



**ФЕДЕРАЛЬНОЕ МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКОЕ АГЕНТСТВО  
Федеральное государственное бюджетное  
учреждение науки «Институт токсикологии  
Федерального медико-биологического агентства»  
(ФГБУН ИТ ФМБА России)**

---

Бехтерева ул., д. 1  
г. Санкт-Петербург, 192019  
Тел./факс: (812) 365-06-80  
e-mail: [institute@toxicology.ru](mailto:institute@toxicology.ru)  
<http://www.toxicology.ru>

**МЕТОДИЧЕСКИЕ МАТЕРИАЛЫ**  
**Возможные механизмы формирования основных патологических  
процессов у пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19,  
их профилактика, коррекция, реабилитация**

г. Санкт-Петербург, 2020 г.

## СПИСОК ИСПОЛНИТЕЛЕЙ

Директор доктор медицинских наук	Иванов М.Б.
Заместитель директора по научной работе доктор медицинских наук доцент	Рейнюк В.Л.
Главный научный сотрудник доктор медицинских наук профессор лауреат Государственной премии	Шустов Е.Б.
Заместитель директора по клинической работе кандидат медицинских наук	Фомичев А.В.
Ведущий научный сотрудник доктор медицинских наук	Петленко С.В.
Ведущий научный сотрудник доктор медицинских наук	Литвинцев Б.С.
Ведущий научный сотрудник доктор медицинских наук профессор	Сосюкин А.Е.
Заведующий отделом токсикологии кандидат медицинских наук	Лапина Н.В.

## РЕЦЕНЗЕНТЫ

**Лобзин Юрий Владимирович** – директор ФГБУ «Детский научно-клинический центр инфекционных болезней Федерального медико-биологического агентства», заслуженный деятель науки РФ, академик РАН, доктор медицинских наук, профессор

**Самойлов Александр Сергеевич** – генеральный директор ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России, член-корреспондент РАН, доктор медицинских наук, профессор

Данные материалы представляют результат предварительного анализа имеющихся в доступной литературе сведений с позиции общих патофизиологических механизмов о патогенезе заболевания COVID-19, его профилактике, диагностике, лечении, восстановительной терапии.

Предложенные материалы не претендуют на исчерпывающий характер и абсолютную научную достоверность и должны уточняться и корректироваться специалистами (патофизиологами, патоморфологами, инфекционистами, иммунологами, пульмонологами, анестезиологами-реаниматологами и др.), в том числе по мере поступления клинических и лабораторно-инструментальных данных обследования пациентов с COVID-19.

В процессе патогенеза возможны (как и при других ОРВИ) внелегочные вирусные и иммуноопосредованные поражения органов и систем, что может потребовать отдельного их изложения.

Представленные методические материалы предназначены для использования в научно-клинических центрах, привлеченных к оказанию медицинской помощи пациентам с COVID-19.

За счет сил и средств этих центров представляется целесообразным формирование научных групп для сбора, систематизации и анализа информации по результатам клинических, лабораторно-инструментальных, патоморфологических и др. исследований, эффектов применяемых схем лечения для коррекции протоколов оказания медицинской помощи, в том числе в целях выработки персонифицированного подхода к терапии. Необходимо предусмотреть систематический обмен информацией между учреждениями и научными группами.

## ОГЛАВЛЕНИЕ

Раздел	Стр.
Принципы персонифицированного подхода при отборе медицинского персонала для работы с пациентами COVID-19	5
Рекомендации для медицинских работников, оказывающих медицинскую помощь гражданам, у которых выявлена новая коронавирусная инфекция COVID-19 (профилактика астенического синдрома, психоэмоционального напряжения и иммунодефицитных состояний)	7
Блок-схема последовательности событий при инфицировании коронавирусом и принципиальные пути воздействия (Схема 1)	9
Алгоритм лечебных мероприятий при инфицировании COVID-19 (примечание 1 к Схеме 1)	10
Фармакопрофилактика и фармакотерапия патологических состояний при инфицировании COVID-19 (примечание 2 к Схеме 1)	12
Схема повреждения альвеолярно-капиллярного барьера при инфицировании COVID-19(без учета возможного присоединения бактериальной (микотической) инфекции) (Схема 2)	62
Схема патогенеза ОРДС (Схема 3)	63
Принципы лечения ОРДС (примечание к Схеме 3)	64
Эндотелиальная дисфункция как звено патогенеза COVID-19	65
Восстановительное лечение после перенесенного заболевания, вызванного COVID-19	79
Список дополнительных методов исследования больных с COVID-19 средней и тяжелой степени с целью уточнения возможных механизмов патогенеза заболевания и обоснования на их основе способов лечения	81
Литература	83

## **Принципы персонифицированного подхода при отборе медицинского персонала для работы с пациентами COVID-19**

Приоритетным правилом при отборе персонала для работы с пациентами с COVID-19 должно быть обеспечение максимальной безопасности для жизни и здоровья сотрудников медицинских учреждений.

Положительные результаты ПЦР у медицинского персонала являются противопоказанием для работы с больными COVID-19.

Последние литературные данные свидетельствуют о значительном увеличении экспрессии рецепторов CD-147 (который является мишенью для возбудителя COVID-19) в эпителии альвеол «курильщиков». В связи с чем, данную категорию работников, следует относить к категории повышенного риска развития инфекции COVID-19.

Основным признаком практической невосприимчивостью к данному возбудителю является наличие у медицинских работников специфических антител к CoV-2, так как лица, имеющие IgM и/или IgG, относятся к категории наименьшего риска развития заболевания.

Можно предположить, что лица с исходно «сильным» типом клеточного иммунного ответа (о чем свидетельствует наличие в HLA – генотипе специфичности DR-7) могут обладать более высокой резистентностью к возбудителям респираторных заболеваний (литературных данных по резистентности к инфекционным заболеваниям нет, так как данные иммуногенетические параметры в основном изучались в аспекте трансплантации). Однако, в случае развития у них COVID-19, вероятность появления «цитокинового» шторма так же возрастает.

В настоящее время разработано несколько типов коммерческих экспресс-тест-систем (в основном производства КНР, некоторые из этих тест-систем уже аттестованы и имеют сертификаты FDA и EMEA) для качественной оценки наличия анти-CoV-2 IgM и IgG. В Швеции разработана иммуноферментная система для количественной оценки анти-CoV-2 IgM и

IgG, но пока она не имеет статуса коммерческого продукта (данные на 10-15 апреля и новой информации пока не получено). В России 10 апреля зарегистрирована иммуноферментная тест-система «Вектор» для определения антител к возбудителю COVID-19.

Оценка других специфических и/или, возможно, значимых для развития COVID-19 иммунологических показателей у медицинского персонала инфекционных/перепрофилированных отделений, либо невыполнимы технически (уровень экспрессии АТII+, CD147+ и т.д. - ввиду отсутствия валидированных методик и тест-систем), либо имеют невысокую информативность (уровень продукции лейкоцитами крови вирус-индуцированного интерферона, фагоцитарная активность, уровень секреторного IgA в слюне и т.д.).

Таким образом, основным доступным методом оценки иммунологического статуса медперсонала, свидетельствующим о высокой резистентности к возбудителю COVID-19, следует считать качественное и/или количественное определение анти-CoV-2 IgM и IgG в крови.

**РЕКОМЕНДАЦИИ ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ РАБОТНИКОВ,  
оказывающих медицинскую помощь гражданам, у которых выявлена  
новая коронавирусная инфекция COVID-19**

(профилактика астенического синдрома, психоэмоционального напряжения и  
иммунодефицитных состояний)

1. Оптимизация режима питания и отдыха:

- планирование не менее 6 часов для полноценного сна;
- при необходимости быстрого восстановления в условиях кратковременного отдыха – использовать физиотерапевтическую медицинскую технологию ритмической транскраниальной электростимуляции с применением портативных аппаратов;
- при организации питания в случае особо интенсивных нагрузок использовать спортивное питание (например, спортивная добавка ВСАА «*Optimum Nutrition 1000*», содержащая комплекс L-лейцин 500мг, L-изолейцин 250 мг, L-валин 250 мг по 1 капсул. перед сменой).

2. Проведение профилактических осмотров (пред- и послесменных), в т.ч. с привлечением врачей-специалистов (по показаниям);

3. Фармакологическая поддержка:

- препараты полимодального действия с выраженным метаболическим и антиоксидантным эффектом (таб. *Мексидол 250* мг или *Этоксидол 100* мг до и после смены);
- Поливитамины (например, «*Витрум суперстресс плюс*», или «*Супрадин Рош*» - шипучие таблетки, по 1 таб. перед сменой);
- Иммуномодулирующие препараты с неспецифическим противовирусным эффектом (суппозитории *Галавит* – по 1 суппозиторию перед сном или таблетка *Циклоферон* - по 1 таблетке через день);
- При необходимости работы в ночное время и отсутствии повышенного артериального давления – адаптогенные препараты (экстракт элеутерококка по 1 чайной ложке, или настойки лимонника по 20 капель, или настойки

родиолы розовой по 10 капель, пантокрин по 30-50 капель в зависимости от возраста и уровня артериального давления) – за 30-40 минут до заступления на смену;

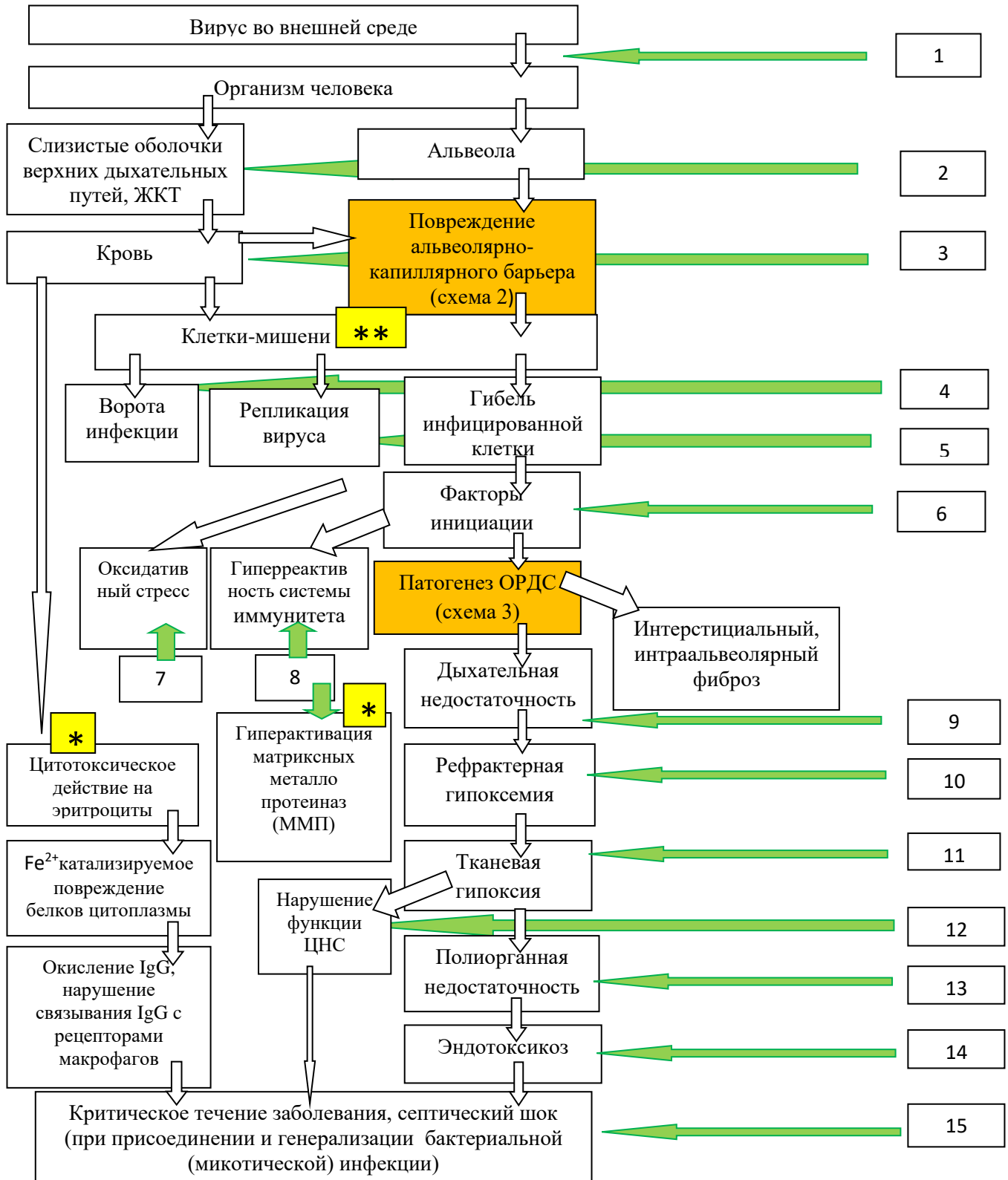
- при появлении синдромов вялости, апатии, хронической усталости – противоастенический препарат **Нооклерин** (деанола ацеглумат) по 1 мерной ложке (5 мл) 1-2 раза в день в первой половине дня (не позже 4 часов до сна);

- при выраженных признаках нервно-психического напряжения – **Афобазол** по 1 таблетке перед заступлением на смену;

- интраназальное введение рекомбинантного **Интерферона альфа**.



Блок-схема последовательности событий при инфицировании коронавирусом и  
принципиальные пути воздействия



\* - требует дополнительных исследований

\*\* - вероятной мишенью могут быть, в том числе, структурно-функциональные элементы сосудистой стенки, что может приводить к поражению микроциркуляторного русла внутренних органов (почки, сердце, легкие и др.)

## Примечание 1 к схеме 1

## Алгоритм лечебных мероприятий при инфицировании COVID-19

1. Проведение противоэпидемических мероприятий в отношении COVID-19, включая дезинфекцию с применением вирусоцидных средств (МР 3.1-0170-20 «Эпидемиология и профилактика COVID-19»);
2. Стимуляция локального иммунитета (интерфероны или их индукторы – NB! только на ранней стадии заболевания при поражении респираторного тракта; препараты для усиления местного иммунитета - лизоцим; препараты для стимуляции как местной иммунорезистентности, так и системного иммунитета - деринат, тимоген);
3. Антитела специфические (гипериммунная плазма крови переболевших больных), гексаметилентетрамин;
4. Моноклональные антитела к мембранному рецептору ACE2\* (до настоящего времени не разработаны), энфувертид;
5. Ингибиторы РНК-полимераз (ламивудин+эритонавир, рибавирин, абанавир), координационные соединения цинка (ацизол, цинка виолуронат)\*\*;
6. Глюкокортикоиды, антигистаминные средства, блокаторы рецепторов брадикинина (пармидин);
7. Антиоксиданты (токоферол, ионол, мексидол, эмоксипин), активаторы ферментов антиоксидантной защиты (глутатион восстановленный, унитиол, ацетилцистеин, препараты селена – эбселен), педифен\*;
8. Средства, ограничивающие активацию иммунной системы (моноклональные антитела к ИЛ-6 (тоцилизумаб), моноклональные антитела к хемотаксическому фактору  $\alpha$ 4-интегрину, моноклональные антитела к ФНО $\alpha$  (адалимумаб), даларгин, глюкокортикоиды, мефлохин, тимодепрессин); Ингибиторы активности ферментов деструкции межклеточного матрикса (матриксных металлопротеиназ) – тимоген, доксициклин;
9. Оксигенотерапия, НИВЛ, ИВЛ;
10. Экстракорпоральная мембранная оксигенация (ЭКМО), искусственные переносчики кислорода (перфтораны\*);
11. Антигипоксанты прямого действия (триметазидин, гипоксен, амтизол\*), цитопротекторы (реамберин, цитофлавин), инозитол-триспирофосфат\*; цинка виолуронат\*\*, ацизол\*\*, изовалероил-глутамил-триптофан\*\*\* ;
12. Натрия оксibuтират, тиопентал-натрия, педифен\*, актовегин. изовалероил-глутамил-триптофан\*\*\*;
13. Замещающая терапия, орнитина аспартат, гепатопротекторы;
14. Энтеросорбенты, эфферентная терапия;
15. Лечение по протоколу.

\*перспективные лекарственные средства, не внедренные в клиническую практику

\*\*перспективны для изучения эффективности

\*\*\*выполнен комплекс исследований по доклиническому изучению  
эффективности

Примечание 2 к схеме 1

**ФАРМАКОПРОФИЛАКТИКА И ФАРМАКОТЕРАПИЯ ПАТОЛОГИЧЕСКИХ СОСТОЯНИЙ  
ПРИ ИНФИЦИРОВАНИИ COVID-19**

№ п/п	Звено патогенеза	Лекарственные вещества	
2.1	2. Подавление активности вируса в зоне первичного контакта (слизистые оболочки)	<b>Средства стимуляции локального иммунитета слизистых верхних дыхательных путей и конъюнктивы</b>	
		<b>Интерферонов препараты</b>	
		Действующее вещество	Интерферон альфа (смесь разных природных форм)
		Торговое наименование, производитель, регистрационный номер	Интерферон человеческий лейкоцитарный, АО «НПО «Микроген», Россия, ЛС-001078
		Форма выпуска	Лиофилизат для приготовления раствора для интраназального введения и ингаляций 1 тыс. МЕ: ампулы 10 шт.
		Основные показания	Для интраназального применения: профилактика и лечение гриппа, ОРВИ
		Механизм действия	Противовирусное, иммуностимулирующее и антипролиферативное действие. Противовирусное действие препарата основано главным образом на повышении резистентности клеток организма, еще не инфицированных вирусом, к возможному воздействию. Связываясь со специфическими рецепторами на поверхности клетки, интерферон альфа изменяет свойства мембраны клетки, стимулирует специфические ферменты, воздействует на РНК вируса и предотвращает его репликацию
		Перспективы применения	Средство индивидуальной профилактики у лиц группы риска
Примечание	МЗ РФ рекомендовано применение назальных растворов и спреев интерферонов $\alpha$ -2b для профилактики коронавирусной инфекции 5-6 раз в день по 30000000 МЕ на протяжении месяца		
2.2	2. Подавление активности вируса в	<b>Интерферонов препараты</b>	
		Действующее вещество	Интерферон $\alpha$ -2b человеческий рекомбинантный + токоферол +

	зоне первичного контакта (слизистые оболочки)		аскорбиновая кислота
		Торговое наименование, производитель, регистрационный номер	Виферон®, ООО «Ферон», Россия, Р N000017/01
		Форма выпуска	Гель 36000 МЕ/г, мазь 40000 МЕ/г, суппозитории ректальные 150000 МЕ, 500000 МЕ, 1000000 МЕ, 3000000 МЕ
		Основные показания	Профилактика и лечение гриппа, ОРВИ, гепатит В и С, остроконечные кондиломы, волосатоклеточный лейкоз, множественная миелома, неходжкинские лимфомы, грибовидный микоз, саркома Капоши; почечная карцинома; злокачественная меланома
		Механизм действия	Противовирусное, иммуностимулирующее и антипролиферативное действие. Противовирусное действие препарата основано главным образом на повышении резистентности клеток организма, еще не инфицированных вирусом, к возможному воздействию. Связываясь со специфическими рецепторами на поверхности клетки, интерферон альфа изменяет свойства мембраны клетки, стимулирует специфические ферменты, воздействует на РНК вируса и предотвращает его репликацию. Токоферол и аскорбиновая кислота снижают проявления оксидативного стресса и улучшают переносимость вирусного воздействия
		Перспективы применения	Средство индивидуальной профилактики лиц группы риска. Возможно применение препарата на стадии развития гриппоподобного течения и пневмонии без дыхательной недостаточности
		Примечание	Профилактическое применение геля и мази для нанесения на слизистую носа. При бессимптомной и гриппоподобной форм коронавирусной инфекции - ректальная форма. Перспективна разработка назального спрея как профилактического средства
2.3	2. Подавление активности вируса в зоне первичного	<b>Интерферонов препараты</b>	
		Действующее вещество	Интерферон $\alpha$ -2b человеческий рекомбинантный
		Торговое наименование,	Интрон®А, Шеринг-Плау Лабо Н.В., Бельгия, П N014632/01

	контакта (слизистые оболочки)	производитель, регистрационный номер	
		Форма выпуска	Раствор для инъекций, 6 МЕ, 10 МЕ, 25 МЕ и 50 МЕ
		Основные показания	Профилактика и лечение гриппа, ОРВИ, гепатит В и С, остроконечные кондиломы, волосатоклеточный лейкоз, множественная миелома, неходжкинские лимфомы, грибovidный микоз, саркома Капоши; почечная карцинома; злокачественная меланома
		Механизм действия	Противовирусное, иммуностимулирующее и антипролиферативное действие. Противовирусное действие препарата основано главным образом на повышении резистентности клеток организма, еще не инфицированных вирусом, к возможному воздействию. Связываясь со специфическими рецепторами на поверхности клетки, интерферон альфа изменяет свойства мембраны клетки, стимулирует специфические ферменты, воздействует на РНК вируса и предотвращает его репликацию
		Перспективы применения	Средство индивидуальной профилактики лиц группы риска. Возможно применение препарата на стадии развития гриппоподобного течения и пневмонии без дыхательной недостаточности
		Примечание	Подкожное применение. Перспективна разработка назального спрея. МЗ РФ рекомендовано применение назальных растворов и спреев интерферонов $\alpha$ -2b для профилактики коронавирусной инфекции 5-6 раз в день по 30000000 МЕ на протяжении месяца
2.4	2. Подавление активности вируса в зоне первичного контакта (слизистые оболочки)	<b>Интерферонов препараты</b>	
		Действующее вещество	Интерферон $\alpha$ -2a человеческий рекомбинантный
		Торговое наименование, производитель, регистрационный номер	Роферон®-А, Ф. Хоффман-Ля Рош Лтд, Швейцария, П N014755/01
		Форма выпуска	Раствор для подкожного введения, шприц-тюбик 9000000 МЕ, 12000000 МЕ, 15000000 МЕ
		Основные показания	Профилактика и лечение гриппа, ОРВИ, гепатит В и С, остроконечные кондиломы, волосатоклеточный лейкоз,

