

# Актуальные вопросы диагностики, обследования и лечения больных с COVID-19-ассоциированной пневмонией в различных странах и континентах

В.В. Салухов, М.А. Харитонов, Е.В. Крюков, Т.В. Степанова, А.В. Николаев, Ю.В. Рудаков, А.Б. Богомолов, А.А. Чугунов✉,  
e-mail: alexandrchugun@yandex.ru

Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова; 194044, Россия, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6

## Резюме

Отсутствие эффективных этиотропных методов лечения и профилактики новой коронавирусной инфекции (COVID-19), ставшей причиной пандемии в 2020 г., определяет актуальность обзора исследований препаратов этиотропной и патогенетической терапии. У большинства пациентов диагностируется пневмония, особенно тяжело протекает заболевание у лиц с сопутствующими хроническими заболеваниями, т.к. COVID-19 приводит к их декомпенсации, что может закончиться летальным исходом. Для оценки факторов риска смертности учеными разрабатываются программы, чтобы своевременно перевести пациента на соответствующее лечение. В настоящей статье проанализирована клиническая эффективность применения различных средств этиотропного и патогенетического лечения новой коронавирусной инфекции на основе данных международных исследований. Этиотропные препараты, использовавшиеся в начале пандемии, не показали своей эффективности в отношении уменьшения сроков лечения, развития летального исхода, а также предупреждения перехода на использование механической вентиляции легких. Описаны исследования вакцин от новой коронавирусной инфекции, разработанные в Российской Федерации, США, Германии и Великобритании, которые показали наибольшую эффективность (более 90%) в предотвращении COVID-19. Всемирная организация здравоохранения инициировала международное клиническое исследование SOLIDARITY, согласно результатам которого все препараты, участвовавшие в испытаниях, незначительно влияют или вообще не влияют на общую смертность, наступление потребности в вентиляции легких и на сроки пребывания в больнице госпитализированных пациентов. На данный момент эффективность в отношении тяжелой и критической формы COVID-19 доказали только системные глюкокортикостероиды. Таким образом, эффективных этиотропных препаратов для лечения COVID-19 не разработано, однако ведутся активные поиски данных средств и разработка вакцин для профилактики заболеваемости коронавирусной инфекцией.

**Ключевые слова:** SARS-COV-2, COVID-19, пневмония, вакцинопрофилактика, этиотропная терапия, клинические исследования, противовирусные средства, глюкокортикостероиды

**Для цитирования:** Салухов В.В., Харитонов М.А., Крюков Е.В., Степанова Т.В., Николаев А.В., Рудаков Ю.В., Богомолов А.Б., Чугунов А.А. Актуальные вопросы диагностики, обследования и лечения больных с COVID-19-ассоциированной пневмонией в различных странах и континентах. *Медицинский совет.* 2020;(21):96–102. doi: 10.21518/2079-701X-2020-21-96-102.

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

# Topical issues of diagnostics, examination and treatment of patients with COVID-19-associated pneumonia in different countries and continents

Vladimir V. Salukhov, Mikhail A. Kharitonov, Evgeniy V. Kryukov, Tatyana V. Stepanova, Andrey V. Nikolaev, Yuri V. Rudakov, Alexey B. Bogomolov, Alexander A. Chugunov✉, e-mail: alexandrchugun@yandex.ru

Kirov Military Medical Academy; 6, Akademik Lebedev St., St Petersburg, 194044, Russia

## Abstract

The lack of effective etiotropic methods of treatment and prevention of the new coronavirus infection (COVID-19), which caused the pandemic in 2020, determines the relevance of the review of researches of medicines for etiotropic and pathogenetic therapy. Most patients are diagnosed with pneumonia, the disease is especially difficult in people with concomitant chronic diseases, since COVID-19 leads to their decompensation, which can lead to death. To assess risk factors for mortality, scientists are developing programs to transfer the patient to appropriate treatment in a timely manner. This article analyzes the clinical efficacy of various agents for etiotropic and pathogenetic treatment of a new coronavirus infection based on data from international researches. Etiotropic medicines used at the beginning of the pandemic did not show their effectiveness in reducing the duration of treatment, the development of death, and preventing the transition to the use of mechanical ventilation. There are described researches of vaccines against a new coronavirus infection, developed in the Russian Federation, the USA, Germany and the UK, which showed the greatest efficiency (more than 90%) in preventing COVID-19. The World Health Organization initiated the international clinical research SOLIDARITY, according to which all medicines participating in the trials have little or no effect on overall mortality, the onset of ventilation requirements and the length of hospital stay in

hospitalized patients. Now, only systemic glucocorticosteroids have proven effective against severe and critical forms of COVID-19. Thus, effective etiotropic drugs for the treatment of COVID-19 have not been developing, however, an active search for these funds and the development of vaccines to prevent the incidence of coronavirus infection are underway.

**Keywords:** SARS-CoV-2, COVID-19, pneumonia, vaccine prophylaxis, etiotropic therapy, clinical research, antiviral medicine, glucocorticosteroids

**For citation:** Salukhov V.V., Stepanova T.V., Kryukov E.V., Nikolaev A.V., Rudakov Yu.V., Bogomolov A.B., Chugunov A.A. Topical issues of diagnostics, examination and treatment of patients with covid-19-associated pneumonia in various countries and continents. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2020;(21):96–102. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2020-21-96-102.

