

КЛИНИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ ИНГАЛЯЦИОННОГО ПРОСТАЦИКЛИНА У БОЛЬНЫХ С ИНФЕКЦИЕЙ, ВЫЗВАННОЙ SARS-COV-2 (ПРОСПЕКТИВНОЕ СРАВНИТЕЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ)

К.В. Жданов¹, К.В. Козлов¹, К.В. Касьяненко¹, С.М. Захаренко¹, В.С. Сукачев¹, Н.И. Львов¹, О.В. Мальцев¹, Д.В. Лавренчук¹, И.И. Лапиков², В.В. Шарабханов¹, Р.М. Мухтаров¹, М.А. Булыгин¹, В.Г. Потапенко³, Е.А. Маликова¹, М.Н. Непомнящих¹, Б.Б. Мурсалов¹, А.Р. Шералиев⁴, М.Ю. Первакова⁵, С.В. Лапин⁵

¹ Военно-медицинская академия им. С.М.Кирова, Санкт-Петербург, Россия

² Фонд содействия развитию безопасных информационных технологий, Москва, Россия

³ Городская клиническая больница № 31, Санкт-Петербург, Россия

⁴ Российский научный центр радиологии и хирургических технологий им. академика А.М. Гранова, Санкт-Петербург, Россия

⁵ Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия

Clinical efficacy and safety of nebulized prostacyclin in patients with SARS-CoV-2 (prospective comparative study)

K.V. Zhdanov,¹ K.V. Kozlov¹, K.V. Kas'janenko¹, S.M. Zakharenko¹, V.S. Sukachev¹, N.I. L'vov¹, O.V. Mal'tsev¹, D.V. Lavrenchuk¹, I.I. Lapikov², V.V. Sharabhanov¹, R.M. Mukhtarov¹, M.A. Bulygin¹, V.G. Potapenko³, E.A. Malikova¹, M.N. Nepomnjashchikh¹, B.B. Mursalov¹, A.R. Sheraliev⁴, M.Yu. Pervakova⁵, S.V. Lapin⁵

¹ Military Medical Academy named after S.M. Kirov, Saint-Petersburg, Russia

² The Promotion of Safe Information Technologies Development Foundation, Moscow, Russia

³ City Clinical hospital № 31, Saint-Petersburg, Russia

⁴ Russian Research Center for Radiology and Surgical Technologies named after academician A.M. Granov, Saint-Petersburg, Russia

⁵ First Saint-Petersburg State Medical University named after academician I.P. Pavlov, Saint-Petersburg, Russia

Резюме

Цель: оценка клинической эффективности и безопасности ингаляционного простациклина у пациентов с новой коронавирусной инфекцией (SARS-CoV-2).

Материалы и методы: в исследование были включены 44 пациента мужского пола с подтвержденной новой коронавирусной инфекцией среднетяжелого течения. Опытную группу составили 23 пациента, которым, помимо стандартной терапии, был назначен ингаляционный простациклин (PGI₂). Клиническая эффективность и простота была оценена по длительности и выраженности общинфекционных синдромов (интоксикации, лихорадки), длительности кашля, уровню насыщения крови кислородом, значениям параметров общеклинического анализа крови, показателю иммунологического статуса пациентов.

Результаты: получено статистически значимое снижение длительности лихорадки, продолжительности кашля, выраженности и длительности синдрома общей инфекционной интоксикации в опытной группе. Также отмечено, что у этих пациентов средние значения количества лимфоцитов, тромбоцитов достоверно увеличивались, а значение СОЭ снижалось. Средние значения провоспалительных цитокинов, хемокинов, а также C4-компонента комплемента были статистически значимо ниже, чем у больных COVID-19 в группе сравнения. Нежелательные реакции, связанные с инга-

Abstract

Aim. In this study we evaluated clinical effectiveness and safety of nebulized prostacyclin in patients with Novel Coronavirus Disease (SARS-CoV-2).

Materials and methods: We have included 44 male patients with moderate PCR confirmed SARS-CoV-2 infection in this study. Control group consisted of 23 patients treated with nebulized prostacyclin (PGI₂), besides standard therapy. We compared intensiveness and duration of infectious intoxication syndrome, duration of fever, cough as well as SpO₂ level, complete blood count and chemokine status values.

Results: Statistically significant difference in duration of fever, cough, intensiveness and duration of infectious intoxication syndrome were observed. Lymphocyte and platelet counts were significantly higher in control group. We have also noticed significantly lower level of proinflammatory mediators and C4-complement component in control group. Only 1 adverse effect associated with inhaled prostacyclin was reported.

Conclusion. Nebulized prostacyclin showed therapeutic efficacy and good safety profile in adults with moderate COVID-19.

ляционной терапией простацikliном, были отмечены в 1 наблюдении.

Заключение: показана терапевтическая эффективность и хороший профиль безопасности ингаляционного простацikliна у пациентов с COVID-19 средней степени тяжести.