			множественная миелома, неходжкинские лимфомы, грибовидный микоз, саркома Капоши; почечная карцинома; злокачественная меланома
		Механизм действия	Противовирусное, иммуностимулирующее и антипролиферативное действие. Противовирусное действие препарата основано главным образом на повышении резистентности клеток организма, еще не инфицированных вирусом, к возможному воздействию. Связываясь со специфическими рецепторами на поверхности клетки, интерферон альфа изменяет свойства мембраны клетки, стимулирует специфические ферменты, воздействует на РНК вируса и предотвращает его репликацию
		Перспективы применения	Средство индивидуальной профилактики лиц группы риска. Возможно применение препарата на стадии развития гриппоподобного течения и пневмонии без дыхательной недостаточности
		Примечание	Перспективна разработка назального спрея для профилактического применения
2.5	2. Подавление активности вируса в зоне первичного контакта (слизистые оболочки)	<b>Интерферонов препараты</b>	
		Действующее вещество	Интерферон гамма человеческий рекомбинантный
		Торговое наименование, производитель, регистрационный номер	Ингарон®, ООО «НПП Фармаклон», Россия, ЛС-000924, ЛС-001330
		Форма выпуска	Лиофилизат для внутримышечных и подкожных инъекций 1000000 МЕ, 2000000 МЕ, лиофилизат для интраназального введения 100000 МЕ
		Основные показания	Комплексная терапия хронических вирусных гепатитов В и С, ВИЧ/СПИД инфекции, туберкулеза легких, онкологических заболеваний, урогенитального хламидиоза, генитального герпеса и опоясывающего лишая, псориаза, ревматоидного артрита, лимфогранулематоза, висцерального лейшманиоза, лепры, экземы и атопического дерматита, папилломавирусной инфекции, интраназальное введение - для профилактики и лечения гриппа и гриппа "птичьего" происхождения (H <sub>5</sub> N <sub>1</sub> и H <sub>1</sub> N <sub>1</sub> )

		Механизм действия	Блокирует репликацию вирусных ДНК и РНК, синтез вирусных белков и сборку зрелых вирусных частиц. Оказывает цитотоксическое воздействие на инфицированные вирусом клетки. Блокирует синтез $\beta$ -TGF, ответственного за развитие фиброза легких и печени
		Перспективы применения	Интраназальное введение для индивидуальной профилактики лиц группы риска, подкожное введение - на стадии развития гриппоподобного течения и пневмонии без дыхательной недостаточности, при формировании ТОРС для снижения степени фиброза
		Примечание	
2.6	2. Подавление активности вируса в зоне первичного контакта (слизистые оболочки)	<b>Интерферонов препараты</b>	
		Действующее вещество	Интерферон $\alpha$ -2b человеческий рекомбинантный
		Торговое наименование, производитель, регистрационный номер	Реальдирон® ТЕВА Фармацевтические Предприятия Лтд, Израиль ЛСР-001492/08-140308
		Форма выпуска	Лиофилизат для приготовления растворов для инъекционного применения 1000000 МЕ, 3000000 МЕ, 5000000 МЕ, 6000000 МЕ, 9000000 МЕ, 18000000 МЕ
		Основные показания	Профилактика и лечение гриппа, ОРВИ, гепатит В и С, остроконечные кондиломы, волосатоклеточный лейкоз, множественная миелома, неходжкинские лимфомы, грибovidный микоз, саркома Капоши; почечная карцинома; злокачественная меланома
		Механизм действия	Противовирусное, иммуностимулирующее и антипролиферативное действие. Противовирусное действие препарата основано главным образом на повышении резистентности клеток организма, еще не инфицированных вирусом, к возможному воздействию. Связываясь со специфическими рецепторами на поверхности клетки, интерферон альфа изменяет свойства мембраны клетки, стимулирует специфические ферменты, воздействует на РНК вируса и предотвращает его репликацию
		Перспективы применения	Средство индивидуальной профилактики лиц группы риска.



			Возможно применение препарата на стадии развития гриппоподобного течения и пневмонии без дыхательной недостаточности
		Примечание	Подкожное применение. Перспективна разработка назального спрея. МЗ РФ рекомендовано применение назальных растворов и спреев интерферонов $\alpha$ -2b для профилактики коронавирусной инфекции 5-6 раз в день по 30000000 МЕ на протяжении месяца
2.7	2. Подавление активности вируса в зоне первичного контакта (слизистые оболочки)	<b>Интерферонов препараты</b>	
		Действующее вещество	Интерферон гамма 1b человеческий рекомбинантный
		Торговое наименование, производитель, регистрационный номер	Имукин, Boehringer Ingelheim International Pharma, Германия, в России не зарегистрирован
		Форма выпуска	Раствор для инъекций 100 мкг ампулы
		Основные показания	Хроническая гранулематозная инфекция, злокачественный остеопороз
		Механизм действия	Повышение активности макрофагов, цитотоксических Т-лимфоцитов
		Перспективы применения	Требуют уточнения для разных форм клинического течения коронавирусной инфекции
		Примечание	Подкожно через день
2.8	2. Подавление активности вируса в зоне первичного контакта (слизистые оболочки)	<b>Интерферонов препараты</b>	
		Действующее вещество	Интерферон бета-1-б человеческий рекомбинантный
		Торговое наименование, производитель, регистрационный номер	Бетаферон, Байер, Германия, П N012097/01
		Форма выпуска	Лиофилизат 9600000 МЕ
		Основные показания	клинически изолированный синдром (КИС) для замедления перехода в клинически достоверный рассеянный склероз (КДРС) у пациентов с высоким риском развития КДРС; ремиттирующий рассеянный склероз; вторично-прогрессирующий рассеянный склероз с активным течением заболевания для уменьшения частоты и тяжести обострений, а также для замедления темпов прогрессирования заболевания
		Механизм действия	Биологический эффект интерферона бета-1b опосредуется его

			взаимодействием со специфическими рецепторами, которые обнаружены на поверхности клеток человека
		Перспективы применения	
		Примечание	МЗ РФ рекомендует применение интерферона $\beta$ -1b при коронавирусной инфекции подкожно по 8 000000 МЕ через день на протяжении 2 недель при пневмонии без дыхательной недостаточности или при обострении хронических бактериальных инфекций на фоне коронавирусной пневмонии, при развитии сепсиса (с противовирусными средствами и антибиотиками), а также при развитии ОРДС
2.9	2. Подавление активности вируса в зоне первичного контакта (слизистые оболочки)	<b>Интерферонов препараты</b>	
		Действующее вещество	Интерферон альфа-2b человеческий рекомбинантный
		Торговое наименование, производитель, регистрационный номер	Гриппферон®, ООО «Фирн М», Россия, Р N000089/01
		Форма выпуска	Раствор для интраназального введения 10000 МЕ/мл, 5 мл
		Основные показания	Профилактика и лечение гриппа, ОРВИ
		Механизм действия	Противовирусное, иммуностимулирующее действие. Противовирусное действие препарата основано на повышении резистентности клеток организма, еще не инфицированных вирусом, к возможному воздействию. Связываясь со специфическими рецепторами на поверхности клетки, интерферон альфа изменяет свойства мембраны клетки, стимулирует специфические ферменты, воздействует на РНК вируса и предотвращает его репликацию
		Перспективы применения	Средство индивидуальной профилактики у лиц группы риска
		Примечание	МЗ РФ рекомендовано применение назальных растворов и спреев интерферонов $\alpha$ -2b для профилактики коронавирусной инфекции 5-6 раз в день по 30000000 МЕ на протяжении месяца
2.10	2. Подавление активности вируса в зоне первичного контакта (слизистые оболочки)	<b>Индукторы интерферонов</b>	
		Действующее вещество	Тилорон
		Торговое наименование, производитель, регистрационный номер	Флогардин®, АО «ПФК Обновление», Россия, ЛП-005721 Тилорон ВЕРТЕКС, АО «ВЕРТЕКС», Россия, ЛП-005578 ОРВИ-ксин, АО «ФП «Оболенское», Россия, ЛП-005162

			Тилорон-СЗ, НАО «Северная звезда», Россия, ЛП-004853 ОРВИС®Иммуно, ЗАО «ЭВАЛАР», Россия, ЛП-004641 Тилорон, ООО «Озон», Россия, ЛП-003548 Тилорам, ООО «Атолл», Россия, ЛП-002827 Тилорон, ЦА ФСБ РФ ФГУ, Россия, ЛРС-000018/10 Лавомакс®, АО «Нижфарм», Р N003749/01 Тилаксин®, ООО «ДАЛЬХИМФАРМ», Россия, Р N000816/02
		Форма выпуска	Таблетки 60 и 125 мг, капсулы 125 мг
		Основные показания	Профилактика и лечение гриппа, ОРВИ, герпетической и цитомегаловирусной инфекции, вирусных гепатитов, хронических бактериальных инфекций и хламидиозов, туберкулеза, бактериальных осложнений
		Механизм действия	Индукцирует образование собственных интерферонов макрофагами, лимфоцитами, фибробластами, которые далее и оказывают свое профилактическое действие, связанное с повышением резистентности организма к вирусам
		Перспективы применения	Средство индивидуальной профилактики лиц группы риска. Возможно применение препарата на стадии развития гриппоподобного течения и пневмонии без дыхательной недостаточности
		Примечание	При коронавирусной инфекции не изучался
2.11	2. Подавление активности вируса в зоне первичного контакта (слизистые оболочки)	<b>Индукторы интерферона</b>	
		Действующее вещество	Меглюмина акридоноацетат
		Торговое наименование, производитель, регистрационный номер	Циклоферон®, НТФФ «ПОЛИСАН», Россия, Р N001049/01, Р N001049/02, Р N001049/03
		Форма выпуска	Линимент, таблетки 150 мг, раствор для инъекций 125 мг
		Основные показания	Профилактика и лечение гриппа, ОРВИ, герпетической и цитомегаловирусной инфекции, вирусных гепатитов, энтеровирусов, клещевого энцефалита, ВИЧ (комплексная терапия), бактериальных осложнений
		Механизм действия	Препарат индуцирует высокие титры интерферона в органах и тканях, содержащих лимфоидные элементы (селезёнка, печень, лёгкие), активирует стволовые клетки костного мозга, стимулируя

			образование гранулоцитов. Циклоферон активирует Т-лимфоциты и естественные киллерные клетки, нормализует баланс между субпопуляциями Т-хелперов и Т-супрессоров. Усиливает активность $\alpha$ -интерферонов. При этом кратковременно снижается освобождение провоспалительных цитокинов (ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8, ФНО), что ведет к снижению активности
		Перспективы применения	Средство индивидуальной профилактики лиц группы риска. Возможно применение препарата на стадии развития гриппоподобного течения и пневмонии без дыхательной недостаточности. Может быть эффективен при энтероколитной форме течения заболевания
		Примечание	При коронавирусной инфекции не изучался
2.12	2. Подавление активности вируса в зоне первичного контакта (слизистые оболочки)	<b>Иммуномодуляторы синтетические</b>	
		Действующее вещество	Аминодигидрофталазиндион натрия
		Торговое наименование, производитель, регистрационный номер	Галавит®, ООО «СЭЛВИМ», Россия, Р N000088/02, ЛСР-002796/10, ЛСР-008746/09, Р N000088/03
		Форма выпуска	Порошок для приготовления раствора для внутримышечных инъекций, таблетки 25 мг, суппозитории ректальные
		Основные показания	Профилактика и лечение острых респираторных инфекций, заболеваний дыхательных путей и ЛОР-органов бактериальной и вирусной этиологии (ОРВИ, грипп, бронхит, пневмония, тонзиллиты, отиты, аденоидиты); воспалительных заболеваний слизистой оболочки полости рта и горла, пародонта, инфекции, вызванные вирусом герпеса
		Механизм действия	Нормализует фагоцитарную активность моноцитов/макрофагов, бактерицидную активность нейтрофилов и цитотоксическую активность НК-клеток, антителообразование, повышает функциональную активность (аффинитет) антител, опосредованно регулирует выработку эндогенных интерферонов (ИФН-альфа, ИФН-гамма) клетками-продуцентами. При воспалительных заболеваниях обратимо на 6-8 часов ингибирует избыточный синтез гиперактивированными макрофагами ФНО, ИЛ-1, ИЛ-6 и других провоспалительных цитокинов. Снижает выработку

			гиперактивированными макрофагами активных форм кислорода, тем самым снижая уровень оксидативного стресса
		Перспективы применения	Средство индивидуальной профилактики лиц группы риска. Возможно применение препарата на стадии развития гриппоподобного течения и пневмонии без дыхательной недостаточности, для профилактики респираторного дистресс-синдрома, бактериальных осложнений
		Примечание	Эффективность при коронавирусной инфекции не изучалось
2.13	2. Подавление активности вируса в зоне первичного контакта (слизистые оболочки)	<b>Иммуномодуляторы пептидные</b>	
		Тимусных пептидов аналоги	
		Действующее вещество	Альфа-глутамил-триптофан
		Торговое наименование, производитель, регистрационный номер	Тимоген®, АО «МБНПК «Цитомед», Россия, ЛС-002304, Р N002408/01, ЛСР-003508/07
		Форма выпуска	Раствор для внутримышечного введения, спрей назальный 25 мкг/доза, крем для наружного применения
		Основные показания	Профилактика и комплексная терапия острых и хронических вирусных и бактериальных заболеваний верхних дыхательных путей, профилактика угнетения иммунитета, кроветворения, процессов регенерации в посттравматическом и послеоперационном периодах. Комплексная терапия острых и хронических инфекционно-воспалительных заболеваний, сопровождающихся снижением иммунитета
		Механизм действия	Оказывает регулирующее влияние на реакции клеточного, гуморального иммунитета и неспецифическую резистентность организма. Стимулирует процессы регенерации в случае их угнетения. Улучшает течение процессов клеточного метаболизма. Усиливает экспрессию дифференцировочных рецепторов на лимфоцитах, нормализует количество Т-хелперов, цитотоксических Т-лимфоцитов и их соотношение у больных с различными иммунодефицитными состояниями
		Перспективы применения	Интраназальное введение для индивидуальной профилактики лиц группы риска
		Примечание	

2.14	2. Подавление активности вируса в зоне первичного контакта (слизистые оболочки)	<b>Иммуностимуляторы неспецифические нуклеиновые</b>	
		Действующее вещество	Натрия дезоксирибонуклеат
		Торговое наименование, производитель, регистрационный номер	Деринат®, ООО «ФармПак», Россия, Р N002916/02, Р N002916/01
		Форма выпуска	Раствор для местного наружного применения, раствор для внутримышечного введения 15 мг/мл флаконы по 5 мл
		Основные показания	Хронические обструктивные заболевания легких, туберкулез легких, воспалительные заболевания дыхательных путей, хламидиоз, уреаплазмоз, микоплазмоз, предоперационный и послеоперационный периоды, гнойно-септические осложнения, радиационные поражения, миелодепрессия, осложнения цитостатической терапии
		Механизм действия	Стимулирует В-лимфоциты, активирует Т-хелперы, активирует неспецифическую резистентность организма, оптимизируя воспалительные реакции, и иммунный ответ на бактериальные, вирусные и грибковые антигены. Стимулирует репаративные и регенераторные процессы. Повышает резистентность организма к инфекциям, регулирует лейкопоз. Стимулирует дренажно-детоксикационную функцию лимфатической системы
		Перспективы применения	Перспективен для повышения иммунорезистентности и профилактики инфекционно-септических осложнений на этапе реконвалесценции
		Примечание	При коронавирусной инфекции не исследовался
3.1.	3. Инактивация вируса в очаге воспаления	<b>Вирусцидные средства</b>	
		Действующее вещество	Метенамин
		Торговое наименование, производитель, регистрационный номер	Гексаметилентетрамин, ОАО «Новосибхимфарм», Россия, ФС-00367 Уротропин, ОАО «Усолье-Сибирский химфармзавод», ФС-001108
		Форма выпуска	40% раствор для внутривенного введения, таблетки по 0,25 и 0,5
		Основные показания	Вирусные пневмонии, вирусный менингит, инфекции мочевыводящих путей, кератиты и иридоциклиты, бактериальные холециститы
		Механизм действия	В кислой среде очага воспаления расщепляется с высвобождением

			формальдегида, оказывающего вирусоцидное действие в тканях и бактерицидное действие в моче, ликворе, плевральном экссудате
		Перспективы применения	В комплексной терапии вирусной пневмонии без дыхательной недостаточности
		Примечание	При коронавирусной инфекции не изучался
4.1.	4. Нарушения проникновения вируса в клетку-мишень	<b>Ингибиторы фузии</b>	
		Действующее вещество	Энфувиртид
		Торговое наименование, производитель, регистрационный номер	Фузеон®, Ф. Хоффман-Ля Рош Лтд., Швейцария, в настоящее время в ГРЛС не числится
		Форма выпуска	Лиофилизат для инъекционного применения 90 мг
		Основные показания	ВИЧ-1
		Механизм действия	Связывается с гликопротеиновыми фрагментами S-белков (spike) оболочки вируса, нарушает их взаимодействие с трансмембранными гликопротеиновыми ко-рецепторами мембраны клетки-мишени, что затрудняет проникновение вируса в клетку и его последующее размножение
		Перспективы применения	В комплексной терапии вирусной пневмонии с дыхательной недостаточностью
		Примечание	Имеются сведения о проведении в настоящее время клинической оценки возможной эффективности у больных COVID-19
4.2.	4. Нарушения проникновения вируса в клетку-мишень	<b>Блокаторы рецепторов ангиотензина-II</b>	
		Действующее вещество	Лозартан, ирбесартан
		Торговое наименование, производитель, регистрационный номер	Лозартан, ООО «Фармацевт», Россия, ЛП-005949 Лозартан, АО «Татхимфармпрепараты», Россия, ЛП-004796 Лозартан-Акрихин, ООО «Нанолек», Россия, ЛП-004384 Лозартан, ООО «ПРАНАФАРМ», Россия, ЛП-003804 Лозартан, ЗАО «Биоком», Россия, ЛП-002884 Лозартан, ТАД Фарма ГмбХ, Германия, ЛП-002482 Ирбесартан, ООО «Атолл», Россия, ЛП-003987 Ирбесартан Канон, ЗАО «Канонфарма продакшн», Россия, ЛП-001720 Ирбесартан, Керн Фарма С.Л., Испания, ЛП-001677
		Форма выпуска	Таблетки 10 - 50 мг

		Основные показания	Гипертоническая болезнь, хроническая сердечная недостаточность, гипертрофия миокарда
		Механизм действия	Имеют структурное сходство с рецептор-связывающим доменом spike-белка вируса, теоретически может затруднять взаимодействие с рецептором для вируса – трансмембранным рецептором ACE2, тем самым затруднять проникновение вируса в клетку-мишень
		Перспективы применения	В комплексной терапии вирусной пневмонии с дыхательной недостаточностью, ТОРС
		Примечание	Имеются сведения о проведении в настоящее время клинической оценки возможной эффективности у больных COVID-19
5.1	5. Нарушение репликации вируса	<b>Ингибиторы РНК-полимераз</b>	
		Действующее вещество	Абакавир
		Торговое наименование, производитель, регистрационный номер	Зиаген®, ВииВ Хелскер Великобритания Лимитед, Великобритания, П N011612/02
		Форма выпуска	Раствор для приема внутрь
		Основные показания	ВИЧ
		Механизм действия	Является ложным нуклеотидом, связываются с активным центром РНК-зависимых полимераз, нарушает репликацию вирусной РНК и размножение вируса
		Перспективы применения	В комплексной терапии коронавирусной пневмонии без дыхательной недостаточности или с дыхательной недостаточностью, ТОРС
		Примечание	Имеются сведения о проведении в настоящее время клинической оценки возможной эффективности у больных COVID-19
5.2	5. Нарушение репликации вируса	<b>Ингибиторы РНК-полимераз</b>	
		Действующее вещество	Абакавир
		Торговое наименование, производитель, регистрационный номер	Зиаген®, ВииВ Хелскер Великобритания Лимитед, Великобритания, П N011612/01
		Форма выпуска	Таблетки 300 мг
		Основные показания	ВИЧ



