

# НЕКОТОРЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ПРИМЕНЕНИЯ РИАМИЛОВИРА (ТРИАЗАВИРИНА) МЕДРАБОТНИКАМИ ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ COVID-19

Бердюгина О.В., Гусев Е.Ю.

ФГБУН «Институт иммунологии и физиологии» Российской академии наук, г. Екатеринбург, Россия

**Резюме.** Зарегистрированный в России риамилловир (метилтионитрооксодигидротриазолотриазинид натрия, торговое название – Триазавирин) является синтетическим аналогом гуанина и препаратом прямого противовирусного действия. В настоящее время имеются противоречивые данные относительно использования риамилловира в качестве профилактического и лечебного средства при коронавирусных инфекциях. Целью настоящего исследования стал анализ некоторых результатов применения риамилловира как в целях профилактики инфицирования вирусом SARS-CoV-2, так и для лечения COVID-19 в период первой волны пандемии новой коронавирусной инфекции.

Анализ был сделан на основе опроса 62 медицинских работников, одного из медицинских учреждений г. Екатеринбурга, переболевших COVID-19, подразделенных на 4 группы: 1) не получавших риамилловир (контроль), 2) получавших риамилловир только в качестве профилактики заболевания, 3) получавших препарат в качестве лечебного средства, 4) получавших риамилловир до и во время заболевания.

Полученные данные по использованию риамилловира в целях профилактики заражения вирусом SARS-CoV-2 показало, что следствием стало: увеличение длительности госпитализации, рост таких осложнений COVID-19, как: лихорадка, одышка, легочная недостаточность, пневмония легких, повышенная частота неврологических расстройств, о чем не сообщалось ранее. Перенесенное заболевание как тяжелое при профилактическом приеме риамилловира было оценено значительно чаще, а спустя 2 месяца после болезни реабилитационный период был незаконченным. У всех, кто принимал риамилловир для профилактики НКИ, в дальнейшем появлялась клиника мышечных и суставных болей. Использование риамилловира с лечебной целью позволило избежать развития легочной недостаточности, тяжелого течения инфекционного заболевания, восстановить состояние здоровья в полном объеме.

В исследовании не выявлено полезности применения риамилловира для профилактики осложнений COVID-19 при приеме препарата до инфицирования вирусом SARS-CoV-2. Однако применение риамилловира с лечебной целью позволяет избежать тяжелого течения инфекционного заболевания и в 4 раза снизить риск появления болей в мышцах, суставах, позвоночнике после перенесенного COVID-19.

*Ключевые слова:* риамилловир, Триазавирин, COVID-19, SARS-CoV-2, профилактика, лечение

## Адрес для переписки:

Бердюгина Ольга Викторовна  
ФГБУН «Институт иммунологии и физиологии»  
Российской академии наук  
620049, Россия, г. Екатеринбург,  
ул. Первомайская, 106.  
Тел.: 8 (904) 988-43-82.  
E-mail: berolga73@rambler.ru

## Address for correspondence:

Olga V. Berdiugina  
Institute of Immunology and Physiology, Ural Branch,  
Russian Academy of Sciences  
106 Pervomayskaya St  
Ekaterinburg  
620049 Russian Federation  
Phone: +7 (904) 988-43-82.  
E-mail: berolga73@rambler.ru

## Образец цитирования:

О.В. Бердюгина, Е.Ю. Гусев «Некоторые результаты применения риамилловира (Триазавирин) медработниками для профилактики и лечения COVID-19» // Российский иммунологический журнал, 2023. Т. 26, № 3. С. 223-232.  
doi: 10.46235/1028-7221-9410-SRO

© Бердюгина О.В., Гусев Е.Ю., 2023

Эта статья распространяется по лицензии  
Creative Commons Attribution 4.0

## For citation:

O.V. Berdiugina, E.Yu. Gusev "Some results of Riamilovir (Triazavirine) usage in medical staff for prevention and treatment of COVID-19", Russian Journal of Immunology/Rossiyskiy Immunologicheskii Zhurnal, 2023, Vol. 26, no. 3, pp. 223-232. doi: 10.46235/1028-7221-9410-SRO

© Berdiugina O.V., Gusev E.Yu., 2023

The article can be used under the Creative  
Commons Attribution 4.0 License

DOI: 10.46235/1028-7221-9410-SRO

# SOME RESULTS OF RIAMILOVIR (TRIAZAVIRINE) USAGE IN MEDICAL STAFF FOR PREVENTION AND TREATMENT OF COVID-19

Berdiugina O.V., Gusev E.Yu.

Research Institute of Immunology and Physiology, Ural Branch, Russian Academy of Sciences, Ekaterinburg, Russian Federation

**Abstract.** Riamilovir, a drug registered in Russia (chemical formula: methylthionitrooxodihydrotriazolotriazinide sodium, trade name: Triazavirin) is a synthetic analogue of guanine and a drug of direct antiviral action. Currently, there are conflicting data regarding usage of riamilovir as a preventive and therapeutic agent in coronavirus infections. The purpose of this study was to analyze some results of riamilovir usage, both for prevention of the SARS-CoV-2 infection and for the treatment of COVID-19 during the first wave of the new coronavirus pandemic.

The analysis was based on a survey of 62 medical staff workers at a single medical institution in Ekaterinburg who was ill with COVID-19, being divided into 4 groups: (1) those who did not receive riamilovir (control), (2) persons who received riamilovir only as a disease prevention, (3) subjects who received the drug as a therapeutic agent, (4) those who received riamilovir before and during the disease.

