

## **Апротинин — новый мультитаргетный препарат-кандидат или «волшебное решение» для терапии COVID-19**

Андрей Александрович Иващенко<sup>1</sup>, Андрей Александрович Свистунов<sup>2</sup>, Татьяна Владимировна Хоробрых<sup>2</sup>, Владимир Григорьевич Логинов<sup>3</sup>, Рубен Навасардович Карапетян<sup>4</sup>, Наталья Петровна Мищенко<sup>2</sup>, Станислав Владимирович Поярков<sup>5</sup>, Михаил Александрович Топр<sup>6</sup>, Максим Владимирович Волгин<sup>2</sup>, Елена Владимировна Якубова<sup>4</sup>, Александр Васильевич Иващенко<sup>7</sup>

Принадлежность к организациям:

<sup>1</sup> Центр высоких технологий «ХимРар», Химки, Московская область, Российская Федерация

<sup>2</sup> Первый Московский Государственный Медицинский Университет Им. И. М. Сеченова, Москва, Российская Федерация

<sup>3</sup> ОАО «Особые экономические зоны», Москва, Российская Федерация

<sup>4</sup> Департамент биологических исследований, Научно-исследовательский институт ХимРар, Химки, Московская область, Российская Федерация

<sup>5</sup> Центр стратегического планирования федерального медико-биологического агентства (ФМБА) Москва, 119121, Российская Федерация

<sup>6</sup> Самозанятый, США.

<sup>7</sup> Исследовательский институт химического разнообразия, Химки, Московская область, Российская Федерация

**Автор для отправки корреспонденции:** Карапетян Рубен Навасардович, Департамент биологических исследований, Научно-исследовательский институт ХимРар, Химки, Химки, Московская область, Российская Федерация, тел.: +7-495-925-30-74 доп. 572; e-mail: rk@chemrar.ru 1.

## РЕФЕРАТ

Апротинин показал высокую эффективность и безопасность в проспективном исследовании комбинированной терапии госпитализированных пациентов с пневмонией COVID-19 средней и тяжелой степени тяжести.

## ВВЕДЕНИЕ

В декабре 2019 года в Ухане, Китай, впервые был обнаружен тяжелый острый респираторный синдром коронавирус 2 (SARS-CoV-2), вызывающий мультисистемный воспалительный синдром COVID-19.

ВОЗ объявила 11 марта 2020 года вспышку COVID-19 пандемией. По состоянию на 19 сентября 2020 года в 188 странах и территориях было зарегистрировано более 30,5 миллионов случаев заболевания, в результате чего погибло более 952 000 человек; более 20,8 миллионов человек выздоровели [1].

Фавипиравир (Авифавир) [2–5] и ремдесивир (Веклури) [4, 6] были первыми известными противовирусными препаратами, перепрофилированными для лечения COVID-19 и временно зарегистрированными Минздравом России [7] и FDA США [8] соответственно.

Своевременное применение авифавира (< 10 дней после заражения) может, как правило, предотвратить развитие и переход в тяжелую форму COVID-19 [5].

28 августа 2020 года FDA расширило разрешение на экстренное использование исследуемого противовирусного препарата Веклури® (ремдесивир) для лечения всех госпитализированных пациентов с COVID-19, в дополнение к предыдущему разрешению для пациентов, госпитализированных с тяжелым COVID-19 [9]. Однако эффективность этого препарата весьма сомнительна. Первое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование ремдесивира среди пациентов с COVID-19 было проведено в Китае, хотя оно не смогло завершить регистрацию участников для значимой оценки эффективности [10]. Еще одно рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое клиническое исследование 237 госпитализированных пациентов с тяжелой формой COVID-19 также не выявило клинической пользы ремдесивира по сравнению с плацебо [10]. Рандомизированное открытое исследование 397 госпитализированных пациентов с подтвержденной инфекцией SARS-CoV-2 и пневмонией не выявило достоверной разницы