Ключевые слова: COVID-19, SARS-CoV-2, лечение, простацikliн.

Введение

Крупная вспышка пневмоний, вызванных коронавирусом, впервые была отмечена в начале XXI в. Тяжелый острый респираторный синдром, этиологическим фактором которого стал Betacoronavirus B (SARS-CoV), впервые диагностирован в 2002 г. В 2003 г. он распространился по всему миру, приводя к более чем к 8000 случаям заражения, с показателем летальности 10% [1, 2]. Вспышка ближневосточного респираторного синдрома (MERS), зарегистрированная на территории Аравийского полуострова в 2012 г., имела летальность в 35% [3,4]. В связи с массовой заболеваемостью, фенотипическими особенностями возбудителя и схожестью клинических проявлений с SARS-CoV заболевание, вызванное новым коронавирусом в Ухане в декабре 2019 г., было названо Международным комитетом по таксономии вирусов (ICTV) COVID-19 (инфекцией, вызванной SARS-CoV-2). Несмотря на явную угрозу, которую представляет семейство коронавирусов для человека, специфической терапии на сегодняшний день не разработано [5,6].

Перспективные стратегии борьбы с SARS-CoV-2 включают в себя воздействие на этиологический агент (использование противовирусных препаратов широкого спектра) и на звенья патогенеза, ведущие к прогрессированию тяжелого течения заболевания. Одним из основных механизмов, обуславливающих риск летального исхода у пациентов с новой коронавирусной инфекцией, является развитие острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС). В связи с этим большой интерес представляет применение с целью патогенетической терапии различных противовоспалительных препаратов, в том числе ингаляционных форм простацikliнов, которые способны не только подавлять явления цитокинового шторма, но и снижать агрегацию тромбоцитов, адгезию нейтрофилов к эндотелию и расслаблять мышечную оболочку микроциркуляторного русла, а значит, косвенно воздействовать и на другое критически значимое звено патогенеза — гиперкоагуляцию [7].

Выраженный вазодилатирующий эффект, помимо системного, оказывается на систему микроциркуляции в легочных венах и артериях, приводя к снижению постнагрузки как по малому, так и по большому кругу кровообращения. При этом наи-

Key words: COVID-19, SARS-CoV-2, therapy, prostacyclin.

более выраженный местный эффект достигается благодаря возможности использования ингаляционного пути введения простацikliнов, что в конечном итоге приводит к снижению легочного сосудистого сопротивления и артериального давления в легочной артерии, уменьшает фракцию патологического легочного шунта и улучшает микроциркуляцию и оксигенацию [8]. Более того, ряд научных исследований в этой области показал возможность простацikliна (PGI₂) связываться с трансмембранным spike-белком коронавируса, блокируя фузию [9]. Ингаляционные методы доставки лекарственных препаратов приобретают особую важность в условиях массового поступления пациентов, получающих лечение вне отделений интенсивной терапии и требующих превентивной, в том числе противовоспалительной, терапии. В России в настоящий момент синтетическим аналогом простацikliна (PGI₂), доступным для ингаляционного применения, является препарат илопрост, клиническому исследованию эффективности и безопасности применения которого и посвящено проводимое исследование.

Цель исследования — оценить клиническую эффективность и безопасность ингаляционного простацikliна у пациентов с новой коронавирусной инфекцией (SARS-CoV-2).

Материалы и методы

В исследование были включены 44 пациента мужского пола с новой коронавирусной инфекцией, поступивших на стационарное лечение в первые 72 ч от начала заболевания. Все пациенты были лицами молодого возраста (средний возраст составил 39±1,6 лет), без сопутствующих и фоновых заболеваний. Степень тяжести заболевания на момент госпитализации у пациентов из сравниваемых групп была сопоставимой и соответствовала среднетяжелому течению. Этиологическая верификация диагноза осуществлялась методом полимеразной цепной реакции (ПЦР).

Опытную группу составили 23 пациента, которым, помимо стандартной терапии (режим, диета, противовирусная, антикоагулянтная, симптоматическая терапия), был назначен ингаляционный простацikliн (PGI₂) в виде ингаляций через небулайзер в дозе 5 мкг на ингаляцию в течение 5 мин, 6 раз в сутки в течение 7 дней.

Контрольную группу составили 21 пациент, которые получали стандартную терапию.

Исследование проводилось в соответствии с планом научно-исследовательской работы кафедры инфекционных болезней Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, являлось открытым, проспективным и сравнительным, было одобрено независимым этическим комитетом при ВМедА (протокол № 235 от 06.04.2020 г.) и соответствовало требованиям надлежащей клинической практики.

Критериями назначения илопростом являлись:

- стойкое повышение температуры тела выше 38,0°C;
- наличие кашля, одышки (частота дыхательных движений ≥ 24 в минуту);
- изменения на КТ органов грудной клетки, соответствующие критерию КТ-2 и более;
- отсутствию выраженной десатурации на атмосферном воздухе ($SpO_2 \geq 93\%$).