The data concerning usage of riamilovir for the prevention of infection with the SARS-CoV-2 virus have shown the following consequences: increased duration of hospitalization, an increased incidence of COVID-19 complications, i.e., fever, shortness of breath, pulmonary insufficiency, pneumonia, higher frequency of neurological disorders, which were not reported elsewhere. Severe clinical course of the disease was observed much more often in cases of prophylactic riamilovir administration, and the rehabilitation period was incomplete 2 months after the disease. Clinical symptoms of muscle and joint pain were documented at later terms in all persons who received riamilovir to prevent a new coronavirus infection. Usage of riamilovir for therapeutic purposes made it possible to avoid the development of pulmonary insufficiency, severe course of the infectious disease, and entirely restore the state of health.

The study did not reveal the usefulness of riamilovir for prevention of COVID-19 complications when taking the drug before infection with the SARS-CoV-2 virus. However, the use of riamilovir for therapeutic purposes prevents development of severe clinical cases and is associated with 4-fold reduced risk of pain in muscles, joints, and spine among the COVID-19 patients.

*Keywords:* riamilovir, Triazavirin, COVID-19, SARS-CoV-2, prevention, treatment

Работа выполнена по теме из Плана НИР «ИИФ» УрО РАН № гос. регистрации 122020900136-4, руководитель – академик РАН, д.м.н., профессор А.В. Черешнев.

## Введение

Пандемия 2019–2023 годов сопровождалась неоднократным пересмотром методических рекомендаций по профилактике, диагностике и лечению новой коронавирусной инфекции (НКИ) COVID-19. Этот факт свидетельствует о наличии объективных сложностей выбора эффективного метода предупреждения заболевания, инициируемого вирусом SARS-CoV-2, а также рационального способа лечения и реабилитации пациентов. В частности, в качестве этиологической терапии COVID-19 был рекомендован риамиловир (riamilovir, торговое название – Триазавирин), который уже и до пандемии COVID-19 использовался в лечении гриппа и некоторых

других острых респираторных вирусных инфекций (ОРВИ) [4, 7].

Согласно опубликованным ранее данным, в клинических исследованиях среди 113 человек, использовавших риамиловир в целях профилактики COVID-19, в течение первых 7 дней после контакта с инфицированными SARS-CoV-2 пациентами заболело 3 человека, что авторами статьи расценено как высокая протективная эффективность препарата: более 97% резистентных к заражению контактирующих [5]. Немногочисленные исследования, раскрывающие результаты использования риамиловира для лечения НКИ, показали, что применение препарата на ранних стадиях заболевания, в дополнение к стандартной терапии, позволило ускорить элиминацию вируса у молодых пациентов со среднетяжелым течением болезни, а также наблюдать клинические симптомы улучшения состояния [3]. Хотя в проведенном в 2020 году в Китае рандомизированном исследовании не было обнаружено статистически значимых доказательств того, что

риамиловир (Триазавирин) приносит пользу пациентам с COVID-19, наблюдения всё же показали возможную пользу от его использования для лечения COVID-19 из-за его известного противовирусного действия [10].

Теоретические предпосылки возможности использования риамиловира в лечении инфекции, вызываемой вирусом SARS-CoV-2, были представлены ранее [2, 9]. Однако даже в предварительных расчетах была зафиксирована возможность возникновения некоторых осложнений вследствие приема препарата, в частности увеличения агрегации тромбоцитов [11]. Очевидно, что массовое использование лекарственных средств необходимо сопровождать мониторингом возможных осложнений.

**Целью настоящего исследования** стал анализ некоторых результатов применения риамиловира как в целях профилактики инфицирования вирусом SARS-CoV-2, так и для лечения COVID-19 в период первой волны пандемии новой коронавирусной инфекции.

## Материалы и методы

Сбор первичных данных выполнен в Екатеринбурге (Свердловская область) в первую волну заболеваемости населения НКИ, а именно в период с октября по декабрь 2020 года. Исследование проведено при участии и после собственноручно подписанного добровольного информированного согласия 62 медицинских работников многопрофильного учреждения, в котором в круглосуточном режиме оказывали неотложную педиатрическую помощь. Никто из поступающих на лечение в стационар детей не был предварительно обследован на наличие РНК (рибонуклеиновой кислоты) или антигена вируса SARS-CoV-2, вследствие чего медицинские сотрудники контактировали в том числе и с инфицированными НКИ пациентами.

Требования физико-химического предупреждения инфицирования 62 обследованных сотрудников больницы соблюдались путем использования одноразовых медицинских масок, ношения перчаток, обработки рук дезинфицирующими растворами, а помещений — ультрафиолетовым освещением. Никто из участников исследования не был вакцинирован, так как специфические иммунопрофилактические средства на момент получения данных исследования не были разработаны.

Все медицинские работники, участвовавшие в данном тестировании, однократно перенесли COVID-19. Диагноз НКИ установлен на основании клинико-инструментальных и лабораторных методов исследования. Молекулярно-биологическое тестирование образцов эпителия ротоглотки и носоглотки выполнялось согласно требований временных методических рекомендаций Мини-

стерства здравоохранения Российской Федерации в сроки до 4 дней с момента появления клинических проявлений заболевания или контакта с больным НКИ. РНК возбудителя COVID-19 выявлена во всех случаях инфицирования.

