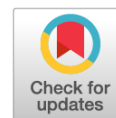


УДК 616.92/.93

DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar109248>

Научная статья



## Борьба с инфекцией, вызванной SARS-CoV-2: опыт и перспективы

К.В. Жданов, К.В. Козлов, О.В. Мальцев, П.И. Миклуш, В.В. Шарабханов, К.В. Касьяненко, В.В. Гордиенко, И.М. Юркаев

Военно-медицинская академия, Санкт-Петербург, Россия

**Актуальность.** Новая коронавирусная инфекция — чрезвычайная ситуация международного масштаба. Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова, в том числе кафедра и клиника инфекционных болезней (с курсом медицинской паразитологии и тропических заболеваний), активно участвует в борьбе с пандемией, а также занимается изучением патогенеза, диагностики и лечения данного заболевания.

**Цель** — систематизировать выполненную в Военно-медицинской академии работу в отношении борьбы с новой коронавирусной инфекцией.

**Материалы и методы.** В настоящей статье дана краткая характеристика исследований, проведенных в отношении этого заболевания.

**Результаты.** Представлен взгляд кафедры на инфекцию, вызванную SARS-CoV-2, кратко отражены основные показатели работы клиники инфекционных болезней в борьбе с новой коронавирусной инфекцией и продемонстрированы собственные исследования в области этого инфекционного заболевания.

**Заключение.** На основании проделанной нами научной работы, имеющегося опыта лечения пациентов с новой коронавирусной инфекцией сформулированы основные выводы и рекомендации:

1. Необходимо учитывать клиническую особенность новой коронавирусной инфекции — длительный начальный период (до 8 сут), что создает иллюзию мнимого благополучия и способствует поздней госпитализации.

2. Полимеразная цепная реакция не является идеальным методом диагностики, что создает вероятность получения ложноотрицательного результата. В этой связи клинико-эпидемиологическая и рентгенологическая диагностики являются определяющими.

3. Организация раннего активного выявления больных всеми клиническими формами инфекции, вызванной SARS-CoV-2, и своевременная их госпитализация способствуют уменьшению риска развития тяжелого течения, осложнений и эпидемиологической опасности больных.

4. Комплексная противовирусная и антикоагулянтная терапия должна быть ранней (до 5 сут от клинической манифестации), упреждающей, направленной на снижение вероятности развития пневмоний с дыхательной недостаточностью и тромбозов ветвей легочной артерии.

5. Противовоспалительная терапия повышает выживаемость пациентов с тяжелым течением новой коронавирусной инфекции и должна назначаться как можно раньше с превентивной целью при первых минимальных клинико-лабораторных признаках гипервоспалительной реакции.

**Ключевые слова:** COVID-19; ингибиторы ИЛ-6; клиническая патофизиология; патогенетическая терапия; SARS-CoV-2; электронная микроскопия; этиотропная терапия.

### Как цитировать:

Жданов К.В., Козлов К.В., Мальцев О.В., Миклуш П.И., Шарабханов В.В., Касьяненко К.В., Гордиенко В.В., Юркаев И.М. Борьба с инфекцией, вызванной SARS-CoV-2: опыт и перспективы // Известия Российской Военно-медицинской академии. 2022. Т. 41. № 3. С. 251–259. DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar109248>

DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar109248>

Research Article

## Fighting SARS-CoV-2 infection: experience and prospects

Konstantin V. Zhdanov, Konstantin V. Kozlov, Oleg V. Mal'tsev, Panteley I. Miklush,  
Valerian V. Sharabkhanov, Kristina V. Kasyanenko, Vera V. Gordienko, Igor' M. Yurkaev

Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russia

**BACKGROUND:** COVID-19 is an international emergency. The Military Medical Academy, including the Department and Clinic of Infectious Diseases (with a course in medical parasitology and tropical diseases) are actively involved in the fight against the COVID-19 pandemic, and are also studying the pathogenesis, diagnosis and treatment of this disease.

**AIM:** to systematize the work done at the Military Medical Academy in relation to the fight against a new coronavirus infection.

**MATERIALS AND METHODS:** This article provides a brief description of the studies conducted in relation to COVID-19.

**RESULTS:** The department's view of the infection caused by SARS-CoV-2 is presented, the main indicators of the work of the clinic of infectious diseases in the fight against COVID-19 are briefly reflected, and their own research in the field of this infectious disease is demonstrated.

**CONCLUSION:** Based on our scientific work, our experience in treating patients with a new coronavirus infection, the main conclusions and recommendations are formulated:

1. It is necessary to take into account the clinical feature of COVID-19 — a long initial period (up to 8 days), which creates the illusion of imaginary well-being and contributes to late hospitalization.

2. PCR is not an ideal diagnostic method, which creates the possibility of obtaining a false negative result. In this regard, clinical, epidemiological and radiological diagnostics are decisive.

3. The organization of early active detection of patients with all clinical forms of infection caused by SARS-CoV-2, and their timely hospitalization helps to reduce the risk of developing a severe course, complications and epidemiological danger of patients.

4. Complex antiviral and anticoagulant therapy should be early (up to 5 days from the clinical manifestation), proactive, aimed at reducing the likelihood of developing pneumonia with respiratory failure and thrombosis of the LA branches.

5. Anti-inflammatory therapy increases the survival of patients with severe COVID-19 and should be administered as early as possible with a preventive goal at the first minimal clinical and laboratory signs of a hyperinflammatory response.

**Keywords:** clinical pathophysiology; COVID-19; electron microscopy; etiotropic therapy; IL-6 inhibitors; pathogenetic therapy; SARS-CoV-2.

