

**ФГБУ «Национальный медицинский
исследовательский центр имени В. А. Алмазова»
Минздрава России**

**Первый Санкт-Петербургский государственный
медицинский университет
имени академика И. П. Павлова**

**Общероссийская
АНТИГИПЕРТЕНЗИВНАЯ ЛИГА**



ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

Конради А. О. (Санкт-Петербург)

ЗАМЕСТИТЕЛИ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

Баранова Е. И. (Санкт-Петербург)

Цырлин В. А. (Санкт-Петербург)

ВЫПУСКАЮЩИЙ РЕДАКТОР

Загидуллин Н. Ш. (Уфа)

НАУЧНЫЕ РЕДАКТОРЫ

Коростовцева Л. С. (Санкт-Петербург)

Ратова Л. Г. (Санкт-Петербург)

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Алехин А. Н. (Санкт-Петербург)
Атьков О. Ю. (Москва)
Багров А. Я. (Санкт-Петербург)
Баранцевич Е. Р. (Санкт-Петербург)
Бассетти К. (Швейцария)
Галявич А. С. (Казань)
Драпкина О. М. (Москва)
Калинина А. М. (Москва)
Карпенко М. А. (Санкт-Петербург)
Карпов Р. С. (Томск)
Кобалава Ж. Д. (Москва)
Козиолова Н. А. (Пермь)
Котовская Ю. В. (Москва)
Либис Р. А. (Оренбург)
Моисеева О. М. (Санкт-Петербург)
Наркевич К. (Польша)
Небиеридзе Д. В. (Москва)
Недогода С. В. (Волгоград)
Орлов С. Н. (Москва)
Петрищев Н. Н. (Санкт-Петербург)
Симонова Г. И. (Новосибирск)
Хирманов В. Н. (Санкт-Петербург)
Шустов С. Б. (Санкт-Петербург)

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Арутюнов Г. П. (Москва)
Бондаренко Б. Б. (Санкт-Петербург)
Волков В. С. (Тверь)
Гапон Л. И. (Тюмень)
Добронравов В. А. (Санкт-Петербург)
Дупляков Д. В. (Самара)
Земцовский Э. В. (Санкт-Петербург)
Лазебник Л. Б. (Москва)
Лакатта Э. (США)
Ланфан К. (США)
Мартынов А. И. (Москва)
Оганов Р. Г. (Москва)
Ощепкова Е. В. (Москва)
Панов А. В. (Санкт-Петербург)
Слайт П. (Великобритания)
Стессен Ж. (Бельгия)
Хамет П. (Канада)
Шальнова С. А. (Москва)
Шапиро Д. (США)

ИЗДАЕТСЯ с 1995 года

ISSN 1607-419X (печатная версия)
ISSN 2411-8524 (электронная версия)

Свидетельство о регистрации
ПИ № ФС77-36338 от 22.05.09.
Выдано Федеральной службой
по надзору в сфере связи,
информационных технологий
и массовых коммуникаций
(Роскомнадзор)

ЖУРНАЛ ВКЛЮЧЕН в международную
базу цитирования Scopus

ЖУРНАЛ ВКЛЮЧЕН в Перечень
изданий, рекомендованных Высшей
аттестационной комиссией

ЖУРНАЛ ВКЛЮЧЕН в Российский
индекс научного цитирования

Периодичность — 6 выпусков в год
Тираж — 5000 экземпляров

Директор по маркетингу

Таничева А. А.

Главный бухгалтер

Шапсон М. В.

Технический редактор

Новоселова К. О.

Корректор

Афанасьева О. В.

Дизайн, верстка

Морозов П. В.

Архив номеров: htn.almazovcentre.ru,
www.journal.ahleague.ru
на сайте Научной электронной библиотеки
http://elibrary.ru/title_about.asp?id=8406

Подача рукописей:

htn.almazovcentre.ru

Переписка с авторами:

ag_journal@almazovcentre.ru

Размещение рекламы:

ahleague@mail.ru

Подписка: www.ahleague.ru,
ahleague@mail.ru

по каталогу агентства «Роспечать»:
подписной индекс **36876 (стр. 84)**.

Тематическая рассылка по специалистам.

*Редакция не несет ответственности
за содержание рекламных материалов.*

Все права защищены © 2015.
Полное или частичное воспроизведение
материалов, опубликованных в журнале
с коммерческой целью, допускается только
с письменного разрешения редакции.

Почтовый адрес редакции:

ул. Аккуратова, д. 2, Санкт-Петербург,
Россия, 197341.

Тел./факс: +7(812)702-37-33.

E-mail: ag_journal@almazovcentre.ru,
htn.almazovcentre.ru

*Журнал издан при финансовой поддержке Комитета по науке и высшей школе
Правительства Санкт-Петербурга.*

Almazov National Medical Research Centre

**First Pavlov State Medical University
of St. Petersburg**

All-Russian Antihypertensive League



EDITOR-IN-CHIEF

A.O. Konradi (St Petersburg)

VICE-EDITORS

E. I. Baranova (St Petersburg)

V. A. Tsyrlin (St Petersburg)

EDITOR OF THE ISSUE

N. Sh. Zagidullin (Ufa)

SCIENTIFIC EDITORS

L. S. Korostovtseva (St Petersburg)

L. G. Ratova (St Petersburg)

EDITORIAL BOARD

A. N. Alekhin (St Petersburg)
O. Y. Atkov (Moscow)
A. Y. Bagrov (St Petersburg)
E. R. Barantsevich (St Petersburg)
C. L. Bassetti (Switzerland)
A. S. Galyavich (Kazan)
O. M. Drapkina (Moscow)
A. M. Kalinina (Moscow)
M. A. Karpenko (St Petersburg)
R. S. Karpov (Tomsk)
Zh. D. Kobalava (Moscow)
N. A. Koziolova (Perm)
Y. V. Kotovskaya (Moscow)
R. A. Libis (Orenburg)
O. M. Moiseeva (St Petersburg)
K. Narkiewicz (Poland)
D. V. Nebieridze (Moscow)
S. V. Nedogoda (Volgograd)
S. N. Orlov (Moscow)
N. N. Petrishchev (St Petersburg)
G. I. Simonova (Novosibirsk)
V. N. Khirmanov (St Petersburg)
S. B. Shustov (St Petersburg)

EDITORIAL COUNCIL

G. P. Arutyunov (Moscow)
B. B. Bondarenko (St Petersburg)
V. A. Dobronravov (St Petersburg)
D. V. Duplyakov (Samara)
L. I. Gapon (Tyumen)
P. Hamet (Canada)
E. Lakatta (USA)
L. B. Lazebnik (Moscow)
C. Lenfant (USA)
A. I. Martynov (Moscow)
R. G. Oganov (Moscow)
E. V. Oshepkova (Moscow)
A. V. Panov (St Petersburg)
S. A. Shalnova (Moscow)
J. Shapiro (Ohio, USA)
P. Sleight (Oxford, United Kingdom)
J. A. Steassen (Leuven, Belgium)
V. S. Volkov (Tver)
E. V. Zemtsovskiy (St Petersburg)

SINCE 1995

ISSN 1607-419X (printed)

ISSN 2411-8524 (online)

Registration certificate
PI# FS77-36338 dated
May 22, 2009, issued
by Federal Supervisory Service
on Mass Media, Information Technologies
and Mass Communication
(Roskomnadzor)

The Journal is included in Scopus.
The Journal is recommended by the High
Attestation Commission as one
of the leading scientific journals
for publications.

The Journal is included
in the Russian Citation Index

Periodicity — 6 issues per year
Circulation 5000 copies.

Director on Marketing Tanicheva A. A.

General Accountant Shapson M. V.

Technical editor Novoselova K. O.

Proofreader Afanasieva O. V.

Makeup Morozov P. V.

Archive: htn.almazovcentre.ru,
www.journal.ahleague.ru
web-site of Scientific Electronic Library
http://elibrary.ru/title_about.asp?id=8406

Article submission and guidelines:

htn.almazovcentre.ru

Advertising: ahleague@mail.ru
Editors, Editorial board and Editorial
Team does not hold responsibility
for advertising materials.

Subscription: www.ahleague.ru,
ahleague@mail.ru

Rospechat catalogue #36876 (p. 84).

Direct mailing to specialists.

Copyright © 2015. For commercial reuse,
distribution, and reproduction, please,
contact ag_journal@almazovcentre.ru.
Non-commercial reuse, distribution,
and reproduction provided the original
work is properly cited, is permitted.

Editorial office: 2 Akkuratov street,
St Petersburg, 197341, Russia.

Phone/fax: +7(812)702-37-33.

E-mail: ag_journal@almazovcentre.ru,
htn.almazovcentre.ru

*The Issue is supported by the Committee on Science
and High School of St Petersburg Government.*

Содержание:

- 240 Загидуллин Н. Ш., Гареева Д. Ф.,
Ишметов В. Ш., Павлов А. В.,
Плотникова М. Р., Пушкарева А. Э.,
Павлов В. Н. **Ренин-ангиотензиновая
система при новой коронавирусной
инфекции COVID-2019**
- 248 Фисун А. Я., Черкашин Д. В.,
Тыренко В. В., Жданов К. В., Козлов К. В.
**Роль ренин-ангиотензин-альдостероновой
системы во взаимодействии
с коронавирусом SARS-CoV-2
и в развитии стратегий профилактики
и лечения новой коронавирусной
инфекции (COVID-19)**
- 263 Янишевский С. Н. **Изменения процесса
оказания помощи пациентам с инсультом
в условиях эпидемии COVID-19**
- 270 Джигоева О. Н., Драпкина О. М.
**Особенности ультразвукового
исследования сердца у пациентов
с новой коронавирусной инфекцией**
- 277 Потешкина Н. Г., Лысенко М. А.,
Ковалевская Е. А., Фомина Д. С.,
Самсонова И. В., Паршин В. В.,
Манченко О. В., Евсюков О. Ю.
**Кардиальное повреждение у пациентов
с коронавирусной инфекцией COVID-19**
- 288 Лакман И. А., Агапитов А. А.,
Садикова Л. Ф., Черненко О. В.,
Новиков С. В., Попов Д. В., Павлов В. Н.,
Гареева Д. Ф., Идрисов Б. Т., Билялов А. Р.,
Загидуллин Н. Ш. **Возможности математи-
ческого прогнозирования коронавирусной
инфекции в Российской Федерации**
- 295 Каронова Т. Л., Васькова М. А.,
Гусев Д. А., Головатюк К. А., Гринева Е. Н.
**Витамин D как фактор повышения
иммунитета и снижения риска развития
острых респираторных вирусных
инфекций и COVID-19**
- 304 Бабенко А. Ю., Лаевская М. Ю.
**Сахарный диабет и COVID-19. Как они
связаны? Современные стратегии борьбы**

Content:

- 240 Zagidullin N. Sh., Gareeva D. F.,
Ishmetov V. Sh., Pavlov A. V., Plotnikova M. R.,
Pushkareva A. E., Pavlov V. N.
**Renin-angiotensin-aldosterone system
in new coronavirus infection 2019**
- 248 Fisun A. Ya., Cherkashin D. V.,
Tyrenko V. V., Zhdanov C. V., Kozlov C. V.
**Role of renin-angiotensin-aldosterone
system in the interaction with coronavirus
SARS-CoV-2 and in the development
of strategies for prevention and treatment
of new coronavirus infection (COVID-19)**
- 263 Yanishevskiy S. N. **Healthcare for stroke
patients in COVID-19 pandemic**
- 270 Dzhioeva O. N., Drapkina O. M.
Heart ultrasound in COVID-19
- 277 Poteshkina N. G., Lysenko M. A.,
Kovalevskaya E. A., Fomina D. S.,
Samsonova I. V., Parshin V. V., Manchenko O. V.,
Evsyukov O. Y. **Cardiac damage in patients
with COVID-19 coronavirus infection**
- 288 Lakman I. A., Agapitov A. A.,
Sadikova L. F., Chernenko O. V.,
Novikov S. V., Popov D. V., Pavlov V. N.,
Gareeva D. F., Idrisov B. T., Bilyalov A. R.,
Zagidullin N. Sh. **COVID-19 mathematical
forecasting in the Russian Federation**
- 295 Karonova T. L., Vashukova M. A.,
Gusev D. A., Golovatuk K. A., Grineva E. N.
**Vitamin D deficiency as a factor for
immunity stimulation and lower risk of acute
respiratory infections and COVID-19**
- 304 Babenko A. Yu., Laevskaya M. Yu.
**Diabetes mellitus and COVID-19.
How are they connected? Current strategy
of fight**

Содержание:

- 312** Алёхин А. Н., Дубинина Е. А.
Пандемия: клинико-психологический аспект
- 317** Новикова Л. Б., Акопян А. П.,
Шарапова К. М., Латыпова Р. Ф.
Неврологические и психические расстройства, ассоциированные с COVID-19
- 327** Демченко Е. А., Красникова В. В.,
Янишевский С. Н. **Практические рекомендации по физической реабилитации больных с тяжелым течением COVID-19 в отделениях реанимации и интенсивной терапии**
- 343** Симакова М. А., Гончарова Н. С.,
Карпова Д. В., Карелкина Е. В.,
Моисеева О. М. **Рекомендации по диагностике и лечению пациентов с легочной гипертензией в условиях пандемии COVID-19**

Content:

- 312** Alekhin A. N., Dubinina E. A. **Pandemic: the view of a clinical psychologist**
- 317** Novikova L. B., Akopian A. P.,
Sharapova K.M., Latypova R.F. **Neurological and mental disorders associated with COVID-19**
- 327** Demchenko E.A., Krasnikova V. V.,
Yanishevskiy S. N. **Practical recommendations for physical rehabilitation in patients with severe COVID-19 in intensive care units**
- 343** Simakova M. A., Goncharova N. S.,
Karpova D.V., Karelkina E. V., Moiseeva O. M. **Recommendations on the diagnosis and management of pulmonary hypertension during COVID-19 pandemic**



Глубокоуважаемые читатели!

Весь мир впервые в новейшей истории столкнулся с беспрецедентным вызовом в истории — пандемией, вызванной новым коронавирусом COVID-19. Особенностью вируса стали высокая вирулентность, высокая частота бессимптомных носителей и, соответственно, высокая скорость распространения инфекции по всему миру, поражение преимущественно пожилых пациентов и пациентов с такими заболеваниями, как сахарный диабет, хронические сердечная и почечная недостаточность и др. Поэтому для победы над COVID-19 требуются усилия многих специалистов — организаторов здравоохранения, пульмонологов, неврологов, эндокринологов, инфекционистов, реаниматологов, терапевтов, кардиологов и даже математиков и экономистов.

Патогенез заболевания оказался достаточно сложен и включает в себя не только поражение легких (чаще всего в виде двусторонней пневмонии), но и вовлечение других систем организма. В 40 % случаев при тяжелом течении COVID-19 сердечно-сосудистая система оказывается под ударом — определяется ее поражение в виде вирусных миокардитов, повышения уровня кардиоспецифических тропонинов, нестабильной гемодинамики и т. п. В данном выпуске журнала мы постарались всесторонне подойти к освещению проблемы COVID-19: обсуждаем вопросы прогнозирования пандемии в Российской Федерации, патогенез заболевания, поражение сердечно-сосудистой, нервной, эндокринной систем, диагностику, лечение и реабилитацию пациентов на фоне пандемии COVID-19. Надеемся, что информация, почерпнутая вами из данного выпуска журнала, будет полезна в клинической практике.

С уважением,

директор Научно-исследовательского института «Кардиология»,
заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней
ФГБОУ ВО Башкирский ГМУ Минздрава России, FESC, IACC, д. м. н., профессор
Н. Ш. Загидуллин

ISSN 1607-419X
ISSN 2411-8524 (Online)
УДК 616.4.98-036-07-08:578

Ренин-ангиотензиновая система при новой коронавирусной инфекции COVID-2019

Н. Ш. Загидуллин, Д. Ф. Гареева,
В. Ш. Ишметов, А. В. Павлов, М. Р. Плотникова,
А. Э. Пушкарева, В. Н. Павлов

Федеральное государственное бюджетное образовательное
учреждение высшего образования «Башкирский
государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации,
Уфа, Россия

Контактная информация:

Загидуллин Науфаль Шамилевич,
ФГБОУ ВО Башкирский ГМУ
Минздрава России,
ул. Ленина, д. 3, Уфа, Россия, 450008.
E-mail: znaufal@mail.ru

Статья поступила в редакцию
06.05.20 и принята к печати 11.05.20.

Резюме

Новая коронавирусная инфекция (КВИ) 2019 года представляет собой серьезную угрозу человечеству. Хотя ее патогенез полностью не изучен, недавно стало известно, что ангиотензинпревращающий фермент 2 (АПФ2), будучи фиксированным на поверхности клеток, служит рецептором для входа в них коронавируса SARS-CoV-2, тем самым способствуя распространению инфекции в организме. **Целью обзора** явилось исследование значения ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) в патогенезе действия вируса, функции и регуляции АПФ2 и влияния ингибиторов РААС на сердечно-сосудистую систему при КВИ. АПФ2 в крови способствует трансформации ангиотензина (АТ) I в АТ 1–7, которые оказывают ряд благоприятных эффектов на эндотелий сосудов и кардиомиоциты (вазодилатация, ингибирование клеточного роста, подавление пролиферации клеток и торможение гипертрофии кардиомиоцитов). Вирус SARS-CoV-2, помимо взаимодействия с АПФ2 на поверхности клеток в легких и сосудистой стенке, приводит к дисрегуляции АПФ2, что, в свою очередь, приводит к смещению баланса РААС в сторону АПФ1-рецепторов, которые обладают обратными эффектами. Ингибиторы АПФ (ИАПФ) и блокаторы рецепторов к ангиотензину (БРА) играют ключевую роль в лечении основных сердечно-сосудистых заболеваний, таких как артериальная гипертензия и хроническая сердечная недостаточность, и на сегодняшний день нет данных, однозначно свидетельствующих о том, что ИАПФ или БРА ухудшают тяжесть течения КВИ. Поэтому не рекомендуется прекращение приема или замена этих препаратов у пациентов со стабильным течением сердечно-сосудистых заболеваний. Человеческий рекомбинантный белок hACE 2 может быть потенциальной терапией для КВИ, блокируя проникновение вируса и устраняя дисбаланс в РААС.

Ключевые слова: ренин-ангиотензин-альдостероновая система, ангиотензинпревращающий фермент 2, коронавирусная инфекция, COVID-19, SARS-CoV-2

Для цитирования: Загидуллин Н. Ш., Гареева Д. Ф., Ишметов В. Ш., Павлов А. В., Плотникова М. Р., Пушкарева А. Э., Павлов В. Н. Ренин-ангиотензиновая система при новой коронавирусной инфекции COVID-2019. Артериальная гипертензия. 2020;26(3):240–247. doi:10.18705/1607-419X-2020-26-3-240-247

Renin-angiotensin-aldosterone system in new coronavirus infection 2019

N. Sh. Zagidullin, D. F. Gareeva,
V. Sh. Ishmetov, A. V. Pavlov, M. R. Plotnikova,
A. E. Pushkareva, V. N. Pavlov
Bashkir State Medical University, Ufa, Russia

Corresponding author:
Naufal Sh. Zagidullin,
Bashkir State Medical University,
3 Lenin street, Ufa, 450008 Russia.
E-mail: znaufal@mail.ru

Received 6 May 2020;
accepted 10 May 2020.

Abstract

The new coronavirus infection (COVID-19) is a serious threat to humanity. Although its pathogenesis has not been fully studied, angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) has recently been identified as a receptor for entry into the cell of the coronavirus SARS-CoV-2, thereby contributing to the spread of infection in the body. The **goal** of the **review** was to study the significance of the renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS) in the pathogenesis of the action of the coronavirus SARS-CoV-2, the function and regulation of ACE2, and the effects of RAAS inhibitors in cardiovascular diseases. ACE2 promotes the transformation of angiotensin (AT) I into AT 1–7, which have a number of beneficial effects on the state of endothelium and cardiomyocytes (vasodilation, inhibition of cell growth, inhibition of cell proliferation and inhibition of cardiomyocyte hypertrophy). SARS-CoV-2 virus, in addition to interaction with ACE2 on the surface cells in the lungs and vascular wall, leads to dysregulation of ACE2, which in turn leads to a shift in the balance of RAAS towards activation of ACE1 receptors, which have the opposite effects. ACE inhibitors and angiotensin receptor blockers (ARBs) play a key role in the treatment of major cardiovascular diseases such as hypertension and chronic heart failure, and today there is no evidence that ACE inhibitors or ARBs worsen severity of cardiovascular diseases. Therefore, it is not recommended to discontinue these drugs in patients with stable cardiovascular diseases and afflicted by COVID-19. The human recombinant hrACE2 protein may be a potential therapy for CVI by blocking virus entry and eliminating the imbalance in RAAS.

Key words: renin-angiotensin-aldosterone system, angiotensin-converting enzyme 2, coronavirus infection, COVID-19, SARS-CoV-2

For citation: Zagidullin NSh, Gareeva DF, Ishmetov VSh, Pavlov AV, Plotnikova MR, Pushkareva AE, Pavlov VN. Renin-angiotensin-aldosterone system in new coronavirus infection 2019. *Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension*. 2020;26(3):240–247. doi:10.18705/1607-419X-2020-26-3-240-247

Коронавирусная инфекция (КВИ) (COVID-19), которая вызывается коронавирусом с тяжелым острым респираторным синдромом (SARS-CoV-2) привела к большому количеству заболевших и летальных исходов во всем мире. SARS-CoV-2 представляет собой одноцепочечный РНК-вирус, относящийся к роду Betacoronavirus и к роду Sarbecovirus. Считается, что этот вирус происходит от летучих мышей и передается от человека к человеку с высоким базовым репродуктивным числом R_0 в среднем

2,5–3,5, что приводит к интенсивному распространению заболевания [1]. Последовательность генов SARS-CoV-2 имеет большое сходство с генетической последовательностью SARS-CoV и синдромом ближневосточного респираторного коронавируса (MERS-CoV) [2]. Клиническая картина SARS-CoV-2 характеризуется лихорадкой, слабостью и сухим кашлем, миалгией, аносмией, одышкой и желудочно-кишечными симптомами, такими как диарея, тошнота и рвота [3]. У 41,8% пациентов тяжелая одышка

и гипоксемия могут прогрессировать до острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС), шока, полиорганной недостаточности и смерти.

Во время проникновения SARS-CoV-2 в клетки организма металлопротеиназа и ангиотензинпревращающий фермент 2 (АПФ2) играют важнейшую роль [1]. Посредством АПФ2 не только происходит проникновение вирусной инфекции внутрь клетки, но при КВИ-19 происходит снижение концентрации АПФ2, что приводит к дисфункции ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) и повреждению легких и других органов и систем. Данная связь между SARS-CoV и АПФ2 вызвала определенные опасения относительно применения ингибиторов РААС, которые могут изменять активность и экспрессию АПФ2 и теоретически влиять на степень вирулентности вируса в условиях пандемии. Более того, некоторые средства массовой информации призвали к отказу от ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) и блокаторов рецепторов к ангиотензину (БРА) как в профилактических целях, так и во время лечения КВИ. Учитывая тот факт, что данные классы препаратов имеют краеугольное значение при лечении таких заболеваний, как артериальная гипертензия и хроническая сердечная недостаточность, данный вопрос требует уточнения. С другой стороны, разработка лекарственных средств, направленных на АПФ2 и соответствующие рецепторы, позволит получить патогенетический препарат для лечения коронавирусной инфекции.

В обзоре представлены описание компонентов РААС, их функций, а также структура и функция АПФ2, регуляция его экспрессии, роль в КВИ. Обсуждается применение ИАПФ/БРА и возможные терапевтические вмешательства.

РААС и АПФ2

РААС представляет собой систему ферментов и гормонов, которая запускается выработкой ренина в почках в ответ на снижение перфузии юкстагломерулярного аппарата. Ренин является протеолитическим ферментом, расщепляющим вырабатывающийся в печени ангиотензиноген до неактивного АТ I. АТ I является декапептидом, который посредством АПФ расщепляется до биологически активного АТ II. АТ II действует через рецепторы четырех типов — АТ1, АТ2, АТ3, АТ4 и является центральным действующим звеном РААС. Наиболее хорошо изучены первые два рецептора к АТ II: 1-го (АТ1R) и 2-го (АТ2R) типов. Оба рецептора представляют собой G-связанные полипептиды, содержащие порядка 360 аминокислот.

У человека рецепторов типа АТ1R значительно больше по сравнению с рецепторами типа АТ2R,

и эффекты от стимуляции АТ II в основном обусловлены стимуляцией именно АТ1 рецепторов: артериальная вазоконстрикция и снижение почечного кровотока; усиление реабсорбции натрия в проксимальных почечных канальцах; секреция альдостерона, вазопрессина, эндотелина-1; высвобождение ренина; усиление высвобождения норадреналина из симпатических нервных окончаний; активация симпатoadреналовой системы; процессы ремоделирования сосудов и миокарда; гиперплазия интимы; гипертрофия кардиомиоцитов и фиброз миокарда [4]. Кардиоваскулярные эффекты АТ II, опосредованные АТ2 рецепторами, противоположны эффектам, обусловленным возбуждением АТ1 рецепторов, и являются относительно слабо выраженными. Стимуляция АТ2 рецепторов сопровождается вазодилатацией, ингибированием клеточного роста, подавлением пролиферации клеток (эндотелиальных и гладкомышечных клеток сосудистой стенки, фибробластов) и торможением гипертрофии кардиомиоцитов.

Ангиотензинпревращающий фермент 2 был открыт в 2000 году как гомолог ангиотензинпревращающего фермента [5, 6]. АПФ2 представляет собой трансмембранный белок I типа, который состоит из 805 аминокислот и 2 доменов: N- и C-концевого доменов. АПФ2 экспрессируется в сердце человека, почках, легких, печени, яичках и кишечнике и может находиться как в свободной форме (в крови), так и фиксированным к мембране клеток, становясь, таким образом, рецептором [6]. В сердце и крупных сосудах АПФ2 локализуется на поверхности эндотелиальных клеток и клеток гладких мышц. В легких АПФ2 в основном находится на альвеолоцитах 2-го типа II, реже на альвеолоцитах 2-го типа I и эпителиальных клетках дыхательных путей [7].

Функции АПФ2

У АПФ2 есть протеазная (расщепление белка) и непротеазная функции. Активный домен АПФ2 экспрессируется на поверхности клеток для облегчения катализа полипептидов. Также АПФ2 может находиться и в крови, где расщепляет АТ I для превращения в неактивный пептид АТ 1–9 [5, 6], который затем превращается в АТ 1–7 с помощью АПФ или других пептидаз [5]. Кроме того, АПФ2 метаболизирует АТ II в АТ 1–7 [8], которые, связываясь с Mas-рецепторами, приводят к вазодилатации и антипролиферативным эффектам. Эти эффекты уравнивают вазоконстрикторные и пролиферативные эффекты пути АПФ-АТII-АТ1R (рис. 1) [9, 10]. АТ 1–7 обладают протективными эффектами для сердечно-сосудистой системы, включая противовоспалительный, антитромботический, антифибротический, антиаритмический и натрийуретический.

Они способны ингибировать гипертрофию миокарда и образование атеросклеротических бляшек, а также уменьшать эндотелиальную дисфункцию [11].

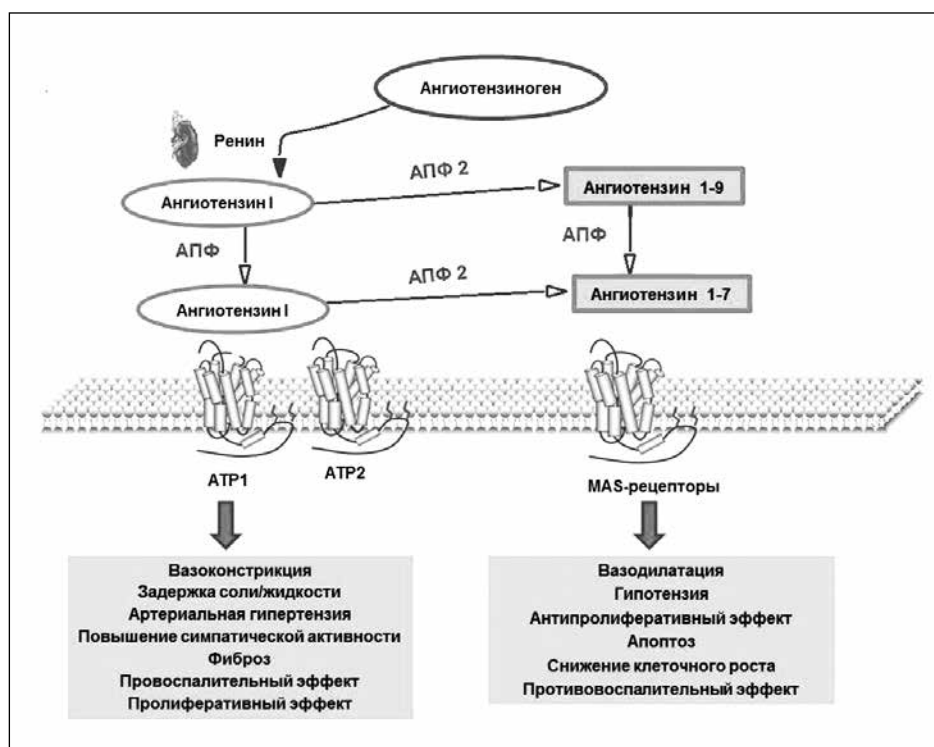
Терапевтическое воздействие на АПФ2-AT1-7-Mas в экспериментальных моделях с артериальной гипертензией, хронической сердечной недостаточностью и кардиомиопатиями показало положительные эффекты [12]. В легких AT 1-7 ингибируют инфильтрацию воспалительных клеток и регулируют выделение противовоспалительных и провоспалительных цитокинов, тем самым уменьшая степень воспаления легких. Они также улучшают оксигенацию, снижают гиперреактивность дыхательных путей, апоптоз альвеолярных эпителиальных клеток и ингибируют пролиферацию и миграцию фибробластов, метаплазию бокаловидных клеток и ремоделирование дыхательных путей. Активация пути АПФ2-AT1-7-Mas оказывает защитное действие на легкие в моделях ОРДС, бронхиальной астмы и легочной гипертензии [13]. В дополнение к протеазной функции у АПФ2 существует еще несколько важных биологических функций. В частности, в 2003 году впервые было показано, что АПФ2 является рецептором для вирусной инфекции SARS-CoV [14]. Согласно структурному анализу, апикальные белки SARS-CoV контактируют с субъединицей I в каталитическом домене АПФ2. Как только

рецептор-связывающая область белков SARS-CoV соединяется с АПФ2, экстрацеллюлярный домен АПФ2 высвобождается и трансмембранный домен мигрирует в клетку, обеспечивая дальнейшее взаимодействие между вирусной частичкой и клеткой хозяина (рис. 2).

Регуляция экспрессии АПФ2

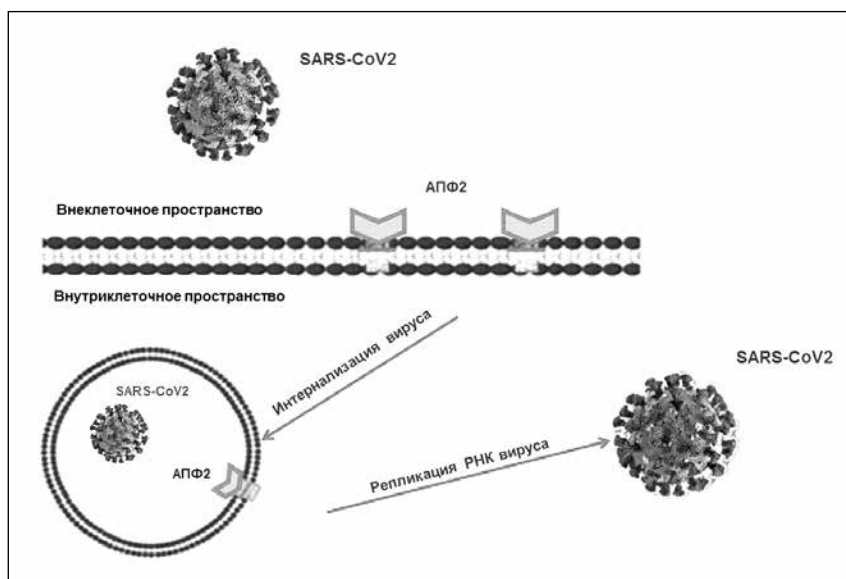
Экспрессия белка АПФ2 снижается в почках в животных моделях АГ и сахарного диабета [15, 16]. L. S. Zisman и соавторы (2003) отметили, что экспрессия АПФ2 значительно увеличивается в миокарде при хронической сердечной недостаточности и кардиомиопатиях [17]. По данным S. J. Brake и соавторов (2020), высокие концентрации АПФ2 находят в тканях легких пациентов с хронической обструктивной болезнью легких и у курильщиков с нормальной функцией легких [18]. Прием ИАПФ и БРА может повышать уровень микроРНК АПФ2. В частности, при непрерывном введении крысам лизиноприла, лозартана и комбинации этих двух препаратов в течение 12 дней концентрации микроРНК АПФ2 и самого АПФ2 в миокарде значительно увеличивались [19]. В 2003 году впервые было показано, что АПФ2 является рецептором вируса SARS-CoV. После того, как пепломеры SARS-CoV связываются с АПФ2, весь вирус и трансмембранный домен

Рисунок 1. Роль ангиотензинпревращающего фермента 2 в ренин-ангиотензин-альдостероновой системе



Примечание: ATP1 — рецептор ангиотензина II типа 1; ATP2 — рецептор ангиотензина II типа 2; АПФ — ангиотензин-превращающий фермент; АПФ2 — ангиотензинпревращающий фермент 2.

Рисунок 2. Процесс интернализации SARS-CoV с использованием ангиотензинпревращающего фермента 2 для проникновения в клетку



Примечание: SARS-CoV — коронавирус тяжелого острого респираторного синдрома; АПФ2 — ангиотензинпревращающий фермент 2.

АПФ2 эндоцитозироваться (интернализуются) внутрь клетки. Затем вирусная РНК высвобождается в цитоплазму для завершения вирусного инфицирования клетки [14]. При этом интернализация и высвобождение вируса снижают экспрессию АПФ2 на поверхности клетки (рис. 2).

Роль РААС в патофизиологии КВИ с повреждением легких

ОРДС является наиболее тяжелой формой острого повреждения легких. Массивная инфекция легких, аспирация, сепсис могут вызвать диффузное альвеолярное повреждение. Его патологическим проявлением оказывается повышенная проницаемость капилляров, наличие в альвеолярной полости нейтрофилов, макрофагов, богатой белком жидкости и образование гиалиновых мембран. С момента определения ОРДС, вызванного вирусом SARS-CoV в 2003 году, роль РААС в ОРДС и остром повреждении легких привлекает к себе всеобщее внимание. На мышинной модели острого повреждения легких, вызванного кислотной аспирацией, было показано, что уровень АТ II в легких и плазме значительно повышался, а применение ИАПФ в свою очередь снижало уровни АТ II. Последнее исследование Y. Liu и соавторов (2020) показало, что у пациентов с SARS-CoV-2 уровень АТ II значимо нарастает [2], что указывает на то, что путь АПФ-АТII-АТ1R может способствовать острому повреждению легких при КВИ-19. *In vitro* сам вирус SARS-CoV или инъекция рекомбинантного белка SARS значительно снижают экспрессию АПФ2 в легочной ткани или

культивируемых клетках. Таким образом, снижение экспрессии АПФ2 усугубляет повреждение, вызванное вирусом SARS-CoV-2. В модели острого повреждения легких, вызванной аспирацией кислоты, инъекция рекомбинантного человеческого АПФ2 (rhACE2) значительно уменьшала повреждение легких и экспрессию АТ II [20].

Применение ИАПФ/БРА при КВИ

В связи с тем, что воздействие ИАПФ и БРА на активность АТ II различается, можно ожидать и их неодинаковую ассоциацию с уровнем АПФ2 в крови [21]. Противоречивые результаты в исследованиях на животных моделях получены в отношении ассоциации приема сартанов с концентрацией АПФ2 в плазме. При назначении БРА пациентам в некоторых исследованиях была обнаружена усиленная экспрессия матричной РНК АПФ2 или же самого АПФ2 [22, 23], в других же работах такой взаимосвязи не было выявлено [24]. Кроме того, отсутствуют данные о влиянии ИАПФ, БРА и других ингибиторов РААС на концентрацию АПФ2 в легких.

Вирус SARS-CoV-2 не только использует АПФ2 для проникновения в клетку, но он также приводит к его дисрегуляции, что ведет, в свою очередь, к прекращению его органотективного действия. Выдвигаются гипотезы о том, что повышение АТ II в крови может усиливать повреждение органов при КВИ [25]. Прикрепление вируса приводит к снижению концентрации АПФ2 на поверхности мембран [26]. Персистирующая вирусная инфекция и репликация вирионов, по крайней мере *in vitro*, вносят

вклад в снижение экспрессии АПФ2. В экспериментальных моделях на мышах воздействие белковых пепломеров SARS-CoV-1 вызывало поражение легких, которое, в свою очередь, уменьшалось при блокаде РААС. В исследовании Y. Liu и соавторов (2020) у пациентов с КВИ обнаружена корреляция между уровнем АТ-II в крови, концентрацией вируса и степенью тяжести поражения легких [25].

В отсутствие актуальных данных по КВИ-19 представляет интерес исследование С. Ненгу и соавторов (2018), в котором у стационарных пациентов с вирусными пневмониями прием ИАПФ приводил к снижению летальных исходов (отношение шансов $\frac{1}{4}$ 0,25; 95-процентный доверительный интервал (95 % ДИ) 0,09–0,64) и интубаций [27]. С другой стороны, в недавней статье J. Li и соавторов (2020) результаты ретроспективного исследования в Ухане на 1178 пациентах с КВИ-19 показали, что прием ИАПФ/БРА на госпитальном этапе не был ассоциирован с большей тяжестью состояния и летальностью [28]. Несмотря на отсутствие убедительных данных о том, что АПФ2 влияет на течение КВИ, имеется значительный риск ухудшения прогноза при сердечно-сосудистых заболеваниях в случае отмены ингибиторов РААС. Уже признается доказанным факт того, что КВИ весьма часто сочетается с сердечно-сосудистыми заболеваниями [29]. У части пациентов вследствие «цитокинового шторма» развиваются миокардиты [30–32] и кардиомиопатии [33]. Ингибиторы РААС обладают кардио- и нефропротективными свойствами, и их отмена, например, у пациентов с высоким сердечно-сосудистым риском, при кардиомиопатиях или ХСН может привести к декомпенсации. Кроме того, переход от ингибиторов РААС к другой терапии, например, к высоким дозам диуретиков или антагонистов кальция, потребует тщательного наблюдения, чтобы избежать гемодинамической нестабильности. Также ингибиторы РААС являются основной кардиотропной группой препаратов лечения пациентов с острым инфарктом миокарда и в постинфарктном периоде, снижая сердечно-сосудистую смертность [34]. Поэтому не случайно, что многие профессиональные медицинские сообщества и регуляторные организации, включая Российское кардиологическое общество (РКО) [35], выступили за продолжение стандартной терапии ИАПФ и БРА на фоне пандемии коронавирусной инфекции.

Возможные патогенетические лекарственные воздействия на SARS-CoV-2

В настоящее время нет доказанного эффективного лечения для КВИ-19. Разработанные схемы лечения часто неэффективны, обладают множеством

побочных эффектов, в том числе и проаритмогенным действием, увеличивая смертность. Поскольку дисбаланс между АПФ и АПФ2 играет важную роль при КВИ, вмешательства, направленные на модуляцию (увеличение) концентрации АПФ2, могут улучшить прогноз пациентов с тяжелой формой заболевания. В экспериментах на животных белок rhACE 2 (recombinant human angiotensin-converting enzyme) и АПФ2-экспрессирующие молекулярные векторы продемонстрировали протективные свойства в отношении повреждения легких [20]. В экспериментах V. Monteil и соавторы (2020) *in vitro* показали, что назначение rhACE 2 снижает репродукцию SARS-CoV-2 в клетках Vero E 6 в 1000–5000 раз и эффективно ингибирует инфицирование вирусом SARSCoV-2 клеток кровеносных сосудов человека в целом, что позволяет предположить, что rhACE 2 может блокировать раннее проникновение SARS-CoV-2 в клетки-хозяева [36]. В исследованиях I и II фазы была подтверждена безопасность применения rhACE 2 у здоровых добровольцев и пациентов [37, 38]. В настоящее время в экстренном режиме запущена III фаза клинического исследования по применению rhACE 2 у пациентов с тяжелой формой КВИ-19 (Clinicaltrials.gov № NCT04287686). Учитывая тот факт, что вакцина будет разработана не ранее чем через 1–1,5 года, данный подход может быть первым разработанным патогенетически обоснованным лекарством против коронавирусной инфекции.