Жизнь и здоровье участников исследования опасности не подвергались. Сбор данных проводился через 2 месяца после болезни. Изучение сведений, включавших информацию о преморбидном статусе (наличии заболеваний сердечно-сосудистой, дыхательной, эндокринной, иммунной систем, а также имеющихся зависимостях), характере течения заболевания (синдромы, терапия), постморбидных изменениях (обострении хронических, а также возникновении новых заболеваний) и серологических маркерах НКИ (с использованием реагентов SARS-CoV-2-IgG количественный-ИФА-Бест; D-5505, РУ № РЗН 2021/14458 и SARS-CoV-2-IgM-ИФА-Бест; D-5502, РУ № РЗН 2020/10389, «Вектор-Бест», Новосибирск для ориентировочной оценки уровня IgM) базировалось на принципах «Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации» и ее последующих редакций, документах Организации Объединенных Наций, касающихся прав пациента и положений Приказа МЗ РФ № 266 от 19.06.2003 года «Об утверждении Правил клинической практики в Российской Федерации».

Часть медицинских работников по собственной инициативе (без согласования с врачом) в целях профилактики заражения вирусом SARS-CoV-2 использовала риамиловир, согласно инструкции по применению, а именно перорально по 250 мг трижды в день на протяжении не менее трех недель. С учетом того, что респонденты являлись либо врачами, либо в свободном режиме могли контактировать с врачами по вопросам приема риамиловира, в данном исследовании полагали, что сотрудники учреждения осуществляли прием препарата в соответствии с рекомендациями по использованию. Помимо этого, среди медицинских работников, которые приняли участие в исследовании, была когорта тех, кому при манифестации COVID-19 был назначен риамиловир в комплексной терапии НКИ.

Таким образом, среди общего количества обследованных (62 человека): не принимали риамиловир — 26 респондентов (41,9% от всех) — группа № 1 (контрольная), использовали риамиловир в целях профилактики инфицирования вирусом SARS-CoV-2 — 8 человек (12,9% от всех) — группа № 2, применяли риамиловир для лечения новой коронавирусной инфекции — 19 человек (30,6% от всех) — группа № 3, использовали риамиловир и в целях профилактики заражения вирусом SARS-CoV-2, и для лечения НКИ — 9 человек (14,5% от всех) — группа № 4. Медиана и межквартильный размах возраста групп составили: № 1 — 47 (40 —

53) лет, № 2 – 49 (43-56) лет, № 3 – 40 (28-49) лет, № 4 – 43 (36-53) года соответственно, значимых отличий в возрастном составе между когортами не выявлено. Гендерное разнообразие групп также был сходным: подавляющее большинство составляли женщины, мужчин в группе № 1 было 3 (11,5% от числа в группе), в группе № 2 – 0, в группе № 3 – 4 человека (21,1% от числа человек в группе), в группе № 4 – 1 (11,1% от числа в группе). Среди обследованных в группе № 1 было 4 (15,4% от числа человек в группе) врача, 16 (61,5% от числа человек в группе) человек со средним и 1 (3,8% от числа человек в группе) – с младшим медицинским образованием, а также 5 (19,2% от числа человек в группе) человек иного персонала лечебного учреждения; в группе № 2 было 4 (50,0% от числа человек в группе) врача, 2 (25,0% от числа человек в группе) медицинские сестры и по одному (по 12,5% соответственно от числа человек в группе) человеку с младшим медицинским образованием и иного медицинского персонала больницы, в группе № 3 было 7 (36,8% от числа человек в группе) врачей, 11 (57,9% от числа человек в группе) медицинских сестер и 1 (5,3% от числа человек в группе) представитель иного персонала лечебного учреждения; группа № 4 состояла из 4 (44,4% от числа человек в группе) специалистов с высшим медицинским образованием, 4 (44,4% от числа человек в группе) – со средним медицинским образованием и 1 (11,1% от числа человек в группе) сотрудника иного персонала больницы.

Статистическая обработка полученных данных выполнена с использованием операционной системы Windows 10 (Microsoft Corporation, США); статистический пакет STATISTICA v. 12.5.192.5 (StatSoft, Inc., США). Исследование включало методы вариационной статистики, данные представлялись в виде процента случаев от общего количества человек в группе, медианы (Me) и межквартильного размаха ( $Q_{0,25}$ – $Q_{0,75}$ ) выборки. Проверку нормальности распределения производили с использованием тестом Колмогорова–Смирнова ( $p < 0,05$  соответствовал ненормальному распределению изученных данных). Различия между группами оценивали с использованием Chi-Square test. Уровень значимости (p-value) вероятности отказа от принимаемой статистической гипотезы считали равным 0,05.

Исследование выполнено с одобрения локального этического комитета медицинского учреждения. Экспертное заключение о возможности открытого опубликования полученных данных утверждено членами экспертной комиссии ФГБУН ИИФ УрО РАН.

## Результаты и обсуждение

Оценка характера распределения полученных данных на основании использования теста Кол-

могорова–Смирнова и сравнительного анализа четырех групп исследования с использованием критерия Chi-Square ( $\chi^2$ , критерий согласия Пирсона) показали следующее (табл. 1).