		Механизм действия	Является ложным нуклеотидом, связываются с активным центром РНК-зависимых полимераз, нарушает репликацию вирусной РНК и размножение вируса
		Перспективы применения	В комплексной терапии коронавирусной пневмонии без дыхательной недостаточности или с дыхательной недостаточностью, ТОРС
		Примечание	При коронаривирусной инфекции эффективность не оценивалась
5.3	5. Нарушение репликации вируса	<b>Ингибиторы РНК-полимераз</b>	
		Действующее вещество	Рибавирин
		Торговое наименование, производитель, регистрационный номер	Рибавирин ЛИПИНТ®, ЗАО «Вектор-Медика», Россия, ЛП-000634, ЛП-003178 Рибавирин Канон, ЗАО «Канонфарма продакшн», Россия, ЛП-002495, ЛС-002521 Рибавирин ФПО®, АО «ФП «Оболенское», Россия, ЛС-001382, ЛСР-004161/10 РИБАВИРИН, АО «Фармпроект», Россия, ЛП-000153 Рибавирин-ВЕРТЕКС, АО «ВЕРТЕКС», Россия, ЛС-000206 Рибавирин ООО «ПРАНАФАРМ», Россия, ЛС-001075 Рибавирин-СЗ, НАО «Северная звезда», Россия, ЛСР-006932/10
		Форма выпуска	Лиофилизат для приготовления суспензии для приема внутрь, таблетки, капсулы 200 мг
		Основные показания	Инфекции, вызванные герпес-вирусами, вирусами гриппа А и В, парагриппа, паротита, реовирусами, болезни Ньюкастла, вирусного гепатита С
		Механизм действия	Рибавирин ингибирует ИМФ- дегидрогеназу, этот эффект приводит к выраженному снижению уровня внутриклеточного ГТФ, что сопровождается подавлением синтеза вирусной РНК и вирус специфических белков. Рибавирин ингибирует репликацию новых вирионов, что обеспечивает снижение вирусной нагрузки. Рибавирин селективно ингибирует синтез вирусной РНК, не подавляя синтез РНК в нормально функционирующих клетках
		Перспективы применения	В комплексной терапии коронавирусной пневмонии без дыхательной недостаточности или с дыхательной недостаточностью, ТОРС

		Примечание	При коронаривирусной инфекции эффективность не оценивалась
5.4	Нарушение репликации вируса	<b>Ингибиторы РНК-полимераз</b>	
		Действующее вещество	Ремдесивир
		Торговое наименование, производитель, регистрационный номер	Ремдесивир (Gilead Sciences), в ГРЛС не числится
		Форма выпуска	Капсулы 200 мг
		Основные показания	Инфекции, вызванные вирусом Эбола, Марбург, Джунина, лихорадки Ласса, коронавирусами SARS и MERS
		Механизм действия	Антиметаболит нуклеотидов, прямо угнетает РНК-зависимую РНК-полимеразу, ингибирует репликацию новых вирионов, что обеспечивает снижение вирусной нагрузки.
		Перспективы применения	В комплексной терапии коронаривирусной пневмонии без дыхательной недостаточности или с дыхательной недостаточностью, ТОРС
			Начата клиническая апробация у больных covid-19, находящихся в тяжелом состоянии (США)
5.5	5. Нарушение репликации вируса	<b>Ингибиторы вирусных протеаз</b>	
		Действующее вещество	Лопинавир + ритонавир
		Торговое наименование, производитель, регистрационный номер	Калетра®, ООО «ЭббВи», Россия, ЛП-000116, П N013751/02 Калетра®, ЭббВи Дойчланд ГмбХ и Ко. КГ, Германия, ЛСР-000539/08
		Форма выпуска	Таблетки 200 + 50 мг
		Основные показания	ВИЧ
		Механизм действия	Ингибирование ВИЧ протеаз Лопинавиром препятствует синтезу белков вируса и предотвращает расщепление полипептида gag-pol, что приводит к образованию незрелого и неспособного к инфицированию вируса. Ритонавир ингибирует опосредованный изоферментом СУР3А метаболизм лопинавира в печени, что приводит к повышению концентрации лопинавира в плазме крови. Ритонавир также является ингибитором протеазы ВИЧ.
		Перспективы применения	В комплексной терапии коронаривирусной пневмонии без дыхательной недостаточности или с дыхательной недостаточностью, ТОРС

		Примечание	При коронаривирусной инфекции эффективность не оценивалась
5.6	5. Нарушение репликации вируса	<b>Координационные соединения цинка</b>	
		Действующее вещество	Цинка бисвинилимидазола диацетат (Ацизол)**
		Торговое наименование, производитель, регистрационный номер	Ацизол, ОАО «Нижфарм», ЛС-001061, ЛС-001060
		Форма выпуска	Капсулы, раствор для внутримышечного введения
		Основные показания	Отравление угарным газом
		Механизм действия	Повышает сродство гемоглобина к кислороду, способствует ослаблению гипоксемии и вызываемой ей полиорганной недостаточности
		Перспективы применения	Пневмония с дыхательной недостаточностью, респираторный дистресс-синдром
		Примечание	При коронавирусной инфекции не исследовался
5.7	5. Нарушение репликации вируса	<b>Координационные соединения цинка</b>	
		Действующее вещество	Цинка виолуронат**
		Торговое наименование, производитель, регистрационный номер	В настоящее время не выпускается
		Форма выпуска	Лиофилизат для инфузионного применения
		Основные показания	Нарушения функций органов при гипоксической, респираторной, циркуляционной и гемической гипоксии. Хроническая сердечная и дыхательная недостаточность, печеночная недостаточность
		Механизм действия	Сдвиг кривой диссоциации оксигемоглобина усиливает отдачу кислорода тканям, что поддерживает их функции. Устранение нарушений кислотно-основного равновесия. Купирование факторов полиорганной недостаточности
		Перспективы применения	Пневмонии с дыхательной недостаточности, респираторный дистресс-синдром, синдром полиорганной недостаточности
		Примечание	Лабораторный регламент синтеза субстанции разработан в ФБГУН Институт токсикологии ФМБА России. Необходима экспериментальная оценка эффективности и безопасности
6.1.	6. Нарушение работы	<b>Глюкокортикоиды ингаляционные</b>	

	факторов инициации тканевого повреждения	Действующее вещество	Бетаметазон, Флуниказолид, Будезонид, Флутиказон
		Торговое наименование, производитель, регистрационный номер	Аэрозоли с содержанием бетаметазона, флуниказолида и будезонида в ГРЛС не зарегистрированы, флутиказон входит в состав комплексных аэрозолях салметарол+флутиказон - Респиральф® Эйр, ООО «ПСК Фарма», Россия, ЛП-005265; Сальмекорт, Гленмарк Фармасьютикалз Лимитед, Индия, ЛП-002852; Салтиказон®-аэронатив, ООО «ФАРМКОМПАНИЯ», Россия, ЛП-003744
		Форма выпуска	Аэрозоль
		Основные показания	Бронхиальная астма
		Механизм действия	Угнетение гипериммунных реакций, торможение образования простагландинов, лейкотриенов, подавление миграции и активности лимфоцитов, стабилизация клеточных мембран. Усиление продукции сурфактанта.
		Перспективы применения	В комплексной терапии коронавирусной пневмонии с дыхательной недостаточностью, ТОРС
Примечание	Рекомендован МЗ РФ при гипериммунном ответе, тяжелой форме вирусной пневмонии, ТОРС		
6.2	6. Нарушение работы факторов инициации тканевого повреждения	<b>Глюкокортикоиды</b>	
		Действующее вещество	Дексаметазон
		Торговое наименование, производитель, регистрационный номер	Дексаметазон, ОАО «Синтез», Россия, ЛП-003597 Дексаметазон, ООО «Джодас Экспоим», Россия, ЛП-003438 Дексаметазон, ООО «Эллара», Россия, ЛП-002634 Дексаметазонлонг®, ООО «Фирн М», Россия, ЛП-002124 Мегадексан, ООО «Агенство редких лекарств и технологий», Россия, ЛП-001969 Дексаметазон, ООО «Славянская аптека», Россия, ЛП-001835 Дексаметазон, АО НПЦ «ЭЛЬФА», Россия, ЛП-001249 Дексаметазон, ОАО «ДАЛЬХИМФАРМ», Россия, ЛП-001203 Дексаметазон, С.П.Инкомед Пвт. Лтд, Индия, ЛП-001018 Дексаметазон, АО «ПФК Обновление», Россия, ЛП-000882 Дексаметазон, РУП «Балтмедпрепараты», Беларусь, ЛП-000682
		Форма выпуска	Таблетки 0,5 мг, ампулы 4 мг/мл 1 и 2 мл

		Основные показания	Аутоиммунные показания, торможение реакции отторжения трансплантата, бронхиальная астма, шок различной природы, гемолитическая анемия, респираторный дистресс-синдром у детей
		Механизм действия	Угнетение гипериммунных реакций, торможение образования простагландинов, лейкотриенов, подавление активности лимфоцитов и плазматических клеток, лимфопения, стабилизация клеточных мембран, противошоковое действие при развившейся полиорганной недостаточности. Усиление продукции сурфактанта
		Перспективы применения	В комплексной терапии коронавирусной пневмонии с дыхательной недостаточностью, ТОРС
		Примечание	Рекомендован МЗ РФ при гипериммунном ответе, тяжелой форме вирусной пневмонии, ТОРС
6.3	6. Нарушение работы факторов инициации тканевого повреждения	<b>H1-гистаминоблокаторы</b>	
		Действующее вещество	Левотицеризин, Дезлоратадин, Фексофенадин, Левокабастин
		Торговое наименование, производитель, регистрационный номер	Ксизал®, ЮСБ Фаршим С.А., Швейцария, ЛСР-001308/08 Эриус, АО «Байер», Россия, П N014704/01 Телфаст®, Санофи-Авентис США ЛЛСи, США, П N013768/01 Визин® Алерджи, ООО «Джонсон&Джонсон», Россия, П N014198/01 Тизин®Алерджи, ООО «Джонсон&Джонсон», Россия, П N014198/02
		Форма выпуска	Таблетки 5 мг
		Основные показания	Аллергические реакции
		Механизм действия	Блокирование патологических реакций, вызванных высвобождением гистамина из тучных клеток слизистых дыхательных путей и мезенхимальной ткани легких
		Перспективы применения	В комплексной терапии коронавирусной инфекции на ранней стадии (гриппоподобное течение)
		Примечание	Рекомендован МЗ РФ при гипериммунном ответе, тяжелой форме вирусной пневмонии, ТОРС
6.4	6. Нарушение работы факторов инициации	<b>Блокаторы рецепторов брадикинина</b>	
		Действующее вещество	Пирикарбат

	тканевого повреждения	Торговое наименование, производитель, регистрационный номер	Пармидин
		Форма выпуска	Таблетки 50 мг
		Основные показания	ИБС, атеросклеротические поражения сосудов конечностей, дисциркуляторная энцефалопатия, диабетическая ангиопатия, тромбоз вен, трофические нарушения с отеком тканей
		Механизм действия	Блокирование патологических реакций, вызванных высвобождением брадикинина макрофагами, эпителиоцитами и эндотелиоцитами при повреждении. Снижение интерстициального отека легких
		Перспективы применения	В комплексной терапии коронавирусной инфекции на ранних стадии (гриппоподобное течение, пневмония без дыхательной недостаточности)
		Примечание	В настоящее время не выпускается
7.1	7. Оксидативный стресс (перекисное окисление липидов, свободнорадикальное окисление)	<b>Антиоксиданты</b>	
		Антиоксиданты - ловушки радикалов	
		Действующее вещество	Токоферола ацетат
		Торговое наименование, производитель, регистрационный номер	Альфа-токоферола ацетат, Витамин Е ООО Тульская фармацевтическая фабрика, Россия, ЛП-003534 ОАО Марбиофарм, Россия, Р N001153/01, Р N001153/02 ЭКОлабЗАО, Россия, ЛСР-008762/09
		Форма выпуска	Капсулы, раствор для приема внутрь, раствор для инъекций
		Основные показания	В комплексной терапии мышечных дистрофий, бокового амиотрофического склероза, дерматомиозита, системной красной волчанки, спазма периферических артерий, заболеваний печени, анемий, лучевых поражений, атеросклероза, миокардиодистрофии, дисменореи, нарушений функции половых желез у мужчин, псориаза
	Механизм действия	Растворяется в гидрофобном слое клеточных мембран, снижает мембранные поражения активными формами кислорода и свободными радикалами. Усиливает синтез сурфактанта. Повышает эластичность эритроцитарных мембран, синтез гема, снижает проявления гемолиза эритроцитов	

		Перспективы применения	Комплексная терапия вирусной пневмонии с дыхательной недостаточностью, респираторного дистресс-синдрома
		Примечание	
7.2	7. Оксидативный стресс (перекисное окисление липидов, свободнорадикальное окисление)	<b>Антиоксиданты – ловушки радикалов</b>	
		Действующее вещество	Бутилгидрокситолуол
		Торговое наименование, производитель, регистрационный номер	Ионол, дибунол 79/463/1 от 27.04.1979
		Форма выпуска	5% и 10% линимент, глазные капли
		Основные показания	Лечение рака и папилломатоза мочевого пузыря, обморожения, трофические язвы, ожоги, кератиты, лучевые дерматиты
		Механизм действия	Связывание активных форм кислорода и свободных радикалов, обрыв оксидативного стресса
		Перспективы применения	Комплексная терапия вирусной пневмонии с дыхательной недостаточностью, респираторного дистресс-синдрома
		Примечание	В настоящее время не выпускается. Требуется разработка лекарственной формы для системного действия
7.3	7. Оксидативный стресс (перекисное окисление липидов, свободнорадикальное окисление)	<b>Антиоксиданты – ловушки радикалов</b>	
		Действующее вещество	Этилметилгидрокиспиридина сукцинат
		Торговое наименование, производитель, регистрационный номер	Мексидол ФОРТЕ, ООО «НПК «ФАРМАСОФТ», Россия, ЛП-004831 Мексидол раствор для инъекций, ООО «НПК «ФАРМАСОФТ», Россия, Р N002161/01 Мексидол таблетки, ООО «НПК «ФАРМАСОФТ», Россия, ЛСР-002063/01)
		Форма выпуска	Таблетки, раствор для внутримышечного и внутривенного введения
		Основные показания	Острые нарушения мозгового кровообращения, дисциркуляторная энцефалопатия, вегетососудистая дистония, атеросклеротические нарушения функций мозга, купирование абстинентного синдрома при алкоголизме и наркомании, при состояниях, сопровождающихся гипоксией тканей
		Механизм действия	Связывается с активными формами кислорода и свободными радикалами, защищает цитоплазматическую, митохондриальную,

			лизосомальную и ядерную мембрану от повреждения. Входящий в состав препарата сукцинат поступает в митохондрии для окисления в цикле Кребса по сукцинат-дегидрогеназному пути, устойчивому к условиям гипоксии, что приводит к дополнительной генерации АТФ, устранению постинфекционных астенических состояний. Облегчает отдачу кислорода гемоглобином
		Перспективы применения	У больных с коронавирусной инфекцией на этапе восстановления, после купирования острой дыхательной недостаточности
		Примечание	
7.4	7. Оксидативный стресс (перекисное окисление липидов, свободнорадикальное окисление)	<b>Антиоксиданты – ловушки радикалов</b>	
		Действующее вещество	Этилметилгидрокиспиридина малат
		Торговое наименование, производитель, регистрационный номер	Этоксидол, АО «Валента Фарм», Россия, ЛП-002227
		Форма выпуска	Таблетки 100 мг, раствор для инъекций 50 мг/мл – 2 мл
		Основные показания	Острые нарушения мозгового кровообращения, дисциркуляторная энцефалопатия, вегетососудистая дистония, атеросклеротические нарушения функций мозга, купирование абстинентного синдрома при алкоголизме и наркомании, при состояниях, сопровождающихся гипоксией тканей
		Механизм действия	Связывается с активными формами кислорода и свободными радикалами, защищает цитоплазматическую, митохондриальную, лизосомальную и ядерную мембрану от повреждения. Входящий в состав препарата сукцинат поступает в митохондрии для окисления в цикле Кребса по сукцинат-дегидрогеназному пути, устойчивому к условиям гипоксии, что приводит к дополнительной генерации АТФ. Облегчает отдачу кислорода гемоглобином
		Перспективы применения	У больных с коронавирусной инфекцией на этапе восстановления, после купирования острой дыхательной недостаточности
		Примечание	Меньше побочных реакций по сравнению с мексидолом
7.5	7. Оксидативный стресс (перекисное	<b>Антиоксидант – ловушка радикалов</b>	
		Действующее вещество	Метилэтилпиридинол



	окисление липидов, свободнорадикальное окисление)	Торговое наименование, производитель, регистрационный номер	Эмоксипин®, Московский эндокринный завод, Россия, ЛС-002151, ЛСР-008767/09, Р N001173/01; Эмоксипин®, ПРОФИТФАРМ, Россия, Р N002186/02
		Форма выпуска	Капли глазные, раствор для инъекций
		Основные показания	Лечение внутриглазных кровоизлияний, диабетической ретинопатии, центральных хориоретинальных дистрофий, тромбоза центральной вены сетчатки, осложненной миопии, лазерных и солнечных ожогов сетчатки, в кардиологии при остром инфаркте миокарда для профилактики «синдрома реперфузии» и при нестабильной стенокардии, для нормализации метаболизма при инфаркте миокарда; в неврологии и нейрохирургии при ишемических и геморрагических нарушениях мозгового кровообращения различного генеза, в постоперационном периоде по поводу эпи- и субдуральных гематом
		Механизм действия	Связывается с активными формами кислорода и свободными радикалами, защищает цитоплазматическую, митохондриальную, лизосомальную и ядерную мембрану от повреждения.
		Перспективы применения	У больных с коронавирусной инфекцией на этапе восстановления, после купирования острой дыхательной недостаточности
		Примечание	Инъекционная форма
		7.6	7. Оксидативный стресс (перекисное окисление липидов, свободнорадикальное окисление)
<b>Донаторы сульфгидридных групп</b>			
Действующее вещество	Глутатион		
Торговое наименование, производитель, регистрационный номер	Глатион, Ласа Лабораториос, Россия, ЛП – 001337		
Форма выпуска	Лиофилизат для приготовления раствора для инъекций		
Основные показания	В составе комплексной терапии заболеваний печени: острый и хронический гепатит различной этиологии (вирусный, алкогольный, токсический), алкогольный цирроз, печеночный стеатоз, фиброз печени; для снижения и предотвращения ятрогенных гепатотоксичности, нефротоксичности и нейропатии		
Механизм действия	Поддерживает активность ферментов антиоксидантной защиты		

			(глутатион-пероксидаза, глутатион-редуктаза), что ведет к снижению проявлений оксидативного стресса
		Перспективы применения	На начальных этапах формирования респираторного дистресс-синдрома, для профилактики синдрома полиорганной недостаточности
		Примечание	При коронавирусной инфекции не исследовался
7.7	7. Оксидативный стресс (перекисное окисление липидов, свободнорадикальное окисление)	<b>Антидоты</b>	
		Действующее вещество	Унитиол
		Действующее вещество	Димеркаптопропансульфонат натрия
		Торговое наименование, производитель, регистрационный номер	Унитиол, ФКП «Курская биофабрика – фирма БИОК», Россия, ЛП-004012, Унитиол, ООО «Эллара», Россия, ЛП-003756 Унитиол, ОАО «Новосибхимфарм», Россия, ЛП-002849, Унитиол, ООО «СтатусФарм», ЛП-002147 Унитиол, ЗАО «Бинергия», ЛП-001672, Унитиол, ОАО «Мосхимфармпрепараты им. Н.А. Семашко» Р N002953/01 Унитиол, ПАО «Брынцалов-А», Р N002691/01 Унитиол, ОАО «Фармстандарт-УфаВИТА», ЛСР-003455/07
		Форма выпуска	Раствор для внутримышечного и подкожного введения
		Основные показания	Острые и хронические отравления тиоловыми ядами, гепатоцеребральная дистрофия, отравление сердечными гликозидами, комплексная терапия при хроническом алкоголизме, диабетической полиневропатии, вторичном амилоидозе
		Механизм действия	Разблокирует тиоловые группы в активном центре ферментов (чаще всего – АТФаз почек, печени, миокарда)
		Перспективы применения	Профилактика развития респираторно дистресс-синдрома, профилактика и лечение синдрома полиорганной недостаточности
		Примечание	При коронавирусной инфекции не исследовался
7.8	7. Оксидативный стресс (перекисное окисление липидов, свободнорадикальное окисление)	Действующее вещество	Натрия тиосульфат
		Торговое наименование, производитель, регистрационный номер	Натрия тиосульфат (у всех производителей) ОАО «ДАЛЬХИМФАРМ», Россия, ЛП-004638 ОАО «Синтез», Россия, ЛП-003450 ООО «Атолл», Россия, ЛП-002559