Заключение

АПФ2 является важным звеном РААС, который, находясь в крови, обеспечивает баланс с активацией АТ1R-рецепторами и способствует вазодилатации, антипролиферативному и другим эффектам. В то же время при экспрессии на поверхности клеточной мембраны АПФ2, связываясь с коронавирусом SARS-CoV-2, содействует проникновению вируса внутрь клетки, способствуя его репликации и вызывая острое повреждение легких и других органов и систем. Хотя повышенная экспрессия АПФ2 может повысить риск КВИ, она же защищает организм от повреждения. Несмотря на отсутствие доказательных данных в отношении влияния ИАПФ/БРА на концентрацию АПФ2 и воздействия этих препаратов на течение КВИ, терапию ингибиторами РААС следует продолжать у пациентов, у которых есть риск заражения или уже зараженных КВИ. Для более точного понимания влияния данных препаратов на течение КВИ требуются дополнительные фундаментальные и клинические исследования. В настоящее время проходят исследования человеческого рекомбинантного АПФ2 у больных коронавирусной инфекцией.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

Список литературы / References

1. Lu R, Zhao X, Li J, Niu P, Yang B, Wu H et al. Genomic characterization and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *Lancet*. 2020;395(10224):565–574. doi:10.1016/S0140-6736(20)30251-8
2. Liu Y, Gayle AA, Wilder-Smith A, Rocklöv J. The reproductive number of COVID-19 is higher compared to SARS coronavirus. *J Travel Med*. 2020;27(2): taaa021. doi:10.1093/jtm/taaa021
3. Wu C, Chen X, Cai Y, Xia J, Zhou X, Xu S et al. Risk factors associated with acute respiratory distress syndrome and death in patients with coronavirus disease 2019 pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Intern Med*. 2020: e200994. doi:10.1001/jamainternmed.2020.0994
4. Maksimov ML, Dralova OV, Starodubtsev AK. Angiotensin II type 1 receptor antagonists and ACE inhibitors in the regulation of hemodynamics and renin-angiotensin-aldosterone system activity: focus on the organ protection. *Cardiovasc Ther Prev*. 2010;9(2):115–124. [Максимов М.Л., Дралова О.В., Стародубцев А.К. Антагонисты АТ1-рецепторов ангиотензина II, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента в регуляции гемодинамики и активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы. Фокус на органопротективные эффекты. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2010;9(2):115–124. In Russian].
5. Donoghue M, Hsieh F, Baronas E, Godbout K, Gosselin M, Stagliano N et al. A novel angiotensin-converting enzyme-related carboxypeptidase (ACE2) converts angiotensin I to angiotensin 1–9. *Circ Res*. 2000;87(5):1–9. doi:10.1161/01.res.87.5.e1
6. Tipnis SR, Hooper NM, Hyde R, Karran E, Christie G, Turner AJ. A human homolog of angiotensin-converting enzyme. Cloning and functional expression as a captopril sensitive carboxypeptidase. *J Biol Chem*. 2000;275(43):33238–33243. doi:10.1074/jbc.M002615200
7. Zhao Y, Zhao Z, Wang Y, Zhou Y, Ma Y, Zuo W. Single-cell RNA expression profiling of ACE2, the putative receptor of Wuhan 2019-nCoV. *BioRxiv* 919985 [Preprint]. 2020.
8. Vickers C, Hales P, Kaushik V, Dick L, Gavin J, Tang J et al. Hydrolysis of biological peptides by human angiotensin-converting enzyme-related carboxypeptidase. *J Biol Chem*. 2002;277(17):14838–14843. doi:10.1074/jbc.M200581200
9. Raizada MK, Ferreira AJ. ACE2: a new target for cardiovascular disease therapeutics. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2007;50(2):112–119. doi:10.1097/FJC.0b013e3180986219
10. Alenina N, Xu P, Rentzsch B, Patkin EL, Bader M. Genetically altered animal models for Mas and angiotensin-(1–7). *Exp Physiol*. 2008;93(5):528–537. doi:10.1113/expphysiol.2007.040345
11. Te Riet L, van Esch JH, Roks AJ, van den Meiracker AH, Danser AH. Hypertension: renin-angiotensin-aldosterone system alterations. *Circ Res*. 2015;116(6):960–975. doi:10.1161/CIRCRESAHA.116.303587
12. Patel VB, Zhong JC, Grant MB, Oudit GY. Role of the ACE2/Angiotensin 1–7 axis of the renin-angiotensin system in heart failure. *Circ Res*. 2016;118(8):1313–1326. doi:10.1161/CIRCRESAHA.116.307708
13. Santos R, Sampaio WO, Alzamora AC, Motta-Santos D, Alenina N, Bader M et al. The ACE2/Angiotensin-(1–7)/MAS axis of the renin-angiotensin system: focus on angiotensin-(1–7). *Physiol Rev*. 2018;98(1):505–553. doi:10.1152/physrev.00023.2016
14. Li W, Moore MJ, Vasilieva N, Sui J, Wong SK, Berne MA et al. Angiotensin-converting enzyme 2 is a functional receptor for the SARS coronavirus. *Nature*. 2003;426(6965):450–454. doi:10.1038/nature02145
15. Crackower MA, Sarao R, Oudit GY, Yagil C, Kozieradzki I, Scanga SE et al. Angiotensin-converting enzyme 2 is an essential regulator of heart function. *Nature*. 2002;417(6891):822–828. doi:10.1038/nature00786
16. Tikellis C, Johnston CI, Forbes JM, Burns WC, Burrell LM, Risvanis J et al. Characterization of renal angiotensin-converting enzyme 2 in diabetic nephropathy. *Hypertension*. 2003;41(3):392–397. doi:10.1161/01.HYP.0000060689.38912.CB
17. Zisman LS, Keller RS, Weaver B, Lin Q, Speth R, Bristow M et al. Increased angiotensin-(1–7)-forming activity in failing human heart ventricles: evidence for upregulation of the angiotensin-converting enzyme Homologue ACE2. *Circulation*. 2003;108(14):1707–1712. doi:10.1161/01.CIR.0000094734.67990.99
18. Brake SJ, Barnsley K, Lu W, McAlinden KD, Eapen MS, Sohal SS. Smoking upregulates angiotensin-converting enzyme-2 receptor: a potential adhesion site for novel coronavirus SARS-CoV-2 (Covid-19). *J Clin Med*. 2020;9(3):841. doi:10.3390/jcm9030841
19. Ferrario CM, Jessup J, Chappell MC, Averill DB, Brosnihan KB, Tallant EA et al. Effect of angiotensin-converting enzyme inhibition and angiotensin II receptor blockers on cardiac angiotensin-converting enzyme 2. *Circulation*. 2005;111(20):2605–2610. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.104.510461
20. Imai Y, Kuba K, Rao S, Huan Y, Guo F, Guan B et al. Angiotensin-converting enzyme 2 protects from severe acute lung failure. *Nature*. 2005;436(7047):112–116. doi:10.1038/nature03712
21. Rice GI, Thomas DA, Grant PJ, Turner AJ, Hooper NM. Evaluation of angiotensin-converting enzyme (ACE), its homologue ACE2 and neprilysin in angiotensin peptide metabolism. *Biochem J*. 2004;383(Pt1):45–51. doi:10.1042/BJ20040634
22. Sukumaran V, Veeraveedu PT, Gurusamy N, Yamaguchi K, Lakshmanan AP, Ma M et al. Cardioprotective effects of telmisartan against heart failure in rats induced by experimental autoimmune myocarditis through the modulation of angiotensin-converting enzyme-2/angiotensin 1–7/mas receptor axis. *Int J Biol Sci*. 2011;7(8):1077–1092. doi:10.7150/ijbs.7.1077
23. Sukumaran V, Tsuchimochi H, Tatsumi E, Shirai M, Pearson JT. Azilsartan ameliorates diabetic cardiomyopathy in young db/db mice through the modulation of ACE-2/ANG 1–7/Mas receptor cascade. *Biochem Pharmacol*. 2017;144:90–99. doi:10.1016/j.bcp.2017.07.022
24. Burchill LJ, Velkoska E, Dean RG, Griggs K, Patel SK, Burrell LM. Combination renin-angiotensin system blockade and angiotensin-converting enzyme 2 in experimental myocardial infarction: implications for future therapeutic directions. *Clin Sci (Lond)*. 2012;123(11):649–658. doi:10.1042/CS20120162
25. Liu Y, Yang Y, Zhang C, Huang F, Wang F, Yuan J et al. Clinical and biochemical indexes from 2019-nCoV infected patients linked to viral loads and lung injury. *Sci China Life Sci*. 2020;63(3):364–374. doi:10.1007/s11427-020-1643-8
26. Kuba K, Imai Y, Rao S, Gao H, Guo F, Guan B et al. A crucial role of angiotensin converting enzyme 2 (ACE2) in SARS coronavirus-induced lung injury. *Nat Med*. 2005;11(8):87587–87589. doi:10.1038/nm1267
27. Henry C, Zaizafoun M, Stock E, Ghamande S, Arroliga AC, White HD. Impact of angiotensin-converting enzyme inhibitors and statins on viral pneumonia. *Proc (Bayl Univ Med Cent)*. 2018;31(4):419–423. doi:10.1080/08998280.2018.1499293
28. Li J, Wang X, Chen J, Zhang H, Deng A. Association of renin-angiotensin system inhibitors with severity or risk of death in patients with hypertension hospitalized for coronavirus disease 2019 (COVID-19) Infection in Wuhan, China. *J Am Med Assoc Cardiol*. 2020;10.1001/jamacardio.2020.1624. doi:10.1001/jamacardio.2020.1624

29. Guan W, Ni Z, Hu Y, Liang WH, Ou CQ, He JX et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med.* 2020;382(18):1708–1720. doi:10.1056/NEJMoa2002032
30. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Zh et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet.* 2020;395(10229):1054–1062. doi:10.1016/S0140-6736(20)30566-3
31. Ruan Q, Yang K, Wang W, Jiang L, Song J. Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China. *Intensive Care Med.* 2020;1–3. doi:10.1007/s00134-020-05991-x
32. 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. *J Am Med Assoc.* 2020;323(11):1061–1069. doi:10.1001/jama.2020.1585
33. Arentz M, Yim E, Klaff L, Lokhandwala Sh, Riedo FX, Chong M et al. Characteristics and outcomes of 21 critically ill patients with COVID-19 in Washington State. *J Am Med Assoc.* 2020;323(16):1612–1614. doi:10.1001/jama.2020.4326
34. ACE Inhibitor Myocardial Infarction Collaborative Group. Indications for ACE inhibitors in the early treatment of acute myocardial infarction: systematic overview of individual data from 100,000 patients in randomized trials. *Circulation.* 1998;97(22):2202–2212. doi:10.1161/01.cir.97.22.2202
35. Шляхто Е.В., Конради А.О., Арутюнов Г.П., Арутюнов А.Г., Баутин А.Е., Бойцов С.А. и др. Руководство по диагностике и лечению болезней системы кровообращения в контексте пандемии COVID-19. *Российский кардиологический журнал.* 2020;25(3):3801. [Shlyakhto EV, Konradi AO, Arutyunov GP, Arutyunov AG, Bautin AE, Boitsov SA et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of circulatory diseases in the context of the COVID-19 pandemic. *Russian Journal of Cardiology.* 2020;25(3):3801. doi:10.15829/1560-4071-2020-3-3801. In Russian].
36. Monteil V, Kwon H, Patricia P, Hagelkrüys A, Wimmer RA, Stahl M et al. Inhibition of SARS-CoV-2 infections in engineered human tissues using clinical-grade soluble human ACE2. *Cell.* 2020; S0092–8674(20):30399–8. doi:10.1016/j.cell.2020.04.004
37. Khan A, Benthin C, Zeno B, Albertson TE, Boyd J, Christie JD et al. A pilot clinical trial of recombinant human angiotensin-converting enzyme 2 in acute respiratory distress syndrome. *Crit Care.* 2017;21(1):234. doi:10.1186/s13054-017-1823-x
38. Zhang H, Baker A. Recombinant human ACE2: acing out angiotensin II in ARDS therapy. *Crit Care.* 2017;21(1):305. doi:10.1186/s13054-017-1882-z

Информация об авторах

Загидуллин Науфаль Шамилович — доктор медицинских наук, профессор, директор научно-исследовательского института «Кардиология», заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВО Башкирский ГМУ Минздрава России;

Гареева Диана Фирдавиевна — кандидат медицинских наук, ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней, врач-кардиолог ФГБОУ ВО Башкирский ГМУ Минздрава России;

Ишметов Владимир Шамилович — доктор медицинских наук, заведующий отделением сердечно-сосудистой и рентгенохирургии Клиники ФГБОУ ВО Башкирский ГМУ Минздрава России;

Павлов Алексей Валерьевич — кандидат медицинских наук, заведующий отделением кардиохирургии Клиники ФГБОУ ВО Башкирский ГМУ Минздрава России;

Плотникова Марина Раилевна — кандидат медицинских наук, заведующая отделением кардиологии Клиники ФГБОУ ВО Башкирский ГМУ Минздрава России;

Пушкарева Альфия Эдуардовна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры госпитальной терапии ФГБОУ ВО Башкирский ГМУ Минздрава России;

Павлов Валентин Николаевич — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой урологии ФГБОУ ВО Башкирский ГМУ Минздрава России.

Author information

Naufal Sh. Zagidullin, MD, PhD, DSc, Professor, Director, Research Institute of Cardiology, Head, Department of Propaedeutics of Internal Diseases, Bashkir State Medical University;

Diana F. Gareeva, MD, PhD, Assistant, Department of Propaedeutics of Internal Diseases, Cardiologist, Bashkir State Medical University;

Vladimir Sh. Ishmetov, MD, PhD, DSc, Head, Department of Cardiovascular and X-ray Surgery, Clinic, Bashkir State Medical University;

Aleksey V. Pavlov, MD, PhD, Head, Department of Cardiac Surgery, Bashkir State Medical University;

Marina R. Plotnikova, MD, PhD, Head, Cardiology Department, Bashkir State Medical University;

Al'fiya E. Pushkareva, MD, PhD, Associate Professor, Department of Hospital Therapy, Bashkir State Medical University;

Valentin N. Pavlov, MD, PhD, DSc, Professor, Head, Urology Department, Bashkir State Medical University.

ISSN 1607-419X

ISSN 2411-8524 (Online)

УДК 616.4.98-036-07-08:578:632.95.026

Роль ренин-ангиотензин-альдостероновой системы во взаимодействии с коронавирусом SARS-CoV-2 и в развитии стратегий профилактики и лечения новой коронавирусной инфекции (COVID-19)

**А. Я. Фисун¹, Д. В. Черкашин², В. В. Тыренко²,
К. В. Жданов², К. В. Козлов²**

¹ Федеральное государственное бюджетное учреждение «Государственный научно-исследовательский испытательный институт военной медицины» Министерства обороны Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

² Федеральное государственное бюджетное военное образовательное учреждение высшего образования «Военно-медицинская академия имени С. М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

Контактная информация:

Черкашин Дмитрий Викторович,
ФГБВОУ ВО ВМА им. С. М. Кирова
Минобороны России,
ул. Академика Лебедева, д. 6,
Санкт-Петербург, Россия, 194044.
Тел.: 8(812)316–53–07.
E-mail: dm-cherk@yandex.ru

*Статья поступила в редакцию
02.05.20 и принята к печати 11.05.20.*

Резюме

Пандемия коронавирусной инфекции 2019 (COVID-19), вызванной вирусом SARS-CoV-2, представляет собой величайший глобальный кризис общественного здравоохранения и беспрецедентный вызов для поиска эффективных способов для профилактики и лечения. В активной фазе пандемии ранние результаты позволяют реализовать эти профилактические меры в масштабах, совместимых с масштабами пандемии. Если результаты будут убедительными, то их значение трудно будет переоценить в связи с тем, что прогнозируются несколько дополнительных глобальных вспышек этой инфекции. Быстрыми темпами появляются клинические данные от большого числа людей, инфицированных SARS-CoV-2, что дает повод для получения научных результатов, которые должны обеспечить клиницистов точными доказательствами эффективности и безопасности разных способов профилактики и лечения этой инфекции. В том числе ведется активный поиск клеточных механизмов, которые SARS-CoV-2 использует для проникновения в ткани. К числу таких относятся и сведения о рецепторе ангиотензинпревращающего фермента 2 (АПФ2). SARS-CoV-2, оболочечный одноцепочечный РНК-вирус, прикрепляется к клеткам посредством вирусного spike (S) белка, который связывается с рецептором АПФ2. После связывания с рецептором вирусная частица использует рецепторы клетки-хозяина и эндосомы для проникновения в клетки. Трансмембранная сериновая протеаза 2-го типа человека (TMPRSS2) облегчает проникновение в клетку через белок S. Оказавшись внутри клетки, синтезируются вирусные полипротеины, которые кодируют комплекс репликаза-транскриптаза. Затем вирус синтезирует РНК через свою РНК-зависимую РНК-полимеразу. Синтезируются структурные белки, что приводит к завершению сборки и высвобождению вирусных частиц. Эти этапы жизненного цикла вируса обеспечивают потенциальные мишени для лекарственной терапии. Текущие клинические и научные данные не поддерживают необходимость прекращения приема ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента или блокаторов рецепторов

ангиотензина у пациентов с COVID-19, однако имеется большое количество противоречивых мнений, разобраться в которых предпринята попытка в представленном обзоре литературы.

Ключевые слова: COVID-19, SARS-CoV-2, рецептор ангиотензинпревращающего фермента 2, сердечно-сосудистые заболевания, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, блокаторы рецепторов ангиотензина, ренин-ангиотензин-альдостероновая система

Для цитирования: Фисун А. Я., Черкашин Д. В., Тыренко В. В., Жданов К. В., Козлов К. В. Роль ренин-ангиотензин-альдостероновой системы во взаимодействии с коронавирусом SARS-CoV-2 и в развитии стратегий профилактики и лечения новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Артериальная гипертензия. 2020;26(3):248–262. doi:10.18705/1607-419X-2020-26-3-248-262

Role of renin-angiotensin-aldosterone system in the interaction with coronavirus SARS-CoV-2 and in the development of strategies for prevention and treatment of new coronavirus infection (COVID-19)

A. Ya. Fisun¹, D. V. Cherkashin², V. V. Tyrenko²,
C. V. Zhdanov², C. V. Kozlov²

¹ State Scientific Research and Test Institute
of the Military Medicine of the Russian Defense Ministry,
St Petersburg, Russia

² S. M. Kirov Military Medical Academy,
St Petersburg, Russia

Corresponding author:

Dmitry V. Cherkashin,
S. M. Kirov Military Medical Academy,
6 Academician Lebedev street, St
Petersburg, 194044 Russia.
Phone: 8(812)316–53–07.
E-mail: dm-cherk@yandex.ru

Received 02 May 2020;
accepted 11 May 2020.

Abstract

The 2019 coronavirus pandemic (COVID-19), due to the new SARS-CoV-2 virus, represents the greatest global public health crisis and an unprecedented challenge to find effective ways to prevent and treat. In the active phase of a pandemic, early results allow these preventive measures to be implemented on a scale compatible with the pandemic. If the results are convincing, their value will be difficult to overestimate, since additional one or two outbreaks of this infection are expected. Clinical data is emerging rapidly from a large number of people afflicted with SARS-CoV-2, which should provide clinicians with accurate evidence of the effectiveness of different preventive and treatment methods. In particular, an active search is underway for cellular mechanisms that SARS-CoV-2 uses to penetrate tissues. These include information about the receptor of the angiotensin-converting enzyme receptor (ACE 2). SARS-CoV-2, a single-stranded envelope RNA virus, attaches to cells via a viral spike (S) protein that binds to the ACE 2. After binding to the receptor, the viral particle uses the receptors of the host cell and endosomes to enter the cells. Human type transmembrane serine protease 2 (TMPRSS 2) facilitates penetration into the cell via protein S. Once inside the cell, viral polyproteins are synthesized that encode the replicate transcriptase complex. The virus then synthesizes RNA through its RNA-dependent RNA polymerase. Structural proteins are synthesized leading to the completion of the assembly and release of viral particles. These stages of the virus life cycle provide potential targets for drug therapy. Current clinical and scientific data do not support discontinuation of ACE inhibitors or angiotensin receptor blockers in patients with COVID-19, and an ongoing discussion is addressed in this review.

Key words: COVID-19, SARS-CoV-2, angiotensin-converting enzyme 2 receptor, cardiovascular diseases, angiotensin-converting enzyme inhibitors, angiotensin receptor blockers, renin-angiotensin-aldosterone system

For citation: Fisun AY, Cherkashin DV, Tyrenko VV, Zhdanov CV, Kozlov CV. Role of renin-angiotensin-aldosterone system in the interaction with coronavirus SARS-CoV-2 and in the development of strategies for prevention and treatment of new coronavirus infection (COVID-19). Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2020;26(3):248–262. doi:10.18705/1607-419X-2020-26-3-248-262

Введение

Мировое сообщество довольно долго находилось в относительно предсказуемом медицинском мире. Представители здравоохранения различных специальностей примерно знали, как ведет себя большинство болезней, в какое время ожидать поступления пациентов с теми или иными проблемами. Когда медицина тесно связана с экономикой, как например, в США, обычно спрос и предложение находятся в равновесном состоянии — при наличии определенного количества пациентов в период времени и соответствующего количества того, что им необходимо. Если внезапно система здравоохранения буквально в течение нескольких дней сталкивается с огромным количеством тяжелых пациентов, подготовиться к этому довольно затруднительно.

30 января 2020 года Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) объявила о вспышке COVID-19 как чрезвычайной ситуации в области общественного здравоохранения, имеющей международное значение. Это экстраординарная ситуация, когда здравоохранение имеет дело с болезнью, которая практически не изучена. В отношении большинства пациентов, которые поступали до этого, было известно, что это за болезнь, смертность при этом заболевании, имелось достаточное количество рекомендаций, стандартов и протоколов от ведущих специалистов, профессиональных обществ о стратегии и тактике лечения. В настоящий момент медицинское сообщество оказалось в ситуации абсолютного незнания.

Происходит поиск методов лечения почти с нуля. Специалисты в области здравоохранения привыкли к тому, что любые лечебные и диагностические мероприятия влекут за собой серьезную клиническую статистику и многоцентровые рандомизированные исследования. В сложившейся ситуации времени на какие-либо исследования по существу нет. Происходит апробация всего, что хоть теоретически подходит по патофизиологическим механизмам.

По имеющейся в настоящее время информации ясно, что самой незащищенной группой пациентов при новой коронавирусной инфекции, вызванной (НКВИ) SARS-CoV-2, являются мужчины старше

50 лет, страдающие хроническими заболеваниями: в зоне риска лица с артериальной гипертензией (АГ), ишемической болезнью сердца (ИБС) и сахарным диабетом (СД).

Сочетание НКВИ с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) создает дополнительные сложности в диагностике, определении приоритетной тактики, изменении порядков маршрутизации пациентов с неотложными состояниями, выбора терапии. Ситуация осложняется дефицитом информации, значительным объемом ежедневных, зачастую противоречивых, публикаций по данным проблемам и крайне высокой важностью решения ряда вопросов для клинической практики.

Полемика развернулась вокруг имеющихся данных о клеточном механизме, в соответствии с которым SARS-CoV-2 связывается с рецепторами ангиотензинпревращающего фермента 2 (АПФ2), чтобы войти в клетки. Сообщения, главным образом основанные на данных экспериментальных исследований, из которых следует, что ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) и блокаторы рецепторов ангиотензина II (БРА) могут увеличить экспрессию рецептора АПФ2, привели к опасениям, что лица, принимающие эти препараты, могут иметь повышенную восприимчивость к SARS-CoV-2 или тяжесть COVID-19.

На сегодняшний день опубликовано и продолжает публиковаться в ведущих медицинских журналах, онлайн-ресурсах и социальных сетях большое количество информации. В основном это описание клинических случаев и данные наблюдательных проспективных и ретроспективных клинических исследований и их метаанализов [1].

Спор о том, могут ли ИАПФ и БРА увеличивать восприимчивость к инфекции вирусом COVID-19, не ослабевает, и новые комментарии об этом появляются почти ежедневно, что вызывает у пациентов и врачей беспокойство и неуверенность в том, стоит ли продолжать принимать и назначать препараты этих групп.

Этот вопрос вызывает беспрецедентный интерес. В то время как многие аспекты применения ИАПФ и БРА остаются неизвестными, **целью** данного **обзора** является систематизация текущего состояния знаний.

Появление и динамика развития коронавирусной инфекции в мире

Впервые коронавирус человека выделили в 1965 году от больного острой респираторной вирусной инфекцией (ОРВИ), а вскоре выяснилось, что коронавирусов много и циркулируют они не только среди людей, но и среди домашних и диких животных [2].

Коронавирусы не считались опасными патогенами человека до ноября 2002 года, когда был впервые обнаружен вирус SARS-CoV и мир столкнулся с эпидемией SARS, которая началась в провинции Гуандун Китая и распространилась на 37 стран, поразив более 8 тысяч человек и погубив 774 (смертность более 9%) [3]. Эта вспышка была подавлена, новые случаи не фиксировались с 2004 года. В 2012 году в Саудовской Аравии вспыхнула вторая эпидемия коронавируса, связанного с ближневосточным респираторным синдромом (Middle-East respiratory syndrome, MERS), которым переболели почти 2,5 тысячи человек, 858 из которых погибли (смертность более 34%) [2]. После этих двух эпидемий стало ясно, что коронавирусы способны преодолевать межвидовые барьеры и переходить от животных к людям, а также что они могут представлять для людей серьезную опасность [4]. Эксперты предупреждали, что рано или поздно может возникнуть новая вспышка [5]. Это и случилось в 2019 году — и снова в Китае, но никто не ожидал, что она охватит весь мир и достигнет размеров пандемии.

SARS-CoV-2 — представитель семейства коронавирусов, к которому относятся также SARS-CoV — возбудитель «атипичной пневмонии» (SARS) и MERS-CoV — возбудитель «верблюжьего гриппа» (MERS). Генетически вирус на 80% схож с SARS-CoV, но является уникальным [6].

Имеющиеся на сегодняшний день данные указывают, что первичным источником коронавируса SARS-CoV-2 были подковоносые летучие мыши (*Rhinolophus sinicus*), которые являются частыми переносчиками и хозяевами коронавирусов. Но для того, чтобы вирус передался от летучей мыши человеку, необходимо промежуточное животное. Известно, что SARS-CoV в человеческую популяцию распространился от небольшого лазающего млекопитающего из отряда хищных — малайской пальмовой циветты (*Paradoxurus hermaphroditus*) [7]. У них коронавирус на 99,8% совпадал с тем, который заражал людей. MERS-CoV также инфицировал летучих мышей, а на пути передачи к человеку оказались одногорбые верблюды (*Camelus dromedarius*).

Переходный вид животных (промежуточный хозяин), в котором вирус SARS-CoV-2 мутировал

до «человеческого» варианта, до сих пор точно не установлен. Есть данные о довольно большом генетическом сходстве (85,5–92,4%) коронавирусов яванских панголинов (*Manis javanica*) с вирусом, вызывающим COVID-19 [8], у которых имеются те же виды коронавирусов, что и у летучих мышей. Этих редких животных незаконно завозят в Китай из Малайзии. Их мясо считается деликатесом, а чешуя панциря используется в традиционной медицине. Были изучены образцы от 31 животного. У девяти из них были обнаружены коронавирусы. Результаты метагеномного секвенирования показали сильное сходство линий этих коронавирусов с SARS-CoV-2, а в одной пробе было даже установлено сходство в области генома, кодирующей S-белок. Тем не менее у всех этих вирусов отсутствуют специфические изменения в последовательностях, которые есть в человеческом SARS-CoV-2, что не добавляет ясности [9].

Рынок морепродуктов в Ухане, с которым связывают начало вспышки НКВИ, был ликвидирован, что затрудняет поиск видов животных — переносчиков коронавируса. В качестве кандидатов ученые рассматривали змей, но, несмотря на то, что похожие коронавирусы у них были найдены, степень близости с человеческим была недостаточной.

Позже эксперты ВОЗ установили, что возбудитель представляет собой новый тип коронавируса, который ранее никогда не встречался у человека и животных. Новый вирус назвали SARS-ассоциированным коронавирусом. Появление коронавируса тяжелого острого респираторного синдрома (SARS-CoV), коронавируса ближневосточного респираторного синдрома (MERS-CoV) и наконец 2019 Novel Coronavirus (2019-nCoV) подчеркивает угрозу межвидовых трансмиссивных событий, ведущих к вспышкам среди людей.

Термин SARS был предложен ВОЗ вместо принятого ранее термина «атипичная пневмония». Severe Acute Respiratory Syndrome (тяжелый острый респираторный синдром) — это инфекционное вирусное заболевание, проявляющееся лихорадкой и быстрым развитием тяжелых острых респираторных заболеваний с нетипичной воспалительной реакцией дыхательных путей (пневмонии или острого респираторного синдрома). Хотя с 2004 года не было зарегистрировано ни одного нового случая заболевания, атипичная пневмония не должна считаться ликвидированной, поскольку причинный вирус использует животных в качестве резервуара, из которого он, вероятно, может появиться вновь. Коронавирус 2019-nCoV, впервые обнаруженный в китайском городе Ухань в декабре 2019 года, продолжает распространяться по планете, и в настоя-

щее время SARS-CoV-2 по числу инфицированных людей обогнал SARS-CoV [10, 11].

По данным постоянно обновляющихся исследований, летучие мыши являются носителями шести новых коронавирусов, принадлежащих к тому же семейству, что и вирус SARS-CoV-2, ответственный за пандемию COVID-19. Такие данные были представлены группой ученых из Смитсоновского национального зоологического парка и Института природоохранной биологии (США). Исследователи изучали летучих мышей из Мьянмы, которые живут в дикой природе, но в непосредственной близости к людям. Они взяли образцы слюны и экскрементов более чем у 400 летучих мышей, принадлежащих к разным видам. В 48 пробах было обнаружено 7 коронавирусов. Шесть из них ранее не были известны науке. По мнению исследователей, понадобятся дополнительные исследования, чтобы определить, несут ли обнаруженные вирусы опасность для человека. Многие из коронавирусов поражают только животных. Таким образом, сохраняется потенциальный риск повторного появления SARS из вирусов, циркулирующих в настоящее время в популяциях летучих мышей [12].

11 декабря 2020 года ВОЗ дала официальное название инфекции, вызываемой коронавирусом 2019-nCoV, — COVID-19. 11 февраля 2020 года Международный комитет по таксономии вирусов присвоил новому вирусу наименование SARS-CoV-2 (коронавирус тяжелого острого респираторного синдрома-2). Данное название выбрано по причине того, что этот вирус имеет генетическое родство с возбудителем вспышки SARS в 2003 году. Это разные вирусы, хотя они и связаны генетически. 11 марта 2020 года распространение вируса было признано пандемией [13].

В связи с пандемией ВОЗ 30 января 2020 года объявлена чрезвычайная ситуация международного значения в области здравоохранения, а риски на глобальном уровне оцениваются как очень высокие [11, 14]. Ситуация быстро развивается, ежедневно увеличивается количество заболевших и погибших. Ведутся различные научные и клинические исследования. Многие научные и медицинские издательства и организации подписались под заявлением о свободном доступе и обмене информацией, связанной с новым заболеванием [15].

Особенности молекулярной и эпидемиологической организации SARS-CoV-2

Выявление в 2002 году коронавируса в качестве этиологического агента SARS активизировало усилия по изучению биологии коронавирусов в целом и коронавируса SARS-CoV в частности. Быстрый

прогресс был достигнут в описании генома, эволюции и жизненного цикла SARS-CoV.

Свое название коронавирус получил из-за биологического строения, напоминающего солнечную корону. Как и у всех представителей Coronaviridae, вирион SARS-CoV-2 обрамляют булавовидные шипы (отростки) гликопротеина у липосодержащей внешней оболочки, которые придают оболочке вируса сходство с солнечной короной.

Интенсивные исследования нового коронавируса позволили Международному комитету по таксономии вирусов определить место SARS-CoV-2: его отнесли к роду Betacoronavirus подрода Sarbecovirus семейства Coronaviridae отряда Nidovirales царства Riboviria. SARS-CoV-2 является седьмым по счету коронавирусом, способным заражать человека. SARS-CoV-2, как и SARS-CoV, представляет собой одноцепочечный РНК-содержащий вирус [16, 17].

Китайские исследователи оперативно расшифровали и охарактеризовали геном нового коронавируса [9, 18]. Длина РНК-последовательности нового коронавируса составляет около 30 000 нуклеотидов. SARS-CoV-2 — вирус, который в силу особенностей своего воспроизводства достаточно часто подвергается мутациям. Полный геном вируса уже расшифрован, находится в открытом доступе и доступен в том числе через базу GenBank. К апрелю на этом и подобных порталах собрано уже 566 геномов пандемического коронавируса из образцов, полученных в разных странах. Геномные исследования SARS-CoV-2 позволяют разрабатывать тесты для его выявления, строить филогенетические деревья, чтобы проследить его происхождение, эволюцию и так далее [19]. При анализе 103 геномов вируса выделено два штамма: типа L и типа S, при этом L, мутировавший из S, вероятно, является изначальным вариантом вируса, который распространялся в Ухане [20]. На L-подтип приходится 70% случаев заболеваний, а на подтип S — 30%. Общее же число секвенированных штаммов по миру приближается к пяти сотням.

Сейчас, даже после анализа гораздо большего количества сиквенсов, все еще трудно точно сказать, насколько значимы различия штаммов коронавируса для течения и исхода COVID-19. Возможно, чтобы окончательно ответить на этот вопрос, понадобится немало времени. Уже сейчас наблюдается несколько десятков различных генетических линий вируса, причем их филогения (родственные отношения) хорошо коррелирует с местом выделения изолятов, то есть распространение вируса по планете происходит в масштабах времени, сопоставимых с накоплением генетических изменений в его геноме.

Установлено, что существуют три типа вируса SARS-CoV-2. В ходе изучения филогенетической эволюции коронавирусной инфекции выяснено, как мутировал вирус из Азии по всему миру. При изучении данных больных с тяжелыми симптомами коронавируса выделено 3 основных генетических варианта SARS-CoV-2 — А, В и С. SARS-CoV-2 А — исходный вирус, с которого в Ухане началась эпидемия, оказался не самым распространенным. Самым распространенным вирусом в Восточной Азии стал тип В, а в США и Европе — А и С (за исключением Германии, Швейцарии, Нидерландов и Бельгии). На основании этого предполагается, что в страны-исключения вирус мог попасть именно из Китая. У первых инфицированных коронавирусом в Англии, Франции, Италии и Швеции был диагностирован вирус типа С. Данный тип также выявлен у пациентов в Южной Корее, Сингапуре и Гонконге. SARS-CoV-2 мутирует, более того, в разных субпопуляциях он мутировал уже 39 раз. Китайские вирусологи заявили, что на территории КНР было выявлено 149 штаммов коронавируса. Хотя в настоящее время и признается, что это нормальная внутрипопуляционная изменчивость [11].

Белковое моделирование, осуществленное на основе расшифрованного генома вируса, показало, что рецептор-связывающий S-белок вируса может иметь достаточно высокую аффинность к рецептору (тканевой форме белка) АПФ2 и использовать его как точку входа в клетку. В конце января 2020 года две группы в Китае и США независимо друг от друга экспериментально показали, что именно АПФ2 является рецептором для вируса 2019-nCoV (SARS-CoV-2), так же как и для вируса SARS-CoV. Вирион коронавируса организован сложно. Он имеет одну хромосому, покрытую N-белками, — нуклеокапсид (Nucleocapsid), внутри которого скрыт геном вируса (плюс-цепь РНК). Нуклеокапсид заключен во внешнюю оболочку — суперкапсид. Суперкапсид — это везикула (пузырек) из липидной (жировой) мембраны, которую вирус унаследовал от клетки-хозяина. Мембрана снабжена E-, M- и S-белками. Первые два структурных белка — E (Envelope, оболочка) и M (Membrane) — нужны для отпочкования и формирования структуры вириона. S-белок, поверхностный гликопротеин (от английского Spike — шип) — это ключ вируса для проникновения в клетку человека при инфекции путем имитации молекул, на которые реагируют трансмембранные рецепторы клеток. Благодаря липидной основе суперкапсида коронавирусы чрезвычайно нестабильны вне организма человека, боятся высыхания, детергентов и антисептиков [21].

Достаточно попадания всего нескольких вирионов в дыхательные пути или желудочно-кишеч-

ный тракт для начала инфекции. Вирион распознает с вероятностью 99,9% специфические АПФ2 рецепторы на мембране клетки человека своими S-белками по принципу ключ-замок [22]. Если нет рецептора, вирион в клетку не попадет. Больше всего АПФ2 рецепторов в клетках легких. Закрепившись S-белками на рецепторах АПФ2, суперкапсид вириона сливается с жировой клеточной мембраной.

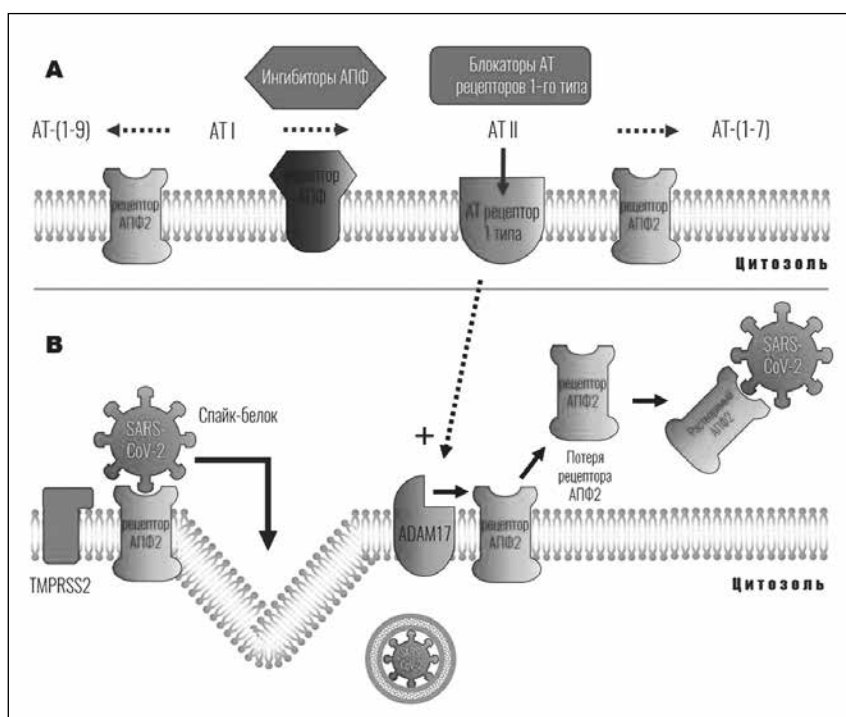
Несмотря на то, что рецептор АПФ2 гомологичен широко известному АПФ, он не ингибируется блокатором рецепторов ангиотензина. Речь идет об интегральном мембраносвязанном гликопротеине, экспрессируемом во многих тканях, сильнее всего в тканях почек, эндотелия, легких и сердца. Это определяет вероятность полиорганного поражения и ассоциированный риск неблагоприятных исходов. Кроме того, существует циркулирующая плазматическая форма энзима, возникающая предположительно в ходе расщепления и попадания мембраносвязанного энзима в кровообращение [51].

Основными клетками-мишенями вирусного коронавируса являются пневмоциты и энтероциты II типа (рис. 1 А). Связывание белка S коронавируса с рецептором АПФ2 вызывает конформационное изменение в белке S коронавируса, что позволяет обеспечить протеолитическое переваривание протеазами клеток-хозяев (TMPRSS2) [23]. Таким образом в клетку попадает нуклеокапсид. После высвобождения хромосомной РНК все ресурсы клетки перенаправляются на синтез и сборку новых вирионов, которые в итоге начинают отпочковываться от мембраны клетки, разрушая ее и заражая соседние клетки. И так повторяется много раз [22].

Согласно одной из гипотез, причиной повышения инфекционности SARS-CoV-2 и тяжести заболевания при COVID-19 является обилие экспрессии рецептора АПФ2 в ткани (например, в легком). Однако в настоящее время ни одно исследование не показало, что это так. Это та область, исследования в которой крайне необходимы. Было отмечено, что для пожилых людей и мужчин характерны более тяжелое течение заболевания и более высокие показатели смертности от COVID-19. Один из вопросов состоит в том, что происходит с уровнями АПФ2 в тканях почек, эндотелия, легких и сердца по мере старения и между полами (мужской и женский) [24]. Выдвинуто предположение, что степень тяжести течения заболевания зависит от количественного отношения АПФ к общему числу клеточных рецепторов АПФ2 [16].

Предполагается, что чем выше количество рецепторов АПФ2, тем тяжелее болезнь. Из этого предположения следует, что концентрация этого рецептора на клетке будет отличаться у представи-

Рисунок 1. Взаимодействие SARS-CoV-2 и рецептора ангиотензинпревращающего фермента 2-го типа



Примечание:

(А) Рецептор ангиотензинпревращающего фермента 2 (карбоксипептидаза АПФ2) превращает ангиотензин II (Ang II) в ангиотензин 1–7 (Ang-1–7) и ангиотензин I (Ang I) в ангиотензин 1–9 (Ang-1–9) (А), при этом не заблокирован рецептор АПФ. Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) предотвращают преобразование Ang I в Ang II.

(В) Рецептор АПФ2 связывает и интернализует SARS-CoV-2 после праймирования спайк-белка (S1) трансмембранной сериновой протеазой 2-го типа (TMPRSS2), которая облегчает проникновение вируса в клетку. Потеря мембранного рецептора АПФ2 с помощью дезинтегрина и металлопротеазы 17 (ADAM17) приводит к появлению растворимого АПФ2 (sАПФ2), который больше не может выступать посредником при проникновении SARS-CoV-2 и может даже предотвратить такой вход, сохраняя вирус в растворе. Ang II через ангиотензиновый рецептор 1-го типа (AT₁R) повышает экспрессию ADAM17, а блокаторы ангиотензиновых рецепторов 1-го типа (AT₁R blockers — ARBs) могли бы предотвратить это [51].

телей различных групп риска. Зная, что растворимая форма АПФ2 является также ферментом, участвующим в АПФ-зависимом пути преобразования ангиотензина I, возможно, что его концентрация в крови у них будет также отличаться. Чем выше содержание растворимой формы АПФ2 в крови, тем больше его на мембране клеток. Оказалось, что у детей показатель другого родственного фермента АПФ в крови физиологически выше, чем у взрослых. Из всех групп риска дети наиболее легко переносят коронавирусные инфекции. Следовательно, не исключено, что эта группа имеет наименьшее количество растворимой формы АПФ2, что может доказать обратную связь между АПФ и АПФ2, то есть чем выше АПФ, тем меньше в крови растворимой формы АПФ2. При этом необходимо отметить общие свойства и различия этих 2 ферментов. Оба фермента участвуют в преобразовании ангиотензина I. АПФ катализирует его перевод в ангиотензин II, а АПФ2, связываясь с последним, переводит его в ангиотензин III, IV и V [25].

Однако АПФ участвует также в инактивации брадикинина, что является основополагающим фактором причины его повышения в крови у детей. Кроме того, в период роста у них, очевидно, преобладает альтернативный путь преобразования ангиотензина. Он проходит с помощью различных ферментов: химаз, катепсина, тонина, сериновых протеаз и других. Таким образом, на увеличение концентрации АПФ влияют по методу обратной связи активные метаболиты ангиотензина, то есть его формы III, IV, V. Чем их больше, тем больше инактивируется брадикинин. Растворимая форма АПФ2, выполняющая те же функции, неактивна. Однако у взрослых людей превалирует классический путь с участием ренина. Тут главным источником активных метаболитов является растворимая форма АПФ2. При увеличении концентрации в крови брадикинина увеличивается секреция АПФ2, который преобразует ангиотензин I для АПФ и переводит ангиотензин II в III, IV, V. Это увеличение приводит к гиперсекреции АПФ и инактивации, в конечном счете, брадикинина. Косвенным подтверждением этого служат 2 известных факта.

При респираторном дистресс-синдроме секреция АПФ2 увеличивается [25]. Кроме этого, известен также брадикининовый механизм возникновения хронического кашля, который, в том числе, появляется у людей, принимающих различные ингибиторы АПФ (более 4%). Эти препараты, а также сартаны приводят в конечном счете к гиперсекреции АПФ2. Если ИАПФ действуют прямым образом, увеличивая концентрации брадикинина и, соответственно, АПФ2, то сартаны делают это опосредованно. Блокируя ангиотензиновые рецепторы, они увеличивают концентрацию в крови ангиотензина I и II, которые при нарушении альтернативного перехода могут рефлекторно увеличить выработку АПФ2, особенно при хроническом их применении [26].

Поражение сердечно-сосудистой системы (ССС) при COVID-19

При пандемии COVID-19 особую группу риска составляют пациенты с ССЗ. НКВИ может привести к:

- 1) дестабилизации (декомпенсации) имеющихся хронических заболеваний;
- 2) специфическому острому поражению ССС в результате непосредственного действия цитокинов, особенно в случае тяжелого течения COVID-19;
- 3) высокому риску неблагоприятных исходов у больных ССЗ;
- 4) повреждению ССС с развитием отдаленных сердечно-сосудистых осложнений у пациентов без ССЗ;
- 5) ассоциированному с противовирусной терапией поражению сердца, что обуславливает необходимость мониторинга риска кардиотоксичности при использовании противовирусных препаратов.

В настоящий момент известно, что ССЗ и сахарный диабет присутствовали примерно у 7% людей с подтвержденным COVID-19, и у 22% с тяжелым течением данного заболевания происходит поражение ССС. Также известно, что наличие только ССЗ не ассоциировано с более высоким риском заражения коронавирусом, однако ассоциировано с более высоким риском осложнений при присоединении инфекции. Пожилые пациенты с сопутствующими состояниями чаще инфицируются SARS-CoV-2, в особенности при наличии АГ, ИБС и СД [1].

Примерно у 20% пациентов, госпитализированных с COVID-19, обнаружены признаки повреждения сердечной мышцы, что может быть дополнительным фактором риска смерти. Предполагается, что вирус может оказывать прямое повреждающее действие на сердце.

Авторы нового исследования наблюдали за 416 пациентами с инфекцией, вызванной SARS-CoV-2,

в клинике Уханьского университета в январе и феврале 2020 года. У 82 пациентов (19,7%) были выявлены признаки повреждения миокарда на основании повышения уровня тропонина. За время наблюдения скончались 42 пациента (51,2%) с повреждением сердца и 15 пациентов (4,5%) без признаков такого повреждения. Таким образом, поражение миокарда можно считать маркером высокого риска смерти при COVID-19. У пациентов с повреждением миокарда риск смерти был выше в 4 раза даже после поправки на возраст пациентов.

Исследователи полагают, что прямое повреждающее действие на миокард нового коронавируса связано с рецептором АПФ2 в сердечной мышце [27]. АГ и СД — наиболее частые (до 30%) сопутствующие состояния при COVID-19. У пациентов с тяжелым течением (в отделении реанимации и интенсивной терапии), неблагоприятными исходами (искусственная вентиляция легких, смерть) — более высокая частота ССЗ. Более высокая летальность у пациентов с ССЗ. В Китае при средней летальности 2,4% у пациентов с COVID-19 ($n = 72314$) при наличии АГ она составила 6%, СД — 7,3%, других ССЗ — 10,5% [1].

По опыту Китая у части пациентов с инфекцией, вызванной SARS-CoV-2, дебют заболевания начинался с симптомов поражения ССС — учащенное сердцебиение, боль в грудной клетке, изменения на электрокардиограмме без типичной лихорадки и кашля. В опубликованных и неофициальных отчетах описаны случаи острой сердечной недостаточности (СН), шока, инфаркта миокарда, аритмии, миокардита и остановки сердца, которые могли быть обусловлены более высокими кардиометаболическими потребностями при инфекционном процессе и ускорили развитие кардиальных осложнений у пациентов, большинство из которых требовали интенсивной терапии [1].

Пациенты с хронической ИБС составляют группу риска тяжелого течения COVID-19 и смерти, а также обострения ранее стабильного течения ИБС вследствие разрыва атеросклеротической бляшки при вирус-индуцированном воспалении. В исследовании, проведенном в Китае, СН наблюдалась у 23% пациентов, госпитализированных с COVID-19, и встречалась чаще у умерших пациентов по сравнению с выжившими (51,9% против 11,7%). В США в отделениях реанимации и интенсивной терапии клинически выраженная СН зарегистрирована у 42% пациентов, госпитализированных с COVID-19, у 67% в дальнейшем появилась потребность в вазопрессорной поддержке, у 72% в среднем через 1,5 дня от госпитализации — потребность в искусственной вентиляции легких [1]. Прокоагулянтный эффект

воспаления может сопровождаться риском тромботических осложнений (например, тромбоза стентов).