Медицинские сотрудники, принимавшие риамилловир в целях профилактики COVID-19 в сравнении с контрольной группой (не использовавшей риамилловир в лечении и профилактике) после инфицирования вирусом SARS-CoV-2 чаще испытывали одышку (в 1,3 раза), легочную недостаточность (в 2,2 раза), лихорадочное состояние (в 1,9 раза), переносили пневмонию (в 1,5 раза), имели больший объем поражения тканей легких (в 2,5 раза) согласно данным компьютерной томографии, повышенную частоту неврологических расстройств (в 3,2 раза), аносмию/дисгевзию (на 16%). Длительность госпитализации пациентов в группе № 2 в сравнении с контрольной была дольше в 3,3 раза. Респонденты, принимавшие риамилловир в профилактических целях, оценили перенесенное заболевание как тяжелое в 2,4 раза чаще, чем больные группы № 1, как заболевание средней тяжести – в 1,8 раза чаще 1-й группы, случаев легкого и бессимптомного течения болезни зафиксировано не было.

Через 2 месяца после инфицирования вирусом SARS-CoV-2 пациенты группы № 2 имели сложности с восстановлением трудоспособности (табл. 2): они в 6,4 раза чаще, чем в группе контроля, считали, что полной реабилитации не наступило, все констатировали повышенную утомляемость (в 2,2 раза выше, чем в группе № 1), в 6,6 раза чаще жаловались на впервые появившиеся после COVID-19 новые заболевания, а также обострения хронических болезней (чаще в 3,3 раза). О впервые появившихся болях в мышцах, суставах, позвоночнике после COVID-19 заявили все респонденты группы, принимавшей риамилловир в профилактических целях, что в 2,4 раза выше, чем в группе № 1.

Следующая рассмотренная группа № 3 использовала риамилловир только для лечения COVID-19. Выявлены такие особенности (табл. 1, 2). В сравнении с группой № 1 в процессе болезни не отмечено ни одного случая легочной недостаточности, тогда как в отсутствие использования риамилловира осложнение диагностировано в 11,5% случаев. При оценке тяжести инфекционного заболевания в 1,5 раза чаще, чем в группе № 1 оно расценивалось как средне-тяжелое, вместе с тем не было зафиксировано ни одного случая тяжелого течения. Все респонденты группы № 3 через 2 месяца после инфекции заявили о полном восстановлении состояния здоровья. Частота случаев впервые появившихся болей в мышцах, суставах, позвоночнике после COVID-19 была в 4 раза ниже, чем в группе № 1. Концентрация IgG через 2 месяца после НКИ была несколько ниже, чем в группе, не исполь-

**ТАБЛИЦА 1. НЕКОТОРЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ ТЕЧЕНИЯ НКИ У РЕСПОНДЕНТОВ, ИСПОЛЬЗОВАВШИХ / НЕ ИСПОЛЬЗОВАВШИХ РИАМИЛОВИР ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ И ПРОФИЛАКТИКИ COVID-19**

TABLE 1. SOME CLINICAL DATA ON THE COURSE OF A NEW CORONAVIRUS INFECTION IN RESPONDENTS WHO USED/ DID NOT USE RIAMILOVIR FOR THE TREATMENT AND PREVENTION OF COVID-19

Исследованные показатели Investigated indicators	Риамиловир не принимали (26 человек) Группа № 1 Riamilovir was not taken (26 people) Group No. 1	Использовали риамиловир в профилактических целях (8 человек) Группа № 2 Riamilovir was used for preventive purposes (8 people) Group No. 2	Использовали риамиловир в процессе лечения COVID-19 (19 человек) Группа № 3 Riamilovir was used in the treatment of COVID-19 (19 people) Group No. 3	Использовали риамиловир в целях профилактики и лечения COVID-19 (9 человек) Группа № 4 Riamilovir was used for the prevention and treatment of COVID-19 (9 people) Group No. 4
Частота лихорадки, % Frequency of fever, %	38,5	75,0 with № 1: Chi-Square = 19,52, p < 0,001	50,0 with № 2: Chi-Square = 8,26, p = 0,005	55,6 with № 1: Chi-Square = 11,30, p < 0,001
Частота одышки, % Frequency of shortness of breath, %	19,2	25,0 with № 1: Chi-Square = 8,71, p = 0,004	5,3 with № 2: Chi-Square = 16,82, p < 0,001	21,1 with № 1: Chi-Square = 7,43, p = 0,007 with № 3: Chi-Square = 13,61, p < 0,001
Частота пневмонии, % Frequency of pneumonia, %	42,3	62,5 with № 1: Chi-Square = 13,67, p < 0,001	42,1 with № 2: Chi-Square = 7,97, p = 0,005	44,4
Частота развития легочной недостаточности, % Incidence of pulmonary insufficiency, %	11,5	25,0 with № 1: Chi-Square = 13,81, p < 0,001	0	11,1
Поражение тканей легких по данным компьютерной томографии (%), Me (Q <sub>0,25</sub> -Q <sub>0,75</sub> ) Lung tissue damage according to computed tomography (%), Me (Q <sub>0,25</sub> -Q <sub>0,75</sub> )	10,0 (7,0-20,0)	25,0 (25,0-32,5) with № 1: Chi-Square = 15,86, p < 0,001	7,5 (1,3-14,3) with № 2: Chi-Square = 12,77, p < 0,001	15,0 (3,0-23,8) with № 1: Chi-Square = 7,14, p = 0,008 with № 3: Chi-Square = 6,41, p = 0,012
Частота неврологических расстройств, % Frequency of neurological disorders, %	23,1	75,0 with № 1: Chi-Square = 30,38, p < 0,001	21,1 with № 2: Chi-Square = 22,58, p < 0,001	33,0 with № 1: Chi-Square = 9,56, p = 0,002 with № 3: Chi-Square = 6,19, p = 0,013
Частота anosмии, % Frequency of anosmia, %	53,9	62,5 with № 1: Chi-Square = 9,72, p = 0,002	89,5 with № 1: Chi-Square = 5,78, p = 0,017	66,7 with № 1: Chi-Square = 9,56, p = 0,002