			ООО АЛВИЛС», Россия, ЛС-002498 АО «Биннофарм», Россия, ЛСР-000866/10 ООО «Медпром Капитал», Россия, ЛСР-005204/09 ОАО «Фармстандарт УфаВИТА», Россия, ЛСР-006482/08 АО «Новосибхимфарм», Россия, Р N002800/01
		Форма выпуска	Раствор для внутривенного введения 3 г/10 мл и 1,5 г/5 мл
		Основные показания	Отравления соединениями мышьяка, ртути, свинца, цианидами, солями йода, брома. В составе комбинированной терапии аллергических заболеваний, артрита, невралгии
		Механизм действия	Антидот. При отравлении соединениями мышьяка, ртути, свинца препарат образует неядовитые сульфиты. При отравлении цианидами образует менее ядовитые роданистые соединения. Оказывает также некоторое противовоспалительное и десенсибилизирующее действие
		Перспективы применения	
		Примечание	
		<b>Донаторы сульфгидридных групп</b>	
		Действующее вещество	Ацетилцистеин
		Торговое наименование, производитель, регистрационный номер	Ацетилцистеин, ОАО «Марбиофарм», Россия, ЛП-000623 Ацетилцистеин ВЕРТЕКС, АО «ВЕРТЕКС», Россия, ЛП-005876 Ацетилцистеин Канон, ЗАО «Канонфарма продакшн», Россия, ЛП-003938 Ацетилцистеин Тева, Тева Фармацевтические Предприятия Лтд, Израиль, П N013941/01 Эйфа АЦ, АО «ПФК Обновление», Россия, ЛП-005426 Мукоцил Солюшн Таблетс®, ООО «Атолл», Россия, ЛП-005353 ЭСПА-НАЦ, Эспарма ГмбХ, Германия, ЛП-003938 АЦЦ® Актив, АЦЦ®, АЦЦ Лонг, Сандоз д.д., Словения, ЛП-005087, ЛП-002668, П N008857 Флуимуцил, Замбон С.п.А., Италия, ЛП-001052
		Форма выпуска	Таблетки, гранулы, порошок, сироп, раствор для приема внутрь
		Основные показания	Заболевания органов дыхания и состояния, сопровождающиеся образованием вязкой слизисто-гноной мокроты: острый и хронический бронхит, трахеит вследствие бактериальной и/или
7.9	7. Оксидативный стресс (перекисное окисление липидов, свободнорадикальное окисление)		

			вирусной инфекции, пневмония, бронхоэктатическая болезнь, бронхиальная астма, ателектаз вследствие закупорки бронхов слизистой пробкой, синусит, муковисцидоз
		Механизм действия	Донатор сульфгидридных групп. Разрывает S-S сшивки между мукополисахаридами мокроты, облегчает ее отделение и высвобождение из легких. Способен снижать проявления оксидативного стресса
		Перспективы применения	Коронавирусная инфекция в стадии пневмонии без дыхательной недостаточности. Профилактика развития дыхательной недостаточности
		Примечание	Более эффективным может быть ингаляционное введение
7.10	7. Оксидативный стресс (перекисное окисление липидов, свободнорадикальное окисление)	<b>Препараты селена</b>	
		Действующее вещество	Эбселен
		Торговое наименование, производитель, регистрационный номер	В настоящее время данных о выходе препарата на рынок нет
		Форма выпуска	Капсулы 300 мг
		Основные показания	Ишемические поражения мозга
		Механизм действия	Индуктирует синтез селен-содержащих ферментов разрушения активных форм кислорода (глутатион-пероксидаза, глутатионредуктаза) при оксидативном стрессе, индуцированном гипоксией тканей. Ингибирует перекисное окисление мембранных фосфолипидов, снижает активность липооксигеназы и синтез лейкотриенов (что снижает риск развития лейкотриенового бронхоспазма), блокирует активацию продукции супероксид-аниона активированными лейкоцитами.
		Перспективы применения	Начальные этапы формирования острого респираторного дистресс-синдрома, а также в стадии реконвалесценции
	Примечание	В настоящее время не выпускается, но его перспективность оценивается как высокая	
7.11	7. Оксидативный стресс (перекисное окисление липидов, свободнорадикальное	<b>Ловушки радикалов полиненасыщенные</b>	
		Действующее вещество	Педифен *
		Торговое наименование, производитель, регистрационный	Субстанция препарата разработана в Институте токсикологии ФМБА, выпускается НПЦ «Фармзащита», Р № 002888/01

	окисление)	номер	
		Форма выпуска	Комбинированный препарат специального назначения
		Основные показания	Антидот
		Механизм действия	Снижение выраженности проявлений оксидативного стресса за счет инактивации свободных радикалов, стабилизация физико-химических свойств цитоплазматических мембран, снижение чувствительности рецепторов слизистых дыхательных путей, барорецепторов дуги аорты, хеморецепторов синокаротидной зоны, спазмолитическое действие в отношении гладких мышц бронхов, сосудов, кишечника, улучшение микроциркуляции, снижение активации макрофагов и нейтрофилов, секреции провоспалительных цитокинов. Легкое активирующее влияние на ЦНС
		Перспективы применения	Для профилактики отека легких
		Примечание	В доклинических исследованиях показал высокую эффективность при токсическом отеке легких
7.12	7. Оксидативный стресс (перекисное окисление липидов, свободнорадикальное окисление)	<b>Митохондриальные антиоксиданты на основе ионов Скулачева</b>	
		Действующее вещество	Пластохинонилдецилтрифосфония бромид
		Торговое наименование, производитель, регистрационный номер	Визомитин®, ООО «Митотех», Россия, ЛП-001355
		Форма выпуска	Капли глазные
		Основные показания	Синдром сухого глаза
		Механизм действия	Снижение выраженности проявлений оксидативного стресса за счет инактивации свободных радикалов, стабилизация физико-химических свойств митохондриальных мембран в печени, миокарде, почках, нервной системе, лимфоцитах и макрофагах
		Перспективы применения	Для профилактики синдрома полиорганной недостаточности, в периоде реконвалесценции
Примечание	В клинических исследованиях пероральной формы показал высокую эффективность при широком круге метаболических нарушений		
7.13	7. Оксидативный стресс (перекисное	<b>Антиоксиданты пептидные</b>	
		Действующее вещество	Изовалероил-глутамил-триптофан***

	окисление липидов, свободнорадикальное окисление)	Торговое наименование, производитель, регистрационный номер	В настоящее время не выпускается
		Форма выпуска	Лиофилизат для инъекционного применения
		Основные показания	Профилактика язвообразования в слизистой желудочно-кишечного тракта, гастропротектор
		Механизм действия	Повышение резистентности тканей к перекисному и свободнорадикальному окислению, снижение оксидативного стресса
		Перспективы применения	Коронавирусная пневмония без дыхательной недостаточности
		Примечание	Эффективность соединения при коронавирусной инфекции не исследовалась
8.1	8. Ограничение гиперактивности провоспалительных цитокинов	<b>Антицитокиновые препараты</b>	
		<b>Рекомбинантные аналоги эндогенных рецепторных антагонистов к цитокинам</b>	
		Действующее вещество	ИЛ-1ra*
		Торговое наименование, производитель, регистрационный номер	В настоящее время препарат прошел доклиническую оценку эффективности и безопасности на моделях бронхиальной астмы, аутоиммунных заболеваний суставов, силикоза легких. Препарат разработан ГосНИИ ОЧБ ФМБА России
		Форма выпуска	В настоящее время еще не выпускается
		Основные показания	Бронхиальная астма, ревматоидный артрит, фиброз легких, токсический отек легких, силикоз легких
		Механизм действия	Блокирует реализующуюся через ИЛ-1 активацию провоспалительных цитокинов, миграцию клеток воспаления, активацию макрофагов и лимфоцитов
		Перспективы применения	Для профилактики острого респираторного дистресс-синдрома
		Примечание	В настоящее время ведется разработка аэрозольной формы препарата
8.2	8. Ограничение гиперактивности провоспалительных цитокинов	<b>Моноклональные антитела терапевтические</b>	
		Действующее вещество	Тоцилизумаб
		Торговое наименование, производитель, регистрационный номер	АКТЕМРА®, Ф. Хоффман-Ля Рош Лтд, Швейцария, ЛСР-003012/09
		Форма выпуска	20 мг/мл флаконы по 2, 10 и 20 мл

		Основные показания	Профилактика реакций отторжения трансплантата, системная генерализованная воспалительная реакция, аутоиммунные заболевания
		Механизм действия	Блокирует рецепторы к ИЛ-2, ограничивает каскад активации клеток иммунной системы, выброс провоспалительных цитокинов
		Перспективы применения	Профилактика развития острого респираторного дистресс-синдрома
		Примечание	При коронавирусной инфекции не исследовался
8.3	8. Ограничение гиперактивности провоспалительных цитокинов	<b>Моноклональные антитела терапевтические</b>	
		Действующее вещество	Натализумаб
		Торговое наименование, производитель, регистрационный номер	Тизабри, Биоген Айдек Лимитед, Великобритания, ЛСР-008582/10
		Форма выпуска	Концентрат 20 мг/мл
		Основные показания	Рассеянный склероз, болезнь Крона
		Механизм действия	Блокирует рецепторы к хемотаксическому белку альфа4-бета1 интегрину, снижает миграцию макрофагов, нейтрофилов, препятствует массивному выбросу цитокинов (цитокиновый шторм)
		Перспективы применения	Профилактика развития острого респираторного дистресс-синдрома
		Примечание	При коронавирусной инфекции не исследовался
8.4	8. Ограничение гиперактивности провоспалительных цитокинов	<b>Моноклональные антитела терапевтические</b>	
		Действующее вещество	Адалимумаб
		Торговое наименование, производитель, регистрационный номер	Хумира®, ООО «ЭббВи», ЛП-004593
		Форма выпуска	Концентрат 50 мг/мл
		Основные показания	Ревматоидный артрит, болезнь Крона, анкилозирующий спондилит
		Механизм действия	Блокирование рецепторов к провоспалительному цитокину ФНО-альфа. Ослабление системной воспалительной реакции, иммунного воспаления, повреждения базальной мембраны легочной ткани

		Перспективы применения	Профилактика развития острого респираторного дистресс-синдрома
		Примечание	При коронавирусной инфекции не исследовался
8.5	8. Ограничение гиперактивности провоспалительных цитокинов	<b>Моноклональные антитела терапевтические</b>	
		<b>Блокада кластера дифференциации CD25</b>	
		Действующее вещество	Базиликсимаб, Даклизумаб
		Торговое наименование, производитель, регистрационный номер	Симулект, Новартис Фарма АР, Швейцария, П N011528/01 Зимбрита, Biogen Idec Ltd, Великобритания, в ГРЛС препарат не числится
		Форма выпуска	Концентрат 5 мг/мл
		Основные показания	Профилактика и лечение реакции отторжения трансплантата, рассеянный склероз
		Механизм действия	Снижение эффективности работы рецептора к ИЛ-2, ограничение каскада активации иммунных клеток, высвобождения провоспалительных цитокинов, Т-клеточных киллеров, иммунного повреждения эндотелия сосудов и ткани легкого, клеток нейроглии
		Перспективы применения	Профилактика развития острого респираторного дистресс-синдрома
		Примечание	При коронавирусной инфекции не исследовался
8.6	8. Ограничение гиперактивности провоспалительных цитокинов	<b>Синтетические ингибиторные пептиды</b>	
		<b>Аналоги периферических энкефалинов</b>	
		Действующее вещество	Тирозил-В-аланил-глицил-фенилаланил-лейцил-аргинина диацетат (даларгин)
		Торговое наименование, производитель, регистрационный номер	Даларгин-ДЕКО, ООО «КОМПАНИЯ «ДЕКО», Россия, ЛП-004596 Даларгин, ООО НПП «БиоВетТехнологии», Россия, ЛП-003070 Даларгин-Эллара®, ООО «Эллара», Россия, ЛС-001304 Даларгин, АО «НПО «Микроген», Россия, ЛС-000652 Даларгин, ФГБУ «НМИЦ кардиологии» МЗ РФ, Р N001319/01
		Форма выпуска	Лиофилизат 1 мг
		Основные показания	Стимуляция репаративных процессов при язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, панкреатитах
		Механизм действия	Снижает образование и высвобождение провоспалительных



			цитокинов, активизирует механизмы неспецифической антирадикальной защиты и подавления оксидативного стресса, репаративно-регенерационные протеинсинтезы
		Перспективы применения	Профилактика развития острого респираторного дистресс-синдрома
		Примечание	Начаты доклинические и клинические исследования при коронавирусной инфекции
8.7	8. Ограничение гиперактивности провоспалительных цитокинов	<b>Средства, ограничивающие клеточные иммунные реакции</b>	
		<b>Глюкокортикоиды</b>	
		Действующее вещество	Дексаметазон
		Торговое наименование, производитель, регистрационный номер	Дексаметазон, ОАО «Синтез», Россия, ЛП-003597 Дексаметазон, ООО «Джодас Экспоим», Россия, ЛП-003438 Дексаметазон, ООО «Эллара», Россия, ЛП-002634 Дексаметазонлонг®, ООО «Фирн М», Россия, ЛП-002124 Мегадексан, ООО «Агенство редких лекарств и технологий», Россия, ЛП-001969 Дексаметазон, ООО «Славянская аптека», Россия, ЛП-001835 Дексаметазон, АО НПЦ «ЭЛЬФА», Россия, ЛП-001249 Дексаметазон, ОАО «ДАЛЬХИМФАРМ», Россия, ЛП-001203 Дексаметазон, С.П.Инкомед Pvt. Лтд, Индия, ЛП-001018 Дексаметазон, АО «ПФК Обновление», Россия, ЛП-000882 Дексаметазон, РУП «Балтмедпрепараты», Беларусь, ЛП-000682
		Форма выпуска	Таблетки 0,5 мг, ампулы 4 мг/мл 1 и 2 мл
		Основные показания	Аутоиммунные заболевания, торможение реакции отторжения трансплантата, бронхиальная астма, шок различной природы, гемолитическая анемия, респираторный дистресс-синдром у детей
		Механизм действия	Угнетение гипериммунных реакций, торможение образования простагландинов, лейкотриенов, подавление активности лимфоцитов и плазматических клеток, лимфопения, стабилизация клеточных мембран, противошоковое действие при развившейся полиорганной недостаточности. Усиление продукции сурфактанта
		Перспективы применения	В комплексной терапии коронавирусной пневмонии с дыхательной недостаточностью, ТОРС
		Примечание	Рекомендован МЗ РФ при гипериммунном ответе, тяжелой форме

			вирусной пневмонии, ТОРС
8.8	8. Ограничение гиперактивности провоспалительных цитокинов	<b>Средства, ограничивающие клеточные иммунные реакции</b>	
		<b>Средства базисной терапии коллагенозов - аминоксинолины</b>	
		Действующее вещество	Мефлохин
		Торговое наименование, производитель, регистрационный номер	Мефлохин, ФГУП НПЦ «Фармзащита» ФМБА Россия, Россия, ЛП-004502
		Форма выпуска	Таблетки 250 мг
		Основные показания	Малярия, коллагенозы
		Механизм действия	Связывает свободные радикалы, стабилизирует клеточные и субклеточные мембраны, снижает высвобождение лизосомальных ферментов, подавляет реактивность лимфоцитов, тормозит хемотаксис лейкоцитов, образование дисульфидных связей, угнетает активность нейтральной протеазы и коллагеназы, снижает внутрикапиллярную агрегацию эритроцитов. За счет активного связывания с нуклеиновыми кислотами оказывает цитотоксическое влияние, которое лежит в основе иммунодепрессивного и неспецифического противовоспалительного действия. Снижая высвобождение некоторых лимфокинов, препятствует возникновению клонирования сенсibilизированных клеток, активации системы комплемента и Т-киллеров, подавляет аутоаллергический процесс и сопровождающее его воспаление (преимущественно фазу альтерации)
		Перспективы применения	В комплексной терапии коронавирусной пневмонии с дыхательной недостаточностью, ТОРС
		Примечание	Рекомендован МЗ РФ при гипериммунном ответе, тяжелой форме вирусной пневмонии, ТОРС
8.9	8. Ограничение гиперактивности провоспалительных цитокинов	<b>Синтетические ингибиторные пептиды</b>	
		<b>Блокаторы активности Т-лимфоцитов</b>	
		Действующее вещество	Гамма-D-глутамил-D-триптофан натрия (тимодепрессин)
		Торговое наименование, производитель, регистрационный номер	Тимодепрессин®, ООО «Триатоп», Россия, ЛСР-001836/08

		номер	
		Форма выпуска	Спрей назальный 0,5 мг/доза 5 мл, раствор для внутримышечного введения 1 мл ампулы
		Основные показания	При пересадке органов, аутоиммунных поражениях кожи, суставов, гемолитическая анемия. Для защиты стволовых клеток костного мозга при цитостатической терапии
		Механизм действия	Оказывает иммунодепрессивное действие, подавляет реакции гуморального и клеточного иммунитета, при выраженных аутоиммунных процессах снижает абсолютное содержание лимфоцитов периферической крови, вызывая при этом пропорциональное снижение как хелперов, так и супрессоров, но сохраняет число стволовых клеток периферической крови. Снижает продукцию ФНО-альфа, усиливает образование противовоспалительного цитокина ИЛ-7
		Перспективы применения	Профилактика развития острого респираторного дистресс-синдрома
		Примечание	При коронавирусной инфекции не исследовался
8.10	8. Ограничение гиперактивности провоспалительных цитокинов	<b>Матриксных металлопротеаз ингибиторы</b>	
		<b>Блокаторы ММП-9</b>	
		Действующее вещество	Доксициклин
		Торговое наименование, производитель, регистрационный номер	Докициклин Экспресс, ОАО «Фармстандарт-Лексредства», Россия, ЛП-005729 Доксициклин Велфарм, ООО «Велфарм», Россия, ЛП-005688 Доксициклин Солюшн Таблетс, ООО «Атолл», Россия, ЛП-005198 Доксициклин, ОАО «БЗМП», Беларусь, П N010698 Доксициклин, ООО «Атолл», Россия, ЛС-000168 Доксициклин, РУП «Балтмедпрепараты», Беларусь, ЛС-000756 Доксициклин-Ферейн®, ПАО «Брынцалов-А», Россия, Р N003693/01, ЛСР-007080/08 Кседоцин®, ШТАДА Арцнаймиттель, Германия, П N014210/01 Юнидокс Солютаб®, ООО «Астеллас Фарма Продакшен», П N013102/01
		Форма выпуска	Капсулы, таблетки 50 и 100 мг, лиофилизат для приготовления инфузий

		Основные показания	Антибиотик
		Механизм действия	Препятствует разрушению белкового матрикса межклеточного вещества, поддерживает функции гистогематических барьеров (в том числе – альвеолярно-капиллярного), снижает миграцию воспалительных и иммунокомпетентных клеток в очаг поражения, уменьшает интерстициальный отек
		Перспективы применения	Профилактика развития пневмоний с дыхательной недостаточностью и острого респираторного дистресс-синдрома, последующего фиброзирование ткани легких
		Примечание	При коронавирусной инфекции не исследовался
10.1	Гипоксемия	<b>Повышение кислородтранспортной функции крови</b>	
		<b>Искусственные переносчики кислорода</b>	
		Действующее вещество	Перфторан (смесь перфтордекалина, перфторметилциклогексилпиперидина, проксанола, натрия, калия и магния хлоридов, натрия фосфата и гидрокарбоната, глюкозы)
		Торговое наименование, производитель, регистрационный номер	Перфторан®, ООО «Гротеск», Россия, Р N001962/01
		Форма выпуска	Ультраэмульсия для внутривенной инфузии
		Основные показания	Шок, кровопотеря, острая дыхательная недостаточность, стабильная стенокардия, острая и хроническая гиповолемия, нарушения микроциркуляции и периферического кровообращения, региональная перфузия, лаваш легких, для защиты донорских органов
		Механизм действия	Кровезамещающее средство с газотранспортной функцией, применяется в качестве противошокового и противоишемического средства. Препарат обладает реологическим, гемодинамическим, диуретическим, мембраностабилизирующим, кардиопротекторным и сорбционными свойствами
		Перспективы применения	Препятствует формированию гипоксемии, циркуляторной и респираторной гипоксии, острого респираторного дистресс-синдрома, синдрома полиорганной недостаточности
		Примечание	Может применяться для экстракорпоральной оксигенации

11.1	Гипоксия	<b>Антигипоксанты прямого действия</b>	
		Действующее вещество	Триметазидин
		Торговое наименование, производитель, регистрационный номер	Триметазидин МВ-Акрихин, АО «Акрихин», Россия, ЛП-005673 Триметазидин, ОАО «БЗМП», Беларусь, ЛП-005035 Триметазидин МВ, ООО «Изварино Фарма», Россия, ЛП-003579 Триметазидин МВ, ОАО «Татхимфармпрепараты», Россия, ЛП-003456, ЛРС-003152/10 Предуктал®ОД, АО «Сервье», Россия, ЛП-003410 Триметазидин МВ-Тева, Тева Фармацевтические предприятия Лтд, Израиль, ЛП-002986 Триметазидин МВ, ООО «Атолл», Россия, ЛП-002301 Депренорм® ОД, ЗАО «Канонфарма продакшн» ЛС-002091 Ангиозил® ретард, ЗАО «Сотекс», Россия, ЛС-002629 Прекард, Микро Лабс Лимитед, Индия, ЛП-001086
		Форма выпуска	Таблетки
		Основные показания	Стабильная стенокардия
		Механизм действия	Активизирует анаэробный гликолиз, повышает энергетические возможности клеток в условиях умеренной гипоксии, ослабляет митохондриальную дисфункцию в миокарде, печени, почках, клетках костного мозга, лимфоцитах.
		Перспективы применения	Препятствует формированию синдрома полиорганной недостаточности
		Примечание	
11.2	Гипоксия	<b>Антигипоксанты прямого действия</b>	
		Действующее вещество	Полидигидроксифенилентиосульфат натрия
		Торговое наименование, производитель, регистрационный номер	Гипоксен®, ООО «Гипоксен», Р N001939/01 Гипоксен®, ООО «Валента Интеллект» Р N001939/01
		Форма выпуска	Капсулы по 250 мг
		Основные показания	Для повышения работоспособности в экстремальных и неблагоприятных условиях, сопровождающихся недостатком кислорода; умственное и физическое перенапряжение, сопровождающиеся хронической усталостью и утомляемостью; в комплексной терапии тяжелых травматических поражений,