К сожалению, точный механизм повреждения миокарда на данный момент неизвестен, но, вероятно, это является следствием непосредственного влияния цитокинов, что приводит к апоптозу миокардиоцитов [28].

К основным механизмам повреждения ССС при COVID-19 относят:

- 1) зависимый от АПФ2 механизм;
- 2) цитокиновый шторм;
- 3) острую гипоксемию.

Наибольший интерес в настоящее время вызывает то, как АПФ2 функционирует при ССЗ в сочетании с инфекцией COVID-19. Более того, важно определить с ролью мембраносвязанного АПФ2 по сравнению с растворимым АПФ2 [29].

Роль ИАПФ и БРА в экспрессии мембранных форм рецептора АПФ2 на поверхности клетки

Суть противоречий заключается в данных, предполагающих, что при использовании ИАПФ и БРА может увеличиться экспрессия рецептора АПФ2, вследствие чего эти препараты могут способствовать увеличению восприимчивости пациента к вирусу. К настоящему времени появилось достаточное количество работ, в которых представлены аргументы в пользу этой точки зрения.

Так, в соответствии с данными, опубликованными в марте 2020 года [30], концентрация АПФ2 существенно увеличивается у пациентов с СД 1-го типа или СД 2-го типа, в лечении которых применяются ИАПФ и БРА. В терапии АГ также применяются ИАПФ и БРА, что приводит к повышению уровня АПФ2. Следовательно, повышенная экспрессия рецептора АПФ2 будет способствовать инфицированию SARS-CoV-2. По мнению авторов, лечение СД и АГ с помощью препаратов, стимулирующих АПФ2, увеличивает риск развития тяжелых и фатальных форм COVID-19. Установлено функциональное взаимодействие между рецептором АПФ2 и вирусным спайк-белком, что является ключевым фактором вирулентности SARS-CoV-2 [31].

Хотя эпидемиологическая связь между применением ИАПФ и БРА и тяжелыми последствиями COVID-19 еще не исследована, некоторые данные свидетельствуют о гипотетической связи между этими препаратами и COVID-19 [32]. В частности, в экспериментах на животных показано, что как ИАПФ лизиноприл, так и БРА лозартан могут значительно повышать экспрессию генов и активность АПФ2 (в 5 и 3 раза соответственно) [33].

Роль ангиотензина II в развитии вирусных заболеваний и, в частности, COVID-19, остается спор-

ной [34]. Предполагается, что ангиотензин II может быть движущим медиатором ухудшения COVID-19, поскольку уровни ангиотензина II коррелируют с тяжестью заболевания, и модели животных предполагают, что блокада рецепторов АТ1 является полезной. В дальнейшем появились сообщения, что два широко используемых класса препаратов для снижения артериального давления (ИАПФ и БРА) могут ухудшить исходы заболевания у лиц, инфицированных SARS-CoV-2 [30].

Между тем появилась другая информация о том, что ИАПФ и БРА могут на самом деле быть полезны у пациентов с инфекцией COVID-19, уменьшая риск или тяжесть вирусной пневмонии, причем даже предполагается, что эти препараты могут иметь потенциал в качестве лечения для пациентов с инфекцией [35–37]. Кроме того, не исключено, что БРА позволяют увеличить доступный ангиотензин II, конкурируя с тем же рецептором, и что повышенное связывание ангиотензина II с каталитическим доменом АПФ2 может индуцировать структурное изменение рецептора АПФ2, что является неблагоприятным для связывания и проникновения в клетку SARS-CoV-2.

В комментарии D. Gurwitz (2020) объясняет, что связывание спайкового белка коронавируса с рецептором АПФ2 приводит к понижению регуляции АПФ2, что, в свою очередь, приводит к чрезмерной продукции ангиотензина II и преобразованию его в сосудорасширяющий ангиотензин 1–7. Это в свою очередь способствует травме легких, так как ангиотензин повышает проницаемость легочных сосудов, тем самым опосредуя повышенную легочную патологию. Поэтому более высокая экспрессия АПФ2 при применении БРА, хотя и кажется парадоксальной, может защитить пациентов от острого повреждения легких [38].

В опубликованном 8 апреля 2020 года препринте приведены результаты исследования, в которое были включены данные по 564 пациентам, проходившим лечение от COVID-19 в девяти госпиталях Китая в период с 17 января по 28 февраля 2020 года. Ученые проанализировали результаты применения противовирусных средств: умифеновира, лопинавира, интерферона-альфа; иммуномодуляторов: хлорохина и гидроксихлорохина. Почти у всех пациентов были сопутствующие заболевания: АГ, СД, ССЗ. Больные АГ при этом получали также ИАПФ и БРА. Проведенное исследование показало, что неспецифические противовирусные препараты не оказывали значительного влияния на развитие тяжелой формы пневмонии, не была подтверждена эффективность и хлорохина. А вот прием ИАПФ и/или БРА значимо уменьшал риск

развития пневмонии — она развилась всего у одного из 16 (6,3%), а среди пациентов, принимавших другие лекарства для лечения АГ, — у 16 из 49 (32,7%). При этом подчеркивается, что приведенные данные — предварительные, для однозначного подтверждения или опровержения терапевтических свойств лекарств требуются исследования с большим числом участников [39].

В Университете Миннесоты стартовало исследование БРА лозартана, в ходе которого планируется оценить, снизится ли при применении препарата по сравнению с плацебо риск органной недостаточности у госпитализированных с COVID-19 [40]. Лозартан, являясь блокатором рецептора ангиотензина I (AT1R), по мнению исследователей, может играть роль в блокировании фермента, используемого вирусом для связывания с клетками (рис. 1 Б) [51].

Получены дополнительные доказательства положительного эффекта от продолжительного использования ИАПФ и при вирусной пневмонии [41]. Более низкие показатели смертности и интубации были при продолжительном приеме ИАПФ (отношение шансов = 0,25; 95-процентный доверительный интервал 0,09–0,64) на протяжении всего пребывания в стационаре.

Ведутся и другие исследования по использованию блокаторов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) у пациентов группы COVID-19, но на это потребуется время. В настоящее время в стадии планирования находятся два рандомизированных контролируемых исследования для тестирования инициации БРА лозартана у пациентов с COVID-19 в амбулаторных условиях (ClinicalTrials.gov идентификатор NCT04311177) и в условиях стационара (ClinicalTrials.gov идентификатор NCT04312009). Тем не менее оба исследования будут небольшими и не будут завершены до весны 2021 года. В Италии начинается наблюдательное исследование (ClinicalTrials.gov идентификатор: NCT04331574).

В настоящее время нет экспериментальных или клинических данных, свидетельствующих об однозначно благоприятном или неблагоприятном влиянии терапии ИАПФ, БРА или другими блокаторами РААС на исходы у пациентов с COVID-19 или у пациентов с COVID-19, имеющих ССЗ и получающих терапию этими препаратами.

Проникновение SARS-CoV-2 в клетки-мишени является строго регламентированным многоступенчатым процессом, в котором связывание с рецептором АПФ2 является лишь одним из первых этапов. Однако вирус использует РААС, и это играет существенную роль в развитии осложнений со стороны ССС как у больных с сопутствующими ССЗ, так и у пациентов без ССЗ.

Рекомендации обществ, изучающих заболевания ССС по рутинному применению ингибиторов РААС при инфекции, вызванной SARS-CoV-2

Взаимодействие рецептора АПФ2, АПФ, ангиотензина II и других компонентов РААС достаточно сложное, а порой и парадоксальное. Кроме того, тканевая экспрессия АПФ2 различается в сердце, почках и легких у здоровых лиц, пациентов с ССЗ и пациентов, инфицированных коронавирусом, и его роль на фоне инфекции COVID-19 у пациентов с ССЗ неясна.

На сегодняшний день нет экспериментальных или клинических данных о благоприятном или неблагоприятном влиянии терапии ИАПФ, БРА или другими блокаторами РААС на течение инфекции и плохой прогноз у пациентов с COVID-19 или у пациентов с данной инфекцией, имеющих ССЗ и получающих терапию этими препаратами. Кроме того, возможны лекарственные взаимодействия [1]. При этом следует собирать анамнез о приеме таких препаратов и рассматривать пациентов на хронической терапии ИАПФ и БРА как группу риска, требующую более тщательного мониторинга состояния.

Все сердечно-сосудистые общества выступили с заявлениями, призывающими пациентов ни в коем случае не прекращать прием лекарств. По этому вопросу существует единодушное мнение всех обществ кардиологов [42]. Эти рекомендации будут корректироваться по мере получения новых данных, доказательств и необходимости в соответствии с последними исследованиями. Рекомендовано эффективное продолжение приема препаратов, являющихся антагонистами РААС тем пациентам, у которых есть такие показания, как СН, АГ или ИБС. Имеются неоспоримые доказательства того, что отказ от этих препаратов существенно увеличивает риск сердечно-сосудистых катастроф (инфаркт миокарда, инсульт).

Не обоснована отмена базовой медикаментозной терапии (ИАПФ / антагонисты рецепторов неприлизина / БРА в комбинации с β -адреноблокаторами, антагонистами минералокортикоидных рецепторов и диуретиками при необходимости) у больных стабильной СН или у пациентов с легкими формами COVID-19 (без поражения легких). В случае развития пневмонии, ассоциированной с инфекцией SARS-CoV-2, терапия ИАПФ/АРА может быть временно остановлена. Позиция по отмене антагонистов рецепторов неприлизина при SARS-CoV-2-ассоциированной пневмонии на фоне инфекции в настоящий момент не определена [1].

В том случае, если у пациентов с ССЗ диагностируется COVID-19, фактическое решение для

отдельного пациента должно быть индивидуализированным, основанным на конкретных потребностях, данных клинической картины, возможных преимуществах особенностях гемодинамики. В связи с этим не рекомендуется добавлять или отменять какие-либо методы терапии, связанные с РААС, выходящие за рамки стандартной клинической практики. Несмотря на консенсус о том, что нет никаких оснований для прекращения приема ИАПФ или БРА у пациентов с COVID-19, большинство экспертов считают, что, учитывая нынешнее отсутствие убедительных доказательств пользы этих препаратов, их не следует начинать при отсутствии четких клинических показаний.

Теоретические сомнения и данные о поражении ССС при COVID-19 требуют проведения дополнительных исследований как можно скорее, что позволит сделать более осознанный выбор.

Перспективные направления профилактики и лечения COVID-19 с учетом влияния на РААС

На сегодня в мире нет средств с доказанной эффективностью против COVID-19. Ни в одной стране не одобрены вакцины или терапевтические препараты для лечения коронавирусной инфекции. Проблема с разработкой новых лекарств в первую очередь заключается в том, что новый вирус пока плохо изучен, а значит, мало известно о мишенях на самом вирусе, которые могли бы стать точкой приложения для потенциального лекарства.

Однако понятно, что коронавирус, который вызывает COVID-19, использует РААС для проникновения в различные органы и ткани человека (слизистая оболочка полости рта и носа, легкие, сердце, почки, желудок, тонкая кишка, толстая кишка, кожа, лимфатические узлы, тимус, костный мозг, селезенка, печень и головной мозг) через рецепторы АПФ2. Эффективность заедирования (тканевая экспрессия) АПФ2 является ключевым фактором вирулентности SARS-CoV-2. В связи с этим воздействие, в том числе на АПФ2, может стать способом рациональной передовой терапии COVID-19.

Неясно, является ли продолжение или прекращение терапии БРА и/или ИАПФ оправданным при COVID-19. Однако ясно, что рецепторы АПФ2 и трансмембранная сериновая протеаза 2-го типа (TMPRSS2) являются важными мишенями для терапии.

По мнению некоторых исследователей, на нынешнем этапе с целью быстрого поиска лекарственных препаратов для лечения COVID-19 может быть использована методика молекулярного докинга (или молекулярной стыковки). В докинге оценивается, возможно ли проникновение моле-

кулы в «связывающий карман» биологической мишени и эффективное взаимодействие с ней. Для этого используется специальная оценочная функция, обычно основанная на методике эмпирических силовых полей. Это один из самых распространенных и эффективных методов компьютерного моделирования связывания лекарства с рецептором. Чаще всего при поиске новых лекарств используются библиотека соединений-кандидатов и трехмерная структура молекулярной мишени. В дальнейшую разработку поступают лидерные молекулы, показавшие по результатам моделирования максимальную энергию связывания. Такой подход называется виртуальным скринингом.

Какие мишени наиболее вероятны для будущих лекарств?

Недавно опубликованы данные двух масштабных скринингов всех возможных мишеней [43, 44], причем один из них — даже с молекулярной динамикой. Кроме этого, уже расшифрованы структура белка «шипов» SARS-CoV-2 и механизм его взаимодействия с рецептором АПФ2 на мембране клетки [9, 45, 46]. Этой перспективной мишенью уже воспользовались исследователи из Университета Теннесси — с помощью молекулярной динамики они смоделировали контакт между «шипом» вируса и рецептором АПФ2 и попробовали сделать масштабный докинг (поиск точек приложения потенциального лекарственного препарата) [47]. Получился довольно большой список «лидеров».

Другим путем пошли в компании BenevolentAI [48]. Они сконцентрировали внимание на перепрофилировании, то есть предложили искусственному интеллекту заняться процессом сбора и анализа информации по жизненному циклу SARS-CoV-2. Из научной литературы был извлечен массив знаний, послуживший матрицей для обучения искусственного интеллекта. Стало понятно, что рецептор АПФ2, с которым связывается SARS-CoV-2, участвует в эндоцитозе. Важным регулятором эндоцитоза является AP2-ассоциированная протеинкиназа-1 (AAK1). Соответственно, ее подавление может предотвратить эндоцитоз вируса.

J. M. Penninger с коллегами (2020) представили направления своих исследований по блокаде рецепторов АПФ2 или предотвращение связывания с ними SARS-CoV-2 при помощи другого инновационного подхода, который может быть использован для создания нового препарата, способного снизить смертность среди лиц с COVID-19. Компания APEIRON Biologics AG собирается начать пилотное исследование такого продукта [49].

Кроме того, есть еще несколько потенциальных терапевтических подходов (стратегий):

1. Разработка вакцины на основе 1-й субъединицы спайк-протеина. Клеточные линии, у которых облегчена репликация вируса при наличии рецептора АПФ2, могут быть наиболее эффективными при крупномасштабном производстве вакцин.

2. Ингибирование активности трансмембранной протеазы серина 2 (transmembrane protease serine 2 — TMPRSS2). Недавно продемонстрировано, что начальное пиковое праймирование спайк-белка TMPRSS2 необходимо для проникновения и распространения SARS-CoV-2 посредством взаимодействия с рецептором АПФ2. Было показано, что ингибитор TMPRSS2 камостата мезилат, одобренный в Японии для лечения некоторых заболеваний, блокирует активность TMPRSS2 [54] и поэтому является интересным кандидатом в препараты.

3. Блокирование рецептора АПФ2. Места взаимодействия между АПФ-2 и SARS-CoV-2 были идентифицированы на атомном уровне. Таким образом, на места этого взаимодействия можно нацелить антитела или небольшие молекулы.

4. Применение рекомбинантных форм АПФ2. АПФ2 (или его форма, экспрессируемая на клеточной мембране, то есть рецептор), который в том числе является корецептором проникновения вируса SARS-CoV-2 в легочную ткань, оказывает антагонистическое действие эффектам своего гомолога — АПФ 1-го типа (РААС — в сторону системного и внутрилегочного повышения артериального давления, задержки солей натрия и жидкости в организме человека). SARS-CoV-2, вероятно, блокирует АПФ2-рецепторы, сдвигая физиологический баланс РААС в сторону эффектов, опосредованных АПФ 1-го типа. В этой связи рекомбинантные формы АПФ2 (не обладающие рецепторной активностью) можно потенциально рассматривать не только как средство патогенетической терапии SARS, но и как потенциальное противовирусное средство, конкурентно связывающее SARS-CoV-2, препятствуя проникновению в ткань легких [37]. Этого эффекта можно добиться применением сверхрастворимых форм АПФ2. Таким образом, лечение растворимой формой АПФ2 может выполнять двойную роль: замедление проникновения вируса в клетки и защита легких от повреждения [50].

Кроме того, обсуждается целый ряд других путей влияния на РААС с целью изменения взаимодействия SARS-CoV-2 с рецептором АПФ2 и, таким образом, уменьшения смертности от COVID-19: использование ингибиторов брадикинина или блокаторов его

рецепторов, изучение ИАПФ, возможность использования пептидов яда некоторых змей, применение лактокининов, казокининов, лактотрипептидов и другое. Изучается влияние стимуляторов АПФ, в том числе на концентрацию АПФ2. Обсуждаются экспериментальный синтез и скрининг ангиотензина I, состоящего из D аминокислот, и совместное его применение с ингибиторами брадикинина, антител к нему и прочее.

Заключение

Идентификация АПФ2 как функционального рецептора для SARS-CoV-2 обеспечила изучение возможного пути распространения инфекции при COVID-19, что имеет большое значение для определения будущих стратегий профилактики и лечения. Именно поэтому в настоящее время очень важно понимание роли белков РААС в репликации коронавирусов, что позволит выработать потенциальные терапевтические пути, направленные на предотвращение проникновения SARS-CoV-2 в клетки-мишени.

Определение рецептора АПФ2 как облигатного клеточного рецептора для SARS-CoV-2 способствовало пониманию процесса входа коронавируса и помогло охарактеризовать две мишени противовирусной терапии, которая может быть применена в борьбе с SARS-CoV-2: спайковый белок коронавируса и рецептор АПФ2.

Распространение коронавирусной инфекции представляет особую опасность в отношении декомпенсации имеющихся хронических заболеваний, специфического поражения ССС, особенно в случае тяжелого течения коронавирусной инфекции и высокого риска неблагоприятных исходов у больных ССЗ. Нет никаких данных в клинической практике, которые показали бы, что ИАПФ или БРА улучшают или ухудшают восприимчивость к инфекции COVID-19, а также влияют на течение и исходы ССЗ. Рекомендуется продолжать прием антагонистов РААС пациентам, которым такие препараты назначены в настоящее время по показаниям и для которых они являются эффективными при таких состояниях, как СН, АГ или ИБС.

К настоящему времени инициированы многочисленные рандомизированные клинические исследования, которые позволят дать убедительные ответы на имеющиеся вопросы, в особенности в отношении тактики ведения пациентов. Имеющиеся отчеты еще не описывают распространенность кардиальных осложнений у больных COVID-19 без ССЗ по сравнению с пациентами с сопутствующими ССЗ. Необходим междисциплинарный подход при ведении тяжелых случаев

и длительное диспансерное наблюдение за выздоровевшими пациентами.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

Список литературы / References

1. Шляхто Е. В., Конради А. О., Арутюнов Г. П., Арутюнов А. Г., Баутин А. Е., Бойцов С. А. и др. Руководство по диагностике и лечению болезней системы кровообращения в контексте пандемии COVID-19. Российский кардиологический журнал. 2020;25(3):1–21. doi:10.15829/1560-4071-2020-3-3801 [Shlyakhto EV, Konradi AO, Arutyunov G P, Arutyunov AG, Bautin AE, Boytsov SA et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of circulatory diseases in the context of the COVID-19 pandemic. Russian Journal of Cardiology. 2020;25(3):1–21. doi:10.15829/1560-4071-2020-3-3801. In Russian].
2. McIntosh K, Perlman S. Coronaviruses, including severe acute respiratory syndrome (SARS) and middle east respiratory syndrome (MERS). Mandell, Douglas, and Bennett's principles and practice of infectious diseases (eighth edition) ed. by Bennett JE, Dolin R, Blaser MJ Elsevier Inc. 2014:1928–1936.
3. Кулагина М. Г., Ющук Н. Д., Венгеров Ю. Я. Коронавирусная инфекция. В: Инфекционные болезни: национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2018. 759–768. [Kulagina MG, Yushuk ND, Vengerov Yu J. Coronavirus infection; In Infectious Diseases: National Leadership. M.: GEOTAR-media, 2018. 759–768. In Russian].
4. Nidovirales. Virus Taxonomy. Ninth report of the International Committee on taxonomy of viruses. 2012; 784–794. doi.org/10.1016/B978-0-12-384684-6.00066-5
5. Menachery VD, Yount BL Jr, Debbink K, Agnihothram S, Gralinski LE, Jessica AP et al. A SARS-like cluster of circulating bat coronaviruses shows potential for human emergence. Nat Med. 2015;21(12):1508–1513.
6. Communicable disease threats report, 9–15 February 2020, week 7. ECDC Published: 2020. [Electronic resource]. URL: <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/communicable-disease-threats-report-9-15-february-2020-week-7>.
7. Shi Z, Hu Z. A review of studies on animal reservoirs of the SARS coronavirus. Virus Research. 2008;133(1):74–87.
8. Cyranoski D. Mystery deepens over animal source of coronavirus. Nature. 2020;579(7797):18–19. doi:10.1038/d41586-020-00548-w
9. Lan J, Ge J, Yu J, Shan S, Zhou H, Fan S et al. Crystal structure of the 2019-nCoV spike receptor-binding domain bound with the ACE2 receptor. Nature. 2020;581(7807):215–220. doi:10.1038/s41586-020-2180-5. BioRxiv. [Electronic resource]. URL: <https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.02.19.956235v1.full.pdf>
10. New-type coronavirus causes pneumonia in Wuhan: expert. Xinhua. 2020. [Electronic resource]. URL: http://xinhuanet.com/english/2020-01/09/c_138690570.htm
11. Nicholas JB, Fletcher TE, Fowler R, Petri WA, Zhang X, Nir-Paz R. COVID-19. BMJ Best Practices. BMJ Publishing Group. 2020. [Electronic resource]. URL: <https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/3000168>
12. Valitutto MT, Aung O, Tun KYN, Vodzak ME, Zimmerman D, Yu JH et al. Detection of novel coronaviruses in bats in Myanmar. PLoS ONE. 2020;15(4):e0230802. doi:10.1371/journal.pone.0230802
13. Ghebreyesus TA. WHO Director-General's opening remarks at the media briefing on COVID-19 (11 March 2020). World Health Organization. 2020. [Electronic resource]. URL: <https://www.who.int/dg/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19-11-march-2020>
14. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) Situation Report — 39. World Health Organization. 2020. [Electronic resource]. URL: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/situation-reports>
15. Sharing research data and findings relevant to the novel coronavirus (COVID-19) outbreak. 2020. [Electronic resource]. URL: <https://wellcome.ac.uk/coronavirus-covid-19/open-data>
16. Временные методические рекомендации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)». Версия № 4 от 27.03.2020. Режим доступа: <http://www.consultant.ru/cons/cgi/online.cgi?req=doc&base=LAW&n=348727&fld=134&dst=100001,0&rnd=0.07612139410931884#024174583677047673>. [Temporary methodological recommendations “Prevention, diagnosis and treatment of new coronavirus infection (COVID-19)”. Version № 4 of 27.03.2020. URL: <http://www.consultant.ru/cons/cgi/online.cgi?req=doc&base=LAW&n=348727&fld=134&dst=100001,0&rnd=0.07612139410931884#024174583677047673>. In Russian].
17. Coronaviridae Study Group of the International Committee on Taxonomy of Viruses. The species Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2. Nat Microbiol. 2020;5(4):536–544. doi:10.1038/s41564-020-0695-z
18. Wu F, Zhao S, Yu B, Chen YM, Wang W, Hu Y et al. Complete genome characterisation of a novel coronavirus associated with severe human respiratory disease in Wuhan, China. bioRxiv. 2020. doi.org/10.1101/2020.01.24.919183
19. Forster P, Forster L, Renfrew C, Forster M. Phylogenetic network analysis of SARS-CoV-2 genomes. Proc Natl Acad Sci USA. 2020;117(17):9241–9243. doi:10.1073/pnas.2004999117
20. Tang X, Wu C, Li X, Song YH, Yao X, Wuv X et al. On the origin and continuing evolution of SARS-CoV-2. Nat Sci Rev. 2020. [Ahead of print, published online 3 March 2020]. doi.org/10.1093/nsr/nwaa036
21. Masters PS. Molecular biology of coronaviruses. Adv Virus Res. 2006;66:193–292. doi:10.1016/s0065-3527(06)66005-3
22. Wan Y, Shang J, Graham R, Baric RS, Li F. Receptor recognition by novel coronavirus from Wuhan: an analysis based on decade-long structural studies of SARS. J Virol. 2020;94(7):e00127–20. doi:10.1128/jvi.00127-20
23. Zhou P, Yang XL, Wang XG, Hu B, Zhang L, Zhang W et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. Nature. 2020;579(7798):270–286. doi.org/10.1038/s41586-020-2012-7
24. Lukassen S, Chua RL, Trefzer T, Kahn NC, Schneider MA, Muley T et al. SARS-CoV-2 receptor ACE2 and TMPRSS2 are predominantly expressed in a transient secretory cell type in subsegmental bronchial branches. S Lukassen Human Cell Atlas. 2020. [Ahead of print, published online 30 March 2020]. doi:10.1101/2020.03.13.991455
25. Roisman GL, Danel CJ, Lacroque JG, Alhenc-Gelas F, Dusser DJ. Decreased expression of angiotensin-converting enzyme in the airway epithelium of asthmatic subjects is associated with eosinophil inflammation. J Allergy Clin Immunol. 1999;104(2Pt1):402–410.
26. Sebastian JL, McKinney WP, Kaufman J, Youn MJ. Angiotensin-converting enzyme inhibitors and cough: prevalence in an outpatient medical clinic population. Chest. 1991;99(1):36–39.

27. Shi S, Qin M, Shen B, Cai Y, Liu T, Yang F et al. Association of cardiac injury with mortality in hospitalized patients with COVID-19 in Wuhan, China. *JAMA Cardiol.* 2020. [Ahead of print, published online 25 March 2020]. doi:10.1001/jamacardio.2020.0950
28. Xiong TY, Redwood S, Prendergast B, Chen M. Coronaviruses and the cardiovascular system: acute and long-term implications. *Eur Heart J.* 2020;41(19):1798–1800. doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa231
29. Ghazi L, Drawz P. Advances in understanding the renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS) in blood pressure control and recent pivotal trials of RAAS blockade in heart failure and diabetic nephropathy. *F1000Res.* 2017;6: F1000 Faculty Rev-297. doi:10.12688/f1000research.9692.1
30. Fang L, Karakiulakis G, Roth M. Are patients with hypertension and diabetes mellitus at increased risk for COVID-19 infection? *Lancet Respir Med.* 2020;8(4):e21. doi:10.1016/S2213-2600(20)30116-8
31. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Krüger N, Müller M, Drosten C, Pöhlmann S et al. The novel coronavirus 2019 (2019-nCoV) uses the SARS-coronavirus receptor ACE2 and the cellular protease TMPRSS2 for entry into target cells. *BioRxiv.* 2020. [Ahead of print, published online 31 January 2020]. doi.org/10.1101/2020.01.31.929042
32. Sommerstein R. Rapid response: preventing a covid-19 pandemic: ACE inhibitors as a potential risk factor for fatal Covid-19. *Br Med J.* 2020;368: m810. doi.org/10.1136/bmj.m810
33. Ferrario CM, Jessup JA, Chappell MC, Averill DB, Brosnahan KB, Tallant EA et al. Effect of angiotensin-converting enzyme inhibition and angiotensin II receptor blockers on cardiac angiotensin-converting enzyme 2. *Circulation.* 2005;111(20):2605–2610.
34. Liu X, Yang Y, Zhang C, Huang F, Wang F, Yuan J et al. Clinical and biochemical indexes from 2019-nCoV infected patients linked to viral loads and lung injury. *Sci China Life Sci.* 2020;63(3):364–374.
35. Mosenifar Z, Jeng A, Kamangar N, Oppenheimer JJ, Amanullah S, Beeson MS et al. Viral pneumonia. *Medscape.* 2020. [Published 22 January 2020]. [Electronic resource]. URL: <https://emedicine.medscape.com/article/300455-overview>
36. Perico L, Benigni A, Remuzzi G. Should COVID-19 concern nephrologists? Why and to what extent? The emerging impasse of angiotensin blockade. *Nephron.* 2020;1–9. doi:10.1159/000507305
37. Khan A, Benthin C, Zeno B, Albertson TE, Boyd J, Christie JD et al. A pilot clinical trial of recombinant human angiotensin-converting enzyme 2 in acute respiratory distress syndrome. *Crit Care.* 2017;21(1):234. doi:10.1186/s13054-017-1823-x
38. Gurwitz D. Angiotensin receptor blockers as tentative SARS-CoV-2 therapeutics. *Drug Dev Res.* 2020;1(4): doi:10.1002/ddr.21656
39. Feng Z. The use of adjuvant therapy in preventing progression to severe pneumonia in patients with coronavirus disease 2019: a multicenter data analysis. *MedRxiv.* 2020. [Ahead of print, published online 10 April 2020]. doi.org/10.1101/2020.04.08.20057539
40. Beasley D. Two generic drugs being tested in U.S. in race to find coronavirus treatments. *Reuters.* 2020. [Electronic resource]. URL: https://www.reuters.com/article/us-health-coronavirus-usa-treatments/two-generic-drugs-being-tested-in-us-in-race-to-find-coronavirus-treatments-idUSKBN2161QQ?feedType=nl&feedName=healthNews&utm_source=Sailthru&utm_medium=email&utm_campaign=US%202018%20Health%20Report%202020-03-19&utm_term=2018%20-%20US%20Health%20Report
41. Henry C, Zaizafoun M, Stock E, Ghamande S, Arroliga CA, White HD et al. Impact of angiotensin-converting enzyme inhibitors and statins on viral pneumonia. *Proceedings (Baylor University Medical Center).* 2018;31(4):419–423. doi:10.1080/08998280.2018.1499293
42. HFSA/ACC/AHA statement addresses concerns re: using RAAS antagonists in COVID-19. 2020. [cited 2020 Mar 17]. [Electronic resource]. URL: <https://www.acc.org/latest-in-cardiology/articles/2020/03/17/08/59/hfsa-acc-aha-statement-addresses-concerns-re-using-raas-antagonists-in-covid-19>
43. Contini A. Virtual screening of an FDA approved drugs database on two COVID-19 coronavirus proteins. *Research Gate.* 2020. [Published online 3 April 2020]. doi:10.26434/chemrxiv.11847381
44. Huang A, Huang A, Tang X, Wu H, Zhang J, Wang W et al. Virtual screening and molecular dynamics on blockage of key drug targets as treatment for COVID-19 caused by SARS-CoV-2. *Preprints.* 2020. 2020030239. [Published online 15 March 2020].
45. Wrapp D, Wang N, Corbett KS, Goldsmith JA, Hsieh CL, Abiona O et al. Cryo-EM structure of the 2019-nCoV spike in the prefusion conformation. *Science.* 2020;367(6483):1260–1263.
46. Yan R, Zhang Y, Yingying G, Lu X, Qiang Z. Structural basis for the recognition of the 2019-nCoV by human ACE2. *BioRxiv.* 2020. [Ahead of print, published online 20 February 2020]. doi.org/10.1101/2020.02.19.956946
47. Smith M, Smith JC. Repurposing therapeutics for COVID-19: supercomputer-based docking to the SARS-CoV-2 viral spike protein and viral spike protein-human ACE2 interface. *ChemRxiv.* 2020. [Published online 11 March 2020]. [Electronic resource]. URL: https://chemrxiv.org/articles/Repurposing_Therapeutics_for_the_Wuhan_Coronavirus_nCov-2019_Supercomputer-Based_Docking_to_the_Viral_S_Protein_and_Human_ACE2_Interface/11871402
48. Richardson P, Griffin I, Tucker C, Smith DK, Oechsle O, Phelan A et al. Baricitinib as potential treatment for 2019-nCoV acute respiratory disease. *Lancet.* 2020;395(10223):e30–e31. doi:10.1016/S0140-6736(20)30304-4
49. Zhang H, Penninger JM, Li Y, Zhong N, Slutsky AS. Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) as a SARS-CoV-2 receptor: molecular mechanisms and potential therapeutic target. *Intensive Care Med.* 2020;46(4):586–590. doi:10.1007/s00134-020-05985-9
50. Kuba K, Imai Y, Rao S, Gao H, Guo F, Guan B et al. A crucial role of angiotensin converting enzyme 2 (ACE2) in SARS coronavirus-induced lung injury. *Nat Med.* 2005;11(8):875–879.
51. Danser AHJ, Epstein M, Batlle D. Renin-angiotensin system blockers and the COVID-19 pandemic at present there is no evidence to abandon renin-angiotensin system blockers. *Hypertension.* 2020;75(6):1382–1385. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.15082

Информация об авторах

Фисун Александр Яковлевич — доктор медицинских наук, главный научный сотрудник ФГБУ «Государственный научно-исследовательский испытательный институт военной медицины» Минобороны России;

Черкашин Дмитрий Викторович — доктор медицинских наук, начальник кафедры военно-морской терапии ФГБВОУ ВО ВМА им. С. М. Кирова Минобороны России;

Тыренко Вадим Витальевич — доктор медицинских наук, начальник кафедры факультетской терапии ФГБВОУ ВО ВМА им. С. М. Кирова Минобороны России;

Жданов Константин Валерьевич — доктор медицинских наук, начальник кафедры инфекционных болезней (с курсом медицинской паразитологии и тропических заболеваний) ФГБВОУ ВО ВМА им. С. М. Кирова Минобороны России;

Козлов Константин Вадимович — доктор медицинских наук, доцент кафедры инфекционных болезней (с курсом медицин-

ской паразитологии и тропических заболеваний) ФГБВОУ ВО ВМА им. С. М. Кирова Минобороны России.

Author information

Alexander Ya. Fisun, MD, PhD, DSc, Chief Researcher, State Scientific Research and Test Institute of the Military Medicine, the Russian Defense Ministry;

Dmitry V. Cherkashin, MD, PhD, DSc, Head, Department of Naval Therapy, S. M. Kirov Military Medical Academy;

Vadim V. Tyrenko, MD, PhD, DSc, Head, Department of Faculty Therapy, S. M. Kirov Military Medical Academy;

Constantine V. Zhdanov, MD, PhD, DSc, Head, Department of Infectious Diseases (with course of medical parasitology and tropical diseases), S. M. Kirov Military Medical Academy;

Constantine V. Kozlov, MD, PhD, DSc, Assistant Professor, Department of Infectious Diseases (with course of medical parasitology and tropical diseases), S. M. Kirov Military Medical Academy.

ISSN 1607-419X

ISSN 2411-8524 (Online)

УДК 616.8-005.98-036-07-08:578

Изменения процесса оказания помощи пациентам с инсультом в условиях эпидемии COVID-19

С. Н. Янишевский

Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Национальный медицинский исследовательский центр
имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения
Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

Контактная информация:

Янишевский Станислав Николаевич,
ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова»
Минздрава России,
ул. Аккуратова, д. 2,
Санкт-Петербург, Россия, 197341.
E-mail: yanishevskiy_sn@almazovcentre.ru

*Статья поступила в редакцию
30.04.20 и принята к печати 08.05.20.*

Резюме

Эпидемия новой коронавирусной инфекции (COVID-19) внесла существенные изменения в ритм работы сосудистых отделений. Важной проблемой является сочетание инфекционного процесса и остро возникшей очаговой неврологической симптоматики. С одной стороны, изменения могут наблюдаться при развитии инсульта у пациента с респираторной вирусной инфекцией, с другой стороны, такая симптоматика может быть характерна для прямого поражения головного мозга при вирусной инфекции. Поражения центральной нервной системы при коронавирусе включают развитие энцефалита, инфекционно-токсической энцефалопатии с многообразными проявлениями — от головной боли до нарушений сознания при тяжелом течении инфекции. Это требует дополнительных подходов для правильной постановки диагноза и изменения протоколов ведения пациентов с неврологической симптоматикой. В статье рассматриваются основные вопросы и сложности, связанные с оказанием медицинской помощи пациентам с признаками поражения центральной нервной системы в условиях коронавирусной пандемии.

Ключевые слова: инсульт, неврологические осложнения, новая коронавирусная инфекция, COVID-19, маршрутизация

Для цитирования: Янишевский С. Н. Изменения процесса оказания помощи пациентам с инсультом в условиях эпидемии COVID-19. Артериальная гипертензия. 2020;26(3):263–269. doi:10.18705/1607-419X-2020-26-3-263-269

Healthcare for stroke patients in COVID-19 pandemic

S. N. Yanishevskiy
Almazov National Medical Research Centre,
St Petersburg, Russia

Corresponding author:
Stanislav N. Yanishevskiy,
Almazov National Medical
Research Centre,
2 Akkuratov street, St Petersburg,
197341 Russia.
E-mail: yanishevskiy_sn@almazovcentre.ru

*Received 30 April 2020;
accepted 8 May 2020.*

Abstract

COVID-19 pandemic changed the setup of vascular centers. The co-existence of coronaviral infection and neurological symptoms is an important issue. On the one hand, neurological manifestations can result from acute stroke in a patient afflicted with SARS-CoV-2. On the other hand, they can be caused by the direct brain viral damage. Coronavirus damage of central neural system includes encephalitis and infection-related toxic encephalopathy. The latter can present with various manifestations (from headache to conscious disorders in severe cases). Therefore, additional diagnostic approaches and new treatment protocols are required. The paper covers important issues related to healthcare delivery for patients with neurologic symptoms in COVID-19 pandemic.

Key words: stroke, neurological complications, novel coronavirus infection, COVID-19, patient routing

For citation: Yanishevskiy SN. Healthcare for stroke patients in COVID-19 pandemic. Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2020;26(3):263–269. doi:10.18705/1607-419X-2020-26-3-263-269

Последние десятилетия развития неврологии, в частности оказания помощи при инсульте, показали, как важно быстро принимать правильные решения для отбора пациентов на реперфузионную терапию с целью улучшения результатов лечения инсульта. Эпидемия коронавирусной инфекции внесла существенные изменения в ритм работы сосудистых отделений. При появлении первых медицинских данных о новой респираторной инфекции, вызванной вирусом SARS-CoV-2, сразу стало понятным, что прежние протоколы осмотра и отбора пациентов требуют уточнения. Одной важной проблемой, которая пока что недостаточно хорошо освещена научным сообществом, является сочетание инфекционного процесса и остро возникшей очаговой неврологической симптоматики. С одной стороны, это может характеризовать пациента с инсультом и респираторной вирусной инфекцией, с другой стороны, такая симптоматика может быть характерна для прямого поражения головного мозга при

вирусной инфекции. Эта неопределенность требует времени и дополнительных мощностей для правильной постановки диагноза. Действительно, при оказании помощи пациентам с острым нарушением мозгового кровообращения (ОНМК) результат зависит от скорости обследования и принятия решения. Современные алгоритмы требуют максимально быстро выполнить нейровизуализацию (чаще всего компьютерную томографию головного мозга — КТ ГМ), некоторые анализы крови и при отсутствии противопоказаний и наличии показаний провести тромболизис. Но надо помнить, что идеальным условием проведения тромболизиса является отсутствие изменений при КТ ГМ, и именно такая же ситуация будет у пациентов с острым воспалительным поражением головного мозга (энцефалит, демиелинизирующее заболевание и другие). В связи с этим требуют разрешения несколько вопросов:

- может ли коронавирус непосредственно поражать нервную систему?

▪ каковы алгоритмы дифференциальной диагностики ишемического инсульта и несосудистого поражения головного мозга?

Возможности проникновения SARS-CoV в нервную систему и клинические варианты ее поражения

Центральная нервная система (ЦНС) уязвима для инфекции: многие вирусы могут проникать в мозг, включая вирусы герпеса, арбовирус, вирус кори, вирус гриппа и вирус иммунодефицита человека (ВИЧ). Коронавирусы также могут поражать ЦНС [1, 2], что может привести к высокой частоте неврологических симптомов у пациентов с респираторной инфекцией.

Доказательства непосредственного проникновения коронавируса в ткань головного мозга у человека начались с результатов исследований аутопсийного материала, которые показали наличие атипичных телец в ткани мозга умерших при атипичной пневмонии [3]. Некоторые авторы объясняли данный феномен возможностью трансинаптического проникновения вируса, с первичным поражением периферических нервов и последующим накоплением вируса в нейронах [4]. Другие авторы указывали на интересную особенность распределения коронавируса (SARS-CoV) в структурах головного мозга, в частности — на значительно большее поражение глиальных клеток полушарий по сравнению с мозжечком, что поддерживает теорию проникновения вируса через рецепторы к ангиотензинпревращающему ферменту 2 (АПФ2), поскольку плотность таких рецепторов у глиоцитов полушарий значительно превышает плотность рецепторов АПФ2 в мозжечке [3].

На сегодняшний день было зарегистрировано несколько случаев развития энцефалита на фоне заражения SARS-CoV-2. Первый случай заболевания был зарегистрирован в пекинской больнице после положительного РНК-теста на SARS-CoV-2 в спинномозговой жидкости (СМЖ) пациента [5]. Вторым пациентом был 24-летний японец с синуситом, осложненным медиальным височным энцефалитом и латеральным вентрикулитом [6]. Исследование СМЖ также дало положительный результат на РНК SARS-CoV-2 у данного пациента. В конце марта 2020 года в Соединенных Штатах был зарегистрирован случай геморрагической некротической энцефалопатии у женщины [7]. Данное состояние встречается нечасто и может быть ассоциировано с вирусным поражением ЦНС. Болезнь COVID-19 в данном случае была подтверждена положительным тестом на SARS-CoV-2 в материале из носоглотки, исследование СМЖ не проводилось.

Еще одним вариантом нарушения функции центральной нервной системы при COVID-19 является инфекционно-токсическая энцефалопатия. Это потенциально обратимая дисфункция головного мозга, которая вызывается системными нарушениями — токсемией, метаболическими нарушениями и гипоксией при инфекционном процессе. Основным проявлением при данном патологическом состоянии является отек головного мозга при отсутствии воспалительных изменений в СМЖ. Среди симптомов инфекционно-токсической энцефалопатии у пациентов с инфекцией средне-тяжелой степени обычно выделяют головную боль, дисфорию, когнитивные нарушения, делирий, при тяжелом течении инфекции — нарушения сознания до уровня комы. По данным L. Мао с соавторами (2020), около 36 % пациентов с симптомным течением COVID имеют эти симптомы, а при аутопсийных исследованиях у этой группы пациентов обнаруживались признаки отека головного мозга. Поэтому, если у пациента превалирует общемозговая симптоматика, протекающая параллельно активному инфекционно-воспалительному процессу, то следует диагностировать именно инфекционно-токсическую энцефалопатию.

COVID-19 и цереброваскулярная патология

У пациентов, переносящих COVID-19 средней и тяжелой степени течения, часто обнаруживаются высокие уровни концентрации D-димеров и маркеров воспаления в плазме [9]. Эти лабораторные показатели могут быть ассоциированы с риском развития церебральных сосудистых катастроф. Пока что есть ограниченные обзоры по сочетанию инсульта и COVID-19. В одном из опубликованных наблюдений из КНР отмечается, что до 36 % пациентов с инфекцией COVID-19 характеризовались наличием неврологической симптоматики, но она не всегда соответствовала инсульту [8]. Наиболее частыми были неспецифические симптомы: головокружение (16,8 %) и головная боль (13,1 %). Среди поражений периферической нервной системы чаще обнаруживались аносмия (5,1 %) и нарушение вкуса (5,6 %). Инсульт наблюдался у 5,9 % пациентов с COVID-19, в среднем развивался через 10 дней после начала респираторных симптомов. Пациенты с инсультом были старше, имели больше сердечно-сосудистых заболеваний и характеризовались тяжелым течением пневмонии. Основными патогенетическими механизмами развития инсульта были [10]:

- гиперкоагуляция критических состояний;
- кардиоэмболия.

Интересно, что еще в одном наблюдательном исследовании установления схожая частота цереброваскулярных событий — 5,9 %, среди них ише-

мический инсульт встречался в 85 % случаев, и по 5 % приходилось на тромбозы центральных вен и геморрагические события [11].

Интересен разбор возможной взаимосвязи между COVID-19 и внутричерепными кровотечениями. Известно, что вирусные инфекции, включая грипп типа А и COVID-19, индуцируют гиперцитокинемию. Также известно, что системное воспаление через активацию системы матриксных металлопротеиназ (в частности, 9-го типа), разрушающих коллаген, повышает проницаемость гематоэнцефалического барьера. При этом высокое содержание коллагена в системном кровообращении является признаком нестабильности существующей аневризмы [12]. В современной литературе описан случай субарахноидального кровоизлияния вследствие разрыва аневризмы на фоне COVID-19 [13].