между 5-дневным курсом (200 пациентов) и 10-дневным курсом (197 пациентов) ремдесивира. Кроме того, отсутствие плацебо-контролируемого исследования сделало невозможным в принципе определить эффективность исследуемого препарата [11]. Рандомизированное открытое многоцентровое исследование было проведено для оценки эффективности и побочных эффектов ремдесивира, назначенного 596 госпитализированным пациентам с умеренной степенью тяжести COVID-19 в течение 5 или 10 дней, по сравнению со стандартным лечением [12]. По мнению J. Bloom [13], выводы авторов этого исследования [12] были несколько странными: «Среди пациентов с умеренным течением COVID-19 те, кто был рандомизирован на 10-дневный курс ремдесивира, не имели статистически значимой разницы в клиническом статусе по сравнению со стандартным лечением через 11 дней после начала лечения. Пациенты, рандомизированные на 5-дневный курс ремдесивира, имели статистически значимую разницу в клиническом статусе по сравнению со стандартным лечением, но эта разница имела неопределенную клиническую значимость». Вышеупомянутые клинические исследования ремдесивира показали, что его эффекты варьируются от отсутствия эффекта до умеренного. Трудно понять, как когда-либо будут реализованы надежды на то, что ремдесивир может стать тем самым решением для победы над COVID-19 [13].

Применяющееся в настоящее время лечение COVID-19 в основном носит поддерживающий характер, а дыхательная недостаточность из-за острого повреждения легких (ОПЛ) и острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС) является ведущей причиной смерти.

Учитывая, что COVID-19 представляет серьезную угрозу для здоровья населения и экономики во всем мире, представляется целесообразным поиск новых эффективных препаратов для профилактики и терапии SARS-CoV-2 и COVID-19, количество которых до сих пор крайне ограничено.

SARS-CoV-2 использует рецептор ангиотензинпревращающего фермента 2 (ACE2), который экспрессируется на высоком уровне в легких, почках, желудочно-кишечном тракте, печени, сосудистых эндотелиальных и артериальных гладкомышечных клетках. COVID-19 — это мультисистемный воспалительный синдром, поскольку для инфицирования SARS-CoV-2 все эти органы и системы являются потенциальными мишенями [14–16]. Поэтому успешное

лечение COVID-19 возможно только при использовании комбинированной терапии, включающей применение типичных многоцелевых препаратов.

C-реактивный белок (СРБ) является одним из важных биомаркеров для прогнозирования тяжести COVID-19. СРБ вырабатывается печенью. Его уровень повышается, когда в организме происходит воспаление. Это повреждение вызывает воспаление, которое организм пытается излечить, посылая «команду реагирования» белкам, называемым «белками острой фазы воспаления». СРБ — один из таких белков. СРБ является ценным маркером для прогнозирования возможности обострения у нетяжелых взрослых пациентов с COVID-19 с оптимальным пороговым значением 26,9 мг/л. По сравнению с нетяжелыми пациентами у пациентов с обострением заболевания уровень СРБ был значительно выше (медиана 43,8 [12,3–101,9] мг/л против 12,1 [0,1–91,4] мг/л). Более высокий уровень СРБ в плазме крови указывал на тяжелую пневмонию COVID-19 и более длительную госпитализацию [17, 18].

Концентрация D-димера в крови наряду с СРБ является вторым важным биомаркером для прогнозирования возможности обострения у пациентов с COVID-19. Это биомаркер, имеющий важное значение при подозрении на тромбоэмболию (ВТЭ). Некоторые недавние исследования показывают, что если пациент с COVID-19 имеет высокий уровень D-димера при поступлении в больницу, то риск смерти возрастает [23]. Повышенная концентрация фибриногена и D-димера в крови больных активирует гиперкоагуляцию. Фибриноген расщепляется тромбином с образованием растворимого фибринового мономера, который нековалентно накапливается с образованием полимера. Последний ковалентно сшивается фактором XIIIa в фибриновые полимеры с образованием нерастворимого сгустка, который далее расщепляется плазмином с образованием продуктов распада фибрина (ПРФ). Среди этих ПРФ есть D-димер, присутствие которого обусловлено образованием и деградацией фибринового сгустка *in vivo*. Повышенные уровни продуктов распада сшитого фибрина обнаруживаются в условиях активированного свертывания крови, включая диссеминированное внутрисосудистое свертывание (ДВС), тромбоз глубоких вен (ТГВ), тромбоэмболию легочной артерии, хирургическое вмешательство, рак и цирроз печени. Фибриноген и особенно D-димер являются полезными испытаниями при оценке пациента с подозрением на ДВС-синдром. Кроме того, D-димер обычно используется для диагностики

или исключения тромботических процессов, таких как тромбоз глубоких вен или тромбоэмболия легочной артерии [19–22].

