версия 8) – левилимаб [8, 9]. Тоцилизумаб, сарилумаб и левилимаб являются моноклональными антителами, которые ингибируют рецепторы IL-6. При лечении COVID-19 блокаторы IL-6 применялись у пациентов со среднетяжелым и тяжелым течением: с острым респираторным дистресс-синдромом, цитокиновым штормом. Олукизумаб – гуманизированное моноклональное антитело изотипа иммуноглобулина G4/каппа, разработан в качестве антагониста IL-6. В дальнейшем (сентябрь 2021 г. – версия 12 Рекомендаций) левилимаб и олукизамаб применялись также и при легком течении коронавирусной инфекции у больных при наличии риска прогрессирования инфекции и развития дыхательной недостаточности. По данным результатов клинических исследований, самой распространенной нежелательной реакцией при фармакотерапии ингибиторами интерлейкинов была гепатотоксичность, которая в виде повышения активности печеночных трансаминаз в среднем варьировала от 3,7 до 35,8%, реже отмечалась нейтропения – 3–13% [41].

Изначально глюкокортикостероидной терапии не уделялось должного внимания и гормоны были введены в версию 7 Рекомендаций только в июне 2020 г. Основной точкой приложения для гормональной терапии стал цитокиновый шторм. Также глюкокортикостероиды на практике становились альтернативой при наличии противопоказаний к назначению ингибиторов IL-6. Поначалу гормоны назначались только у критически тяжелых пациентов, при этом не учитывались начальные этапы развития воспаления, когда своевременная блокада воспаления могла препятствовать развитию цитокинового шторма. Давно известные свойства кортикостероидов – противовоспалительное и иммуносупрессивное, нашло успешное применение в фармакотерапии COVID-19. Среди нежелательных реакций при гормональной терапии регистрировалась гипергликемия (26,5–32,3%) [41], этот побочный эффект был наиболее значимым у коморбидных пациентов, требующим коррекции сопутствующей терапии.

Сравнительно отсроченное понимание необходимости применения наблюдалось и в отношении антитромботических препаратов. По результатам аутопсий отмечалась высокая частота тромбозов, а также обращало на себя внимание быстрое прогрессирование болезни за счет коагулопатии и повышенного тромбообразования [21]. В версии 5 Рекомендаций (апрель 2020 г.) отмечается, что тяжелое течение коронавирусной инфекции сопровождается высоким риском синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови и венозной тромбоэмболии, и в качестве патогенетической терапии рекомендуется применять антикоагулянты [6]. Реальное применение антикоагулянтов и включение их в схемы терапии отмечалось с октября 2020 г. в версии 9 Рекомендаций, где говорится о необходимости применения всем госпитализированным пациентам как минимум в профилактических дозах нефракционированного или низкомолекулярных гепаринов [10, 40]. Наиболее частыми побочными эффектами на фоне применения

антикоагулянтов наблюдались кровотечения, преимущественно у пациентов с заболеванием желудочно-кишечного тракта в анамнезе.

В рамках патогенетической терапии следует отметить необходимость обеспечивать достаточное поступление жидкости в организм пациента с COVID-19. С целью профилактики отека легких пациентам следует ограничить объем вводимой жидкости, соблюдать нулевой или отрицательный гидробаланс. Пациентам в тяжелом состоянии при невозможности пероральной регидратации проводилась инфузионная терапия. Объем инфузионной терапии должен составлять 10–15 мл/кг/сут.

Симптоматическая терапия включает в себя в первую очередь купирование лихорадки, и препаратом выбора является парацетамол. В версии 9 Рекомендаций нестероидные противовоспалительные препараты включены в фиксированную схему фармакотерапии [10].

В версии 11 Рекомендаций уделено больше внимания и прописана сопутствующая терапия у особых групп пациентов: с артериальной гипертензией, сахарным диабетом, бронхиальной астмой, онкологическими заболеваниями и т. д. [12].