С развитием эпидемии COVID-19 постепенно стала очерчиваться проблема с психологией поведения пациентов. Многие пациенты опасаются быть госпитализированными в стационар с возможной инфекцией COVID-19, вследствие чего поздно обращаются за медицинской помощью, в частности при ОНМК, что отражается на медицинской статистике — за последние два месяца доля пациентов с инсультом легкой степени значительно уменьшилась [14]. Многие стационары перепрофилируются для лечения пациентов с пневмониями, уменьшая собственные возможности по оказанию специализированной помощи при инсульте. По данным некоторых исследователей, количество тромбэктомий в Шанхае в период вспышки COVID-19 снизилось на 50 % по сравнению с аналогичным периодом предыдущего года [15]. В итоге неизбежно вырастет доля инвалидизированных пациентов в общей популяции.

Особенности организации оказания помощи пациентам с ОНМК в условиях эпидемии COVID-19

Сегодня можно утверждать, что первые недели «столкновения» человечества с COVID-19 сопровождались принятием не всегда корректных решений, что могло увеличивать время оказания помощи пациентам и иногда — повышать риск заражения персонала.

Первые проблемы появляются при первичном осмотре в стационаре. При поступлении с диагнозом направления «инсульт» пациент должен немедленно осматриваться неврологом. Необходимо обнаружить симптомы нарушения мозгового кровообращения, взять кровь на анализ и выполнить томограмму головного мозга. В период эпидемии эти требования дополняются необходимостью ин-

фекционного осмотра и сбора эпидемиологического анамнеза, что увеличивает время принятия решения по дальнейшей тактике оказания помощи пациенту. При поступлении пациента с подозрением на ОНМК следует уточнять следующие «инфекционные» симптомы: наличие лихорадки, кашля, затруднения дыхания, боли в грудной клетке, головной боли, мышечно-скелетной боли, тошноты и диареи [8]. Необходимо уточнять наличие тесных контактов с инфицированными пациентами ранее. История путешествий (возвращения из регионов с высоким уровнем заболеваемости COVID-19) должна быть оценена в рамках 14-дневного срока [11]. Если ответы положительны (есть симптомы, были контакты или поездки), пациент, возможно, инфицирован.

Учитывая особенности когнитивных возможностей пациентов с инсультом, высокую частоту речевых нарушений, зачастую мы не можем быть уверенными в эпидемиологическом анамнезе поступающих. Поэтому практически все пациенты с инсультом должны рассматриваться как потенциально инфицированные, что имеет следствием обязательное тестирование на SARS-CoV-2 при поступлении. Еще одним следствием данного обстоятельства является факт обязательного использования средств индивидуальной защиты (СИЗ) уже при первом контакте с пациентом с ОНМК. Анамнестические данные о пациенте можно также получать от родственников или знакомых пациента путем телефонного контакта.

Время получения результатов исследования мазков на SARS-CoV-2 иногда достигает 48 часов, поэтому требуется четкая внутригоспитальная маршрутизация пациентов для предотвращения перекрестного инфицирования. С целью оптимизации использования реанимационных коек следует выделять условно чистые отделения для пациентов с ОНМК и отделения для инфицированных пациентов. Если серьезно подходить к проблеме разделения на чистую и предположительно инфицированную зоны, следует понимать, что только внутригоспитальные ОНМК являются «условно чистыми», все остальные — нет. Также следует разделять пациентов на имеющих симптоматику инфекционного процесса и без таких симптомов. Так, пациенты с клиническими признаками ОРВИ, пневмонии должны госпитализироваться в специально выделенное подразделение с отдельными палатами, а еще лучше — в специально определенный стационар.

Еще один важный момент — выполнение нейровизуализации. По существующему порядку оказания медицинской помощи пациентам с инсультом, любого пациента, поступающего в стационар, следует незамедлительно транспортировать в отде-

ление нейровизуализации. Но в период эпидемии есть свои особенности. Если стационар имеет 3 доступных томографа, то можно организовать три потока пациентов: «условно-чистые», «подозрительные на COVID-19» и «инфицированные». Но чаще всего это невозможно, поэтому опять требуется маршрутизация, разобщающая потоки пациентов, использование СИЗ начиная с приемного отделения и информирование персонала об эпидемиологической характеристике пациента. Использование СИЗ с самого начала общения с пациентом является краеугольным камнем защиты персонала от инфекции [16]. Надо помнить, что необходимо надевать маску, халат с длинными рукавами, защиту для глаз (очки или экран), а также перчатки. Если же необходимо проведение аэрозоль-генерирующих процедур, то рекомендовано использование специальных респираторов N95. К таким процедурам относят: интубацию и экстубацию, неинвазивную искусственную вентиляцию легких (ИВЛ), СРАР (от англ. continuous positive airway pressure) и BiPAP-терапию (от англ. bilevel positive airway pressure), использование высокопоточной подачи кислорода назальными канюлями, компрессию грудной клетки при сердечно-легочной реанимации. Многие авторы рекомендуют по возможности отложить или не использовать аэрозоль-генерирующие процедуры, в частности рекомендуют на время отложить экстубацию у ранее интубированных пациентов, даже при стабилизации неврологического статуса [17, 18].

Во время транспортировки пациента на визуализацию и обратно у неинтубированного необходимо использовать хирургическую маску.

При наличии показаний и отсутствии противопоказаний к проведению тромболитической терапии ее следует выполнить в соответствии с существующим порядком, дозировка альтеплазы соответствует принятым ранее рекомендациям. Если есть показания для эндоваскулярной хирургии, то необходимо выполнить требуемые вмешательства, соблюдая все регламентированные для данного стационара противоэпидемические мероприятия.

Инфекция COVID-19 ассоциирована с увеличением концентрации D-димеров и может осложняться эмболиями даже у пациентов со средней степенью тяжести инфекции. В случае тяжелого течения инфекционного процесса провоспалительные цитокины индуцируют гиперкоагуляцию через усиление синтеза тромбина, который в свою очередь может воздействовать на тромбоциты и создавать условия для артериальных тромбозов [19]. Таким образом, точно определить патогенетический подтип ишемического инсульта (тромбоз или эмболия) не всегда представляется возможным. Одно можно

утверждать — размеры инфарктов головного мозга обычно составляют несколько сантиметров (нелакунарные), и причиной часто является окклюзия крупных сосудов [20].

В условиях высококонтагиозной инфекции изменяются протоколы оказания реабилитационной помощи пациентам с инсультом. Высокие риски заражения при общении с пациентами создаются у логопедов, врачей физической реабилитации. Современное понимание защиты персонала в инфекционном отделении преследует сокращение времени непосредственного общения с пациентом. Но ни логопед, ни реабилитолог, ни эрготерапевт не могут по стандарту работать несколько минут. Поэтому особое внимание уделяется разработкам реабилитационных комплексов, которые могут выполняться пациентом самостоятельно после разъяснения задания.

Стремление качественно оказывать помощь и сохранить человеческие и материальные ресурсы для поддержания бесперебойной работы стационара должно базироваться на использовании принципов антикризисного управления командной работы [21]. Основные из них:

- соблюдать все принципы лечения пациентов с ОНМК, определенные руководящими документами ранее. Понятно, что полное соблюдение протоколов будет сложной задачей, но необходимое лечение должно быть оказано пациенту с инсультом в максимально возможном объеме;
- постоянное использование СИЗ при общении с пациентами, при нахождении в карантинной зоне;
- осуществление контроля за правильным использованием, надеванием СИЗ (как самоконтроль, так и осмотр другим человеком), а также при снятии и утилизации СИЗ;
- избегание лишних перемещений, скученности персонала, уменьшение частоты посещений пациентов до разумно минимально необходимой при сохранении эффективности и качества медицинской помощи; чаще всего этого можно достичь при помощи назначения лидеров мнения — по безопасности и по диагностике;
- сокращение использования тестов, при котором происходит непосредственный телесный контакт между врачом и пациентом, увеличение частоты использования тестов «по команде» — «поднять руку», «закрыть глаза», «показать язык», «повторить фразу» и так далее, из валидизированных тестов использовать NIHSS;
- управление временем работы персонала: сегодня существуют данные, показывающие, что персонал, находящийся в карантинной зоне менее 9 часов, менее подвержен риску инфицирования [22];

- отслеживание выполнения персоналом только необходимых мероприятий, при необходимости должны быть созданы список таких мероприятий и алгоритм их выполнения;

- при соблюдении режима изоляции необходимо чаще использовать возможности телемедицины, видеоконсультация лучше, чем телефонный звонок, но общение по телефону намного ценнее отсутствия информационной помощи;

- выполнение люмбальной пункции и исследования ликвора у пациентов с остро развившейся очаговой или общемозговой неврологической симптоматикой и респираторным инфекционным синдромом для дифференциальной диагностики сосудистых, воспалительных, токсических и инфекционных поражений головного мозга;

- при сомнениях в сосудистом генезе нарушений функций головного мозга рекомендовано выполнение магнитно-резонансной томографии.

Заключение

Инфекция COVID-19 вызвала серию кризисов — несоответствия потребностей оказания помощи и возможности ее обеспечения, нарушение финансового обеспечения на фоне торможения темпов развития в экономике, но один из самых важных — кризис неопределенности в ближайшем будущем. Есть очень много вопросов. Будет ли выздоровление после первого эпизода инфекции давать длительный иммунитет? Не будет ли первая вакцина, доказывающая свою эффективность, вызывать иммуноопосредованные побочные эффекты, подрывающие ее ценность? Способствуют ли широко используемые ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента развитию или ингибированию инфекции? Будет ли синтезирован противовирусный препарат широкого спектра действия для препятствования распространению вируса? На эти вопросы пока нет четких ответов. Но есть первые статистические данные о рисках заражения медицинского персонала при работе в условиях нынешней эпидемии. Они интересные и обнадеживающие. В исследовании Li Ran и соавторов (2020) риск заболеть COVID-19 при контактах с доказанно инфицированными пациентами составил 0,36 (95-процентный доверительный интервал (95 % ДИ) 0,22–0,59), тогда как при контакте с пациентом, «подозрительным на COVID-19», риск составил уже 0,49 (95 % ДИ 0,27–0,89), посещение рынка — 0,63 (95 % ДИ 0,06–7,08), проживание с инфицированным членом семьи в одной квартире — 2,76 (95 % ДИ 2,02–3,77), а несоблюдение правил мытья рук сопровождалось риском заболеть, достигаемым 2,64 (95 % ДИ 1,06–6,74). Так что надо соблюдать простые правила, знакомые с детства и студенческих времен,

дополнять их положениями регламентирующих документов и следить за новой научной информацией, при этом балансировать внутреннее противоречие между недостатком «научной строгости» во многих текущих наблюдательных исследованиях и скоростью поступления новой информации.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Автор заявил об отсутствии конфликта интересов. / The author declares no conflict of interest.

Список литературы / References

1. Desforges M, le Coupanec A, Stodola JK, Meessen-Pinard M, Talbot PJ. Human coronaviruses: viral and cellular factors involved in neuroinvasiveness and neuropathogenesis. *Virus Res.* 2014;194:145–158. doi:10.1016/j.virusres.2014.09.011
2. Bohmwald K, Gálvez NMS, Ríos M, Kalergis AM. Neurologic alterations due to respiratory virus infections. *Front Cell Neurosci.* 2018;12:386. doi:10.3389/fncel.2018.00386
3. Ding Y, He L, Zhang Q, Huang Z, Che X, Hou J et al. Organ distribution of severe acute respiratory syndrome (SARS) associated coronavirus (SARS-CoV) in SARS patients: implications for pathogenesis and virus transmission pathways. *J Pathol.* 2004;203(2):622–630.
4. Li YC, Bai WZ, Hashikawa T. The neuroinvasive potential of SARS-CoV-2 may play a role in the respiratory failure of COVID-19 patients. *J Med Virol.* 2020;92(6):552–555. doi:10.1002/jmv.25728
5. Wu Y, Xu X, Chen Z, Duan J, Hashimoto K, Yang L et al. Nervous system involvement after infection with COVID-19 and other coronaviruses. *Brain Behav Immun.* 2020. [Ahead of print, published online 30 March 2020]. doi.org/10.1016/j.bbi.2020.03.031
6. Moriguchi T, Harii N, Goto J, Harada D, Sugawara H, Takamino J et al. A first case of meningitis/encephalitis associated with SARS-Coronavirus-2. *Intern J Infectious Dis.* 2020;94:55–58. doi.org/10.1016/j.ijid.2020.03.062
7. Poyiadji N, Shahin G, Noujaim D, Stone M, Patel S, Griffith B. COVID-19-associated acute hemorrhagic necrotizing encephalopathy: CT and MRI Features. *Radiology.* 2020;201187. doi:10.1148/radiol.2020201187
8. Mao L, Wang M, Chen S, He Q, Chang J, Hong C et al. Neurological manifestations of hospitalized patients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective case series study. 2020. [Ahead of print, published online 25 February 2020]. doi.org/10.1101/2020.02.22.20026500
9. Wang Y, Wang Y, Chen Y, Qin Q. Unique epidemiological and clinical features of the emerging 2019 novel coronavirus pneumonia (COVID-19) implicate special control measures. *J Med Virol.* 2020;92:568–576. doi.org/10.1002/jmv.25748
10. Guo T, Fan Y, Chen M, Wu X, Zhang L, He T et al. Cardiovascular implications of fatal outcomes of patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19). *J Am Med Assoc Cardiology.* 2020;e201017. doi:10.1001/jamacardio.2020.1017
11. Li Y, Wang M, Zhou Y, Chang J, Xian Y, Mao L et al. Acute cerebrovascular disease following COVID-19: a single center, retrospective, observational study. [Electronic resource]. URL: <https://www.semanticscholar.org/paper/Acute-Cerebrovascular-Disease-Following-COVID-19%3A-A-Li-Wang/e75aef41f614870f692ccd087bc216d8bf8e8d71#paper-header>. doi:10.2139/ssrn.3550025
12. Hackenberg KA, Rajabzadeh-Oghaz H, Dreier R, Buchholz BA, Navid A, Rocke DM et al. Collagen turnover in

relation to risk factors and hemodynamics in human intracranial aneurysms. *Stroke*. 2020;51(5):1624–1628. doi.org/10.1161/STROKEAHA.120.029335

13. Muhammad S, Petridis A, Cornelius J-F, Hänggi D. Letter to editor: severe brain haemorrhage and concomitant COVID-19 Infection: A neurovascular complication of COVID-19. *Brain Behav Immun*. 2020. [Ahead of print, published online 5 May 2020]. doi.org/10.1016/j.bbi.2020.05.015

14. Temporary emergency guidance to US stroke centers during the COVID-19 pandemic on behalf of the AHA/ASA stroke council leadership. *Stroke*. 2020;51(6):1910–1912. doi.org/10.1161/STROKEAHA.120.030023

15. Zhao J, Rudd A, Liu R. Challenges and potential solutions of stroke care during the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak. *Stroke*. 2020;51(5):1356–1357. doi.org/10.1161/STROKEAHA.120.029701

16. Public Health Ontario. Updated IPAC recommendations for use of personal protective equipment for care of individuals with suspect or confirmed COVID-19. 2020. [Electronic resource]. URL: <https://www.publichealthontario.ca/-/media/documents/ncov/updated-ipac-measures-covid-19.pdf>

17. Murthy S, Gomersall CD, Fowler RA. Care for critically ill patients with COVID-19. *J Am Med Assoc*. 2020. [Ahead of print, published online 11 March 2020]. doi: 10.1001/jama.2020.3633

18. Wax RS, Christian MD. Practical recommendations for critical care and anesthesiology teams caring for novel coronavirus (2019-ncov) patients. *Can J Anaesth*. 2020;67(5):568–576. doi:10.1007/s12630-020-01591-x

19. Tang N, Li D, Wang X. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost*. 2020;18(4):844–847. doi:10.1111/jth.14768

20. Beyrouti R, Adams Me, Benjamin L, Cohen H, Farmer SF, Goh YY et al. Characteristics of ischaemic stroke associated with COVID-19. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2020. [Ahead of print, published online April 30 2020]. doi:10.1136/jnnp-2020-323586

21. Khosravani H, Rajendram P, Notario L, Chapman MG, Menon BK. Protected code stroke during the COVID-19. *Pandemic Stroke*. 2020. [Ahead of print, published online 1 April 2020]. doi:10.1161/STROKEAHA.120.029838

22. Ran Li, Chen X, Wang Y, Wu W, Zhang L, Tan X. Risk factors of healthcare workers with corona virus disease 2019: a retrospective cohort study in a designated hospital of Wuhan in China. *Clin Infect Dis*. 2020;ciaa287. doi:10.1093/cid/ciaa287

Информация об авторе

Янишевский Станислав Николаевич — доктор медицинских наук, доцент, заведующий научно-исследовательской лабораторией неврологии и нейрореабилитации ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, ORCID: 0000–0002–6484–286X.

Author information

Stanislav N. Yanishevskiy, MD, PhD, DSc, Associate Professor, Head, Research Laboratory for Neurology and Neurorehabilitation, Almazov National Medical Research Centre, ORCID: 0000–0002–6484–286X.

ISSN 1607-419X

ISSN 2411-8524 (Online)

УДК 614.2: 616.1-073.4.98-036-07-08:578

Особенности ультразвукового исследования сердца у пациентов с новой коронавирусной инфекцией

О. Н. Джигоева, О. М. Драпкина

Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Национальный медицинский исследовательский центр
терапии и профилактической медицины» Министерства
здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия

Контактная информация:

Джигоева Ольга Николаевна,
ФГБУ «НМИЦ ТПМ» Минздрава
России,
Петроверигский пер., д. 10, стр. 3,
Москва, Россия, 101990.
Тел.: 8(495)623–86–36.
E-mail: dzhigoevaon@gmail.com

*Статья поступила в редакцию
14.05.20 и принята к печати 25.05.20.*

Резюме

Учитывая риск возникновения сердечно-сосудистых осложнений при COVID-19, включая обострение ранее существовавших заболеваний сердца, острое повреждение миокарда и нарушения ритма сердца, связанные с лекарственными препаратами, эхокардиография (ЭхоКГ) является одним из основных диагностических методов при обследовании пациентов с подозрением на инфекцию или подтвержденным заболеванием. В представленной статье рассмотрены основные положения по проведению ЭхоКГ-исследования в период пандемии. Подробно описана суть метода фокусного ультразвукового исследования. Внимание читателя акцентировано на данных фокусной ЭхоКГ, которые могут иметь диагностическую значимость при подозрении на миокардит, как одном из проявлений повреждения сердца при коронавирусной инфекции.

Ключевые слова: новая коронавирусная инфекция, эхокардиография, фокусное ультразвуковое исследование, миокардит

Для цитирования: Джигоева О. Н., Драпкина О. М. Особенности ультразвукового исследования сердца у пациентов с новой коронавирусной инфекцией. Артериальная гипертензия. 2020;26(3):270–276. doi:10.18705/1607-419X-2020-26-3-270-276

Heart ultrasound in COVID-19

O. N. Dzhioeva, O. M. Drapkina
National Research Center for Therapy
and Preventive Medicine, Moscow, Russia

Corresponding author:
Olga N. Dzhioeva,
National Research Center for Therapy
and Preventive Medicine,
10–3 Petroverigskiy lane, Moscow,
101990 Russia.
Phone: 8(495)623–86–36.
E-mail: dzhioevaon@gmail.com

*Received 25 May 2020;
accepted 28 May 2020.*

Abstract

Given the risk of cardiovascular complications in COVID-19, including exacerbation of pre-existing heart disease, acute myocardial injury, and drug-related cardiac arrhythmias, echocardiography (ECHO) is one of the main diagnostic methods for examining patients with suspected infection or confirmed disease. The article presents the main statements regarding transthoracic ECHO during a pandemic. The main issues related to the FOCUS ECHO are described, as it may play important diagnostic role in case of suspected myocarditis, which can be one of the manifestations of heart damage of coronavirus infection.

Key words: COVID-19, echocardiography, FOCUS, myocarditis

For citation: Dzhioeva ON, Drapkina OM. Heart ultrasound in COVID-19. Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2020;26(3):270–276. doi:10.18705/1607-419X-2020-26-3-270-276

Вирус SARS-CoV-2 не только является возбудителем пневмонии, но вызывает серьезные системные последствия [1, 2]. Пациенты с сердечно-сосудистыми заболеваниями и факторами риска сердечно-сосудистых осложнений, такими как мужской пол, пожилой возраст, сахарный диабет, артериальная гипертензия и ожирение, были определены как особо уязвимые группы с повышенным риском тяжелого течения, развития осложнений и летальных исходов при новой коронавирусной инфекции COVID-19 [3]. Кроме того, у значительной части пациентов развивается COVID-ассоциированное повреждение миокарда, которое существенно повышает риск внутрибольничной смертности [4]. Помимо артериальных и венозных тромботических осложнений, проявляющихся как острый коронарный синдром и венозные тромбозы, миокардит играет важную роль у пациентов с острой сердечной недостаточностью [5, 6]. Золотым стандартом диагностики миокардита, безусловно, является биопсия миокарда или магнитно-резонансная томография сердца, которые позволяют дифференцировать воспалительные

изменения. Вследствие перераспределения ресурсов здравоохранения возможность проведения экспертных диагностических манипуляций, в частности, магнитно-резонансной томографии и полноценного экспертного трансторакального эхокардиографического (ЭхоКГ) исследования имеет существенные ограничения [7]. Стремительное распространение новой коронавирусной инфекции побудило ускоренно выпустить рекомендации по особенностям выполнения кардиовизуализирующих методов в условиях пандемии [8, 10]. Эти рекомендации носят общий характер и, безусловно, каждой стране, региону, каждой клинике необходимо адаптировать эти рекомендации с учетом локальных особенностей и собственных возможностей [7–10]. Общие принципы работы диагностических служб и регламент выполнения трансторакальной ЭхоКГ мы обсудим в нашей статье.

Тяжелый острый респираторный дистресс-синдром, вызванный вирусом SARS-CoV-2, является проявлением новой коронавирусной инфекции-2019 (COVID-19), пандемия которой была объявлена

в этом году [1]. Эта вирусная инфекция нередко переносится относительно легко, но высокий риск осложнений характерен для некоторых групп населения (пожилые люди, лица с хроническими заболеваниями, ослабленным иммунитетом и, возможно, беременные женщины) [2]. Учитывая риск возникновения сердечно-сосудистых осложнений при COVID-19, включая обострение ранее существовавших заболеваний сердца, острое повреждение миокарда [7], ЭхоКГ является одним из основных диагностических методов при обследовании пациентов с подозрением на инфекцию или подтвержденным заболеванием. К сожалению, поверхность ультразвуковых (УЗ) сканеров, их комплектующие и дополнительные устройства (фотопринтеры, рекордеры) будут подвержены контаминации вируса. Соответственно, чем больше площадь поверхности аппарата, тем больший риск оседания на нем вирусных частиц. Врачи, выполняющие ультразвуковое исследование (УЗИ) сердца, подвергаются высокому профессиональному риску. В связи с этим в условиях пандемии основные положения по выполнению ЭхоКГ-исследований имеют особенности, на которых мы подробно остановимся.

1. Какие показания для проведения трансторакальной эхокардиографии в период пандемии?

В период пандемии в приоритете — исследования, которые непосредственно влияют на последующую тактику ведения пациента. Как их определить? Рационально использовать 2 альтернативных варианта: определять, какие из исследований являются «плановыми», и откладывать их на период стабилизации эпидемиологической обстановки, или, наоборот, выявлять срочные/экстренные показания к исследованию и откладывать все остальные [8]. Например, пациенту необходимо выполнить ЭхоКГ-исследование перед плановой очередной медико-социальной экспертизой. Учитывая, что это исследование никак не повлияет на тактику ведения пациента, его целесообразно отложить. Или у пациента на фоне впервые возникших ощущений перебоев в работе сердца резко появилась одышка. Для определения тактики ведения этого пациента нам необходима информация о параметрах внутрисердечной гемодинамики, поэтому это исследование будем считать срочным. Далее, важно определить клиническую пользу от проведения ЭхоКГ для симптомных пациентов, чей статус инфицирования SARS-CoV-2 неизвестен. В зависимости от интенсивности потока госпитализации некоторые учреждения могут столкнуться с критическим перегрузом при снижении доступности подготовленного персонала и оборудования [9, 10]. В этом случае может

потребоваться сортировка пациентов по показаниям к УЗИ, при этом необходимо решить, какие из срочных/экстренных процедур будут выполнены, а какие нет, или какие будут выполнены в первую очередь, а какие могут быть отсрочены. Такая расстановка приоритетов должна осуществляться на индивидуальной основе с учетом многих факторов.

2. Где и как проводить УЗИ?

Появление портативного и мобильного УЗ-оборудования является результатом быстрого развития технологий в медицине. Преимущества портативных УЗ-устройств заключаются в их компактности и мобильности, с их помощью можно осуществить исследование там, где это сложно, а иногда и невозможно сделать с помощью стационарного аппарата — в палатах и отделениях интенсивной терапии, у постели больного. Сегодня это имеет принципиальное значение в организации работы медицинского учреждения, оказывающего помощь пациентам с новой коронавирусной инфекцией, потому что, с одной стороны, это возможность получить объективную информацию с помощью кардиовизуализации, с другой стороны — это минимальная площадь поверхности сканера и датчика, которые легко обрабатываются и существенно снижают риск контаминации вируса на поверхности. Портативные переносные УЗ-аппараты, как правило, относятся к системам среднего класса и позволяют проводить базовый комплексный анализ двухмерного изображения, М-режима, всех доплеровских режимов (импульсно-волнового, непрерывно-волнового, тканевого и цветового). Обычно они не имеют продвинутых модальностей в виде режимов трехмерной и четырехмерной ЭхоКГ, не позволяют проводить стресс-ЭхоКГ и контрастную ЭхоКГ. Качество серошкального изображения на портативных переносных приборах удовлетворительное, поэтому при необходимости может быть выполнен полный протокол стандартного ЭхоКГ-исследования со всеми измерениями. Мобильные УЗ-диагностические системы — самые миниатюрные УЗ-системы, представляющие собой мобильные устройства, смартфон или планшет, и датчики, которые синхронизируются с этими устройствами. Это самые недорогие и доступные диагностические системы, которые лечащий врач может постоянно иметь с собой и использовать при первой необходимости. Мобильные УЗ-системы очень просты в использовании, имеют только элементы управления для регулировки глубины изображения и его усиления. Мобильные УЗ-системы позволяют проводить сканирование в 2D-режиме и режиме цветного доплеровского картирования; в некоторых систе-

мах возможно использование М-режима, при этом доступные измерения ограничиваются оценкой расстояния и площади. Такие опции, как количественная оценка фракции выброса левого желудочка (ЛЖ) биплановым методом, определение степени тяжести клапанного стеноза, расчет систолического давления в легочной артерии, при использовании мобильного УЗ-устройства невозможны. Однако мобильные УЗ-системы позволяют сохранять статичные изображения в различных форматах, кинопетли, которые могут быть переданы по сети или перенесены на рабочую станцию для последующей количественной обработки. При всех имеющихся ограничениях сканирование проводится в режиме реального времени, что позволяет в большинстве случаев дать качественный или полуколичественный ответ на конкретный клинический вопрос. Стандартизированного протокола фокусного исследования нет [11]. Его структура и содержание зависят от конкретной клинической ситуации, от задачи, которая была поставлена и для решения которой проводилась УЗ-оценка параметров внутрисердечной гемодинамики или УЗИ легких. Исследование на портативных переносных УЗ-устройствах и особенно мобильных УЗ-устройствах может проводиться более широким кругом медицинских работников различного профиля. Использование мобильных систем позволяет выполнять УЗИ в любом месте, вне зависимости от того, где пациент находится, что особенно важно в условиях пандемии. Таким образом, очень важно дифференцировать функциональные возможности и ограничения портативных переносных и портативных мобильных УЗ-систем и не менее важно понимать, какие типы исследований могут быть выполнены на этом оборудовании и ключевую цель этих исследований.

3. Как выполнять фокусное ЭхоКГ-исследование?

Фокусная ЭхоКГ, которую выполняет лечащий врач у постели больного, представляет собой оптимальный вариант для скрининга клинически значимых нарушений структуры миокарда и параметров внутрисердечной гемодинамики [11]. По сути, фокусная ЭхоКГ — это исследование для принятия решения, УЗ-ассистированный врачебный осмотр или манипуляция. Проведение фокусного УЗИ не требует профессиональной переподготовки по инструментальной и лучевой диагностике, достаточно курса обучения в рамках основной специальности. Ожидаемое преимущество и перспектива использования фокусного исследования в практике оказания помощи пациентам с новым коронавирусным заболеванием заключаются в том, что диагноз формируется быстро, и лечение может быть соответствующим

образом изменено в кратчайшие сроки, что может способствовать улучшению качества оказания медицинской помощи [8, 11].

Основной задачей фокусной ЭхоКГ при новой коронавирусной инфекции является оценка:

- глобальной и регионарной сократительной функции ЛЖ и правого желудочка (ПЖ) (качественно);
- размеров камер сердца (дилатация камер);
- наличия жидкости в полости перикарда и в плевральных полостях;
- наличия митральной регургитации (качественно);
- наличия дополнительных образований в полостях и структуре сердца (тромбы);
- волемического статуса (диаметр нижней полой вены);
- УЗ-профиля легких.

Новая коронавирусная инфекция COVID-19 имеет специфические кардиальные проявления. У пациентов на секции была обнаружена инфильтрация миокарда интерстициальными мононуклеарными воспалительными клетками. Это дает основания предположить, что воспалительная инфильтрация является одной из ведущих причин декомпенсации сердечно-сосудистых заболеваний на фоне коронавирусной нагрузки. Если миокардит проявляется у пациентов с COVID-19 через несколько дней после начала лихорадки, это указывает на повреждение миокарда, вызванное непосредственно вирусом. Механизмы SARS-CoV-2-индуцированного повреждения миокарда могут быть связаны с активацией ангиотензинпревращающего фермента 2 в сердце и коронарных сосудах [14]. Другой потенциальный механизм повреждения миокарда — это иммунное повреждение [15]. Например, повреждение ткани сердца или легких приводит к активации врожденного иммунного ответа с выделением провоспалительных цитокинов, а также к активации адаптивных механизмов аутоиммунного типа. Быстрое восстановление структуры и функции сердца без значительного снижения или даже небольшого увеличения вирусной нагрузки позволяет предположить, что помимо репликации вируса в миокарде, возможно, что иммунный ответ / цитокиновый шторм также могут играть существенную роль [16, 17]. Цитокиновый шторм может привести к повышенной проницаемости сосудистой стенки и отеку миокарда, что может объяснить утолщение межжелудочковой перегородки у пациентов с COVID-19 [18]. Кроме того, гипоксия может привести к ранним воспалительным реакциям и повреждению клеток, что также может вызвать быстрое и значительное повреждение миокарда. У пациентов с миокардитом

ЭхоКГ не является методом выбора для диагностики специфического повреждения миокарда. Однако на основании клинических, лабораторных данных, позволяющих заподозрить наличие новой коронавирусной инфекции, у пациента при выполнении фокусного ЭхоКГ-исследования нужно определить наличие следующих патологических изменений:

- региональные нарушения сократимости ЛЖ (да/нет);
- региональные нарушения сократимости ПЖ (да/нет);
- снижение амплитуды движения митрального и трикуспидального кольца (MAPSE и TAPSE) (да/нет);
- дилатация ЛЖ (да/нет);
- дилатация ПЖ (да/нет);
- значительная митральная регургитация (да/нет);
- значительная трикуспидальная регургитация (да/нет);
- наличие патологических гиперэхогенных эхосигналов в полости желудочков, прикрепленных к участкам миокарда с нарушенной регионарной сократимостью, — предположительно тромб (да/нет).

Эти неспецифические структурные изменения могут быть выявлены при фокусном ЭхоКГ-исследовании у пациентов с миокардитом. Помимо этого, при фокусном исследовании обязательно оценивается волемический статус пациента (диаметр и коллабирование нижней полой вены) и УЗ-профиль легких. Интерстициальный легочный синдром является характерной особенностью вирусной пневмонии, однако и у больных с декомпенсированной сердечной недостаточностью будет такая же УЗ-картина, поэтому клиническая картина в сочетании с другими параметрами фокусной ЭхоКГ очень важна [12, 13, 15].

Пандемия новой коронавирусной инфекции показала, что стандартная ЭхоКГ в «красных зонах» очень часто недоступна или связана со значительной задержкой выполнения исследования. В последние годы международные организации рекомендовали проводить фокусное УЗИ сердца в качестве первого скринингового теста в отделении неотложной помощи и отделениях интенсивной терапии для ускорения принятия решений в отношении определенных сердечно-сосудистых экстренных ситуаций [19]. Исследование D. P. Mandavia и соавторов (2001) показало, что метод фокусной ЭхоКГ имеет 96-процентную чувствительность и 98-процентную специфичность при выявлении выпота в перикарде [20]. Аналогично, J. Torres-Macho и соавторы (2012) отметили, что фокусное УЗИ сердца, выполненное врачом, показывает приемлемую диагностическую ценность в идентификации изменений кардиальной

структуры и функции по сравнению с ЭхоКГ [21]. Следовательно, фокусное исследование является методом выбора в условиях ограничения доступа к экспертной ЭхоКГ, что очень актуально для современных условий оказания помощи пациентам с COVID-19. В исследовании C. I. Moore и соавторов (2002) у пациентов с симптоматической гипотензией на фоне различных неотложных состояний сопоставимость результатов фокусного и экспертного УЗИ сердца при оценке фракции выброса ЛЖ составило 84 % с коэффициентом каппа 0,61 [22]. В другом исследовании M. R. Randazzo и соавторов (2003) сопоставимость составила 78 % с коэффициентом каппа 0,71 [23]. Следует отметить, что фокусная ЭхоКГ является частью первоначальной и неотложной клинической оценки и не может заменить более точные и общие методы диагностики, которые могут быть выполнены в специализированных отделениях, таких как отделение лучевой диагностики, но в условиях пандемии новой коронавирусной инфекции именно фокусное УЗИ становится методом выбора.

4. Вопросы безопасности пациентов и персонала при ЭхоКГ-исследовании

Очень важно для всего медицинского персонала тщательно и часто мыть руки. Стандартные методы защиты включают в себя мытье рук теплой водой на протяжении не менее чем 30 секунд, последующую дезинфекцию рук антисептическими растворами и обязательное использование перчаток. Дополнительные меры предосторожности включают специализированный костюм, второй комплект перчаток, головной убор, маску для лица и защитную маску для глаз, а также бахилы. Локальное применение в лечебных учреждениях каждого компонента средств индивидуальной защиты может варьировать в зависимости от уровня или типа риска. Уход за оборудованием также имеет решающее значение для предотвращения передачи инфекции [24]. В некоторых учреждениях принята практика покрытия датчиков и машинных консолей специальной защитной пленкой с возможностью быстрой замены. От синхронизации УЗИ с ЭКГ в таких условиях целесообразно воздержаться [8].

Заключение

В условиях пандемии новой коронавирусной инфекции наиболее востребованным методом УЗИ сердца является фокусная ЭхоКГ. Преимущества фокусного протокола у пациента с COVID-19 заключаются в минимальном времени исследования, четком алгоритме сканирования, подразумевающим качественную оценку параметров внутрисердечной гемодинамики, малых размерах мобильного устрой-

ства, удобного в рутинном использовании и исключая обширную контаминацию вируса на поверхности. Безопасность пациентов и персонала имеет большое значение при выполнении инструментальных исследований. Необходимо помнить не только о собственной безопасности и рациональном использовании средств индивидуальной защиты, но также о постоянной обработке поверхностей аппаратуры, датчиков, персональных компьютеров, кушетки, раковины, двери — все возможные пути передачи инфекции должны быть нивелированы.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

Список литературы / References

1. WHO Director-General's opening remarks at the media briefing on COVID-19. [Published online 11 march 2020]. [Electronic resource]. URL: <https://www.who.int/dg/speeches/detail/who-director-general-s-openingremarks-at-the-media-briefing-on-covid-19-11-march-2020>. Accessed March 19, 2020.
2. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*. 2020; 395(10229):1054–1062. doi:10.1016/S0140-6736(20)30566-3
3. Clerkin KJ, Fried JA, Raikhelkar J, Sayer G, Griffin JM, Masoumi A et al. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) and cardiovascular disease. *Circulation*. 2020;141(20):1648–1655. doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.046941
4. Verity R, Okell LC, Dorigatti I, Winskill P, Whittaker C, Imai N et al. Estimates of the severity of coronavirus disease 2019: a model-based analysis. *Lancet Infect Dis*. 2020;20(6):669–677. doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30243-7
5. Zheng YY, Ma YT, Zhang JY, Xie X. COVID-19 and the cardiovascular system. *Nat Rev Cardiol*. 2020;17(5):259–260. doi.org/10.1038/s41569-020-0360-5
6. Xiong TY, Redwood S, Prendergast B, Chen M. Coronaviruses and the cardiovascular system: acute and long-term implications. *Eur Heart J*. 2020;41(19):1798–1800. doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa231
7. Yu CM, Wong RS, Wu EB, Kong SL, Wong J, Yip GW et al. Cardiovascular complications of severe acute respiratory syndrome. *Postgrad Med J*. 2006;82(964):140–144. doi.org/10.1136/pgmj.2005.037515
8. Skulstad H, Cosyns B, Popescu BA, Galderisi M, Di Salvo G, Donal E et al. COVID-19 pandemic and cardiac imaging: EACVI recommendations on precautions, indications, prioritization, and protection for patients and healthcare. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2020;21(6):592–598. doi.org/10.1093/ehjci/jeaa072
9. Chan JF-W, Yuan S, Kok K-H, To KK-W, Chu H, Yang J et al. A familial cluster of pneumonia associated with the 2019 novel coronavirus indicating person-to-person transmission: a study of a family cluster. *Lancet*. 2020;395(10223):514–523. doi:10.1016/S0140-6736(20)30154-9
10. Spencer KT, Kimura BJ, Korcarz CE, Pellikka PA, Rahko PS, Siegel RJ. Focused cardiac ultrasound: recommendations from the American Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*. 2013;26(6):567–581. doi:10.1016/j.echo.2013.04.001
11. Nesković AN, Skinner H, Price S, Via G, De Hert S, Stankovic I et al. Focus cardiac ultrasound core curriculum and core syllabus of the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2018;19(5):475–481. doi:10.1093/ehjci/jeey006
12. Elkind MS, Harrington RA, Benjamin IJ. Role of the American Heart Association in the global COVID-19 pandemic. *Circulation*. 2020;141(15):e743–e745. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.120.046749
13. Lancellotti P, Price S, Edvardsen T, Cosyns B, Neskovic AN, Dulgheru R et al. The use of echocardiography in acute cardiovascular care: recommendations of the European Association of Cardiovascular Imaging and the Acute Cardiovascular Care Association. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2015;16(2):119–146.
14. Chen C, Zhou Y, Wang DW. SARS-CoV-2: a potential novel etiology of fulminant myocarditis. *Herz*. 2020;45(3):230–232. doi.org/10.1007/s00059-020-04909-z
15. Chen L, Li X, Chen M, Feng Y, Xiong C. The ACE2 expression in human heart indicates new potential mechanism of heart injury among patients infected with SARS-CoV-2. *Cardiovasc Res*. 2020;116(6):1097–1100. doi.org/10.1093/cvr/cvaa078
16. Channappanavar R, Perlman S. Pathogenic human coronavirus infections: causes and consequences of cytokine storm and immunopathology. *Semin Immunopathol*. 2017;39(5):529–539. doi:10.1007/s00281-017-0629-x
17. Huang KJ, Su IJ, Theron M, Wu YC, Lai SK, Liu CC et al. An interferon-gamma-related cytokine storm in SARS patients. *J Med Virol*. 2005;75(2):185–194. doi:10.1002/jmv.20255
18. Wu J, Stefaniak J, Hafner C, Schramel JP, Kaun C, Wojta J, et al. Intermittent hypoxia causes inflammation and injury to human adult cardiac myocytes. *Anesth Analg*. 2016;122(2):373–380. doi:10.1213/ANE.0000000000001048
19. Moore CL, Copel JA. Point-of-care ultrasonography. *N Engl J Med*. 2011;364(8):749–757. doi:10.1056/NEJMra0909487
20. Mandavia DP, Hoffner RJ, Mahaney K, Henderson SO. Bedside echocardiography by emergency physicians. *Ann Emerg Med*. 2001;38(4):377–382. doi:10.1067/mem.2001.118224.5
21. Torres-Macho J, Antón-Santos JM, García-Gutiérrez I et al. Initial accuracy of bedside ultrasound performed by emergency physicians for multiple indications after a short training period. *Am J Emerg Med*. 2012;30(9):1943–1949. doi:10.1016/j.ajem.2012.04.015
22. Moore CL, Rose GA, Tayal VS, Sullivan DM, Arrowood JA, Kline JA. Determination of left ventricular function by emergency physician echocardiography of hypotensive patients. *Acad Emerg Med*. 2002;9(3):186–193. doi:10.1111/j.1553-2712.2002.tb00242.x
23. Randazzo MR, Snoey ER, Levitt MA, Binder K. Accuracy of emergency physician assessment of left ventricular ejection fraction and central venous pressure using echocardiography. *Acad Emerg Med*. 2003;10(9):973–977. doi:10.1111/j.1553-2712.2003.tb00654.x
24. Johri AM, Galen B, Kirkpatrick JN, Lanspa M, Mulvagh S, Thamman R. ASE statement on point-of-care ultrasound (POCUS) during the 2019 Novel Coronavirus pandemic. *J Am Soc Echocardiogr*. 2020;33(6):P670–P673. doi.org/10.1016/j.echo.2020.04.017

Информация об авторах

Джиоева Ольга Николаевна — кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отдела фундаментальных и прикладных аспектов ожирения ФГБУ «НМИЦ ТПМ» Минздрава России, ORCID: 0000-0002-5384-3795, e-mail: dzhioevaon@gmail.com;

Драпкина Оксана Михайловна — доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, директор ФГБУ «НМИЦ ТПМ» Минздрава России, ORCID: 0000-0002-4453-8430, e-mail: ODrapkina@gnicpm.ru.

Author information

Olga N. Dzhioeva, MD, PhD, Senior Researcher, Department for Fundamental and Applied Issues of Obesity, National Research Center for Therapy and Preventive Medicine, ORCID: 0000-0002-5384-3795, e-mail: dzhioevaon@gmail.com;

Oksana M. Drapkina, MD, PhD, DSc, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Director, National Research Center for Therapy and Preventive Medicine, ORCID: 0000-0002-4453-8430, e-mail: ODrapkina@gnicpm.ru.

ISSN 1607-419X
ISSN 2411-8524 (Online)
УДК 616.127.98-036-07-08:578

Кардиальное повреждение у пациентов с коронавирусной инфекцией COVID-19

Н. Г. Потешкина^{1, 2}, М. А. Лысенко^{1, 2},
Е. А. Ковалевская², Д. С. Фомина^{2, 3},
И. В. Самсонова², В. В. Паршин²,
О. В. Манченко², О. Ю. Евсюков²

¹ Федеральное государственное автономное
образовательное учреждение высшего образования
«Российский национальный исследовательский
медицинский университет имени Н. И. Пирогова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации,
Москва, Россия

² Государственное бюджетное учреждение
здравоохранения «Городская клиническая
больница № 52 Департамента
здравоохранения г. Москвы», Москва, Россия

³ Федеральное государственное автономное
образовательное учреждение высшего образования
«Первый Московский государственный
медицинский университет имени И. М. Сеченова»
Министерства здравоохранения
Российской Федерации, Москва, Россия

Контактная информация:

Потешкина Наталья Георгиевна,
ФГАОУ ВО РНИМУ
им. Н. И. Пирогова Минздрава России,
ул. Островитянова, д. 1, Москва,
Россия, 117997.
Тел.: 8(499)194-04-37.
E-mail: nat-pa@yandex.ru

Статья поступила в редакцию
16.05.20 и принята к печати 23.05.20.

Резюме

Статья посвящена обзору исследований, подтверждающих взаимосвязь негативного прогноза с наличием факторов риска кардиоваскулярных осложнений во время респираторных инфекций, в том числе при коронавирусной инфекции COVID-19. Представлены результаты актуальных исследований, свидетельствующих о поражении миокарда при коронавирусной инфекции. Описан клинический случай пациентки с подтвержденным диагнозом COVID-19 и тяжелым вирусным миокардитом, доказанным данными гистологического и иммуногистохимического исследований.

