

Актуальный взгляд на лечение новой коронавирусной инфекции COVID-19

И. Х. БОРУКАЕВА, З. Х. АБАЗОВА, *З. А. КАМБАЧОКОВА, А. А. КАМБАЧОКОВА, А. А. КАРДАНОВ, М. С. ДЖАБРАИЛОВА, З. И. ЧАНИЕВА, Х. Х. АХМАТОВ, М. А. АБДУРАХМАНОВ, Ш. М. БАСКАРИЕВ, Э. Б. МЕЖГИХОВА, Д. А. ШОГЕНОВА

ФГБОУ ВО «Кабардино-Балкарский государственный университет им. Х. М. Бербекова», Нальчик, Россия

Резюме

COVID-19, вызванный новым коронавирусом SARS-CoV-2, стал одной из самых серьёзных глобальных проблем здравоохранения за последние десятилетия. Лечение этого заболевания оказалось сложной задачей из-за отсутствия специфического лечения и чёткого понимания его патогенеза. Проведённый анализ литературы по лечению новой коронавирусной инфекции COVID-19 в различные периоды показал, что назначение многих препаратов было стихийным, без доказательной базы, основываясь на предположительных эффектах, что объяснялось необходимостью быстрого реагирования со стороны медицинского сообщества. Однако безопасность многих препаратов оставалась недостаточно изученной. Кроме того, при применении различных групп препаратов, от противовирусных средств до кортикостероидов, важно было учитывать взаимодействие между различными препаратами для минимизации рисков для пациентов. В статье освещены результаты ретроспективного исследования эффективности и побочных эффектов основных групп препаратов, применяемых при лечении COVID-19.

Ключевые слова: новая коронавирусная инфекция; противовирусная терапия; антибиотикотерапия; иммуномодуляторы; кортикостероид

Для цитирования: Борукаева И. Х., Абазова З. Х., Камбачокова З. А., Камбачокова А. А., Карданов А. А., Джабраилова М. С., Чаниева З. И., Ахматов Х. Х., Абдурахманов М. А., Баскариев Ш. М., Межгихова Э. Б., Шогенова Д. А. Актуальный взгляд на лечение новой коронавирусной инфекции COVID-19. *Антибиотики и химиотер.* 2025; 70 (1–2): 88–99. doi: <https://doi.org/10.37489/0235-2990-2025-70-1-2-88-99>. EDN: PSCHFE.

Current Perspective on the Treatment of the Novel Coronavirus Infection COVID-19

IRINA KH. BORUKAEVA, ZALINA KH. ABAZOVA, *ZARETA A. KAMBACHOKOVA, AMINA A. KAMBACHOKOVA, AZAMAT A. KARDANOV, MISLINA S. DJABRAILOVA, ZIMFIRA I. CHANIEVA, KHALID KH. AKHMATOV, MAGOMED A. ABDURAKHMANOV, SHAABAN M. BASKARIEV, ELANA B. MEZHNIKHOVA, DIANA A. SHOGENOVA

Kabardino-Balkarian State University named after H. M. Berbekov, Nalchik, Russia

Abstract

COVID-19, caused by the novel coronavirus SARS-CoV-2, has emerged as one of the most serious global health challenges in recent decades. The treatment of this condition has proven to be a complex task due to the lack of specific therapies and a clear understanding of its pathogenesis. A review of the literature on the treatment of COVID-19 at various stages has indicated that the prescription of many medications was often spontaneous and lacked an evidence-based foundation, relying instead on presumed effects. This approach was largely driven by the necessity for rapid response from the medical community. However, the safety of many of these medications remains inadequately studied. Furthermore, when employing various groups of medications — ranging from antiviral agents to corticosteroids — it is crucial to consider potential interactions among different drugs to minimize risks for patients. This article presents the results of a retrospective study on the efficacy and side effects of the main groups of medications used in the treatment of COVID-19.

Keywords: novel coronavirus infection; antiviral therapy; antibiotic therapy; immunomodulators; corticosteroids

For citation: Borukaeva I. Kh., Abazova Z. Kh., Kambachokova Z. A., Kambachokova A. A., Kardanov A. A., Djabrailova M. S., Chanieva Z. I., Akhmatov K. Kh., Abdurakhmanov M. A., Baskariev Sh. M., Mezghikova E. B., Shogenova D. A. Current Perspective on the Treatment of the Novel Coronavirus Infection COVID-19. *Antibiotiki i Khimioter = Antibiotics and Chemotherapy.* 2025; 70 (1–2): 88–99. doi: <https://doi.org/10.37489/0235-2990-2025-70-1-2-88-99>. EDN: PSCHFE.

*Адрес для корреспонденции:
E-mail: k.zareta.7@mail.ru



EDN: PSCHFE

*Correspondence to:
E-mail: k.zareta.7@mail.ru



COVID-19, вызванный новым коронавирусом SARS-CoV-2, стал одной из самых серьёзных глобальных проблем здравоохранения за последние десятилетия. Лечение COVID-19 представляло собой сложную задачу, так как отсутствовало этиотропное лечение и ясное понимание патогенеза данного заболевания. Существовали различные подходы к лечению, которые включали в себя как специфические противовирусные препараты, так и поддерживающую терапию. Пандемия COVID-19 поставила перед медициной новые вызовы в разработке этиотропных средств, что привело к срочному перепрофилированию существующих противомикробных и противовирусных препаратов для борьбы с новой инфекцией на основе данных экспериментальных исследований и клинических испытаний.

Кроме того, стоит учитывать разнообразие препаратов, применяемых для лечения COVID-19. От противовирусных средств до кортикостероидов — каждый из них имел свои показания и противопоказания. Применение этих препаратов вызывало ряд побочных эффектов, таких как аллергические реакции, проблемы с желудочно-кишечным трактом и изменения в работе иммунной системы. Таким образом, при подборе терапии важно было учитывать взаимодействие между различными препаратами, чтобы минимизировать риски для пациента.

Ещё одной проблемой являлась нехватка клинических испытаний. Многие из того, что мы знаем о лечении COVID-19, было основано на краткосрочных данных, собранных в условиях чрезвычайной ситуации. Это создавало неопределённость как для врачей, так и для пациентов. Например, применение препаратов носило экспериментальный характер, не было доказательной базы эффективности и безопасности их применения, отсутствовали сведения о долгосрочных эффектах различных препаратов.

В настоящее время медицинское сообщество столкнулось с проблемой реабилитации людей с постковидным синдромом. Сохраняющиеся после перенесённой коронавирусной инфекции нарушения со стороны различных органов и систем значительно ухудшают качество жизни и требуют внимательного подхода к восстановлению.

Не менее важной темой становится и психосоциальное воздействие COVID-19 на пациентов. Страх перед инфекцией, социальная изоляция, изменение привычного образа жизни и побочные эффекты различных препаратов оказали негативное влияние на психическое здоровье. Таким образом, лечению COVID-19 сопутствовали множественные проблемы. Всё это делает необходимым проведение анализа эффективности лечения COVID-19, поиска наиболее эффективных препаратов, обсуждение побочных эффектов,

включая потенциально опасные, приводящие к осложнениям и развитию постковидного синдрома после перенесённого заболевания. Аргументированный взгляд на лечение COVID-19 позволит в будущем избежать ошибок лечения коронавирусной инфекции, вызванной новыми штаммами вируса SARS-CoV-2 и других инфекций.

Гидроксихлорохин и хлорохин в лечении COVID-19

Гидроксихлорохин и хлорохин — это противомалярийные средства, которые были адаптированы для лечения COVID-19 благодаря их потенциальной противовирусной активности против коронавируса SARS-CoV-2. Они стали одними из первых препаратов, используемых для терапии данной инфекцией.

В апреле 2020 года была опубликована информация о кардиотоксических реакциях у пациентов с COVID-19, которые принимали гидроксихлорохин (или хлорохин) в сочетании с азитромицином. У 10% пациентов наблюдалось удлинение интервала QT и возникновение желудочковых аритмий. Метаанализ 12 исследований показал повышенный риск удлинения QT-интервала, с относительным риском в 2,82 [1, 2].

Помимо кардиотоксичности, лечение гидроксихлорохином и хлорохином у пациентов с COVID-19 сопровождалось некардиальными побочными эффектами, такими как расстройства со стороны желудочно-кишечного тракта, нервной системы и кожи. Наиболее распространёнными нежелательными симптомами стали диспепсия (50%), тошнота (25,3%), боли в животе (24%), диарея (32%). Также было зафиксировано повышение уровня билирубина (3%) и трансаминаз (10%), что свидетельствовало о гепатотоксическом действии препарата. У 10% пациентов с сопутствующими аутоиммунными расстройствами возникали дерматологические побочные реакции, включая ухудшение симптомов псориаза, крапивницу и реакции гиперчувствительности. Нейропсихические расстройства наблюдались у 21,7% пациентов с COVID-19 и включали такие симптомы, как головная боль (до 6%), головокружение (до 9,4%), шум в ушах (3,8%), проблемы со зрением (2,4%), беспокойство (1,2%) и нарушение сна (2,1%) [3].