Пациенты, инфицированные COVID-19, которым требуется оротрахеальная интубация (ОТИ) с более высоким уровнем D-димера, имеют повышенный риск развития тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА) [24]. Увеличение вероятности госпитальной смерти связано с тем, что уровень D-димер превышает 1 мкг/мл при поступлении пациента [25]. В ряде исследований авторы предположили связь между пневмонией COVID-19 и венозной тромбоэмболией (ВТЭ) [26–27]. Было высказано предположение, что распространенность ВТЭ составляет 25 %, при этом чувствительность, специфичность и отрицательная прогностическая ценность отсечения D-димера составляют 1,5 мкг/мл [27].

Применение низкомолекулярных гепаринов значительно снижает число летальных исходов. Однако неблагоприятный прогноз уже наблюдается при прогрессировании заболевания, в основном у больных с тяжелой формой заболевания [28].

Синдром гиперкоагуляции напрямую связан с развитием так называемого «цитокинового шторма», который является следствием одновременной лавинообразной активации в крови больных COVID-19 разнонаправленных протеаз, кинин-калликреиновой системы, а также про- и противовоспалительных цитокинов, в первую очередь провоспалительных цитокинов интерлейкина-1 и интерлейкина-6. Для подавления цитокинового шторма применяют моноклональные ингибиторы интерлейкина-1 и интерлейкина-6, но они обладают узконаправленным действием [29]. С этой же целью в качестве иммунодепрессантов используются стероидные гормоны, но они имеют узкий спектр клинического применения, что более оправдано в начале развития «цитокинового шторма». В этих условиях для предупреждения прогрессирования системного микроциркуляторного тромбоза и лавинообразного нарастания «цитокинового шторма» перспективно применение ингибиторов протеаз с широким спектром протеолитической активности [30].

На наш взгляд, апротинин является отличным кандидатом для терапии мультисистемного воспалительного синдрома COVID-19. Апротинин является природным ингибитором протеиназ, получаемым из легких крупного рогатого скота, и имеет долгую историю клинического применения с 1960-х годов, а также хороший профиль

безопасности [31]. Во-первых, апротинин является неспецифическим ингибитором сериновых протеаз, особенно трипсина, химотрипсина, плазмина и калликреина. Ингибирование калликреина приводит к ингибированию образования фактора XIIa, ингибированию внутреннего пути коагуляции, фибринолиза и образованию тромбина, а также к ослаблению провоспалительного ответа [32–34]. Во-вторых, апротинин ингибирует трансмембранную сериновую протеазу 2 (TMPRSS2), протеазу клетки-хозяина, ответственную за расщепление и активацию S-белка SARS-CoV-2. То есть апротинин ингибирует проникновение SARS-CoV-2 в клетки [35–37]. Эти данные привели нас к гипотезе, что апротинин является типичным многоцелевым препаратом или «волшебным решением» [38] и может представлять собой эффективное лечение умеренных и тяжелых форм COVID-19. Поэтому мы поставили своей целью оценить применение апротинина у пациентов, поступивших в стационар по поводу умеренных и тяжелых форм COVID-19 с симптомами, свидетельствующими об ухудшении дыхательной функции.

## **МЕТОДЫ**

Проспективное исследование «Терапия апротинином инфекции COVID-19 у госпитализированных пациентов с пневмонией COVID-19 средней и тяжелой степени тяжести» проводилось с 08 мая по 27 июня 2020 года в больнице № 4 Первого Московского государственного медицинского университета им. И. М. Сеченова, Москва, Российская Федерация. Протокол исследования № 09-20 от 05.07.2020 г. утвержден местным этическим комитетом Первого московского государственного медицинского университета им. И. М. Сеченова 07.07.2020 г.