Ключевые слова: коронавирус, COVID-19, кардиоваскулярные осложнения, миокардиальное повреждение, тропонин, миокардит, гистологическое исследование, иммуногистохимическое исследование

Для цитирования: Потешкина Н. Г., Лысенко М. А., Ковалевская Е. А., Фомина Д. С., Самсонова И. В., Паршин В. В., Манченко О. В., Евсюков О. Ю. Кардиальное повреждение у пациентов с коронавирусной инфекцией COVID-19. Артериальная гипертензия. 2020;26(3):277–287. doi:10.18705/1607-419X-2020-26-3-277-287

Cardiac damage in patients with COVID-19 coronavirus infection

N. G. Poteshkina^{1,2}, M. A. Lysenko^{1,2},
E. A. Kovalevskaya², D. S. Fomina^{2,3},
I. V. Samsonova², V. V. Parshin²,
O. V. Manchenko², O. Y. Evsyukov²

¹ Pirogov Russian National Research Medical University,
Moscow, Russia

² City Clinical Hospital № 52, Moscow, Russia

³ Sechenov First Moscow State Medical University,
Moscow, Russia

Corresponding author:

Nataliya G. Poteshkina,
Pirogov Russian National Research
Medical University,
1 Ostrovityanov street, Moscow,
117997 Russia.
Phone: 8(499)194-04-37.
E-mail: nat-pa@yandex.ru

Received 16 May 2020;
accepted 23 May 2020.

Abstract

The article reviews studies that confirm the relationship of a negative prognosis with the presence of risk factors for cardiovascular complications during respiratory infections, including novel coronavirus infection COVID-19. The article presents the relevant research results that provide evidence on the myocardial damage in coronavirus infection. We present a clinical case of a patient with confirmed diagnosis of COVID-19 and severe viral myocarditis, verified by histological and immunohistochemical studies.

Key words: coronavirus, COVID-19, cardiovascular complications, myocardial damage, troponin, myocarditis, histological study, immunohistochemical study

For citation: Poteshkina NG, Lysenko MA, Kovalevskaya EA, Fomina DS, Samsonova IV, Parshin VV, Manchenko OV, Evsyukov OY. Cardiac damage in patients with COVID-19 coronavirus infection. *Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension*. 2020;26(3):277–287. doi:10.18705/1607-419X-2020-26-3-277-287

Введение

Официальное название инфекции, вызванной новым коронавирусом, — COVID-19, “Coronavirus disease 2019”, (ВОЗ, 11.02.2020). Официальное название возбудителя инфекции — SARS-CoV-2, 11.02.2020 [1].

Коронавирусная болезнь COVID-19 возникла как пандемия и кризис общественного здравоохранения глобальных масштабов. Статистика на сегодняшний день ошеломляет и неуклонно растет. К сожалению, рейтинг распространения коронавируса включает уже 183 страны.

В связи с этим особенно ценно учитывать опыт исследователей, которые изучали сердечно-сосудистую заболеваемость (ССЗ) и смертность в сезон вирусных инфекций. Так, J. L. Nguyen и соавторы (2016) анализировали период 01.01.2006–31.12.2012 [2]. Среди взрослых лиц 65 лет и старше средняя

сезонная заболеваемость гриппом из года в год коррелировала с избыточной сердечно-сосудистой смертностью ($r \geq 0,75$, $p \leq 0,05$). J. C. Kwong и соавторы (2018) наблюдали увеличение в 6 раз частоты госпитализаций по поводу острого инфаркта миокарда (ОИМ) в течение 7 дней после лабораторного подтверждения гриппозной инфекции в сравнении с контрольным интервалом 6,05 (95 % ДИ 3,86–9,50) и констатировали взаимосвязь развития ОИМ с респираторной инфекцией, особенно гриппом [3].

В рамках коронавирусной инфекции можно ожидать развитие различных клинических ситуаций, учитывая, что механизмы вовлечения сердечно-сосудистой системы при COVID-19 могут быть схожими как при остром миокардиальном повреждении, так и при наличии кардиоваскулярной патологии в анамнезе.

Клинический случай, который представлен ниже, возможен к обсуждению в рамках поражения сердца при коронавирусной инфекции.

Пациентка Ш., 70 лет, 29.04.2020 госпитализирована в стационар, перепрофилированный на лечение пациентов с подтвержденной коронавирусной инфекцией COVID-19.

При поступлении предъявляла жалобы на повышение температуры до 38 °С, выраженную общую слабость, малопродуктивный кашель.

Анамнез настоящего заболевания: считала себя больной в течение 5 дней (с 24.04.2020), когда впервые отметила повышение температуры тела до фебрильных показателей. С первого дня заболевания принимала гидроксихлорохин фосфат: 1-е сутки по 400 мг × 2 раза, затем по 200 мг × 2 раза и азитромицин 500 мг в сутки. Температуру выше 38 °С снижала приемом парацетамола.

По данным компьютерной томографии органов грудной клетки (КТ ОГК) на амбулаторном этапе лечения (4-й день от начала заболевания) определялись множественные мелкие очажки уплотнения по типу «матового стекла», расположенные периферически с двух сторон. Объем поражения составлял менее 10 %, объем здоровой ткани — более 90 %. В плевральных полостях жидкость не определялась. Заключение: КТ-признаки вирусной инфекции, с высокой вероятностью COVID-19. КТ 1–2-й степени тяжести (рис. 1).

На фоне лечения положительной динамики не отмечала. Сохранялась температура 38,0–38,5 °С, присоединились малопродуктивный кашель и незначительная одышка.

Анамнез жизни: в анамнезе артериальная гипертензия (АГ) с повышением артериального давления (АД) до 180/90 мм рт. ст. Постоянно принимала антигипертензивную терапию (ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента в сочетании с диуретиками), на фоне которой уровень АД стабильно

держался в пределах 130/80 мм рт. ст. Не курила, алкоголем не злоупотребляла. Работала медицинской сестрой вплоть до настоящей госпитализации.

При объективном обследовании состояние средней тяжести. Температура тела 37,3 °С. Кожный покров обычной окраски, нормальной влажности. Подкожно-жировой слой развит умеренно. Язык обложен белым налетом. Периферические лимфоузлы не пальпируются. Отеков нет. Частота дыхательных движений в покое 19 в минуту. SpO₂ 96 % на атмосферном воздухе. Частота сердечных сокращений (ЧСС) 67 ударов в мин. Ритм правильный. Левая граница относительной сердечной тупости в пятом межреберье на 1 см влево от левой среднеключичной линии, правая — по правому краю грудины, верхняя — в третьем межреберье. Физиологическая акцентуация тонов сохранена. Шумы не выслушиваются. АД 130/80 мм рт. ст. В легких дыхание везикулярное, ослаблено в нижних отделах, хрипы не выслушиваются. Живот мягкий, безболезненный, печень и селезенка не пальпируются. Стул, диурез в норме. Тяжесть состояния пациентки по шкале National Early Warning Score, (NEWS) [4] 1 балл.

Результаты лабораторного обследования (5-й день от начала заболевания) и в динамике на 10-й и 11-й дни заболевания (табл. 1, 2):

Полимеразная цепная реакция (ПЦР) на коронавирус (мазок отделяемого из носоглотки/ротоглотки) положительный. Общий анализ мочи в динамике без патологии: уд. вес 1031–1029 г/л, кислая, белка нет.

В клиническом анализе крови обращало на себя внимание повышение уровня лейкоцитов и нейтрофилов, а также выраженное снижение уровня лимфоцитов на 10-й и 11-й дни от начала заболевания.

В динамике отмечено увеличение уровня креатинина, аспартатаминотрансферазы (АСТ) и аланинаминотрансферазы (АЛТ) и уровня С-реактивного белка, увеличение уровня N-терминального фраг-

Рисунок 1. Компьютерная томография органов грудной клетки пациентки Ш., 4-й день заболевания

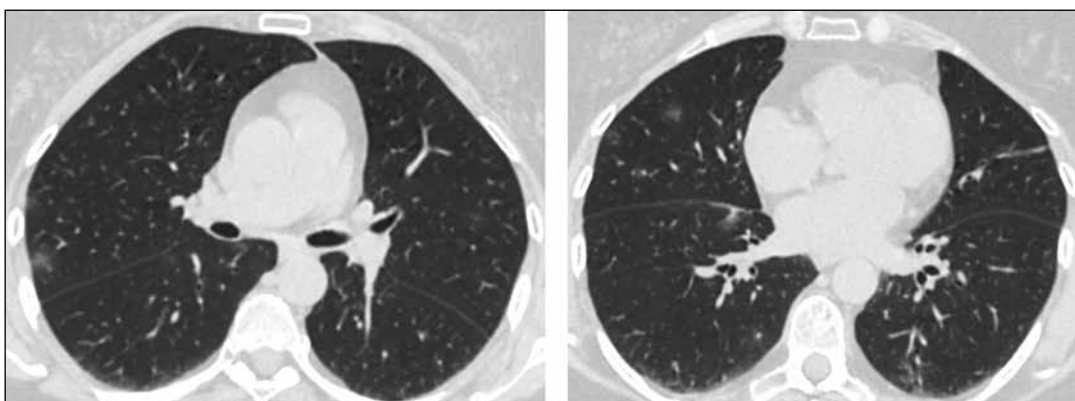


Таблица 1

КЛИНИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ КРОВИ ПАЦИЕНТКИ Ш. В ДИНАМИКЕ

Показатель	5-й день заболевания	10-й день заболевания	11-й день заболевания	Референсные значения
Эритроциты, $\times 10^{12}/л$	4,53	4,05	3,94	3,90–4,70
Гемоглобин, г/л	136,0	120	121	120–150
Тромбоциты, $\times 10^9/л$	168,0	274	221	180–400
Гематокрит, %	40,7	35,8	34	39–50
Среднее содержание гемоглобина, %	30,1	29,6	30,6	30,0–35,0
Лейкоциты, $\times 10^9/л$	5,4	12,2	12,7	4,00–9,00
Лимфоциты, %/абс.	21,9/1,2	4,7/0,6	3,5/0,4	19–40/1,2–3
Моноциты, %/абс.	12,0/0,6	3,6/0,48	5,7/0,7	3–11/0,09–0,0
Нейтрофилы, %/абс.	65,5/3,5	91,0/12,3	90,6/11,5	28–54/1,5–8,5
Базофилы, %/абс.	5 /0	0,1/0,02	0,2/0	0–0,2/0–0,07
Эозинофилы, %/абс.	0,1/0	0,1/0,02	0/0	0,5–5,0/0,02–0,3

Таблица 2

БИОХИМИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ КРОВИ ПАЦИЕНТКИ Ш. В ДИНАМИКЕ

Показатель	5-й день заболевания	10-й день заболевания	11-й день заболевания	Референсные значения
Глюкоза, ммоль/л	6,07	4,05	3,94	3,90–4,70
Общий белок, г/л	74,09	120	121	120–150
Альбумин, г/л	42,9	274	221	180–400
Билирубин, ммоль/л	8,8	35,8	34	39–50
Холестерин, ммоль/л	3,22	29,6	30,6	30,0–35,0
Мочевина, ммоль/л	8,1	12,2	12,7	4,00–9,00
Креатинин, мкмоль/л	119,4	132,7	298,5	74,00–110,00
АСТ, ед/л	32,6	49,4	87,4	0,0–50,0
АЛТ, ед/л	25,3	41,9	45,8	0,0–50,0
СРБ, мг/л	51,43	161,59	178,32	0,00–6,00
NTproBNP, пг/мл	121	745		до 500
Тропонин I, мг/л	0,45	7,87/7,4/7,5	7,61	< 0,5
Д-димер, нг/мл			0,317	0,00–0,50
Фибриноген, мг/л	4,83	6,4	7,61	2,67–4,37
АЧТВ, сек	35,1	46,1	50,3	25,1–36,5

Примечание: АСТ — аспаратаминотрансфераза; АЛТ — аланинаминотрансфераза; СРБ — С-реактивный белок; NTproBNP — N-терминальный фрагмент предшественника мозгового натрийуретического пептида; АЧТВ — активированное частичное тромбопластиновое время.

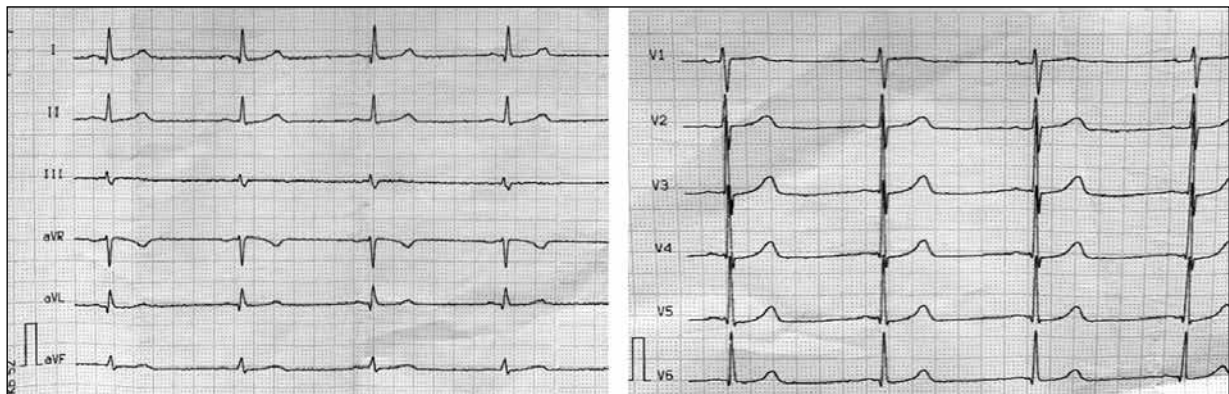
мента предшественника мозгового натрийуретического пептида (NTproBNP), повышение уровня тропонина I (TnI). В динамике через 3 часа, через 6 часов и в течение последующих двух дней уровень TnI сохранялся повышенным без динамики.

Электрокардиограмма (ЭКГ): ритм синусовый, ЧСС 52 в минуту; отклонение электрической оси сердца влево; длительность интервала Q-T 440 мсек (рис. 2).

Трансторакальная эхокардиография (ЭхоКГ) (выполнена в связи с анамнезом АГ): фракция выброса левого желудочка (ЛЖ) 61 %, конечно-диастолический размер левого желудочка (ЛЖ) 4,4 см, конечно-диастолический объем ЛЖ 94 мл, левое предсердие

3,4 × 4,3 см, правый желудочек 3,0 см, правое предсердие 2,5 × 3,5 см, митральная регургитация 1 (МР), аортальная регургитация 1 (АР), трикуспидальная регургитация 1 (ТР), градиент давления на трикуспидальном клапане 35 мм рт. ст.; межжелудочковая перегородка — 1,5 см, задняя стенка — ЛЖ 1,5 см, относительная толщина стенки ЛЖ — 0,68, индекс массы миокарда ЛЖ — 144 г/м²; диастолическая функция ЛЖ I тип (замедленная релаксация); плевральные синусы свободны; систолическое давление в легочной артерии — 20 мм рт. ст., нижняя полая вена (НПВ) — 1,8 см, ударный объем (доплер) — 52 мл, сердечный выброс (СВ) (доплер) — 4,8 л/мин. Заключение: систолическая функция миокарда ЛЖ

Рисунок 2. Электрокардиограмма пациентки Ш., 4-й день заболевания



сохранена. Нарушение функции диастолического расслабления миокарда ЛЖ. Симметричная гипертрофия миокарда ЛЖ. Полости сердца не расширены. Мелкие кальцинаты створок аортального клапана (АК), уплотнение створок митрального клапана (МК).

На основании жалоб, анамнеза, клинической картины, данных лабораторных и инструментальных исследований поставлен диагноз:

Основной. Новая коронавирусная инфекция COVID-19, средней тяжести, подтвержденная КТ от 27.04.2020 и ПЦР от 29.04.20. Внебольничная двусторонняя пневмония. Сочетанное заболевание: гипертоническая болезнь III стадии, 3-й степени, риск сердечно-сосудистых осложнений 4. Осложнения: дыхательная недостаточность I степени, хроническая сердечная недостаточность (ХСН) I функционального класса.

Проводимая терапия:

Гидроксихлорохин фосфат 200 мг 2 раза в сутки, лопинавир 200 мг/ритонавир 50 мг каждые 12 часов, эноксапарин натрия 0,8 мг 1 раз в сутки подкожно. С учетом длительности заболевания, наличия лихорадки 37,5 °С, объема поражения легких инициирована таргетная терапия ингибитором янус-киназы JAK1, JAK2 и JAK3-тофацитинибом 10 мг × 2 раза в день.

В соответствии с внутренним протоколом, добавлена антимикробная терапия амоксициллин/сульбактам 1,5 г × 3 раз в сутки внутривенно струйно и левофлоксацин 500 мг × 1 раз в сутки внутривенно капельно (обоснование: увеличение С-реактивного белка (СРБ) более 30 мг/л и применение таргетной терапии). Антигипертензивная терапия периндоприл 5 мг 1 раз в сутки. Дополнительно раствор аскорбиновой кислоты 5% — 20 мл внутривенно капельно, раствор натрия хлорида 0,9% — 500 мл внутривенно капельно, омепразол 20 мг 1 раз в сутки вечером.

На фоне терапии одышки не было, но сохранялись выраженная общая слабость, малопродуктивный кашель, температура тела 37,1–37,3 °С,

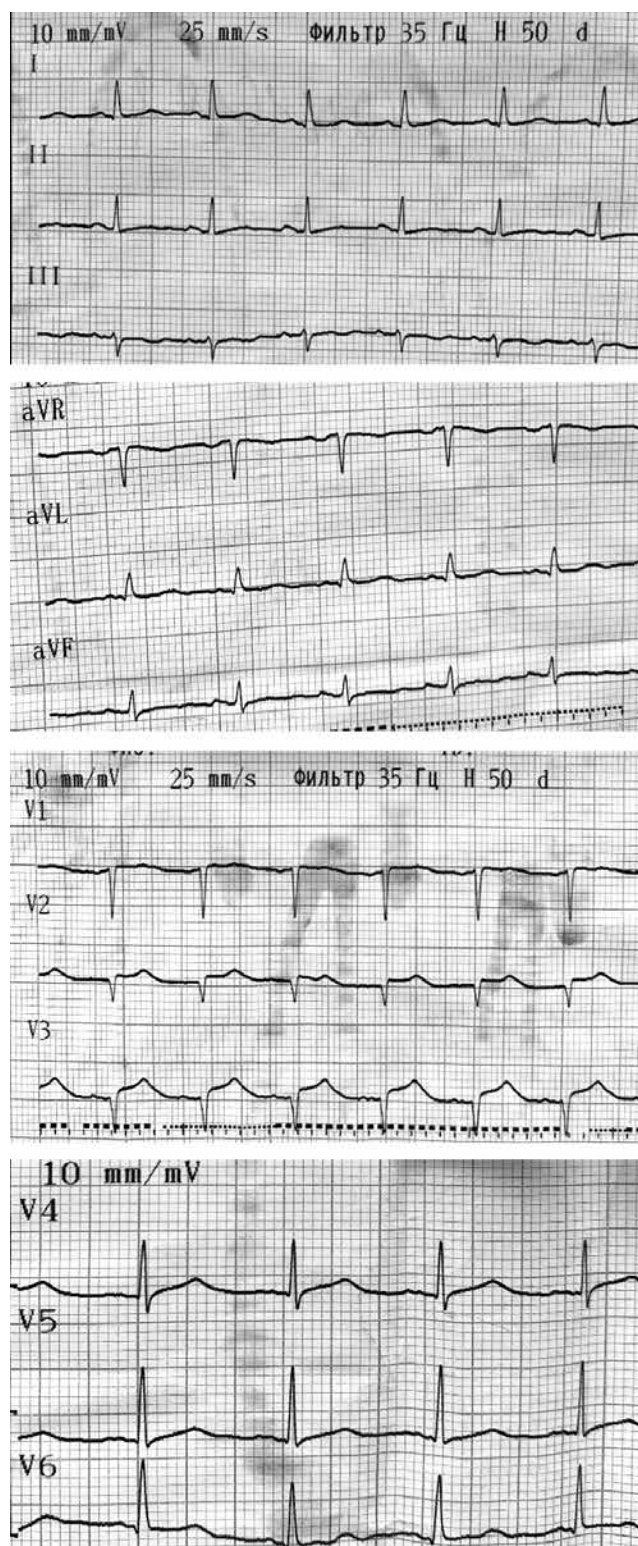
SpO₂ 96%. Клинических и лабораторных данных за «цитокиновый шторм» не было, так как отсутствовала фебрильная лихорадка, а в анализах крови наблюдалось снижение уровня СРБ с 61,43 до 52,7 мг/л.

На 10-й день от начала заболевания на фоне температуры 37,3 °С в течение дня выросла одышка, уровень АД 110/70 мм рт. ст. со склонностью к гипотонии, ЧСС 102 в минуту, частота дыхательных движений 24 в минуту, снижение SpO₂ до 88% на атмосферном воздухе, и на фоне ослабленного дыхания в нижних отделах легких с обеих сторон появились мелкопузырчатые влажные хрипы. Отмечалось снижение диуреза до 500 мл в сутки. Болевого синдрома в грудной клетке не было.

ЭКГ: ритм синусовый, ЧСС 102 в минуту; отклонение электрической оси сердца влево; регресс зубца r в V₁-V₃, длительность интервала Q-T 340 м/сек (рис. 3). В дальнейшем динамики на серии ЭКГ не отмечалось.

ЭхоКГ: ухудшение общей систолической функции миокарда ЛЖ (ФВ ЛЖ 41%), появился диффузный гипокинез, на фоне которого определялось нарушение локальной сократимости — акинез средних сегментов передне-перегородочной, перегородочной и передней стенок ЛЖ с переходом на апикальные сегменты соответствующих стенок ЛЖ; увеличение систолического давления в легочной артерии до 45 мм рт. ст.; следы жидкости в полости перикарда.

КТ ОГК: значимое увеличение размеров очагов уплотнения типа «матового стекла», появление новых множественных сливных очагов с обеих сторон; появление массивных периферических безвоздушных зон консолидации легочной паренхимы, больше выраженных в правом легком. Выявлены дополнительные признаки, типичные для COVID-19: ретикулярные изменения по типу «булыжной мостовой». КТ 3–4-й степени тяжести. В плевральных полостях жидкости нет. Объем поражения различными паттернами составляет 72%, объем здоровой ткани — менее 28% (рис. 4).

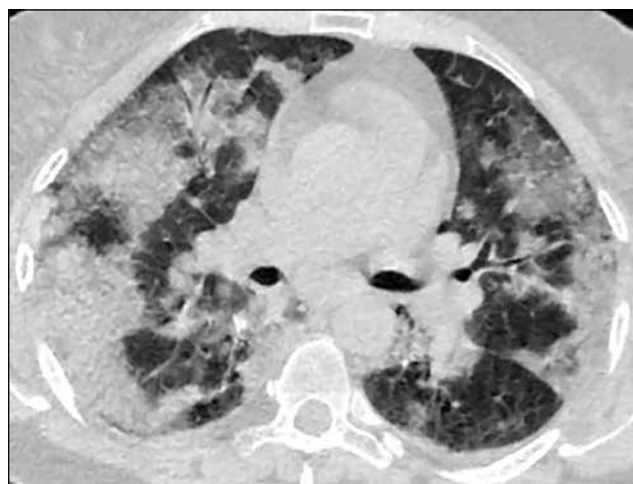
Рисунок 3. Электрокардиограмма пациентки Ш., 10-й день заболевания

В связи с появлением и нарастанием дыхательной недостаточности пациентка переведена в отделение реанимации, где проводилась интенсивная терапия острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС). Несмотря на проводимую интенсивную терапию, с применением инотропной поддержки, наблюдалось прогрессирование дыхательной недо-

статочности, и на 12-е сутки от начала заболевания произошла остановка сердечной деятельности. Сердечно-легочная реанимация без эффекта.

Диагноз новой коронавирусной инфекции не вызывал сомнений. Безусловно, окончательное мнение об осложнениях основного диагноза было принято после дискуссии, на которой обсуждалось поражение миокарда в рамках дифференциально-диагностического ряда: инфаркт миокарда (ИМ) 1-го типа, острый миокардит и ИМ 2-го типа. Несмотря на остро возникшие инфарктоподобные изменения на ЭКГ и появление зон нарушения локальной сократимости миокарда, характерные для ИМ 1-го типа, отсутствовал болевой синдром, не было закономерной динамики ЭКГ и уровня TnI. Исходно проведение коронароангиографии обсуждалось, но так как ИМ 1-го типа не был поставлен, то проведение данного исследования было нецелесообразно.

За острый миокардит свидетельствовало: наличие предшествующей вирусной инфекции, доказанной клинически и лабораторными данными в сочетании с тремя большими признаками поражения миокарда: появление на ЭКГ изменений в виде регресса зубца r, зон нарушения локальной сократимости на фоне диффузного гипокинеза по данным ЭхоКГ и повышения уровня кардиоспецифических ферментов. Пациентке проводилась искусственная вентиляция легких (ИВЛ), в связи с чем проведение магнитно-резонансной томографии с гадолинием для подтверждения диагноза было невозможно. Золотой стандарт для подтверждения миокардита — результат эндомикардиальной биопсии. Однако тяжесть пациентки была обусловлена развитием ОРДС, и риски осложнений эндомикардиальной биопсии в данном случае превышали пользу от возможного полученного результата, так как специфи-

Рисунок 4. Компьютерная томография органов грудной клетки пациентки Ш., 10-й день заболевания

ческой терапии миокардита в рамках коронавирусной инфекции, с позиции доказательной медицины, в настоящее время нет.

Развитие тяжелой гипоксии в рамках ОРДС у пациентки с наличием таких факторов риска, как возраст 70 лет и АГ в анамнезе, были дополнительными аргументами в пользу ИМ 2-го типа.

С учетом клинической картины, результатов лабораторных и инструментальных обследований в динамике, на секцию *сформулирован диагноз*:

Основной: новая коронавирусная инфекция COVID-19, тяжелой степени, подтвержденная КТ и ПЦР от 29.04.2020 и от 03.05.2020. Сочетанное заболевание: гипертоническая болезнь III стадии, 3-й степени, риск сердечно-сосудистых осложнений 4. Осложнения: двусторонняя полисегментарная пневмония. Дыхательная недостаточность III степени. ОРДС. ИВЛ. ИМ 2-го типа.

Данные патологоанатомического исследования пациентки Ш.: сердце массой 470 г, камеры сердца расширены, в просвете камер сердца жидкая кровь и посмертные свертки. Клапанный аппарат очагово утолщен, с липидными пятнами и полосками. Миокард бледно-коричневый, дряблый, глинистого вида, с диффузно рассеянными мелкими точечными очажками темно-красного цвета, диаметром до 2–3 мм. Толщина миокарда ЛЖ — 2,2 см, правого — 0,5 см. Коронарные сосуды извитые, спадаются на разрезе, интима желтоватого цвета, с атеросклеротическими бляшками, суживающими просвет на 50%.

Данные гистологического исследования (сердце 3 кус.). Миокард: окраска гематоксилином и эозином, ув. $\times 100$: интерстициальный отек, неравномерно выраженная гипертрофия кардиомиоцитов, периваскулярные интерстициальные очаги инфильтрации из лимфоцитов, макрофагов и гранулоцитов, вокруг которых кардиомиоциты с дистрофическими изменениями, вакуолизацией и неровными границами саркоплазмы, гиперхромией и умеренно выраженным полиморфизмом ядер, с неравномерной гомогенизацией и эозинофилией саркоплазмы, наличием малых лимфоцитов и гистиоцитов в непосредственной близости от краев сарколеммы, эритростызы и десквамация эндотелия капилляров и артериол, лейкостызы в дилатированных сосудах микроциркуляторного русла (рис. 5).

Миокард, окраска гематоксилином и эозином, ув. $\times 200$: интерстициальный отек, неравномерно выраженная гипертрофия мышечных волокон с гиперхромными и умеренно полиморфными ядрами; дистрофические изменения кардиомиоцитов с очаговой потерей поперечной исчерченности, неравномерной гомогенизацией и эозинофилией саркоплазмы, эритростызы и десквамация эндотелия капилляров

Рисунок 5. Микроскопическая картина изменений в миокарде пациентки Ш.

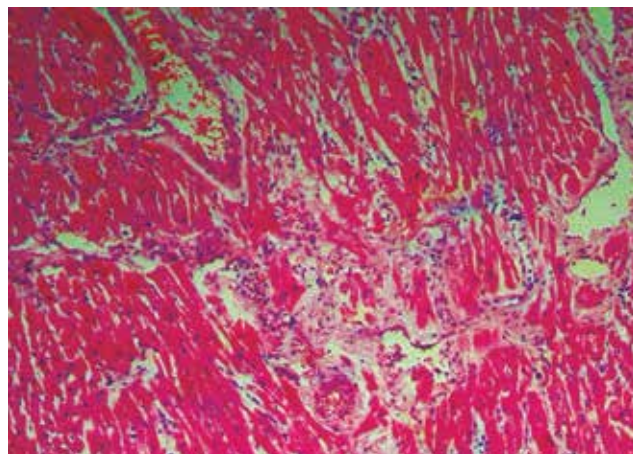


Рисунок 6. Микроскопическая картина изменений в миокарде пациентки Ш.

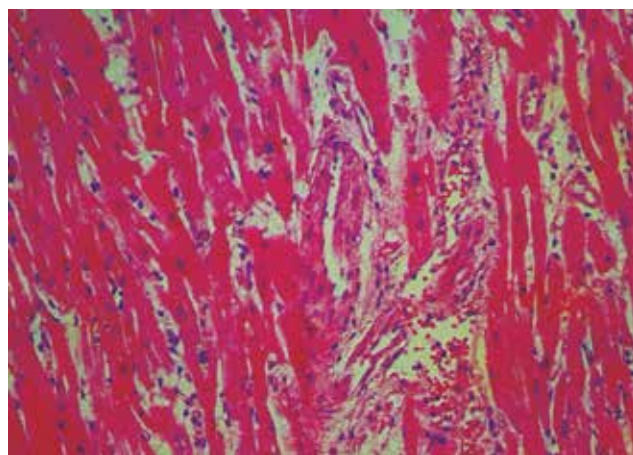
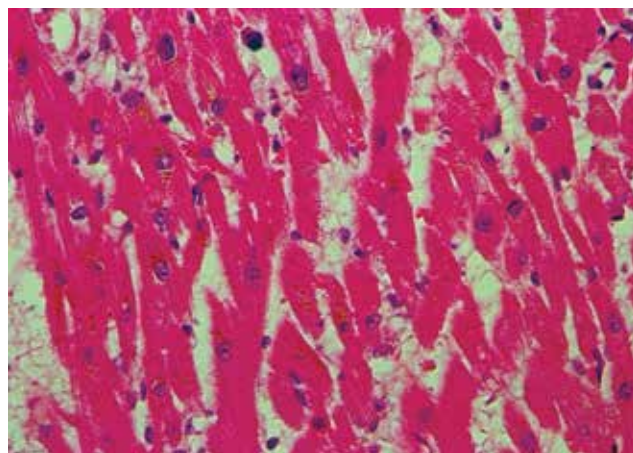


Рисунок 7. Микроскопическая картина изменений в миокарде пациентки Ш.



и артериол, лейкоциты в дилатированных сосудах микроциркуляторного русла, периваскулярные интерстициальные очаги инфильтрации из лимфоцитов, макрофагов и гранулоцитов; утолщение стенок артериол с сужением просветов за счет гипертрофии гладкомышечных волокон с частоклобообразным расположением эндотелия, его фокальной десквамацией, плазматическим пропитыванием и дискомплексацией стенки (рис. 6).

Миокард, окраска гематоксилином и эозином, ув. $\times 400$: интерстициальный отек, гипертрофия мышечных волокон с гиперхромными и умеренно полиморфными ядрами; липофусциноз кардиомиоцитов, интерстициальные очаги инфильтрации из лимфоцитов, макрофагов и плазматических клеток (рис. 7).

Окончательное гистологическое заключение: в миокарде выявлены структурные изменения, со-

ответствующие активному миокардиту без фиброза в соответствии с гистологическими критериями по классификации вирусных миокардитов ("Dallas criteria"). Также обнаружены признаки гипертрофии кардиомиоцитов с выраженным липофусцинозом, указывающие на декомпенсацию гипертрофированного сердца в условиях активации оксидативного стресса и повреждения.

Данные иммуногистохимического исследования

Миокард, иммуногистохимическое исследование с антителами к Rabbit anti-Human CD3 (Dako, Catalog Number: A0452), разведение 1:100, увеличение $\times 100$ (рис. 8), увеличение $\times 200$ (рис. 9): в интерстиции, в непосредственной близости от сарколеммы дистрофически измененных групп кардиомиоцитов, а также вокруг сосудов и в их просветах отмечается наличие поодиночно расположенных рассеянных Т-лимфоцитов с выраженной мембранной экспрес-

Рисунок 8. Иммуногистохимическое исследование миокарда пациентки Ш. с антителами к Rabbit anti-Human CD3 (Dako, Catalog Number: A0452)

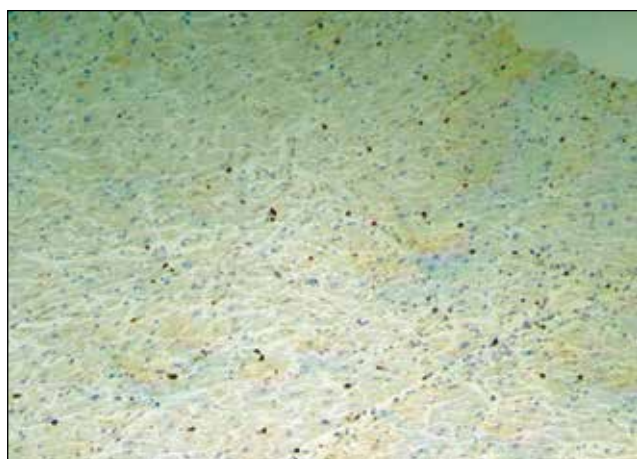


Рисунок 10. Иммуногистохимическое исследование миокарда пациентки Ш. с антителами Monoclonal Mouse Anti-Human CD68 (Clone PG-M1)

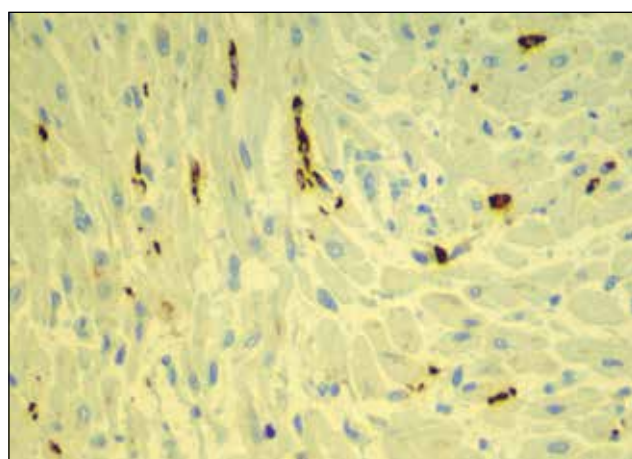


Рисунок 9. Иммуногистохимическое исследование миокарда пациентки Ш. с антителами к Rabbit anti-Human CD3 (Dako, Catalog Number: A0452)

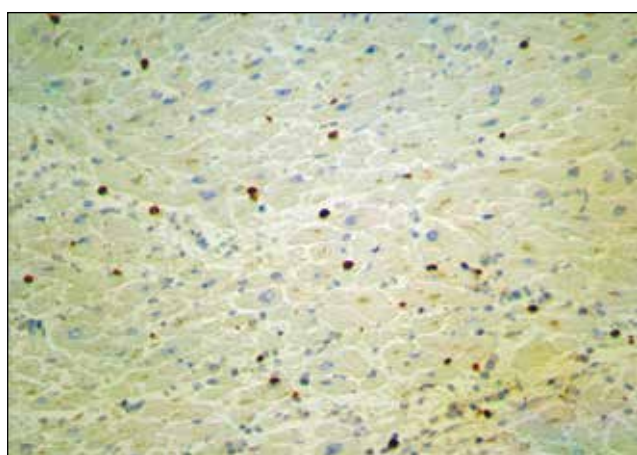
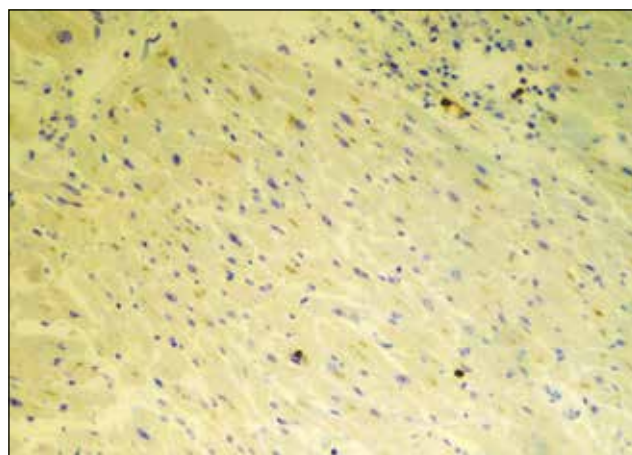


Рисунок 11. Иммуногистохимическое исследование миокарда пациентки Ш. с антителами Monoclonal Mouse Anti-Human CD20cy/(Clone L26)



сией CD3. Количество CD3-позитивных клеток составляет не менее 30 на 1 мм² площади миокарда (не менее 5 Т-лимфоцитов в большом поле зрения).

Миокард, иммуногистохимическое исследование с антителами Monoclonal Mouse Anti-Human CD68 (Clone PG-M1), увеличение $\times 400$ (рис. 10): в интерстиции, в непосредственной близости от сарколемм дистрофически измененных групп кардиомиоцитов, а также вокруг сосудов и в их просветах отмечается наличие поодиночно расположенных и очагово сгруппированных гистиоцитов с выраженной цитоплазматической и слабой мембранной экспрессией CD68. Количество CD68-позитивных клеток составляет не менее 50 на 1 мм² площади миокарда (не менее 5–7 макрофагов в большом поле зрения).

Миокард, иммуногистохимическое исследование с антителами Monoclonal Mouse Anti-Human CD20cy/ (Clone L26), DAKO, увеличение $\times 100$ (рис. 11): в интерстиции, вокруг сосудов и в их просветах отмечается наличие единичных В-лимфоцитов с выраженной мембранной экспрессией CD20. Количество CD20-позитивных клеток составляет не менее 10 на 1 мм² площади миокарда (не менее 1–2 В-лимфоцитов в большом поле зрения).

Таким образом, в интерстиции миокарда, периваскулярно, а также в непосредственной близости от дистрофически измененных кардиомиоцитов обнаружены Т- и В-лимфоциты, а также макрофаги, что соответствует морфологическим проявлениям межучасточного миокардита.

Заключительный патологоанатомический диагноз пациентки Ш.:

Основное заболевание: коронавирусная инфекция COVID-19, подтвержденная (ПЦР мазка из носоглотки: положительный ответ от 29.04.2020, 01.05.2020; ПЦР аутопсийного материала (бронха, легкого и селезенки): положительный ответ от 10.05.2020), с преимущественным поражением легких и сердца (очаговый межучасточный миокардит, активный, без фиброза). Сочетанное заболевание: гипертоническая болезнь: эксцентрическая гипертрофия миокарда ЛЖ (масса сердца 470 г, толщина стенки ЛЖ 2,2 см), гиалиновый артериолосклероз. Осложнения: застойное полнокровие внутренних органов: мускатная печень, бурая индурация легких, цианотическая индурация селезенки. Двусторонний гидроторакс (по 200 мл). ОРДС взрослых: макрофагальный альвеолит, гиалиновые мембраны. Двусторонняя полисегментарная фибринозно-геморрагическая пневмония. Отек легких. Реанимационные мероприятия и интенсивная терапия — ИВЛ, трахеостомия с 06.05.2020. Сопутствующие: атеросклероз коронарных артерий (III стадия, 2-я степень, стеноз до 50%).

Обсуждение

Представленный клинический случай продемонстрировал вирусное поражение миокарда в рамках тяжелого течения коронавирусной инфекции у пациентки старшей возрастной группы с наличием АГ в анамнезе.

Ряд исследователей изучали динамику уровня TnT и TnI у пациентов с подтвержденной коронавирусной инфекцией, а также взаимосвязь поражения миокарда со смертностью в рамках COVID-19, однако мы не встретили работ, в которых бы обсуждалось, в рубрику какого клинического диагноза было отнесено повреждение миокарда, проявляющееся повышением уровня тропонина.

Так, С. Huang и соавторы (2020) проанализировали клинические особенности у 41 пациента с подтвержденной методом ПЦР коронавирусной инфекцией [5], среди них 73 % мужчин, медиана возраста составила 49 лет (41–58). Сопутствующие заболевания наблюдались у небольшого числа пациентов 13 (32 %): сахарный диабет (20 %), АГ (15 %) и ССЗ (15 %). Острое повреждение миокарда, проявляющееся повышенным уровнем высокочувствительного TnI, было диагностировано у 12 % пациентов с COVID-19.

Вопрос, который был поставлен в исследовании Т. Guo и соавторов (2020): каково влияние ССЗ и повреждения миокарда на летальные исходы у пациентов с подтвержденным COVID-19 [6]? В окончательный анализ было включено 187 пациентов (48,7 % мужчин), средний возраст составил 58,5 года. Среди включенных пациентов у 35,3 % были сопутствующие ССЗ, включая АГ (32,6 %), ишемическую болезнь сердца (11,2 %) и кардиомиопатию (4,3 %). Среди 187 пациентов повреждение миокарда наблюдалось у 52 (27,8 %), что было подтверждено повышением уровня TnT. Повышение уровня TnT отмечалось чаще среди больных с ССЗ — 54,5 %, по сравнению с пациентами без ССЗ — 13,2 %. Выявлена положительная линейная корреляция уровня TnT плазмы крови с уровнем высокочувствительного СРБ плазмы крови ($\beta = 0,530$, $p < 0,001$) и NT-proBNP ($\beta = 0,613$, $p < 0,001$). По сравнению с пациентами с нормальным уровнем TnT, у пациентов с повышенным уровнем TnT за время госпитализации более часто развивались осложнения, включая ОРДС (57,7 % против 11,9 %, $p < 0,001$); злокачественные аритмии (11,5 % против 5,2 %, $p < 0,001$), в том числе наблюдалась желудочковая тахикардия/фибрилляция желудочков. Смертность была выше у пациентов с повышенным уровнем TnT, в отличие от пациентов с нормальным уровнем TnT (59,6 % против 8,9 %). Среди пациентов с сопутствующими ССЗ и повышенным уровнем TnT зарегистрированы

самая высокая смертность и самый короткий срок выживаемости. Авторы пришли к заключению, что воспаление при COVID-19 связано с повреждением миокарда и ассоциировано с летальным исходом, а прогноз пациентов с основным ССЗ, но без повреждения миокарда относительно благоприятен.

В статье S. Shi и соавторов (2020) был поднят вопрос о частоте и значимости поражения миокарда при COVID-19 [7]. В окончательный анализ вошли 416 пациентов с подтвержденным диагнозом COVID-19 (средний возраст — 64 года, 50,7% составили женщины). По результатам проведенного анализа, у 82 пациентов (19,7%) выявлено повреждение сердца. По сравнению с пациентами без повреждения сердца, эти пациенты были старше (медиана возраста 74 года против 60 лет; $p < 0,001$) и имели больше сопутствующих заболеваний (например, АГ у 59,8% против 23,4%, $p < 0,001$). Лабораторные маркеры миокардиального повреждения у пациентов с повреждением миокарда были выше: для миоглобина медиана 128 (68–305) против 39 (27–65) мкг/л; для TnI медиана 0,19 (0,08–1,12) против $< 0,006$ ($< 0,006$ –0,009) мкг/л; для NTproBNP медиана 1689 (698–3327) против 139 (51–335) пг/мл; для АСТ медиана 40 (27–60) против 29 (21–40) ед/л. Отмечены отличия в маркерах системного воспаления. У пациентов с признаками повреждения сердца уровень лейкоцитов, СРБ и прокальцитонина были выше: для лейкоцитов медиана 9400 (6900–13800) против 5500 (4200–7400) кл/мкл; для уровня СРБ медиана 10,2 (6,4–17,0) против 3,7 (1,0–7,3) мг/дл; для прокальцитонина медиана 0,27 (0,10–1,22) против 0,06 (0,03–0,10). У пациентов с признаками кардиального повреждения зарегистрирован больший объем очагов «матового стекла» по данным методов лучевой диагностики: 53 из 82 пациентов (64,6%) против 15 из 334 пациентов (4,5%). Всего умерло 62 пациента (9,2%). В сравнении с выжившими, у них чаще наблюдалось повреждение миокарда (75,8% против 9,7%; $p < 0,001$).