Кардиотоксичность гидроксихлорохина и хлорохина у пациентов с COVID-19, вероятно, была обусловлена электрофизиологическими характеристиками этих препаратов, вызывающими блокаду натриевых, кальциевых и калиевых каналов. Также одновременный приём нескольких препаратов часто приводил к развитию и усугублению их побочных реакций. Например, комбинированный приём гидроксихлорохина с лопинавиром (или ритонавиром) увеличивал концентрацию

гидроксихлорохина в крови и соответственно риск развития побочных эффектов из-за замедления его метаболизма цитохромом P-450 [4].

В ходе ретроспективного мультицентрового исследования в Соединенных Штатах Америки, охватившего 1438 случайно отобранных пациентов, были проанализированы результативность и безопасность применения гидроксихлорохина и азитромицина. Из них 51,1% (735 пациентов) получали оба лекарственных средства, 18,8% (271 пациент) — только гидроксихлорохин, 14,7% (211 пациент) — только азитромицин, а 15,4% (221 пациент) — другие препараты. Основным критерием исследования была смертность в стационарах, в то время как в качестве второстепенных рассматривались случаи клинической смерти с последующим восстановлением, аритмии и удлинение QT-интервала. Несмотря на сопоставимость групп по возрасту, полу и времени начала терапии, пациенты на комбинированной терапии чаще находились в более тяжёлом состоянии и требовали интенсивной терапии. Средний показатель смертности среди исследуемых составил 20,3%, при этом самый высокий — 25,7% зафиксирован в группе, получавшей комбинированное лечение гидроксихлорохина с азитромицином.

В группах монотерапии гидроксихлорохином и азитромицином смертность составила 19,9% и 10% соответственно, в то время как среди тех, кто получал другие препараты — 12,7%. Частота случаев клинической смерти и нарушений по данным ЭКГ была выше у пациентов на комбинированной терапии (15,5 и 27,1%) по сравнению с группой, получавшей только азитромицин (6,2 и 16,1%), и теми, кто не проходил специфическое лечение (6,8 и 14,0%).

По скорректированным моделям, группа, получавшая комбинацию гидроксихлорохина и азитромицина, демонстрировала наивысший риск остановки сердца (скорректированный коэффициент шансов 2,13; 95% доверительный интервал 1,12–4,05; $E=1,31$) по сравнению с монотерапией гидроксихлорохином (коэффициент шансов 1,91; 95% доверительный интервал 0,96–3,81) [5]. На основе собранных данных Всемирная организация здравоохранения 26 мая 2020 г. объявила о решении прекратить клинические исследования с противомаларийными препаратами [6].

Противовирусные препараты в лечении COVID-19

С середины 2020 г. началось использование фавипиравира, ингибитора РНК-полимеразы. Клинические данные указывали на его способность ускорять устранение вируса, снижать проявления болезни и её прогрессирование. Исследо-

вания показали, что приём фавипиравира способствовал снижению вирусной нагрузки, уменьшению необходимости в кислородной поддержке и сокращению смертности на 30%. Особое внимание следует обратить на своевременное начало терапии этими препаратами в течение первых 3–5 дней после заражения, когда вирусная репликация достигает своего пика. На более поздних стадиях заболевания повреждения органов чаще обусловлены иммуновоспалительными процессами, а не непосредственным воздействием вируса [7].

Исследования на большой выборке пациентов не выявили статистически значимого снижения смертности при его использовании. Однако был выявлен выраженный побочный эффект — гиперурикемия, обусловленная ингибированием транспортёров органических анионов (OAT1 и OAT3), которые играют ключевую роль в выведении и повторном всасывании мочевой кислоты в почечных канальцах [8, 9]. По результатам исследований Н. Zhao и соавт. [10] у 6,5% пациентов отмечалось повышение уровня печеночных трансаминаз. S. Yamazaki и соавт. [11] также выявили случаи холестатического повреждения печени, Р. Nasa и соавт. [12] — эпизоды нефротоксического воздействия фавипиравира в ходе лечения пациентов с COVID-19.

Ещё одним препаратом, который использовался в начале пандемии COVID-19, стал ремдесивир — противовирусное средство широкого спектра, представляющее собой аналог аденозинового нуклеотида. Он был изначально разработан для лечения лихорадки Эбола [13]. Этот препарат эффективно действует против РНК-вирусов, включая семейство Coronaviridae (такие как SARS-CoV, MERS-CoV и коронавирусы штаммы, найденные у летучих мышей) и Paramyxoviridae (вирусы Nipah и Hendra) [14]. В дальнейшем была подтверждена его активность против SARS-CoV-2 *in vitro* [15]. Массовое его применение привело к необходимости определения уровня его безопасности, особенно учитывая появление первых данных о побочных эффектах. В клинической практике были зарегистрированы случаи синусовой брадикардии у пациентов, получавших лечение ремдесивиром, с частотой сердечных сокращений менее 50 ударов в минуту, в некоторых случаях до 37 ударов в минуту.

В рамках специального проспективного исследования, проведённого среди 100 госпитализированных пациентов с COVID-19, было установлено, что на пятый день лечения ремдесивиром значительно увеличивалась (21 против 3%, $p=0,001$) вероятность развития синусовой брадикардии, что не зависело от уровня сатурации артериальной крови кислородом. В группе, получавшей ремдесивир, у 19% пациентов наблюдалась выраженная синусовая брадикардия с уменьше-

нием частоты сердечных сокращений на 22 удара в минуту [16–19].

В одном из первых систематических обзоров, охватывающем 40 исследований с общим числом 46 508 пациентов с COVID-19, был проанализирован спектр побочных эффектов ремдесивира. Наиболее распространённой побочной реакцией в наблюдательных исследованиях оказалась печёночная недостаточность, включая гипертрансаминазанию, гипербилирубинемию, нарушения функции печени и гепатит. Кроме того, в описаниях отдельных случаев были отмечены такие побочные эффекты, как диарея, боли в груди, бессонница, макулопапулёзная сыпь и пируэтная желудочковая тахикардия [20].

Выявлена дозозависимая токсическая реакция ремдесивира на кардиомиоциты, что подтверждается данными различных исследований. Возможными причинами сердечно-сосудистых побочных эффектов ремдесивира могут быть его метаболические свойства и продемонстрированная им цитотоксичность для кардиомиоцитов. Ремдесивир — это аналог аденозиннуклеотида, который метаболизируется до аналога аденозина с длительным периодом полувыведения. Аденозин обладает мощными сосудорасширяющими свойствами, способными вызвать значительное снижение артериального давления, что, в свою очередь, может активировать выброс катехоламинов и привести к аритмогенным эффектам [21, 22].

В исследовании системы мониторинга побочных реакций FAERS, проведённом Агентством по контролю за продуктами и лекарствами США до сентября 2020 г., было обнаружено 2922 сообщения, связанные с препаратом ремдесивир. Из общего числа сообщений 16,9% относились к побочным эффектам, влияющим на почки и мочевыводящие пути. Наиболее часто упоминались острое повреждение почек (11,6%), хроническая почечная недостаточность (1,8%) и некроз канальцев почек (0,7%) [23].

Полученные сведения согласовывались с данными, полученными из глобальной базы по фармаконадзору VigiBase (под эгидой ВОЗ) по состоянию на август 2020 г., где было зафиксировано 138 случаев острого ухудшения функции почек в связи с применением ремдесивира. У 48,6% развилась острая почечная недостаточность, в 32,6% случаев был повышен сывороточный креатинин, в 10,9% случаев наблюдалось снижение скорости клубочковой фильтрации, в 3,6% случаев — некроз почечных канальцев [24]. Предполагается, что нефротоксический эффект мог быть вызван действием активного метаболита ремдесивира, который приводил к митохондриальному дисбалансу и непосредственно повреждал проксимальные почечные канальцы.

По данным базы данных VigiBase, у пациентов с COVID-19, получавших ремдесивир, был повышен риск острого повреждения почек по сравнению с применением тоцилизумаба, лопинавира/ритонавира и гидроксихлорохина (отношение шансов 20,3; 95% ДИ 15,7–26,3). Исследование выявило статистически значимый нефротоксический эффект, связанный с применением ремдесивира, поэтому было предложено включить рекомендации по мониторингу функции почек в официальную инструкцию по применению препарата при лечении COVID-19. Также рекомендуется оценивать скорость клубочковой фильтрации (СКФ) до и во время терапии ремдесивиром и избегать приёма препарата, если СКФ составляет менее 30 мл/мин.