За весь период фармакотерапии коронавирусной инфекции достаточно неоднозначное отношение

было к антибактериальным препаратам. Если в начале пандемии был указан в схемах лечения антибактериальный препарат азитромицин (больше с целью противовоспалительного эффекта), то в дальнейшем назначение антибактериальных препаратов происходило по строгим показаниям и убедительным данным о наличии бактериальной инфекции.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Завершая анализ источников литературы, следует отметить, что применение противовирусной терапии с первых дней болезни в комбинации с упреждающей терапией и антикоагулянтами дает наиболее высокие шансы успешной фармакотерапии и сокращение сроков пребывания в стационаре. Отмечается, что по мере накопления информации о результатах клинических исследований лекарственных препаратов, назначаемых в качестве этиотропной и патогенетической терапии COVID-19, происходило совершенствование методических рекомендаций в Российской Федерации и во всем мире.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. From emergency response to long-term COVID-19 disease management: Sustaining gains made during the COVID-19 pandemic. Geneva: WHO; 2023. 14 p.
2. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (2019-nCoV) : временные методические рекомендации. Версия 1 (29.01.2020). URL: <https://tinyurl.com/5zd6cu8j> (дата обращения: 25.05.2023).
3. Медицинская реабилитация при новой коронавирусной инфекции (COVID-19) : временные методические рекомендации. Версия 2 (31.07.2020). URL: <https://tinyurl.com/3ykryjjs> (дата обращения: 25.05.2023).
4. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19) : временные методические рекомендации. Версия 3 (03.03.2020). URL: <https://tinyurl.com/3ytmh33z> (дата обращения: 25.05.2023).
5. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19) : временные методические рекомендации. Версия 4 (27.03.2020). URL: <https://tinyurl.com/mue6h1yb> (дата обращения: 25.05.2023).
6. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19) : временные методические рекомендации. Версия 5 (08.04.2020). URL: <https://tinyurl.com/vfuzbtsc> (дата обращения: 25.05.2023).
7. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19) : временные методические рекомендации. Версия 6 (28.04.2020). URL: <https://tinyurl.com/4n5c8tss> (дата обращения: 25.05.2023).
8. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19) : временные методические рекомендации. Версия 7 (03.06.2020). URL: <https://nasci.ru/?id=12809&download=1> (дата обращения: 25.05.2023).
9. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19) : временные методические рекомендации. Версия 8 (03.09.2020). URL: <https://tinyurl.com/wxddx9d7> (дата обращения: 25.05.2023).
10. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19) : временные методические рекомендации. Версия 9 (26.10.2020). URL: <https://tinyurl.com/vyu29zex> (дата обращения: 25.05.2023).

REFERENCES

1. From emergency response to long-term COVID-19 disease management: Sustaining gains made during the COVID-19 pandemic. Geneva: WHO; 2023. 14 p.
2. Prevention, diagnosis and treatment of novel coronavirus infection (2019-nCoV). Temporary guidelines. Version 1 (29.01.2020). URL: <https://tinyurl.com/5zd6cu8j> (accessed: 25.05.2023). (In Russian).
3. Medical rehabilitation for novel coronavirus infection (COVID-19). Temporary guidelines. Version 2 (31.07.2020). URL: <https://tinyurl.com/3ykryjjs> (accessed: 25.05.2023). (In Russian).
4. Prevention, diagnosis and treatment of novel coronavirus infection (COVID-19). Temporary guidelines. Version 3 (03.03.2020). URL: <https://tinyurl.com/3ytmh33z> (accessed: 25.05.2023). (In Russian).
5. Prevention, diagnosis and treatment of novel coronavirus infection (COVID-19). Temporary guidelines. Version 4 (27.03.2020). URL: <https://tinyurl.com/mue6h1yb> (accessed: 25.05.2023). (In Russian).