**Conflict of interest:** the authors declare no conflict of interest.

## ВВЕДЕНИЕ

За последние двадцать лет в мире возникли три вспышки инфекционных заболеваний, вызванных корона-вирусами: SARS-CoV (2002–2004 гг.), ставший причиной развития тяжелого острого респираторного синдрома (ТОРС), MERS-CoV – ближневосточный респираторный синдром (2012 г. – по настоящее время) и SARS-CoV-2 (2019 г.)<sup>1</sup> [1]. Коронавирусная инфекция (COVID-19), вызвавшая пандемию в 2020 г., обусловлена РНК-вирусом SARS-CoV-2 семейства *Coronaviridae*, который имеет на 79% идентичный геном с SARS-CoV. В связи с высокой патогенностью этот вирус отнесен ко второй группе патогенности.

Российская Федерация по числу зараженных находится на 5-м месте в мире, уступая США, Индии, Бразилии и Франции<sup>2</sup>. В связи с высоким уровнем смертности и отсутствием специфического и эффективного лечения COVID-19 вызвал серьезную озабоченность всего медицинского сообщества. Всемирная организация здравоохранения 11 марта 2020 г. объявила пандемию новой коронавирусной инфекции.

По данным различных авторов, описывающих клиническую картину COVID-19, у большинства госпитализированных пациентов диагностируется пневмония. Инкубационный период заболевания оценивается в 4 дня (межквартильный диапазон: от 2 до 7 дней) [2]. Некоторые исследования показывают более широкий диапазон инкубационного периода – до 14 дней. В дебюте заболевания у пациентов чаще всего возникают следующие симптомы: лихорадка (77–98%), кашель (46–82%), миалгия или утомляемость (11–69%) и одышка (3–55%) [3, 4].

## КЛИНИЧЕСКИЕ ФОРМЫ ИНФЕКЦИИ И ФАКТОРЫ РИСКА НЕБЛАГОПРИЯТНОГО ТЕЧЕНИЯ

Выделяют следующие степени тяжести клинических проявлений COVID-19: 1) легкую: у пациентов клинические симптомы отсутствуют либо не выражены, на рентген- и КТ-изображениях нет признаков пневмонии; 2) среднетяжелую: у пациентов имеются клиничко-рентгенологические признаки пневмонии без дыхательной недостаточности; 3) тяжелую: у пациентов имеются клиничко-

рентгенологические признаки острого респираторного дистресс-синдрома (пневмонии с острой дыхательной недостаточностью) 4) критическую: наличие сепсиса, септического (инфекционно-токсического) шока; ДВС-синдрома, тромбозов и тромбоэмболии.

COVID-19 – системное заболевание, которое в первую очередь поражает эндотелий сосудов. У части пациентов с COVID-19, особенно при отсутствии квалифицированного и индивидуального лечения, может развиваться полиорганная недостаточность, даже у лиц в возрасте моложе 60 лет, не имеющих сопутствующей патологии [5]. COVID-19 опасен тем, что приводит к декомпенсации сопутствующих хронических заболеваний пациентов.

В связи с этим специалисты всего мира разрабатывают программы для оценки факторов риска летального исхода при коронавирусной инфекции. Так, в Великобритании была создана платформа OpenSAFELY для оценки предикторов смертности, основанная на медицинских данных 17 млн пациентов и 10,9 тыс. летальных исходов, связанных с COVID-19. В ходе исследования были выявлены следующие факторы, связанные с тяжестью заболевания и смертностью: возраст старше 60 лет, мужской пол, ожирение, сахарный диабет, тяжелая степень бронхиальной астмы, заболевания дыхательных путей, хроническая сердечная недостаточность, заболевания печени, почек, инсульт, деменция и другие неврологические заболевания, хроническая болезнь почек, аутоиммунные заболевания (ревматоидный артрит, волчанка или псориаз) и прочие иммунодепрессивные состояния [6], что согласуется с результатами исследований, проведенных во многих странах мира [7–12].

Госпитализированные пациенты с COVID-19 наиболее часто имели лейкопению (25%) и лимфопению (63%), повышенные уровни аланинаминотрансферазы и аспаратаминотрансферазы (37%) в крови. У большинства пациентов на момент поступления в стационар прокальцитонин был в пределах референтных значений (<0,1 нг/мл), однако у части пациентов в случае присоединения бактериальной флоры регистрируется повышение его уровня в крови [3]. Вторичная бактериальная инфекция диагностировалась у пациентов с нозокомиальной пневмонией или бактериемией, что подтверждалось положительным бактериологическим исследованием материалов, взятых из нижних дыхательных путей (мокрота, бронхоальвеолярный лаваж) или образцов крови, полученных ≥ 48 ч от момента поступления в стационар.

<sup>1</sup> ВОЗ EMRO. Ситуация с MERS, январь 2020 г. MERS-CoV. Эпидемические и пандемические заболевания. Available at: [www.emro.who.int/pandemic-epidemic-diseases/mers-cov/mers-situation-update-january-2020.html](http://www.emro.who.int/pandemic-epidemic-diseases/mers-cov/mers-situation-update-january-2020.html).

<sup>2</sup> WHO Coronavirus Disease (COVID-19) Dashboard. Режим доступа: [covid19.who.int](https://covid19.who.int).

## СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ТЕРАПИИ

Имеющиеся на сегодня сведения о результатах терапии всеми препаратами не позволяют сделать однозначный вывод об их эффективности или неэффективности лечения пациентов с COVID-19, в связи с чем их применение допустимо по решению врачебной комиссии в установленном порядке, в случае если потенциальная польза для пациента превысит риск их применения<sup>3</sup>.