Согласно данным у пациентов с COVID-19, получающих лечение ремдесивиром, наблюдается повышенный риск острого почечного повреждения по сравнению с использованием таких препаратов, как тоцилизумаб, лопинавир/ритонавир и гидроксихлорохин (отношение шансов 20,3; 95% доверительный интервал 15,7–26,3). Исследование выявило статистически значимый сигнал о нефротоксичности, связанной с ремдесивиром, что привело к предложению о внесении рекомендаций по мониторингу функции почек в официальную инструкцию по применению препарата в контексте лечения COVID-19. Также рекомендуется оценивать скорость клубочковой фильтрации до начала и на протяжении терапии ремдесивиром, избегая его назначения при значениях скорости клубочковой фильтрации ниже 30 мл/мин [25].

Антибиотикотерапия в лечении COVID-19

Несмотря на то, что временные рекомендации по лечению пациентов с новой коронавирусной инфекцией, разработанные в различных странах, предлагали общие схемы медикаментозного лечения, они неумышленно спровоцировали значительное увеличение применения антибиотиков в период пандемии. Это, в свою очередь, могло способствовать усилению числа известных побочных реакций на лекарства и риску возрастания резистентности к антибиотикам.

Странным выглядело то, что в ряде рекомендаций, оперативно разработанных во время пандемии, использование антибиотиков было обозначено как обязательное для лечения пациентов с возможным или подтверждённым диагнозом SARS. Эти схемы в основном были заимствованы из рекомендаций по эмпирической терапии бактериальных пневмоний, несмотря на то что многие врачи и эксперты уже тогда понимали нецелесообразность применения антибиотиков в лечении вирусных инфекций и профилактике бактериальных коинфекций. Однако из-за кратковременного

характера пандемии SARS и её меньших масштабов по сравнению с пандемией COVID-19, а также из-за высокой доли нозокомиальных инфекций оценить эффективность включения антибиотиков в стандартные схемы лечения SARS не удалось. Тем не менее, этот подход неожиданно стал актуальным во время нынешней пандемии COVID-19.

В одной из первых статей, посвящённых антибактериальной терапии COVID-19, авторы вместо обсуждения необходимости назначения антибиотиков предложили универсальный алгоритм, учитывающий риск инфицирования определёнными патогенными микроорганизмами. Также было установлено, что острое воспаление, выражающееся в повышении уровня С-реактивного белка, может уменьшаться после применения тоцилизумаба, что указывает на не бактериальную природу воспалительного процесса. Прокальцитонин (ПКТ) может служить более точным показателем для дифференциальной диагностики, однако его уровень также может повышаться при тяжёлом течении COVID-19, острым респираторном дистресс-синдроме, почечной и кардиогенной недостаточности, а также при полиорганной недостаточности [26].

Активное продвижение использования азитромицина в сочетании с хлорохином или гидроксихлорохином в качестве потенциальной противовирусной терапии в период пандемии SARS-CoV-2 наблюдалось на фоне опыта борьбы с предыдущими пандемиями, хотя данная практика не была достаточно критически оценена [27, 28], несмотря на ограниченное количество исследований, указывающих на возможную эффективность этой комбинации в лечении COVID-19 [29]. В итоге она не привела к желаемым результатам и, к тому же, спровоцировала увеличение случаев с кардиотоксическими побочными эффектами, что привело к повышению риска летальных исходов [30–34].

Кардиотоксичность азитромицина была связана с его способностью удлинять интервал QT, что повышало вероятность возникновения серьёзных аритмий, включая полиморфную желудочковую тахикардию типа «пируэт» [35–37]. Это же неблагоприятное воздействие имели хлорохин и гидроксихлорохин, что делало их комбинацию с азитромицином особенно рискованной.

Исследования показывают, что комбинация антималярийных средств с макролидами усугубляла удлинение QT-интервала. Так, сочетание гидроксихлорохина с азитромицином увеличивало QT на 23 мс, в отличие от монотерапии гидроксихлорохином, где удлинение составляло 5,5 мс [38]. Эти изменения в электрофизиологии сердца приводили к возрастанию числа опасных аритмий и, как следствие, к росту летальных случаев. Метаанализ, охвативший 8081 госпитализи-

рованного пациента с COVID-19, получавших комбинацию гидроксихлорохина и азитромицина, и 12930 пациентов контрольной группы, принимавших другие противовирусные препараты, показал, что риск смерти в первой группе был на 27% выше, чем в контрольной [39].

В ходе пандемии мы стали свидетелями чрезмерного и не всегда оправданного использования антибиотиков у большинства пациентов с COVID-19, при этом случаи бактериальной коинфекции подтверждались не всегда. Применение таких антибиотиков, как цефалоспорины, фторхинолоны и азитромицин, могли способствовать развитию инфекции *Clostridium difficile* и псевдомембранозного колита. Например, исследование, проведённое в Детройтском медицинском центре (США), выявило увеличение числа случаев заражения *Clostridium difficile* с 3,32 до 3,6 на 10 000 пациентодней в марте и апреле по сравнению с январем. В исследовании было описано девять пациентов пожилого возраста с COVID-19, у которых развилась инфекция *Clostridioides difficile* после приёма антибиотиков в течение пяти дней до госпитализации, и почти половина из них скончались, несмотря на интенсивное лечение [40].

Аналогичные результаты были получены в крупном госпитале в Варшаве, где во время пандемии COVID-19 был зафиксирован существенный рост случаев *Clostridioides difficile* — 10,9% против 2,6% до пандемии. Авторы предполагают, что помимо избыточного использования антибиотиков, непосредственное воздействие вируса SARS-CoV-2 на кишечную микробиоту также могло играть роль в развитии таких суперинфекций [41].

Сейчас уместно рассматривать устойчивость к антибиотикам как отдельную пандемию, которая хоть и не оказывает немедленного влияния на повседневную жизнь, но может вызвать серьёзные долгосрочные последствия. Использование антибиотиков в период пандемии COVID-19, по всей видимости, привело к значительному увеличению резистентности к антибиотикам. Согласно оценкам, до 70% пациентов с новой коронавирусной инфекцией получали антибиотики [42, 43].

Неоправданное применение антибиотиков вызывало многочисленные побочные эффекты и приводило к развитию устойчивости к противомикробным препаратам и распространению мультирезистентных нозокомиальных инфекций, повышая риск развития побочных эффектов и смертности. При отсутствии бактериальной инфекции антибиотики нарушали нормальную микробиоту, что могло способствовать развитию септических осложнений при тяжёлых формах COVID-19 за счёт снижения барьерной и иммунной функций организма.

Человеческий иммуноглобулин в лечении COVID-19

В рамках комплексной терапии COVID-19 стало применяться внутривенное введение человеческого иммуноглобулина, который способствовал подавлению воспалительных процессов, включая снижение продукции IL-6, TNF- α , активацию Т-клеток, активность матриксной металлопротеиназы *mmp-9*, а также IL-12/23p40 в макрофагах [44, 45]. Одновременно происходила активация противовоспалительных механизмов, таких как увеличение синтеза IL-10 макрофагами и активация гамма-рецептора, стимулируемого пролифератором пероксисом (PPAR γ) в кишечнике [46, 47]. Также отмечалось снижение экспрессии Toll-подобного рецептора-4 (TLR-4) [48, 49]. Исследования показали, что данное воздействие внутривенного введения не приводит к развитию иммуносупрессии у пациентов [50]. Более того, внутривенное введение иммуноглобулина оказывало влияние на развитие COVID-19, предотвращая созревание дендритных клеток, снижая экспрессию IL-12 и увеличивая продукцию IL-33, IL-4 и IL-13 [51–53]. Однако у пациентов с тяжёлым течением болезни, его применение не привело к ожидаемому улучшению и увеличило риск тромбозомболических осложнений. Также возникала угроза передача инфекции, развитие сывороточной болезни, острого повреждения лёгких, вызванного переливанием крови, и антителозависимое усиление. Результаты оценки безопасности в ходе клинического исследования бамланивимаба и этесевимаба продемонстрировали, что наибольшее внимание следует уделить возникновению немедленных реакций гиперчувствительности [54].

Как показали результаты клинических исследований, наивысшая эффективность моноклональных антител наблюдалась у серонегативных пациентов с высокой вирусной нагрузкой на начальном этапе лечения. Это позволяет сделать вывод о том, что раннее формирование эндогенных антител могло способствовать снижению тяжести заболевания, в то время как высокая вирусная репликация была связана с увеличением риска серьёзного течения болезни [55].

Одним из основных ограничений применения человеческого иммуноглобулина было связано с его неспособностью специфически взаимодействовать с эпитопами-мишенями мутантных штаммов SARS-CoV-2. По мере распространения SARS-CoV-2 появлялись новые штаммы вируса, отличающиеся от оригинального изолята из Уханя (Wuhan-Hu1) и других штаммов, уже присутствовавших в популяции. Моноклональные антитела были разработаны для строго определённых эпитопов, и отсутствие структур-мишеней

для новых вариантов вируса снижало их эффективность. Пример штамма Omicron наглядно демонстрирует это. Исследования нейтрализующей активности антител, разработанных против штамма Wuhan, показали, что способность некоторых антител нейтрализовать штамм Omicron была статистически значимо снижена [56].