6. Prevention, diagnosis and treatment of novel coronavirus infection (COVID-19). Temporary guidelines. Version 5 (08.04.2020). URL: <https://tinyurl.com/vfuzbtsc> (accessed: 25.05.2023). (In Russian).
7. Prevention, diagnosis and treatment of novel coronavirus infection (COVID-19). Temporary guidelines. Version 6 (28.04.2020). URL: <https://tinyurl.com/4n5c8tss> (accessed: 25.05.2023). (In Russian).
8. Prevention, diagnosis and treatment of novel coronavirus infection (COVID-19). Temporary guidelines. Version 7 (03.06.2020). URL: <https://nasci.ru/?id=12809&download=1> (accessed: 25.05.2023). (In Russian).
9. Prevention, diagnosis and treatment of novel coronavirus infection (COVID-19). Temporary guidelines. Version 8 (03.09.2020). URL: <https://tinyurl.com/wxddx9d7> (accessed: 25.05.2023). (In Russian).
10. Prevention, diagnosis and treatment of novel coronavirus infection (COVID-19). Temporary guidelines. Version 9 (26.10.2020). URL: <https://tinyurl.com/vyu29zex> (accessed: 25.05.2023). (In Russian).

11. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19) : временные методические рекомендации. Версия 10 (08.02.2021). URL: <https://tinyurl.com/39xvnj72> (дата обращения: 25.05.2023).
12. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19) : временные методические рекомендации. Версия 11 (07.05.2021). URL: <https://tinyurl.com/6spraf42> (дата обращения: 25.05.2023).
13. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19) : временные методические рекомендации. Версия 12 (21.09.2021). URL: <https://tinyurl.com/4e5s6ruc> (дата обращения: 25.05.2023).
14. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19) : временные методические рекомендации. Версия 13 (14.10.2021). URL: <https://tinyurl.com/26d6cyна> (дата обращения: 25.05.2023).
15. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19) : временные методические рекомендации. Версия 14 (27.12.2021). URL: <https://tinyurl.com/3rwhrhy6> (дата обращения: 25.05.2023).
16. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19) : временные методические рекомендации. Версия 15 (22.02.2022). URL: <https://tinyurl.com/4bdpu3tb> (дата обращения: 25.05.2023).
17. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19) : временные методические рекомендации. Версия 16 (18.08.2022). URL: <https://tinyurl.com/tex2ra9h> (дата обращения: 25.05.2023).
18. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19) : временные методические рекомендации. Версия 17 (14.12.2022). URL: <https://tinyurl.com/6zр875ph> (дата обращения: 25.05.2023).
19. Оганов Р.Г., Симаненков В.И., Бакулин И.Г. и др. Коморбидная патология в клинической практике. Алгоритмы диагностики и лечения // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2019. Т. 18, № 1. С. 5–66.
20. Гриневиц В.Б., Губонина И.В., Дошицин В.Л. и др. Особенности ведения коморбидных пациентов в период пандемии новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Национальный Консенсус 2020 // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2020. Т. 19, № 4. С. 2630.
21. Зайратьянц О.В., Самсонова М.В., Черныяев А.Л. и др. Патологическая анатомия COVID-19: опыт 2000 аутопсий // Судебная медицина. 2020. Т. 6, № 4. С. 10–23. DOI 10.19048/fm340.
22. Арутюнов Г.П., Тарловская Е.И., Арутюнов А.Г. и др. Клинические особенности постковидного периода. Результаты международного регистра «Анализ динамики коморбидных заболеваний у пациентов, перенесших инфицирование SARS-CoV-2 (АКТИВ SARS-CoV-2)». Предварительные данные (6 месяцев наблюдения) // Российский кардиологический журнал. 2021. Т. 26, № 10. С. 4708.
23. Данилова И.А. Заболеваемость и смертность от COVID-19. Проблема сопоставимости данных // Демографическое обозрение. 2020. Т. 7, № 1. С. 6–26.