В Китайской Народной Республике после выявления первых заболевших COVID-19 для лечения использовали следующие группы препаратов: большинству пациентов внутривенно вводили антибиотики, а 36% получали терапию осельтамивиром; системные глюкокортикоиды (ГК) применялись в 18% случаев, причем доля пациентов с тяжелым течением составила 44%, а пациентов с легкой и средней степенью тяжести заболевания – 13% соответственно; кислородная терапия была назначена 41%. Механическая вентиляция была инициирована у большого числа пациентов с тяжелым течением заболевания: неинвазивная вентиляция (32,4%), инвазивная вентиляция (14,5%). ЭКМО выполнялась 0,5% пациентам с тяжелым течением COVID-19. Средняя продолжительность госпитализации составила 12,0 дня (в среднем 12,8). Во время госпитализации у большинства пациентов диагностирована пневмония (91,1%), затем следуют ОРДС (3,4%) и шок (1,1%) [2].

В России лечение COVID-19 проводится в соответствии с международными рекомендациями и локальными правовыми актами [13]. В качестве этиотропной терапии могут применяться фавипиравир, ремдесивир, умифеновир, гидроксихлорохин, азитромицин (в сочетании с гидроксихлорохином), интерферон-альфа<sup>4</sup>.

По данным реестра клинических исследований ClinicalTrials.gov, 29 исследований было направлено на изучение эффективности применения фавипиравира при COVID-19. В РФ было проведено открытое рандомизированное многоцентровое клиническое исследование по оценке эффективности и безопасности применения этого препарата у 168 пациентов с COVID-19 легкой и среднетяжелой формы в возрасте от 18 до 60 лет. Пациенты были рандомизированы на две группы: первая получала фавипиравир по 1 800 мг 2 раза в день в 1-й день, далее со 2-го по 10-й день по 800 мг 2 раза в день; вторая – стандартную терапию: умифеновир + интраназальный интерферон альфа-2b или гидроксихлорохин до 10 дней. При анализе полученных результатов было выявлено, что применение фавипиравира сокращало медиану времени нахождения пациентов в стационаре на 4 дня. Клиническое улучшение на 7-е сут. у пациентов, принимавших фавипиравир, наступало в 1,5 раза чаще (52,7%) по сравнению с группой, получавшей стандартную терапию (35,7%). Таким образом, применение фавипиравира у пациентов с COVID-19 легкого и среднетяжелого течения

доказало свою эффективность [14]. В России данный препарат выпускается под торговыми названиями Ареплививр и Коронавир.

Изначально для лечения COVID-19 во всем мире применялись противомаларийные препараты – хлорохин и гидроксихлорохин ввиду показанной *in vitro* их противовирусной активности против SARS-CoV-2. В рамках контролируемого открытого исследования по оценке терапии COVID-19 (RECOVERY) была доказана неэффективность данных препаратов в отношении снижения риска смертности и использования инвазивной вентиляции легких [15].

Ремдесивир – это ингибитор РНК-полимеразы, обладающий мощной противовирусной активностью *in vitro* в отношении SARS-CoV и MERS-CoV, что указывает на его возможную эффективность в отношении COVID-19. Ранее он использовался для лечения заболевания, вызванного вирусом Эбола. В США проведено двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование внутривенного использования ремдесивира у взрослых, которые были госпитализированы с COVID-19 и имели доказательства поражения нижних дыхательных путей. Пациенты были распределены для приема ремдесивира (ударная доза 200 мг в 1-й день, затем 100 мг ежедневно в течение 9 дней) или плацебо на срок до 10 дней. Препарат показал свою эффективность в отношении COVID-19, а именно в сокращении сроков выздоровления (10 и 15 дней соответственно), а также в снижении необходимости респираторной поддержки у лиц с дыхательной недостаточностью либо уменьшении сроков использования ИВЛ или экстракорпоральной мембранной оксигенации (ЭКМО) [16].

Всемирная организация здравоохранения инициировала международное клиническое исследование SOLIDARITY по изучению эффективности препаратов для лечения COVID-19, в котором принимает участие более 12 000 пациентов. В рамках исследования выполняется сравнение четырех вариантов лечения со стандартной схемой для оценки их относительной эффективности в отношении новой коронавирусной инфекции по трем важным критериям исхода заболевания у больных COVID-19: смертности, потребности в искусственной вентиляции легких и продолжительности госпитализации. В исследование включены гидроксихлорохин, лопинавир/ритонавир, интерферон бета-1a и ремдесивир. В ходе изучения из испытания были исключены гидроксихлорохин и лопинавир/ритонавир в связи с их неэффективностью, доказанной в других рандомизированных клинических исследованиях (РКИ).

Помимо SOLIDARITY, исследование эффективности ремдесивира проводилось в таких РКИ, как BIEGEL (США, Европа, Азия), Spinner (SIMPLE MODERATE) (США, Европа, Азия) и Wang (Китай).

20 ноября 2020 г. ВОЗ выдала рекомендацию против использования ремдесивира у госпитализированных больных с COVID-19 независимо от тяжести заболевания после публикации в октябре текущего года предварительных результатов РКИ SOLIDARITY [15].

<sup>3</sup> Временные методические рекомендации от 26.10.2020 «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 9». Режим доступа: <https://base.garant.ru/74810808>.

<sup>4</sup> Там же.

Согласно представленным результатам все препараты, участвовавшие в испытаниях, незначительно влияют или вообще не влияют на общую смертность, наступление потребности в вентиляции легких и на сроки пребывания в больнице госпитализированных пациентов. На данный момент эффективность в отношении тяжелой и критической формы COVID-19 доказали только системные ГК<sup>5</sup>.

Таким образом, поиск эффективного препарата, обладающего прямой противовирусной активностью, является актуальнейшей задачей всего научного сообщества.