**To cite this article:**

Zhdanov KV, Kozlov KV, Mal'tsev OV, Miklush PI, Sharabkhanov VV, Kasyanenko KV, Gordienko VV, Yurkaev IM. Fighting SARS-CoV-2 infection: experience and prospects. *Russian Military Medical Academy Reports*. 2022;41(3):251–259. DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar109248>

Received: 08.07.2022

Accepted: 14.07.2022

Published: 30.09.2022

По определению Всемирной организации здравоохранения, чрезвычайной ситуацией в области общественного здравоохранения, имеющей международное значение, считается экстраординарное событие, которое представляет риск для здоровья населения в других странах из-за международного распространения болезни, а также способно потребовать скоординированных международных ответных мер. В соответствии с данным определением, новая коронавирусная инфекция (COVID-19) является чрезвычайной ситуацией международного масштаба.

По данным сайта стопкоронавирус.рф, заболеваемость COVID-19 в России по состоянию на середину апреля 2022 г. составляла 3,5 % (1 777 8928 случаев) от глобальной заболеваемости. Многие медицинские учреждения России, в том числе Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова (ВМедА), участвуют в оказании помощи больным с COVID-19 [1]. За 2021 г. в ВМедА было пролечено 56,1 % военнослужащих с этим диагнозом, 23,3 % пациентов по системе обязательного медицинского страхования, 20,5 % прочих льготных пациентов. По отчету главного инфекциониста МО РФ, распределение пациентов по формам заболевания выглядело так: 41,74 % составляла иннаппарантная инфекция; 36,7 % — острая респираторная инфекция верхних дыхательных путей; 21,56 % — вирусное поражение легких.

Распределение госпитализированных пациентов с COVID-19 по клиническим формам в зависимости от преобладающего варианта SARS-CoV-2 в 2020–2021 гг. Все пациенты вносились в соответствующий регистр [2] (табл. 1).

Рост количества вирусных поражений легких у госпитализированных пациентов связан с особенностями течения COVID-19, вызванной разными вариантами SARS-CoV-2, а также логичным совершенствованием амбулаторной помощи.

В клинике инфекционных болезней ВМедА за 2020 г. было пролечено 1609 пациентов с COVID-19, из них со средней тяжестью заболевания 80 %, с тяжелым его течением — 19 %; в 2021 г. — 2053, при этом со средней тяжестью — 62,3 %, с тяжелым течением — 17,7 %.

Показатели работы отделения реанимации и интенсивной терапии клиники инфекционных болезней ВМедА в 2020-м (количество пролеченных пациентов —  $n = 115$ ) и 2021 г. ( $n = 175$ ) в сравнении с данными Федерального дистанционного консультативного центра анестезиологии и реаниматологии Первого Московского государственного

медицинского университета (ПМГМУ) им. И.М. Сеченова ( $n = 1522$ ) были следующими: летальность составила 29,5 % в 2020-м (возраст 64,7 (23–91) лет, койко-день 17,5 (3–61) дней) и 30,8 % в 2021 г. (возраст 62,1 (39–87) лет, койко-день 12 (2–31) дней)) в клинике инфекционных болезней ВМедА, в ОРИТ ПМГМУ в 2020 г. летальность составила 65,4 % (медиана возраста 62 года, койко-день 16 (9–27) дней).

Летальность от инфекции, вызванной SARS-CoV-2, по состоянию на март 2022 г. оставалась высокой: глобально в мире — 1,7 %; в России — 2,9 %; в г. Санкт-Петербурге — 3,3 %; в ВМедА — 3,2 %; в Вооруженных силах РФ — 0,1 %. По результатам анализа, проведенного на кафедре инфекционных болезней ВМедА, в структуре коморбидности у умерших чаще всего выявлялись ишемическая болезнь сердца, хроническая сердечная недостаточность, ожирение, сахарный диабет 2-го типа и онкология. Диагноз COVID-19 подтвержден на вскрытии у 100 % умерших (являлся основным клиническим диагнозом у 62,5 %). Средний возраст умерших составлял 65 (42–78) лет, 50 % — старше 73 лет. 62,5 % пациентов были госпитализированы на 10–15-е сут, при этом среднетяжелое течение на момент госпитализации отмечалось у 62,5 % пациентов, средний койко-день составил 17,2 дня.

Учитывая глобальное распространение COVID-19 в 2020–2021 гг., специалисты ВМедА, в т. ч. более 20 специалистов кафедры и клиники инфекционных болезней (с курсом медицинской паразитологии и тропических заболеваний), для оказания методической и практической помощи учреждениям Минздрава РФ были направлены в различные регионы России (Московская, Тульская, Псковская, Курганская, Иркутская области, республики Карелия, Северная Осетия, Тыва, г. Хабаровск), ближнее и дальнее зарубежье (Италия, Сербия, Казахстан) [4, 5].

Для полноценного и эффективного оказания медицинской помощи при COVID-19 необходимо знать клиническую патофизиологию этого заболевания. Как у всех острых инфекционных заболеваний, у него отмечается характерная трехстадийная цикличность (начальный период, разгар и исходы).