24. Молочков А.В., Каратеев Д.Е., Огнева Е.Ю. и др. Коморбидные заболевания и прогнозирование исхода COVID-19: результаты наблюдения 13 585 больных, находившихся на стационарном лечении в больницах Московской области // Альманах клинической медицины. 2020. Т. 48, № 51. С. 1–10. DOI 10.18786/2072-0505-2020-48-040.
25. Стопкоронавирус. URL: <https://xn--80aesfpebagmfbcl0a.xn--p1ai/information> (дата обращения: 25.05.2023).
26. Коронавирус в Мире. URL: <https://horosho-tam.ru/mir/coronavirus> (дата обращения: 25.05.2023).
27. Акимкин В.Г., Кузин С.Н., Семенов Т.А. и др. Закономерности эпидемического распространения SARS-CoV-2 в условиях мегаполиса // Вопросы вирусологии. 2020. Т. 65, № 4. С. 203–211.
28. Брико Н.И., Коршунов В.А., Краснова С.В. и др. Клинико-эпидемиологические особенности пациентов, госпитализированных с COVID-19 в различные периоды пандемии в Москве // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. 2022. Т. 99, № 3. С. 287–299.
29. Кудрявцева И.В. Организационно-методическое обеспечение противодействия пандемии COVID-19 в Ханты-Мансийском автономном округе – Югре // Эпидемия COVID-19 в Ханты-Мансийском автономном округе – Югре : сб. ст. Ханты-Мансийск, 2022. С. 15–19.
30. Закиров Д.Р., Арямкина О.Л. Поражения нервной системы на разных стадиях течения COVID-19 у коморбидных больных // Вестник СурГУ. Медицина. 2022. № 1. С. 58–66. DOI 10.34822/2304-9448-2022-1-58-66.
11. Prevention, diagnosis and treatment of novel coronavirus infection (COVID-19). Temporary guidelines. Version 10 (08.02.2021). URL: <https://tinyurl.com/39xvnj72> (accessed: 25.05.2023). (In Russian).
12. Prevention, diagnosis and treatment of novel coronavirus infection (COVID-19). Temporary guidelines. Version 11 (07.05.2021). URL: <https://tinyurl.com/6spraf42> (accessed: 25.05.2023). (In Russian).
13. Prevention, diagnosis and treatment of novel coronavirus infection (COVID-19). Temporary guidelines. Version 12 (21.09.2021). URL: <https://tinyurl.com/4e5s6ruc> (accessed: 25.05.2023). (In Russian).
14. Prevention, diagnosis and treatment of novel coronavirus infection (COVID-19). Temporary guidelines. Version 13 (14.10.2021). URL: <https://tinyurl.com/26d6cyна> (accessed: 25.05.2023). (In Russian).
15. Prevention, diagnosis and treatment of novel coronavirus infection (COVID-19). Temporary guidelines. Version 14 (27.12.2021). URL: <https://tinyurl.com/3rwhrhy6> (accessed: 25.05.2023). (In Russian).
16. Prevention, diagnosis and treatment of novel coronavirus infection (COVID-19). Temporary guidelines. Version 15 (22.02.2022). URL: <https://tinyurl.com/4bdpu3tb> (accessed: 25.05.2023). (In Russian).
17. Prevention, diagnosis and treatment of novel coronavirus infection (COVID-19). Temporary guidelines. Version 16 (18.08.2022). URL: <https://tinyurl.com/tex2ra9h> (accessed: 25.05.2023). (In Russian).
18. Prevention, diagnosis and treatment of novel coronavirus infection (COVID-19). Temporary guidelines. Version 17 (14.12.2022). URL: <https://tinyurl.com/6zр875ph> (accessed: 25.05.2023). (In Russian).