Таблица 1 (продолжение)  
Table 1 (continued)

Исследованные показатели Investigated indicators	Риамиловир не принимали (26 человек) Группа № 1 Riamilovir was not taken (26 people) Group No. 1	Использовали риамиловир в профилактических целях (8 человек) Группа № 2 Riamilovir was used for preventive purposes (8 people) Group No. 2	Использовали риамиловир в процессе лечения COVID-19 (19 человек) Группа № 3 Riamilovir was used in the treatment of COVID-19 (19 people) Group No. 3	Использовали риамиловир в целях профилактики и лечения COVID-19 (9 человек) Группа № 4 Riamilovir was used for the prevention and treatment of COVID-19 (9 people) Group No. 4
Частота дисгевзии, % Frequency of dysgeusia, %	53,9	62,5 with № 1: Chi-Square = 9,72, p = 0,002	84,2 with № 1: Chi-Square = 4,80, p = 0,029	66,7 with № 1: Chi-Square = 9,56, p = 0,002
Частота развития острой почечной недостаточности, % Frequency of acute renal failure, %	3,8	0	0	0
Частота развития полиорганной недостаточности, % Frequency of development of multiple organ failure, %	7,7	0	0	0
Длительность госпитализации (суток), Me (Q <sub>0,25</sub> -Q <sub>0,75</sub> ) Duration of hospitalization (days), Me (Q <sub>0,25</sub> -Q <sub>0,75</sub> )	4 0-10	13 10-17 with № 1: Chi-Square = 13,11, p < 0,001	3 0-4 with № 2: Chi-Square = 10,71, p = 0,002	5 0-12
Длительность нетрудоспособности (суток), Me (Q <sub>0,25</sub> -Q <sub>0,75</sub> ) Duration of disability (days), Me (Q <sub>0,25</sub> -Q <sub>0,75</sub> )	22 18-28	24 17-30	19 14-21	22 15-30
Оценка тяжести инфекции: частота тяжелой инфекции, % Assessment of the severity of infection: the frequency of severe infection, %	15,4	37,5 with № 1: Chi-Square = 19,29, p < 0,001	0	33,3 with № 1: Chi-Square = 15,00, p < 0,001
Оценка тяжести инфекции: частота инфекции средней тяжести, % Assessment of the severity of infection: the frequency of occurrence of moderate infection, %	34,6	62,5 with № 1: Chi-Square = 16,87, p < 0,001	52,6 with № 1: Chi-Square = 3,89, p = 0,049 with № 2: Chi-Square = 5,34, p = 0,021	55,6

Таблица 1 (окончание)  
Table 1 (continued)

Исследованные показатели Investigated indicators	Риамилловир не принимали (26 человек) Группа № 1 Riamilovir was not taken (26 people) Group No. 1	Использовали риамилловир в профилактических целях (8 человек) Группа № 2 Riamilovir was used for preventive purposes (8 people) Group No. 2	Использовали риамилловир в процессе лечения COVID-19 (19 человек) Группа № 3 Riamilovir was used in the treatment of COVID-19 (19 people) Group No. 3	Использовали риамилловир в целях профилактики и лечения COVID-19 (9 человек) Группа № 4 Riamilovir was used for the prevention and treatment of COVID-19 (9 people) Group No. 4
Оценка тяжести инфекции: частота легкой инфекции, % Assessment of the severity of infection: the incidence of mild infection, %	42,3	0	47,4	0
Оценка тяжести инфекции: частота бессимптомного течения инфекции, % Assessment of the severity of infection: the frequency of asymptomatic infection, %	7,7	0	0	11,1 with № 1: Chi-Square = 6,34, p = 0,012

Примечание. With – в сравнении с группой, Me (median) – медиана,  $Q_{0,25}$ - $Q_{0,75}$  – межквартильный размах.

Note. With, in comparison with the group; Me, median;  $Q_{0,25}$ - $Q_{0,75}$ , interquartile range.

зовавшей риамилловир, вместе с тем значимых отличий выявлено не было.

Сравнительный анализ данных группы № 4 показал (табл. 1, 2), что больные, применявшие риамилловир и для профилактики инфицирования, и в процессе лечения, чаще, чем респонденты группы № 1 во время болезни имели лихорадочное состояние (в 1,4 раза), одышку (на 16%), имели больший объем поражения тканей легких (в 1,5 раза), частоту неврологических расстройств (в 1,4 раза), аносмии/дисгевзии (на 24%), в 2,2 раза чаще, чем в группе № 1 расценивали инфекцию, как тяжелую. Случаев легкого течения также, как и в группе № 2 не наблюдалось. Постковидный синдром в группе № 4 характеризовался следующими особенностями. Несколько лучше восстановилось состояние через 2 месяца после COVID-19: о полной реабилитации заявили на 6% больше респондентов, чем в группе № 1, однако повышенная утомляемость сохранялась в 1,4 раза чаще, чем в контрольной группе. Впервые появившиеся заболевания после COVID-19 отмечались в группе № 4 в 3 раза чаще, чем в контрольной группе; хронические болезни не обострились ни разу, тогда как в группе № 1 этот факт зафиксирован более чем в 7% случаев. Частота случаев впервые появившихся болей в мышцах, суставах, позвоночнике после COVID-19 у пациентов 4-й

группы была несколько ниже, чем в контрольной группе (на 27%). Концентрация антител к вирусу SARS-CoV-2 была сходной с данными в группе № 1.