Стадия I (начальный период, или ранняя инфекция, с начала заболевания по 6–8-е сут). У большинства пациентов клинически проявляется неспецифическими симптомами, такими как недомогание, лихорадка и сухой

**Таблица 1.** Динамика распределения клинических форм COVID-19 в зависимости от варианта возбудителя SARS-CoV-2 в 2020–2021 гг., %

Форма заболевания	α-вариант		β-вариант	
	03–07.2020	10.2020–02.2021	04–08.2021	09–12.2021
Вирусное поражение легких	24,2	64,5	61,0	84,5
ОРЗ	48,1	35,5	39,0	15,5
Инаппарантная инфекция	27,7	0	0	0

кашель. В течение этого периода SARS-CoV-2 активно реплицируется, в первую очередь в верхних дыхательных путях. Подобно SARS-CoV (связанный со вспышкой SARS в 2002–2003 гг.), SARS-CoV-2 связывается с рецепторами ангиотензинпревращающего фермента 2-го типа. Эти рецепторы в большом количестве присутствуют в эпителии легких и тонкой кишки человека, эндотелии сосудов. В результате воздушно-капельного пути передачи и сродства к легочным рецепторам ангиотензинпревращающего фермента 2-го типа инфекционный процесс обычно проявляется легкими респираторными и системными симптомами. Лечение на этой стадии в первую очередь предполагает использование противовирусных препаратов и симптоматической терапии.

Стадия II (типичный период разгара, легочная инфекция, с 6–8-х сут заболевания по 20–25-е сут). Данная стадия характеризуется вирусной репликацией и легочным воспалением. На этом этапе у пациентов развивается вирусное поражение легких с кашлем, лихорадкой и, в некоторых случаях, гипоксией. При рентгенографии или компьютерной томографии грудной клетки выявляют двусторонние инфильтраты или затемнения по типу «матового стекла». В анализах крови определяют лимфопению, повышение маркеров системного воспаления. Именно на этом этапе большинству пациентов с COVID-19 требуется госпитализация для тщательного наблюдения и лечения. Лечение состоит из поддерживающих мер и доступных противовирусных препаратов. II стадию заболевания следует подразделять на стадию IIA (без гипоксии, с 6–8-х по 12–15-е сут болезни) и стадию IIB (с гипоксией, цитокиновым штормом и ОРДС, с 12–15-х по 20–25-е сут заболевания). На ранней стадии (IIA) в некоторых случаях возможно обойтись без применения глюкокортикостероидов (ГКС). Однако если возникает гипоксия (IIB), пациенты нуждаются в респираторной поддержке и применении противовоспалительной терапии (ГКС, упреждающая таргетная антицитокиновая терапия).

III стадия — при пессимистическом сценарии патогенеза — системное гипервоспаление (с 20–25-х сут болезни). Стадия проявляется синдромом внелегочного системного патологического гипервоспаления. На этой стадии маркеры системного воспаления выражено повышены. COVID-19 приводит к иммунодефициту: снижению количества хелперных, супрессорных и регуляторных Т-клеток. Исследования показали, что у пациентов с тяжелым течением заболевания значительно повышены воспалительные цитокины и биомаркеры, такие как ИЛ-2, ИЛ-6, ИЛ-7, гранулоцитарный колониестимулирующий фактор, макрофагальный воспалительный белок 1- $\alpha$ , фактор некроза опухоли- $\alpha$ , С-реактивный белок (СРБ), ферритин и D-димер. На этой стадии развиваются дыхательная недостаточность, другие системные поражения органов, часто — сепсис. Терапия на III стадии ограничивается иммуномодулирующими средствами для уменьшения системного воспаления до того, как оно приведет

к полиорганной дисфункции. В этой фазе активно применяют ГКС, а антицитокиновая терапия уже не показана. В целом, прогноз при развитии этой стадии неопределенный или неблагоприятный [6–8].

Сотрудниками кафедры инфекционных болезней ВМедА исследованы тромботические осложнения COVID-19. Этот вопрос обсуждался учеными академии в ходе МБТФ «Армия-2021» как проблемный [9]. Выявлено, что наиболее высокий риск тромботических осложнений наблюдался у пациентов с ожирением (риск возрастал в 18 раз). Наличие острого нарушения мозгового кровообращения в анамнезе, а также возраст пациентов не оказывали статистически значимого влияния на частоту развития тромботических осложнений.

В клинике инфекционных болезней ВМедА выявлена взаимосвязь некоторых симптомов заболевания с тяжестью течения COVID-19 ( $\alpha$  и  $\delta$  варианты): аносмия чаще определялась у пациентов с легким течением ( $p = 0,09$ ).

При COVID-19 наблюдается типичная лабораторная картина: лейкопения (33,7 %); лимфопения (82,1 %); тромбоцитопения (36,2 %); повышение ЛДГ более 250 ед./л (41,5 %); повышение ферритина более 250 ед./л (86 %); высокие концентрации D-димера (появляются даже у пациентов с ОРВИ).

СРБ, прокальцитонин при коронавирусной пневмонии изначально обычно находятся в пределах референсных значений или незначительно повышены. В период разгара заболевания, как правило, отмечается повышение СРБ при сохранении нормальных значений прокальцитонина. Повышение СРБ и прокальцитонина в динамике свидетельствует о присоединении бактериальной инфекции и коррелирует с тяжестью течения, распространенностью воспалительной инфильтрации и прогнозом при бактериальных осложнениях.

Методикой выбора специфической диагностики является полимеразная цепная реакция (ПЦР) в режиме реального времени (амплификация), чувствительность 76–92 %, специфичность — 100 %. Среда выбора — отделяемое со слизистой носо- и ротоглотки. При этом один и более отрицательный результат не исключает COVID-19. Серологические методы диагностики носят вспомогательные функции [10, 11].

В Минобороны России с марта 2020 г. проводится превентивное сплошное тестирование военнослужащих и гражданского персонала методом ПЦР (до 11,5 тыс. тестов) [12–14].