Клиническая эффективность оценивалась по следующим критериям:

- длительность и выраженность синдрома общей инфекционной интоксикации (в баллах);
- длительность кашля;
- длительность лихорадки;
- уровень насыщения крови кислородом ($SpO_2\%$) в динамике;
- значения параметров общеклинического анализа крови (количество эритроцитов, уровень гемоглобина, абсолютное число лейкоцитов, лимфоцитов, количество тромбоцитов, СОЭ) в динамике;

– показатели иммунологического статуса пациентов (IL-1 β , IFN- γ , IL-10, IL-18, IL-6, IL-2, IL-8, С3-компонент комплемента, С4-компонент комплемента) на момент завершения ингаляционной терапии илопростом (день 7).

В качестве критериев безопасности регистрировались нежелательные явления (любые неблагоприятные с медицинской точки зрения события, возникшие после ингаляции илопроста), степень тяжести которых оценивалась по стандартизированной шкале СТСАЕ (версия 3.0 от 01.09.2015 г.) [10].

Длительность общеинфекционных синдромов, продолжительность кашля оценивались в днях, выраженность синдрома общей инфекционной интоксикации (СОИИ) – в баллах: невыраженные проявления (общая слабость, недомогание) – 1 балл, умеренно выраженные (потеря вкуса, обоняния в сочетании с ломотой в мышцах, суставах, потерей аппетита) – 2 балла, выраженные (головная боль, тошнота, нарушение сна) – 3 балла, резко выраженные (нарушение сознания, головокружение, рвота) – 4 балла. Уровень насыщения крови кислородом оценивался ежедневно в течение всего периода пребывания пациента в стационаре.

Общеклиническое исследование крови осуществлялось при поступлении пациентов на стационарное лечение, на 7-е и 14-е сутки госпитализации, иммунологическое исследование крови (цитокиновый статус и система комплемента) – на 7-е сутки госпитализации.

Анализ собранных данных выполнен с использованием статистических методов. Выбор t-критерия Стьюдента обоснован тем, что исследование проводилось в двух независимых группах со статистическими показателями, распределенными по нормальному закону. Уровнем статистической значимости теста выбрана вероятность ошибки первого рода, меньшая или равная 0,05 ($p \leq 0,05$). Обработка полученных результатов была проведена на персональном компьютере с использованием библиотеки SciPy из состава дистрибутива для научных исследований Anaconda 3.

Результаты и обсуждение

В ходе работы была проведена оценка особенностей клинического течения инфекции, вызванной SARS-CoV-2, у больных, получавших ингаляционную форму простациклина (PGI₂), по сравнению с пациентами, которым проводилась стандартная терапия. Результаты представлены в таблице 1.

Таблица 1

Длительности и выраженности клинических синдромов заболевания в зависимости от проведения ингаляционной терапии илопростом

| Показатель | Ингаляция PGI ₂ «+» n = 23 | Ингаляция PGI ₂ «-» n = 21 |
|--|--|--|
| Длительность лихорадки (сут) | 7,57 \pm 0,84* | 12,16 \pm 1,81* |
| Длительность кашля (сут) | 6,46 \pm 1,15* | 11,00 \pm 1,84* |
| Выраженность СОИИ (баллы) | 3,00 \pm 0,27* | 3,80 \pm 0,24* |
| Длительность СОИИ (сут) | 8,71 \pm 1,09* | 11,84 \pm 0,80* |
| SpO ₂ в артериальной крови, % | 96,00 \pm 0,63 | 97,00 \pm 0,33 |

* – $p < 0,05$.

Как следует из данных, приведенных в таблице 1, в опытной группе наблюдалось статистически значимое уменьшение длительности лихорадки (7,57 \pm 0,84 сут), продолжительности кашля (6,46 \pm 1,15 сут), выраженности и длительности

СОИИ ($3,00 \pm 0,27$ баллов, $8,71 \pm 1,09$ сут соответственно). Средние значения уровня насыщения артериальной крови кислородом за все время лечения пациентов из обеих групп достоверно не различались.

Статистический анализ значений параметров общеклинического анализа крови приведен в таблице 2.

Анализ влияния ингаляционного простациклина на динамику исследуемых параметров показал, что в опытной группе среднее значение количества лимфоцитов достоверно увеличивалось, начиная с 7-го дня пребывания в стационаре ($1,79 \pm 0,86 \times 10^9/\text{л}$), в то время как в группе сравнения статистически значимое нарастание лимфоцитов отмечалось только с 14-х суток ($4,18 \pm 1,1 \times 10^9/\text{л}$). При этом стоит отметить, что исходные значения лимфоцитов в крови у больных, получавших ингаляции PGI_2 , были достоверно ниже ($0,95 \pm 0,12 \times 10^9/\text{л}$). Тромбоциты периферической крови у пациентов, получавших ингаляции илопростом, были статистически значимо выше, чем в группе сравнения уже к 7-му дню госпитализации ($297,35 \pm 28,33 \times 10^9/\text{л}$) с последующей выраженной положительной динамикой к 14-м суткам пребывания в стационаре ($348,71 \pm 36,20 \times 10^9/\text{л}$). Кроме того, на 14-е сутки госпитализации среднее значение СОЭ как интегрального и неспецифического маркера системного воспаления у пациентов из опытной группы нормализовалось и было достоверно ниже, чем у пациентов группы сравнения ($13,11 \pm 2,20$ мм/ч).