В клиническое исследование были включены 23 пациента, в том числе 14 мужчин и 9 женщин, средний возраст которых составил  $60,7 \pm 8,3$  года. В число подходящих пациентов входили госпитализированные мужчины и небеременные женщины в возрасте 18 лет и старше, подписавшие форму информированного согласия. Девять пациентов (39 %) были госпитализированы на основании положительного ПЦР-теста, а 14 пациентов (61 %) — на основании данных компьютерной томографии и клинической картины. В исследование были включены пациенты с умеренной (70 %) и тяжелой (30 %) степенью тяжести COVID-19. Из

числа пациентов 20 (87 %) имели по крайней мере один из предикторов отягчающего прогноза заболевания (ПОПЗ) и факторов неблагоприятного прогноза (ФНП) для COVID-19. Среди них было 12 пациентов (52 %) старше 60 лет, 11 из которых (48 %) имели ПОПЗ и ФНП по поводу COVID-19. Выраженность изменений при вирусной пневмонии и характер поражения легочной паренхимы наблюдались у 10 КТ-2 больных (43,5%) (зоны уплотнения типа «молотого стекла» с повреждением 25–50 % легочной паренхимы), у 11 КТ-3 больных (47,8 %) (зоны уплотнения типа «молотого стекла» и консолидации с поражением 50–75 % легочной паренхимы) и у 2 КТ-4 больных (8,7 %) (зоны уплотнения типа «молотого стекла» с поражением и консолидацией в сочетании с ретикулярными изменениями с поражением  $\geq 75$  % паренхимы легкого).

У пациентов чаще встречались сердечно-сосудистые заболевания: ишемическая болезнь сердца (ИБС), стенокардия напряжения II ФК, стенокардия напряжения II ФК — 43,2 %, стенокардия напряжения III ФК — 13,04 %. Атеросклероз коронарных артерий был диагностирован у 65 % больных. Частота сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов старше 60 лет составила 87 %. Стентирование коронарных артерий имело место у 4 % пациентов, в то время как еще у 13 % наблюдались эпизоды фибрилляции предсердий. Сахарный диабет 2 типа был выявлен у 17,4% больных, чаще у мужчин — у 75 %. Ожирение 1 и 2 классов было отмечено у 26 % пациентов. Хроническим бронхитом и эмфиземой легких страдали 8,7 % больных, а бронхиальная астма была диагностирована у 13 % больных.

Основными клиническими проявлениями считались повышение температуры тела выше 37,5 °С, уровень дыхательной недостаточности ( $SpO_2 \leq 95$  %). Диагностическими критериями являлись выраженность изменений при вирусной пневмонии и характер поражения паренхимы легких по данным компьютерной томографии.

Среди биохимических признаков в качестве факторов неблагоприятного прогноза по данным многоцентровых наблюдений рассматривались С-реактивный белок (СРБ), D-димер, лактатдегидрогеназа (ЛДГ) — особенно выделяемые как признак деструкции легочной ткани — и уровень лимфопении [15].

В течение 5–7 дней всем пациентам проводился полный комплекс медикаментозной терапии в соответствии с рекомендациями Минздрава РФ [7]: гидроксихлорохин, Азитромицин или мефлохин, Азитромицин или лопинавир/ритонавир, рекомбинантный

интерферон бета-1b, низкомолекулярные гепарины в качестве антикоагулянтов, поддерживающая терапия (ПТ), неинвазивная вентиляция легких (НИВЛ), терапевтическое положение лежа. После 5–7 дней медикаментозной терапии состояние пациентов не улучшалось. В связи с этим всем пациентам дополнительно вводили апротинин (Гордокс™). В первый день внутривенно вводили 500 000 КIU Гордокс™ (5 ампул по 10 мл на 250 мл физиологического раствора), а в последующие 3–5 дней — 1 000 000 КIU Гордокс™ (10 ампул по 10 мл) в сутки.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

После 5–7 дней медикаментозной терапии, рекомендованной Министерством здравоохранения Российской Федерации [7], состояние пациентов не улучшалось. Стойкая гипертермия сохранялась у 17 пациентов (74 %), а дыхательная недостаточность ( $SpO_2 \leq 95\%$ ) — у 16 пациентов (70%). У всех больных СРБ превышал норму в 10 и более раз, у 7 больных (30 %) уровень СРБ не изменялся, у 16 больных (70 %) уровень СРБ имел стойкую тенденцию к повышению. Выраженность изменений при вирусной пневмонии у 6 больных (26 %) имела отрицательную динамику по данным компьютерной томографии в виде увеличения площади очага поражения и прогрессирования консолидации очагов. Увеличение интервала PQ по данным электрокардиографии или нестабильная стенокардия с элементами кардиокоронарного спазма и/или фибрилляции предсердий на фоне применения гидроксихлорохина были зарегистрированы у 3 пациентов (13 %), что потребовало изменения схемы лечения. На фоне нарастающей дыхательной недостаточности 7 пациентов (30 %) были переведены в отделение интенсивной терапии (ОИТ).