РКИ RECOVERY, проведенное в течение весны – лета 2020 г., является одним из крупнейших в мире испытаний средств лечения коронавируса. Данное РКИ тестирует ряд потенциальных методов лечения. В группу дексаметазона вошли 2 104 участника, которые получали препарат в дозе от низкой до умеренной (в среднем 6 мг в день в течение 10 дней), вместе с тем проводили сравнение с результатами лечения 4 321 пациентов, которые получали стандартную терапию при коронавирусной инфекции без применения ГК. Было обнаружено, что у пациентов на искусственной вентиляции легких дексаметазон снижает смертность на треть, а у пациентов, которые получали только кислородную терапию, – на одну пятую. Влияния дексаметазона на смертность пациентов, которые не нуждались в дыхательной поддержке, не установлено [17].

В результате этого исследования в Великобритании низкие дозы дексаметазона рекомендованы для лечения COVID-19 у госпитализированных взрослых, получающих кислородную терапию, неинвазивную или инвазивную вентиляцию либо экстракорпоральную мембранную оксигенацию. В России применение системных ГК (таблетки дексаметазон 6 мг/сут, или преднизолон 45 мг/сут, или метилпреднизолон 36 мг/сут, или эквивалентные парентеральные дозы в течение 5–10 дней) рекомендовано для лечения пациентов с уровнем насыщенности крови кислородом (сатурация) – SpO<sub>2</sub> менее 93% в покое при дыхании комнатным воздухом или со среднетяжелым течением COVID-19 в случае наличия поражения легких более 50% по данным КТ (КТ-3, 4) в сочетании с двумя и более признаками: 93% > SpO<sub>2</sub> < 97%; СРБ > 40 мг/л; лихорадка ≥ 38 °С в течение 5 дней. Одноцентровое ретроспективное когортное исследование, выполненное в Испании (группа ГК – 396; контрольная – 67), продемонстрировало, что применение системных ГК в среднем на 10-й день после появления первых симптомов заболевания снизило смертность у пациентов с тяжелым течением COVID-19 на 41%. При этом уровни внутрибольничной смертности не различались у пациентов, получающих ГК по схеме «метилпреднизолон в дозе 1 мг/кг/сут» и пульс-терапию (метилпреднизолон в средней дозе 250 мг/сут 3 дня с постепенной отменой). Однако у пациентов, получающих системные ГК по схеме пульс-терапии, риск возникновения побочных эффектов был значимо выше [18].

Таким образом, еще предстоит выяснить в РКИ: оптимальное время для введения; подгруппу пациентов с

наилучшим соотношением «риск – польза», а также подходящую дозировку и продолжительность терапии системными ГК в различных популяциях больных с COVID-19.

Согласно рекомендациям ВОЗ возможно применение плазмы от доноров-реконвалесцентов (лиц с подтвержденным случаем COVID-19 в стадии выздоровления) – антиковидной плазмы. Эффективность антиковидной плазмы изучена в многочисленных исследованиях и используется во многих странах мира, что прописано в национальных руководствах по лечению COVID-19 [19–22].

По данным временных методических рекомендаций, применение антиковидной плазмы оптимально в период от 3 до 7 дней с момента появления клинических симптомов заболевания у пациентов с положительным результатом на РНК SARS-CoV-2, находящихся в тяжелом состоянии, с проявлениями ОРДС, а также при длительности заболевания более 21 дня при неэффективности проводимого лечения<sup>6</sup>.

В связи с тропностью SARS-CoV-2 к эндотелию сосудов и нарушению свертывающей системы крови COVID-19 проявляется коагулопатиями и синдромом диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС-синдром). Для профилактики нарушений системы гемостаза всем госпитализированным пациентам назначаются низкомолекулярные гепарины на весь период госпитализации. При риске тромбоэмболических осложнений возможно продление применения прямых антикоагулянтов после выписки.

В ходе всего периода лечения необходимо проводить следующие скрининговые исследования: определение в крови уровня D-димера, протромбинового времени, АЧТВ, фибриногена и количества тромбоцитов. По данным N. Tang, применение низкомолекулярного гепарина у пациентов с тяжелым течением COVID-19 и сепсис-индуцированной коагулопатией (SIC) или повышенным значением D-димера улучшает прогноз и снижает 28-дневную летальность [23].

Новые потенциальные методы лечения COVID-19 в настоящее время исследуются в рамках нескольких испытаний по всему миру. Из них тоцилизумаб недавно продемонстрировал эффективность у пациентов с тяжелой пневмонией COVID-19. У пациентов с COVID-19 активируется большое количество Т-лимфоцитов и мононуклеарных макрофагов, производящих цитокины, такие как интерлейкин-6 (ИЛ-6), которые связываются с рецептором ИЛ-6 на клетках-мишенях, вызывая цитокиновый шторм и тяжелые воспалительные реакции в легких и других тканях и органах. Тоцилизумаб, как рекомбинантное моноклональное антитело против человеческого рецептора интерлейкина-6 (ИЛ-6), связывается с рецептором ИЛ-6, тем самым предотвращает связывание самого ИЛ-6 с его рецептором и блокирует иммунное повреждение клеток-мишеней.

<sup>5</sup> WHO. Therapeutics and COVID-19: living guideline, 2020. Available at: <https://www.who.int/publications/i/item/therapeutics-and-covid-19-living-guideline>.

<sup>6</sup> Временные методические рекомендации от 26.10.2020 «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 9». Режим доступа: <https://base.garant.ru/74810808>.