Активно исследуются дополнительные методы диагностики. Так, в ВМедА изучены возможности электронной микроскопии при исследовании биоптатов слизистой оболочки носоглотки с целью выявления характерных изменений жизненного цикла вируса SARS-CoV-2 в зависимости от фазы инфекционного процесса и клинической формы COVID-19. Результаты электронной микроскопии ткани носоглотки у пациентов с различными клиническими формами инфекции, вызванной SARS-CoV-2: при инаппарантной

форме в клетках вирусные частицы выявлены не были; при ОРВИ вирус определялся в начальном периоде, периоде разгара и реконвалесценции; в случае вирусного поражения легких — только в начальном периоде, однако именно при этой форме заболевания визуализировалась наибольшая концентрация вирусных частиц SARS-CoV-2 в везикулах и клетках в целом.

Вероятно, для развития вирусного поражения легких вирус должен накопиться в высоких концентрациях в везикулах. После этого при слиянии гладких везикул с плазматической мембраной происходит одномоментное высвобождение из клетки значительно большего количества вирионов (в сравнении с ОРВИ), что способствует более тяжелому патогенетическому процессу и высокой вероятности гематогенной диссеминации вируса [15].

При лечении COVID-19 применяют важный принцип: строгое соблюдение стандарта лечения с индивидуальным подходом к каждому пациенту. Стратегии терапии пациентов с инфекцией, вызванной SARS-CoV-2, основаны на клинических наблюдениях и гипотетической пользе для больного. Все они требуют оценки с позиций надлежащей клинической практики.

Комплексно и по показаниям применяют этиотропную и патогенетическую терапию. В России используют следующие препараты для этиотропного лечения: «Молнупиравир», «Фавипиравир», «Ремдесивир», «Умифеновир», «Интерферон-альфа 2В», «Антиковидная плазма», «Иммуноглобулин человека против COVID-19», «Регданимаб», «Сотровимаб», «Бамланивимаб + Этесевимаб», «Касиривимаб + Имдевивимаб», «Нирматрелвир + Ритонавир», «Риамиловир».

В качестве противовоспалительной терапии применяются: ГКС, ИЛ-1 ингибиторы («Анакинра»); ИЛ-6 ингибиторы («Тоцилизумаб», «Олокизумаб», «Левелимаб»); иммуноглобулины («Пентоглобин»); JAK-ингибиторы («Барicitиниб», «Руксолитиниб»). Большинство из описанных выше препаратов применяют в военно-медицинских организациях Министерства обороны РФ при COVID-19.

На кафедре инфекционных болезней ВМедА исследована клиническая эффективность и безопасность применения «Риамиловира» при лечении пациентов с инфекцией, вызванной SARS-CoV-2. Препарат дозировался в режиме «off-label» по схеме 250 мг 5 раз в сут. Исследование показало, что раннее начало противовирусной терапии «Риамиловиром» (до 72 ч от момента появления клинических симптомов заболевания) по сравнению с применением комбинации «Умифеновира» с «Рибавирином» в дополнение к стандартной терапии пациентов молодого возраста с COVID-19 ассоциировано со статистически значимым клиническим улучшением и ускорением сроков элиминации вируса со слизистой оболочки носо-, ротоглотки по данным ПЦР [16].

Так же проводилась оценка клинической эффективности и безопасности ингаляционного простациклина (илопрост) у пациентов с COVID-19. Было установлено

статистически значимое снижение длительности лихорадки, выраженности и длительности синдрома общей инфекционной интоксикации, продолжительности кашля в исследуемой группе, а также достоверное увеличение некоторых показателей клинического анализа крови (тромбоциты, лимфоциты). В исследовании показана терапевтическая эффективность и хороший профиль безопасности ингаляционного простациклина у пациентов с COVID-19 средней степени тяжести [17].

На кафедре инфекционных болезней исследована противовоспалительная терапия при COVID-19. В анализ были включены 550 пациентов с этим заболеванием (75 % мужчины, средний возраст 51 (25–86) год). По степени тяжести пациенты распределились следующим образом: тяжелое течение — 99 (18 %), среднетяжелое — 451 (82 %), из них моноклональные антитела (МКА) к ИЛ-6 или его рецепторам применялись у 59 пациентов (10 %) (левелимаб у 12 пациентов, олокизумаб — 32, тоцилизумаб — 15). Определено, что противовоспалительная терапия достоверно улучшает исход заболевания при раннем начале (до 5 сут с момента госпитализации) в условиях инфекционного отделения, когда пациент соответствует критериям среднетяжелого течения заболевания. Летальные исходы были достоверно ассоциированы с поздним началом терапии ГКС совместно с МКА.

При анализе безопасности таргетной антицитокиновой терапии выявлено, что у 40 % пациентов с COVID-19 отмечалось снижение насыщения крови кислородом через 12–72 ч после применения МКА. Данный феномен у ряда пациентов, вероятно, связан с быстрым купированием отека интерстиция в результате применения ингибиторов ИЛ-6 или его рецепторов, и, соответственно, снижению компенсаторных механизмов, направленных на улучшение вентиляционно-перфузионного соотношения в уже поврежденных сосудах легких и альвеолах. Клинически этот феномен приводит к временному снижению оксигенации артериальной крови и связан с поздним применением МКА (позднее 2-го дня нахождения в стационаре), наличием гипертонической болезни, ишемической болезни сердца, ожирения, повышенного содержания глюкозы в венозной крови, моноцитоза, снижения альбумина.