			кровопотерь, обширных оперативных вмешательств, заболеваний органов дыхания (бронхиальная астма, пневмония, обструктивный бронхит); в составе комплексной терапии стабильной стенокардии (профилактика приступов стенокардии), артериальной гипертензии, хронической сердечной недостаточности I и II функционального класса
		Механизм действия	Является синтетическим аналогом коэнзима Q10. Встраивается в цепочку переноса электронов в цепи окислительного фосфорилирования в митохондриях. Является сильной ловушкой радикалов и активных форм кислорода. Обладает способностью повышать эластичность мембран эритроцитов, улучшает отдачу кислорода гемоглобином. Устраняет тканевую гипоксию и поддерживает функцию практически всех тканей организма
		Перспективы применения	Снижение гипоксемического спазма легочных сосудов и фильтрации жидкости в интерстициальную ткань. Профилактика развития острого респираторного дистресс-синдрома и синдрома полиорганной недостаточности
		Примечание	Ранее выпускался гипоксен в виде инъекционного раствора (Олифен)
11.3	Гипоксия	<b>Антигипоксанта́ны прямо́го дейст́вия</b>	
		Действующее вещество	Амгизола сукцинат*
		Торговое наименование, производитель, регистрационный номер	В настоящее время не выпускается
		Форма выпуска	Таблетки, раствор для внутривенного введения
		Основные показания	Нарушения мозгового, коронарного и периферического кровообращения, микроциркуляции. Повышение переносимости тканями кислородного голодания
		Механизм действия	Активация анаэробного гликолиза, стабилизация клеточных и митохондриальных мембран, препятствует разобщению окисления и фосфорилирования, генерации митохондриями активных форм кислорода. Улучшает способность эритроцитов переносить кислород. Снижает формирование эндотоксикоза,

			шоковых состояний
		Перспективы применения	Профилактика развития острого респираторного дистресс-синдрома, полиорганной недостаточности
		Примечание	Препарат был разработан в Военно-медицинской академии. Клинические испытания были остановлены в 1991 году. Производство на тот момент осуществлялось на Украине. Препарат был международно признанным эталоном антигипоксической активности. Перспективность препарата высокая
11.4	Гипоксия	<b>Антигипоксанты прямого действия</b>	
		<b>Антигипоксанты-сукцинаты</b>	
		Действующее вещество	Меглюмина натрия сукцинат
		Торговое наименование, производитель, регистрационный номер	Реамберин ООО «НТТФ «ПОЛИСАН», Россия, Р N001048/01
		Форма выпуска	Раствор для инфузий
		Основные показания	В качестве антигипоксического и дезинтоксикационного средства при острых эндогенных и экзогенных интоксикациях различной этиологии у взрослых и детей старше 1 года
		Механизм действия	Меглюмин повышает активность детоксицирующих ферментов печени, устраняет эндотоксикоз, потенцирующий иммунные механизмы воспаления и формирование синдрома полиорганной недостаточности. Сукцинат является антигипоксантом, обеспечивающим протекание окислительного фосфорилирования по сукцинатдегидрогеназному пути в условиях тканевой гипоксии
		Перспективы применения	Для устранения эндотоксикоза и гипоксических проявлений при синдроме полиорганной недостаточности, в периоде реконвалесценции
		Примечание	Эффективность при коронавирусной инфекции не исследовалась
11.5	Гипоксия	<b>Антигипоксанты-сукцинаты</b>	
		Действующее вещество	Инозин+Никотинамид+Рибофлавин+Янтарная кислота
		Торговое наименование, производитель, регистрационный номер	Цитофлавин, ООО «НТФФ «ПОЛИСАН», Россия, ЛС-001767, Р N003135/01

		Форма выпуска	Таблетки, раствор для внутривенных инфузий
		Основные показания	В составе комплексной терапии у взрослых: последствия инфаркта мозга, цереброваскулярные заболевания; неврастения (повышенная раздражительность, утомляемость, утрата способности к длительному умственному и физическому напряжению)
		Механизм действия	Инозин и предшественники коферментов поддерживают оптимальный для жизнедеятельности интенсивность обменных процессов и адаптивные протеинсинтезы, янтарная кислота обеспечивает протекание окислительного фосфорилирования по сукцинатдегидрогеназному пути в условиях тканевой гипоксии. Повышает активность неспецифических механизмов иммунорезистентности, бактерицидную активность макрофагов. Реализация этих механизмов необходима для протекания процессов восстановления
		Перспективы применения	На этапе реконвалесценции после устранения признаков дыхательной недостаточности и полиорганной патологии
		Примечание	Эффективность при коронавирусной инфекции не исследовалась
11.6	Гипоксия	<b>Антигипоксанты, усиливающие кислородтранспортную функцию крови</b>	
		Действующее вещество	Инозитол-триспирофосфат*
		Торговое наименование, производитель, регистрационный номер	В настоящее время еще не выпускается
		Форма выпуска	Лиофилизат для внутривенной инфузии
		Основные показания	Нарушения функций органов при гипоксической, респираторной, циркуляционной и гемической гипоксии. Хроническая сердечная и дыхательная недостаточность, печеночная недостаточность
		Механизм действия	Сдвиг кривой диссоциации оксигемоглобина усиливает отдачу кислорода тканям, что поддерживает их функции. Устранение нарушений кислотно-основного равновесия. Купирование факторов полиорганной недостаточности
		Перспективы применения	Пневмонии с дыхательной недостаточности, респираторный дистресс-синдром, синдром полиорганной недостаточности
		Примечание	Лабораторный регламент синтеза субстанции разработан в



			ФБГУН Институт токсикологии ФМБА России. В предварительных исследованиях на мелких лабораторных животных показана эффективность соединения при отравлении угарным газом и токсическом отеке легких
11.7	Гипоксия	<b>Антигипоксанты, усиливающие кислородтранспортную функцию крови</b>	
		Действующее вещество	Цинка виолуронат**
		Торговое наименование, производитель, регистрационный номер	В настоящее время не выпускается
		Форма выпуска	Лиофилизат для инфузионного применения
		Основные показания	Нарушения функций органов при гипоксической, респираторной, циркуляционной и гемической гипоксии. Хроническая сердечная и дыхательная недостаточность, печеночная недостаточность.
		Механизм действия	Сдвиг кривой диссоциации оксигемоглобина усиливает отдачу кислорода тканям, что поддерживает их функции. Устранение нарушений кислотно-основного равновесия. Купирование факторов полиорганной недостаточности
		Перспективы применения	Пневмонии с дыхательной недостаточности, респираторный дистресс-синдром, синдром полиорганной недостаточности
		Примечание	Лабораторный регламент синтеза субстанции разработан в ФБГУН Институт токсикологии ФМБА России. Необходима экспериментальная оценка эффективности и безопасности
11.8	Гипоксия	<b>Антигипоксанты, усиливающие кислородтранспортную функцию крови</b>	
		Действующее вещество	Цинка бисвинилимидазола диацетат (Ацизол)**
		Торговое наименование, производитель, регистрационный номер	Ацизол, ООО «Нижфарм», Россия, ЛС-001061, ЛС-001060
		Форма выпуска	Капсулы, раствор для внутримышечного введения
		Основные показания	Отравление угарным газом
		Механизм действия	Повышает сродство гемоглобина к кислороду, способствует ослаблению гипоксемии и вызываемой ей полиорганной недостаточности
		Перспективы применения	Пневмония с дыхательной недостаточностью, респираторный дистресс-синдром

		Примечание	При коронавирусной инфекции не исследовался
12.1	Нарушения функции ЦНС	<b>Антигипоксанты с нейропротекторным действием</b>	
		Действующее вещество	Оксибутират натрия
		Торговое наименование, производитель, регистрационный номер	Оксибутират натрия, ФГУП «Московский эндокринный завод», Россия, ФС-000443
		Форма выпуска	Раствор для внутривенного введения 200 мг/мл 10 мл ампулы
		Основные показания	Общая анестезия и миорелаксация, антигипоксическое действие. Особо часто применяется в нейрохирургической практике, офтальмохирургии, в гинекологической практике при внутриутробной гипоксии плода. При приеме во внутрь (ранее выпускался сироп 5%) вызывал физиологический сон, стабилизировал невротические проявления и вегетативные нарушения. Гиповолемический шок, обильная кровопотеря. Травматические и интоксикационные повреждения головного мозга
		Механизм действия	Снижает высвобождение в мозге возбуждающих медиаторов, вызывает угнетение рефлекторной деятельности, сознания. Снижается потребность мозга в кислороде. Метаболизм нейронов переключается на парабоз – «переживание» продолжительного недостатка кислорода, в том числе во время гипоксемии. Стабилизирует микроциркуляцию, сократительную способность миокарда и клубочковую функцию почек в условиях гипоксии. Снижает высвобождение эндотелина при гипоксемии, тем самым ослабляя вазоспазм легочных сосудов и повышение фильтрационного давления крови в сосудах легких, что снижает интенсивность пропотевания жидкости в интерстициальную ткань легких. Оказывает противошоковое действие
		Перспективы применения	Пневмонии с дыхательной недостаточности, респираторный дистресс-синдром, синдром полиорганной недостаточности
		Примечание	При коронавирусной инфекции не исследовался
12.2	Нарушения функции ЦНС	<b>Антигипоксанты с нейропротекторным действием</b>	
		Действующее вещество	Тиопентал натрия
		Торговое наименование,	В настоящее время не выпускается

		производитель, регистрационный номер	
		Форма выпуска	Порошок для приготовления раствора для внутривенного введения, 1 г, флакон
		Основные показания	Общая анестезия и миорелаксация, антигипоксическое действие. Травматические повреждения головного мозга
		Механизм действия	Активизирует ГАМК-рецепторы в тканях головного мозга. Снижает высвобождение в мозге возбуждающих медиаторов, вызывает угнетение рефлекторной деятельности, выключает сознание. Снижает потребность мозга в кислороде, позволяет защитить его от гипоксических и ишемических повреждений
		Перспективы применения	Тяжелое гипоксическое состояние ЦНС при респираторном дистресс-синдроме для перевода на искусственную вентиляцию легких
		Примечание	При коронавирусной инфекции не изучался
12.3	Нарушения функции ЦНС	<b>Антигипоксанты с нейропротекторным действием</b>	
		Действующее вещество	Депротенинизированный диализат крови молочных телят
		Торговое наименование, производитель, регистрационный номер	Актовегин®, Никомед Дистрибьюшн Сентэ ООО, Россия, П N014635/01, П N014635/02 Актовегин®, «Такеда Фармасьютикалс», Россия, П N014635/03 Актовегин®, Никомед Австрия ГмбХ, Австрия, П N014635
		Форма выпуска	Раствор для инъекций 40 мг/мл 5 и 10 мл, таблетки 200 мг, раствор для инфузий в 0,9% натрия хлорида или декстрозы 4 мг/мл
		Основные показания	Черепно-мозговые травмы, инсульты и нейроинфекции, нейроинтоксикации и их последствия. Дисциркуляторные энцефалопатии. Периферические сосудистые артериальные и венозные нарушения. Заживление ран, язв, поверхностных ожогов и обморожений, трофических нарушений. Радиационные поражения
		Механизм действия	Улучшает питание тканей при гипоксических (ишемических) состояниях. Улучшает транспорт и поглощение тканями поглощение кислорода, аминокислот и глюкозы. Замедляет развитие диабетической ангиопатии и ретинопатии

		Перспективы применения	Пневмония с дыхательной недостаточностью, респираторный дистресс-синдром, синдром полиорганной недостаточности. Период реконвалесценции
		Примечание	При коронавирусной инфекции не исследовался
12.4	12. Нарушения функции ЦНС	<b>Ловушки радикалов полиненасыщенные</b>	
		Действующее вещество	Педифен *
		Торговое наименование, производитель, регистрационный номер	Субстанция препарата разработана в Институте токсикологии ФМБА, выпускается НПЦ «Фармзащита», Р № 002888/01.
		Форма выпуска	Комбинированный препарат специального назначения
		Основные показания	Антидот
		Механизм действия	Снижение выраженности проявлений оксидативного стресса за счет инактивации свободных радикалов, стабилизация физико-химических свойств цитоплазматических мембран, снижение чувствительности рецепторов слизистых дыхательных путей, барорецепторов дуги аорты, хеморецепторов синокаротидной зоны, уменьшение потока активирующих рефлекторных влияний, улучшение микроциркуляции, снижение активации макрофагов и нейтрофилов, секреции провоспалительных цитокинов. Легкое активирующее влияние на ЦНС
		Перспективы применения	Для профилактики отека легких
		Примечание	В доклинических исследованиях показал высокую эффективность при токсическом отеке легких.
12.5	12. Нарушения функции ЦНС	<b>Антиоксиданты пептидные</b>	
		Действующее вещество	Изовалероил-глутамил-триптофан***
		Торговое наименование, производитель, регистрационный номер	В настоящее время не выпускается
		Форма выпуска	Лиофилизат для инъекционного применения
		Основные показания	Профилактика язвообразования в слизистой желудочно-кишечного тракта, гастропротектор
		Механизм действия	Повышение резистентности тканей к перекисному и свободнорадикальному окислению, снижение оксидативного стресса

		Перспективы применения	Коронавирусная пневмония без дыхательной недостаточности
		Примечание	Эффективность соединения при коронавирусной инфекции не исследовалась
13.1	13. Полиорганная недостаточность	<b>Детоксиканты</b>	
		Действующее вещество	Орнитина аспарат
		Торговое наименование, производитель, регистрационный номер	Гепта-Мерц, Мерц Фарма ГмбХ и Ко. КГаА, Германия, П N015093/01, П N015093/02
		Форма выпуска	Гранулят для приема внутрь 3000 мг, концентрат для приготовления раствора для инфузий
		Основные показания	Гепатоцеребральный синдром, последствия гепатитов со сниженной детоксицирующей функцией печени, цирроз печени, печеночная недостаточность, почечная недостаточность, гипераммониемия любой этиологии
		Механизм действия	Детоксикация токсичных шлаков метаболизма аминокислот и других азотистых соединений путем активации орнитинового цикла образования мочевины, гепатопротекторное, нейропротекторное и нефропротекторное действие
		Перспективы применения	Синдром полиорганной недостаточности
		Примечание	Эффективность соединения при коронавирусной инфекции не исследовалась
13.2	13. Полиорганная недостаточность	<b>Фосфолипидов мембран репарации средства</b>	
		Действующее вещество	Эссенциальных фосфолипидов комплекс
		Торговое наименование, производитель, регистрационный номер	Эссенциале® Н, АО «Санофи Россия», Россия, П N016326/01
		Форма выпуска	Капсулы 300 мг, растворы для инъекций 10 и 50 мг/мл
		Основные показания	Гепатоцеребральный синдром, последствия гепатитов со сниженной детоксицирующей функцией печени, печеночная недостаточность, гемолитическая анемия, дыхательная недостаточность со снижением образования сурфактанта
		Механизм действия	Встраивание в фосфолипидный слой мембран поврежденных клеток, ингибирование процесса перекисного окисления липидов, снижение выработки простагландинов, уменьшение активации

			клеток ретикулоэндотелиальной системы печени, легких, селезенки, костного мозга, почек и снижение продукции ими коллагена в ответ на воспалительные стимулы
		Перспективы применения	Синдром полиорганной недостаточности
		Примечание	Эффективность соединения при коронавирусной инфекции не исследовалась
13.3	13. Полиорганная недостаточность	<b>Фосфолипидов мембран репарации средства</b>	
		Действующее вещество	Эссенциальных фосфолипидов комплекс с витаминами
		Торговое наименование, производитель, регистрационный номер	Эссливер Форте®, АО «Нижфарм», Россия, П N016187
		Форма выпуска	Капсулы, лиофилизат для инъекций
		Основные показания	Гепатоцеребральный синдром, последствия гепатитов со сниженной детоксицирующей функцией печени, печеночная недостаточность, гемолитическая анемия, дыхательная недостаточность со снижением образования сурфактанта
		Механизм действия	Встраивание в фосфолипидный слой мембран поврежденных клеток, ингибирование процесса перекисного окисления липидов, снижение выработки простагландинов, уменьшение активации клеток ретикулоэндотелиальной системы печени, легких, селезенки, костного мозга, почек и снижение продукции ими коллагена в ответ на воспалительные стимулы
		Перспективы применения	Синдром полиорганной недостаточности
		Примечание	Эффективность соединения при коронавирусной инфекции не исследовалась
13.4	13. Полиорганная недостаточность	<b>Фосфолипидов мембран репарации средства</b>	
		Действующее вещество	Эссенциальных фосфолипидов комплекс + флаволигнаны расторопши
		Торговое наименование, производитель, регистрационный номер	Фосфонциале® Моно, ООО «Бактэр», Россия, ЛП-004755 Фосфонциале®, ООО «Кронофарм», Россия, ЛСР-006426/08
		Форма выпуска	Капсулы, лиофилизат для инъекций
		Основные показания	Гепатоцеребральный синдром, последствия гепатитов со сниженной детоксицирующей функцией печени, печеночная

			недостаточность, алкогольная и неалкогольная жировая болезнь печени, цирроз печени
		Механизм действия	Встраивание в фосфолипидный слой мембран поврежденных клеток, ингибирование процесса перекисного окисления липидов, снижение выработки простагландинов, активация экспрессии ферментов и структурных белков гепатоцитов с повышением их белок-синтетической и детоксицирующей функции, уменьшение активации клеток ретикулоэндотелиальной системы печени, легких, селезенки, костного мозга, почек и снижение продукции ими коллагена в ответ на воспалительные стимулы
		Перспективы применения	Синдром полиорганной недостаточности
		Примечание	Эффективность соединения при коронавирусной инфекции не исследовалась
13.5	13. Полиорганная недостаточность	<b>Фосфолипидов мембран репарации средства</b>	
		Действующее вещество	Эссенциальных фосфолипидов комплекс + глицирризиновая кислота
		Торговое наименование, производитель, регистрационный номер	Фосфоглив® УРСО, ОАО «Фармстандарт-Лексредства», Россия, ЛПИ-005964 Фосфоглив® форте, ОАО «Фармстандарт-Лексредства», Россия, ЛСР-008120/08 Фосфоглив®, ОАО «Фармстандарт-УфаВИТА», Россия, Р N002528/02 Фосфоглив®, ОАО «Фармстандарт-Лексредства», Россия, Р N002528
		Форма выпуска	Капсулы мг, лиофилизат для инъекций
		Основные показания	Гепатоцеребральный синдром, вирусные гепатиты и их последствия, печеночная недостаточность, алкогольная и неалкогольная жировая болезнь печени, цирроз печени
		Механизм действия	Встраивание в фосфолипидный слой мембран поврежденных клеток, ингибирование процесса перекисного окисления липидов, снижение выработки простагландинов, активация экспрессии ферментов и структурных белков гепатоцитов с повышением их белоксинтетической и детоксицирующей функции, уменьшение активации клеток ретикулоэндотелиальной системы печени,

			легких, селезенки, костного мозга, почек и снижение продукции ими коллагена в ответ на воспалительные стимулы
		Перспективы применения	Синдром полиорганной недостаточности
		Примечание	Эффективность соединения при коронавирусной инфекции не исследовалась
13.6	13. Полиорганная недостаточность	<b>Метильных групп донаторы</b>	
		Действующее вещество	Адеметионин
		Торговое наименование, производитель, регистрационный номер	Адеметионин, ООО «ПРОСМЕД РУС», Россия, ЛП-005436 Адеметионин-Виал, ООО «ВИАЛ», Россия, ЛП-004002 Гептрал®, Эбботт Лэбораториз ГмбХ, Германия, ЛП-004269, П N011968/01, П N011968/02
		Форма выпуска	Таблетки 400 мг, лиофилизат для инъекций 400 мг
		Основные показания	Гепатоцеребральный синдром, печеночная недостаточность, алкогольная и неалкогольная жировая болезнь печени, цирроз печени
		Механизм действия	Ингибирование процесса перекисного окисления липидов, снижение выработки простагландинов, активация экспрессии ферментов и структурных белков гепатоцитов с повышением их белок-синтетической и детоксицирующей функции, повышение активности клеток нейроглии и трофики нейронов, эпигеномная активация синтеза нейротрофинов
		Перспективы применения	Синдром полиорганной недостаточности
		Примечание	Эффективность соединения при коронавирусной инфекции не исследовалась
13.7	13. Полиорганная недостаточность	<b>Гиперкоагуляции средства коррекции</b>	
		<b>Фибринолиза активаторы</b>	
		Действующее вещество	Альтеплаза
		Торговое наименование, производитель, регистрационный номер	Актилизе®, Берингер Ингельхайм Интернешнл ГмбХ, Германия, П N14214/01
		Форма выпуска	Лиофилизат для приготовления раствора для инфузий
		Основные показания	Острый инфаркт миокарда, тромбоэмболия легочной артерии, ишемический инсульт, тромбоз сосудов сетчатки, тромбоз почечных артерий