19. Oganov R. G., Simanenkov V. I., Bakulin I. G. et al. Comorbidities in clinical practice. Algorithms for diagnostics and treatment. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2019;18(1):5–66. (In Russian).
20. Grinevich V. B., Gubonina I. V., Doshchitsin V. L. et al. Management of patients with comorbidity during novel coronavirus (COVID-19) pandemic. National Consensus Statement 2020. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2020;19(4):2630. (In Russian).
21. Zairatyants O. V., Samsonova M. V., Chernyaev A. L. et al. COVID-19 pathology: Experience of 2 000 autopsies. *Russian Journal of Forensic Medicine*. 2020;6(4):10–23. DOI 10.19048/fm340. (In Russian).
22. Arutyunov G. P., Tarlovskaya E. I., Arutyunov A. G. et al. Clinical features of post-COVID-19 period. Results of the international register "Dynamic analysis of comorbidities in SARS-CoV-2 survivors (AKTIV SARS-CoV-2)". Data from 6-month follow-up. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(10):4708. (In Russian).
23. Danilova I. A. Morbidity and mortality from COVID-19. The problem of data comparability. *Demographic Review*. 2020;7(1):6–26. (In Russian).
24. Molochkov A. V., Karateev D. E., Ogneva E. Yu. et al. Comorbidities and predicting the outcome of COVID-19: The treatment results of 13,585 patients hospitalized in the Moscow Region. *Almanac of Clinical Medicine*. 2020;48(51):1–10. DOI 10.18786/2072-0505-2020-48-040. (In Russian).
25. Stopkoronavirus. URL: <https://xn--80aesfpebagmfbcl0a.xn--p1ai/information> (accessed: 25.05.2023). (In Russian).
26. Koronavirus v Mire. URL: <https://horosho-tam.ru/mir/coronavirus> (accessed: 25.05.2023). (In Russian).
27. Akimkin V. G., Kuzin S. N., Semenenko T. A. et al. Patterns of the SARS-CoV-2 epidemic spread in a megacity. *Problems of Virology*. 2020;65(4):203–211. (In Russian).
28. Briko N. I., Korshunov V. A., Krasnova S. V. et al. Clinical and epidemiological characteristics of hospitalized patients with COVID-19 during different pandemic periods in Moscow. *Journal of Microbiology, Epidemiology and Immunobiology*. 2022;99(3):287–299. (In Russian).
29. Kudryavtseva I. V. Organizatsionno-metodicheskoe obespechenie protivodeistviya pandemii COVID-19 v Khanty-Mansiiskom avtonomnom okruge – Iugre. In: *Collection of articles "Epidemiia COVID-19 v Khanty-Mansiiskom avtonomnom okruge – Iugre"*. Khanty-Mansiisk; 2022. p. 15–19. (In Russian).
30. Zakirov D. R., Aryamkina O. L. Nervous system damage at different stages of COVID-19 infection in comorbid patients. *Vestnik SurGU. Meditsina*. 2022;(1):58–66. DOI 10.34822/2304-9448-2022-1-58-66. (In Russian).

31. Васильковская Е. Н., Кутефа Е. И., Каспарова А. Э. и др. Исходы беременности и особенности течения инфекции COVID-19 с позиций критических акушерских состояний в условиях Западной медицинской зоны Ханты-Мансийского автономного округа – Югры // Вестник СурГУ. Медицина. 2022. № 3. С. 20–31.
32. Карпова Л. С., Лизонов Д. А., Столяров К. А. и др. COVID-19 в России. Весенне-летний период пандемии 2020 года // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. 2020. Т. 19, № 6. С. 18–27.
33. Петров В. И., Рязанова А. Ю., Пономарева А. В. и др. Клинико-экономический анализ потребления генно-инженерных биологических препаратов пациентами с COVID-19 // Фармация и фармакология. 2022. Т. 10, № 2. С. 198–206. DOI 10.19163/2307-9266-2022-10-2-198-206.