Достоверные различия средних значений показателей эритроцитов и гемоглобина наблюдались между группами пациентов только на момент посту-

пления в клинику, и маловероятно, что они являлись проявлениями течения инфекционного процесса.

Анализ биохимических показателей крови, системы гемостаза у пациентов с COVID-19 в зависимости от ингаляционной терапии илопростом не выявил статистически значимых различий.

На следующем этапе была проведена оценка результатов иммунологического исследования крови. Цитокиновый профиль, а также С3 и С4 компоненты системы комплемента в обеих группах пациентов оценивались по завершении курса ингаляций простациклина на 7-е сутки госпитализации (табл. 3).

По результатам статистического анализа установлено, что у пациентов из опытной группы средние значения провоспалительных цитокинов (IL-1 β , IL-18), хемокинов CXCL8 (IL-8), а также С4-компонента комплемента были статистически значимо ниже, чем у больных COVID-19 в группе сравнения.

При анализе нежелательных явлений в ходе ингаляционной применения простациклина на 2-е сутки было зарегистрировано 1 побочное явление (4,3%) в виде усиления общей слабости, кашля, появления тахикардии. В данном случае ингаляционная терапия была прекращена. Клинически значимых отклонений в лабораторных показателях зарегистрировано не было.

Аэрозольные формы простациклина являются мощными вазодилатирующими агентами, способными перераспределять легочное кровообращение в пользу вентилируемых сегментов легких, значительно улучшая оксигенацию [11]. Снижение адгезии лейкоцитов и дезагрегация тромбоцитов приводят к уменьшению обструкции

Таблица 2

Показатели общеклинического анализа крови у больных инфекцией, вызванной SARS-CoV-2, в зависимости от проведения ингаляционной терапии илопростом в динамике

| Показатель | 0-й день | | 7-й день | | 14-й день | |
|--|--------------------------------------|--------------------------------------|--------------------------------------|--------------------------------------|--------------------------------------|--------------------------------------|
| | Ингаляция PGI_2 «+» n=23 | Ингаляция PGI_2 «-» n=21 | Ингаляция PGI_2 «+» n=23 | Ингаляция PGI_2 «-» n=21 | Ингаляция PGI_2 «+» n=23 | Ингаляция PGI_2 «-» n=21 |
| Эритроциты ($\times 10^{12}/\text{л}$) | $4,72 \pm 0,09$ | $5,14 \pm 0,13^*$ | $4,32 \pm 0,1$ | $4,75 \pm 0,11$ | $4,42 \pm 0,15$ | $4,55 \pm 0,13$ |
| Гемоглобин (г/л) | $136,23 \pm 2,25$ | $147,24 \pm 3,26^*$ | $125,51 \pm 3,13$ | $139,61 \pm 3,34$ | $126,34 \pm 4,12$ | $127,96 \pm 4,4$ |
| Лейкоциты ($\times 10^9/\text{л}$) | $5,09 \pm 0,39$ | $4,51 \pm 0,28$ | $5,85 \pm 0,53$ | $5,24 \pm 0,35$ | $8,79 \pm 1,34$ | $5,49 \pm 0,52$ |
| Лимфоциты ($\times 10^9/\text{л}$) | $0,95 \pm 0,12$ | $1,46 \pm 0,13^*$ | $1,79 \pm 0,86^{**}$ | $1,93 \pm 0,15$ | $3,51 \pm 0,27^{**}$ | $4,18 \pm 1,1^{**}$ |
| Тромбоциты ($\times 10^9/\text{л}$) | $191,92 \pm 15,82$ | $173,43 \pm 9,39$ | $297,3 \pm 28,3^{**}$ | $236,93 \pm 20,8^*$ | $348,71 \pm 36,2^{**}$ | $249,8 \pm 27,9^*$ |
| СОЭ (мм/ч) | $21,88 \pm 3,05$ | $13,47 \pm 2,49$ | $22,57 \pm 2,45$ | $15,78 \pm 3,11$ | $13,11 \pm 2,2^{**}$ | $35,55 \pm 2,95$ |

* – $p < 0,05$ (при сравнении внутри контрольной точки); ** – $p < 0,05$ (при сравнении с днем 0).