Ещё одним ограничением использования моноклональных антител для лечения пациентов с COVID-19 и тяжёлым иммунодефицитом являлся риск длительной репликации SARS-CoV-2, что могло способствовать быстрому появлению вирусных мутаций. Не исключено, что применение одного типа моноклональных антител у таких пациентов могло привести к появлению резистентных штаммов вируса.

Блокаторы рецепторов интерлейкинов, JAK-киназ в лечении COVID-19

Клинические результаты, полученные при использовании тоцилизумаба у пациентов с COVID-19, продемонстрировали сложное сочетание как положительных, так и отрицательных аспектов. С одной стороны, было установлено, что тоцилизумаб, являющийся блокатором рецепторов IL-6, способствовал улучшению ряда таких клинических симптомов, как лихорадка, усталость и уровень насыщения кислородом у пациентов и снижению необходимости в искусственной вентиляции лёгких [57, 58]. Что касается воспалительных маркёров, лечение не продемонстрировало значительного воздействия на маркёры воспаления, за исключением заметного увеличения уровня СРБ [59]. Также наблюдались побочные эффекты, включающие повышение уровня печёночных ферментов и другие биохимические изменения, что вызывает опасения относительно безопасности данного препарата [60].

Очевидно, что подавление воспалительных процессов при применении тоцилизумаба может увеличить продолжительность вирусной инфекции и усилить вирусное поражение различных органов и систем. С другой стороны, наблюдался повышенный риск развития бактериальных инфекций, что могло осложнить течение заболевания [61]. Кроме того, длительный период полувыведения препарата способствовал повышению его токсичности, вызывая в некоторых случаях такие серьёзные побочные эффекты, как гепатотоксичность, тромбоцитопения, тромбоцитопения и агранулоцитоз [62]. Хотя было зафиксировано небольшое улучшение клинических симптомов, показатели общей смертности и необходимость госпитализации в отделения интенсивной терапии дают основания полагать, что тоцилизумаб

оказался не самым эффективным средством для лечения тяжёлой формы COVID-19.

С 2020 г. в лечении коронавирусной инфекции начали применять ингибиторы JAK-киназ, механизм действия которых заключался в селективной блокаде сигнального пути JAK/STAT. Одно из крупных исследований, показало, что барицитиниб стал эффективным методом в комплексной терапии для пациентов, не отвечающих на стандартные методы лечения. В исследование было включено 3010 пациентов. Все изученные исследования представляли собой рандомизированные контролируемые испытания или проспективные исследования. Авторы не обнаружили различий в 14-дневной смертности между двумя группами [OR 0,23 (95% ДИ 0,03–1,84), $I^2=72\%$, $p=0,17$]. В ходе подгруппового анализа выяснили, что барицитиниб не оказал положительного влияния на 24-дневную смертность у критически больных пациентов [OR 0,60 (95% ДИ 0,35–1,02), $I^2=0\%$, $p=0,06$]. Однако барицитиниб способствовал более быстрому выздоровлению и сокращению продолжительности госпитализации пациентов с COVID-19. Не было зарегистрировано различий в частоте инфекционных осложнений, неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, тромбозах глубоких вен и тромбозах лёгочной артерии [63].

Применение барицитиниба в сочетании с кортикостероидами значительно увеличивало шансы на выздоровление и снижало риск осложнений, что подчёркивает важность комбинированной терапии при лечении COVID-19 [64]. Однако следует отметить, что не все результаты клинических исследований были однозначными. В некоторых случаях отмечались побочные эффекты, такие как повышение уровня печёночных ферментов и риск тромбообразования [65]. Данное обстоятельство акцентирует внимание на важности тщательного контроля за применением барицитиниба, особенно у пациентов, склонных к развитию подобных осложнений. Риск значительно возрастал у лиц с высокими факторами уязвимости, такими как пожилые пациенты или те, кто страдал от сопутствующих заболеваний, включая диабет и сердечно-сосудистые расстройства [66].

Барицитиниб продемонстрировал свою эффективность в лечении COVID-19, особенно у пациентов с тяжёлыми формами заболевания. Исследования показали, что данный препарат помогает снизить уровень воспаления и контролировать иммунный ответ, что особенно важно в условиях, когда организм может быть подвержен «цитокиновому шторму» [67].

Одним из основных рисков, связанных с применением барицитиниба, является возможность подавления иммунной системы. Этот эффект может быть особенно выражен у пациентов с пред-

расположенностью к инфекциям или имеющих уже различные заболевания. Поскольку барицитиниб ингибирует янус-киназы, это может замедлить или снизить активность иммунного ответа, что делает организм более уязвимым к воздействию бактерий и вирусов [68, 69].

Глюкокортикостероиды в лечении COVID-19

Системные глюкокортикостероиды широко использовались для лечения тяжёлой и средней формы COVID-19, но их применение при лёгкой форме не рекомендовалось. Их мощные иммуносупрессивные и противовоспалительные свойства эффективно подавляли воспалительный процесс, тем самым сводя к минимуму риск развития тяжёлых осложнений. Клинический опыт показал, что в некоторых случаях препараты этой группы быстро улучшали состояние пациентов и замедляли прогрессирование поражения лёгких. Эффективность противовоспалительной терапии была подтверждена в контролируемом рандомизированном открытом исследовании RECOVERY, в котором сравнивалось действие дексаметазона в дозе 6 мг один раз в день в течение 9 дней ($n=2104$) с обычным лечением ($n=4321$) у госпитализированных пациентов с COVID-19. Анализ показал, что лечение дексаметазоном способствовало снижению 28-дневной смертности (22,9 против 25,7%, $p<0,001$). Эффективность дексаметазона зависела от уровня респираторной поддержки при рандомизации. Значительное снижение смертности наблюдалось у пациентов, получавших вентиляционную поддержку (29,3% в группе дексаметазона против 41,4% в контрольной группе) или кислородную терапию (23,3 против 26,2%). В отличие от этого, среди пациентов, не нуждающихся в вентиляционной поддержке, смертность была неизменной и даже немного выше в группе дексаметазона (17,8 против 14,0%). Кроме того, улучшение выживаемости при использовании дексаметазона наблюдалось только у пациентов с симптомами, сохраняющимися более 7 дней, что, возможно, указывало на негативный эффект иммуносупрессии в условиях продолжающейся вирусной репликации [70].

Анализ ведения пациентов с COVID-19 показал, что глюкокортикостероиды широко использовались уже на ранних стадиях заболевания, что могло привести к подавлению адаптивного иммунитета и усугублению вирусемии и бактериальным осложнениям.

Вопрос дозировки глюкокортикостероидов при COVID-19 стал предметом активных обсуждений; были зафиксированы различные схемы применения дексаметазона и преднизолона. Всемирная организация здравоохранения рекомен-

довала использовать дексаметазон в дозе 6 мг в сутки, в то время как некоторые исследования свидетельствовали о большей эффективности при увеличении дозы до 20 мг в сутки [71, 72]. Высокие дозы глюкокортикостероидов связаны с риском подавления адаптивного иммунитета, что может увеличить вероятность развития инфекционных осложнений, повышения тромбогенности крови, гипергликемии и развития стероидной миопатии. Кроме того, одновременное применение глюкокортикостероидов и блокаторов рецепторов ИЛ-6 или ИЛ-1 может повысить риск развития осложнений, связанных с активацией оппортунистической микрофлоры, вследствие развития иммунодефицита.

Следует подчеркнуть, что глюкокортикостероиды усиливают тромбогенную активность, повышая уровень фибриногена и других факторов, способствующих свертыванию крови, что создаёт дополнительные риски для пациентов с COVID-19. Длительное лечение глюкокортикостероидами могло вызывать такие побочные эффекты, как стероид-индуцированная миопатия, которая, в свою очередь, могла способствовать развитию постковидного синдрома. В настоящее время нет убедительных данных, подтверждающих эффективность длительного применения стероидов у пациентов с COVID-19 для предотвращения возможных побочных эффектов, включая фиброз лёгких. Поэтому кортикостероиды следовало применять с осторожностью, тщательно оценивая соотношение риска и пользы, в качестве краткосрочного терапевтического средства (например, до 10 дней) [73].

Антикоагулянты в лечении COVID-19

Учитывая, что COVID-19 способствовал развитию эндотелиальной дисфункции и сосудистых тромбозов, применение антикоагулянтов стало оправданным в лечении пациентов с коронавирусной инфекцией. В целях достижения антикоагулянтного эффекта применялись прямые оральные антикоагулянты, включая ривароксабан, апиксабан и дабигатран этексилат. При назначении антикоагулянтных средств больным важно было учитывать потенциальные противопоказания.