В результате комбинированного лечения, включавшего апротинин, у всех больных наблюдалась положительная динамика в клинической картине: купирование гипертермии наступало через 2–3 дня, гемодинамика стабилизировалась, значения  $SpO_2$  постепенно увеличивались в среднем с 88 % до 96 %, а прогрессирование дыхательной недостаточности у всех больных купировалось. Поддержка дыхательной функции проводилась с

использованием неинвазивной вентиляции легких (НИВЛ) у 16 пациентов (70 %), ни один из них не был переведен на искусственную вентиляцию легких.

Все 7 тяжелобольных пациентов из отделения интенсивной терапии были переведены в отделение традиционной терапии через 10 дней, а затем через 9–71 день выписаны из стационара.

На фоне лечения апритинином у всех пациентов наблюдалось достоверное снижение показателей СРБ: у 4 пациентов (17,4 %) уровень СРБ снизился в 3,8 раза на 1-е сутки, а у 6 пациентов (26,1 %) уровень СРБ снизился на 2–3 сутки в 2,7 раза. Медиана времени до нормализации уровня СРБ составила 6 дней (IQR 6–6).

На фоне положительной клинической картины со снижением гипертермии, увеличением сатурации и снижением уровня СРБ на 2–3-е сутки после лечения апритинином наблюдалось незначительное повышение значений D-димера у 7 пациентов (31,8 %), что объясняется активацией тромболизиса под действием препарата. Однако впоследствии уровень D-димера быстро снижался, и медиана времени до нормализации уровня D-димера СРБ составила 4,7 дня (IQR 3,2–6,8).

До лечения апритинином у 60 % больных наблюдалось двукратное повышение уровня лактатдегидрогеназы крови (ЛДГ > 700 ЕД/л) — важнейшего маркера повреждения клеток, в том числе легочной паренхимы. После введения апритинина уровень ЛДГ снижался до значений менее 340 ЕД/л.

У 3 тяжелых больных (13,6 %) с отрицательной динамикой по данным компьютерной томографии и 4 тяжелых больных (18,2 %) с поражением легких КТ-3 было предотвращено прогрессирование поражения паренхимы легких.

Летальных исходов среди всех пациентов не было. Продолжительность пребывания в стационаре составила 15,4 дня (11–26 дней) у 16 больных (70 %) основной группы и 22–79 дней у 7 тяжелых больных (30 %) (переведенных в ОИТ).

## **ОБСУЖДЕНИЕ**

Результаты исследования «Терапия апритинином у госпитализированных пациентов с пневмонией COVID-19 средней и тяжелой степени тяжести», проведенного 8 мая по 27 июня 2020 года в больнице № 4 Первого московского государственного медицинского

университета им. И. М. Сеченова, продемонстрировали эффективность и целесообразность применения апротинина для профилактики прогрессирования осложнений COVID-19, в том числе снижения проявлений системного воспаления. Препарат был признан безопасным для применения, и никаких аллергических реакций на прием препарата или клинически значимых побочных эффектов не наблюдалось. Поддержание достаточной терапевтической концентрации препарата позволило уменьшить системное воспаление, а также нейтрализовать нежелательные эффекты «цитокинового шторма» и прогрессирование осложнений заболевания. По данным компьютерной томографии в динамике отмечалась стабилизация, преимущественно на уровне КТ-2, с уменьшением площади поражения легочной ткани. За период наблюдения летальных исходов не зафиксировано. Все пациенты были выписаны из больницы после лечения.

*Заключение.* В проспективном исследовании Апротинин продемонстрировал высокий потенциал в качестве дополнения к стандартизированной терапии COVID-19. Однако для окончательной проверки эффективности и безопасности препарата требуется полноценное рандомизированное исследование, которое планируется провести в ближайшие месяцы.