Риамилловир или метилтионитрооксодигидротриазолотриазинид натрия (Триазавирин) представляет собой синтетический аналог оснований пуриновых нуклеозидов (гуанина) и относится к препаратам прямого противовирусного действия. К настоящему моменту механизм действия реамилловира до конца не изучен, наиболее вероятным считается ингибирование протеиндисульфид-изомеразы, отвечающей за образование и изомеризацию дисульфидных связей. Данные молекулярного моделирования показали, что по-видимому существуют две возможные мишени: РНК-зависимая РНК-полимераза и 3С-подобная протеаза [6]. Вычислительные методы *in silico* выявили удовлетворительную аффинность связывания лиганда риамилловира со структурными (E)- и (S)-белками, неструктурной 3-химотрипсиноподобной протеазой (3-CLpro) SARS-CoV-2, а также человеческим ангиотензин-1 превращающим ферментом-2 [8], позволяющим, по-видимому, инактивировать вирус. Полученные в представленном исследовании данные по использованию риамилловира в целях профилактики заражения вирусом SARS-CoV-2 показало, что следствием

**ТАБЛИЦА 2. НЕКОТОРЫЕ КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ РЕСПОНДЕНТОВ, ИСПОЛЬЗОВАВШИХ / НЕ ИСПОЛЬЗОВАВШИХ РИАМИЛОВИР ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ И ПРОФИЛАКТИКИ COVID-19, ПОСЛЕ БОЛЕЗНИ**

TABLE 2. SOME CLINICAL AND IMMUNOLOGICAL DATA OF RESPONDENTS WHO USED / DID NOT USE RIAMILOVIR FOR THE TREATMENT AND PREVENTION OF COVID-19, AFTER THE DISEASE

Исследованные показатели Investigated indicators	Риамиловир не принимали (26 человек) Группа № 1 Riamilovir was not taken (26 people) Group No. 1	Использовали риамиловир в профилактических целях (8 человек) Группа № 2 Riamilovir was used for preventive purposes (8 people) Group No. 2	Использовали риамиловир в процессе лечения COVID-19 (19 человек) Группа № 3 Riamilovir was used in the treatment of COVID-19 (19 people) Group No. 3	Использовали риамиловир в целях профилактики и лечения COVID-19 (9 человек) Группа № 4 Riamilovir was used for the prevention and treatment of COVID-19 (9 people) Group No. 4
<b>Постковидный синдром / Post-COVID syndrome</b>				
<b>Восстановление трудоспособности через 2 месяца после болезни: полное, %</b> Recovery of working capacity 2 months after the illness: complete, %	73,1	50,0	100	77,8 with № 1: Chi-Square = 7,68, p = 0,006
<b>Восстановление трудоспособности через 2 месяца после болезни: частичное, %</b> Recovery of working capacity 2 months after the illness: partial, %	23,1	25,0	0	22,2
<b>Восстановление трудоспособности через 2 месяца после болезни: не восстановилась, %</b> Recovery of working capacity 2 months after the illness: not recovered, %	3,9	25,0 with № 1: Chi-Square = 24,65, p < 0,001	0	0
<b>Частота случаев повышенной утомляемости через 2 месяца после болезни, %</b> Frequency of cases of increased fatigue 2 months after the disease, %	46,2	100 with № 1: Chi-Square = 23,23, p < 0,001	31,6 with № 2: Chi-Square = 21,89, p < 0,001	66,7 with № 1: Chi-Square = 12,06, p < 0,001 with № 3: Chi-Square = 11,47, p < 0,001
<b>Частота случаев появления новых заболеваний после COVID-19, %</b> Incidence of new diseases after COVID-19, %	3,8	25,0 with № 1: Chi-Square = 24,65, p < 0,001	5,3 with № 2: Chi-Square = 16,81, p < 0,001	11,1 with № 1: Chi-Square = 9,92, p = 0,002 with № 3: Chi-Square = 5,50, p = 0,019
<b>Варианты новых заболеваний после COVID-19</b> Variants of new diseases after COVID-19	<b>Аллергия</b> Allergy	<b>Снижение остроты зрения</b> Decreased visual acuity	<b>Снижение остроты зрения</b> Decreased visual acuity	<b>Бронхиальная астма</b> Bronchial asthma
<b>Частота случаев обострения хронических заболеваний после COVID-19, %</b> Frequency of cases of exacerbation of chronic diseases after COVID-19, %	7,7	25,0 with № 1: Chi-Square = 19,65, p < 0,001	5,3 with № 2: Chi-Square = 16,81, p < 0,001	0

Таблица 2 (окончание)  
Table 2 (continued)