Сотрудниками кафедры исследована эффективность иммунной плазмы (ИП) реконвалесцентоу при лечении COVID-19. Важным критерием эффективности лечения является подавление репликации SARS-CoV-2. На фоне проводимой базисной терапии у пациентов из группы контроля отрицательные результаты ПЦР на рибонуклеиновую кислоту (РНК) SARS-CoV-2 были получены на  $17,38 \pm 3,25$  сут от начала заболевания. В то же время у пациентов после трансфузии первой дозы ИП РНК SARS-CoV-2 в отделяемом со слизистой рото-, носоглотки не определялась на  $6,73 \pm 1,01$  сут ( $p < 0,05$ ). Динамика изменений  $SpO_2$  статистически значимо не различалась в зависимости от проводимой терапии. Так, у реципиентов ИП стабильная нормализация данного показателя происходила

**Таблица 2.** Характеристики вакцинированных и невакцинированных пациентов с COVID-19

Показатель	Группа № 1 (вакцинированные), $n = 105$	Группа № 2 (невакцинированные), $n = 105$
Возраст, $M \pm SD (SE)$	$32,64 \pm 17,50 (1,7)$	$35,21 \pm 17,22 (1,8)$
Мужской пол, случаи (%)	36 (73,5)	38 (77,6)
Койко-дни, $M \pm SD (SE)$	$11,27 \pm 4,77 (0,46)$	$15 \pm 6,05 (0,44)$

Примечание.  $M$  — среднее;  $SD$  — стандартное отклонение;  $SE$  — стандартная ошибка.

в среднем на  $7,93 \pm 0,61$ -е сут, а в группе контроля — на  $8,32 \pm 0,76$ -е ( $p > 0,05$ ). Сроки перевода из отделения реанимации и интенсивной терапии в палату у обеих групп статистически значимо не различались [18, 19].

Также на кафедре была проведена сравнительная характеристика инфекции, вызванной SARS-CoV-2, у лиц, вакцинированных и невакцинированных от COVID-19 (табл. 2).

69 % из группы вакцинированных были привиты двумя компонентами Гам-КОВИД-Вак ( $n = 72$ ). В результате исследования выявлено, что вакцинация снижает длительность госпитализации. Также выявлено, что течение COVID-19 у вакцинированных пациентов достоверно легче (у 91,4 % невакцинированных пациентов отмечалось среднетяжелое и тяжелое течение заболевания против 41,9 % вакцинированных).

У вакцинированных пациентов достоверно реже диагностировалась пневмония ( $p < 0,001$ ), а результаты компьютерной томографии легких чаще соответствовали легкой степени поражения (КТ-1) ( $p < 0,05$ ), нежели у невакцинированных. Исследования этого вопроса сотрудниками академии ранее опубликованы и доступны в более подробном виде [20, 21].

На основании исследований (в том числе проведенных сотрудниками нашей кафедры) и имеющегося опыта работы с пациентами с COVID-19 были сформулированы следующие основные выводы и рекомендации:

1. Необходимо учитывать клиническую особенность этого заболевания — длительный начальный период (до 8 сут), что создает иллюзию мнимого благополучия и способствует поздней госпитализации.

2. ПЦР не является идеальным методом диагностики, что создает вероятность получения ложноотрицательного результата. В этой связи клинико-

эпидемиологическая и рентгенологическая диагностика является определяющей.

3. Организация раннего активного выявления больных всеми клиническими формами инфекции, вызванной SARS-CoV-2, и своевременная их госпитализация способствуют уменьшению риска развития тяжелого течения, осложнений и эпидемиологической опасности больных.

4. Комплексная противовирусная и антикоагулянтная терапия должна быть ранней (до 5 сут от клинической манифестации), упреждающей, направленной на снижение вероятности развития пневмоний с дыхательной недостаточностью и тромбозов ветвей ЛА.

5. Противовоспалительная терапия (ГКС, моноклональные ингибиторы ИЛ-6 и его рецепторов, ингаляции илопроста) повышает выживаемость пациентов с тяжелым течением COVID-19 и должна назначаться как можно раньше с превентивной целью при первых минимальных клинико-лабораторных признаках гипервоспалительной реакции.

## ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Источник финансирования.** Финансирование данной работы не проводилось.

**Конфликт интересов.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

**Этическая экспертиза.** Проведение исследования одобрено локальным этическим комитетом ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» МО РФ (протокол № 252 от 20.07.2021 г.).

**Вклад авторов.** Все авторы внесли существенный вклад в проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Ивченко Е.В., Котив Б.Н., Овчинников Д.В., Буценко С.А. Результаты работы научно-исследовательского института проблем новой коронавирусной инфекции Военно-медицинской академии за 2020–2021 гг. // Вестник Российской Военно-медицинской академии. 2021. Т. 23, № 4. С. 93–104. DOI: 10.17816/brmma83094
- Загородников Г.Г., Улюкин И.М., Орлова Е.С., и др. Обоснование задач регистра военнослужащих, инфицированных SARS-CoV-2 // Вестник Российской Военно-медицинской академии. 2020. Т. 22, № 3. С. 153–158. DOI: 10.17816/brmma50552
- Глыбочко П.В., Фомин В.В., Моисеев С.В., и др. Исходы у больных с тяжелым течением COVID-19, госпитализированных для респираторной поддержки в отделения реанимации и интенсивной терапии // Клиническая фармакология и терапия. 2020. Т. 29, № 3. С. 25–36. DOI: 10.32756/0869-5490-2020-3-25-36
- Аминев Р.М., Свистунов С.А., Шипицын К.С., и др. Опыт работы медицинских групп по оказанию помощи Республике Сербия в борьбе с новой коронавирусной инфекцией // Военно-медицинский журнал. 2021. Т. 342, № 6. С. 4–11.