Опыт применения тоцилизумаба показывает, что в первый день после его введения исчезает лихорадка, а затем в течение нескольких дней уменьшается степень дыхательной недостаточности. В течение 5 дней после однократного приема тоцилизумаба 75% пациентов снизили потребление кислорода, а одному пациенту не потребовалась кислородная терапия. КТ грудной клетки демонстрирует, что уплотнение легочной ткани по типу «матового стекла» разрешалось у 90,5% пациентов, получающих антицитотоксическую терапию. При этом аномально высокий уровень С-реактивного белка в крови значительно снижался у 84,2% пациентов [24].

Есть мнение, что рибавирин может быть эффективен для лечения коронавирусной инфекции из-за его широкого спектра ингибирования РНК-вирусов. Недавно выполненное исследование на 115 пациентах с тяжелой COVID-19 (группа рибавирина – 44 пациента; контрольная – 71) показало, что внутривенная терапия рибавирином не связана с улучшением времени отрицательной конверсии для теста SARS-CoV2 или снижением уровня смертности. Однако эти результаты должны быть проверены в рандомизированных контролируемых клинических исследованиях. Эффект применения рибавирина у пациентов с легкой формой инфекции SARS-CoV-2 также требует дальнейшего изучения [25].

Антибактериальная терапия продолжает занимать важное место в рекомендациях Руководства Американского торакального общества и Общества инфекционных заболеваний Америки по лечению взрослых с внебольничной пневмонией (ВП), потому что до пандемии COVID-19 бактериальные причины ВП были связаны с самой высокой смертностью, а эмпирическая антибактериальная терапия доказала свою эффективность и спасла жизни.

Бактериальные патогены, вызывающие ВП, часто колонизируют верхние дыхательные пути и оппортунистически инфицируют легкие во время респираторного заболевания. Следовательно, один и тот же спектр патогенов, включая *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Chlamydia pneumoniae* и *Staphylococcus aureus*, следует учитывать у пациентов с пневмонией, связанной с COVID-19. Для стационарных пациентов с низким риском (как правило, находящихся на общих медицинских этажах) в руководстве рекомендуется использовать β-лактамы (например, ампициллин-сульбактам, цефтриаксон или цефотаксим), а также макролиды (азитромицин или кларитромицин) или доксициклин в качестве комбинированной терапии или респираторный фторхинолон (левофлоксацин или моксифлоксацин) в качестве монотерапии.

Для стационарных пациентов с высоким риском (обычно находящихся в отделении интенсивной терапии) в руководстве рекомендуется использовать β-лактамы + макролид или β-лактамы + фторхинолон. Эти же рекомендации по выбору антимикробных препаратов применимы к пациентам с COVID-19 в случае наличия клинических признаков присоединения бактериальной инфекции (лейкоцитоз  $\geq 10$  тыс/мкл, палочкоядер-

ный сдвиг  $\geq 6\%$ , гнойная мокрота, повышение прокальцитонина  $\geq 0,5$  нг/мл) [26, 27].

Внутривенный иммуноглобулин (ВВИГ) эффективно использовался в качестве дополнительного лекарственного средства при лечении тяжелой пневмонии, вызванной гриппом, но существуют разногласия относительно целесообразности его применения при COVID-19-пневмонии. В ретроспективном исследовании, выполненном в Китае, изучена эффективность применения ВВИГ у 58 пациентов с тяжелым или критическим течением COVID-19. Согласно результатам исследования использование ВВИГ в течение 48 ч после госпитализации не только снизило частоту использования различных методов ИВЛ, но и значительно сократило продолжительность пребывания пациентов в стационаре и в отделении интенсивной терапии, что привело к снижению смертности [28].

Временные рекомендации ВОЗ рекомендуют выполнять экстракорпоральную мембранную оксигенацию (ЭКМО) пациентам с острым респираторным дистресс-синдромом (ОРДС), связанным с COVID-19<sup>7</sup>.

## ВАКЦИНОПРОФИЛАКТИКА

Перспективным является исследование по разработке вакцины от новой коронавирусной инфекции, проводимое во многих странах мира. Российская Федерация первой объявила о создании двухкомпонентной вакцины Gam-COVID-Vac Lyo (Спутник V), разработанной в Национальном исследовательском центре эпидемиологии и микробиологии им. почетного академика Н.Ф. Гамалеи. В состав вакцины входят вектор рекомбинантного аденовируса типа 26 (rAd26) и вектор рекомбинантного аденовируса типа 5 (rAd5), несущие ген SARS-CoV-2. В ходе первых промежуточных анализов данных эффективность данного препарата оценивается в 92% [29]. Вакцина получила свидетельство о регистрации от Министерства здравоохранения России 11 августа 2020 г. и может использоваться для вакцинации населения в России. Пострегистрационные клинические исследования вакцины Спутник V с привлечением более 40 тыс. человек были запущены в России и Беларуси 25 августа 2020 г. К исследованиям также присоединились ряд стран, среди которых ОАЭ, Индия, Венесуэла, Египет и Бразилия<sup>8</sup>.

Помимо отечественной вакцины, двумя фармацевтическими гигантами BioNTech SE (Германия) и Pfizer (США) были разработаны две вакцины на основе мРНК: BNT162b1 и BNT162b2. Во время проведения вакцинации добровольцев препаратом BNT162b1 были выявлены нежелательные системные реакции, в связи с чем дальнейшее исследование данного препарата было прекращено [30]. В первом промежуточном анализе эффек-

<sup>7</sup> Временные методические рекомендации от 26.10.2020 «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 9». Режим доступа: <https://base.garant.ru/74810808>.

<sup>8</sup> Клинические испытания. Официальный сайт вакцины против COVID-19 Sputnik V. Режим доступа: <https://sputnikvaccine.com/rus/about-vaccine/clinical-trials>.