Авторы статьи заключили, что у пациентов с кардиальным повреждением внутрибольничная смертность выше, в отличие от пациентов без кардиального повреждения: 51,2% против 4,5% ($p < 0,001$). Пациенты с кардиальным повреждением, в сравнении с больными без повреждения, имели более высокий риск смерти как в течение времени от начала симптомов — отношение шансов (ОШ) 4,26 (95-процентный доверительный интервал (95% ДИ) 1,92–9,49), так и от момента поступления до конечной точки — ОШ 3,41 (95% ДИ 1,62–7,16).

Еще одна команда исследователей опубликовала клиническое течение и исходы у тяжелобольных пациентов с подтвержденной инфекцией SARS-

CoV-2 [8]. Первичная конечная точка — 28-дневная смертность, вторичная конечная точка ОРДС и доля пациентов, нуждающихся в ИВЛ. В наблюдение было включено 52 пациента (67% мужчин) в критическом состоянии; средний возраст пациентов составил $59,7 \pm 13,3$ года. У всех пациентов было двустороннее поражение легких по данным КТ. На 28-е сутки умерли 32 (61,5%) пациента. Для тех, кто не выжил, медиана длительности жизни от поступления в отделение интенсивной терапии до смерти составила 7 (3–11) дней. По сравнению с выжившими, умершие пациенты были старше — $64,6 \pm 11,2$ против $51,9 \pm 12,9$ года, вероятность развития ОРДС у них была выше — 26 пациентов (81%) против 9 (45%), а частота применения инвазивной или неинвазивной вентиляции легких больше — 30 пациентов (94%) против 7 (35%). Кардиальное повреждение наблюдалось у 12 (23%) пациентов: 3 (15%) пациента среди выживших и 9 (28%) среди невыживших. Медиана уровня высокочувствительного TnI составила 161,0 (41,8–766,1) пг/мл. Таким образом, смертность тяжелобольных пациентов с пневмонией SARS-CoV-2 значительна, и вовлечение сердца в патологический процесс наблюдалось почти в четверти случаев. У пожилых пациентов (> 65 лет) с сопутствующими заболеваниями и ОРДС отмечен повышенный риск смерти.

Таким образом, авторы перечисленных исследований делают выводы о миокардиальном повреждении миокарда в рамках коронавирусной инфекции, опираясь, в основном, на данные маркеров повреждения миокарда. Не описано, в рубрику какого клинического диагноза отнесено поражение миокарда при коронавирусной инфекции. В рассматриваемом нами клиническом случае у 70-летней пациентки с АГ и тяжелым течением коронавирусной инфекции, осложненной двусторонней пневмонией и ОРДС, развился миокардит. О поражении миокарда свидетельствовали лабораторные и инструментальные данные: повышение уровня TnI и NTproBNP, регресс зубца $r V_1-V_3$ по данным ЭКГ; снижение фракции выброса, появление зон нарушения локальной сократимости миокарда на фоне диффузного гипокинеза по результатам ЭхоКГ. Окончательное заключение подтверждено результатами гистологического и иммуногистохимического исследований. В представленном случае длительность заболевания от первых симптомов до смерти составила 12 дней. Это соответствует публикациям, согласно которым пациенты старшей возрастной группы с тяжелым течением подтвержденной инфекции SARS-CoV-2 с сопутствующими заболеваниями и признаками поражения миокарда имели повышенный риск внутригоспитальной смерти.

Заключение

Инфекция 2019-nCoV — шаг в неизвестность. Пробелы в знаниях нуждаются в дополнении, поэтому любой опыт ценен. Пациенты с ССЗ могут столкнуться с риском инфицирования SARS-CoV-2, и эти заболевания могут значительно повлиять на прогноз. Следует уделять пристальное внимание повреждению сердца, связанному с вирусной инфекцией.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

Список литературы / References

1. Всемирная организация здравоохранения. Глобальный сайт. [Электронный ресурс]. URL: [https://www.who.int/ru/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/technical-guidance/naming-the-coronavirus-disease-\(covid-2019\)-and-the-virus-that-causes-it](https://www.who.int/ru/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/technical-guidance/naming-the-coronavirus-disease-(covid-2019)-and-the-virus-that-causes-it)
2. Nguyen JL, Yang W, Ito K, Matte TD, Shaman J, Kinney PL et al. Seasonal influenza infections and cardiovascular disease mortality. *JAMA Cardiol.* 2016;1(3):274–281. doi:10.1001/jamacardio.2016.0433
3. Kwong JC, Schwartz KL, Campitelli MA, Chung H, Crowcroft NS, Karnauchow T et al. Acute myocardial infarction after laboratory-confirmed influenza infection. *N Engl J Med.* 2018;378(4):345–353. doi:10.1056/NEJMoa1702090
4. Martin-Rodriguez F, Lopez-Izquierdo R, Del Pozo Vegas C, Sanchez-Soberon I, Delgado-Benito JF, Martin-Conty JL et al. Can the prehospital National Early Warning Score 2 identify patients at risk of in-hospital early mortality? A prospective, multicenter cohort study. *Heart Lung J Acute Crit Care.* 2020;00(2020):1–7. doi:10.1016/j.hrtlng.2020.02.047
5. 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
6. Guo T, Fan Y, Chen M, Wu X, Zhang L, He T et al. Cardiovascular implications of fatal outcomes of patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol.* 2020;e201017. doi:10.1001/jamacardio.2020.1017
7. Shi S, Qin M, Shen B, Cai Y, Liu T, Yang F et al. Association of cardiac injury with mortality in hospitalized patients with COVID-19 in Wuhan, China. *JAMA Cardiol.* 2020:e200950. doi:10.1001/jamacardio.2020.0950
8. Yuan X, Yu Y, Xu J, Shu H, Xia J, Liu H et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. *Lancet Respir Med.* 2020;8(5):475–481. doi:10.1016/S2213-2600(20)30079-5

Информация об авторах

Потешкина Наталия Георгиевна — доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой общей терапии факультета дополнительного профессионального образования (ФДПО) ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава России, руководитель Университетской клиники ГБУЗ «ГКБ № 52 ДЗМ», ORCID: 0000-0001-9803-2139, e-mail: nat-pa@yandex.ru;

Лысенко Мария Анатольевна — доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры общей терапии ФДПО ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава России, главный

врач ГБУЗ «ГКБ № 52 ДЗМ», ORCID: 0000-0001-6010-7975, e-mail: gkb52@zdrav.mos.ru;

Ковалевская Елена Анатольевна — кандидат медицинских наук, заведующая кардиологическим отделением ГБУЗ «ГКБ № 52 ДЗМ», ORCID: 0000-0002-0787-4347, e-mail: tolyaaa@mail.ru;

Фомина Дарья Сергеевна — кандидат медицинских наук, руководитель центра аллергологии и иммунологии ГБУЗ «ГКБ № 52 ДЗМ», доцент кафедры клинической иммунологии и аллергологии ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России, главный внештатный специалист аллерголог-иммунолог, ORCID: 0000-0002-5083-6637, e-mail: daria_fomina@mail.ru;

Самсонова Инна Владимировна — кандидат медицинских наук, заместитель главного врача по медицинской части ГБУЗ «ГКБ № 52 ДЗМ», ORCID: 0000-0002-1228-1765, e-mail: innasamsonova@yandex.ru;

Паршин Василий Владимирович — заведующий отделением рентгеновской диагностики ГБУЗ «ГКБ № 52 ДЗМ», e-mail: Vasilii_parshin@mail.ru;

Манченко Оксана Владимировна — кандидат медицинских наук, врач-рентгенолог отделения рентгеновской диагностики ГБУЗ «ГКБ № 52 ДЗМ», ORCID: 0000-0002-6369-1801, e-mail: o-manchenko@ya.ru;

Евсюков Олег Юрьевич — кандидат медицинских наук, доцент кафедры патологической анатомии и клинической патологической анатомии педиатрического факультета ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава России, врач-патологоанатом отделения патологической анатомии ГБУЗ «ГКБ № 52 ДЗМ», ORCID: 0000-0003-4880-7367, e-mail: evs-ol@gmail.com.

Author information

Nataliya G. Poteshkina, MD, PhD, DSc, Professor, Head, Department for Internal Diseases, Faculty of Advanced Professional Training, Pirogov Russian National Research Medical University, Head, University Hospital, City Clinical Hospital № 52, ORCID: 0000-0001-9803-2139, e-mail: nat-pa@yandex.ru;

Maryana A. Lysenko, MD, PhD, DSc, Professor, Department for Internal Diseases, Faculty of Advanced Professional Training, Pirogov Russian National Research Medical University, Head Physician, City Clinical Hospital № 52, ORCID: 0000-0001-6010-7975, e-mail: gkb52@zdrav.mos.ru;

Elena A. Kovalevskaya, MD, PhD, Head, Cardiology Department, City Clinical Hospital № 52, ORCID: 0000-0002-0787-4347, e-mail: tolyaaa@mail.ru;

Daria S. Fomina, MD, PhD, Head, Centre of Allergy and Immunology, Department, City Clinical Hospital № 52, Associate Professor, Department for Clinical Allergy and Immunology, Sechenov First Moscow State Medical University, Head Out-of-Staff Specialist Allergist-Immunologist, ORCID: 0000-0002-5083-6637, e-mail: daria_fomina@mail.ru;

Inna V. Samsonova, MD, PhD, Deputy Head Physician on Clinical Issues, City Clinical Hospital № 52, ORCID: 0000-0002-1228-1765, e-mail: innasamsonova@yandex.ru;

Vasilii V. Parshin, MD, Head, Radiology Diagnostics Department, City Clinical Hospital № 52, e-mail: Vasilii_parshin@mail.ru;

Oksana V. Manchenco, MD, PhD, Radiologist, X-ray Diagnostics Department, City Clinical Hospital № 52, ORCID: 0000-0002-6369-1801, e-mail: o-manchenko@ya.ru;

Oleg Y. Evsyukov, MD, PhD, Associate Professor, Department for Pathologic Anatomy, Pediatric Faculty, Pirogov Russian National Research Medical University, Pathologist, Department for Pathologic Anatomy, City Clinical Hospital № 52, ORCID: 0000-0003-4880-7367, e-mail: evs-ol@gmail.com.

ISSN 1607-419X
ISSN 2411-8524 (Online)
УДК 616-036.98-036-07-08:578

Возможности математического прогнозирования коронавирусной инфекции в Российской Федерации

И. А. Лакман¹, А. А. Агапитов¹, Л. Ф. Садикова¹,
О. В. Черненко³, С. В. Новиков¹, Д. В. Попов¹,
В. Н. Павлов², Д. Ф. Гареева², Б. Т. Идрисов²,
А. Р. Билялов², Н. Ш. Загидуллин^{1,2}

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Уфимский государственный авиационный технический университет», Уфа, Россия

² Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Уфа, Россия

³ ООО «Лаборатория гемодиализа», Уфа, Россия

Контактная информация:

Загидуллин Науфаль Шамилевич,
ФГБОУ ВО Башкирский
ГМУ Минздрава России,
ул. Ленина, д. 3, Уфа, Россия, 450008.
E-mail: znaufal@mail.ru

Статья поступила в редакцию
19.05.20 и принята к печати 04.06.20.

Резюме

Новая коронавирусная инфекция (КВИ) является вызовом медицинской системе Российской Федерации и требует точного прогнозирования течения для своевременного принятия необходимых мер. В статье приводится обзор современных математических инструментов для проведения прогнозирования течения КВИ в мире. Созданный проектный офис по прогнозированию КВИ позволил определить наиболее эффективные в Российской Федерации инструменты анализа — модель ARIMA, SIRD и экспоненциального сглаживания Хольта–Уинтерса. С их помощью с точностью до 99 % получается прогнозировать краткосрочную заболеваемость, смертность и выживаемость пациентов как в Российской Федерации в целом, так и в отдельных регионах. Кроме того, выявлены особенности распространения КВИ. В частности, максимальная скорость распространения инфекции характерна для Москвы и Московской области, а регионы отстают по динамике заболеваемости на 1–3 недели. В статье также рассматриваются ограничения применяемых авторами прогнозных моделей. Полученные модели позволяют успешно прогнозировать течение болезни в регионах и своевременно принимать необходимые меры.

Ключевые слова: прогнозирование, COVID-19, новая коронавирусная инфекция, заболеваемость

Для цитирования: Лакман И. А., Агапитов А. А., Садикова Л. Ф., Черненко О. В., Новиков С. В., Попов Д. В., Павлов В. Н., Гареева Д. Ф., Идрисов Б. Т., Билялов А. Р., Загидуллин Н. Ш. Возможности математического прогнозирования коронавирусной инфекции в Российской Федерации. Артериальная гипертензия. 2020;26(3):288–294. doi:10.18705/1607-419X-2020-26-3-288-294

COVID-19 mathematical forecasting in the Russian Federation

I. A. Lakman¹, A. A. Agapitov¹, L. F. Sadikova¹,
O. V. Chernenko³, S. V. Novikov¹, D. V. Popov¹,
V. N. Pavlov², D. F. Gareeva², B. T. Idrisov²,
A. R. Bilyalov², N. Sh. Zagidullin^{1,2}

¹ Ufa State Aviation Technical University, Ufa, Russia

² Bashkir State Medical University, Ufa, Russia

³ LLC "Laboratory of Hemodialysis", Ufa, Russia

Corresponding author:

Naufal Sh. Zagidullin,
Bashkir State Medical University,
3 Lenin street, Ufa, 450008 Russia.
E-mail: znaufal@mail.ru

Received 19 May 2020;
accepted 4 June 2020.

Abstract

A new coronavirus infection (CVI) is a challenge to the medical system of the Russian Federation and requires precise flow forecasting to take the necessary measures on time. The article provides an overview of modern mathematical tools for predicting the course of CVI in the world. The created CVI forecasting project office allowed to determine the most effective analysis tools in the Russian Federation — the ARIMA, SIRD and Holt–Winters exponential smoothing models. Implementation of these models allows for prediction of short-term morbidity, mortality and survival of patients with an accuracy of 99% both in the Russian Federation in general and in the regions. In addition, the distribution of CVI was characterized. Particularly, Moscow and Moscow region have the maximum spread of infection, and other regions are lagging behind in the dynamics of the incidence by 1–3 weeks. The obtained models allow us to predict the course of the disease in the regions successfully and take the necessary measures in a timely manner.

Key words: prediction, forecast, COVID-19, coronavirus infection, morbidity

For citation: Lakman IA, Agapitov AA, Sadikova LF, Chernenko OV, Novikov SV, Popov DV, Pavlov VN, Gareeva DF, Idrisov BT, Bilyalov AR, Zagidullin NSH. COVID-19 mathematical forecasting in the Russian Federation. *Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension*. 2020;26(3):288–294. doi:10.18705/1607-419X-2020-26-3-288-294

Введение

11 марта 2020 года Всемирная организация здравоохранения объявила о начале пандемии новой коронавирусной инфекции (КВИ), получившей международное название COVID-19 в мире. Последствиями распространения пандемии в мире стал масштабный экономический кризис, затронувший крупнейшие мировые экономики. Россия не стала исключением, начиная с мая 2020 года страна уже вышла на 2-е место по заболеваемости КВИ. В связи с этим прогнозирование развития эпидемии коронавирусной инфекции приобретает стратегическое значение. Оно позволит регулировать степень карантинных мероприятий, мощности медицинских и немедицинских учреждений, ориентированных на коронавирусную инфекцию.

Существующие стратегии прогнозирования эпидемий

Существует стандартный подход к среднесрочному прогнозированию развития эпидемий, основанный на обобщенной логистической модели роста, или модели роста Ричардса [1], иногда используют модели субэпидемической волны [2], основанные на исследовании запаздывания развития эпидемии в одной стране от развития в другой стране. Однако особый интерес приобретает также построение краткосрочных прогнозов высокой точности для распространения подтвержденных случаев заболевания, а также анализа количества смертей и выздоровлений.

Тема построения краткосрочных прогнозов развития КВИ крайне актуальна в последние 2 месяца.

Существуют исследования, посвященные прогнозированию распространения эпидемии как в отдельных странах и территориях, так и в мире в целом. При этом горизонт краткосрочного прогнозирования обычно составляет 3–7 дней. По применяемому математическому аппарату к построению прогнозных моделей многие исследования условно можно разделить на 3 категории: классические эпидемиологические модели переходов состояний; авторегрессионные модели скользящего среднего (ARIMA); модели адаптивного сглаживания.

Так, в Китайской Народной Республике (КНР) инструменты эпидемиологического моделирования использовались в работе для краткосрочного прогнозирования развития эпидемии КВИ [3]. Использовалась классическая модель SIR, проигнорировавшая инкубационный период заболевания и смертность КВИ, что не позволило обеспечить высокое качество получаемых прогнозов и удлинить горизонт прогнозирования. В других работах используются более усложненные модели, учитывающие как выбывание инфицированных из-за смертности (модель SIRD в КНР) [4], так и инкубационный период заболевания (модель SEIR) для краткосрочного прогнозирования развития эпидемии в Мексике [5]. В ряде работ классические эпидемиологические модели модифицируются. Например, в работе K. Prem с соавторами (2020) для прогноза развития эпидемии классическая модель SEIR была адаптирована к половозрастной структуре населения страны [6].

Модели, основанные на анализе временных рядов, в частности ARIMA-модели, являются сложно настраиваемыми при проведении полного анализа, однако дают практически всегда хороший результат там, где требуется качественный прогноз на среднесрочный и краткосрочный период. D. Benvenuto с соавторами (2020) оценивали модель ARIMA для прогнозирования эволюции пандемии КВИ в мире на данных 1,5-месячной динамики (январь–февраль 2020 года) и пришли к выводу, что оптимальной будет модель с порядком интегрирования $d = 2$ [7]. Однако дальнейшее развитие пандемии в мире с марта 2020 года стало подчиняться экспоненциальному росту. Делались попытки подобрать параметры модели ARIMA под развитие эпидемии в различных странах. В частности, для описания развития эпидемии КВИ в Иране подходит модель с порядком интегрирования $d = 3$ (характерно для очень взрывного роста процесса) [8], а для остальных стран (Италия, Тайланд, Южная Корея) — модель с гораздо более низким показателем [9]. Однако следует отметить, что подобное сравнение для подбора гиперпараметров моделей некорректно, так как развитие эпидемии в этих странах не началось

одномоментно. В работе M. H. Ribeiro и соавторы (2020) использовали модель ARIMA, однако лишь как эталонный инструмент прогнозирования, результаты которого сравниваются с данными, полученными с помощью других методов [10].

Достаточно популярным инструментом прогнозирования развития распространения коронавирусной инфекции являются адаптивные модели экспоненциального сглаживания. Так, Z. Zhang и соавторы (2020) используют мультипликативную модель Хольта–Уинтерса, а в работе для подбора прогнозных моделей для разных стран применены различные спецификации моделей адаптивного сглаживания [11]: Хольта, Брауна и другие. Также модель Хольта была использована для прогнозирования развития эпидемии КВИ в Нигерии [12]. Простое экспоненциальное сглаживание использовалось также в исследовании работе H. H. Elmousalami и A. E. Hassanien (2020) [13], а мультипликативные модели экспоненциального сглаживания (Хольта–Уинтерса) — в работе F. Petropoulos и S. Makridakis (2020) [14]. Основным недостатком всех этих работ является отсутствие объяснения выбора соответствующей спецификации моделей, а также отсутствие «объяснения» подбора гиперпараметров моделей прогнозирования.

Таким образом, анализ источников позволил определиться с использованием методов краткосрочного прогнозирования развития эпидемии КВИ в России: модель ARIMA, модель экспоненциального сглаживания Хольта–Уинтерса и эпидемиологическая модель SIRD.

Материалы и методы

Для прогнозирования КВИ в Республике Башкортостан и Российской Федерации 15 марта 2020 года был подписан меморандум между Башкирским государственным медицинским и Уфимским государственным авиационным техническим университетами о создании проектного офиса по прогнозированию инфекции, которые уже имеют значительный опыт проведения эпидемиологических исследований [15]. Для построения прогнозов развития использовали официальные данные Роспотребнадзора по ежедневной и кумулятивной динамике новых случаев инфицирования КВИ, по выздоровевшим и умершим в период с 23 марта по 10 мая 2020 года. В рамках решения задачи прогнозирования развития эпидемии КВИ в России использовали следующие модели: ARIMA, SIRD, мультипликативную модель Хольта–Уинтерса с экспоненциальным трендом.

Модель ARIMA (p, d, q) в общем случае имеет три гиперпараметра, которые необходимо задать для получения корректной спецификации модели:

d — порядок взятия разностей ($\Delta y_t = y_t - y_{t-1}$) от временного ряда y_t до тех пор, пока ряд не станет стационарным в широком смысле, то есть пока математическое ожидание и дисперсия ряда не станут постоянными, а ковариация между любыми двумя значениями ряда будет зависеть только от временного интервала между ними; p — порядок авторегрессии (AR), равный лагу запаздывания предыдущих значений временного ряда, от которых в данный момент линейно зависит само значение этого же ряда y_t ; q — порядок скользящего среднего (MA), равный лагу запаздывания прошлых статистически значимых ошибок ε_t , допущенных на предыдущих временных интервалах прогнозирования.

В итоге общий вид ARIMA-модели, используемой в настоящей работе, представлен следующим образом:

$$\Delta^d y_t = \alpha_1 \Delta^d y_{t-1} + \dots + \alpha_p \Delta^d y_{t-p} - \beta_1 \varepsilon_{t-1} - \dots - \beta_q \varepsilon_{t-q} + \varepsilon_t$$

где $\Delta^d y_t$ — разности порядка d ряда общего количества новых случаев инфицирования КВИ в РФ; p — порядок авторегрессии; q — порядок скользящей средней; ε_t — остаточная компонента на шаге t ; α_p , β_q — коэффициенты модели, подлежащие оценке.

Также для прогнозирования в РФ использовали классическую эпидемиологическую модель SIRD (Susceptible-Infected-Removed-Died), которую можно описать системой дифференциальных уравнений:

$$\begin{aligned} \frac{dS(t)}{dt} &= -\frac{\beta S(t)I(t)}{N} \\ \frac{dI(t)}{dt} &= \frac{\beta S(t)I(t)}{N} - \gamma I(t) - \mu I(t) \\ \frac{dR(t)}{dt} &= \gamma I(t) \\ \frac{dD(t)}{dt} &= \mu I(t) \\ S(t) + I(t) + R(t) + D(t) &= N \end{aligned}$$

где $S(t)$ — восприимчивые, это те, кто пока не заразились, но могут заразиться; $I(t)$ — инфицированные; $R(t)$ — выбывшие, то есть те, кто выздоровели (сформировался иммунитет); $D(t)$ — умершие; N — все население; β — коэффициент, отвечающий за вероятность инфицирования в результате контакта; $\gamma = 1/T$ — коэффициент, отвечающий за время излечения; T — время болезни; μ — коэффициент смертности от инфекции.

Для эпидемиологической модели важно задать все необходимые параметры, отвечающие за «свойства» инфекции. Основным параметром является так называемое базовое репродуктивное число вирусной инфекции $R_0 = \beta/\gamma$, определяющее динамику инфекционного процесса. По различным оценкам для

разных стран это число находится в пределах от 2,2 до 2,9. Для точного его подбора для России использовали технологию Grid Search (сетка поиска), то есть перебирали все возможные значения параметра в интервале с небольшим шагом для последних пяти дней перед горизонтом прогнозирования, отбирая то значение, которое давало наименьшую ошибку прогноза. То есть под каждые пять дней оценивались свои параметры модели. Так, для 10 мая они составили: $\beta = 0,0000000004$, $\gamma = 0,017$, $\mu = 0,00053$.

Выбор спецификации модели адаптивного сглаживания основывался на исследовании структуры временного ряда, представляющего динамику развития эпидемии КВИ в России. Несмотря на то, что цикличности в инфицировании быть теоретически не должно, на практике имеется небольшое влияние недельной цикличности, что можно объяснить как графиком работы лабораторий, выполняющих тестирование, так и снижением социальных связей в выходные дни. В связи с этим для краткосрочного прогнозирования была выбрана мультипликативная модель Хольта–Уинтерса с периодом цикличности 7 дней и экспоненциальным трендом:

$$\tilde{x}_{t+\tau} = e^{(a_0 t + a_1 t \cdot \tau)} \cdot f_{t-l+\tau},$$

где $\tilde{x}_{t+\tau}$ — прогноз, выполненный на τ шагов адаптации после t шагов обучения модели; $f_{t-l+\tau}$ — поправка модели на цикличность с периодом l ; a_0 и a_1 — адаптируемые параметры.

Для оценки качества прогноза использовали среднюю ошибку аппроксимации:

$$MAPE_{series} = \frac{1}{n} \cdot \sum_{t=1}^T \left| \frac{y_t - \hat{y}_t}{y_t} \right| \cdot 100\%$$

где y_t — фактические значения; $\hat{y}_t$ — расчетные (прогнозируемые) значения; n — количество наблюдений во временном ряду.

Результаты

При построении всех трех вариантов моделей столкнулись с основной особенностью протекания эпидемии в России: развитие эпидемии в регионах в среднем отстает от основного очага распространения инфицирования (Москвы) на 2–3 недели. В связи с этим модели обучались отдельно для Москвы и агрегированно для остальных регионов, полученные прогнозы складывались. В результате проведения численного моделирования для оценки коэффициентов эпидемиологической модели SIRD было подобрано репродуктивное базовое число $R_0 = 2,9$.

При построении модели ARIMA для каждого временного интервала пришлось подбирать свои

гиперпараметры p , d и q . Так, на период прогнозирования с 8 по 14 апреля 2020 года (соответственно период «обучения» модели 01.03.2020–07.04.2020) лучшими параметрами были 0,3,1 ($d = 3$ свидетельствует о резком начале взрывного процесса, характерного для развития эпидемии КВИ в РФ для этого периода), далее процесс развития эпидемии «ушел» в экспоненциальный рост, в связи с этим при построении моделей на горизонт прогнозирования 15 апреля — 4 мая 2020 года сходный ряд данных логарифмировался, и уже на прологарифмированном ряду подбирались параметры: для периода составления прогноза 15–19 апреля 2020 года (период обучения 08.03.2020–14.04.2020) — 2,1,1 (Россия) и 1,2,1 (Москва), с 20 апреля по 28 апреля 2020 года (период обучения 15.03.2020–19.04.2020) — 3,1,0 (Россия) и 2,2,1 (Москва), для периода с 28 апреля по 4 мая 2020 года (период обучения 21.03.2020–28.04.2020) — 1,2,0 (Россия) и 2,1,1 (Москва). Как видно, для периода прогнозирования с 28 апреля по 4 мая 2020 года в России отмечался быстрый рост не только скорости развития эпидемии, но и рост ускорения (для того чтобы прологарифмированный ряд данных стал стационарным, то есть, по сути, не зависел бы от времени, потребовалось последовательно дважды переходить к разностям). Подходя к периоду прогнозирования, 5–10 мая 2020 года процесс развития эпидемии замедлился, экспоненциальных тенденций роста не наблюдалось, и порядки модели ARIMA стали 3, 2, 2 по данным Москвы и 1, 2, 2 по данным остальных регионов.

Для модели Хольта–Уинтерса с экспоненциальным трендом подбирались параметры адаптации,

обучающиеся на ретроспективе ряда для периода прогнозирования с 8 апреля по 4 мая 2020 года, исходя из минимума средней абсолютной процентной ошибки; для периода прогнозирования 5–10 мая 2020 года, когда отмечалось замедление развития эпидемии КВИ в РФ, использовали линейный тренд.

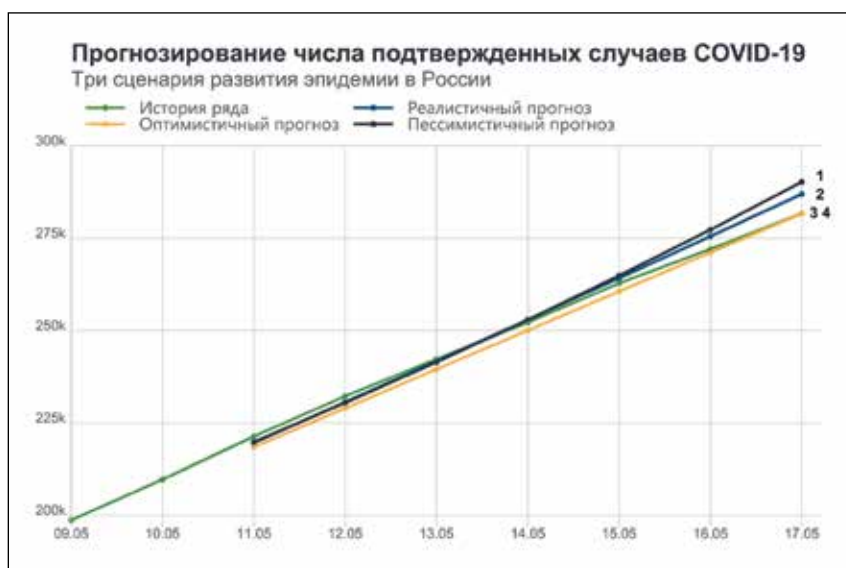
Результат прогнозирования общего числа инфицированных КВИ по РФ по всем трем моделям на период 11–17 мая 2020 года, а также рассчитанная ошибка в процентах к предыдущему значению на каждую дату сведены в таблицу. На рисунке изображены фактические значения и прогнозы, построенные в соответствии с тремя предлагаемыми в исследовании моделями.

Обсуждение

Полученные результаты прогнозирования свидетельствуют об очень высокой точности получаемых прогнозов, отличие в ошибке прогнозов в соответствии с тремя вариантами применения моделей составляет около 0,3 %. Так, в период 11–17 мая 2020 года средняя абсолютная процентная ошибка по модели Хольта–Уинтерса 0,84 %, по модели SIRD, дающей самый пессимистичный прогноз, — 1,1 %, по модели ARIMA — 0,8 %.

Следует отметить ограничения примененных методов и моделей. Так, например, модель Хольта–Уинтерса фактически никак не объясняет сущность процесса развития эпидемии и исключительно ориентируется на сами данные, в которых отмечается явление незначительной семидневной цикличности, связанной в первую очередь не с истинным развитием процесса инфицирования, а с графиком работы

Рисунок 1. Прогноз развития эпидемии коронавирусной инфекции в России



Примечание: 1 — в соответствии с моделью SIRD; 2 — в соответствии с моделью Хольта–Уинтерса; 3 — в соответствии с моделью ARIMA; 4 — фактические значения.

Таблица

**РЕЗУЛЬТАТЫ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ В СООТВЕТСТВИИ С РАЗЛИЧНЫМИ ВАРИАНТАМИ МОДЕЛЕЙ
В ПЕРИОД 11–17 МАЯ 2020 ГОДА**

Дата	Заболе- ваемость	SIRD		Модель Хольта–Уинтерса		ARIMA	
		Прогноз	Ошибка	Прогноз	Ошибка	Прогноз	Ошибка
11 мая	221344	219855	0,67 %	218468	1,30 %	219615	0,78 %
12 мая	232243	230439	0,78 %	229005	1,39 %	230661	0,68 %
13 мая	242271	241457	0,34 %	239538	1,13 %	241780	0,20 %
14 мая	252245	252926	0,27 %	250073	0,86 %	252946	0,28 %
15 мая	262843	264865	0,77 %	260608	0,85 %	264194	0,51 %
16 мая	272043	277293	1,93 %	271143	0,33 %	275541	1,29 %
17 мая	281752	290230	3,01 %	281679	0,03 %	286958	1,85 %

отдельных служб здравоохранения (лабораторий, производящих тестирование, а также административных служб). Применение модели ARIMA также потребовало постоянного «дообучения» моделей на разных этапах развития эпидемии, и всякий раз приходилось менять не только оцениваемые коэффициенты модели, но и число гиперпараметров модели. Кроме того, несмотря на то, что наименьшее расхождение прогноза с фактическими данными показала модель ARIMA, данный инструмент хорошо подходит для краткосрочного прогнозирования (сроком до 7 дней). Для чуть более отдаленной перспективы горизонта планирования предпочтительно использовать эпидемиологическую модель SIRD или ее модификации. Особенностью применения эпидемиологической модели SIRD является то, что в ней принимаются постоянными значения коэффициентов, отвечающих за вероятность инфицирования, вероятность излечения и вероятность смерти. Однако коронавирусная эпидемия в России требует от руководства страны и регионов вырабатывать меры сдерживания по ходу ее развития, что сказывается на изменении траектории эпидемии и, как следствие, приводит к тому, что коэффициенты подобной модели становятся переменными. Динамическое оценивание изменяющихся коэффициентов составляет отдельную задачу. В статье авторы с шагом в 5 дней переобучают коэффициенты модели по вновь поступившим данным, что оправдано для получения краткосрочных прогнозов (до 10 дней) высокой точности.

Заключение

Таким образом, в статье показана возможность прогнозирования КВИ в Российской Федерации, подобраны необходимые математические инструменты, указаны ограничения их применения и показана высокая точность для краткосрочного прогнозирования.

Результаты прогнозирования регулярно представляются в органы исполнительной власти для

решения медицинских и карантинных стратегий профилактики инфекции. Кроме того, результаты исследований регулярно представляются в открытом доступе на сайте <http://covid-forecast.ru/> для широкого круга медицинских и немедицинских специалистов и читателей.

Благодарность / Acknowledgements

Коллектив авторов выражает благодарность компании ООО «ISD» за поддержку сайта <http://covid-forecast.ru/>, а также инвестиционному фонду Botan Investment за обеспечение поддержки тренингов по прогнозированию среди студентов.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

Список литературы / References

1. Roosa K, Lee Y, Luo R, Kirpich A, Rothenberg R, Hyman JM, Yan P et al. Short-term forecasts of the COVID-19 epidemic in Guangdong and Zhejiang, China: February 13–23, 2020. *J Clin Med*. 2020;9(2):596. doi:10.3390/jcm9020596
2. Stübinger J, Schneider L Epidemiology of coronavirus COVID-19: forecasting the future incidence in different countries. *Healthcare*. 2020;8(2):99. doi:10.3390/healthcare8020099
3. Huang Y, Yang L, Dai H, Tian F, Chen K. Epidemic situation and forecasting of COVID-19 in and outside China. *Bulletin of the World Health Organization*. [Published online 16 March 2020]. doi:10.2471/BLT.20.255158
4. Sun D, Duan L, Xiong J, Wang D Modelling and forecasting the spread tendency of the COVID-19 in China. *BMC Infectious Diseases*. [Published online 8 May 2020]. doi:10.21203/rs.3.rs-26772/v1
5. Avila E, Canto FJA Fitting parameters of SEIR and SIRD models of COVID-19 pandemic in Mexico. [Published online 15 April 2020]. [Electronic resource]. URL: https://www.researchgate.net/publication/341165247_Fitting_parameters_of_SEIR_and_SIRD_models_of_COVID-19_pandemic_in_Mexico#fullTextFileContent
6. Prem K, Liu Y, Russell TW, Kucharski AJ, Eggo RM, Davies N et al. The effect of control strategies to reduce social mixing on outcomes of the COVID-19 epidemic in Wuhan, China: a modelling study. *Lancet Public Health* 2020;5(5):e261–270. doi:10.1016/S2468-2667(20)30073-6

7. Benvenuto D, Giovanetti M, Vassallo L, Angeletti S, Ciccozzi M Application of the ARIMA model on the COVID-2019 epidemic dataset. *Data Brief*. 2020;1053403. [Ahead of print, published online 26 February 2020]. doi:10.1016/j.dib.2020.105340
8. Dehesh T, Mardani-Fard HA, Dehesh P Forecasting of COVID-19 Confirmed Cases in Different Countries with ARIMA Models. *MedRxiv*. [Published online 18 March 2020]. doi:10.1101/2020.03.13.20035345
9. Yonar H, Yonar A, Tekindal MA, Tekindal M. Modeling and forecasting for the number of cases of the COVID-19 pandemic with the curve estimation models, the Box-Jenkins and exponential smoothing methods. *Euras J Med Oncol*. 2020;4(2):160–165. doi:10.14744/ejmo.2020.28273
10. Ribeiro MHD, Gomes da Silva R, Mariani VC, Coelho Ld S. Short-term forecasting COVID-19 cumulative confirmed cases: Perspectives for Brazil. *Chaos, Solitons and Fractals*. 2020;135:109853. doi:10.1016/j.chaos.2020.109853
11. Zhang Z, Wang X, Gong H, Liu X, Chen H, Chu Z et al. Daily tracking and forecasting of the global COVID-19 pandemic trend using holt-winters exponential smoothing. *Lancet*. [Published online 15 April 2020]. <https://dx.doi.org/10.2139/ssrn.3564413>
12. Abdulmajeed K, Adeleke M, Popoola L. Online forecasting of COVID-19 cases in Nigeria using limited data. *Data Brief*. 2020;30:105683. doi:10.1016/j.dib.2020.105683
13. Elmousalami HH, Hassanien AE. Day level forecasting for coronavirus disease (COVID-19) spread: analysis, modeling and recommendations. [Published online 15 March 2020]. [Electronic resource]. URL: <https://arxiv.org/ftp/arxiv/papers/2003/2003.07778.pdf>
14. Petropoulos F, Makridakis S Forecasting the novel coronavirus COVID-19. *PLoS ONE* 15(3):e0231236. doi:10.1371/journal.pone.0231236
15. Zagidullin N, Motloch LJ, Gareeva D, Hamitova A, Lakman I, Krioni I et al. Combining novel biomarkers for risk stratification of two-year cardiovascular mortality in patients with ST-elevation myocardial infarction. *J Clin Med*. 2020;9(2):550. doi:10.3390/jcm9020550

Информация об авторах

Лакман Ирина Александровна — кандидат технических наук, доцент кафедры вычислительной математики и кибернетики ФГБОУ ВО «Уфимский государственный авиационный технический университет», e-mail: Lackmania@mail.ru, ORCID: 0000-0002-7698-8858;

Агапитов Александр Александрович — младший научный сотрудник, ФГБОУ ВО «Уфимский государственный авиационный технический университет», e-mail: aleks6321@yandex.ru, ORCID: 0000-0002-3618-2657;

Садикова Лиана Флоритовна — младший научный сотрудник, ФГБОУ ВО «Уфимский государственный авиационный технический университет», e-mail: walsh.lea@gmail.com, ORCID: 0000-0001-9250-5548;

Черненко Олег Валерьянович — кандидат медицинских наук, заместитель директора по развитию ООО «Лаборатория гемодиализа», e-mail: och@dializrb.ru, ORCID: 0000-0001-7907-806X;

Новиков Сергей Владимирович — кандидат экономических наук, исполняющий обязанности ректора ФГБОУ ВО «Уфимский государственный авиационный технический университет», e-mail: sn917774405@gmail.com, ORCID: 0000-0002-8439-8620;

Попов Денис Владимирович — кандидат технических наук, доцент кафедры вычислительной математики и кибернетики ФГБОУ ВО «Уфимский государственный авиационный технический университет», e-mail: popov.denis@inbox.ru, ORCID: 0000-0002-7698-8858;

Павлов Валентин Николаевич — доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент Российской академии наук, ректор ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, e-mail: pavlov@bashgmu.ru, ORCID: 0000-0003-0132-3269;

Гареева Диана Фирдавиевна — кандидат медицинских наук, врач-кардиолог, ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней, ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет», e-mail: danika09@mail.ru, ORCID: 0000-0002-1874-8661;

Идрисов Булат Тагирович — ассистент кафедры инфекционных болезней ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет», e-mail: bidrisov@gmail.com, ORCID: 0000-0002-1971-2572;

Билиялов Азат Ринатович — кандидат медицинских наук, начальник управления информационных технологий, доцент кафедры травматологии и ортопедии с курсом Института дополнительного профессионального образования ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет», e-mail: azat.bilyalov@gmail.com, ORCID: 0000-0002-1273-9430;

Загидуллин Науфаль Шамилович — доктор медицинских наук, профессор, директор Научно-исследовательского института «Кардиология», заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВО Башкирский ГМУ Минздрава России.

Author information

Irina A. Lakman, PhD in Technics, Associate Professor, Department of Computational Mathematics and Cybernetics, Ufa State Aviation Technical University, e-mail: Lackmania@mail.ru, ORCID: 0000-0002-7698-8858;

Aleksandr A. Agapitov, Junior Researcher, Ufa State Aviation Technical University, e-mail: aleks6321@yandex.ru, ORCID: 0000-0002-3618-2657;

Liana F. Sadikova, Junior Researcher, Ufa State Aviation Technical University, e-mail: walsh.lea@gmail.com, ORCID: 0000-0001-9250-5548;

Oleg V. Chernenko, MD, PhD, Deputy Director for Development, LLC "Laboratory of hemodialysis", e-mail: och@dializrb.ru, ORCID: 0000-0002-8439-862;

Sergey V. Novikov, PhD in Economics, Acting Rector, Ufa State Aviation Technical University, e-mail: sn917774405@gmail.com, ORCID: 0000-0002-8439-8620;

Denis V. Popov, PhD in Technics, Associate Professor, Department of Computational Mathematics and Cybernetics, Ufa State Aviation Technical University, e-mail: popov.denis@inbox.ru, ORCID: 0000-0002-8439-862;

Valentin N. Pavlov, MD, PhD, DSc, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Rector, Bashkir State Medical University, e-mail: pavlov@bashgmu.ru, ORCID: 0000-0003-0132-3269;

Diana F. Gareeva, MD, PhD, Cardiologist, Assistant, Department of Propaedeutics of Internal Diseases, Bashkir State Medical University, e-mail: danika09@mail.ru, ORCID: 0000-0002-1874-8661;

Bulat T. Idrisov, MD, Assistant, Department of Infectious Diseases, Bashkir State Medical University, e-mail: bidrisov@gmail.com, ORCID: 0000-0002-1971-2572;

Azat R. Bilyalov, MD, PhD, Head, Department of Information Technologies, Associate Professor, Department of Traumatology and Orthopedics, Bashkir State Medical University, e-mail: azat.bilyalov@gmail.com, ORCID: 0000-0002-1273-9430;

Naufal Sh. Zagidullin, MD, PhD, DSc, Professor, Director, Research Institute of Cardiology, Head, Department of Propaedeutics of Internal Diseases, Bashkir State Medical University, e-mail: znaufal@mail.ru; ORCID: 0000-0003-2386-6707.

ISSN 1607-419X

ISSN 2411-8524 (Online)

УДК 577.161.2:612.017.1:616.98-036-07-08:578

Витамин D как фактор повышения иммунитета и снижения риска развития острых респираторных вирусных инфекций и COVID-19

Т. Л. Каронова¹, М. А. Вашукова², Д. А. Гусев^{1, 2},
К. А. Головатюк¹, Е. Н. Гринева¹

¹ Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

² Санкт-Петербургское государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Клиническая инфекционная больница имени С. П. Боткина», Санкт-Петербург, Россия

Контактная информация:

Каронова Татьяна Леонидовна
ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова»
Минздрава России,
ул. Аккуратова, д. 2, Санкт-Петербург,
Россия, 197341.
E-mail: karonova@mail.ru

Статья поступила в редакцию
13.05.20 и принята к печати 04.06.20.

Резюме

В период пандемии COVID-19 усилия исследователей во всем мире направлены на поиск профилактических и лечебных средств для борьбы с SARS-CoV-2. В последние несколько лет установлено, что дефицит витамина D может рассматриваться как один из возможных факторов риска развития и течения респираторной вирусной инфекции. Использование препаратов витамина D может быть оправдано с целью профилактики и лечения при комплексном подходе к терапии таких больных. В представленном обзоре обобщен материал по иммуномодулирующим свойствам витамина D, его роли в профилактике вирусных инфекций, включая новую коронавирусную инфекцию, а также механизмам снижения риска инфекции при помощи терапии витамином D. Надеемся, что данный обзор будет интересен не только эндокринологам, но и врачам смежных специальностей.

Ключевые слова: витамин D, 25(OH)D, острая респираторная вирусная инфекция, COVID-19, колекальциферол

Для цитирования: Каронова Т. Л., Вашукова М. А., Гусев Д. А., Головатюк К. А., Гринева Е. Н. Витамин D как фактор повышения иммунитета и снижения риска развития острых респираторных вирусных инфекций и COVID-19. Артериальная гипертензия. 2020;26(3):295–303. doi:10.18705/1607-419X-2020-26-3-295-303

Vitamin D deficiency as a factor for immunity stimulation and lower risk of acute respiratory infections and COVID-19

T. L. Karonova¹, M. A. Vashukova², D. A. Gusev^{1,2},
K. A. Golovatuk¹, E. N. Grineva¹

¹ Almazov National Medical Research Centre,
St Petersburg, Russia

² Botkin's Hospital, St Petersburg, Russia

Corresponding author:

Tatiana L. Karonova,
Almazov National Medical
Research Centre,
2 Akkuratov street, St Petersburg,
197341 Russia.
E-mail: karonova@mail.ru

Received 13 May 2020;
accepted 4 June 2020.