5. Свистунов С.А., Шипицын К.С., Колесников В.В. Международный опыт организации оказания медицинской помощи населению Италии и Сербии военно-медицинскими специалистами в период пандемии COVID-19 // Известия Российской Военно-медицинской академии. 2022. Т. 41, № 1. С. 93–98. DOI: 10.17816/rmmar84023
6. Siddiqi H.K., Mehra M.R. COVID-19 illness in native and immunosuppressed states: A clinical-therapeutic staging proposal // *J. Heart Lung Transplant.* 2020. Vol. 39, No. 5. P. 405–407. DOI: 10.1016/j.healun.2020.03.012
7. Миннуллин Т.И., Степанов А.В., Чепур С.В., и др. Иммунологические аспекты поражения коронавирусом SARS-CoV-2 // Вестник Российской Военно-медицинской академии. 2021. Т. 23, № 2. С. 187–198. DOI: 10.17816/brmma72051
8. Фисун А.Я., Лобзин Ю.В., Черкашин Д.В., и др. Механизмы поражения сердечно-сосудистой системы при COVID-19 // Вестник Российской академии медицинских наук. 2021. Т. 76, № 3. С. 287–297. DOI: 10.15690/vramn1474
9. Черкашин Д.В. «Скованные одной цепью, связанные одной целью»: что является первичным в развитии тромботических осложнений при COVID-19 — механизмы воспаления или повреждение эндотелия? // Известия Российской Военно-медицинской академии. 2021. Т. 40, № 3. С. 45–49. DOI: 10.17816/rmmar76904
10. Sethuraman N., Jeremiah S.S., Ryo A. Interpreting Diagnostic Tests for SARS-CoV-2 // *JAMA.* 2020. Vol. 323, No. 22. P. 2249–2251. DOI: 10.1001/jama.2020.8259
11. Жданов К.В., Козлов К.В., Буланьков Ю.И., и др. Оптимизация диагностики инфекции, вызванной SARS-CoV-2, с использованием полимеразной цепной реакции в крупном многопрофильном стационаре // Вестник Российской Военно-медицинской академии. 2020. Т. 22, № 2. С. 7–10. DOI: 10.17816/brmma50036
12. Крюков Е.В., Тришкин Д.В., Иванов А.М., и др. Эпидемиологическое исследование коллективного иммунитета против новой коронавирусной инфекции среди разных групп военнослужащих // Вестник Российской академии медицинских наук. 2021. Т. 76, № 6. С. 661–668. DOI: 10.15690/vramn1583
13. Азаров И.И., Овчинников Д.В., Кузин А.А., и др. Оценка поствакцинального коллективного иммунитета против новой коронавирусной инфекции (COVID-19) среди военнослужащих Вооруженных сил Российской Федерации // Вестник Российской Военно-медицинской академии. 2022. Т. 24, № 2. С. 267–276. DOI: 10.17816/brmma106245
14. Крюков Е.В., Тришкин Д.В., Салухов В.В., Ивченко Е.В. Опыт военной медицины в борьбе с новой коронавирусной инфекцией // Вестник Российской академии наук. 2022. Т. 92, № 7. С. 87–94. DOI: 10.31857/S086958732207009X
15. Крюков Е.В., Жданов К.В., Козлов К.В., и др. Электронно-микроскопические изменения слизистой оболочки носоглотки у пациентов с COVID-19 в зависимости от клинической формы и периода заболевания // Журнал инфектологии. 2021. Т. 13, № 2. С. 5–13. DOI: 10.22625/2072-6732-2021-13-2-5-13
16. Касьяненко К.В., Козлов К.В., Мальцев О.В., и др. Оценка эффективности Риамилвира в комплексной терапии больных COVID-19 // Терапевтический архив. 2021. Т. 93, № 3. С. 290–294. DOI: 10.26442/00403660.2021.03.200719
17. Жданов К.В., Козлов К.В., Касьяненко К.В., и др. Клиническая эффективность и безопасность применения ингаляционного про-стациклина у больных с инфекцией, вызванной SARS-CoV-2 (проспективное сравнительное исследование) // Журнал инфектологии. 2020. Т. 12, № 3. С. 34–41. DOI: 10.22625/2072-6732-2020-12-3-34-41
18. Лавренчук Д.В., Жданов К.В., Козлов К.В., и др. Клиническая эффективность и безопасность применения иммунной плазмы реконвалесцентов для лечения COVID-19 // Журнал инфектологии. 2022. Т. 14, № 1. С. 53–59. DOI: 10.22625/2072-6732-2022-14-1-53-59
19. Тришкин Д.В., Крюков Е.В., Чернецов В.А., Чернов С.А. Использование антиковидной плазмы от здоровых привитых людей в лечении пациентов с тяжелой коронавирусной инфекцией // Военно-медицинский журнал. 2021. Т. 342, № 2. С. 66–68.
20. Крюков Е.В., Тришкин Д.В., Салухов В.В., и др. Особенности формирования и продолжительность сохранения нейтрализующих антител к S-белку SARS-CoV-2 у лиц, перенесших новую коронавирусную инфекцию (COVID-19) легкого или бессимптомного течения // Вестник Российской академии медицинских наук. 2021. Т. 76, № 4. С. 361–367. DOI: 10.15690/vramn1582
21. Крюков Е.В., Салухов В.В., Котив Б.Н., и др. Факторы, влияющие на содержание IgG-антител к S-белку SARS-CoV-2 в крови у реконвалесцентов после новой коронавирусной инфекции (COVID-19) // Медицинский Совет. 2022. № 4. С. 51–65. DOI: 10.21518/2079-701X-2022-16-4-51-65