Значения интерлейкинов и компонентов системы комплемента в сыворотке крови у больных инфекцией, вызванной SARS-CoV-2, в зависимости от проведения ингаляционной терапии илопростом (7-е сутки пребывания в стационаре)

| Показатель | Ингаляция PGI ₂ «+» n = 23 | Ингаляция PGI ₂ «-» n = 21 | Референсные величины |
|--------------------------------|--|--|----------------------|
| IL 1β (пг/мл) | 0,68±0,31 | 4,88±0,85* | <5 |
| IFN-γ (пг/мл) | 1,95±0,12 | 1,76±0,32 | <10 |
| IL-10 (пг/мл) | 10,32±2,13 | 7,07±1,18 | <9,1 |
| IL-18 (пг/мл) | 372,05±49,1 | 453,98±37,14* | <650 |
| IL-6 (пг/мл) | 67,82±6,87 | 8,64±1,08 | <7 |
| IL-2 (пг/мл) | 0,14±0,02 | 0,13±0,02 | <5 |
| IL-8 (пг/мл) | 8,30±2,01 | 87,26±11,24* | <62 |
| C3-компонент комплемента (г/л) | 1,78±0,15 | 2,07±0,37 | 0,9-1,8 |
| C4 компонент комплемента (г/л) | 0,39±0,03 | 4,00±0,08* | 0,1-0,4 |

* – p<0,05.

микроциркуляторного русла легких с последующим уменьшением воспалительного ответа, что критически важно у пациентов с COVID-19 [12]. Несмотря на минимальное воздействие на системное кровообращение при использовании ингаляционных форм простагландинов, они способны оказывать системное антитромботическое и противовоспалительное действие, улучшая органную оксигенацию. Простагландины не образуют токсичных метаболитов, и их использование связано с малым количеством побочных реакций [8, 13].

Сложность применения ингаляционных форм простагландина, обусловленная, как правило, недостатком должного количества необходимой для небулайзерной терапии медицинской техники, отсутствием у пациентов опыта и навыков использования препаратов для ингаляционного введения, что приводит к неудовлетворительному фармакокинетическому ответу, а также данных о лекарственном взаимодействии простагландинов, объясняет малое количество исследований, посвященных использованию ингаляционных форм рекомбинантных простагландинов у пациентов с новой коронавирусной инфекцией и ассоциированным с ней ОРДС (как в превентивных, так и в лечебных целях). Этот факт, безусловно, определяет необходимость получения дополнительных данных, свидетельствующих о его эффективном и безопасном применении.

В этой связи необходимо продолжить исследования аналогов простагландина с целью получения дополнительных данных, свидетельствующих о его эффективном и безопасном применении, включая более тяжелых больных, в том числе с признаками дыхательной недостаточности.

Результаты, приведенные в данном исследовании, дополняют имеющиеся сведения об эффек-

тах ингаляционного применения простагландинов. Под действием илопроста было отмечено снижение интенсивности субъективных проявлений инфекции, объективных показателей общесистемных синдромов, достоверное увеличение содержания тромбоцитов в периферической крови, нарастание лимфоцитов в динамике и снижение системной провоспалительной цитокиновой активности, а также системы комплемента. Все это, вероятнее всего, в конечном итоге не только оказывает противовоспалительный эффект, но и снижает агрегацию и интенсивность потребления тромбоцитов, за счет чего блокируются сразу два патологических звена, отвечающих за развитие критических для жизни осложнений – ОРДС и тромбоз мелких ветвей легочной артерии.

Основываясь на особенностях патогенеза COVID-19, когда сценарии танатогенеза реализуются через развитие ОРДС и/или тромбоза мелких ветвей легочных артерий, достижение контроля над локальной (в легких) и системной воспалительной реакциями, а также улучшение микроциркуляции в легочной ткани способно существенно снизить потерю жидкости через альвеоло-капиллярный барьер, уменьшая интерстициальный отек и снижая тем самым гипоксическую легочную вазоконстрикцию с формированием патологического шунтирования, лежащего в основе дыхательной и сердечно-сосудистой недостаточности у пациентов с инфекцией, вызванной SARS-CoV-2.

Заключение

В представленном исследовании проведена оценка эффективности и безопасности ингаляционного простагландина у пациентов молодого возраста с COVID-19, дана характеристика основным лабораторным и иммунологическим показателям.

Полученные результаты свидетельствовали о терапевтической эффективности и безопасности ингаляционного применения илопроста, которая выражалась в статистически значимом снижении длительности и выраженности общеинфекционных синдромов, продолжительности кашля. Выявлено положительное влияние препарата на нормализацию показателей тромбоцитов, что, вероятно, связано со снижением их избыточной агрегации и последующим сохранением в циркуляции, а также на динамику неспецифических маркеров воспаления (снижение СОЭ, увеличение лимфоцитов). Более того, к концу курса ингаляционной терапии отмечено достоверно меньшее содержание провоспалительных цитокинов в крови у пациентов, получавших простациклин (IL 1 β , IL-8, IL-18), с одновременно более низким содержанием С4-компонента комплемента. При этом нежелательные реакции, связанные с ингаляционной терапией простациклином, были отмечены в 1 наблюдении.