Исследованные показатели Investigated indicators	Риамиловир не принимали (26 человек) Группа № 1 Riamilovir was not taken (26 people) Group No. 1	Использовали риамиловир в профилактических целях (8 человек) Группа № 2 Riamilovir was used for preventive purposes (8 people) Group No. 2	Использовали риамиловир в процессе лечения COVID-19 (19 человек) Группа № 3 Riamilovir was used in the treatment of COVID-19 (19 people) Group No. 3	Использовали риамиловир в целях профилактики и лечения COVID-19 (9 человек) Группа № 4 Riamilovir was used for the prevention and treatment of COVID-19 (9 people) Group No. 4
<b>Частота случаев впервые появившихся болей в мышцах, суставах, позвоночнике после COVID-19, %</b> Frequency of cases of first-time pain in muscles, joints, spine after COVID-19, %	42,3	100 with № 1: Chi-Square = 25,44, p < 0,001	10,5 with № 1: Chi-Square = 6,08, p = 0,014 with № 2: Chi-Square = 48,79, p < 0,001	33,3 with № 2: Chi-Square = 5,92, p = 0,016 with № 3: Chi-Square = 13,96, p < 0,001
<b>Серологические маркеры через 2 месяца после НКИ / Serological markers 2 months after a new coronavirus infection</b>				
<b>IgM (BAU/мл), Me (Q<sub>0,25</sub>-Q<sub>0,75</sub>)</b> IgM (BAU/mL), Me (Q <sub>0,25</sub> -Q <sub>0,75</sub> )	0 0,0-5,0	0 0,0-3,0	0 0,0-7,0	0 0,0-5,5
<b>IgG (BAU/мл), Me (Q<sub>0,25</sub>-Q<sub>0,75</sub>)</b> IgG (BAU/mL), Me (Q <sub>0,25</sub> -Q <sub>0,75</sub> )	17,4 (15,0-18,8)	17,0 (17,0-18,0)	5,2 (4,4-8,7) with № 2: Chi-Square = 11,01, p < 0,001	15,2 (14,8-16,3) with № 3: Chi-Square = 8,57, p = 0,004

**Примечание.** With – в сравнении с группой, Me (median) – медиана, Q<sub>0,25</sub>-Q<sub>0,75</sub> – межквартильный размах, мл – миллилитр, BAU (binding antibody units) – единицы связывающих антител.

Note. With, in comparison with the group; Me, median; Q<sub>0,25</sub>-Q<sub>0,75</sub>, interquartile range; mL, milliliter; BAU, binding antibody units.

стало не просто увеличение длительности госпитализации, но и рост таких осложнений НКИ, как лихорадка, одышка, легочная недостаточность, пневмония легких, повышенная частота неврологических расстройств, о чем не сообщалось ранее. Перенесенное заболевание как тяжелое при профилактическом приеме риамиловира было оценено значительно чаще, а спустя 2 месяца после болезни реабилитационный период был незаконченным. У всех, кто принимал риамиловир для профилактики НКИ, в дальнейшем появлялась клиника мышечных и суставных болей, что было нами показано ранее [1]. Использование риамиловира с лечебной целью, т. е. в процессе НКИ, позволило избежать развития легочной недостаточности, тяжелого течения инфекционного заболевания, восстановить состояние здоровья в полном объеме. Помимо этого, применение риамиловира при лечении COVID-19 позволило в 4 раза снизить риск появления болей в мышцах, суставах, позвоночнике после COVID-19. Ограничением полученных данных является небольшая выборка исследования.

## Заключение

Использование риамиловира в целях профилактики инфицирования вирусом SARS-CoV-2 несет риски отдаленных (постковидных) осложнений течения заболевания, в том числе в виде дебютного появления болей в мышцах, суставах, позвоночнике. Применение риамиловира с лечебной целью позволяет избежать развития легочной недостаточности, тяжелого течения инфекционного заболевания, восстановить состояние здоровья в полном объеме и в 4 раза снизить риск появления болей в мышцах, суставах, позвоночнике после НКИ. Таким образом, наше исследование подтверждает возможную эффективность риамиловира в качестве лечебного, но не профилактического средства при НКИ. Между тем, настоящее исследование выполнено при использовании ограниченных по объему выборках пациентов, поэтому окончательное заключение относительно эффективности использования риамиловира при коронавирусных инфекциях может быть сделано только на основе систематических обзоров и данных метаанализа.

## Благодарности

Авторы выражают искреннюю благодарность Министру здравоохранения Свердловской области к.м.н. А.А. Карлову, заведующей эпидемио-

логическим отделом ГАОУЗ СО «ДГКБ № 9» г. Екатеринбург Т.А. Катунцевой, директору ФГБУН «ИИФ» УрО РАН д.ф.-м.н., профессору О.Э. Соловьевой за помощь в организации данного исследования.