Современные комбинированные антикоагулянты, такие как сулодексид, представляет собой сочетание дерматан сульфата (20%) и высокомолекулярной гепариноподобной фракции (80%). Это сочетание придаёт препарату анти-тромботические и профибринолитические свойства. Он оказывает комплексное воздействие на систему свертывания крови и защищает эндотелий от различных патологических факторов. В частности, воздействуя на фактор IIa (тром-

бин), препарат замедляет процесс образования фибрина из фибриногена, активирует фибринолиз и препятствует агрегации тромбоцитов. Сулодексид оказывает положительное влияние на реологические свойства плазмы крови, что связано с изменением концентрации фибриногена, триглицеридов и липопротеинов низкой плотности. Он также обладает антипролиферативной активностью. Вазопротекторный эффект сулодексида связан с восстановлением структурной и функциональной целостности эндотелиальных клеток. Важным аспектом коррекции нарушений функции эндотелия является восстановление поверхностного слоя эндотелия, который выступает в качестве рецептора для механических стимулов, участвует в регуляции сосудистого тонуса и проницаемости и контролирует взаимодействие клеток крови с эндотелиальными клетками. Улучшая функцию эндотелия, сулодексид снижает секрецию цитокинов и хемокинов, а также секрецию металлопротеиназы-9 лейкоцитами [74]. Не менее важно и то, что риск кровотечений при приёме сулодексида невелик. Его антикоагулянтный эффект при пероральном приёме во многом обусловлен комплексным воздействием на сосудистую стенку (ангиопротективный эффект), активацией фибринолиза (фибринолитический эффект) и ингибированием адгезии тромбоцитов без антикоагулянтного эффекта, что позволяет принимать этот препарат длительно без риска кровотечения после госпитализации [75].

Как показали исследования В.Н. Антонова и соавт. [76], гепарин обладает, помимо его антикоагуляционных свойств, выраженными противовоспалительными эффектами, включающими подавление экспрессии адгезионных молекул на поверхности эндотелиальных клеток и нейтрофилов, а также ингибированием секреции провоспалительных интерлейкинов. Частым побочным эффектом гепаринотерапии являлась гепарининдуцированная тромбоцитопения, что могло увеличить риски развития кровотечений.

Длительная профилактика, продолжительностью от 30 до 45 дней после выписки из медицинского учреждения, была рекомендована пациентам старше 60 лет, а также тем, кто имел онкологические заболевания и тромбоз глубоких вен нижних конечностей или тромбоэмболические осложнения в анамнезе, испытывал ограничения в подвижности и демонстрировал значительное повышение уровня D-димера в крови. В то же время необходимо учитывать повышенный риск возникновения кровотечений при использовании антикоагулянтов, особенно в сочетании с нестероидными противовоспалительными средствами и системными глюкокортикостероидами, что требует внимательного мониторинга гемостаза. Кроме

того, одновременное применение двух антитромботических препаратов значительно увеличивало вероятность кровотечений из-за их фармакодинамического взаимодействия.

Заключение

Проведённый анализ литературы по лечению новой коронавирусной инфекции COVID-19 в различные периоды показал, что назначение многих препаратов было стихийным, без доказательной базы, основываясь на предположительных эффектах, что объяснялось необходимостью быстрого реагирования со стороны медицинского сообщества.

Долгосрочные эффекты заболевания, известные как «постковидный синдром», представляют собой ещё одну проблему. Многие люди, перенесшие COVID-19, сообщают о необычных симптомах, таких как усталость, потеря обоняния, проблемы с дыханием и снижение когнитивных функций. Эти состояния могут значительно ухудшить качество жизни, требуя соответствующей

реабилитации и дальнейшего наблюдения со стороны медиков.

Ещё одной критической точкой остаётся нехватка информации о долгосрочных последствиях использования различных методов лечения, например, кортикостероидов. Несмотря на их эффективность в борьбе с воспалением, в настоящее время появляется всё больше данных о возможных негативных эффектах, включая иммунные реакции. Изучение вируса и его воздействия на организм позволит найти более эффективные методы лечения. Эффективные клинические испытания должны охватывать разнообразное население, чтобы сделать выводы более обоснованными и применимыми в различных условиях.

Сложности, возникшие при лечении COVID-19, подчёркивают необходимость междисциплинарного подхода, когда специалисты в разных областях объединяют свои знания и ресурсы для достижения репрезентативных результатов. Понимание этих актуальных проблем — важный шаг к догмам и практикам, которые помогут справиться с тем, что COVID-19 оставил после себя.

Литература/References

1. Zengin R., Sarikaya Z. T., Karadağ N., Çuhadaroglu Ç., Ergönü Ö., Kocagöz S. Adverse cardiac events related to hydroxychloroquine prophylaxis and treatment of COVID-19. *Infect Dis Clin Microbiol.* 2020; 2 (1): 24–6. doi: 10.36519/idcm.2020.0012.
2. Jankelson L., Karam G., Becker M. L., Larry A Chinitz L. A., Tsai M.-Ch. QT prolongation, torsades de pointes, and sudden death with short courses of chloroquine or hydroxychloroquine as used in COVID-19: a systematic review. *Heart Rhythm.* 2020; 17 (9): 1472–9. doi: 10.1016/j.hrthm.2020.05.008.
3. Marin S., Val A. M., Peligero M. B., Rodríguez-Bernuz C., Ariadna Pérez-Ricart A., Jaqueset L. V. et al. Safety of short-term treatments with oral chloroquine and hydroxychloroquine in patients with and without COVID-19: a systematic review. *Pharmaceuticals (Basel).* 2022; 15 (5): 634. doi: 10.3390/ph15050634.
4. Sevioukova I. E., Poulos T. L. Understanding the mechanism of cytochrome P450 3A4: recent advances and remaining problems. *Dalton Transactions (Cambridge, England: 2003).* 2013; 42 (9): 3116–26. doi: 10.1039/c2dt31833d.
5. Rosenberg E. S., Dufort E. M., Udo T., Larissa A Wilberschied L. A., Kumar J., Tesoriero J. et al. Association of treatment with hydroxychloroquine or azithromycin with in-hospital mortality in patients with COVID-19 in New York state. *JAMA.* 2020; 323 (24): 2493–502. doi: 10.1001/jama.2020.8630.
6. Министерство здравоохранения РФ. Временные методические рекомендации: профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 7 (03.06.2020). М.: 2020; 166. [Ministerstvo zdravooxraneniya RF Vremennyye metodicheskie rekomendacii: profilaktika, diagnostika i lechenie novej koronavirusnoj infekcii (COVID-19). Versiya 7 (03.06.2020). Moscow: 2020; 166. (in Russian)]
7. Kaur R. J., Charan J., Dutta S. Paras Sharma P., Bhardwaj P., Sharma P. et al. Favipiravir use in COVID-19: analysis of suspected adverse drug events reported in the WHO database. *Infect Drug Resist.* 2020; 13: 4427–38. doi: 10.2147/IDR.S287934.
8. Udadia Z. F., Singh P., Barkate H., Patil S., Rangwala Sh., Pendse A. et al. Efficacy and safety of favipiravir, an oral RNA-dependent RNA polymerase inhibitor, in mild-to-moderate COVID-19: a randomized, comparative, open-label, multicenter, phase 3 clinical trial. *Int J Infect Dis.* 2021; 103: 62–71. doi: 10.1016/j.ijid.2020.11.142.
9. Pilkington V., Pepperrell T., Hill A. A review of the safety of favipiravir — a potential treatment in the COVID-19 pandemic? *J Virus Erad.* 2020; 6 (2): 45–51. doi: 10.1016/S2055-6640 (20)30016-9.
10. Zhao H., Zhang C., Zhu Q., Chen X., Chen G., Sun W. et al. Favipiravir in the treatment of patients with SARS-CoV-2 RNA recurrent positive after discharge: A multicenter, open-label, randomized trial. *Int Immunopharmacol.* 2021; 97: 107702. doi: 10.1016/j.intimp.2021.107702.
11. Yamazaki S., Suzuki T., Sayama M., Nakada T.-A., Igari H., Ishii I. et al. Suspected cholestatic liver injury induced by favipiravir in a patient with COVID-19. *J Infect Chemother.* 2021; 27 (2): 390–392. doi: 10.1016/j.jiac.2020.12.021.
12. Nasa P., Shrivastava P. K., Kulkarni A., Vijayan L., Singh A. et al. Favipiravir induced nephrotoxicity in two patients of COVID-19. *J Assoc Physicians India.* 2021; 69 (6): 11–2.
13. Beigel J. H., Tomashek K. M., Dodd L. E., Mehta K. A., Zingman S. B., Kalil C. A. et al. Remdesivir for the Treatment of COVID-19 — Final Report. *N Engl J Med.* 2020; 383 (19): 1813–1826. doi: 10.1056/NEJMoa2007764.
14. Tchesnokov E. P., Feng J. Y., Porter D. P., Gotte M. Mechanism of Inhibition of Ebola Virus R. N. A-Dependent R. N. A polymerase by Remdesivir. *Viruses.* 2019; 11 (4): 326. doi: 10.3390/v11040326.
15. Beigel J. H., Tomashek K. M., Dodd L. E. Remdesivir for the Treatment of COVID-19 — Preliminary Report. *N Engl J Med.* 2020; 7: 1647–1652. doi: 10.1056/NEJMc2022236.
16. Gupta A. K., Parker B. M., Priyadarshi V., Parker J. Cardiac adverse events with remdesivir in COVID-19 infection. *Cureus.* 2020; 12 (10): e11132. doi: 10.7759/cureus.11132.
17. Gubitosa J. C., Kakar P., Gerula C., Nossa H., Finkel D., Wong K. et al. Marked sinus bradycardia associated with remdesivir in COVID-19: a case and literature review. *JACC Case Rep.* 2020; 2 (14): 2260–2264. doi: 10.1016/j.jaccas.2020.08.025.
18. Day L. B., Abdel-Qadir H., Fralick M. Bradycardia associated with remdesivir therapy for COVID-19 in a 59-year-old man. *CMAJ.* 2021; 193 (17): E612–5. doi: 10.1503/cmaj.210300.
19. Barkas F., Styli C. P., Bechlioulis A., Milionis H., Liberopoulos E. et al. Sinus bradycardia associated with remdesivir treatment in COVID-19: a case report and literature review. *J Cardiovasc Dev Dis.* 2021; 8 (2): 18. doi: 10.3390/jcdd8020018.
20. Attena E., Albani S., Maraolo A. E., Mollica M., De Rosa D. A., Pisapia R. et al. Remdesivir-induced bradycardia in COVID-19: a single center prospective study. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2021; 14 (7): e009811. doi: 10.1161/CIRCEP.121.009811.
21. Choi S. W., Shin J. S., Park S. J., Jung E., Park Y.-G., Lee J. et al. Antiviral activity and safety of remdesivir against SARS-CoV-2 infection in human pluripotent stem cell-derived cardiomyocytes. *Antiviral Res.* 2020; 184: 104955. doi: 10.1016/j.antiviral.2020.104955.
22. Nabati M., Parsaee H. Potential cardiotoxic effects of remdesivir on cardiovascular system: a literature review. *Cardiovasc Toxicol.* 2022; 22 (3): 268–72. doi: 10.1007/s12012-021-09703-9.
23. Silva N. A. O., Zara A. L. S. A., Figueras A., Melo D. O. Potential kidney damage associated with the use of remdesivir for COVID-19: analysis of a pharmacovigilance database. *Cad Saude Publica.* 2021; 37 (10): e00077721. doi: 10.1590/0102-311X00077721.