## **ПОТЕНЦИАЛЬНЫЕ КОНФЛИКТЫ ИНТЕРЕСОВ**

Клиническое исследование проводилось в больнице № 4 Первого Московского государственного медицинского университета им. И. М. Сеченова.

**ВКЛАД АВТОРОВ.** ТВК, НПМ и МВВ были основными исследователями, ответственными за набор пациентов, изучение исследуемого препарата и сбор данных в соответствии с протоколом. ААИ, ААС, ВГЛ и ЕВИ разработали этот проект, предложили вариант его организации и контролировали ход его реализации. ВГЛ и СВП разработали статистические аспекты исследования и анализа полученных результатов. РКК разработал доклиническое исследование апротинина и организовал его проведение. МАТ изучил и проанализировал потенциальный рынок исследуемой комбинированной терапии. АВИ отвечал за координацию научных проектов и редактирование публикаций.

## **ПОДТВЕРЖДЕНИЯ**

Авторы хотели бы поблагодарить персонал больницы № 4 Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова за обеспечение успешного проведения данного клинического исследования, а также членов локального комитета по этике Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова, в том числе доктора наук, профессора Николенко В. Н., председателя местного комитета по этике, руководителя кафедры анатомии человека Института клинической медицины; кандидата экономических наук, Реброву Е. Л., начальника отдела организационного обеспечения и контроля качества медицинской деятельности; д. м. н. Ермолаеву И. И., руководителя отдела организации доклинических и клинических исследований; к. м. н. Бердникову Н. Г., доцента кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней Института клинической медицины Н. В. Склифосовского; д. м. н. Борисова Н. И., заместителя главного врача по акушерско-гинекологической помощи Университетской клинической больницы № 2; д. м. н., профессора Вагаршака А. Г. НИИ урологии; к. ю. н. Дуборграй Е. В., старшего преподавателя кафедры социологии медицины, экономики здравоохранения и медицинского страхования Института социальных наук; к. м. н. Золкину И. В., руководителя службы качества ООО «ХромисемсЛаб»; к. м. н. Смолярчук Е. А., руководителя Центра клинических исследований лекарственных препаратов в Институте трансляционной медицины и биотехнологии биомедицинской науки и биотехнологического парка; д. м. н., профессора Субботину О. А., генерального директора ООО «Глобальная международная система».

## **ФИНАНСИРОВАНИЕ**

Центр высоких технологий «ХимПар», Химки, Московская область, Российская Федерация.

## **ЛИТЕРАТУРА**

1. COVID-19 Dashboard by the Center for Systems Science and Engineering (CSSE) at Johns Hopkins University (JHU). <https://gisanddata.maps.arcgis.com/apps/opsdashboard/index.html#/bda7594740fd40299423467b48e9ecf6/>.
2. Shiraki K, Daikoku T. Favipiravir, an anti-influenza drug against life-threatening RNA virus infections. *Pharmacol. Ther.* 2020, 107512. doi:10.1016/j.pharmthera.2020.107512.