		Механизм действия	Катализирует превращение плазминогена в плазмин на поверхности и внутри тромбов, что приводит к их лизису и восстановлению внутриорганного кровообращения
		Перспективы применения	Лечение внутрилегочного тромбообразования в ходе формирования острого респираторного дистресс-синдрома, внутриорганного тромбообразования при полиорганной недостаточности
		Примечание	При коронавирусной инфекции не исследовался
13.8	13. Полиорганная недостаточность	<b>Гиперкоагуляции средства коррекции</b>	
		<b>Низкомолекулярные гепарины</b>	
		Действующее вещество	Нандропарин кальция, Эноксапарин натрия
		Торговое наименование, производитель, регистрационный номер	Фраксипарин форте, Аспен Фарма Трейдинг Лимитед, Ирландия, П N15872/01 ФРАКСИПАРИН, Аспен Фарма Трейдинг Лимитед, Ирландия, П N012486/01 Клексан®, Санофи-Авентис Франс, Франция, П N014462/01
		Форма выпуска	Раствор для подкожного введения
		Основные показания	Профилактика тромбоэмболических осложнений: при хирургических и ортопедических вмешательствах; при ОДН и/или респираторной инфекции, и/или сердечной недостаточности, тромбоэмболия легочной артерии, тромбоз глубоких вен нижних конечностей; профилактика свертывания крови во время гемодиализа; лечение стенокардии и инфаркта миокарда
		Механизм действия	Активация комплекса антитромбина III, блокирование активности тромбина и др. факторов свертывания, препятствование активации каскада свертывания и образования фибринных тромбов, нарушающих внутриорганный кровоток.
		Перспективы применения	Профилактика и лечение внутрилегочного тромбообразования в ходе формирования острого респираторного дистресс-синдрома, внутриорганного тромбообразования при полиорганной недостаточности
		Примечание	При коронарвирусной инфекции не исследовался
13.9	13. Полиорганная	<b>Нарушений микроциркуляции средства коррекции</b>	

	недостаточность	Действующее вещество	Пентоксифиллин
		Торговое наименование, производитель, регистрационный номер	Пентоксифиллин, ООО «Велфарм», Россия, ЛП-005014 Пентоксифиллин, ООО «ДАЛЬХИМФАРМ», Россия, ЛП-004626 Пентоксифиллин-СЗ, НАО «Северная звезда», Россия, ЛП-004220 Пентоксифиллин, ООО «Гротекс», Россия, ЛП-003809 Пентоксифиллин, ООО «Атолл», Россия, ЛП-003789, ЛП-002643 Пентоксифиллин, ООО «АЛВИС», Россия, ЛП-003040 Пентоксифиллин, ООО «Славянская аптека», ЛП-002386 Пентоксифиллин, СП ООО «Фармлэнд», Беларусь, ЛП-001226 Пентоксифиллин, АО «Лекхим», Россия, ЛС-00701 Трентал, Санофи Индия Лимитед, Индия, П N014747/01, П N014229/02, П N01422901
		Форма выпуска	Концентрат для приготовления раствора для инфузий, раствор для инъекций, таблетки
		Основные показания	Нарушения периферического кровообращения в сосудах нижних конечностей, ишемический инсульт и постинсультные состояния; церебральный атеросклероз, дисциркуляторная энцефалопатия, вирусная нейроинфекция ИБС, диабетическая ангиопатия. Острые нарушения кровообращения в сетчатке и сосудах глаза, ХОБЛ, бронхиальная астма. Хроническая почечная недостаточность. Импотенция сосудистого генеза
		Механизм действия	Расслабляет гладкие мышцы артериол и прекапилляров, усиливает выработку эндотелиального релаксирующего фактора, что поддерживает оптимальный уровень микроциркуляции. В тромбоцитах снижает контактную агрегацию и тормозит формирование пристеночных тромбоцитарных тромбов в легких, сосудах мозга и почек. В эритроцитах повышает эластичность мембран, способность к отдаче кислорода гемоглобином, устраняет формирование эритроцитарных сладжей в зоне нарушений микроциркуляции. Снижает активность макрофагов и лимфоцитов, выработку ими цитокинов.
		Перспективы применения	Профилактика развития синдрома полиорганной недостаточности
	Примечание	При коронаровирусной инфекции не исследовался	
13.10	13. Полиорганная	<b>Нефропротекторы</b>	

	недостаточность	Действующее вещество	Ортосифона экстракт
		Торговое наименование, производитель, регистрационный номер	Почечный чай, АО «Ст.-Медифарм», Россия, Р N002398/01, Р N002398/02
		Форма выпуска	Саше, фильтр-пакеты
		Основные показания	Хроническая почечная недостаточность
		Механизм действия	Улучшение внутрпочечного кровотока и повышение клубочковой фильтрации, усиление экскреции азотистых шлаков в просветы почечных канальцев, умеренное мочегонное действие без потери электролитов
		Перспективы применения	Нарушение функции почек на этапе реконвалесценции, в постинфекционный период
		Примечание	Эффективность соединения при коронавирусной инфекции не исследовалась
14.1	14. Эндотоксикоз	<b>Энтеросорбции средства</b>	
		Действующее вещество	Матрица кремнийорганическая гидрофобная (энтеросгель)
		Торговое наименование, производитель, регистрационный номер	Энтеросгель®, ООО «ФАРМАСИЛ», Россия, ЛП-Н (000036)-(РГ-РУ), ЛСР-003840/09, Р N003719/01, Р N003719/02
		Форма выпуска	Гель, паста для приема внутрь
		Основные показания	Хроническая почечная и печеночная недостаточность, гипербилирубинемия, токсическое действие ксенобиотиков, кишечные инфекции, гнойно-септические процессы и вирусные инфекции в токсикационной фазе, пищевая аллергия, инкорпорация радионуклидов
		Механизм действия	Сорбция и выведение экзо- и эндотоксинов, аллергенов, накопившихся лекарственных средств и их метаболитов, аммиака, мочевины и других шлаков азотистого обмена
		Перспективы применения	Нарушение функции почек, печени и кишечника на этапе реконвалесценции, в постинфекционный период
		Примечание	Эффективность соединения при коронавирусной инфекции не исследовалась
14.2	14. Эндотоксикоз	<b>Энтеросорбции средства</b>	
		Действующее вещество	Лигнина комплекс (лигнин гидролизный)

		Торговое наименование, производитель, регистрационный номер	Полифепан®, ООО «Восток», Россия, ЛП-005878 Полифепан®, ЗАО «Сайнтекс», Россия, Р N001047/02, Р N001047/03, Р N001047/04
		Форма выпуска	Гранулят, таблетки и порошок для приема внутрь
		Основные показания	Хроническая почечная и печеночная недостаточность, гипербилирубинемия, токсическое действие ксенобиотиков, кишечные инфекции, вирусные инфекции в токсикационной фазе, пищевая аллергия, инкорпорация радионуклидов
		Механизм действия	Сорбция и выведение экзо- и эндотоксинов, аллергенов, накопившихся лекарственных средств и их метаболитов, аммиака, мочевины и других шлаков азотистого обмена
		Перспективы применения	Нарушение функции почек, печени и кишечника на этапе реконвалесценции, в постинфекционный период
		Примечание	Эффективность соединения при коронавирусной инфекции не исследовалась
16.1	16. Железо-индуцированные повреждения тканей	<b>Нарушение взаимодействия вирусных белков и гемоглобина</b>	
		Действующее вещество	Мефлохина гидрохлорид
		Торговое наименование, производитель, регистрационный номер	Мефлохин, ФГУП НПЦ «Фармзащита», Россия, ФС-001353
		Форма выпуска	Таблетки 250 мг
		Основные показания	Малярия, коллагенозы
		Механизм действия	Связывает свободные радикалы, стабилизирует клеточные и субклеточные мембраны, снижает высвобождение лизосомальных ферментов, подавляет реактивность лимфоцитов, тормозит хемотаксис лейкоцитов, образование дисульфидных связей, угнетает активность нейтральной протеазы и коллагеназы, снижает внутрикапиллярную агрегацию эритроцитов. За счет активного связывания с нуклеиновыми кислотами оказывает цитотоксическое влияние, которое лежит в основе иммунодепрессивного и неспецифического противовоспалительного действия. Снижая высвобождение некоторых лимфокинов, препятствует возникновению клонированных сенсibilизированных клеток, активации системы комплемента и

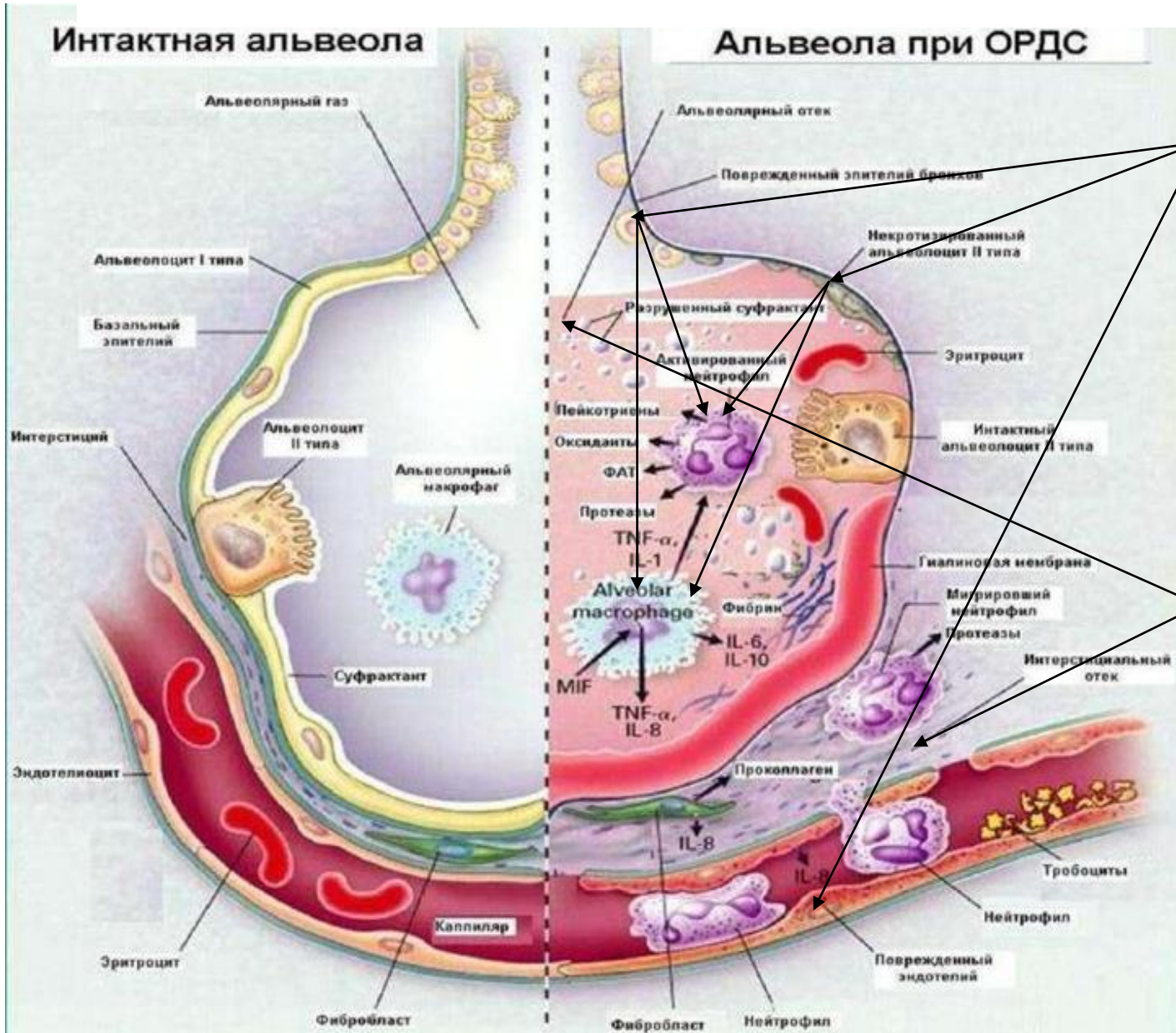
			Т-киллеров, подавляет аутоаллергический процесс и сопровождающее его воспаление (преимущественно фазу альтерации)
		Перспективы применения	В комплексной терапии коронавирусной пневмонии с дыхательной недостаточностью, ТОРС
		Примечание	Рекомендован МЗ РФ при гипериммунном ответе, тяжелой форме вирусной пневмонии, ТОРС
16.2	16. Железо-индуцированные повреждения тканей	<b>Выведение избыточного содержания железа</b>	
		Действующее вещество	Дефероксамин
		Торговое наименование, производитель, регистрационный номер	Десферал®, Новартис Фарма АГ, Швейцария, в ГРЛС не зарегистрирован
		Форма выпуска	500 мг для инъекций флаконы
		Основные показания	Сидероз легких, печени
		Механизм действия	Образует растворимые комплексные соединения железа, выводя их соединений с белками вне клеточных структур. Останавливает железо-индуцированную активацию оксидативного стресса и свободно-радикальное повреждение мембран. Замедляет формирование респираторного дистресс-синдрома и его клинические проявления
		Перспективы применения	В комплексной терапии коронавирусной пневмонии с дыхательной недостаточностью, ТОРС
		Примечание	При коронавирусной инфекции не исследовался

\*перспективные лекарственные средства, не внедренные в клиническую практику

\*\*перспективны для изучения эффективности

\*\*\*выполнен комплекс исследований по доклиническому изучению эффективности

**Схема повреждения альвеолярно-капиллярного барьера при инфицировании COVID-19  
(без учета возможного присоединения бактериальной (микотической) инфекции)**



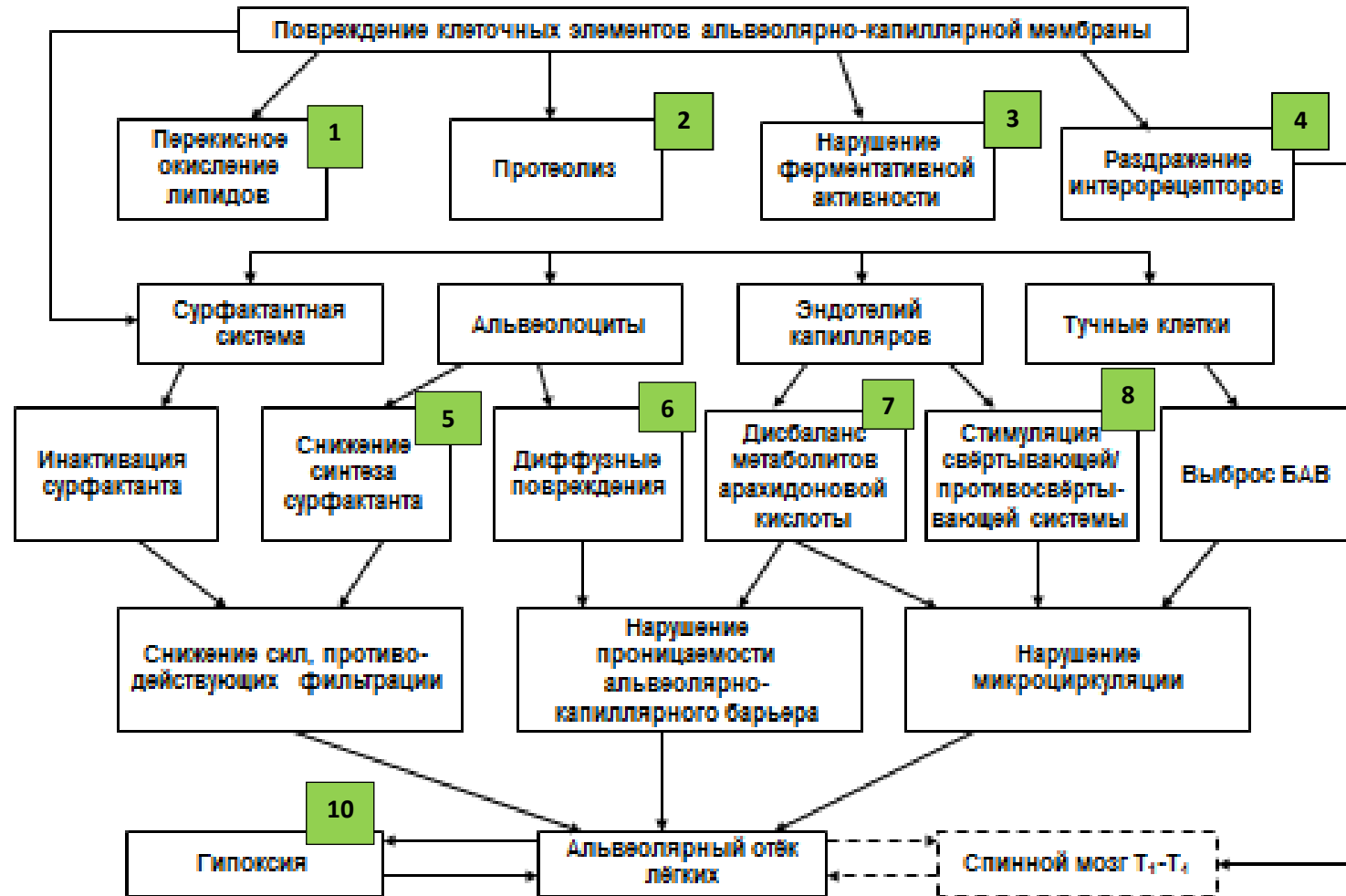
Вирусы взаимодействуют с трансмембранными рецепторами (HA, CD147<sup>+</sup>, DPP4, ACE2) проникают в эпителий бронхов, альвеоциты, эндотелиоциты и запускают процессы генерации белков вируса и сборку вирусных нуклеокапсидов в цитоплазме клеток. После выделения инфицированными клетками новых вирионов посредством экзоцитоза инфицированные клетки погибают, а новые вирионы по аналогичному механизму инфицируют новые здоровые клетки. Поврежденные альвеоциты могут заполнять собой просвет альвеол и тем самым препятствовать нормальному газообмену. Пораженные клетки продуцируют цитокины и простагландины, активирующие макрофаги и нейтрофилы. Последние прикрепляются к эндотелию кровеносных сосудов и эпителию альвеол, повреждая их.

Не исключена ранняя реакция в виде распространении инфильтрации Т-лимфоцитами (преимущественно CD4<sup>+</sup> лимфоцитами), что в свою очередь дополняет патогенез повреждения альвеолярно-капиллярного барьера (АКБ).

Изменяется тонус мускулатуры бронхов и реактивность сосудов, вследствие активации ферментов деструкция межклеточного матрикса (ММП) нарушается структурная организация тканей и АКБ, экссудат проникает в легкие. При поражении альвеолоцитов возникает дефицит сурфактанта, альвеолы спадают, растяжимость легких снижается. Под воздействием медиаторов воспаления легочные сосуды спазмируются и обтурируются тромбами, повышается давление в МКК. Проницаемость легочных мембран повышается, развивается отек легочной ткани, газообменная функция нарушается.

Помимо ОРДС, отмечаются вторичные (в т.ч. медикаментозные) поражения самых различных органов - печени, почек, кишечника, которые вызывают полиорганную недостаточность.

### Схема патогенеза ОРДС



## Примечание к схеме 3

## Принципы лечения ОРДС

1. Антиоксиданты (токоферол, ионол, мексидол, эмоксипин), активаторы ферментов антиоксидантной защиты (глутатион восстановленный, унитиол, ацетилцистеин, препараты селена - эбселен), педифен\*;
2. Ингибиторы протеолиза (контрикал, и др.);
3. Активаторы ферментов антиоксидантной защиты (глутатион восстановленный, унитиол, ацетилцистеин, препараты селена), педифен\*;  
Ингибиторы активности ферментов деструкции межклеточного матрикса (матриксных металлопротеиназ – тимоген, доксициклин);
4. Местные анестезирующие средства (педифен\*);
5. Препараты сурфактанта, глюкокортикоиды;
6. Глюкокортикоиды, антиоксиданты;
7. Блокаторы лейкотриеновых рецепторов (монтелукаст, зафирлукаст), ингибиторы тромбоксан синтетазы (индобуфен);
8. Низкомолекулярные гепарины, сулодексид, активаторы фибринолиза;
9. Пентоксифиллин, педифен\*;
10. Антигипоксанты прямого действия (триметазидин, гипоксен, амтизол\*), цитопротекторы (реамберин, цитофлавин), инозитол-триспирофосфат\*; цинка виолуронат\*\*, ацизол\*\*, изовалероил-глутамил-триптофан\*\*\*

\*перспективные лекарственные средства, не внедренные в клиническую практику

\*\*перспективны для изучения эффективности

\*\*\*выполнен комплекс исследований по доклиническому изучению эффективности



## Эндотелиальная дисфункция как звено патогенеза COVID-19

Сосудистый эндотелий, по классическому определению, представляет собой однослойный пласт плоских клеток мезенхимного происхождения, выстилающий внутреннюю поверхность кровеносных и лимфатических сосудов, а также сердечных полостей. Эндотелиальные клетки создают барьер между кровью и тканями, и, синтезируя и выделяя большое количество различных биологически активных веществ, выполняют ряд важных регуляторных функций. Важнейшие функции эндотелия — поддержание гемоваскулярного гомеостаза, регуляция гемостаза, модуляция воспаления, регуляция сосудистого тонуса и проницаемости сосудов. Эндотелий секретирует митогены, участвует в ангиогенезе, балансе жидкости, обмене компонентов межклеточного матрикса.