24. Gérard A. O., Laurain A., Fresse A., Parassol N., Muzzone M., Rocher F. et al. Remdesivir and acute renal failure: a potential safety signal from Disproportionality analysis of the WHO safety database. *Clin Pharmacol Ther.* 2021; 109 (4): 1021–1024. doi: 10.1002/cpt.2145.
25. Мишинова С. А., Гомон Ю. М., Колбин А. С. Стрижелецкий В. В., Иванов И. Г. Систематический обзор данных реальной клинической практики при COVID-19: неинтервенционные исследования. Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология. 2022; 15 (1): 145–161. doi: <https://doi.org/10.17749/2070-4909/farmakoekonomika.2022.099>. [Mishinova S. A., Gomon Yu. M., Kolbin A. S. Strizhelecckij V. V., Ivanov I. G. Sistematcheskij obzor danny' x real'noj klinicheskoy praktiki pri COVID-19: neintervencionny'e issledovaniya. *Farmakoe'konomika. Sovremennaya Farmakoe'konomika i Farmakoe'pidemiologiya.* 2022; 15 (1): 145–161. doi: <https://doi.org/10.17749/2070-4909/farmakoekonomika.2022.099>. (in Russian)]
26. Metlay J. P., Waterer G. W., Long A. C., Anzueto A., Brozek J., Crothers K. et al. Diagnosis and treatment of adults with community acquired pneumonia. An official clinical practice guideline of the American Thoracic Society and Infectious Diseases Society of America. *Am J Respir Crit Care Med.* 2019; 200: e45–e67. doi: 10.1164/rccm.2019081581ST.
27. So L. K., Lau A. C., Yam L. Y., Cheung Th. M. T., Poon E., Yung R. W. H. et al. Development of a standard treatment protocol for severe acute respiratory syndrome. *Lancet.* 2003; 361 (9369): 1615–1617. doi: 10.1016/S0140 6736 (03)132655.
28. Ho W. Hong Kong hospital authority working group on sars, central committee of infection control. Guideline on management of severe acute respiratory syndrome (SARS). *Lancet.* 2003; 361 (9366): 1313–1315. doi: 10.1016/S01406736 (03)13085.
29. Gautret P., Lagier J. C., Parola P., Hoang V. Th., Meddeb L., Mailhe M. et al. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an openlabel nonrandomized clinical trial. *Int J Antimicrob Agents.* 2020; 56: 105949. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2020.105949.
30. Pan H., Peto R., Henao-Restrepo A.-M., Preziosi M.-P., Sathiyamoorthy V., Karim Q. A. et al. Repurposed antiviral drugs for COVID-19 interim WHO Solidarity Trial results. *N Engl J Med.* 2021; 384 (6): 497–511. doi: 10.1056/NEJMoa2023184.
31. RECOVERY Collaborative Group; Horby P., Mafham M., Bell J. L., Staplin N., Emberson J. R., Linsell L. et al. Effect of hydroxychloroquine in hospitalized patients with COVID-19. *N Engl J Med.* 2020; 383: 2030–2040. doi: 10.1056/NEJMoa2022926.
32. Molina J. M., Delaugerre C., Le Goff J., Mela-Lima B., Ponscarne D., Goldwirt L. et al. No evidence of rapid antiviral clearance or clinical benefit with the combination of hydroxychloroquine and azithromycin in patients with severe COVID-19 infection. *Med Mal Infect.* 2020; 50: 384. doi: 10.1016/j.medmal.2020.03.006.
33. Cavalcanti A. B., Zampieri F. G., Rosa R. G., Azevedo C. P., Veiga V. C., Avezum A. et al. Hydroxychloroquine with or without azithromycin in mild to moderate COVID-19. *N Engl J Med.* 2020; 383: 2041–2052. doi: 10.1056/NEJMoa2019014.
34. Fiolet T., Guihur A., Rebeaud M. E., Mulot M., Peiffer-Smadja N., Mahamat-Saleh Y. Effect of hydroxychloroquine with or without azithromycin on the mortality of coronavirus disease 2019 (COVID-19) patients: a systematic review and metaanalysis *Clin Microbiol Infect.* 2021; 27 (1): 19–27. doi: 10.1016/j.cmi.2020.08.022.
35. Wiggins S. B., Sanoski A. C. Emergency cardiovascular pharmacotherapy: a point-of-care guide (point-of-care guides) by Dr. Barbara S. Wiggins Pharm. D. BCPS CLS FAHA 2012; 248.
36. Owens R. C. Jr. QT Prolongation with antimicrobial agents understanding the significance *Drugs.* 2004; (64): 1091–1124. doi: 10.2165/000034952 00464100000005.
37. Синопальников А. И. Пандемия COVID-19 — «пандемия» антибактериальной терапии. Клиническая микробиология и антимикробная терапия. 2021; 23 (1): 5–15. doi: <https://doi.org/10.36488/ctac.2021.1.515>. [Sinopalnikov A. I. Pandemiya C. OVID-19 — «pandemiya» antibakterial'noj terapii. *Klinicheskaya Mikrobiologiya i Antimikrobnaya Terapiya.* 2021; 23 (1): 5–15. doi: <https://doi.org/10.36488/ctac.2021.1.515>. (in Russian)]
38. Mercurio N. J., Yen C. F., Shim D. J., Maher T. R., McCoy C. M., Zimetbaum P. J. et al. Risk of QT interval prolongation associated with use of hydroxychloroquine with or without concomitant azithromycin among hospitalized patients testing positive for coronavirus disease 2019 (COVID-19) *JAMA Cardiol.* 2020; 5 (9): 1036–1041. doi: 10.1001/jamacardio.2020.1834.
39. Fiolet T., Guihur A., Rebeaud M. E., Mulot M., Peiffer-Smadja N., Mahamat-Saleh Y. Effect of hydroxychloroquine with or without azithromycin on the mortality of coronavirus disease 2019 (COVID-19) patients: a systematic review and metaanalysis. *Clin Microbiol Infect.* 2021; 27 (1): 19–27. doi: 10.1016/j.cmi.2020.08.022.
40. Sandhu A., Tillotson G., Polistico J., Salimnia H., Cranis M., Moshos J. et al. Clostridiodes difficile in COVID-19 patients *Emerg Infect Dis.* 2020; 26: 2272–2274. doi: 10.3201/eid2609.202126.
41. Lewandowski K., Rosolowski M., Kaniewska M., Kucha P., Meler A., Wierzbna W. et al. Clostridioides difficile infection in coronavirus disease 2019 (COVID-19): an underestimated problem? *Pol Arch Intern Med.* 2021; 131: 121–127. doi: 10.20452/pamw.15715.
42. ISARIC. International Severe Acute Respiratory and Emerging Infections Consortium (ISARIC); 2020. Available at: <https://isaric.tghn.org/>. Accessed March, 2021.
43. Langford B. J., So M., Raybardhan S., Westwood D., Daneman N., MacFadden R. D. et al. Antibiotic prescribing in patients with COVID-19: rapid review and metaanalysis. *Clin Microbiol Infect.* 2021; 1: 18. doi: 10.1016/j.cmi.2020.12.018.
44. Jawhara S. Could intravenous immunoglobulin collected from recovered coronavirus patients protect against COVID-19 and strengthen the immune system of new patients? *Int J Mol Sci.* 2020; 21 (7): 2272. doi: 10.3390/ijms21072272.
45. Cao W., Liu X., Bai T., Fan H., Hong K., Song H. et al. High-dose intravenous immunoglobulin as a therapeutic option for deteriorating patients with coronavirus disease 2019. *Open Forum Infect Dis.* 2020; 7 (3): 102. doi: 10.1093/ofid/ofaa102.
46. Prete M., Favoino E., Catacchio G., Racanelli V., Perosa F. SARS-CoV-2 infection complicated by inflammatory syndrome. Could high-dose human immunoglobulin for intravenous use (IVIG) be beneficial? *Autoimmun Rev.* 2020; 19 (7): 102559. doi: 10.1016/j.autrev.2020.102559.
47. Rojas M., Rodríguez Y., Monsalve D. M., Camacho B., Gallo E. J., Mantilla D. R. et al. Convalescent plasma in COVID-19: possible mechanisms of action. *Autoimmun Rev.* 2020; 19 (7): 102554. doi: 10.1016/j.autrev.2020.102554.
48. Jawhara S. Could intravenous immunoglobulin collected from recovered coronavirus patients protect against COVID-19 and strengthen the immune system of new patients? *Int J Mol Sci.* 2020; 21 (7): 2272. doi: 10.3390/ijms21072272.
49. Ranganathan S., Iyer N. R. Convalescent plasma — is it useful for treating SARS-CoV-2 infection? *Indian J. Med Microbiol.* 2020; 38 (3&4): 252–260. doi: 10.4103/ijmm.20_358.
50. Lindholm P. F., Ramsey G., Kwaan H. C. Passive immunity for Coronavirus Disease 2019: A Commentary on Therapeutic Aspects Including Convalescent Plasma. *Semin Thromb Hemost.* 2020; 46 (7): 796–803. doi: 10.1055/s-0040-1712157.
51. Ashique S., Khatun T., Sahu G., Upadhyay A., Adhana A., Kumar S. et al. Convalescent plasma- an effective treatment option to prevent emerging nCOVID-19- a Review. *Infect Disord Drug Targets.* 2022; 22 (8): 42–60. doi: 10.2174/1871526522666220425103031.
52. Daneshpazhooh M., Soori T., Isazade A., Noormohammadpour P. Mucous membrane pemphigoid and COVID-19 treated with high-dose intravenous immunoglobulins: a case report *J Dermatolog Treat.* 2020; 31 (5): 446–447. doi: 10.1080/09546634.2020.1764472.
53. Jawhara S. Could intravenous immunoglobulin collected from recovered coronavirus patients protect against COVID-19 and strengthen the immune system of new patients? *Int J Mol Sci.* 2020; 21 (7): 227. doi: 10.3390/ijms21072272.
54. Prete M., Favoino E., Catacchio G., Racanelli V., Perosa F. SARS-CoV-2 infection complicated by inflammatory syndrome. Could high-dose human immunoglobulin for intravenous use (IVIG) be beneficial? *Autoimmun Rev.* 2020; 19 (7): 102559. doi: 10.1016/j.autrev.2020.102559.
55. Weinreich D. M., Sivapalasingam S., Norton T., Ali S., Gao H., Bhore R. et al. Trial investigators. REGN COV2, a neutralizing antibody cocktail, in outpatients with COVID-19. *N Engl J Med.* 2021; 384 (3): 238–251. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2035002>.
56. Development of monoclonal antibody products targeting SARS-CoV-2, including addressing the impact of emerging variants, during the COVID-19 public health emergency. Guidance for Industry. FDA. 2021. URL: <https://www.fda.gov/media/146173/download> (дата обращения: 30.05.2022).
57. Wu J., Shen J., Han Y., Zhang J., Luo T., Guo Y. et al. Efficacy and safety of tocilizumab treatment COVID-19 patients: a case-control study and meta-analysis. *Infect Dis Ther.* 2021; 10 (3): 1677–1698. doi: 10.1007/s40121-021-00483-x.
58. Mahroum N., Watad A., Bridgewood C., Mansour M., Ahmad Nasr A., Hussein A. et al. Systematic review and meta-analysis of tocilizumab therapy versus standard of care in over 15,000 COVID-19 pneumonia patients during the first eight months of the pandemic. *Int J Environ Res Public Health.* 2021; 18 (17): 9149. doi: 10.3390/ijerph18179149. PMID: 34501738.
59. Ghada A. Y., Wagih M. K., Abdel Hamid M. H. Safety and efficacy of tocilizumab in critically ill patients with COVID-19: an observational study. *The Egyptian Journal of Bronchology.* 2023; 17 (46). doi: 10.1186/s43168-023-00220-7.