Литература

- Cheng, V. C. Severe acute respiratory syndrome coronavirus as an agent of emerging and reemerging infection / V.C. Cheng, S.K. Lau, P.C. Woo, K.Y. Yuen. — DOI:10.1128/CMR.00023-07. — Текст: электронный // *Clinical Microbiology Reviews*. — 2007. — №20(4). — С. 660–694. — URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2176051/> (дата обращения 24.06.2020).
- Lee, N. A Major Outbreak of Severe Acute Respiratory Syndrome in Hong Kong / N. Lee, D. Hui, A. Wu [et. al.]. — DOI: 10.1056/NEJMoa030685. — Текст: электронный // *The New England Journal of Medicine*. — 2003. — №348. — С. 1986–1994. — URL: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa030685> / (дата обращения 24.06.2020).
- Zaki A.M. Isolation of a novel coronavirus from a man with pneumonia in Saudi Arabia / A. M. Zaki, S. van Boheemen, T. M. Bestebroer [et. al.]. — DOI: 10.1056/NEJMoa1211721. — Текст: электронный // *The New England Journal of Medicine*. — 2012. — №367. — С. 1814–1820. — URL: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1211721> / (дата обращения 24.06.2020).
- de Groot, R.J. Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV): announcement of the Coronavirus Study Group / R.J. de Groot, S.C. Baker, R.S. Baric [et. al.]. — DOI: 10.1128/JVI.01244-13. — Текст: электронный // *Journal of virology*. — 2013. — №87. — С. 7790–7792. — URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3700179/> (дата обращения 24.06.2020).
- Huang, C. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan / C. Huang, Y. Wang, X. Li [et. al.]. — DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5. — Текст: электронный // *The Lancet*. — 2020. — №395. — С. 497–506. — URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7159299/> (дата обращения 24.06.2020).
- Зайцев, А.А. Практический опыт ведения пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19 в стационаре (предварительные итоги и рекомендации) / А.А. Зайцев [и др.]. — DOI: 10.26295/OS.2020.41.94.014. — Текст: электронный // *Лечащий врач*. — 2020. — № 6. — С. 74–79. — URL: <https://www.ivrach.ru/2020/06/15437595/> (дата обращения 24.06.2020).
- Jain, R. Pharmacological therapy for acute respiratory distress syndrome / R. Jain, A. DalNogare. — DOI: 10.4065/81.2.205. — Текст: электронный // *Mayo Clinic Proceedings*. — 2006. — №81(2). — С. 205–212. — URL: [https://www.mayoclinicproceedings.org/article/S0025-6196\(11\)61672-8/fulltext](https://www.mayoclinicproceedings.org/article/S0025-6196(11)61672-8/fulltext) (дата обращения 24.06.2020).
- Siobal, M. Aerosolized prostacyclins / M. Siobal. — Текст: электронный // *Respiratory Care*. — 2004. — №49(6). — С. 640–652. — URL: <http://rc.rcjournal.com/content/49/6/640.short> (дата обращения 24.06.2020).
- Wu, C. Analysis of therapeutic targets for SARS-CoV-2 and discovery of potential drugs by computational methods / C. Wu, Y. Liu, Y. Yang [et. al.]. — DOI: 10.1016/j.apsb.2020.02.008. — Текст: электронный // *Acta Pharmaceutica Sinica*. — 2020. — №10(2). — С. 766–788. — URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7102550/> (дата обращения 24.06.2020).
- Sibille, M. A safety grading scale to support dose escalation and define stopping rules for healthy subject first-entry-into-man studies / M. Sibille, A. Patat, H. Caplain [et. al.]. — DOI: 10.1111/j.1365-2125.2010.03741.x. — Текст: электронный // *British journal of clinical pharmacology*. — 2010. — №70(5). — С. 736–748. — URL: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2997314/#_ffn_sectitle (дата обращения 24.06.2020).
- Hill, N.S. Inhaled therapies for pulmonary hypertension / N.S. Hill, I.R. Preston, K.E. Roberts. — DOI: 10.4187/respcare.03927. — Текст: электронный // *Respiratory Care*. — 2015. — №60(6). — С. 794–802. — URL: <http://rc.rcjournal.com/content/60/6/794.short> (дата обращения 24.06.2020).
- Wetzel, R.C. Aerosolized prostacyclin. In search of the ideal pulmonary vasodilator / R.C. Wetzel. — DOI: 10.1097/0000542-199506000-00001. — Текст: электронный // *Anesthesiology*. — 1995. — №82(6). — С. 1315–1317. — URL: <https://anesthesiology.pubs.asahq.org/article.aspx?articleid=1949625> (дата обращения 24.06.2020).
- Eichelbröner, O. Aerosolized prostacyclin and inhaled nitric oxide in septic shock / O. Eichelbröner, H. Reinelt, H. Wiedeck [et. al.]. — DOI: 10.1007/BF02044111. — Текст: электронный // *Intensive Care Medicine*. — 1996. — №22(9). — С. 880–887. — URL: <https://link.springer.com/article/10.1007/BF02044111> (дата обращения 24.06.2020).