3. Du Y-X, Chen X-P. Favipiravir: pharmacokinetics and concerns about clinical trials for 2019-nCoV infection. *Clin. Pharmacol. Ther.* 2020, 108(2), 188. doi:10.1002/cpt.1844.
4. Scavone C, Brusco S, Bertini M, et al. Текущие варианты медикаментозного лечения COVID-19: Что дальше? *Br. J. Pharmacol.* 2020, 10.1111/bph.15072. doi: 10.1111/bph.15072.
5. Ivashchenko AA, Dmitriev KA, Vostokova NV et al. АВИФАВИР для лечения пациентов с умеренным COVID-19: промежуточные результаты многоцентрового рандомизированного клинического исследования II/III фазы. *Clin. Infect. Dis.* 2020 Aug 9: ciaa1176, <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa1176>.
6. Sisay M. Имеющиеся данные и продолжающиеся клинические испытания ремдесивира: может ли он быть перспективным терапевтическим вариантом для лечения COVID-19. *Front Pharmacol.* 2020, 11, 791. doi:10.3389/fphar.2020.00791.
7. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Промежуточные рекомендации по профилактике, диагностике и лечению новой коронавирусной инфекции (2019-nCoV), версия 7 (2020.06.03) (русский язык).  
[https://static-0.rosminzdrav.ru/system/attachments/attaches/000/050/584/original/03062020\\_%D0%9CR\\_COVID-19\\_v7.pdf](https://static-0.rosminzdrav.ru/system/attachments/attaches/000/050/584/original/03062020_%D0%9CR_COVID-19_v7.pdf).
8. Статус одобрения FDA ремдесивира. Reviewed by Stewart J, *B Pharm.* 2020, <https://www.drugs.com/history/remdesivir.html>.
9. Gallagher GM. Ремдесивир представлен в управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов для утверждения США. *Contagion Live.* 2020. <https://www.contagionlive.com/news/remdesivir-submitted-fda-us-approval>.
10. Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE, et al; ACTT-1 Study Group Members. Ремдесивир для лечения COVID-19: предварительный отчет. *N. Engl. J. Med.* 2020. doi:10.1056/NEJMoa2007764.
11. Spinner CD, Gottlieb RL, Criner GF. et al. Влияние ремдесивира по сравнению со стандартным лечением на клинический статус через 11 дней у пациентов с умеренным COVID-19: рандомизированное клиническое исследование. *JAMA* 2020, e2016349. doi: 10.1001/jama.2020.16349.

12. Bloom J. Ремдесивир разочаровывает. Снова. ACSH 2020. <https://www.acsh.org/news/2020/08/24/remdesivir-disappoints-again-14982>.
13. Chen W, Zheng KI, Liu S, et al. Уровень СРБ в плазме крови положительно связан с тяжестью течения COVID-19. *Ann. Clin. Microbiol. Antimicrob.* 2020, 19, Article number: 18. <https://ann-clinmicrob.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12941-020-00362-2>.
14. Zheng K I, Feng G, Liu W-Y, et al. Внелегочные осложнения COVID-19: мультисистемное заболевание? *J. Med. Virol.* 2020, 10.1002/jmv.26294, doi: 10.1002/jmv.26294.
15. Santos RAS, Sampaio WO, Alzamora AC, et al. Ось ACE2/ангиотензин-(1-7)/MAS ренин-ангиотензиновой системы: фокус на ангиотензин-(1-7). *Physiol. Rev.* 2018, 98(1), 505-553. <https://journals.physiology.org/doi/pdf/10.1152/physrev.00023.2016>.
16. Ding Y, Wang H, Shen H, et al. Клиническая патология тяжелого острого респираторного синдрома (SARS): отчет из Китая. *J. Pathol.* 2003, 200(3), 282-289.
17. Wang G, Wu C, Zhang O, et al. Уровень С-реактивного белка может предсказать риск обострения COVID19. *OFID* 2020, 7(5), ofaa153, <https://doi.org/10.1093/ofid/ofaa153>.
18. Продукты распада фибрина/фибриногена и D-димеры. *MediaLab* 2020, [https://www.labce.com/spg131606\\_fibrinfibrinogen\\_degradation\\_products\\_and\\_d\\_dimers.aspx](https://www.labce.com/spg131606_fibrinfibrinogen_degradation_products_and_d_dimers.aspx).
19. Righini M, Perrier A, De Moerloose P, et al. D-димер для диагностики венозной тромбоземболии: 20 лет спустя. *J. Thromb. Haemost.* 2008, 6, 1059-1071. doi: 10.1111/j.1538-7836.2008.02981x
20. Cui S, Chen S, Li X, et al. Распространенность венозной тромбоземболии у пациентов с тяжелой новой коронавирусной пневмонией. *J. Thromb. Haemost.* 2020. doi: 10.1111/jth.14830.
21. Nauroğlu Mİ, Çınar T, Tekkeşin AI. Дисперсии фибриногена и D-димера и рекомендации по антикоагуляции при Covid-19: текущий обзор литературы. *Rev. Assoc. Med. Bras.* 2020, 66(6). <https://doi.org/10.1590/1806-9282.66.6.842>.
22. Thomas L. D-димер-А-чувствительный-новый-биомаркер-смертности от COVID-19. *News Medical* 2020. <https://www.news-medical.net/news/20200907/D-dimer-A-sensitive-novel-biomarker-of-COVID-19-mortality.aspx>.
23. [Garcia-Olivé I, Sintés H, Radua J, et al.](#) D-димер у пациентов, инфицированных COVID-19 и подозреваемых в тромбоземболии легочной артерии. *Respir. Med.* 2020, 169, 106023. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0954611120301633>.