60. Ayvat P, Omeroglu S. K. Tocilizumab treatment in COVID-19 patients: therapy's side effects and effect on mortality. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2024; 28 (5): 2107–2116. doi: 10.26355/eurrev_202403_35623.
61. Ullah S, Abid R., Haider S., Khuda F, Albadrani M. G., Abdulhakim A. J. et al. Assessment of tocilizumab (humanized monoclonal antibody) for therapeutic efficacy and clinical safety in patients with coronavirus disease (COVID-19) *medicina* (Kaunas). 2022; 58 (8): 1076. doi: 10.3390/medicina58081076.
62. Kyriakopoulos C., Ntritsos G., Gogali A., Milionis H., Evangelou E., Kostikas K. Tocilizumab administration for the treatment of hospitalized patients with COVID-19: A systematic review and meta-analysis *Respirology.* 2021; 26 (11): 1027–1040. doi: 10.1111/resp.14152. Epub 2021 Oct 3. PMID: 34605114.
63. Sun J., Wang S., Ma X., Wei Q., Peng Y., Bai Y. et al. Efficacy and safety of baricitinib for the treatment of hospitalized adults with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Med Res.* 2023; 28 (1): 536. doi: 10.1186/s40001-023-01403-0.
64. Ferro F, La Rocca G., Elefante E., Italiano N., Moretti M., Talarico R. et al. Baricitinib and pulse steroids combination treatment in hyperinflammatory COVID-19: a rheumatological approach in the intensive. *Care Unit International Journal of Molecular Scien.* (Multidisciplinary Digital Publishing Institute). 2024; 25 (13): 72–73. doi: 10.3390/ijms25137273.
65. Praveen D., Puwada R. C., Aanandhi V. M. Janus kinase inhibitor baricitinib is not an ideal option for management of COVID-19. *Int J Antimicrob Agents.* 2020 (55): 105967. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2020.105967.
66. Cantini E, Niccoli L., Matarrese D., Nicastri E., Stobbione P., Goletti D. Baricitinib therapy in COVID-19: A pilot study on safety and clinical impact *J Infect.* 2020; 81 (2): 318–356. doi: 10.1016/j.jinf.2020.04.017.
67. Manoharan S., Ying L. Y. Does baricitinib reduce mortality and disease progression in SARS-CoV-2 virus infected patients? A systematic review and metaanalysis. *Respir Med.* 2022; (202): 106986. doi: 10.1016/j.rmed.2022.106986.
68. Lyalyukova E. A., Dolgalev I. V., Chernysheva E. N., Druk I. V., Kononova G. M., Lyalyukov A. V. et al. COVID-19 and liver dysfunction: current ideas and new therapeutic strategies. *Lechaschy Vrach.* 2021; 2 (24): 20–25. doi: 10.26295/OS.2021.16.99.004.
69. Загребнева А. И., Барях Е. А., Желнова Е. И., Потешкина Н. Г., Белоглазова И. П., Мутовина З. Ю. и др. Барicitиниб в лечении пациентов с COVID-19: обзор международных данных и анализ результатов опыта клинического применения в российской популяции. *Антибиотики и химиотер.* 2021; 66 (1–2): 47–56. doi: 10.37489/0235-2990-2021-66-1-2-47-56 [Zagrebneva A. I., Baryakh E. A., Zhelnova E. I., Poteshkina N. G., Beloglazova I. P., Mutovina Z. Yu., Samsonova I. V., Kovalyevskaya E. A., Parshin V. V., Pshenichnikova V. V., Fomina D. S., Kruglova T. S., Lysenko M. A., Dranitsyna M. A. Baricitinib in the treatment of patients with COVID-19: a review of international data and analysis of clinical results in the russian population. *Antibiot Khimioter = Antibiotics and Chemotherapy.* 2021; 66 (1-2-): 47–56. (in Russian)]
70. RECOVERY Collaborative Group; Horby P, Mafham M., Bell J. L., Staplin N., Emberson J. R., Linsell L. et al. Dexamethasone in hospitalized patients with COVID-19 — preliminary research original investigation early treatment with tocilizumab and mortality among critically ill patients with COVID-19. *N Engl J Med.* 2021; 384 (8): 693–704. doi: 10.1101/2020.06.22.20137273.
71. Villar J., Ferrando C., Martínez D., Ambrós A., Muñoz T., Soler A. J. et al. Dexamethasone in ARDS network. Dexamethasone treatment for the acute respiratory distress syndrome: a multicentre, randomised controlled trial *Lancet Respir Med.* 2020; 8 (3): 267–276. doi: 10.1016/s2213-2600 (19)30417-5.
72. Meduri G. U., Golden E., Freire A. X., Taylor E., Zaman M., Carson J. S. et al. Methylprednisolone infusion in early severe ARDS: results of a randomized controlled trial *Chest.* 2007; 131 (4): 954–963. doi: 10.1378/chest.06-2100.
73. Mishra G. P., Mulani J. Corticosteroids for COVID-19: the search for an optimum duration of therapy. *Lancet Respir Med.* 2021; 9 (1): e8. doi: 10.1016/s2213-2600 (20)30530-0.
74. Кривошеков Е. П., Каторкин С. Е., Ельшин Е. Б., Романов В. Е. Применение сулодексидна на постгоспитальном этапе лечения пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19. *Профилактическая медицина.* 2022; 25 (1): 91–97. doi: <https://doi.org/10.17116/profmed20222501191>. [Krivoshechekov E. P., Katorkin S. E., El'shin E. B., Romanov V. E. Primenenie sulodeksida na postgospital'nom etape lecheniya patsientov s novoj koronavirusnoj infektsiej COVID-19. *Profilakticheskaya Meditsina.* 2022; 25 (1): 91–97. doi: <https://doi.org/10.17116/profmed20222501191>. (in Russian)]
75. Tang N., Bai H., Chen X., Gong J., Li D., Sun Z. Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy. *J Thromb Haemost.* 2020; 18 (5): 1094–1099. doi: 10.1111/jth.14817.
76. Антонов В. Н., Осиков М. В., Игнатова Г. Л., Зотов С. О. Современные терапевтические подходы к коррекции нарушений гемостаза у больных COVID-19: систематический обзор. *Кубанский научный медицинский вестник.* 2021; 28 (4): 72–84. doi: <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2021-28-4-72-84>. [Antonov V. N., Osikov M. V., Ignatova G. L., Zotov S. O. Sovremennyye terapevticheskie podkhody k korrektsii narushenii gemostaza u bol'ny'x COVID-19: sistematicheskii obzor. *Kubanskiy Nauchnyy i Medicinskiy Vestnik.* 2021; 28 (4): 72–84 (in Russian)].