References

- Cheng, V. C. Severe acute respiratory syndrome coronavirus as an agent of emerging and reemerging infection / V.C. Cheng, S.K. Lau, P.C. Woo, K.Y. Yuen. — DOI:10.1128/CMR.00023-07. — Текст: электронный // *Clinical Microbiology Reviews*. — 2007. — №20(4). — С. 660–694. — URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2176051/> (дата обращения 24.06.2020).
- Lee, N. A Major Outbreak of Severe Acute Respiratory Syndrome in Hong Kong / N. Lee, D. Hui, A. Wu [et. al.]. — DOI: 10.1056/NEJMoa030685. — Текст: электронный // *The New England Journal of Medicine*. — 2003. — №348. — С. 1986–1994. — URL: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa030685> / (дата обращения 24.06.2020).
- Zaki A.M. Isolation of a novel coronavirus from a man with pneumonia in Saudi Arabia / A. M. Zaki, S. van Boheemen, T. M. Bestebroer [et. al.]. — DOI: 10.1056/NEJMoa1211721. — Текст: электронный // *The New England Journal of Medicine*. — 2012. — №367. — С. 1814–1820. — URL: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1211721> / (дата обращения 24.06.2020).
- de Groot, R.J. Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV): announcement of the Coronavirus Study

Group / R.J. de Groot, S.C. Baker, R.S. Baric [et. al.]. — DOI: 10.1128/JVI.01244-13. — Текст: электронный // Journal of virology. — 2013. — №87. — С. 7790 — 7792. — URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3700179/> (дата обращения 24.06.2020).

5. Huang, C. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan / C. Huang, Y. Wang, X. Li [et. al.]. — DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5. — Текст: электронный // The Lancet. — 2020. — №395. — С. 497 — 506. — URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7159299/> (дата обращения 24.06.2020).

6. Zajcev, A.A. Prakticheskij opyt vedenija pacientov s novoj koronavirusnoj infekciej COVID-19 v stacionare (predvaritel'nye itogi i rekomendacii) / A.A. Zaycev, S.A. Chernov, E.V. Krjukov [i dr.]. — DOI:10.26295/OS.2020.41.94.014. — Текст: электронный // Lechashhij vrach. — 2020. — №6. — С. 74 — 79. — URL: <https://www.ivrach.ru/2020/06/15437595/> (дата обращения 24.06.2020).

7. Jain, R. Pharmacological therapy for acute respiratory distress syndrome / R. Jain, A. DalNogare. — DOI: 10.4065/81.2.205. — Текст: электронный // Mayo Clinic Proceedings. — 2006. — №81(2). — С. 205 — 212. — URL: [https://www.mayoclinicproceedings.org/article/S0025-6196\(11\)61672-8/fulltext](https://www.mayoclinicproceedings.org/article/S0025-6196(11)61672-8/fulltext) (дата обращения 24.06.2020).

8. Siobal, M. Aerosolized prostacyclins / M. Siobal. — Текст: электронный // Respiratory Care. — 2004. — №49(6). — С. 640 — 652. — URL: <http://rc.rcjournal.com/content/49/6/640.short> (дата обращения 24.06.2020).

9. Wu, C. Analysis of therapeutic targets for SARS-CoV-2 and discovery of potential drugs by computational methods / C.

Wu, Y. Liu, Y. Yang [et. al.]. — DOI: 10.1016/j.apsb.2020.02.008. — Текст: электронный // Acta Pharmaceutica Sinica. — 2020. — №10(2). — С. 766 — 788. — URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7102550/> (дата обращения 24.06.2020).

10. Sibille, M. A safety grading scale to support dose escalation and define stopping rules for healthy subject first-entry-into-man studies / M. Sibille, A. Patat, H. Caplain [et. al.]. — DOI: 10.1111/j.1365-2125.2010.03741.x. — Текст: электронный // British journal of clinical pharmacology. — 2010. — №70(5). — С. 736 — 748. — URL: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2997314/#_ffn_sectitle (дата обращения 24.06.2020).

11. Hill, N.S. Inhaled therapies for pulmonary hypertension / N.S. Hill, I.R. Preston, K.E. Roberts. — DOI: 10.4187/respcare.03927. — Текст: электронный // Respiratory Care. — 2015. — №60(6). — С. 794 — 802. — URL: <http://rc.rcjournal.com/content/60/6/794.short> (дата обращения 24.06.2020).

12. Wetzel, R.C. Aerosolized prostacyclin. In search of the ideal pulmonary vasodilator // R.C. Wetzel. — DOI: 10.1097/00000542-199506000-00001. — Текст: электронный // Anesthesiology. — 1995. — №82(6). — С. 1315 — 1317. — URL: <https://anesthesiology.pubs.asahq.org/article.aspx?articleid=1949625> (дата обращения 24.06.2020).