34. Гришаева А. А., Понезжева Ж. Б., Чанышев М. Д. и др. Состояние цитокиновой системы у больных с тяжелой формой COVID-19 // Лечащий врач. 2021. № 6. С. 48–51.
35. No clinical benefit from use of lopinavir-ritonavir in hospitalised COVID-19 patients studied in RECOVERY. URL: <https://www.recoverytrial.net/news/no-clinical-benefit-from-use-of-lopinavir-ritonavir-in-hospitalised-covid-19-patients-studied-in-recovery> (дата обращения: 03.09.2023).
36. Blaising J., Polyak S. J., Pêcheur E. I. Arbidol as a broadspectrum antiviral: An update. *Antiviral Res.* 2014;107:84–94.
37. Матвеев А. В., Киселёв Ю. Ю., Сычев Д. А. Возможность и перспективы применения препарата фавипиравир у пациентов с COVID-19 // Качественная клиническая практика. 2020. № 54. С. 106–114. DOI 10.37489/2588-0519-2020-54-106-114.
38. Jochmans D., van Nieuwkoop S., Smits S. L. et al. Antiviral activity of favipiravir (T-705) against a broad range of paramyxoviruses in vitro and against human metapneumovirus in hamsters. *Antimicrob Agents Chemother.* 2016;60(8):4620–4629.
39. WHO Solidarity Trial Consortium. Remdesivir and three other drugs for hospitalised patients with COVID-19: Final results of the WHO Solidarity randomised trial and updated meta-analyses. *Lancet.* 2022;399(10339):1941–1953.
40. Камалов А. А., Мареев В. Ю., Орлова Я. А. Концептуальные подходы к поиску эффективного лечения новой коронавирусной инфекции на разных этапах // Вестник Российской Академии медицинских наук. 2021. Т. 76, № 1. С. 43–50.
41. Крюков А. В., Жирякова А. С., Шевчук Ю. В. и др. Безопасность фармакотерапии у пациентов с COVID-19: обзор литературы. Безопасность и риск фармакотерапии. 2022. Т. 10, № 4. С. 326–344. DOI 10.30895/2312-7821-2022-10-4-326-344.
42. Земсков Д. Н., Балькова Л. А., Радаева О. А. и др. Актуальные аспекты этиотропной терапии COVID-19 // Фармация и фармакология. 2022. Т. 10, № 5. С. 432–445. DOI 10.19163/2307-9266-2022-10-5-432-445.
43. Пшеничная Н. Ю., Омарова Х. Г., Балькова Л. А. и др. Эффективность и безопасность препарата молнупиравир у взрослых амбулаторных пациентов с COVID-19 // Альманах клинической медицины. 2023. Т. 51, № 2. С. 86–98. DOI 10.18786/2072-0505-2023-51-014.
44. Saravolatz L. D., Depcinski S., Sharma M. Molnupiravir and nirmatrelvir-ritonavir: Oral coronavirus disease 2019 antiviral drugs. *Clin Infect Dis.* 2023;76(1):165–171.
45. Guimarães P. O., Quirk D., Furtado R. H. et al. Tofacitinib in patients hospitalized with COVID-19 pneumonia. *N Engl J Med.* 2021;385(5):406–415.
31. Vasilkovskaya E. N., Kutefa E. I., Kasparova A. E. et al. Pregnancy outcomes and features of COVID-19 infection according to the critical obstetric states in conditions of Western zone of the Khanty-Mansi Autonomous Okrug – Ugra. *Vestnik SurGU. Meditsina.* 2022;(3):20–31. (In Russian).
32. Karpova L. S., Lioznov D. A., Stolyarov K. A. et al. COVID-19 in Russia. Spring-summer period of the pandemic 2020. *Epidemiology and Vaccinal Prevention.* 2020;19(6):18–27. (In Russian).