Поступила/Received 26.11.2024

Принята в печать/Accepted 12.01.2025

Информация об авторах

Борукаева Ирина Хасанбиевна — д. м. н., доцент, заведующая кафедрой нормальной и патологической физиологии человека Медицинской академии ФГБОУ ВО «Кабардино-Балкарский государственный университет им. Х. М. Бербекова», Нальчик, Россия, ORCID ID: 0000-0003-1180-228X

Абазова Залина Хасановна — к. м. н., доцент, доцент кафедры нормальной и патологической физиологии человека Медицинской академии ФГБОУ ВО «Кабардино-Балкарский государственный университет им. Х. М. Бербекова», Нальчик, Россия, ORCID ID: 0000-0003-2827-5068

Камбачокова Зарета Анатольевна — д. м. н., профессор кафедры госпитальной терапии Медицинской академии Кабардино-Балкарского государственного университета им. Х. М. Бербекова, Нальчик, Россия

Камбачокова Амина Аслановна — студентка 4 курса по специальности «Лечебное дело» Медицинской академии ФГБОУ ВО «Кабардино-Балкарский государственный университет им. Х. М. Бербекова», Нальчик, Россия

Карданов Азамат Алимович — студент 4 курса по специальности «Лечебное дело» Медицинской академии ФГБОУ ВО «Кабардино-Балкарский государственный университет им. Х. М. Бербекова», Нальчик, Россия

About the authors

Irina Kh. Borukaeva — D. Sc. in Medicine, Associate Professor, Head of the Department of Normal and Pathological Human Physiology, Medical Academy of the Kabardino-Balkarian State University named after H. M. Berbekov, Nalchik, Russia, ORCID ID: 0000-0003-1180-228X

Zalina Kh. Abazova — Ph. D. in Medicine, Associate Professor; Associate Professor of the Department of Normal and Pathological Human Physiology, Medical Academy of the Kabardino-Balkarian State University named after H. M. Berbekov, Nalchik, Russia. ORCID ID: 0000-0003-2827-5068

Zareta A. Kambachokova — D. Sc. in Medicine, Professor at the Department of Hospital Therapy, Medical Academy of Kabardino-Balkarian State University named after H. M. Berbekov, Nalchik, Russia

Amina A. Kambachokova — 4th year student with a General Medicine major, Medical Academy of the Kabardino-Balkarian State University named after H. M. Berbekov, Nalchik, Russia

Azamat A. Kardanov — 4th year student with a General Medicine major, Medical Academy of the Kabardino-Balkarian State University named after H. M. Berbekov, Nalchik, Russia

Джабраилова Мислина Султановна — студентка 6 курса по специальности «Лечебное дело» Медицинской академии ФГБОУ ВО «Кабардино-Балкарский государственный университет им. Х. М. Бербекова», Нальчик, Россия

Чаниева Зимфира Иссаевна — студентка 6 курса по специальности «Лечебное дело» Медицинской академии ФГБОУ ВО «Кабардино-Балкарский государственный университет им. Х. М. Бербекова», Нальчик, Россия

Ахматов Халид Хасиевич — студент 6 курса по специальности «Лечебное дело» Медицинской академии ФГБОУ ВО «Кабардино-Балкарский государственный университет им. Х. М. Бербекова», Нальчик, Россия

Абдурахманов Магомед Абдурахманович — студент 6 курса по специальности «Лечебное дело» Медицинской академии ФГБОУ ВО «Кабардино-Балкарский государственный университет им. Х. М. Бербекова», Нальчик, Россия

Баскариев Шаабан Магомедович — студент 6 курса по специальности «Лечебное дело» Медицинской академии ФГБОУ ВО «Кабардино-Балкарский государственный университет им. Х. М. Бербекова», Нальчик, Россия

Межгихова Элана Барасбиевна — студентка 6 курса по специальности «Педиатрия» Медицинской академии ФГБОУ ВО «Кабардино-Балкарский государственный университет им. Х. М. Бербекова», Нальчик, Россия

Шогенова Диана Аслановна — студентка 6 курса по специальности «Педиатрия» Медицинской академии ФГБОУ ВО «Кабардино-Балкарский государственный университет им. Х. М. Бербекова», Нальчик, Россия

Mislina S. Dzhabrailova — 6th year student with a General Medicine major, Medical Academy of the Kabardino-Balkarian State University named after H. M. Berbekov, Nalchik, Russia

Zimfira I. Chanieva — 6th year student with a General Medicine major, Medical Academy of the Kabardino-Balkarian State University named after H. M. Berbekov, Nalchik, Russia

Khalid Kh. Akhmatov — 6th-year student with a General Medicine major, Medical Academy of the Kabardino-Balkarian State University named after H. M. Berbekov, Nalchik, Russia

Magomed A. Abdurakhmanov — 6th year student with a General Medicine major, Medical Academy of the Kabardino-Balkarian State University named after H.M. Berbekov, Nalchik, Russia

Shaaban M. Baskariev — 6th year student with a General Medicine major, Medical Academy of the Kabardino-Balkarian State University named after H. M. Berbekov, Nalchik, Russia

Elana B. Mezikhova — 6th year student with a General Medicine major, Medical Academy of the Kabardino-Balkarian State University named after H. M. Berbekov, Nalchik, Russia

Diana A. Shogenova — 6th year student with a General Medicine major, Medical Academy of the Kabardino-Balkarian State University named after H.M. Berbekov, Nalchik, Russia