тивности вакцина BNT162b2 на 9 ноября 2020 г. оказалась более чем на 90% эффективна в предотвращении COVID-19 у участников без доказательств предшествующей инфекции SARS-CoV-2. Клиническое исследование 3-й фазы BNT162b2 началось 27 июля, и на сегодняшний день в нем приняли участие 43 538 участников, из которых 38 955 получили вторую дозу вакцины-кандидата по состоянию на 8 ноября 2020 г.

В Великобритании под руководством Оксфордского университета проводится слепое рандомизированное контролируемое испытание в пяти исследовательских центрах вакцины с вектором аденовируса шимпанзе (ChAdOx1 nCoV-19), экспрессирующей спайковый белок SARS-CoV-2. Согласно данным, препарат имеет высокую реактогенность, в связи с чем дополнительно некоторым испытуемым назначался парацетамол<sup>9</sup>.

<sup>9</sup> ISRCTN – ISRCTN89951424: A phase III study to investigate a vaccine against COVID-19. Available at: <http://www.isrctn.com/ISRCTN89951424>.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, при обилии разработок и исследований, направленных на выбор лекарственных препаратов и создание оптимальной схемы лечения и профилактики новой коронавирусной инфекции, идеальных препаратов и их комбинаций до сих пор не найдено. Более того, практика одновременного применения препаратов с различными механизмами действия, не имеющих соответствующих показаний к назначению при новой коронавирусной инфекции, затрудняет оценку их эффективности и нежелательных явлений вследствие возникающих сложных межлекарственных взаимодействий. Однако мы надеемся, что поисковая работа, которую ведут исследователи всего мира, позволит как можно скорее найти окончательное решение о выборе оптимальной стратегии лечения этого опасного и контактиозного заболевания.