Стратегическое местоположение эндотелия позволяет ему быть чувствительным к изменениям в системе гемодинамики, сигналам, переносимым кровью, и сигналам подлежащих тканей. К настоящему времени накоплены данные о многогранности механизмов участия эндотелия в возникновении и развитии различных патологических состояний. Это обусловлено не только его участием в регуляции сосудистого тонуса, но и непосредственным влиянием на процессы атерогенеза, тромбообразования, защиты целостности сосудистой стенки.

Эндотелиальную дисфункцию рассматривают как патологическое состояние эндотелия, в основе которого лежит нарушение синтеза эндотелиальных факторов. В результате эндотелий не в состоянии обеспечить гемореологический баланс крови, что приводит к нарушению функций органов и систем. Эндотелиальная дисфункция — ключевое звено в патогенезе многих заболеваний и их осложнений. В настоящее время доказана роль дисфункции эндотелия в развитии таких хронических болезней, как атеросклероз, артериальная гипертензия, хроническая сердечная недостаточность, сахарный диабет, хроническая обструктивная болезнь лёгких, хроническая болезнь почек, воспалительные заболевания кишечника и др..

Таблица 1. Факторы, синтезируемые в эндотелии и определяющие его функции (цит. по [Мельникова Ю.С., Макарова Т.П. Эндотелиальная дисфункция как центральное звено патогенеза хронических болезней //

Казанский медицинский журнал, 2015 г., том 96, №4/ DOI: 10.17750/КМЖ2015-659]

Таблица 1

<b>Факторы, влияющие на тонус гладкой мускулатуры сосудов</b>	
<i><b>Вазоконстрикторы</b></i>	<i><b>Вазодилататоры</b></i>
Эндотелин, Ангиотензин II, Тромбоксан A2, Простагландин H2	Оксид азота, Простациклин, Эндотелиновый фактор деполяризации, Адреномедулин
<b>Факторы гемостаза</b>	
<i><b>Протромбогенные</b></i>	<i><b>Антитромбогенные</b></i>
Тромбоцитарный фактор роста, Ингибитор тканевого активатора пламиногена, Фактор Виллебранда (VIII фактор свёртывания), Ангиотензин IV, Эндотелин I, Фибронектин, Тромбоспондин, Фактор активации тромбоцитов (ФАТ)	Оксид азота, Тканевой активатор пламиногена, Простациклин, Тромбомодулин
<b>Факторы, влияющие на рост и пролиферацию</b>	
<i><b>Стимуляторы</b></i>	<i><b>Ингибиторы</b></i>
Эндотелин I, Ангиотензин II, супероксидные радикалы, эндотелиальный фактор роста	Оксид азота, Простациклин, Натрийуретический пептид С-типа, Гепариноподобные ингибиторы роста
<b>Факторы, влияющие на воспаление</b>	
<i><b>Провоспалительные</b></i>	<i><b>Противовоспалительные</b></i>
Фактор некроза опухоли альфа, супероксидные радикалы, С-реактивный белок	Оксид азота

Биологически активные вещества, продуцируемые эндотелием, могут быть объединены в следующие группы. 1. Факторы, постоянно образующиеся в эндотелии и выделяющиеся из клеток в базолатеральном

направлении или в кровь (оксид азота, простациклин). 2. Факторы, накапливающиеся в эндотелии и выделяющиеся из него при стимуляции (фактор Виллебранда, тканевой активатор плазминогена). Эти факторы могут попадать в кровь не только при стимуляции эндотелия, но и при его активации и повреждении. 3. Факторы, синтез которых в нормальных условиях практически не происходит, однако резко увеличивается при активации эндотелия (эндотелин-1, молекула межклеточной адгезии 1-го типа — ICAM-1, молекула адгезии сосудистого эндотелия 1-го типа — VCAM-1). 4. Факторы, синтезируемые и накапливающиеся в эндотелии (тканевой активатор плазминогена — t-РА) либо являющиеся мембранными белками (рецепторами) эндотелия (тромбомодулин, рецептор протеина С)

К изменению физиологического баланса в организме могут привести такие причины, как нарушение кровотока, гипоксия, повышение системного и внутрисосудистого давления, гипергомоцистеинемия, усиление процессов перекисного окисления липидов. К основным факторам, стимулирующим секреторную активность эндотелия, относятся изменение скорости кровотока, циркулирующие и/или «внутристеночные» нейrogормоны (катехоламины, вазопрессин, ацетилхолин, брадикинин, аденозин, гистамин и др.), тромбоцитарные факторы (серотонин, аденозиндифосфат, тромбин) и гипоксия. К факторам риска повреждения эндотелия относятся гиперхолестеринемия, гипергомоцистеинемия, повышенный уровень цитокинов (интерлейкинов-1 $\beta$  и -8, фактора некроза опухоли альфа).

В физиологическом состоянии эндотелий обладает способностью поддерживать баланс между выполняемыми им разнонаправленными функциями: синтезом про- и противовоспалительных факторов, вазодилатирующих и вазоконстриктивных веществ, про- и антиагрегантов, про- и антикоагулянтов, про- и антифибринолитиков, факторов пролиферации и ингибиторов роста. В физиологических условиях преобладают вазодилатация, синтез ингибиторов агрегации, коагуляции и активаторов фибринолиза, антиадгезивных субстанций. Дисфункция сосудистых клеток нарушает этот баланс и предрасполагает сосуды к вазоконстрикции, адгезии лейкоцитов, активации тромбоцитов, митогенезу и воспалению.

Дисфункция эндотелия может быть самостоятельной причиной нарушения кровообращения в органе, поскольку нередко провоцирует ангиоспазм или тромбоз сосудов. С другой стороны, нарушения

регионарного кровообращения (ишемия, венозный застой) тоже могут приводить к дисфункции эндотелия. Способствовать формированию эндотелиальной дисфункции могут гемодинамические причины, возрастные изменения, свободнорадикальное повреждение, дислипидемия, гиперцитокинемия, гипергомоцистеинемия, экзогенные и эндогенные интоксикации. Дисфункция эндотелия может привести к структурным повреждениям в организме: ускорению апоптоза, некрозу, десквамации эндотелиоцитов.

Выделяют четыре формы эндотелиальной дисфункции: вазомоторную, тромбофилическую, адгезивную и ангиогенную. Вазомоторная форма эндотелиальной дисфункции обусловлена нарушением соотношения между эндотелиальными вазоконстрикторами и вазодилататорами и имеет значение в механизмах как системного повышения артериального давления, так и локального ангиоспазма. Тромбофилическая форма эндотелиальной дисфункции обусловлена нарушением соотношения тромбогенных и атромбогенных веществ, образующихся в эндотелии и участвующих в гемостазе или влияющих на этот процесс. В физиологических условиях образование атромбогенных веществ в эндотелии преобладает над образованием тромбогенных, что обеспечивает сохранение жидкого состояния крови при повреждениях сосудистой стенки. Тромбофилическая форма эндотелиальной дисфункции может привести к развитию сосудистой тромбофилии и тромбообразованию. Значительное снижение тромборезистентности сосудов происходит при атеросклерозе, артериальной гипертензии, сахарном диабете, опухолевых заболеваниях. Адгезивная форма эндотелиальной дисфункции обусловлена нарушением взаимодействия лейкоцитов и эндотелия — постоянно протекающего физиологического процесса, осуществляющегося при участии специальных адгезивных молекул. На люминальной поверхности эндотелиоцитов представлены P- и E-селектины, молекулы адгезии (ICAM-1, VCAM-1). Экспрессия молекул адгезии происходит под влиянием медиаторов воспаления, провоспалительных цитокинов, тромбина и других стимулов. При участии селективных осуществляются задержка и неполная остановка лейкоцитов, а ICAM-1 и VCAM-1, взаимодействуя с соответствующими лигандами лейкоцитов, обеспечивают их адгезию. Повышение адгезивности эндотелия и неконтролируемая адгезия лейкоцитов имеют большое значение в патогенезе воспаления при атеросклерозе и других патологических процессах. Ангиогенная форма эндотелиальной дисфункции связана с нарушением

неоангиогенеза — процесса, в котором выделяют несколько стадий: увеличение проницаемости эндотелия и разрушение базальной мембраны, миграция эндотелиальных клеток, пролиферация и созревание эндотелиальных клеток, ремоделирование сосудов. На различных этапах ангиогенеза чрезвычайно важную роль играют факторы, образующиеся в эндотелии: сосудистый эндотелиальный фактор роста (VEGF), эндотелиальный фактор роста (EGF), кроме того, на поверхности эндотелия есть рецепторы, с которыми взаимодействуют регуляторы ангиогенеза (ангиопоэтины, ангиостатин, вазостатин и пр.), образующиеся в других клетках. Нарушение регуляции неоангиогенеза или стимуляция этого процесса вне связи с функциональными потребностями могут привести к тяжёлым последствиям.

При длительном воздействии повреждающих факторов на эндотелий (таких, как гипоксия, токсины, иммунные комплексы, медиаторы воспаления, гемодинамическая перегрузка и т.д.) происходят активация и повреждение эндотелиальных клеток, приводящие впоследствии к патологическому ответу даже на обычные стимулы в виде вазоконстрикции, тромбообразования, усиления клеточной пролиферации, гиперкоагуляции с внутрисосудистым отложением фибриногена, нарушением микрогемореологии.

Маркёрами эндотелиальной дисфункции считают снижение эндотелиального синтеза оксида азота (NO), повышение уровней эндотелина-1, циркулирующего фактора фон Виллебранда, ингибитора активатора пламиногена, гомоцистеина, тромбомодулина, растворимой молекулы сосудистой межклеточной адгезии V1, С-реактивного белка, микроальбуминурию. Основную роль в развитии эндотелиальной дисфункции играют оксидативный стресс, синтез мощных вазоконстрикторов, а также цитокинов и фактора некроза опухоли, которые подавляют продукцию оксида азота (NO). Пусковым медиатором оксидативного стресса в сосудистом русле является NADH/NADPH-оксидаза цитоплазматической мембраны макрофагов, которая продуцирует супероксид-анионы. Кроме того, при наличии гиперхолестеринемии в сосудистой стенке уменьшается образование NO за счёт накопления ингибиторов NO-синтазы, таких как L-глутамин, асимметричный диметиларгинин, а также уменьшения концентрации кофактора NO-синтазы — тетрагидробиоптерина. NO синтезируется из L-аргинина в присутствии ряда кофакторов и кислорода различными изоформами NO-синтазы (NOS):

нейрональной, или мозговой (nNOS), индуцибельной (iNOS) и эндотелиальной (eNOS). Синтезированный в эндотелии оксид азота диффундирует в гладкомышечные клетки сосудов и стимулирует там растворимую гуанилатциклазу. Это приводит к повышению в клетке содержания циклического гуанозинмонофосфата (цГМФ), концентрация кальция в гладкомышечных клетках снижается, в результате чего происходят расслабление гладкомышечных клеток сосудов и вазодилатация. Оксид азота высвобождается эндотелиальными клетками и представляет химически нестабильное соединение, существующее несколько секунд. В просвете сосуда NO быстро инактивируется растворённым кислородом, а также супероксидными анионами и гемоглобином. Эти эффекты предотвращают действие NO на расстоянии от места его высвобождения, что делает оксид азота важным регулятором локального сосудистого тонуса. Нарушение или отсутствие синтеза NO вследствие дисфункции эндотелия не может быть компенсировано его высвобождением из здоровых эндотелиальных клеток пограничной области.

Формирование основных элементов эндотелиальной дисфункции при коронавирусной инфекции может осуществляться фазно:

1. Фаза начала вирусной пневмонии. Основная причина - гиперцитокинемия. При генерализованном повреждении вирусом легочной ткани (альвеоцитов I и II типа, легочных макрофагов) происходит резкая активация альвеолярных макрофагов и нейтрофилов, экспрессия провоспалительных цитокинов (ИЛ-1, ИЛ-2, ИЛ-6, ИЛ-10, ФНО), активация синтеза простагландинов и лейкотриенов, приводящая к повышению активности гиалуронидазы, которая начинает расщеплять межуточное вещество легочного интерстиция и снижает прочность альвеолярно-капиллярного барьера. Под влиянием провоспалительных цитокинов и простагландинов происходит гиперэкспрессия селектинов, молекул адгезии (ICAM-1, VCAM-1). При участии селектинов осуществляются задержка и неполная остановка лейкоцитов, а ICAM-1 и VCAM-1, взаимодействуя с соответствующими лигандами лейкоцитов, обеспечивают их адгезию к эндотелию сосудов и альвеолярному эпителию. Одновременно с этим происходит снижение экспрессии эндотелиальной NO-синтазы, что приводит к снижению генерации оксида азота и связанной с ним вазодилатирующей, антикоагулянтной и противовоспалительной функции эндотелия. Повышение адгезивности эндотелия и неконтролируемая адгезия лейкоцитов имеют

большое значение в патогенезе локальной воспалительной реакции при формировании острого респираторного дистресс-синдрома, а в более поздние сроки - повреждений почек, развитии периферических васкулитов и капилляротоксикоза.

2. Фаза генерализации легочного повреждения коронавирусом. Связана с прямым повреждением клеток эндотелия циркулирующим в крови вирусом SARS-CoV-2 (на поверхности эндотелиальных клеток есть несколько типов «ворот» для коронавируса – и ACE2, и CD147. Наиболее значим этот фактор при формировании эндотелиальной дисфункции в легочных сосудах, клубочковом аппарате почек, коронарных сосудах и полостях сердца. Поврежденные эндотелиоциты легочных сосудов производят большое количество эндотелина, формируется локальный спазм сосудов микроциркуляторного русла легочных сосудов, повышается легочное артериальное давление, жидкость из сосудистого русла проникает в интерстициальное пространство, формируется интерстициальный отек, затрудняющий транспорт газов через альвеоларно-капиллярный барьер. Резко снижается газообменная функция, усиливается гипоксемия, развивается вентиляционный ацидоз, в крови накапливается углекислый газ, вызывающий гиперстимуляцию дыхательного и вегетативных центров ствола мозга. Прогрессирует дыхательная недостаточность. В почках более значимым является генерация сосудосуживающих простагландинов H<sub>2</sub>, что приводит к нарушению клубочкового кровотока и снижению экскреционных и резорбтивных процессов в дистальных отделах нефрона.

3. Фаза развернутой дыхательной и сосудистой недостаточности. Неблагоприятные влияния на эндотелий оказывает замедление кровотока, ацидоз, гипоксемия и циркуляторная гипоксия. Нарушения функции эндотелия носят при этом в основном компенсаторный характер и направлены на улучшение микроциркуляции, устранение повышенного тонуса и/или спазма региональных сосудов. Однако при этом может усиливаться секреция вазодилатирующих факторов (оксида азота, эндотелиального релаксирующего фактора, эндотелиального деполаризующего фактора) и прокоагулянтов, в особенности - ингибитора тканевого активатора плазминогена и фактора Виллебранта. Угнетение фибринолиза и активация каскада свертывания поддерживает длительное существование внутрисосудистых микротромбов, что является важным элементом патогенеза синдрома полиорганной недостаточности.

4. Фаза нарастающей токсемии. Повреждение эндотелия связано с эндотоксикозом, вызванным нарушениями капиллярного барьера кишечника и резорбцией кишечных и микробных токсинов, нарушением детоксицирующей функции печени (в особенности – детоксикация аммиака в цикле синтеза мочевины), нарушением выведения шлаков обмена почками в результате начала формирования острой почечной недостаточности. Под влиянием эндотоксинов в основном происходит ослабление трофики и энергетического обеспечения клеток эндотелия, их способности поддерживать отрицательный заряд на своей поверхности, поддерживать гемореологический и коагуляционный баланс. Повышается экспрессия фактора активации тромбоцитов, фибронектина. В результате формируются условия для внутриорганных тромботических повреждений, нарушении микроциркуляции, угнетения функции страдающих при этом органов. В активированных тромбоцитах происходит усиленное образование и высвобождение из гранул тромбоцитарного фактора роста, являющегося митогеном фибробластов, в результате чего усиливается образование проколлагена и коллагена, образование в легких гиалиновых мембран, активируются и поддерживаются процессы фиброзной трансформации легочной ткани.

### **Основные перспективные направления коррекции эндотелиальной дисфункции при коронавирусной инфекции**

**1. Устранение цитокиновой активации эндотелиальной дисфункции.** С этой целью могут использоваться представители фармакологического класса терапевтических моноклональных антител:

- тоцилизумаб, сарилумаб – блокаторы рецептора к ИЛ-6, ограничивают каскад активации клеток иммунной системы, выброс провоспалительных цитокинов, снижают влияние цитокинового «шторма» на формирование острого респираторного дисстресс-синдрома и эндотелиальную дисфункцию сосудов легких. Основное показание к применению - профилактика реакций отторжения трансплантата, системная генерализованная воспалительная реакция, аутоиммунные заболевания.
- натализумаб – блокатор рецепторов к хемотаксическому белку альфа4-бета1 интегрину, снижает миграцию макрофагов, нейтрофилов, препятствует массивному выбросу цитокинов (профилактика



цитокинового шторма). Основное показание к применению - рассеянный склероз, болезнь Крона.

- *адалимумаб* - блокатор рецепторов к провоспалительному цитокину ФНО-альфа. Вызывает ослабление системной воспалительной реакции, иммунного компонента воспаления, повреждения базальной мембраны легочной ткани, активации фибробластов. Непосредственно способен вызывать повреждение клеток эндотелия, формируя тем самым эндотелиальную дисфункцию.
- *базиликсимаб*, *даклизумаб* - блокаторы кластера дифференциации CD25. Вызывают снижение эффективности работы рецептора к ИЛ-2, ограничение каскада активации иммунных клеток, высвобождения провоспалительных цитокинов, Т-клеточных киллеров, иммунного повреждения эндотелия сосудов и ткани легкого, клеток нейроглии. Основное показание к применению - профилактика и лечение реакции отторжения трансплантата, рассеянный склероз.

Способность снижать выброс цитокинов имеется также у других препаратов, не относящихся к группе иммунотропных моноклональных антител:

- синтетический периферический аналог энкефалина *тирозил-β-аланил-глицил-фенилаланил-лейцил-аргинина* *диацетат* (*даларгин*), применяемый для стимуляции репаративных процессов при язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, панкреатитах. Препарат снижает образование и высвобождение провоспалительных цитокинов, активизирует механизмы неспецифической антирадикальной защиты и подавления оксидативного стресса, репаративно-регенерационные протеинсинтезы.
- блокатор активности Т-лимфоцитов *гамма-D-глутамил-D-триптофан* *натрия* (*тимодепрессин*). Препарат оказывает иммунодепрессивное действие, подавляет реакции гуморального и клеточного иммунитета, при выраженных аутоиммунных процессах снижает абсолютное содержание лимфоцитов периферической крови, вызывая при этом пропорциональное снижение как хелперов, так и супрессоров, но сохраняет число стволовых клеток периферической крови. Снижает продукцию ФНО-альфа, усиливает образование противовоспалительного

цитокина ИЛ-7. Основное показание к применению - пересадка органов, аутоиммунные поражения кожи, суставов, гемолитическая анемия. Применяется для защиты стволовых клеток костного мозга при цитостатической терапии.

- средство базисной терапии коллагенозов аминокислотного ряда мефлохин. Связывает свободные радикалы, стабилизирует клеточные и субклеточные мембраны, снижает высвобождение лизосомальных ферментов, подавляет реактивность лимфоцитов, тормозит хемотаксис лейкоцитов, угнетает активность нейтральной протеазы и коллагеназы, снижает внутрикапиллярную агрегацию эритроцитов. За счет активного связывания с нуклеиновыми кислотами оказывает цитотоксическое влияние, которое лежит в основе иммунодепрессивного и неспецифического противовоспалительного действия. Снижая высвобождение некоторых лимфокинов, препятствует возникновению клонированных клеток, активации системы комплемента и Т-киллеров, подавляет аутоаллергический процесс и сопровождающее его воспаление (преимущественно фазу альтерации). Основное показание к применению – коллагенозы, малярия. При коронавирусной инфекции нарушает проникновение вируса в клетки через «ворота», сопряженные с сериновой протеазой базигин (CD147), тормозит рН-зависимые этапы репликации вируса.

- синтетический глюкокортикоидный препарат дексаметазон. Препарат вызывает угнетение гипериммунных реакций, торможение образования простагландинов, лейкотриенов, подавление активности лимфоцитов и плазматических клеток, лимфопению, стабилизацию клеточных мембран, обладает противошоковым действием при развившейся полиорганной недостаточности. Усиливает продукцию сурфактанта неповрежденными альвеоцитами II типа. Из всех представителей глюкокортикоидных препаратов именно для дексаметазона характерна наиболее выраженная способность подавлять иммунные реакции организма. С учетом легочной локализации процесса при коронавирусной инфекции целесообразным может быть ингаляционное применение глюкокортикоидов в связи с чем целесообразно проверить возможную эффективность ингаляционных глюкокортикоидов беклометазон, флунисолид, будесонид, флютриказон, применяемых как антиастматические средства.

**2. Блокада эндотелиновых рецепторов.** С этой целью в настоящее время применяется для лечения легочной гипертензии (*бозентан* – неселективный блокатор эндотелиновых рецепторов EТa и EТb, *ситаксентан* – селективный блокатор эндотелиновых рецепторов EТa, *амбризентан* – селективный несульфонамидный блокатор эндотелиновых рецепторов EТa). При коронавирусной инфекции может быть полезен на ранних стадиях формирования вирусной пневмонии для устранения легочной гипертензии, снижения формирования интерстициального отека легких, снижения риска образования внутрисосудистых тромбов в сосудах легких.