## Список литературы / References

1. Бердюгина О.В., Гусев Е.Ю., Бердюгин К.А. Артралгия и другие патологии крупных суставов как следствие перенесенной новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Вестник уральской медицинской академической науки, 2022. Т. 19, № 3. С. 282-293. [Berdyugina O.V., Gusev E.V., Berdyugin K.A. Arthralgia and other pathologies of large joints as a consequence of a new coronavirus infection (COVID-19). *Vestnik uralskoy meditsinskoy akademicheskoy nauki = Journal of Ural Medical Academic Science*, 2022, Vol. 19, no. 3, pp. 282-293. (In Russ.)]
2. Гайсёнок О.В. Применение ингибиторов вирусных РНК-полимераз в сочетании с ингибитором фузии в лечении пациентов с COVID-19: гипотеза. Вопросы вирусологии, 2020. Т. 65, № 3. С. 167-175. [Gaisenov O.V. The use of viral RNA polymerase inhibitors in combination with a fusion inhibitor in the treatment of patients with COVID-19: hypothesis. *Voprosy virusologii = Problems of Virology*, 2020, Vol. 65, no. 3, pp. 167-175. (In Russ.)]
3. Касьяненко К.В., Козлов К.В., Мальцев О.В., Лапиков И.И., Гордиенко В.В., Шарабханов В.В., Сорокин П.В., Жданов К.В. Оценка эффективности Риамиловира в комплексной терапии больных COVID-19. Терапевтический архив, 2021. Т. 93, № 3. С. 290-294. [Kasyanenko K.V., Kozlov K.V., Maltsev O.V., Lapikov I.I., Gordienko V.V., Sharabhanov V.V., Sorokin P.V., Zhdanov K.V. Evaluation of the effectiveness of Riamilovir in the complex therapy of patients with COVID-19. *Terapevticheskiy arkhiv = Therapeutic Archive*, 2021, Vol. 93, no. 3, pp. 290-294. (In Russ.)]
4. Лиознов Д.А., Токин И.И., Зубкова Т.Г., Сорокин П.В. Практика применения отечественного противовирусного препарата в этиотропной терапии острой респираторной вирусной инфекции. Терапевтический архив, 2020. Т. 92, № 12. С. 160-164. [Lioznov D.A., Tokin I.I., Zubkova T.G., Sorokin P.V. The practice of using a domestic antiviral drug in the etiotropic therapy of acute respiratory viral infection. *Terapevticheskiy arkhiv = Therapeutic Archive*, 2020, Vol. 92, no. 12, pp. 160-164. (In Russ.)]
5. Сабитов А.У., Сорокин П.В., Дашутина С.Ю. Опыт профилактического применения препарата Риамиловир в очагах коронавирусной инфекции (COVID-19). Терапевтический архив, 2021. Т. 93, № 4. С. 435-439. [Sabitov A.U., Sorokin P.V., Dashutina S.Y. Experience of the preventive use of the drug Riamilovir in the foci of coronavirus infection (COVID-19). *Terapevticheskiy arkhiv = Therapeutic Archive*, 2021, Vol. 93, no. 4, pp. 435-439. (In Russ.)]
6. Chupakhin O.N., Rusinov V.L., Varaksin M.V., Ulomskiy E.N., Savateev K.V., Butorin I.I., Du W., Sun Z., Charushin V.N. Triazavirin-A Novel effective antiviral drug. *Int. J. Mol. Sci.*, 2022, Vol. 22, no. 23 (23), 14537. doi: 10.3390/ijms232314537.
7. Karpenko I., Deev S., Kiselev O., Charushin V., Rusinov V., Ulomsky E., Deeva E., Yanvarev D., Ivanov A., Smirnova O., Kochetkov S., Chupakhin O., Kukhanova M. Antiviral properties, metabolism, and pharmacokinetics of a novel azolo-1,2,4-triazine-derived inhibitor of influenza A and B virus replication. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 2010, Vol. 54, no. 5, pp. 2017-2022.
8. Malík I., Čížmárik J., Kováč G., Pecháčová M., Hudecová L. Triazavirin might be the new hope to fight Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2). *Ceska Slov. Farm.*, 2021, Vol. 70, no. 1, pp. 18-25.
9. Shahab S., Sheikhi M. Triazavirin – Potential Inhibitor for 2019-nCoV Coronavirus M Protease: A DFT Study. *Curr. Mol. Med.*, 2021, Vol. 21, no. 8, pp. 645-654.
10. Wu X., Yu K., Wang Y., Xu W., Ma H., Hou Y., Li Y., Cai B., Zhu L., Zhang M., Hu X., Gao J., Wang Y., Qin H., Wang W., Zhao M., Wu X., Zhang Y., Li L., Li K., Du Z., Mol B.W.J., Yang B. Efficacy and Safety of triazavirin therapy for coronavirus disease 2019: A pilot randomized controlled trial. *Engineering (Beijing)*, 2020, Vol. 6, no. 10, pp. 1185-1191.
11. Zabrodskaya Y.A., Shvetsov A.V., Tsvetkov V.B., Egorov V.V. A double-edged sword: supramolecular complexes of Triazavirine display multicenter binding effects which influence aggregate formation. *J. Biomol. Struct. Dyn.*, 2019, Vol. 37, no. 12, pp. 3041-3047.

### Авторы:

**Бердюгина О.В.** — д.б.н., ведущий научный сотрудник лаборатории иммунологии воспаления ФГБУН «Институт иммунологии и физиологии» Российской академии наук, г. Екатеринбург, Россия

**Гусев Е.Ю.** — д.м.н., профессор, заведующий лабораторией иммунологии воспаления ФГБУН «Институт иммунологии и физиологии» Российской академии наук, г. Екатеринбург, Россия

### Authors:

**Berdiugina O.V.**, PhD, MD (Biology), Leading Research Associate, Laboratory of Inflammation Immunology, Research Institute of Immunology and Physiology, Ural Branch, Russian Academy of Sciences, Ekaterinburg, Russian Federation

**Gusev E.Yu.**, PhD, MD (Medicine), Professor, Head, Laboratory of Inflammation Immunology, Research Institute of Immunology and Physiology, Ural Branch, Russian Academy of Sciences, Ekaterinburg, Russian Federation

Поступила 09.05.2023  
Принята к печати 29.06.2023

Received 09.05.2023  
Accepted 29.06.2023