Поступила / Received 04.12.2020

Поступила после рецензирования / Revised 10.12.2020

Принята в печать / Accepted 14.12.2020

## Список литературы / References

1. Веселова Е.И., Русских А.Е., Каминский Г.Д., Ловачева О.В., Самойлова А.Г., Васильева И.А. Новая коронавирусная инфекция. *Туберкулез и болезни легких*. 2020;98(4):6–14. doi: 10.21292/2075-1230-2020-98-4-6-14.
2. Veselova E.I., Russkikh A.E., Kaminskiy G.D., Lovacheva O.V., Samoylova A.G., Vasilyeva I.A. Novel coronavirus infection. *Tuberkulez i bolezni legkikh = Tuberculosis and Lung Diseases*. 2020;98(4):6–14. (In Russ.) doi: 10.21292/2075-1230-2020-98-4-6-14.
3. Guan W.J., Ni Z.Y., Hu Y., Liang W.H., Ou C.Q., He J.X. et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med*. 2020;382(18):1708–1720. doi: 10.1056/NEJMoa2002032.
4. Huang C., Wang Y., Li X., Ren L., Zhao J., Hu Y. et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020;395(10223):497–506. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5.
5. Wang D., Hu B., Hu C., Zhu F., Liu X., Zhang J. et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*. 2020;323(11):1061–1069. doi: 10.1001/jama.2020.1585.
6. Marinoni L., Gattinoni L. Management of COVID-19 Respiratory distress. *JAMA*. 2020;323(22):2329–2330. doi: 10.1001/jama.2020.6825.
7. Williamson E.J., Walker A.J., Bhaskaran K., Bacon S., Bates C., Morton C.E. et al. Factors associated with COVID-19-related death using OpenSAFELY. *Nature*. 2020;584(7821):430–436. doi: 10.1038/s41586-020-2521-4.
8. Цинзерлинг В.А., Васькова М.А., Васильева М.В., Исаков А.Н., Луговская Н.А., Наркевич Т.А. и др. Вопросы патоморфогенеза новой коронавирусной инфекции (COVID-19). *Журнал инфектологии*. 2020;12(2):5–11. doi: 10.22625/2072-6732-2020-12-2-5-11.
9. Zinserling V.A., Vashukova M.A., Vasilyeva M.V., Isakov A.N., Lugovskaya N.A., Narkevich T.A. et al. Issues of pathology of a new coronavirus infection CoVID-19. *Zhurnal infektologii = Journal Infectology*. 2020;12(2):5–11. (In Russ.) doi: 10.22625/2072-6732-2020-12-2-5-11.
10. Mikami T., Miyashita H., Yamada T., Harrington T.M., Steinberg D., Dunn A. et al. Risk factors for mortality in patients with COVID-19 in New York City. *J Gen Intern Med*. 2020;1–10. doi: 10.1007/s11606-020-05983-z.
11. Soares R.C.M., Mattos L.R., Raposo L.M. Risk factors for hospitalization and mortality due to COVID-19 in Espírito Santo State, Brazil. *Am J Trop Med Hyg*. 2020;103(3):1184–1190. doi: 10.4269/ajtmh.20-0485.
12. Wu Z., McGoogan J.M. Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: Summary of a report of 72 314 cases from the Chinese center for disease control and prevention. *JAMA*. 2020;323(13):1239–1242. doi: 10.1001/jama.2020.2648.
13. Yadav A.S., Li Y., Bose S., Iyengar R., Bunyavanich S., Pandey G. Clinical features of COVID-19 mortality: development and validation of a clinical prediction model. *Lancet Digit Health*. 2020;2(10):516–525. doi: 10.1016/S2589-7500(20)30217-X.
14. Yang J., Zheng Y., Gou X., Pu K., Chen Z., Guo Q. et al. Prevalence of comorbidities and its effects in patients infected with SARS-CoV-2: a systematic review and meta-analysis. *Int J Infect Dis*. 2020;94:91–95. doi: 10.1016/j.ijid.2020.03.017.
15. Pan H., Peto R., Henao-Restrepo A.M., Preziosi M.P., Sathiyamoorthy V., Abdoal Karim Q. et al. Repurposed antiviral drugs for COVID-19 – Interim WHO Solidarity trial results. *N Engl J Med*. 2020. doi: 10.1056/NEJMoa2023184.
16. Балькова Л.А., Грановская М.В., Заславская К.Я., Симакина Е.Н., Агафья А.С., Иванова А.Ю. и др. Новые возможности направленной противовирусной терапии COVID-19: результаты многоцентрового клинического исследования эффективности и безопасности применения препарата Арепливир. *Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение*. 2020;9(3):16–29. doi: 10.33029/2305-3496-2020-9-3-16-29.
17. Balykova L.A., Granovskaya M.V., Zaslavskaya K.Ya., Simakina E.N., Agafina A.S., Ivanova A.Yu. et al. New possibilities for targeted antiviral therapy for COVID-19. Results of a multicenter clinical study of the efficacy and safety of using the drug Areplivir. *Infektsionnyye bolezni: novosti, mneniya, obucheniye = Infectious Diseases: News, Opinions, Training*. 2020;9(3):16–29. (In Russ.) doi: 10.33029/2305-3496-2020-9-3-16-29.
18. Horby P., Mafham M., Linsell L., Bell J.L., Staplin N., Emberson J.R. et al. Effect of Hydroxychloroquine in hospitalized patients with Covid-19. *N Engl J Med*. 2020;383(21):2030–2040. doi: 10.1056/NEJMoa2022926.
19. Beigel J.H., Tomashek K.M., Dodd L.E., Mehta A.K., Zingman B.S., Katil A.C. et al. Remdesivir for the treatment of Covid-19 – final report. *N Engl J Med*. 2020;383(19):1813–1826. doi: 10.1056/NEJMoa2007764.
20. Ledford H. Coronavirus breakthrough: dexamethasone is first drug shown to save lives. *Nature*. 2020;582(7813):469. doi: 10.1038/d41586-020-01824-5.
21. Fernández-Cruz A., Ruiz-Antorán B., Muñoz-Gómez A., Sancho-López A., Mills-Sánchez P., Centeno-Soto G.A. et al. A retrospective controlled cohort study of the impact of glucocorticoid treatment in SARS-CoV-2 infection mortality. *Antimicrob Agents Chemother*. 2020;64(9):e01168–e01620. doi: 10.1128/AAC.01168-20.
22. Chen L., Xiong J., Bao L., Shi Y. Convalescent plasma as a potential therapy for COVID-19. *Lancet Infect Dis*. 2020;20(4):398–400. doi: 10.1016/S1473-3099(20)30141-9.
23. Liu S.T., Lin H.M., Baine I., Wajnberg A., Gumprecht J.P., Rahman F. et al. Convalescent plasma treatment of severe COVID-19: a propensity score-matched control study. *Nat Med*. 2020;26(11):1708–1713. doi: 10.1038/s41591-020-1088-9.
24. Salazar E., Christensen P.A., Graviss E.A., Nguyen D.T., Castillo B., Chen J. et al. Treatment of coronavirus disease 2019 patients with convalescent plasma reveals a signal of significantly decreased mortality. *Am J Pathol*. 2020;190(11):2290–2303. doi: 10.1016/j.ajpath.2020.08.001.
25. Ye M., Fu D., Ren Y., Wang F., Wang D., Zhang F. et al. Treatment with convalescent plasma for COVID-19 patients in Wuhan, China. *J Med Virol*. 2020;92(10):1890–1901. doi: 10.1002/jmv.25882.
26. Tang N., Bai H., Chen X., Gong J., Li D., Sun Z. Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy. *J Thromb Haemost*. 2020;18(5):1094–1099. doi: 10.1111/jth.14817.
27. Xu X., Han M., Li T., Sun W., Wang D., Fu B. et al. Effective treatment of severe COVID-19 patients with tocilizumab. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2020;117(20):10970–10975. doi: 10.1073/pnas.2005615117.

25. Tong S., Su Y., Yu Y., Wu C., Chen J., Wang S., Jiang J. Ribavirin therapy for severe COVID-19: a retrospective cohort study. *Int J Antimicrob Agents*. 2020;56(3):106–114. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2020.106114.
26. Metlay J.P., Waterer G.W., Long A.C., Anzueto A., Brozek J., Crothers K. et al. Diagnosis and treatment of adults with community-acquired pneumonia. An official clinical practice guideline of the American Thoracic Society and Infectious Diseases Society of America. *Am J Respir Crit Care Med*. 2019;200(7):45–67. doi: 10.1164/rccm.201908-1581ST.
27. Metlay J.P., Waterer G.W. Treatment of community-acquired pneumonia during the coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic. *Ann Intern Med*. 2020;173(4):304–305. doi: 10.7326/M20-2189.
28. Xie Y., Cao S., Dong H., Li Q., Chen E., Zhang W. et al. Effect of regular intravenous immunoglobulin therapy on prognosis of severe pneumonia in patients with COVID-19. *J Infect*. 2020;81(2):318–356. doi: 10.1016/j.jinf.2020.03.044.
29. Logunov D.Y., Dolzhikova I.V., Zubkova O.V., Tukhvatullin A.I., Shcheblyakov D.V., Dzharullaeva A.S. et al. Safety and immunogenicity of an rAd26 and rAd5 vector-based heterologous prime-boost COVID-19 vaccine in two formulations: two open, non-randomised phase 1/2 studies from Russia. *Lancet*. 2020;396(10255):887–897. doi: 10.1016/S0140-6736(20)31866-3.
30. Walsh E.E., Frenck R., Falsey A.R., Kitchin N., Absalon J., Gurtman A. et al. RNA-based COVID-19 vaccine BNT162b2 selected for a pivotal efficacy study. Preprint. *medRxiv*. 2020;2020.08.17.20176651. doi: 10.1101/2020.08.17.20176651.