**3. Активаторы рецепторов релаксина-2.** Система релаксинов – пептидных факторов, регулирующих тонус сосудов легких, почек, а также в системном кровотоке, при эндотелиальной дисфункции не способна адекватно компенсировать действие в циркулирующих крови гуморальных ангиоспастических факторов, так как часть ее исполнительных механизмов замыкается на эндотелиальную NO-синтазу, эндотелиальный деполяризирующий фактор, синтез простациклина и эффекты рецептора ЭТв (расположенного на поверхности клеток эндотелия и ограничивающего выброс эндотелина). В связи с этим при развитии повышения легочного артериального давления, сердечной недостаточности, клубочковой фильтрации в почках, возникших на фоне эндотелиальной дисфункции, возникает необходимость применения *серелаксина* - рекомбинантной молекулы, идентичной пептидному гормону релаксину-2 человека. В почечном и системном кровотоке, а также в эпителии почек релаксин-2 связывается со специфическим рецептором RХFPI, стимулирует быстрые сигнальные пути активации NO-синтазы, а также сигнальные пути замедленного типа, приводящие к стимуляции рецептора эндотелина типа В и экспрессии ангиогенных факторов роста и матриксных металлопротеиназ. Эти пути опосредуют релаксацию сосудов системного кровотока и сосудов почек, что ведет к снижению общего периферического сопротивления сосудистого русла, снижению легочного давления и центрального венозного давления, нагрузки на сердце и увеличению сердечного выброса. Кроме того, серелаксин оказывает благоприятное воздействие на процессы ремоделирования соединительной ткани в миокарде и почках.

**4. Восстановление отрицательных зарядов на поверхности эндотелия.** Для этого целесообразно применять препараты, представляющие собой полисульфатированные соединения гликозамингликанов, которые

сорбируются на поверхности эндотелия, и восстанавливают нарушенное при эндотелиальной дисфункции электростатическое отталкивание от эндотелия тромбоцитов, эритроцитов, снижают трансэндотелиальную миграцию гранулоцитов и макрофагов, адгезию и агрегацию тромбоцитов, формирование пристеночных тромбов и эритроцитарных сладжей. Оказывают дезагрегационное действие, нарушают взаимодействие клеток крови с положительно заряженными фрагментами белков субэндотелиальной мембраны (коллагена, фибрина), тромбина. Уменьшают развитие воспалительных изменений в стенке пораженных сосудов. К представителям группы относятся сулодексид, гепарин и низкомолекулярные гепарины.

Препаратом выбора для применения при коронавирусной инфекции является сулодексид, который может применяться и как средство профилактики эндотелиальной дисфункции, так и ее лечения. Препарат выпускается в виде таблеток и инъекционной форме. Представляет собой природную смесь низкомолекулярных гепариноидов (80%) и дерматансульфата (20%). Как низкомолекулярный гепариноид подавляет активный X фактор свертывания крови, оказывая тем самым прямое антикоагуляционное действие. Влияние препарата на эндотелий, кроме восстановления отрицательных зарядов мембран, проявляется в активации синтеза простаглицлина, повышении уровня тканевого активатора фибринолизина, снижении экспрессии генов ингибитора активатора фибринолизина, а также эндотелиальных факторов провоспалительного действия. Тем самым происходит восстановление нормальной функциональной активности клеток эндотелия. При курсовом применении снижает пролиферацию клеток мезангия, уменьшает толщину базальной мембраны сосудов. В тканях легких при ОРДС это может проявляться как улучшение альвеолярно-капиллярного транспорта кислорода, снижение толщины гиалиновых мембран в стенке альвеол. Преимуществом препарата перед гепаринами является более высокая безопасность применения, низкие риски развития кровотечений и тромбоцитопении. Основное показание к применению - ангиопатии с повышенным риском тромбообразования (в т.ч. микро- и макроангиопатии при сахарном диабете). На этапе реконвалесценции пациентов с коронавирусной инфекцией вновь может быть показана пероральная терапия сулодексидом.

При тяжелом течении коронавирусной инфекции вместо сулодексида должен применяться препарат из группы низкомолекулярных гепаринов

(далтепарин, эноксапарин, надропарин), антикоагулянтная активность которых превышает эффективность сулодексида. Одновременное применение препаратов гепарина или низкомолекулярных гепаринов с сулодексидом и антиагрегантами не допускается! Нефракционированный гепарин, по сравнению с низкомолекулярными гепаринами, проявляет более выраженный эндотелиопротективный эффект, но его введение у многих больных сопровождается развитием тромбоцитопении, которая и так характерна для пациентов с тяжелым течением коронавирусной инфекции.

**5. Восстановление эффектов простаглицина, образование которого клетками эндотелия сосудов в регионах эндотелиальной дисфункции нарушено.** Для этого перспективны синтетические аналоги простаглицлинов илопрост, алпростадил. При внутривенном инфузионном введении подавляют агрегацию, адгезию и активацию тромбоцитов; вызывают дилатацию артериол и венул, снижают повышенную сосудистую проницаемость, активируют фибринолиз, подавляют адгезию и миграцию лейкоцитов после повреждения эндотелия, уменьшают образование активных форм кислорода дегидрогеназами лейкоцитов. Основное показание применения препаратов – облитерирующие заболевания сосудов.

**6. Коррекция микроциркуляции.** Может осуществляться за счет применения производных аденозина, метилксантинов и никотиновой кислоты – пентоксифиллина, ксантинола никотината, дипиридамола. Препараты этой группы способствуют восстановлению вазодилатационных эндотелиальных реакций, нарушенных при эндотелиальной дисфункции. Они улучшают микроциркуляцию, снимая спазм прекапилляров и мелких артериол, повышают эластичность эритроцитарных мембран и способность гемоглобина к отдаче кислорода, обладают умеренной антиагрегантной активностью. Под их влиянием улучшается формирование коллатеральной сосудистой сети, улучшается почечный кровоток и клубочковая фильтрация. Активность препаратов в целом не высокая, поэтому они могут быть рекомендованы к применению у больных в стадии реконвалесценции. Возможным ограничением в применении препаратов у пожилых больных с выраженным склерозом сосудов – феномен обкрадывания, так как улучшение микроциркуляции возможно только в зоне сохраненных эндотелиальных механизмов, при отсутствии выраженного склероза сосудов.

**7. Ангиопротекция.** Механизм действия ангиопротекторных средств связан с подавлением оксидативного стресса непосредственно в

сосудистой стенке (в большей степени – венозной) и торможение развития в ней воспалительных процессов. По своей химической природе представляют собой растительные флавоноиды и полифенолы, являющиеся ловушками радикалов, или проявляющие Р-витаминную активность, ингибируют предварительно активированную фосфолипазу и гиалуронидазу в очаге воспаления. Эти лекарства обладают общей спазмолитической активностью, вызывают расширение спазмированных сосудов, улучшают микроциркуляцию, нормализуют реологические свойства крови (снижение агрегационных свойств тромбоцитов, повышение эластичности эритроцитов и снижение вязкости крови) и проницаемость сосудов (увеличивают резистентность капилляров), уменьшают отёчность тканей и активируют метаболические процессы в стенках кровеносных сосудов. Применяются при лечении различных ангиопатий – диабетических (в том числе ретинопатий, нефропатий, поражений церебральных и коронарных сосудов, сосудов нижних конечностей и др.), атеросклеротических поражений сосудов, заболеваний вен с застойными и воспалительными явлениями (включая варикозные расширения), а также при трофических язвах и других патологических процессах. К группе ангиопротекторов относят рутин, аскорутин, троксерутин, диосмин, гесперидин, кальция добезилат трибенозид, препараты плодов конского каштана (эскузан, анавенол, эсфлазид), плодов и листьев красного винограда (антистакс), а также различные комбинированные препараты.

**8. Восстановление эндотелиальной функции на этапе реконвалесценции пациентов.** С этой целью перспективно применение эссенциальных фосфолипидов в механизме действия которых выделяют прямые мембранные эффекты (увеличение текучести мембраны, уменьшение плотности фосфолипидных структур, восстановление проницаемости мембран, активация фосфолипидзависимых ферментов и транспортных белков), ведущее к уменьшению повреждения эндотелиоцитов, поддержанию в них обменных процессов, повышению секреторного (эндокринно-регулирующего) потенциала. Вторым компонентом эндотелиального действия фосфолипидов является ингибирование процессов перекисного окисления липидов, снижение концентрации простагландинов, уменьшение активации ретикулоэндотелиоцитов и продукции ими коллагена. Представителями группы являются: эссенциале Н, резолот про комбинированные фосфолипиды с витаминами эсливер форте, ливалин форте, липостабил, метионином (эслидин).

## **Восстановительное лечение после перенесенного заболевания, вызванного COVID-19**

Течение восстановительного периода после перенесенного заболевания, вызванного COVID-19, зависит от степени тяжести болезни, преимущественного поражения органов и систем и сопутствующей патологии. Поэтому подход к проведению восстановительного лечения должен быть комплексным и индивидуальным.

Наибольшую значимость представляют восстановительные мероприятия для пациентов, перенесших COVID-19 средней и тяжелой степени тяжести. Для них характерно поражение, прежде всего, дыхательной, сердечно-сосудистой и нервной систем.

1. Общими рекомендациями для этой категории больных являются динамическое наблюдение терапевтом по месту жительства, соблюдение режима труда и полноценного отдыха, щадящая диета с повышенным содержанием природных витаминов и антиоксидантов.

2. Обязательным элементом восстановительной терапии является физиотерапевтическое лечение и лечебная физкультура (в соответствии с локализацией преобладающего поражения).

3. В целях восстановления функции дыхательной системы и профилактики фиброзного ремоделирования легочной ткани в зависимости от вязкости и количества мокроты показано назначение мукорегулятора карбоцистеина, муколитика ацетилцистеина или мукокинетики амброксола. При нарушении проходимости бронхов спастического характера целесообразно назначение препаратов эуфиллина.

4. Коррекция обострений ранее имеющихся заболеваний сердечно-сосудистой системы (ИБС, ГБ, нарушений сердечного ритма и проводимости и др.) должна проводиться под наблюдением врача-кардиолога. Реабилитационное лечение перенесенного на фоне COVID-19 миокардита предусматривает продолжение противовоспалительной терапии, назначение

кардиометаболических препаратов (мельдоний, К-Mg аспарагинат, рибоксин, препараты омега-кислот), антиоксидантов (предуктал МВ). При развившейся постинфекционной миокардиодистрофии так же показано назначение кардиометаболических препаратов, антиоксидантов.

5. Для устранения остаточных явлений поражения нервной системы показано применение антиоксидантов, средств нейрометаболической, сосудистой и нейротрофической терапии. К этой группе препаратов, обладающих комплексным воздействием на структуры нервной системы, относятся Мексидол, Цитофлавин, Актовегин, Нооклерил, Церебролизин. Целесообразно так же использование препаратов с вазоактивным действием: Пентоксифиллин, Детралекс, Винпоцетин.

Фармакологическая коррекция астенических состояний осуществляется путем назначения метаболических препаратов с полимодальным эффектом (Мексидол или Этоксидол) и поливитаминов.

6. При клинически значимом нарушении функции желудочно-кишечного тракта вследствие воздействия COVID-19 и/или проводимой антибиотикотерапии показано назначение заместительной терапии ферментативными препаратами поджелудочной железы, эубиотиками и пробиотиками. При наличии клинических проявлений воспалительных процессов слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки, в поджелудочной железе рекомендовано лечение блокаторами протонной помпы (Омепразол, Нексиум и др.). При повышении уровня цитолитических ферментов, наличии признаков гепатопатии показано применение гепатопротекторов (Гептрал, Урсофальк, Фосфоглив, Орнитин и др.).

В случае развития на фоне перенесенного COVID-19 нефропатии целесообразно использовать препараты, улучшающие реологические свойства крови и регионарное кровообращение (Пентоксифиллин) и нефропротекторы (препараты Орфосифона). По показаниям - применение мочегонных препаратов.



**Список дополнительных методов исследования больных с COVID-19 средней и тяжелой степени с целью уточнения возможных механизмов патогенеза заболевания и обоснования на их основе способов лечения (рассмотреть возможность выполнения исследований на базе научно-исследовательских учреждений в рамках отдельных статей финансирования)**

## **I. Оценка степени поражения эритроцитов**

### **1. В общем анализе крови:**

- оценка размеров эритроцитов (нормограмма);
- оценка повреждения эритроцитов (визуализация в мазке «шизоцитов»);

### **2. В общем анализе мочи:**

- наличие в моче свободного гемоглобина;

### **3. В биохимическом исследовании крови:**

- ЛДГ и фракции;
- ферритин;
- железо сыворотки;
- \*фолиевая кислота;

## **II. Оценка степени поражения внутренних органов и систем:**

### **1. Биохимический анализ крови:**

- АЛТ, АСТ, ЩФ, ГГТП, билирубин и фракции, мочевины, креатинин, КФК, липидограмма, глюкоза, гликозилированный гемоглобин, белок и фракции, электролиты;

### **2. Инструментальные методы исследования:**

- компьютерная томография легких, \*головного мозга;
- \*магнитно-резонансная томография (по показаниям);
- ЭХО-кардиография;
- УЗИ органов брюшной полости;
- \*ультразвуковая доплерография сосудов шеи и головного мозга;
- \*суточный мониторинг ЭКГ и АД;
- \*электронейромиография;
- фибробронхоскопия;
- \*фиброэзофагогастродуоденоскопия;
- \*фиброколоноскопия;
- функция внешнего дыхания;
- \*бодиплетизмография

## **III. Оценка степени гипоксии (газы артериальной крови с определением патологических форм гемоглобина, лактат)**

## **IV. \*Оценка степени выраженности свободно-радикального окисления и антиоксидантной активности (в зависимости от наличия лабораторного оборудования)**

**V. \*Оценка реакции системы иммунитета (ФНО- $\alpha$ , IL2,6,8, интерферон  $\alpha$ , ММП-матриксные металлопротеиназы, иммуноглобулины, ЦИК, АНФ, АНЦА)**

**VI. \*Оценка степени выраженности и природы возникновения васкулита (АНФ, АНЦА);**

**VII. \*Психофизиологическое тестирование;**

**Кратность лабораторных исследований:**

1. При поступлении пациента в стационар;
2. 3-и сутки лечения;
3. 7-е сутки лечения;
4. 14-е сутки лечения.

**VIII. Патоморфологические исследования (включая гистологические исследования легких, почек, сердца, сосудов и др.)**

\*- выполняется по показаниям и при наличии возможности исполнения

## Литература

1. Альберт А. Избирательная токсичность.- М.: Медицина, 1976.
2. Бобкова И.Н., Чеботарёва И.В., Рамеев В.В. и др. Роль эндотелиальной дисфункции в прогрессировании хронического гломерулонефрита, современные возможности её коррекции // Терап. архив. — 2005. — Т. 77, № 6. — С. 92–96.
3. Бурместер Г.-Р. Наглядная иммунология / Г.-Р. Бурместер, А. Пецутто : пер. с англ. – 5-е изд. – М. : Лаборатория знаний, 2019. – 320 с.
4. Вайль С.С. Патологическая анатомия поражений, вызванных отравляющими веществами. Л.,1958.
5. Временные методические рекомендации. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Утв. Заместителем Министра здравоохранения Российской Федерации от 08.04.2020.
6. Голиков С.Н., Саноцкий И.В., Тиунов Л.А. Общие механизмы токсического действия. М.,1986.
7. Григоркевич О.С. Матриксные металлопротеиназы и их ингибиторы /О.С. Григоркевич, Г.В. Мокров, Л.Ю. Косова // Фармакокинетика и фармакодинамика, 2019. – № 2. – С. 3-16.
8. Гриппи М.А. Патофизиология легких.- М.: Восточная книжная компания, 1997.
9. Драмина Н.Н., Шурыгин М.Г., Шурыгина И.А. Эндотелины в норме и патологии // Int. J. of applied and fundamentak reseach. 2016. - №10. – С. 210-214.
10. Дубинина Е.Е. Продукты метаболизма кислорода в функциональной активности клеток (жизнь и смерть, созидание и разрушение). Физиологические и клинико-биохимические аспекты. – СПб.: Издательство Медицинская пресса, 2006. – 400 с.
11. Ерохин В.В. Функциональная морфология респираторного отдела легких.- М.: Медицина, 1987.
12. Каркищенко В.Н. Фармакологические основы терапии / В.Н. Каркищенко, Н.Н. Каркищенко, Е.Б. Шустов. – М., СПб.: Айсинг, 2018. – 288 с.
13. Клинические рекомендации по ведению тяжелого острого респираторного синдрома (ТОРС, ТОРИ, SARI), обусловленного новой коронавирусной инфекцией (COVID-19). Всемирная организация здравоохранения от 13.03.2020.
14. Кулагин В.С. Патологическая физиология травмы и шока. Медгиз,1978.
15. Куценко С.А.. Основы токсикологии. СПб.: Фолиант, 2004.

16. Лобзин Ю.В. Вирусные болезни человека / Ю.В. Лобзин, Е.С. Белозеров, Т.В. Беляева, В.М. Волжанин.-Санкт-Петербург : СпецЛит, 2015.- 400 с.
17. Мартынов А.И., Аветяк Н.Г., Акатова Е.В. и др. Эндотелиальная дисфункция и методы её определения // Рос. кардиол. ж. — 2005. — №4 (54). — С. 94–98.
18. Маянская С.Д., Антонов А.Р., Попова А.А., Гребёнкина И.А. Ранние маркёры дисфункции эндотелия в динамике развития артериальной гипертонии у лиц молодого возраста // Казанский мед. ж. — 2009. — Т. 90, №1. — С. 32–37.
19. Мельникова Ю.С., Макарова Т.П. Эндотелиальная дисфункция как центральное звено патогенеза хронических болезней // Казанский медицинский журнал, 2015 г., том 96, №4/ DOI: 10.17750/KMJ2015-659
20. Новиков В.С. Дезадаптационные состояния человека при экстремальных воздействиях и их коррекция / В.С. Новиков, С.И. Сорока, Е.Б. Шустов. – СПб. : Политехника-принт, 2017. – 564 с.
21. Панина И.Ю., Румянцев А.Ш., Меншутина М.А. и др. Особенности функции эндотелия при хронической болезни почек. Обзор литературы и собственные данные // Нефрология. — 2007. — Т. 11, №4. — С. 28–46.
22. Пузырева Н.И., Ларюшкина Р.М., Рыжкова Н.К. Синдром дыхательных расстройств у новорожденных.- Ленинград: Медицина, 1987.
23. Респираторная медицина : руководство : в 3 т. / под ред. А.Г. Чучалина, - М. : Литтерра, 2017. – Т.3. – 464 с.
24. Словарь-справочник по физиологии и патофизиологии дыхания. Под общей редакцией Березовского В.А. - Киев: Наукова думка, 1984.
25. Сыромятникова Н.В., Гончарова В.А., Котенко Т.В. Метаболическая активность легких.- Ленинград: Медицина, 1987.
26. Эпидемиология и профилактика COVID-19. Методические рекомендации МР 3.1.0170-20.
27. Dalit Talmi-Frank / Extracellular Matrix Proteolysis by MT1-MMP Contributes to Influenza-Related Tissue Damadge and Mortality / Dalit Talmi-Frank, Zeev Altboum, Inna Solomonov et all/ Ctl Host & Microbe 20.- Oktober.- 2016.- p.458-470.
28. Guzik T.J., Harrison D.G. Vascular NADPH oxidases as drug targets for novel antioxidant strategies // Drug Discovery Today. — 2006. — Vol. 11–12. — P. 524–526.
29. Higashi Y., Noma K., Yoshizumi M. et al. Endothelial function and oxidative stress in cardiovascular diseases // Circulation J. — 2009. — Vol. 3. — P. 411–415.
30. Kampf G. / Persistence of coronaviruses on inanimate surfaces and their inactivation with biocidal agents / G.Kampf, D. Todt, S. Pfaender, E.

Steinmann / The Journal of Hospital Infection.- March 2020.- Volume 103.- Issue 3.- p. 246-251.

31. Lisa M. Barton, MD, PhD, Eric J. Duval, DO, Edana Stroberg, DO, Subha Ghosh, MD, and Sanjay Mukhopadhyay, MD, COVID-19 Autopsies, Oklahoma, USA Am J Clin Pathol 2020;XX:1-9.

32. Maxim A. Shevtsov / Glu-Trp-ONa or its acylated analogue (R- Glu-Trp-ONa) administration enhances the wound healing in the model of chronic skin wound in rabbits / Maxim A. Shevtsov, Larisa V. Smagina, Tatiana A. Kudriavtceva, Sergey V. Petlenko, Irina V. Voronkina. - Drug Design, Development and Therapy. – 2015/9. - p.1717-1727.

33. Yia-Ting Li / Elevated Plasma Matrix Metalloproteinase-9 and its Correlations with Severity of Disease in Patients with Ventilator-Associated Pneumonia / Yia-Ting Li, Yao-Chen Wang, Hsiang-Ling Lee et al/ International Journal of Medical Sciences.-2016.-13(8).- p.638-645.