## REFERENCES

1. Ivchenko EV, Kotiv BN, Ovchinnikov DV, Bucenko SA. Results of the work of the Military medical academy research institute of novel coronavirus infection problems through 2020–2021. *Bulletin of the Russian Military Medical Academy.* 2021;23(4):93–104. (In Russ.) DOI: 10.17816/brmma83094
2. Zagorodnikov GG, Uliukin IM, Orlova ES, et al. Justification of the tasks of the register of military personnel, affected by SARS-CoV-2. *Bulletin of the Russian Military Medical Academy.* 2020;22(3):153–158. (In Russ.) DOI: 10.17816/brmma50552
3. Glybochko PV, Fomin VV, Moiseev SV, et al. Clinical outcomes of patients with COVID-19 admitted for respiratory support to the intensive care units in Russia. *Clinical pharmacology and therapy.* 2020;29(3):25–36. (In Russ.) DOI: 10.32756/0869-5490-2020-3-25-36
4. Aminev RM, Svistunov SA, Shipitsyn KS, et al. Experience in the work of medical teams to assist the republic of Serbia in the fight against the new coronavirus infection. *Military Medical Journal.* 2021;342(6):4–11. (In Russ.)
5. Svistunov SA, Shipitsyn KS, Kolesnikov VV. International experience in organizing medical care for the population of Italy and Serbia by military medical specialists during the COVID-19 pandemic. *Russian Military Medical Academy Reports.* 2022;41(1):93–98. (In Russ.) DOI: 10.17816/rmmar84023
6. Siddiqi HK, Mehra MR. COVID-19 illness in native and immunosuppressed states: A clinical-therapeutic staging proposal. *J Heart Lung Transplant.* 2020;39(5):405–407. DOI: 10.1016/j.healun.2020.03.012
7. Minnullin TI, Stepanov AV, Chepur SV, et al. Immunological aspects of SARS-CoV-2 coronavirus damage. *Bulletin of the Russian Military Medical Academy.* 2021;23(2):187–198. (In Russ.) DOI: 10.17816/brmma72051
8. Fisun AY, Lobzin YuV, Cherkashin DV, et al. Mechanisms of Damage to the Cardiovascular System in COVID-19. *Annals of the Russian academy of medical sciences.* 2021;76(3):287–297. (In Russ.) DOI: 10.15690/vramn1474

9. Cherkashin DV. "Bonded by one chain, related to one purpose": what is primary in the development of thrombotic complications in COVID-19 — mechanisms of inflammation or endothelium damage? *Russian Military Medical Academy Reports*. 2021;40(3):45–49. (In Russ.) DOI: 10.17816/rmmar76904
10. Sethuraman N, Jeremiah SS, Ryo A. Interpreting Diagnostic Tests for SARS-CoV-2. *JAMA*. 2020;323(22):2249–2251. DOI: 10.1001/jama.2020.8259
11. Zhdanov KV, Kozlov KV, Bulankov Yul, et al. Optimization of diagnosis of SARS-CoV-2 infection using polymerase chain reaction in a large multi-specialty hospital. *Bulletin of the Russian Military Medical Academy*. 2020;22(2):7–10. (In Russ.) DOI: 10.17816/brmma50036
12. Kryukov EV, Trishkin DV, Ivanov AM, et al. Comparative Cohort Epidemiological Study of Collective Immunity against New Coronavirus Infection among Different Groups of Military Personnel. *Annals of the Russian academy of medical sciences*. 2021;76(6):661–668. (In Russ.) DOI: 10.15690/vramn1583
13. Azarov II, Ovchinnikov DV, Kuzin AA, et al. Assessment of post-vaccination collective immunity against new coronavirus infection (COVID-19) among servicemen of the Armed Forces of the Russian Federation. *Bulletin of the Russian Military Medical Academy*. 2022;24(2):267–276. (In Russ.) DOI: 10.17816/brmma106245
14. Kryukov EV, Trishkin DV, Salukhov VV, Ivchenko EV. Experience of military medicine in the fight against new coronavirus infection. *Herald of the Russian Academy of Sciences*. 2022;92(7):87–94. (In Russ.) DOI: 10.31857/S086958732207009X
15. Kryukov EV, Zhdanov KV, Kozlov KV, et al. Electron microscopic changes in the nasal membrane of patients with COVID-19 depending

- on the clinical form and the period of the disease. *Journal Infectology*. 2021;13(2):5–13. (In Russ.) DOI: 10.22625/2072-6732-2021-13-2-5-13
16. Kasyanenko KV, Kozlov KV, Mal'tsev OV, et al. Evaluation of the effectiveness of Riamilovir in the complex therapy of patients with COVID-19. *Terapevticheskiy arkhiv*. 2021;93(3):290–294. (In Russ.) DOI: 10.26442/00403660.2021.03.200719
17. Zhdanov KV, Kozlov KV, Kasyanenko KV, et al. Clinical efficacy and safety of nebulized prostacyclin in patients with SARS-CoV-2 (prospective comparative study). *Journal Infectology*. 2020;12(3):34–41. (In Russ.) DOI: 10.22625/2072-6732-2020-12-3-34-41
18. Lavrenchuk DV, Zhdanov KV, Kozlov KV, et al. Clinical efficacy and safety of convalescent plasma therapy for patients with SARS-CoV-2 infection. *Journal Infectology*. 2022;14(1):53–59. (In Russ.) DOI: 10.22625/2072-6732-2022-14-1-53-59
19. Tryshkin DV, Kryukov EV, Chernetsov VA, Chernov SA. Use of anticospecial plasma from healthy vaccinated people in the treatment of patients with severe coronavirus infection. *Military Medical Journal*. 2021;342(2): 66–68. (In Russ.)
20. Kryukov EV, Trishkin DV, Salukhov VV, et al. A Prospective Multicenter Randomized Study State of Humoral Immunity after a New Coronavirus Infection (COVID-19) of a Mild or Asymptomatic Course. *Annals of the Russian academy of medical sciences*. 2021;76(4):361–367. (In Russ.) DOI: 10.15690/vramn1582
21. Kryukov EV, Salukhov VV, Kotiv BN, et al. Factors affecting the content of Ig G-antibodies to S-protein SARS-CoV-2 in the blood of convalescents after new coronaviral infection (COVID-19). *Medical Council*. 2022;(4):51–65. (In Russ.) DOI: 10.21518/2079-701X-2022-16-4-51-65