### Информация об авторах:

**Салухов Владимир Владимирович**, д.м.н., начальник 1-й кафедры и клиники (терапии усовершенствования врачей), Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова; 194044, Россия, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6; ORCID: 0000-0003-1851-0941; SPIN-код: 4531-6011; e-mail: vlasaluk@yandex.ru

**Харитонов Михаил Анатольевич**, д.м.н., профессор 1-й кафедры и клиники (терапии усовершенствования врачей), Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова; 194044, Россия, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6; ORCID: 0000-0002-6521-7986; SPIN-код: 7678-2278; e-mail: micjul11@yandex.ru

**Крюков Евгений Владимирович**, чл.-корр. РАН, д.м.н., профессор, начальник, Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова; 194044, Россия, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6; ORCID: 0000-0002-8396-1936; e-mail: evgeniy.md@mail.ru

**Степанова Татьяна Валерьевна**, курсант 6-го курса факультета подготовки врачей (для Сухопутных, Ракетных и Воздушно-десантных войск), Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова; 194044, Россия, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6; ORCID: 0000-0001-7177-2575; SPIN-код: 3580-0596; e-mail: stepanovatatyana1998@gmail.com

**Николаев Андрей Владимирович**, к.м.н., старший преподаватель 1-й кафедры и клиники (терапии усовершенствования врачей), Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова; 194044, Россия, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6; ORCID: 0000-0003-3209-3742; SPIN-код: 5622-1765; e-mail: nikolaevpulmdoc@mail.ru

**Рудаков Юрий Викторович**, к.м.н., преподаватель 1-й кафедры и клиники (терапии усовершенствования врачей), Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова; 194044, Россия, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6; ORCID: 0000-0001-7914-6173; SPIN-код: 5864-3853; e-mail: rudakov\_yura@mail.ru

**Богомолов Алексей Борисович**, к.м.н., преподаватель 1-й кафедры и клиники (терапии усовершенствования врачей), Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова; 194044, Россия, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6; ORCID: 0000-0002-6110-1097; SPIN-код: 4175-2774; e-mail: bg-ab@mail.ru

**Чугунов Александр Алексеевич**, адъюнкт при 1-й кафедре (терапии усовершенствования врачей), Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова; 194044, Россия, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6; ORCID: 0000-0002-2532-6133; SPIN-код: 3839-7619; e-mail: alexandrchugun@yandex.ru

### Information about the authors:

**Vladimir V. Salukhov**, Dr. of Sci. (Med.), Head at the 1<sup>st</sup> Department of Internal Medicine Postgraduate Training, Kirov Military Medical Academy; 6, Akademik Lebedev St., St Petersburg, 194044, Russia; ORCID: 0000-0003-1851-0941; e-mail: vlasaluk@yandex.ru

**Mikhail A. Kharitonov**, Dr. of Sci. (Med.), Professor at the 1<sup>st</sup> Department of Internal Medicine Postgraduate Training, Kirov Military Medical Academy; 6, Akademik Lebedev St., St Petersburg, 194044, Russia; ORCID: 0000-0002-6521-7986; e-mail: micjul11@yandex.ru

**Evgeniy V. Kryukov**, Corresponding Member RAS, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Chief, Military Medical Academy named after S.M. Kirov; 6, Akademik Lebedev St., St Petersburg, 194044, Russia; ORCID: 0000-0002-8396-1936; e-mail: evgeniy.md@mail.ru

**Tatyana V. Stepanova**, Cadet of the medical training (for Land, Missile, and Airborne Forces), Kirov Military Medical Academy; 6, Akademik Lebedev St., St Petersburg, 194044, Russia; ORCID: 0000-0001-7177-2575; e-mail: olga-dantseva2012@yandex.ru

**Andrey V. Nikolaev**, Cand. of Sci. (Med.), Senior Lecturer at the 1<sup>st</sup> Department of Internal Medicine Postgraduate Training, Kirov Military Medical Academy; 6, Akademik Lebedev St., St Petersburg, 194044, Russia; ORCID: 0000-0003-3209-3742; e-mail: nikolaevpulmdoc@mail.ru

**Yuri V. Rudakov**, Cand. of Sci. (Med.), Lecturer at the 1<sup>st</sup> Department of Internal Medicine Postgraduate Training, Kirov Military Medical Academy; 6, Akademik Lebedev St., St Petersburg, 194044, Russia; ORCID: 0000-0001-7914-6173; e-mail: rudakov\_yura@mail.ru

**Alexey B. Bogomolov**, Cand. of Sci. (Med.), Lecturer at the 1<sup>st</sup> Department of Internal Medicine Postgraduate Training, Kirov Military Medical Academy; 6, Akademik Lebedev St., St Petersburg, 194044, Russia; ORCID: 0000-0002-6110-1097; e-mail: bg-ab@mail.ru

**Alexander A. Chugunov**, Adjunct at the 1<sup>st</sup> Department of Internal Medicine Postgraduate Training, Kirov Military Medical Academy; 6, Akademik Lebedev St., St Petersburg, 194044, Russia; ORCID: 0000-0002-2532-6133; e-mail: alexandrchugun@yandex.ru