24. Zhou, T. Yu, R. Du R, et al. Клиническое течение и факторы риска смертности взрослых стационарных пациентов с COVID-19 в Ухане, Китай: ретроспективное когортное исследование. *Lancet*, 2020, 395 (10229), 1054-1062. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30566-3.
25. Danzi GB, Loffi M, Galeazzi G, et al. Острая легочная эмболия и пневмония COVID-19: случайная связь? *Eur. Heart J.* 2020, 41(19), 1858. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa254.
26. Cui S, Chen S, Li X, et al. Wang. Распространенность венозной тромбозной эмболии у пациентов с тяжелой новой коронавирусной пневмонией. *J. Thromb. Haemost.* 2020, 18(6), 1421-1424. doi: 10.1111/jth.14830.
27. Klok FA, Kruip MJHA, van der Meer NJM, et al. Частота тромботических осложнений у тяжелобольных пациентов отделения интенсивной терапии с COVID-19. *Thromb. Res.* 2020, 191, 145-147. doi: 0.1016/j.thromres.2020.04.13
28. Tang N, Li D, Wang X, Sun Z. Аномальные параметры свертывания крови связаны с плохим прогнозом у пациентов с новой коронавирусной пневмонией. *J. Thromb. Haemost.* 2020, 18: 844-847.
29. Moore JB, June CH. Синдром высвобождения цитокинов при тяжелом течении COVID-19. *Science*, 2020, 368 (6490), 473-474.
30. Pillay TS. Ген месяца: новый коронавирусный белок 2019-nCoV/SARS-CoV-2. *J. Clin. Pathol.* 2020. pii: jclinpath-2020-206658. doi: 10.1136/jclinpath-2020-206658 [Epub ahead of print].
31. Scheule AM, Beierlein W, Wendel HP, et al. Апротинин в фибриновых тканевых адгезивах индуцирует специфический антителный ответ и усиливает антителный ответ при внутривенном введении высоких доз. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 1999, 118(2), 348-353.
32. Ascenzi P, Vocedi A, Bolognesi M. Бычий основной панкреатический ингибитор трипсина (ингибитор Куница): ключевой белок *Curr. Protein Pept. Sci.* 2003, 4(3), 231-251.
33. Engles L. Обзор и применение ингибирования сериновой протеазы в операции аортокоронарного шунтирования. *Am. J. Health. Syst. Pharm.* 2005, 62(18, S4), S9-14.
34. Solun B, Shoenfeld Y. Ингибирование металлопротеиназ в терапии тяжелых повреждений легких, вызванных COVID-19. *Med. Drug. Discov.* 2020, 100052. doi: 10.1016/j.medidd.2020.100052

35. Vojkova D, VcGreig JT, McLaughlin K-M. et al. SARS-CoV-2 и SARS-CoV различаются по их клеточному тропизму и профилям чувствительности. *BioRxiv* 2020, preprint doi: <https://doi.org/10.1101/2020.04.03.024257>.
36. Bestle D, Heindl VR, Limburg H, et al. TMPRSS2 и Фурин необходимы для протеолитической активации и распространения SARS-CoV-2 в эпителиальных клетках дыхательных путей человека и обеспечивают перспективные лекарственные мишени. *BioRxiv* 2020, preprint doi: <https://doi.org/10.1101/2020.04.15.042085>.  
<https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.04.15.042085v1.full.pdf>.
37. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, et al. Проникновение клеток SARS-CoV-2 зависит от ACE2 и TMPRSS2 и блокируется клинически доказанным ингибитором протеазы. *Cell*. 2020, 181(2), 271-280.e8. doi:10.1016/j.cell.2020.02.052.
38. Следующей волшебной пулей для лечения рака может стать волшебное решение. *Science News*. University of California — San Francisco 2012/.  
<https://www.sciencedaily.com/releases/2012/06/120615141716.htm>.