## ОБ АВТОРАХ

**Константин Валерьевич Жданов**, докт. мед. наук, профессор, начальник кафедры инфекционных болезней (с курсом медицинской паразитологии и тропических заболеваний); Scopus Author ID: 6602691874; eLibrary SPIN: 7895-2075; Author ID: 552852; e-mail: zhdanovkv.vma@gmail.com

\***Константин Вадимович Козлов**, докт. мед. наук, профессор кафедры инфекционных болезней (с курсом медицинской паразитологии и тропических заболеваний); адрес: Россия, 194044, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4398-7525>; Scopus Author ID: 56924908500; eLibrary SPIN: 7927-9076; Researcher ID: H-9944-2013; e-mail: kosttiak@mail.ru

**Олег Вениаминович Мальцев**, канд. мед. наук, заместитель начальника кафедры инфекционных болезней (с курсом медицинской паразитологии и тропических заболеваний); ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6286-9946>; eLibrary SPIN: 3570-2580; Author ID: 872412; e-mail: olegdzein@mail.ru

**Пантелей Игоревич Миклуш**, старший ординатор отделения клиники кафедры инфекционных болезней (с курсом медицинской паразитологии и тропических заболеваний); ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5668-462X>; eLibrary SPIN: 1599-4487; Author ID: 1123238; e-mail: www.pantik.ru@mail.ru

## AUTHORS' INFO

**Konstantin V. Zhdanov**, M.D., D.Sc. (Medicine), Professor, Chief of Infectious Diseases (with a course in Medical Parasitology and Tropical Diseases) Department; Scopus Author ID: 6602691874; eLibrary SPIN: 7895-2075; Author ID: 552852; e-mail: zhdanovkv.vma@gmail.com

\***Konstantin V. Kozlov**, M.D., D.Sc. (Medicine), Professor of Infectious Diseases (with a course in Medical Parasitology and Tropical Diseases) Department; address: 6, Akademika Lebedeva str., Saint Peterburg, 194044, Russia; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4398-7525>; Scopus Author ID: 56924908500; eLibrary SPIN: 7927-9076; Author ID: 695979; Researcher ID: H-9944-2013; e-mail: kosttiak@mail.ru

**Oleg V. Mal'tsev**, M.D., Ph.D. (Medicine), Deputy Chief of Infectious Diseases (with a course in Medical Parasitology and Tropical Diseases) Department; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6286-9946>; eLibrary SPIN: 3570-2580; Author ID: 872412; e-mail: olegdzein@mail.ru

**Panteley I. Miklush**, senior resident of the clinic of Infectious Diseases (with a course in Medical Parasitology and Tropical Diseases) Department; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5668-462X>; eLibrary SPIN: 1599-4487; Author ID: 1123238; e-mail: www.pantik.ru@mail.ru

\* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author



## ОБ АВТОРАХ

**Валериан Валерьевич Шарабханов**, канд. мед. наук, старший ординатор отделения клиники кафедры инфекционных болезней (с курсом медицинской паразитологии и тропических заболеваний);

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0526-6006>;

Scopus Author ID: 57217384924; eLibrary SPIN: 7631-4918;

Author ID: 1046474; Researcher ID: AAB-7127-2022;

e-mail: haes87@mail.ru

**Кристина Валерьевна Касьяненко**, преподаватель кафедры инфекционных болезней (с курсом медицинской паразитологии и тропических заболеваний);

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9294-7346>;

eLibrary SPIN: 4286-2057; Author ID: 904053;

e-mail: dr.snegur@gmail.com

**Вера Васильевна Гордиенко**, преподаватель кафедры инфекционных болезней (с курсом медицинской паразитологии и тропических заболеваний);

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2078-2196>;

eLibrary SPIN: 8066-7721; Author ID: 909069;

e-mail: ivanovavmeda@gmail.com

**Игорь Михайлович Юркаев**, канд. мед. наук, доцент кафедры инфекционных болезней (с курсом медицинской паразитологии и тропических заболеваний);

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3858-5660>;

eLibrary SPIN: 4664-1850; Author ID: 487516;

e-mail: igor.yurkaev@yandex.ru

## AUTHORS' INFO

**Valerian V. Sharabkhanov**, M.D., Ph.D. (Medicine), senior resident of the clinic of Infectious Diseases (with a course in Medical Parasitology and Tropical Diseases) Department; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0526-6006>;

Scopus Author ID: 57217384924; eLibrary SPIN: 7631-4918;

Author ID: 1046474; Researcher ID: AAB-7127-2022;

e-mail: haes87@mail.ru

**Kristina V. Kasyanenko**, lecturer at the Infectious Diseases (with a course in Medical Parasitology and Tropical Diseases) Department; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9294-7346>;

eLibrary SPIN: 4286-2057; Author ID: 904053;

e-mail: dr.snegur@gmail.com

**Vera V. Gordienko**, lecturer at the Infectious Diseases (with a course in Medical Parasitology and Tropical Diseases) Department; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2078-2196>;

eLibrary SPIN: 8066-7721; Author ID: 909069;

e-mail: ivanovavmeda@gmail.com

**Igor' M. Yurkaev**, M.D., Ph.D. (Medicine), Associate Professor of Infectious Diseases (with a course in Medical Parasitology and Tropical Diseases) Department; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3858-5660>;

eLibrary SPIN: 4664-1850; Author ID: 487516;

e-mail: igor.yurkaev@yandex.ru