Abstract

During the COVID-19 pandemic, the efforts of many researchers around the world are aimed at finding preventive and prophylactic measures as well as therapeutic agents against SARS-CoV-2. Recent studies have showed that vitamin D deficiency could be one of many factors associated with the development and severity of acute respiratory infections, and vitamin D could be used for prevention and treatment of these patients. This review summarizes data about the role of vitamin D in the pathogenesis and prevention of respiratory viral infections, including new coronavirus infection as well as mechanisms for reducing the risk of infection with vitamin D therapy. Probably, this review will be of interest for endocrinologists and other specialists.

Key words: vitamin D, 25(OH)D, acute respiratory infection, COVID-19, cholecalciferol

For citation: Karonova TL, Vashukova MA, Gusev DA, Golovatuk KA, Grineva EN. Vitamin D deficiency as a factor for immunity stimulation and lower risk of acute respiratory infections and COVID-19. *Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension*. 2020;26(3):295–303. doi:10.18705/1607-419X-2020-26-3-295-303

Введение

В период пандемии вирусной инфекции COVID-19 в условиях отсутствия специфической терапии поиск возможных факторов риска, а также методов профилактики и лечения, продемонстрировавших свою безопасность и эффективность при схожих заболеваниях, является чрезвычайно актуальным. Исследования последних лет продемонстрировали иммуномодулирующие эффекты витамина D при вирусных инфекциях, включая респираторные. В связи с этим настоящий обзор посвящен анализу данных о возможных механизмах влияния витамина D на иммунную систему, связях дефицита витамина D с коронавирусной инфекцией и использовании препаратов колекальциферола в профилактических и лечебных целях при COVID-19. В анализ включены публикации из базы pubmed и elibrary,

посвященные механизмам иммунного ответа при респираторных вирусных инфекциях и недостатке/дефиците витамина D.

Особенности COVID-19

В конце 2019 года в Ухане (Китай) началась новая вирусная эпидемия, получившая 11 февраля 2020 года название COVID-19 [1]. Это третья по счету эпидемия, вызванная коронавирусом. Новый коронавирус (SARS-CoV-2) представляет собой одноцепочечный РНК-содержащий вирус, относится к семейству *Coronaviridae* линии Beta-CoV B и отнесен ко II группе патогенности, как и некоторые другие представители этого семейства (SARS-CoV, MERS-CoV). Предположительно, SARS-CoV-2 является рекомбинантным вирусом между коронавирусом летучих мышей и неизвестным по происхождению

коронавирусом, генетическая последовательность которого сходна с SARS-CoV по меньшей мере на 79%.

Предыдущие коронавирусные эпидемии включали острый респираторный синдром (SARS)-CoV, начавшийся в Китае в 2002 году [2], и ближневосточный респираторный синдром (MERS)-CoV, появившийся в 2012 году на Ближнем Востоке [3]. Обе инфекции сопровождалась развитием тяжелых атипичных пневмоний с высокой летальностью [4, 5].

При изучении нового коронавируса оказалось, что на момент начала эпидемии базовое репродуктивное число варьировало от 2,24 (95-процентный доверительный интервал (95% ДИ) 1,96–2,55) до 3,58 (95% ДИ 2,89–4,39) [6], что позволяет говорить о более высокой контагиозности новой коронавирусной инфекции по сравнению с SARS [7] и MERS [6], и в то же время с меньшей летальностью (3–5%), чем при SARS (11%) и MERS (36%) [8].

Известно, что входные ворота возбудителя — это эпителий верхних дыхательных путей, а также эпителиоциты желудка и кишечника. На начальном этапе заражения SARS-CoV-2 проникает в клетки-мишени, имеющие рецепторы ангиотензинпревращающего фермента II типа (АПФ2) и представленные на клетках дыхательного тракта, почек, пищевода, мочевого пузыря, подвздошной кишки, сердца и центральной нервной системы (ЦНС). Однако основной и быстро достижимой мишенью для данного вируса являются альвеолярные клетки II типа (AT2) легких, что обуславливает развитие пневмонии [9]. Диссеминация SARS-CoV-2 из системного кровотока или через пластинку решетчатой кости (*Lamina cribrosa*) может привести к поражению головного мозга и клинически проявляться гипосмией. Хотя данный признак может свидетельствовать и о про-стом отеке слизистой носоглотки.

Хорошо известно, что при вирусной инфекции повреждение дыхательной системы происходит как напрямую вирусами, так и за счет изменения иммунного ответа. На основании анализа предыдущих эпидемий эксперты выделили группы риска развития пневмоний при острых респираторных вирусных инфекциях (ОРВИ), к которым отнесли лиц моложе 5 лет или старше 65 лет, белую расу, лиц, имеющих хронические заболевания дыхательной или сердечно-сосудистой систем, а также курильщиков; отдельную группу высокого риска составили лица, проживающие в домах престарелых [10]. Анализ текущей пандемии, согласно данным СМИ, позволяет говорить об еще одной, возможно, дополнительной группе риска заболеваемости и смертности в виде расовой предрасположенности — это афроамериканцы.

Классические и неклассические эффекты витамина D

Метаболизм и эффекты витамина D хорошо изучены [11]. Известно, что витамин D₃ образуется в коже под действием ультрафиолетовых лучей В-типа или, как и витамина D₂, поступает в организм с пищей или пищевыми добавками. Оба предшественника попадают в печень, где проходят первый этап гидроксирования с образованием промежуточной формы — 25-гидроксивитамина D (25(OH)D, кальцитриол). В последующем в почках или периферических тканях при участии фермента 1-α гидроксилазы (CYP27B 1) 25(OH)D превращается в активный витамин-гормон D — 1,25(OH)₂D, кальцитриол, который, связываясь со специфическим ядерным рецептором в комплексе с ретиноидной кислотой, выступает в качестве транскрипционного фактора, обеспечивающего большинство его эффектов. Как известно, кальцитриол совместно с паратиреоидным гормоном (ПТГ) и фактором роста фибробластов-23 (ФРФ-23) является основным регулятором фосфорно-кальциевого обмена [11]. Однако, кроме классических, витамин D оказывает довольно много внескелетных эффектов; в том числе, описано иммуномодулирующее действие, ассоциированное со снижением риска развития вирусной инфекции [12–20].

Доказано, что при инфицировании клеток дыхательной системы молекулярные структуры вируса, ассоциированные с его патогенностью, распознаются различными внутриклеточными рецепторами, к числу которых относятся Toll-подобные рецепторы (TLR), RIG-I-подобные рецепторы (RLR) и другие, активация которых инициирует быстрый иммунный ответ против вирусной инвазии [21]. Кроме этого, интраэпителиальные дендритные клетки и тканевые макрофаги также принимают участие в инициации иммунного ответа [22, 23].

Сегодня эксперты, занимающиеся проблемой дефицита витамина D, анализируя все эффекты данного нутриента, утверждают, что ОРВИ значительно реже встречаются у лиц с нормальным уровнем 25(OH)D в сыворотке крови. Иммуномодулирующие свойства витамина D известны довольно давно. Открытие рецептора витамина D и экспрессии фермента CYP27B 1 в клетках иммунной системы послужили толчком к исследованиям в области иммунологии [24, 25], включая популяцию больных респираторными инфекциями [26].

Считается, что существует по крайней мере несколько механизмов, посредством которых витамин D может снижать риск бактериальной и вирусной инфекции, создавая барьер за счет влияния на естественный клеточный и гуморальный иммунитет

[19]. Установлено, что одна из функций витамина D связана с распознаванием макрофагами патогенных микроорганизмов, что делает витамин D важным участником врожденного иммунного ответа [27]. С другой стороны, активация TLR и RLR рецепторов приводит к усилению экспрессии CYP27B 1, что позволяет локально увеличить образование $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ и оказать еще большее влияние на иммунный ответ. Считается, что витамин D усиливает клеточный иммунитет посредством индукции антимикробных пептидов, кателицидина LL-37 [28, 29] и дефензинов [30]. Известно, что кателицин обладает прямой антимикробной активностью против большого спектра грамположительных и грамотрицательных бактерий, вирусов и грибов, приводя к их гибели за счет нарушения клеточной мембраны и нейтрализации биологической активности эндотоксинов [31]. В экспериментальных исследованиях установлено, что LL-37 снижает репликацию вируса гриппа А и ротавируса [32, 33], а в клинических исследованиях показано, что прием витамина D в дозе 4000 МЕ снижает риск заболеваемости лихорадкой Денге [34].

Вместе с тем установлено, что в иммунном ответе активное участие принимает NF-κB сигнальный путь, где высвобождение NF-κB от ингибирующего протеина (белки семейства IκB), как непосредственно под влиянием респираторных вирусов, так и под действием цитокинов, приводит к активации генов, кодирующих регуляцию апоптоза и клеточной пролиферации [35, 36]. Активность NF-κB может быть скорректирована при помощи использования различных веществ-ингибиторов (салицилаты, глюкокортикоиды, производные витамина E, полифенолы, ингибиторы протеасомы 26S и другие) [35]. Также известно, что витамин D является регулятором клеточных ответов, опосредованных NF-κB. Так, в случае респираторно-синцитиального вируса витамин D увеличивает синтез ингибитора NF-κB — IκBα, что приводит к снижению экспрессии провоспалительных генов [36].

Дополнительно к этому обнаружено, что витамин D является модулятором и гуморального иммунитета [19, 37, 38]. Так, витамин-гормон D кальцитриол супрессирует выработку интерлейкина-2 и интерферона-γ Т-хелперами 1-го типа и стимулирует продукцию цитокинов Т-хелперами 2-го типа, опосредованно усиливающих супрессию Т-хелперов 1-го типа, а также способствует индукции Т-регуляторных клеток, ингибирующих воспалительные процессы [37–39].

Более того, было показано, что добавление витамина D приводит к усилению экспрессии генов, ассоциированных с антиоксидантной функцией

(а именно — глутатионредуктазы и модифицированной субъединицы глутамат-цистеин-лигазы) [40]. Считается, что повышение продукции глутатиона позволяет ограничить использование аскорбиновой кислоты (витамин С), обладающей антимикробной активностью и предложенной ранее для профилактики и лечения ОРВИ, включая COVID-19 [41].

Механизмы, связывающие дефицит витамина D и COVID-19

Известно, что концентрация $25(\text{OH})\text{D}$ резко снижается с возрастом [42], который в свою очередь является фактором, ухудшающим прогноз и увеличивающим риск летальных исходов при COVID-19 [43, 44]. Причин для возраст-ассоциированного дефицита витамина D несколько. Среди них можно выделить уменьшение образования 7-дегидрохолестерола в коже под действием ультрафиолетовых лучей, а также снижение скорости образования промежуточных и конечных продуктов в цепочке синтеза витамина D в условиях наличия сопутствующей патологии и приема медикаментозных препаратов (в том числе противосудорожных, противоопухолевых, противовоспалительных, антигипертензивных, а также антибиотиков). С другой стороны, обращает на себя внимание высокая доля афроамериканцев среди заболевших и умерших во время текущей пандемии COVID-19. Так, например, по данным Департамента общественного здравоохранения Чикаго, штат Иллинойс, на долю афроамериканцев приходится 68 % случаев летальных исходов и примерно 52 % подтвержденных случаев заболевания, тогда как доля среди городского населения этих лиц не превышает 30 % [45]. Если даже предположить существование неравенства в уровне оказания медицинской помощи для населения, влияющей на исходы, нельзя исключать и ранее доказанный факт чрезвычайно низкого уровня обеспеченности витамином D у афроамериканцев [45].

С другой стороны, известно, что пик ОРВИ, как правило, приходится на зимний период времени года [46], когда наблюдается наименьшая концентрация $25(\text{OH})\text{D}$ в сыворотке крови в странах, расположенных как в средних, так и в высоких широтах [47]. Так, исследования, проведенные в США, показали, что средний уровень $25(\text{OH})\text{D}$ в северных и центральных районах не превышает 21 нг/мл в зимний период времени и 28 нг/мл в летний, в то время как в южных регионах значение показателя соответствует 24 и 28 нг/мл соответственно в те же времена года [48]. Как показывают результаты отечественных исследований, в России низкий уровень обеспеченности витамином D наблюдается неза-

висимо от сезона обследования и географического расположения [49, 50].

Предпосылкой для обсуждения возможной роли дефицита витамина D в заболеваемости и тяжести новой коронавирусной инфекции послужили результаты доступных на сегодняшний день эпидемиологических и клинических наблюдений. Данные, опубликованные за последние несколько месяцев, свидетельствуют, что, как и при других бактериальных или вирусных инфекциях, у больных COVID-19 наблюдается так называемый цитокиновый шторм — продукция большого количества как провоспалительных, так и противовоспалительных цитокинов [51], С-реактивного белка [37], повышение риска пневмонии [51], сепсиса [52], острого респираторного дистресс-синдрома [52] и сердечной недостаточности [52].

Говорить о возможной роли витамина D в патогенезе COVID-19 сегодня можно только на основе данных в отношении других вирусных инфекций, опубликованных ранее.

Так, результаты метаанализа, опубликованного в 2017 году и обобщившего данные 25 рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых исследований с вовлечением в общей сложности более 11 300 участников в возрасте до 95 лет, показали, что ежедневный или еженедельный прием витамина D в суточной дозе от 300 до 4000 МЕ снижает вероятность развития респираторной инфекции примерно на 42 %, прежде всего у людей с исходно низким уровнем 25(OH)D в крови (ниже 25 нг/мл) [53]. Авторами было отмечено, что у лиц с более высоким исходным уровнем 25(OH)D хоть и наблюдается снижение риска, но выражено оно в меньшей степени (всего 10 %), чем у лиц с дефицитом. Вместе с этим не выявлено преимуществ в виде более выраженного снижения риска у лиц, получавших большие (30 000 МЕ или более) дозы витамина D однократно или с интервалами от одного до трех месяцев [53]. Результаты другого метаанализа, опубликованного в 2019 году, продемонстрировали, что лица с наименьшим уровнем 25(OH)D имеют не только наибольший риск заболеваемости ОРВИ, но и более тяжелое течение, а также длительность заболевания [54].

Однако данные интервенционных исследований, оценивавших риск заболеваемости ОРВИ и гриппом в зимний период времени года в зависимости от приема препаратов витамина D, остаются весьма противоречивыми. Некоторые из них, включая оценку заболеваемости при приеме 1200 МЕ в сутки у школьников 6–15 лет в Японии [55], а также у детей 3–12 лет в Китае, принимавших витамин D в такой же дозе (1200 МЕ/сутки) по сравнению с при-

емом профилактических доз колекальциферола в виде 400 МЕ [56], свидетельствуют о положительныхплейотропных эффектах витамина D. Интересны и результаты исследования, продемонстрировавшего, что употребление молока, обогащенного колекальциферолом (300 МЕ), в период с января по март у школьников Монголии ассоциировано как с увеличением концентрации 25(OH)D в крови с 7 до 19 нг/мл, так и с меньшим количеством ОРВИ (отношение шансов (ОШ) 0,52, 95 % ДИ: 0,31–0,89) по сравнению с группой контроля [57]. А по результатам британского исследования, увеличение 25(OH)D в крови на 10 нмоль/л в популяции из 6789 человек приводило к снижению риска инфицирования ОРВИ на 7 %, а также способствовало улучшению функции легких (увеличению объема форсированного выдоха за 1-ю секунду и форсированной жизненной емкости легких на 8 и 13 мл соответственно) [58]. Кроме этого, прием витамина D в дозе 100 000 МЕ ежемесячно с целью профилактики ОРВИ у пожилых людей был ассоциирован со снижением риска заболеваемости до 0,67 случаев на человека/год по сравнению с 1,11 случая на человека/год, принимавших плацебо [59].

Наряду с этими оптимистичными сведениями довольно много и противоположных данных, свидетельствующих об отсутствии снижения заболеваемости ОРВИ на фоне терапии витамином D [60, 61]. Так, лечение 164 молодых здоровых мужчин в возрасте от 18 до 28 лет колекальциферолом в дозе 400 МЕ в сутки на протяжении 6 месяцев приводило к повышению концентрации 25(OH)D в крови до $71,6 \pm 22,9$ нмоль/л, но лишь у некоторых было ассоциировано с уменьшением количества дней больничного листа по случаю ОРВИ (ОШ 0,71; 95 % ДИ 0,43–1,15) по сравнению с группой, получавшей плацебо [62]. Также у лиц с исходным недостатком витамина D прием колекальциферола в дозе 2000 МЕ в день на протяжении 12 недель не был ассоциирован с длительностью и тяжестью ОРВИ, несмотря на увеличение концентрации 25(OH)D в крови к концу периода лечения [63]. Аналогичные результаты были получены и R. Jorde и соавторами (2012) [64]. Не только стандартные дозы витамина D не показали своей эффективности в отношении риска развития ОРВИ, но и прием мегадоз. Результаты исследования VIDARIS, проведенного в Новой Зеландии, с использованием начальной дозы колекальциферола, равной 200 000 МЕ, с последующим переходом на терапию в дозе 100 000 МЕ в месяц на протяжении 18 месяцев, показали отсутствие различий в количестве и длительности ОРВИ, их тяжести, а также длительности нетрудоспособности в группе, получавшей лечение и плацебо [65].

Несмотря на неоднозначность результатов проведенных исследований, интересен тот факт, что у взрослых при достижении уровня 25(OH)D в сыворотке крови более 38 нг/мл на фоне терапии витамином D наблюдаются двукратное снижение риска ОРВИ [66] и уменьшение тяжести обострений у больных хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) с исходным дефицитом витамина D (уровень 25(OH)D менее 50 нмоль/л) [67]. Также опыт предыдущих исследований использования мегадоз (250 000 и 500 000 МЕ) витамина D у больных вирусными и бактериальными пневмониями, находящихся на инвазивной вентиляции легких, показал не только уменьшение койко-дней пребывания в реанимационных отделениях, но и улучшение прогноза в этой группе [68]. В недавно опубликованном (апрель 2020 года) коротком сообщении в ответ на публикацию, посвященную характеристике препаратов, применение которых оправдано при лечении COVID-19, авторы привели аргументы в пользу возможности использования витамина D для больных новой коронавирусной инфекцией [36, 69]. Напомнив, что активация ядерного фактора NF-κB является ключевым механизмом патогенеза коронавирусных респираторных инфекций MERS, SARS-CoV и SARS-CoV-2, они указали, что терапия витамином D оправдана с целью ингибирования NF-κB путем увеличения синтеза IκBα [12, 70]. Анализ уровня 25(OH)D в крови у заболевших COVID-19 в Китае продемонстрировал высокую встречаемость дефицита витамина D в зимний период и возможную связь низкого уровня обеспеченности витамином D с тяжестью и исходами заболевания [51, 52].

Таким образом, складывается впечатление, что компенсация дефицита витамина D, возможно, будет полезна как с целью профилактики COVID-19, так и для улучшения прогноза и снижения риска летальности. Сравнивая риск внутрибольничной инфекции при эпидемии SARS-CoV в 2002 году и при нынешней COVID-19, можно предположить, что достижение концентрации 25(OH)D в крови минимум 40–50 нг/мл (100–125 нмоль/л) может способствовать снижению внутрибольничного инфицирования как больных, так и медицинского персонала [71, 72]. Согласно международным и отечественным рекомендациям, безопасной дозой витамина D является суточная доза колекальциферола, не превышающая 10 000 МЕ [73, 74]. Однако в условиях пандемии нередко отсутствует время, необходимое для достижения уровня 25(OH)D в крови хотя бы до значений 20–30 нг/мл. В связи с этим возникает необходимость быстрого повышения 25(OH)D, для достижения которого предлагаются различные варианты схем. В недавно опубликованном обзоре

S. J. Wimalawansa (2020) обсуждается снижение риска COVID-19 при приеме 200 000–300 000 МЕ в капсулах, содержащих 50 000 МЕ колекальциферола [41]. Вместе с тем, анализируя скорость повышения 25(OH)D в крови, эксперты свидетельствуют, что и при приеме колекальциферола в дозе 10 000 МЕ в сутки на протяжении 1 месяца в большинстве случаев происходит увеличение концентрации 25(OH)D до 40–60 нг/мл, а последующий прием препаратов в дозе 5 000 МЕ в сутки способствует удержанию показателя на достигнутом уровне [75].

Заключение

Таким образом, учитывая положительное влияние витамина D на цитокиновый профиль, возможность уменьшения риска заболеваемости, а также степень тяжести проявлений в условиях нормального уровня обеспеченности витамином D, складывается впечатление, что компенсация дефицита витамина D представляется актуальной для профилактики и лечения больных ОРВИ, включая новую коронавирусную инфекцию. Однако, принимая во внимание данные предыдущих исследований, следует помнить, что результаты лечения с использованием препаратов витамина D могут зависеть от многих факторов, включая дозу и длительность терапии, а также исходный уровень обеспеченности витамином D, что необходимо учитывать как при выборе терапии, так и при проведении исследований в этой области.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

Список литературы / References

1. Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Li X, Song J et al. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med.* 2020;382(8):727–733. doi:10.1056/NEJMoa2001017
2. Zhong NS, Zheng BJ, Li YM, Poon LLM, Xie ZH, Chan KH et al. Epidemiology and cause of severe acute respiratory syndrome (SARS) in Guangdong, People's Republic of China, in February, 2003. *Lancet.* 2003;362(9393):1353–1358. doi.org/10.1016/S0140-6736(03)14630-2
3. Assiri A, McGeer A, Perl TM, Price CS, Al Rabeeah AA, Cummings DA et al. Hospital outbreak of Middle East respiratory syndrome coronavirus. *N Engl J Med.* 2013;369(5):407–416. doi:10.1056/NEJMoa1306742
4. Song Z, Xu Y, Bao L, Zhang L, Yu P, Qu Y et al. From SARS to MERS, thrusting coronaviruses into the spotlight. *Viruses.* 2019;11(1):59. doi:10.3390/v11010059
5. Yin Y, Wunderink RG. MERS, SARS and other coronaviruses as causes of pneumonia. *Respirology.* 2018;23(2):130–137. doi:10.1111/resp.13196
6. Zhao S, Lin Q, Ran J, Musa SS, Yang G, Wang W, Wang MH. Preliminary estimation of the basic reproduction number of novel coronavirus (2019-nCoV) in China, from 2019 to 2020: A data-driven analysis in the early phase of the outbreak. *Int J Infect Dis.* 2020;92:214–217. doi:10.1016/j.ijid.2020.01.050

7. Riley S, Fraser C, Donnelly CA, Ghani AC, Abu-Raddad LJ, Hedley AJ, Chau P. Transmission dynamics of the etiological agents of SARS in Hong Kong: impact of public health interventions. *Science*. 2003;300(5627):1961–1966. doi:10.1126/science.1086478
8. Пшеничная Н. Ю., Веселова Е. И., Семенова Д. А., Иванова С. С., Журавлев А. С. COVID-19 — новая глобальная угроза человечеству. Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы. 2020;1:6–13. <https://dx.doi.org/10.18565/epidem.2020.10.1.6-13> [Pshenichnaya NU, Veselova EI, Semenova DA, Ivanova SS, Zhuravlev AS. A new global threat to humanity. *Epidemiology and infectious diseases. Actual issues*. 2020;1:6–13. doi:10.18565/epidem.2020.10.1.6-13. In Russian].
9. Zhao Y, Zhao Z, Wang Y, Zhou Y, Ma Y, Zuo W. Single-cell RNA expression profiling of ACE2, the putative receptor of Wuhan 2019-n-Cov. *BioRxiv*. 2020. doi.org/10.1101/2020.01.26.919985
10. Kalil AC, Thomas PG. Influenza virus-related critical illness: Pathophysiology and epidemiology. *Crit Care*. 2019;23(1):258. doi:10.1186/s13054-019-2539-x
11. Holick MF. Vitamin D deficiency. *N. Engl J Med*. 2007;357(3):266–281. doi:10.1056/NEJMra070553
12. Beard JA, Bearden A, Striker R. Vitamin D and the antiviral state. *J Clin Virol*. 2011;50(3):194–200. doi:10.1016/j.jcv.2010.12.006
13. Hewison M. An update on vitamin D and human immunity. *Clin Endocrinol*. 2012;76(3):315–325. doi:10.1111/j.1365-2265.2011.04261.x
14. Greiller CL, Martineau AR. Modulation of the immune response to respiratory viruses by vitamin D. *Nutrients*. 2015;7(6):4240–4270. doi:10.3390/nu7064240
15. Wei R, Christakos S. Mechanisms underlying the regulation of innate and adaptive immunity by vitamin D. *Nutrients*. 2015;7(10):8251–8260. doi:10.3390/nu7105392
16. Coussens AK. The role of UV radiation and vitamin D in the seasonality and outcomes of infectious disease. *Photochem Photobiol Sci*. 2017;16(3):314–338. doi:10.1039/c6pp00355a
17. Lang PO, Aspinall R. Vitamin D status and the host resistance to infections: what it is currently (not) understood. *Clin Ther*. 2017;39(5):930–945. doi:10.1016/j.clinthera.2017.04.004
18. Gruber-Bzura BM. Vitamin D and influenza-prevention or therapy? *Int J Mol Sci*. 2018;19(8):2419. doi:10.3390/ijms19082419
19. Rondanelli M, Miccono A, Lamburghini S, Avanzato I, Riva A, Allegrini P et al. Self-Care for common colds: the pivotal role of vitamin D, vitamin C, zinc, and Echinacea in three main immune interactive clusters (physical barriers, innate and adaptive immunity) involved during an episode of common colds-practical advice on dosages and on the time to take these nutrients/botanicals in order to prevent or treat common colds. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2018;2018:5813095. doi:10.1155/2018/5813095
20. Gombart AF, Pierre A, Maggini S. A review of micronutrients and the immune system—working in harmony to reduce the risk of infection. *Nutrients*. 2020;12(1):236. doi:10.3390/nu12010236
21. Sha Q, Truong-Tran A, Plitt J, Beck L, Schleimer R. Activation of airway epithelial cells by toll-like receptor agonists. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2004;31:358–364.
22. Holt P, Strickland D, Wikström M, Jahnson F. Regulation of immunological homeostasis in the respiratory tract. *Nat Rev Immunol*. 2008;8(2):142–152. doi:10.1038/nri2236
23. Malmgaard L, Melchjorsen J, Bowie A, Mogensen S, Paludan S. Viral activation of macrophages through TLR-dependent and -independent pathways. *J Immunol*. 2004;173:6890–6898.
24. Baek F, Korf H, Overbergh L, Etten EV, Verstuyf A, Gysemans C et al. Human T lymphocytes are direct targets of 1,25-dihydroxyvitamin D3 in the immune system. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2010;121(1–2):221–227. doi:10.1016/j.jsmb.2010.03.037
25. Hewison M, Freeman L, Hughes S, Evans K, Bland R, Eliopoulos A et al. Differential regulation of vitamin D receptor and its ligand in human monocyte-derived dendritic cells. *J Immunol*. 2003;170(11):5382–5390. doi.org/10.4049/jimmunol.170.11.5382
26. Ginde A, Mansbach J, Camargo C. Association between serum 25-hydroxyvitamin D level and upper respiratory tract infection in the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Arch Intern Med*. 2009;169(4):384–390. doi:10.1001/archinternmed.2008.560
27. White J. Regulation of intracrine production of 1,25-dihydroxyvitamin D and its role in innate immune defense against infection. *Arch Biochem Biophys*. 2012;523(1):58–63. doi:10.1016/j.abb.2011.11.006
28. Liu PT, Stenger S, Li H, Wenzel L, Tan BH, Krutzik SR et al. Toll-like receptor triggering of a vitamin D-mediated human antimicrobial response. *Science*. 2006;311(5768):1770–1773. doi:10.1126/science.1123933
29. Adams JS, Ren S, Liu PT, Chun RF, Lagishetty V, Gombart AF et al. Vitamin D-directed rheostatic regulation of monocyte antibacterial responses. *J. Immunol*. 2009;182(7):4289–4295. doi:10.4049/jimmunol.0803736
30. Laaksi I. Vitamin D and respiratory infection in adults. *Proc Nutr Soc*. 2012;71(1):90–97. doi:10.1017/S0029665111003351
31. Agier J, Efenberger M, Brzezinska-Blaszczak E. Cathelicidin impact on inflammatory cells. *Cent Eur J Immunol*. 2015;40(2):225–235. doi:10.5114/ceji.2015.51359
32. Barlow PG, Svoboda P, Mackellar A, Nash AA, York IA, Pohl J et al. Antiviral activity and increased host defense against influenza infection elicited by the human cathelicidin LL-37. *PLoS ONE*. 2011;6(10):e25333. doi:10.1371/journal.pone.0025333
33. Zhao Y, Ran Z, Jiang Q, Hu N, Yu B, Zhu L et al. Vitamin D alleviates Rotavirus infection through a microRNA-155-5p mediated regulation of the TBK1/IRF3 signaling pathway in vivo and in vitro. *Int J Mol Sci*. 2019;20(14):3562. doi:10.3390/ijms20143562
34. Martinez-Moreno J, Hernandez J, Urcuqui-Inchima S. Effect of high doses of vitamin D supplementation on dengue virus replication, Toll-like receptor expression, and cytokine profiles on dendritic cells. *Mol Cell Biochem*. 2020;464(1–2):169–180. doi:10.1007/s11010-019-03658-w
35. Колпакова А. Ф., Шарипов Р. Н., Латыева Е. Н., Колпаков Ф. А. Транскрипционный фактор NF-κB играет ключевую роль в регуляции генов, участвующих в воспалительных и иммунных реакциях. *Сибирское медицинское обозрение*. 2009;3(57):7–12. [Kolpakova AF, Sharipov RN, Latyeva EN, Kolpakov FA. The transcription factor NF-κB plays a key role in the regulation of genes involved in inflammatory and immune responses. *Siberian Medical Review*. 2009;3(57):7–12. In Russian].
36. Campbell P-A, Wu-Young M, Lee RC. Rapid response to Elisabeth Mahase E: Covid-19: what treatments are being investigated? *Br Med J* 2020;368: m1252. doi:10.1136/bmj.m1252. URL: www.bmj.com/content/368/bmj.m1252/rapid-responses
37. Lemire JM, Adams JS, Kermani-Arab V, Bakke AC, Sakai R, Jordan SC. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 suppresses human T helper/inducer lymphocyte activity in vitro. *J Immunol*. 1985;134:3032–3035.
38. Cantorna MT, Snyder L, Lin YD, Yang L. Vitamin D and 1,25(OH)2D regulation of T cells. *Nutrients*. 2015;7(4):3011–3021. doi:10.3390/nu7043011
39. Jeffery LE, Burke F, Mura M, Zheng Y, Qureshi OS, Hewison M et al. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 and IL-2 combine to inhibit T cell production of inflammatory cytokines and promote development of regulatory T cells expressing CTLA-4 and FoxP3. *J Immunol*. 2009;183(9):5458–5467. doi:10.4049/jimmunol.0803217

40. Colunga Biancatelli RML, Berrill M, Marik PE. The antiviral properties of vitamin C. *Expert Rev Anti Infect. Ther.* 2020;18(9):99–101. doi:10.1080/14787210.2020.1706483
41. Wimalawansa SJ. Global epidemic of coronavirus — COVID-19: what we can do to minimize risks. *Eur J Biomed Pharm Sci.* 2020;7:432–438.
42. Vasarhelyi B, Satori A, Olajos F, Szabo A, Beko G. Low vitamin D levels among patients at Semmelweis University: Retrospective analysis during a one-year period. *Orv Hetil.* 2011;152(32):1272–1277. doi:10.1556/OH.2011.29187
43. 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
44. Novel C.P.E.R.E. The epidemiological characteristics of an outbreak of 2019 novel coronavirus diseases (COVID-19) in China. *Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi* 2020;41(2):145–151. doi:10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2020.02.003
45. Kritchevsky SB, Tooze JA, Neiberg RH, Schwartz GG, Hausman DB, Johnson MA et al. 25-hydroxyvitamin D, parathyroid hormone, and mortality in black and white older adults: the health ABC study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97(11):4156–4165. doi:10.1210/jc.2012-1551
46. Hope-Simpson RE. The role of season in the epidemiology of influenza. *J Hyg.* 1981;86(1):35–47.
47. Cannell JJ, Vieth R, Umhau JC, Holick MF, Grant WB, Madronich S et al. Epidemic influenza and vitamin D. *Epidemiol Infect.* 2006;134(6):1129–1140. doi:10.1017/S0950268806007175e.hfmm nxr
48. Kroll MH, Bi C, Garber CC, Kaufman HW, Liu D, Caston-Balderrama A et al. Temporal relationship between vitamin D status and parathyroid hormone in the United States. *PLoS ONE.* 2015;10(3):e0118108. doi:10.1371/journal.pone.0118108
49. Каронова Т.Л., Гринева Е.Н., Никитина И.Л., Цветкова Е.В., Тодиева А.М. и др. Уровень обеспеченности витамином D жителей Северо-Западного региона РФ (г. Санкт-Петербург и г. Петрозаводск). *Остеопороз и остеопатии.* 2013;16(3):3–7. doi:10.14341/osteo201333-7. [Karonova TL, Grineva EN, Nikitina IL, Tsvetkova EV, Todieva AM et al. The prevalence of vitamin D deficiency in the Northwestern region of the Russian Federation among the residents of St. Petersburg and Petrozavodsk. *Osteoporosis and bone diseases.* 2013;16(3):3–7. doi:10.14341/osteo201333-7. In Russian].
50. Петрушкина А.А., Пигарова Е.А., Рожтинская Л.Я. Эпидемиология дефицита витамина D в Российской Федерации. *Остеопороз и остеопатии.* 2018;21(3):15–20. [Petrushkina AA, Pigarova EA, Rozhtinskaya LYa. Epidemiology of vitamin D deficiency in the Russian Federation. *Osteoporosis and bone diseases.* 2018;21(3):15–20. In Russian].
51. 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. *J Am Med Assoc.* 2020. doi:10.1001/jama.2020.1585
52. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet.* 2020;395(10229):1054–1062. doi:10.1016/S0140-6736(20)30566-3
53. Martineau AR, Jolliffe DA, Hooper RL, Greenberg L, John F Aloia JF, Peter Bergman P et al. Vitamin D supplementation to prevent acute respiratory tract infections: systematic review and meta-analysis of individual participant data. *Br Med J.* 2017;356: i6583. doi.org/10.1136/bmj.i6583
54. Pham H, Rahman A, Majidi A, Waterhouse M, Rachel E, Neale RE. Acute respiratory tract infection and 25-hydroxyvitamin D concentration: a systematic review and meta-analysis. *Int J Environ Res Public Health.* 2019;16(17):3020. doi:10.3390/ijerph16173020
55. Zhou J, Du J, Huang L, Wang Y, Shi Y, Lin H. Preventive effects of vitamin D on seasonal influenza A in infants: a multicenter, randomized, open, controlled clinical trial. *Pediatr Infect Dis J.* 2018;37(8):749–754. doi:10.1097/INF.0000000000001890
56. Urashima M, Mezawa H, Noya M, Camargo CA Jr. Effects of vitamin D supplements on influenza A illness during the 2009 H1N1 pandemic: a randomized controlled trial. *Food Funct.* 2014;5(9):2365–2370. doi:10.1039/c4fo00371c
57. Camargo C, Ganmaa D, Frazier A, Kirchberg F, Stuart J, Kleinman K et al. Randomized trial of vitamin D supplementation and risk of acute respiratory infection in Mongolia. *Pediatrics.* 2012;130(3):561–567. doi:10.1542/peds.2011-3029
58. Berry DJ, Hesketh K, Power C, Hyppönen E. Vitamin D status has a linear association with seasonal infections and lung function in British adults. *Br J Nutr.* 2011;106(9):1433–40. doi:10.1017/S0007114511001991
59. Ginde AA, Blatchford P, Breese K, Zarrabi L, Linnebur SA, Wallace JI et al. High-dose monthly vitamin D for prevention of acute respiratory infection in older long-term care residents: a randomized clinical trial. *J Am Geriatrics Soc.* 2017;65(3):496–503. doi:10.1111/jgs.14679
60. Arihiro S, Nakashima A, Matsuoka M, Suto S, Uchiyama K, Kato T et al. Randomized trial of vitamin D supplementation to prevent seasonal influenza and upper respiratory infection in patients with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2019;25(6):1088–1095. doi:10.1093/ibd/izy346
61. Loeb M, Dang AD, Thiem VD, Thanabalan V, Wang B, Nguyen NB et al. Effect of Vitamin D supplementation to reduce respiratory infections in children and adolescents in Vietnam: a randomized controlled trial. *Influenza Other Respir Viruses.* 2019;13(2):176–183. doi:10.1111/irv.12615
62. Laaksi I, Ruohola J, Mattila V, Auvinen A, Ylikomi T, Pihlajamäki H. Vitamin D supplementation for the prevention of acute respiratory tract infection: a randomized, double-blinded trial among young Finnish men. *J Infect Dis.* 2010;202(5):809–814. doi:10.1086/654881
63. Li-Ng M, Aloia J, Pollack S, Cunha B, Mikhail M, Yeh J, Berbari N. A randomized controlled trial of vitamin D3 supplementation for the prevention of symptomatic upper respiratory tract infections. *Epidemiol Infect.* 2009;137(10):1396–1404. doi:10.1017/S0950268809002404
64. Jorde R, Witham M, Janssens W, Rolighed L, Borchhardt K, de Boer I et al. Vitamin D supplementation did not prevent influenza-like illness as diagnosed retrospectively by questionnaires in subjects participating in randomized clinical trials. *Scand J Infect Dis.* 2012;44(2):126–132. doi:10.3109/00365548.2011.621446
65. Murdoch D, Slow S, Chambers S, Jennings L, Stewart A, Priest P et al. Effect of vitamin D3 supplementation on upper respiratory tract infections in healthy adults: the VIDARIS randomized controlled trial. *J Am Med Assoc.* 2012;308(13):1333–1339. doi:10.1001/jama.2012.12505
66. Sabetta JR, DePetrillo P, Cipriani RJ, Smardin J, Burns LA, Landry ML. Serum 25-hydroxyvitamin d and the incidence of acute viral respiratory tract infections in healthy adults. *PLoS ONE.* 2010;5(6): e11088. doi:10.1371/journal.pone.0011088
67. Martineau A, James W, Hooper R, Barnes N, Jolliffe D, Greiller C et al. Vitamin D3 supplementation in patients with chronic obstructive pulmonary disease (ViDiCO): a multicentre, double-blind, randomised controlled trial. *Lancet Respir Med.* 2015;3(2):120–130. doi:10.1016/S2213-2600(14)70255-3
68. Han JE, Jones JL, Tangpricha V, Brown MA, Brown LAS, Hao L et al. High dose vitamin D administration in ventilated intensive care unit patients: a pilot double blind randomized

controlled trial. *J Clin Trans Endocrinol*. 2016;4:59–65. doi:10.1016/j.jcte.2016.04.004

69. Delgado R, Fett C, Castaño-Rodriguez C, Perlman S, Enjuanes L. Inhibition of NF- κ B-mediated inflammation in severe acute respiratory syndrome coronavirus-infected mice increases survival. *J Virol*. 2014;88(2):913–24.

70. Cohen-Lahav M, Shany S, Tobvin D, Chaimovitz C, Douvdevani A. Vitamin D decreases NF κ B activity by increasing I κ B α levels. *Nephrol Dialys Transplant*. 2006;21(4):889–897. doi:10.1093/ndt/gfi254

71. Youssef DA, Ranasinghe T, Grant WB, Peiris AN. Vitamin D's potential to reduce the risk of hospital-acquired infections. *Dermatoendocrinol*. 2012;4(2):167–175. doi:10.4161/derm.20789

72. Grant WB, Lahore H, McDonnell SL, Baggerly CA, French CB, Aliano JL et al. Evidence that vitamin D supplementation could reduce risk of influenza and COVID-19 infections and deaths. *Nutrients*. 2020;12(4):988. doi:10.3390/nu12040988

73. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA et al. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: The Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96(7):1911–30. doi:10.1210/jc.2011-0385

74. Пигарова Е. А., Рожинская Л. Я., Белая Ж. Е., Дзеранова Л. К., Каронова Т. Л., Ильин А. В и др. Клинические рекомендации Российской ассоциации эндокринологов по диагностике, лечению и профилактике дефицита витамина D у взрослых. *Проблемы эндокринологии*. 2016;4:60–84. doi:10.14341/probl201662460-84. [Pigarova EA, Rozhinskaya LYa, Belaya ZhE, Dzeranova LK, Karonova TL, Il'in AV et al. Russian Association of endocrinologists recommendations for diagnosis, treatment and prevention of vitamin D deficiency in adults. *Problems of Endocrinology*. 2016;4:60–84. doi:10.14341/probl201662460-84. In Russian].

75. Heaney RP, Davies KM, Chen TC, Holick MF, Barger-Lux MJ. Human serum 25-hydroxycholecalciferol response to extended oral dosing with cholecalciferol. *Am J Clin Nutr*. 2003;77(1):204–210. doi.org/10.1093/ajcn/77.1.204

Информация об авторах

Каронова Татьяна Леонидовна — доктор медицинских наук, главный научный сотрудник, руководитель НИЛ клинической эндокринологии, профессор кафедры внутренних болезней ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, e-mail: karonova@mail.ru, ORCID: 0000–0002–1547–0123;

Вашукова Мария Александровна — кандидат медицинских наук, заместитель главного врача по развитию медицинской помощи СПб ГБУЗ «Клиническая инфекционная больница им. С. П. Боткина»;

Гусев Денис Александрович — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой инфекционных болезней и микробиологии ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, главный врач СПб ГБУЗ «Клиническая инфекционная больница им. С. П. Боткина»;

Головатюк Ксения Андреевна — клинический ординатор по специальности эндокринология ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Гринева Елена Николаевна — доктор медицинских наук, профессор, директор Института эндокринологии ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, e-mail: grineva_e@mail.ru, ORCID:0000–0003–0042–7680.

Author information

Tatiana L. Karonova, MD, PhD, DSc, Head, Clinical Endocrinology Laboratory, Professor, Department of Internal Diseases, Almazov National Medical Research Center, e-mail: karonova@mail.ru, ORCID: 0000–0002–1547–0123;

Maria A. Vashukova, MD, PhD, Assistant Chief for Health Care Development, Botkin's Hospital;

Denis A. Gusev, MD, PhD, DSc, Professor, Head, Department for Infectious Diseases and Microbiology, Almazov National Medical Research Center, Chief, Botkin's Hospital;

Ksenia A. Golovatyuk, MD, Post-graduate Student, Almazov National Medical Research Center;

Elena N. Grineva, MD, PhD, DSc, Professor, Director, Endocrinology Institute, Almazov National Medical Research Center, e-mail: grineva_e@mail.ru, ORCID:0000–0003–0042–7680.

ISSN 1607-419X

ISSN 2411-8524 (Online)

УДК 616.379-008.6498-036-07-08:578

Сахарный диабет и COVID-19. Как они связаны? Современные стратегии борьбы

А. Ю. Бабенко, М. Ю. Лаевская

Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Национальный медицинский исследовательский центр
имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения
Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

Контактная информация:

Бабенко Алина Юрьевна,
ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова»
Минздрава России,
ул. Акkuratова, д. 2, Санкт-Петербург,
Россия, 197341.
E-mail: alina_babenko@mail.ru

*Статья поступила в редакцию
19.05.20 и принята к печати 25.05.20.*

Резюме

Инфекционная эпидемия COVID-19, вызванная новым коронавирусом, характеризуется тяжелым течением у пациентов, вовлеченных в другую, неинфекционную эпидемию — сахарный диабет (СД), уже многие годы набирающую темп. Сегодня, по данным Международной диабетической федерации, в мире насчитывается 463 миллиона больных СД. Тяжесть эпидемии COVID-19 в значительной степени объясняется частым сочетанием двух этих патологий. На основании накопленных знаний по предшествующим эпидемиям гриппа и уже имеющихся по текущей можно утверждать, что СД и ожирение являются предикторами более тяжелого течения COVID-19 и смерти. С другой стороны, SARS-CoV-2 может усугублять течение СД, воздействуя непосредственно на бета-клетки поджелудочной железы, повреждая их, а также вызывая повреждение печени, усугубляя инсулинорезистентность. В статье обсуждены механизмы взаимосвязи между коронавирусной инфекцией и СД, обозначены последствия их взаимного влияния. Также в статье затронуты вопросы персонализированного выбора терапии у пациентов с различными формами COVID-19. Своевременный контроль и поддержание уровня гликемии в целевом диапазоне, определенном для каждого конкретного пациента, лежат в основе успешной профилактики COVID-19 и его лечения в случае заражения. Тяжесть заболевания определяет тактику лечения и выбор сахароснижающей терапии.