13. Eichelbrönnner, O. Aerosolized prostacyclin and inhaled nitric oxide in septic shock / O. Eichelbrönnner, H. Reinelt, H. Wiedeck [et. al.]. — DOI: 10.1007/BF02044111. — Текст: электронный // Intensive Care Medicine. — 1996. — №22(9). — С. 880 — 887. — URL: <https://link.springer.com/article/10.1007/BF02044111> (дата обращения 24.06.2020).

Авторский коллектив:

Жданов Константин Валерьевич — начальник кафедры инфекционных болезней (с курсом медицинской паразитологии и тропических заболеваний) Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН; тел.: +7-921-939-82-95, email: zhdanovkv@rambler.ru

Козлов Константин Вагимович — доцент кафедры инфекционных болезней (с курсом медицинской паразитологии и тропических заболеваний) Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, д.м.н., доцент; тел.: +7-921-657-27-49, e-mail: kosttiak@mail.ru

Касьяненко Кристина Валерьевна — преподаватель кафедры инфекционных болезней (с курсом медицинской паразитологии и тропических заболеваний) Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, тел.: +7-911-262-06-33, e-mail: dr.snegur@gmail.com

Захаренко Сергей Михайлович — заместитель начальника кафедры инфекционных болезней (с курсом медицинской паразитологии и тропических заболеваний) Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, к.м.н., доцент; тел.: +7-911-225-77-34, e-mail: zsm1@mail.ru

Сукачев Виталий Сергеевич — преподаватель кафедры инфекционных болезней (с курсом медицинской паразитологии и тропических заболеваний) Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, к.м.н.; тел.: +7-911-763-72-29, e-mail: dr.sukachev@gmail.com

Львов Николай Иванович — профессор кафедры инфекционных болезней (с курсом медицинской паразитологии и тропических заболеваний) Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, д.м.н., доцент; тел.: +7-921-793-25-44, e-mail: 05011912@mail.ru

Мальцев Олег Вениаминович — старший преподаватель кафедры инфекционных болезней (с курсом медицинской паразитологии и тропических заболеваний) Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, к.м.н.; тел.: +7-921-395-37-12, e-mail: olegdzein@mail.ru

Лавренчук Дмитрий Вагимович — преподаватель кафедры инфекционных болезней (с курсом медицинской паразитологии и тропических заболеваний) Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, к.м.н.; тел.: +7-960-245-17-92, e-mail: lavr-d@mail.ru

Лапиков Игорь Игоревич — научный сотрудник лаборатории Фонда содействия развитию безопасных информационных технологий, к.тех.н., тел.: 8(499)271-71-85, e-mail: lapikov.i.i@yandex.ru

Шарабханов Валериан Валерьевич — адъюнкт кафедры инфекционных болезней (с курсом медицинской паразитологии и тропических заболеваний) Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, тел.: +7-909-018-18-86, e-mail: haes87@mail.ru

Мухатров Руслан Маратович — адъюнкт кафедры инфекционных болезней (с курсом медицинской паразитологии и тропических заболеваний) Военно-медицинской академии имени С.М. Кирова, тел.: +7-911-035-34-37, e-mail: kadetokk1@mail.ru

Бульгин Максим Алексеевич — адъюнкт кафедры инфекционных болезней (с курсом медицинской паразитологии и тропических заболеваний) Военно-медицинской академии имени С.М. Кирова, тел.: +7-921-182-78-22, e-mail: kotosupa@gmail.com

Потапенко Всеволод Геннадьевич — врач-гематолог отделения онкогематологии и химиотерапии Городской клинической больницы № 31, к.м.н.; тел.: +7-905-284-51-38, e-mail: potapenko.vsevolod@mail.ru

Маликова Елена Александровна — преподаватель кафедры организации здравоохранения и общественного здоровья Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, тел.: +7-960-242-75-33, e-mail: malikovalena5@bk.ru

Непомнящих Мария Николаевна — слушатель факультета подготовки врачей для сухопутных, ракетных и воздушно-десантных войск Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, тел.: +7-931-358-93-96, e-mail: nepmashnik@yandex.ru

Мурсалов Биал Бахтиярович — слушатель факультета подготовки и усовершенствования гражданских медицинских (фармацевтических) специалистов Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, тел.: +7-921-597-56-60, e-mail: mursalov_00@mail.ru

Шералиев Аслан Рахимджонович — врач-хирург группы трансплантационной хирургии хирургического отделения № 1, младший научный сотрудник Российского научного центра радиологии и хирургических технологий им. академика А.М. Гранова; тел.: +7-950-026-80-74, e-mail: sherali.aslan@gmail.com

Первакова Маргарита Юрьевна — врач клинической лабораторной диагностики клинико-диагностической лаборатории Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. академика И.П. Павлова, тел.: 8(812)499-71-94, e-mail: marmaritalernen@gmail.com

Лапин Сергей Владимирович — заведующий лабораторией диагностики аутоиммунных заболеваний НМЦ молекулярной медицины Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. академика И.П. Павлова, тел.: 8(812)499-71-94, e-mail: svlapin@mail.ru