33. Petrov V. I., Ryazanova A. Yu., Ponomareva A. V. et al. Clinical and economic analysis of genetically engineered biologics consumption by patients with COVID-19. *Pharmacy & Pharmacology.* 2022;10(2):198–206. DOI 10.19163/2307-9266-2022-10-2-198-206. (In Russian).
34. Grishaeva A. A., Ponezheva Zh. B., Chanyshv M. D. et al. The state of the cytokine system in patients with severe COVID-19. *Lvrach.ru.* 2021;(6):48–51. (In Russian).
35. No clinical benefit from use of lopinavir-ritonavir in hospitalised COVID-19 patients studied in RECOVERY. URL: <https://www.recoverytrial.net/news/no-clinical-benefit-from-use-of-lopinavir-ritonavir-in-hospitalised-covid-19-patients-studied-in-recovery> (accessed: 03.09.2023).
36. Blaising J., Polyak S. J., Pêcheur E. I. Arbidol as a broadspectrum antiviral: An update. *Antiviral Res.* 2014;107:84–94.
37. Matveev A. V., Kiselev Yu. Yu., Sychev D. A. Current and future use of favipiravir in patients with COVID-19. *Good Clinical Practice.* 2020;54:106–114. DOI 10.37489/2588-0519-2020-54-106-114. (In Russian).
38. Jochmans D., van Nieuwkoop S., Smits S. L. et al. Antiviral activity of favipiravir (T-705) against a broad range of paramyxoviruses in vitro and against human metapneumovirus in hamsters. *Antimicrob Agents Chemother.* 2016;60(8):4620–4629.
39. WHO Solidarity Trial Consortium. Remdesivir and three other drugs for hospitalised patients with COVID-19: Final results of the WHO Solidarity randomised trial and updated meta-analyses. *Lancet.* 2022;399(10339):1941–1953.
40. Kamalov A. A., Mareev V. Yu., Orlova Ya. A. Conceptual approaches to finding effective treatment for a new coronavirus infection at different stages. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences.* 2021;76(1):43–50. (In Russian).
41. Kryukov A. V., Zhiryakova A. S., Shevchuk Yu. V. et al. Safety of pharmacotherapy in COVID-19 patients: A literature review. *Safety and Risk of Pharmacotherapy.* 2022;10(4):326–344. DOI 10.30895/2312-7821-2022-10-4-326-344. (In Russian).
42. Zemskov D. N., Balykova L. A., Radaeva O. A. et al. Current aspects of etiotropic COVID-19 therapy. *Pharmacy & Pharmacology.* 2022;10(5):432–445. DOI 10.19163/2307-9266-2022-10-5-432-445. (In Russian).
43. Pshenichnaya N. Yu., Omarova Kh. G., Balykova L. A. et al. Efficacy and safety of molnupiravir in adult outpatients with COVID-19. *Almanac of Clinical Medicine.* 2023;51(2):86–98. DOI 10.18786/2072-0505-2023-51-014. (In Russian).
44. Saravolatz L. D., Depcinski S., Sharma M. Molnupiravir and nirmatrelvir-ritonavir: Oral coronavirus disease 2019 antiviral drugs. *Clin Infect Dis.* 2023;76(1):165–171.
45. Guimarães P. O., Quirk D., Furtado R. H. et al. Tofacitinib in patients hospitalized with COVID-19 pneumonia. *N Engl J Med.* 2021;385(5):406–415.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ**А. А. Аскерова** – аспирант, врач-ординатор.**С. Г. Аббасова** – аспирант, врач-ординатор.**Е. А. Сундукова** – аспирант.**О. Л. Арямкина** – доктор медицинских наук, профессор.**INFORMATION ABOUT THE AUTHORS****A. A. Askerova** – Postgraduate, Medical Resident.**S. G. Abbasova** – Postgraduate, Medical Resident.**E. A. Sundukova** – Postgraduate.**O. L. Aryamkina** – Doctor of Sciences (Medicine), Professor.