Ключевые слова: COVID-19, сахарный диабет, ангиотензинпревращающий фермент 2

Для цитирования: Бабенко А. Ю., Лаевская М. Ю. Сахарный диабет и COVID-19. Как они связаны? Современные стратегии борьбы. Артериальная гипертензия. 2020;26(3):304–311. doi:10.18705/1607-419X-2020-26-3-304-311

Diabetes mellitus and COVID-19. How are they connected? Current strategy of fight

Yu. Babenko, M. Yu. Laevskaya
Almazov National Medical Research Centre,
St Petersburg, Russia

Corresponding author:
Alina Yu. Babenko,
Almazov National Medical
Research Centre,
2 Akkuratov street, St Petersburg,
197341 Russia.
E-mail: alina_babenko@mail.ru

*Received 19 May 2020;
accepted 25 May 2020.*

Abstract

Infectious epidemic of COVID-19 caused by the new coronavirus is characterized by severe course in patients with diabetes mellitus, which presents another noninfectious pandemic accelerating for last decades. Today, according to the International Diabetic Federation data, there are 463 million patients with diabetes mellitus in the world. The burden of the COVID-19 epidemic is largely explained by a frequent combination of these two pathologies. From the previous flu epidemics and already available data of the current epidemic, diabetes mellitus and obesity are considered to be the predictors of more severe course of COVID-19 and mortality. On the other hand, SARS-CoV-2 can aggravate diabetes mellitus, via direct damage of pancreatic beta cells and the liver injury, resulting in higher insulin resistance. We discuss the mechanisms underlying the relation between coronavirus infection and diabetes mellitus and consequences of their mutual influence. Also the article reviews potential strategies of personalized therapy in COVID-19. Timely control and maintenance of individualized target glycemic level is the cornerstone of successful prevention of COVID-19 complications. Disease severity defines strategy of treatment and the choice of antihyperglycemic therapy.

Key words: COVID-19, diabetes mellitus, angiotensin converting enzyme 2

For citation: Babenko AYu, Laevskaya MYu. Diabetes mellitus and COVID-19. How are they connected? Current strategy of fight. Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2020;26(3):304–311. doi:10.18705/1607-419X-2020-26-3-304-311

Инфекционная эпидемия COVID-19, вызванная новым коронавирусом, — вызывающим тяжелый острый респираторный синдром коронавирусом 2 (Severity Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2, SARS-CoV-2), начала свое губительное шествие в декабре 2019 года в Ухане (Китай) и молниеносно распространилась практически на все страны мира. На 12 мая 2020 года, по данным Всемирной организации здравоохранения, зарегистрировано 4058252 подтвержденных случая COVID-19, в том числе 281736 летальных случаев.

Тяжесть этой эпидемии в значительной степени объясняется широким (эпидемическим) распространением сахарного диабета (СД) и ожирением, нали-

чие которых усугубляет течение инфекции. Данные за первые месяцы 2020 года показывают, что у большинства людей с тяжелым течением COVID-19 есть сопутствующие заболевания, наиболее распространенными из которых являются СД, ожирение, сердечно-сосудистые заболевания и артериальная гипертензия [1].

«Азиатская» и «гонконгская» эпидемии гриппа 1957 и 1960 годов, а также пандемия H1N1 вируса гриппа А 2009 года уже показали, что ожирение и СД сопряжены с повышенным риском тяжелого течения заболевания и более высокой смертностью, даже при отсутствии других хронических состояний, которые повышают риск гриппа [2, 3].

В условиях сегодняшней пандемии накоплены данные, с одной стороны, свидетельствующие о связи ожирения и СД с более тяжелым течением COVID-19 и смертью [4–6], с другой стороны, о том, что COVID-19 связан с развитием гипергликемии, особенно у пожилых людей с СД 2-го типа [7].

Для понимания взаимосвязи этой инфекции с СД важны некоторые особенности строения вируса и его взаимодействия с клетками человеческого организма. Коронавирус 2 относится к РНК-3-содержащим вирусам, имеющим оболочку, в структуре которой имеется несколько элементов (гликопротеинов), обеспечивающих структурную целостность вириона и его проникновение в клетку-мишень. Вирус использует специальный поверхностный гликопротеин, названный «шипом», чтобы соединиться с ангиотензинпревращающим ферментом 2 (АПФ2) и войти в клетку [8]. АПФ2 как элемент ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) был идентифицирован в начале XXI века [9]. Его давно и хорошо изученный гомолог — ангиотензинпревращающий фермент — является положительным регулятором активности РААС, обеспечивая превращение ангиотензина I (АнгI) в ангиотензин II (АнгII) путем удаления дипептида из С-терминального конца декапептида АнгI. АнгII — профиброгенный, вазоконстрикторный, провоспалительный пептид, который связывает и активирует рецептор ангиотензина 1-го типа (AT1R). АПФ2 проявил себя как отрицательный регулятор активности РААС, так как, расщепляя остаток АнгII в другом месте, производит ангиотензин (1–7), гептапептид, обладающий мощным сосудорасширяющим, противовоспалительным и антиоксидантным эффектом. Он также может расщеплять АнгI, производя ангиотензин (1–9), обладающий аналогичными свойствами [10].

В эксперименте генетическое или фармакологическое моделирование низкой экспрессии АПФ2 сопровождалось развитием нарушения толерантности к глюкозе и уменьшением первой фазы секреции инсулина [11]. Уменьшение экспрессии АПФ2 отмечалось в животных моделях СД и в биоптатах почек пациентов с СД и было ассоциировано с усилением альбуминурии и наличием морфологических признаков диабетической нефропатии в биоптатах [12]. Полагают, что недостаточность АПФ2 играет важную роль как в развитии СД, так и в прогрессии его почечных и сердечных осложнений [13].

Еще одной важной поверхностной структурой вируса являются белки рgM и Е, критичные для формирования окончательной конфигурации вириона [8]. Эти гликопротеины могут быть точкой приложения некоторых вариантов терапии, которых мы коснемся позже.

АПФ2 и изменение его экспрессии играют важную роль в механизмах взаимодействия СД и COVID-19. Крайне важным является тот факт, что вирус, связываясь с АПФ2, вызывает его down-регуляцию, что может давать следующее объяснение тяжелому поражению легких при СД и сердечно-сосудистых заболеваниях — эти пациенты исходно имеют низкую экспрессию АПФ2 вследствие СД 2-го типа и дальнейшее ее уменьшение под воздействием вируса приводит к тяжелому дефициту Анг1–7 и 1–9 и выраженному доминированию эффектов АнгII в легочной ткани, что и детерминирует тяжелое поражение легких [14].

Легкое оказывается наиболее уязвимым органом-мишенью, во-первых, вследствие того, что обширная площадь поверхности легких делает их очень восприимчивыми к вдыхаемым вирусам. Кроме того, в работе Y. Zhao и соавторов (2020) было продемонстрировано, что 83 % клеток, экспрессирующих АПФ2, были альвеолярными эпителиальными клетками типа II, и эти клетки предположительно могут служить резервуаром для вирусной инвазии [15]. Высокая экспрессия рецептора АПФ2, кроме легких, также была обнаружена во многих внелегочных тканях, включая уже упомянутые выше поджелудочную железу и почки, а также сердце, эндотелий и кишечник [16].

Было показано, что острая гипергликемия усиливает экспрессию АПФ2 в клетках, что может способствовать проникновению вирусных клеток. Однако хроническая гипергликемия, как уже отмечено, снижает экспрессию АПФ2, делая клетки уязвимыми к воспалительному и повреждающему действию вируса. Взаимодействие между COVID-19 и СД может иметь двунаправленный характер. Как было отмечено выше, SARS-CoV-2 проникает в клетки человека через АПФ2 [17]. АПФ2 широко экспрессируется в печени и поджелудочной железе, а его дефицит играет роль в развитии инсулинорезистентности и нарушении секреции инсулина. После эндцитоза вирусного комплекса экспрессия АПФ2 снижается [18], что приводит к двум типам последствий. Во-первых, попадание SARS-CoV-2 в островковые клетки поджелудочной железы может непосредственно усугубить повреждение бета-клеток [19]. Во-вторых, подавление АПФ2 после проникновения вируса может привести к продукции ангиотензина II без противодействия, что ухудшает секрецию инсулина [20].

Эти данные предполагают, что инфекция может вызвать развитие СД или, как минимум, тяжелой стресс-гипергликемии [19, 21]. Факт, что инфекция COVID-19 вызывает гипергликемию у людей без ранее существовавшего СД, уже зарегистрирован

некоторыми исследователями. Было показано, что гипергликемия сохраняется в течение 3 лет после выздоровления от ОРВИ, что указывает на преходящее повреждение бета-клеток [19]. Сегодня мы еще не можем говорить о последствиях воздействия SARS-CoV-2, но в ближайшем будущем долгосрочные последствия этой инфекции безусловно будут оценены.

Между тем выраженное ингибирование АПФ2 является не единственной причиной более тяжелого течения заболевания COVID-19 у больных СД. Существует несколько дополнительных механизмов, объясняющих увеличение частоты и тяжести инфекции COVID-19 у людей с СД.

У людей со всеми формами СД уже имеется нарушение как гуморального, так и клеточного иммунитета (первичное нарушение иммунитета), которое способствует повышенному риску инфицирования и более тяжелому течению инфекции. Плохой гликемический контроль нарушает иммунный ответ на вирусную инфекцию в легких (вторичное нарушение иммунитета) [22].

Для пациентов с СД 2-го типа характерно наличие ожирения, которое вносит свой вклад в риск развития тяжелых форм COVID-19. Пациенты с ожирением имеют хронически более высокие концентрации лептина (провоспалительный адипокин) и более низкие концентрации адипонектина (противовоспалительный адипокин). Эта неблагоприятная гормональная среда также приводит к нарушению регуляции иммунного ответа [23]. Пациенты с ожирением и СД имеют более высокую концентрацию ряда провоспалительных цитокинов, таких как фактор некроза опухоли альфа (ФНО альфа), моноцитарный хемотаксический фактор 1 (MCP-1) и интерлейкин 6 (ИЛ-6), в основном вырабатываемых висцеральной и подкожной жировой тканью [22]. Было показано, что ожирение ослабляет адаптивные иммунные реакции на вирус гриппа, и нарушение регуляции провоспалительного ответа способствовало тяжелым поражениям легких, наблюдаемым у пострадавших во время пандемии гриппа [24]. Вероятно, в случае COVID-19 это тоже имеет место. Наличие ожирения у пациента с СД 2-го типа может увеличить риск тромбоэмболических осложнений. Развитие диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови и высокая частота венозных тромбоэмболий сопровождают тяжелые формы COVID-19 с более высокой частотой у пациентов с индексом массы тела (ИМТ) $> 35 \text{ кг/м}^2$. Ожирение также затрагивает функцию легких, уменьшая объем форсированного выдоха и жизненную емкость легких. Вместе эти кардиометаболические, тромбоциркуляторные и кардиореспираторные последствия ожирения при СД 2-го типа приводят к ослаблению

метаболического ответа и увеличению тяжести течения COVID-19. Во французском исследовании риск искусственной вентиляции легких у пациентов с инфекцией COVID-19, поступивших на интенсивное лечение, был более чем в семь раз выше у людей с ИМТ $> 35 \text{ кг/м}^2$ по сравнению с пациентами с ИМТ $< 25 \text{ кг/м}^2$ [5].

Еще один механизм, который может играть существенную роль в развитии тяжелых форм коронавирусной инфекции при СД 2-го типа с ожирением, ассоциирован с изменением активности фермента дипептидилпептидазы-4 (ДПП-4). ДПП-4 представляет собой трансмембранный гликопротеин II типа, который экспрессируется во многих тканях, включая иммунциты. ДПП-4 участвует в деградации множества гормонов и пептидов, ее функции многообразны и изучены не в полном объеме [25]. Тем не менее на данный момент установлено, что ДПП-4 играет важную роль в метаболизме глюкозы и инсулина, обеспечивая быстрое расщепление инкретинов — глюкагоноподобного пептида 1 и глюкозозависимого инсулиноотропного пептида, модулирующих секрецию инсулина в ответ на прием пищи. При висцеральном ожирении, неизменно сопутствующем СД 2-го типа, экспрессия ДПП-4 повышена в висцеральной жировой ткани и прямо коррелирует с воспалением и инсулинорезистентностью [26]. Повышение активности ДПП-4 приводит к уменьшению секреции инсулина и нарушению метаболизма жировой ткани. ДПП-4 также играет важную роль в регулировании иммунного ответа, активируя Т-клетки и увеличивая активность воспаления при СД 2-го типа с помощью как каталитических, так и некаталитических механизмов [27].

Между тем ДПП-4 была идентифицирована как функциональный рецептор для спайк-протеина hCoV-EMC коронавируса. При связывании с ДПП-4 hCoV-EMC также вмешивается в регуляцию иммунного ответа. В исследованиях *in vitro* продемонстрировано, что антитела, направленные к ДПП-4, ингибируют инфицирование hCoV-EMC бронхиальных эпителиальных клеток и Huh-7 клеток [28, 29]. Однако разные коронавирусы могут использовать разные структуры для проникновения в клетку. Коронавирусы можно условно поделить на SARS-коронавирусы, к которым относится и вирус SARS-CoV-2, вызвавший текущую пандемию COVID-19, и MERS-коронавирусы. При этом SARS-коронавирусы используют для проникновения в клетку АПФ2, а MERS-коронавирусы используют для этой цели ДПП-4. В связи с этим при инфицировании MERS-коронавирусом ингибирование ДПП-4 однозначно уменьшает проникновение вирусов в клетки, но в отношении SARS-коронавирусов

это не доказано [30]. Между тем есть существенные основания предполагать наличие позитивных эффектов ингибирования ДПП-4 и при SARS-CoV-2. Это явилось основанием для старта клинических исследований, поставивших целью оценить влияние ингибиторов ДПП-4, в частности линаглиптина, на течение коронавирусной инфекции, вызванной SARS-CoV-2 [31].

Особое внимание следует уделять больным СД 1-го типа с уровнем гликированного гемоглобина выше целевых значений из-за высокого риска метаболической декомпенсации. Диабетический кетоацидоз (ДКА) возникает в результате дефицита инсулина и усиления контррегуляторных реакций, которые способствуют выработке кетонов. Фактически, любая тяжело протекающая инфекция увеличивает риск развития острых осложнений СД с высокой частотой. Инфекция является причинным фактором у 30–60 % пациентов с гипергликемическим гиперосмолярным состоянием и у 15–58 % пациентов с ДКА [32].

Взаимодействия между SARS-CoV-2 и РААС могут обеспечить еще один механизм в патофизиологии ДКА. Описанная выше down-регуляция АПФ2 под воздействием как SARS-CoV-2, так и гипергликемии может способствовать острому ухудшению функции бета-клеток поджелудочной железы и усугублять течение ДКА.

Кроме того, отношения между SARS-CoV-2 и РААС могут усложнить управление ДКА. Чрезмерное введение жидкости может усилить острый респираторный дистресс-синдром, так как ангиотензин II увеличивает проницаемость легочных сосудов и ухудшает повреждение паренхимы легких [33]. Также ангиотензин II стимулирует секрецию альдостерона, усиливая риск гипокалиемии, что может потребовать дополнительного введения калия для продолжения внутривенного введения инсулина для подавления кетогенеза.

Учитывая высокий риск развития тяжелых форм и смерти при СД, важно уделять большое внимание профилактике заболевания COVID-19 у пациентов с СД. С этой целью рекомендуется избегать плановых визитов в лечебные учреждения, консультации специалистов, в частности эндокринолога, при наличии технической возможности должны быть заменены на телемедицинские консультации, телемониторинг или на консультации по телефону и Скайпу [34]. Пациенты должны пристальное внимание уделять поддержанию эугликемии, достаточной гидратации, контролю массы тела. Полезен прием витаминов С (стандартные дозы при ОРВИ) и D. Учитывая, что дефицит витамина D также ухудшает иммунный ответ, а режим самоизо-

ляции усугубляет данный дефицит, рекомендуется прием высоких доз витамина D (прием витамина D в дозе 10 000 МЕ в день в течение нескольких недель с последующим переходом на прием 5000 МЕ в сутки довольно быстро повышает уровень 25(ОН)D крови до целевого и, возможно, способствует профилактике COVID-19) [35]. Пожилым пациентам также полезно принимать препараты цинка (рекомендуется сульфат цинка в дозе 20–45 мг/сут), так как дефицит цинка очень распространен у пожилых людей и ассоциирован с более тяжелым течением и высокой летальностью вирусных пневмоний [36].

Тактика ведения пациентов с СД и COVID-19 определяется тем, в какой форме протекает заболевание. Обычно у 80 % людей инфекция протекает в легкой форме, которая не требует госпитализации пациента, и больные получают лечение дома в режиме самоизоляции. Как отмечено выше, у пациентов с СД чаще встречаются тяжелые формы. В случае легкого течения пациенту следует увеличить частоту контроля гликемии до ежедневного каждые 4–6 часов, пациентам с высоким риском развития кетоацидоза (СД 1-го типа, СД 2-го типа с абсолютной инсулинопенией (с уровнем С-пептида < 0,25 нмоль/л) или ее высоким риском (длительно получающие высокие дозы инсулина)) при повышении уровня гликемии выше 13 ммоль/л следует проводить контроль кетонурии или кетонемии. Необходимо обеспечить достаточную гидратацию — потребление не менее 2,5–3 л воды в день (при отсутствии противопоказаний), проводить паровые ингаляции, прием парацетамола при гипертермии. Так как целевой уровень гликемии для больных COVID-19 не установлен, следует использовать стандартные целевые уровни гликемии для пациентов СД с учетом возраста и коморбидной патологии [47]. Для пациентов с легким течением COVID-19 рекомендуется строгая цель контроля гликемии (глюкоза плазмы натощак 4,4–6,1 ммоль/л, 2-часовая постпрандиальная глюкоза плазмы 6,1–7,8 ммоль/л). Следует избегать не только гипергликемии, но и избыточного снижения уровня глюкозы, особенно < 3,9 ммоль/л, из-за риска гипогликемии [37]. Пациенты с СД 1-го типа, получающие терапию с использованием систем непрерывного введения инсулина и непрерывного мониторинга гликемии, должны быть проинформированы о том, что некоторые постоянные датчики контроля глюкозы (Dexcom G5, Medtronic Enlite и Guardian) подвергаются воздействию ацетаминофена (парацетамола) и в период его приема они должны использовать только тест-полоски [38].

Если контроль гликемии в целевом диапазоне, следует продолжить прием антидиабетических пре-

паратов в прежнем объеме, при развитии гипергликемии — обсудить вопрос об усилении терапии с лечащим врачом. Выбор препаратов для усиления терапии достаточно сложен у пациента с СД 2-го типа и COVID-19. Следует избегать использования препаратов, которые могут вызвать дегидратацию (глифлозины) или гипогликемию (глибенкламид, другие препараты сульфонилмочевины). Терапия глифлозинами ассоциирована с повышением риска развития эугликемического ДКА [39]. Этот риск значительно возрастает при ургентных состояниях, поэтому FDA рекомендует прерывать терапию глифлозинами при тяжелом течении инфекции. Также необходим очень взвешенный подход к решению вопроса об отмене метформина у пациентов с СД 2-го типа и COVID-19. С одной стороны, риск развития лактатацидоза у пациентов, получающих метформин, очень низкий и составляет 4,3 случая на 100 тысяч пациентов в год [40]. Эти случаи приходится в основном на пациентов, злоупотребляющих алкоголем, с тяжелым нарушением функции печени или почек. Поэтому у пациентов с легким течением коронавирусной инфекции отмена метформина с большей вероятностью приведет к развитию выраженной гипергликемии и повышению риска утяжеления течения заболевания, чем к развитию лактатацидоза. Между тем при развитии тяжелых форм коронавирусной инфекции с выраженной дыхательной недостаточностью риск развития лактатацидоза становится существенным, и таких пациентов следует вести на инсулинотерапии. Терапия глитазонами ассоциирована с увеличением экспрессии АПФ2 и усилением задержки жидкости [41]. Значение увеличения экспрессии АПФ2 (соотношение польза/риск) сейчас активно дискутируется. Известно, что лечение ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента и блокаторами рецепторов ангиотензина II, которое получают практически все больные СД 1-го и 2-го типов, может увеличить экспрессию АПФ2 и, соответственно, ускорить проникновение вируса в клетки. Однако, поскольку SARS-CoV-2 может снижать экспрессию АПФ2 и увеличивать активность ангиотензина II, использование ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента и блокаторов рецепторов ангиотензина II может защитить от тяжелого повреждения легких после инфекции [42]. Однако описанный для тиазолидиндионов риск развития сердечной недостаточности в совокупности с высокой частотой развития сердечной недостаточности при тяжелых формах COVID-19 делает терапию этой группой препаратов достаточно рискованной. Таким образом, при необходимости усиления терапии наиболее безопасным является

усиление терапии иДПП4 или «мягкими» препаратами сульфонилмочевины (гликлазид, гликвидон). Терапия иДПП-4 с учетом вышеописанной роли ДПП-4 в развитии коронавирусной инфекции требует отдельного обсуждения. Данные метаанализа, в котором оценивалось влияние иДПП-4 на течение респираторных инфекций, продемонстрировали нейтральный эффект [43], а результаты экспериментальных исследований не исключают возможность снижения риска заражения. Кроме того, в последние годы активно обсуждается возможность безопасного использования данной группы препаратов даже у достаточно тяжелых пациентов [44].

Еще одной группой препаратов с вероятно позитивными эффектами на течение COVID-19 являются ингибиторы α -гликозидаз. Эти препараты привлекли к себе внимание еще в период эпидемии лихорадки Денге, вызванной сходным по структуре с SARS-CoV-2 вирусом (DENV-1). Эти вирусы, так же, как и SARS-CoV-2 имеют в структуре оболочки гликопротеины ргМ и Е. α -глюкозидаза 1 — фермент, играющий решающую роль в вирусном созревании за счет инициации формирования олигосахаридов гликопротеинов вирусных оболочек (ргМ и Е). Ингибиторы α -гликозидаз ингибировали активность сходных с SARS-CoV-2 вирусов (DENV-1), вмешиваясь в конфигурацию структурных белков ргМ и Е, которые обеспечивают решающий шаг секреции вириона [45]. Однако эти препараты, продемонстрировав значительное снижение вирусной нагрузки в эксперименте на животных, оказали достаточно слабый эффект у людей. Это может быть обусловлено локальным действием данных препаратов в желудочно-кишечном тракте.

У пациентов со сниженным аппетитом, симптомами со стороны желудочно-кишечного тракта может потребоваться снижение дозировки антидиабетических препаратов или перевод с таблетированных препаратов на инсулин.

Пациентам со среднетяжелым и тяжелым течением показана госпитализация в специализированные стационары, адаптированные для лечения COVID-19. Более подробное описание схем лечения этой категории пациентов можно найти в рекомендациях по ведению больных COVID-19, недавно опубликованных на сайте ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России [46]. При развитии ДКА и/или гиперосмолярного состояния ведение осуществляется в соответствии с общепринятыми стандартами лечения данных состояний [47].

Пациенты, у которых в период течения COVID-19 развилась стресс-гипергликемия, должны получать интенсивное лечение в период госпитализации (поддержание уровня гликемии 6,1–7,8 ммоль/л),

а в дальнейшем, после выписки, они нуждаются в периодическом контроле уровня гликемии, так как имеют высокий риск развития СД.

Обучение пациентов с подробным обсуждением важности продолжения всей назначенной терапии, включая блокаторы РААС, статины, отказ от курения, сохранение целевого контроля гликемии, артериального давления, снижение массы тела является неотъемлемой частью курации пациентов с СД, необходимой для снижения рисков, ассоциированных с COVID-19.

Складывается некое ощущение, что природа решила включиться в борьбу с пандемиями ожирения и СД таким неординарным путем, как развитие COVID-19, поставив наших пациентов перед суровым выбором — либо нормализация массы тела и жесткий контроль гликемии, либо высокая вероятность погибнуть от вирусной инфекции, демонстрируя уязвимость и бессилие таких пациентов перед лицом новой инфекции, которая всегда будет подстерегать человечество.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

Список литературы / References

1. Yang J, Zheng Y, Gou X, Pu K, Chen Z, Guo Q. 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
2. Yang L, Chan KP, Lee RS, Chan WM, Lai HK, Thach TQ et al. Obesity and influenza associated mortality: evidence from an elderly cohort in Hong Kong. *Prev Med.* 2013;56(2):118–123.
3. Morgan OW, Bramley A, Fowlkes A, Freedman DS, Taylor TH, Gargiullo P et al. Morbid obesity as a risk factor for hospitalization and death due to 2009 pandemic influenza A (N1) disease. *PLoS One.* 2010;15;5(3):e9694. doi:10.1371/journal.pone.0009694
4. Petrilli CM, Jones SA, Yang J, Rajagopalan H, O'Donnell LF, Chernyak Y et al. Factors associated with hospitalization and critical illness among 4,103 patients with COVID-19 disease in New York City. *Br Med J.* 2020;369: m1966. doi.org/10.1136/bmj.m1966
5. Simonnet A, Chetboun M, Poissy J, Raverdy V, Noulette J, Duhamel A et al. High prevalence of obesity in severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 (SARS-CoV-2) requiring invasive mechanical ventilation. *Obesity (Silver Spring).* 2020. [Ahead of print, published online 9 April 2020]. doi:10.1002/oby.22831
6. Lighter J, Phillips M, Hochman S, Sterling S, Johnson D, Francois F et al. Obesity in patients younger than 60 years is a risk factor for Covid-19 hospital admission. *Clin Infect Dis.* 2020. [Ahead of print, published online 9 April 2020]. doi:10.1093/cid/ciaa415
7. Xue T, Li Q, Zhang Q, Lin W, Wen J, Li L et al. Blood glucose levels in elderly subjects with type 2 diabetes during COVID-19 outbreak: a retrospective study in a single center. *medRxiv.* 2020. [Published online 2 April 2020]. doi:10.1101/2020.03.31.20048579
8. Zhang H, Penninger JM, Li Y, Zhong N, Slutsky AS. Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) as a SARS-CoV-2 receptor: molecular mechanisms and potential therapeutic target. *Intensive Care Med.* 2020;46(4):586–590. doi:10.1007/s00134-020-05985-9
9. Turner AJ, Hooper NM. The angiotensin-converting enzyme gene family: genomics and pharmacology. *Trends Pharmacol Sci.* 2002;23(4):177–183.
10. Batlle D, Soler MJ, And Ye M. ACE2 and Diabetes: ACE of ACEs? *Diabetes.* 2010;59(12):2994–2996. doi:10.2337/db10-1205
11. Tikellis C, Wookey PJ, Candido R, Andrikopoulos S, Thomas MC, Cooper ME. Improved islet morphology after blockade of the renin-angiotensin system in the ZDF rat. *Diabetes.* 2004;53(4):989–997.
12. Ye M, Wysocki J, William J, Soler MJ, Cokic I, Batlle D. Glomerular localization and expression of angiotensin-converting enzyme 2 and angiotensin-converting enzyme: implications for albuminuria in diabetes. *J Am Soc Nephrol.* 2006;17(11):3067–3075.
13. Reich HN, Oudit GY, Penninger JM, Scholey JW, Herzenberg AM. Decreased glomerular and tubular expression of ACE2 in patients with type 2 diabetes and kidney disease. *Kidney Int.* 2008;74(12):1610–1616.
14. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, Krüger N, Herrler T, Erichsen S et al. SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. *Cell.* 2020;181(2):271–280. doi:10.1016/j.cell.2020.02.052
15. Zhao Y, Zhao Z, Wang Y, Zhou Y, Ma Y, Zuo W. Single-cell RNA expression profiling of ACE2, the putative receptor of Wuhan COVID-19. 2020. [Ahead of print, published online 9 April 2020]. doi.org/10.1101/2020.01.26.919985
16. Wan Y, Shang J, Graham R, Baric RS, Li F. Receptor recognition by novel coronavirus from Wuhan: An analysis based on decade-long structural studies of SARS. *J Virology.* 2020;94(7):127–120. doi:10.1128/JVI.00127-20
17. Bornstein SR, Dalan R, Hopkins D, Mingrone G, Boehm BO. Endocrine and metabolic link to coronavirus infection. *Nat Rev Endocrinol.* 2020;16(6):297–298. doi.org/10.1038/s41574-020-0353-9
18. Vaduganathan M, Vardeny O, Michel T, McMurray JJV, Pfeffer MA, Solomon SD. Renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors in patients with Covid-19. *N Engl J Med.* 2020;382(17):1653–1659. doi.org/10.1056/NEJMs2005760
19. Yang JK, Lin SS, Ji XJ, Guo LM. Binding of SARS coronavirus to its receptor damages islets and causes acute diabetes. *Acta Diabetol.* 2010;47(3):193–199. doi.org/10.1007/s00592-009-0109-4
20. Carlsson PO, Berne C, Jansson L. Angiotensin II and the endocrine pancreas: effects on islet blood flow and insulin secretion in rats. *Diabetologia.* 1998;41(2):127–133.
21. Roca-Ho H, Riera M, Palau V, Pascual J, Soler MJ. Characterization of ACE and ACE2 expression within different organs of the NOD mouse. *Int J Mol Sci.* 2017;18(3):563. doi:10.3390/ijms18030563
22. Richard C, Wadowski M, Goruk S, Cameron L, Sharma AM, Field CJ. Individuals with obesity and type 2 diabetes have additional immune dysfunction compared with obese individuals who are metabolically healthy. *BMJ Open Diabetes Res Care.* 2017;5(1): e000379. doi:10.1136/bmjdr-2016-000379
23. Ouchi N, Parker JL, Lugus JJ, Walsh K. Adipokines in inflammation and metabolic disease. *Nat Rev Immunol.* 2011;11(2):85–97.
24. Green WD, Beck MA. Obesity impairs the adaptive immune response to influenza virus. *Ann Am Thorac Soc.* 2017;14(Suppl. 5):S406–S409.
25. Ussher JR, Drucker DJ. *Endocrine Reviews.* 2012;33(2):187–215. doi:10.1210/er.2011-1052

26. Sell H, Blüher M, Klötting N, Schlich R, Willems M, Ruppe F et al. Adipose dipeptidyl peptidase-4 and obesity: correlation with insulin resistance and depot-specific release from adipose tissue in vivo and in vitro. *Diabetes Care*. 2013;36(12):4083–4090. doi:10.2337/dc13-0496
27. Iacobellis G. COVID-19 and diabetes: Can DPP4 inhibition play a role? *Diabetes Res Clin Pract*. 2020;26(162):108–125. doi:10.1016/j.diabres.2020.108125
28. Raj VS, Mou H, Smits SL, Dekkers DH, Müller MA, Dijkman R et al. Dipeptidyl peptidase 4 is a functional receptor for the emerging human coronavirus-EMC. *Nature*. 2013;495(7440):251–254. doi:10.1038/nature12005
29. Canton J, Fehr AR, Fernandez-Delgado R, Gutierrez-Alvarez FJ, Sanchez-Aparicio MT, García-Sastre A et al. MERS-CoV 4b protein interferes with the NF- κ B-dependent innate immune response during infection. *PLoS Pathog*. 2018;14(1):e1006838. doi:10.1371/journal.ppat.1006838
30. Letko M, Marzi A, Munster V. Functional assessment of cell entry and receptor usage for SARS-CoV-2 and other lineage B betacoronaviruses. *Nat Microbiol*. 2020;5(4):562–569. doi:10.1038/s41564-020-0688-y
31. [Electronic resource]. URL: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04341935>
32. Guo W, Li M, Dong Y, Zhou H, Zhang Z, Tian C et al. Diabetes is a risk factor for the progression and prognosis of COVID-19. *Diabetes Metab Res Rev*. 2020; e3319. doi:10.1002/dmrr.3319
33. Guo J, Hang Z, Lin L, Lv J. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) and cardiovascular disease: a viewpoint on the potential influence of angiotensin-converting enzyme inhibitors/angiotensin receptor blockers on onset and severity of severe acute respiratory syndrome Coronavirus 2 infection. *J Am Heart Assoc*. 2020;9(7):e016219. doi:10.1161/JAHA.120.016219
34. Ma W-X, Ran X-W. The management of blood glucose should be emphasized in the treatment of COVID-19. *Sichuan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban*. 2020;51(2):146–150. doi:10.12182/20200360606
35. Grant WB, Lahore H, McDonnell SL, Baggerly CA, French CB, Aliano JL et al. Evidence that vitamin D supplementation could reduce risk of influenza and COVID-19 infections and deaths. *Nutrients*. 2020;12(4):988. doi:10.3390/nu12040988
36. Barnett JB, Hamer DH, Meydani SN. Low zinc status: a new risk factor for pneumonia in the elderly? *Nutr Rev*. 2010;68(1):30–37. doi.org/10.1111/j.1753-4887.2009.00253
37. Gupta R, Ghosh A, Singh AK, Misra A. Clinical considerations for patients with diabetes in times of COVID-19 epidemic. *Diabetes Metab Syndr*. 2020;14(3):211–212. doi:10.1016/j.dsx.2020.03.002
38. Ma WX, Ran XW. The Management of Blood Glucose Should be Emphasized in the Treatment of COVID-19. *Sichuan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban*. 2020;51(2):146–150. doi:10.12182/20200360606
39. Amott C, Li Q, Kang A, Neuen BL, Bompont S, Lam CSP et al. SGLT2i for the prevention of cardiovascular events in patients with type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *J Am Heart Assoc*. 2020;9(3): e014198.
40. Strugaru AM, Botnariu G, Agoroaei L, Grigoriu IC, Butnaru E. Metformin induced lactic acidosis-particularities and course. *Rev Med Chir Soc Med Nat Iasi*. 2013;117(4):1035–1042.
41. Fang L, Karakiulakis G, Roth M. Are patients with hypertension and diabetes mellitus at increased risk for COVID-19 infection? *Lancet Respir Med*. 2020;8(4): e21. doi:10.1016/S2213-2600(20)30116-8
42. de Simone G. Position statement of the ESC Council on hypertension on ACE-inhibitors and angiotensin receptor blockers. [Electronic resource]. URL: [https://www.escardio.org/Councils/Council-on-Hypertension-\(CHT\)/News/position-statement-of-the-esc-council-on-hypertension-on-ace-inhibitors-and-angiotensin-receptor-blockers](https://www.escardio.org/Councils/Council-on-Hypertension-(CHT)/News/position-statement-of-the-esc-council-on-hypertension-on-ace-inhibitors-and-angiotensin-receptor-blockers) Date accessed: April 15, 2020.
43. Yang W, Cai X, Han X, Ji L. DPP-4 inhibitors and risk of infections: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetes Metab Res Rev*. 2016;32(4):391–404. doi:10.1002/dmrr.2723
44. Pasquel FJ, Fayfman M, Umpierrez GE. Debate on insulin vs non-insulin use in the hospital setting-is it time to revise the guidelines for the management of inpatient diabetes? *Curr Diab Rep*. 2019;19(9):65. doi:10.1007/s11892-019-1184-8
45. Botta L, Rivara M, Zuliani V, Radi M. Drug repurposing approaches to fight Dengue virus infection and related diseases. *Front Biosci (Landmark Ed)*. 2018;23:997–1019.
46. Гринева Е.Н., Халимов Ю.Ш., Бабенко А.Ю., Каронова Т.Л., Цой У.А., Попова П.В. и др. Рекомендации по ведению больных COVID-19 и эндокринными заболеваниями в период пандемии. [Электронный ресурс]. URL: <http://www.almazovcentre.ru/?p=62944> [Grineva EN, Halimov YuS, Babenko AY, Karonova TL, Tsoi UA, Popova PV et al. Recommendations for the management of patients with COVID-19 and endocrine diseases during a pandemic. [Electronic resource]. URL: <http://www.almazovcentre.ru/?p=62944>. In Russian].
47. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. Под редакцией И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова. 9-й выпуск (дополненный). Сахарный диабет. 2019;22(S1). doi:10.14341/DM221S1 [Algorithms for specialized medical care for patients with diabetes mellitus. Edited by II Dedova, MV Shestakova, AY Mayorova. 9th edition (add.). *Diabetes*. 2019;22(S1). doi:10.14341/DM221S1. In Russian].

Информация об авторах

Бабенко Алина Юрьевна — доктор медицинских наук, главный научный сотрудник, руководитель научно-исследовательской лаборатории диабетологии института эндокринологии ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России; Лаевская Мария Юрьевна — кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории диабетологии института эндокринологии ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России.

Author information

Alina Yu. Babenko, MD, PhD, DSc, Chief Researcher, Head, Research Laboratory of Diabetology, Institute of Endocrinology, Almazov National Medical Research Centre; Maria Yu. Laevskaya, MD, PhD, Senior Researcher, Research Laboratory of Diabetology, Institute of Endocrinology, Almazov National Medical Research Centre.

ISSN 1607-419X

ISSN 2411-8524 (Online)

УДК 616.98-036-07-08:578: 159.9

Пандемия: клинико-психологический аспект

А. Н. Алёхин¹, Е. А. Дубинина^{1,2}

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский государственный педагогический университет имени А. И. Герцена» Министерства просвещения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

² Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии имени В. М. Бехтерева» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

Контактная информация:

Алёхин Анатолий Николаевич,
ФГБОУ ВО РГПУ им. А. И. Герцена
Минпросвещения России,
наб. реки Мойки, д. 48, корп. 11,
Санкт-Петербург, Россия, 191186.
E-mail: termez59@mail.ru

Статья поступила в редакцию
17.05.20 и принята к печати 06.06.20.

Резюме

Недавние исследования свидетельствуют о существенных неблагоприятных последствиях ситуации пандемии COVID-19 для психического здоровья населения. Эти последствия еще предстоит оценить и тщательно изучить, однако уже в настоящее время очевидно, что для их понимания недостаточны массовые опросы с использованием стандартных психологических инструментов. Авторы подчеркивают необходимость учета и качественного анализа всей полноты стрессовых воздействий в ситуации пандемии (виртуальной угрозы и информационного стресса, депривации, социально-экономического стресса) и предполагают дальнейший рост распространенности стресс-ассоциированных психических и соматических заболеваний.

Ключевые слова: коронавирус, пандемия, COVID-19, психическое здоровье, стресс, тревога, депрессия, клиническая психология

Для цитирования: Алёхин А. Н., Дубинина Е. А. Пандемия: клинико-психологический аспект. Артериальная гипертензия. 2020;26(3):312–316. doi:10.18705/1607-419X-2020-26-3-312-316

Pandemic: the view of a clinical psychologist

A. N. Alekhin¹, E. A. Dubinina^{1,2}

¹ Herzen State Pedagogical University of Russia,
St Petersburg, Russia

² National Medical Research Center of Psychiatry
and Neurology n.a. V.M. Bekhterev, St Petersburg,
Russia

Corresponding author:

Anatoliy N. Alekhin,
Herzen State Pedagogical University
of Russia,
48/11, Moika Embankment,
St Petersburg, 191186 Russia.
E-mail: termez59@mail.ru

Received 17 May 2020;
accepted 6 June 2020.

Abstract

Recent studies indicate that COVID-19 pandemic has significant negative consequences for the public mental health. These consequences should be assessed and analyzed in the future, but it is already clear, that mass surveys with the use of standard psychological instruments are not adequate for this purpose. The authors emphasize that all stress factors associated with the pandemic (virtual threat and informational stress, deprivation, socioeconomic stress) should be taken into account and qualitatively studied and expect an increase in the prevalence of stress-related mental disorders and physical diseases.

Key words: coronavirus, pandemic, COVID-19, mental health, stress, anxiety, depression, clinical psychology

For citation: Alekhin AN, Dubinina EA. Pandemic: the view of a clinical psychologist. Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2020;26(3):312–316. doi:10.18705/1607-419X-2020-26-3-312-316

Уже привычным стало утверждение о том, что после глобальной эпидемии коронавируса мир не будет прежним, потребуются годы, а возможно, и десятилетия, для того чтобы оценить и осмыслить ее многообразные последствия, в том числе психологические. Сейчас (по крайней мере, на момент написания данного сообщения, то есть в мае 2020 года) любые категоричные суждения и прогнозы относительно обусловленных вирусом перемен в жизни общества неизбежно приобретают оттенок спекуляций. Мы остаемся заложниками пандемии COVID-19, не только потому, что не располагаем эффективными лекарствами и вакциной против этого вируса, но и потому еще, что ныне все пребываем в «вызванной» им кризисной ситуации, охватившей здравоохранение, политику, экономику. И это так или иначе рефлексировается в нашем сознании, самосознании, эмоциональном состоянии, образе жизни и мыслей. Тотальная «зараженность» вирусом, несомненно, ограничивает возможности беспристрастного научного анализа психологических и психопатологических последствий COVID-19.

Тем не менее такие попытки уже предпринимаются. Свидетельство тому — ряд недавних публикаций, отражающих результаты опросов и психопатологических скринингов на территориях с неблагоприятной эпидемической обстановкой, а также обобщения ранее полученных данных о психических расстройствах, ассоциированных с похожими вирусами [1].

Главный вывод, который можно сделать на основании этих публикаций, состоит в том, что в условиях пандемии происходит существенное ухудшение психического здоровья населения, в наибольшей мере у тех, кто непосредственно затронут проблемой коронавируса, — заболевших, а также медиков, участвующих в борьбе с вирусом. При этом, с одной стороны, вирус способен оказывать непосредственное влияние на деятельность центральной нервной системы и таким образом вызывать соматогенные и органические расстройства эмоций, когнитивной сферы, сознания, а с другой стороны, пандемия создает риск широкого распространения психогенных (нозогенных) расстройств, являющихся следствием невозможности личности эффективно справиться со стрессом.

Так, согласно данным интернет-опроса более 7 тыс. респондентов — жителей Китая на февраль 2020 года, то есть в разгар эпидемии, признаки генерализованного тревожного расстройства обнаруживались у 35,1 %, депрессии — у 20,1 %, расстройств сна — у 18,2 %. Тревожные и депрессивные нарушения были более характерны для молодых респондентов, а риск расстройств сна был выше у медиков [2]. В интернет-опросе, проведенном также в Китае несколько ранее и включившем 1210 респондентов, умеренные и выраженные признаки депрессии были зафиксированы у 16,5 %, тревоги — у 28,8 % [3]. Проведенное в Китае в тот же период скрининговое исследование с помощью опросника SCL-90 показало умеренно и значительно повышенные показатели психического дистресса у 70 % респондентов, отмечалось преобладание симптомов навязчивостей, межличностной сенситивности, фобической тревоги и психотизма (необычного психического опыта) [4].

По результатам скринингового китайского исследования, проведенного в конце января — начале февраля 2020 года и включившего более 1200 сотрудников 34 больниц, симптомы депрессии были характерны для 50,4 %, тревоги — для 44,6 %, инсомнии — для 34 %, дистресса — для 71,5 % медиков [5]. В наибольшей мере эти признаки были выражены у женщин, медсестер, специалистов, работавших непосредственно с больными коронавирусом, а также медиков, работавших в Ухане. По данным опроса, проведенного спустя 1 месяц после вспышки эпидемии в Ухане, у 7 % лиц, проживающих в этом городе и на близлежащих территориях, отмечались симптомы посттравматического стресса [6]. При этом есть основания ожидать нарастания распространенности посттравматических стрессовых расстройств, в особенности среди лиц, перенесших заболевание в тяжелой форме, и у медиков, непосредственно оказывавших помощь заболевшим.

Очевидно, что влияние COVID-19 на психическую деятельность еще предстоит оценить и ретроспективно, и наблюдая отсроченные психические реакции, а также отдаленные последствия для психического здоровья и психического развития. Не вызывает сомнения также то, что в ближайшее время будут инициированы новые масштабные исследования, число публикаций по данной теме будет стремительно возрастать, появятся обзорные и метааналитические работы, будут даны обобщенные оценки уровня стресса, тревоги и депрессии, а также распространенности психических нарушений вследствие коронавирусной инфекции, определены факторы риска и возможные механизмы их развития.

Все это, бесспорно, важно, однако, как представляется, не приблизит нас к пониманию того, что,

собственно, происходило и происходит с человеком в условиях пандемии. А это знание, столь ценное для организации целенаправленной психологической помощи, уже сейчас доступно большинству из нас в личном опыте — в переживании недоумения, тревоги, страха, опустошенности, досады, горя и других сложных состояний, возникающих в столкновении с необычными, угрожающими благополучию обстоятельствами — непривычными условиями существования [7]. Обстоятельства во многом уникальными, принципиально новыми, создающими многомерность психосоциальных стрессовых воздействий вокруг центрального стрессогенного фактора угрозы для жизни. Кратко остановимся на некоторых из них.

1. *Виртуальная угроза и информационный стресс.* Информационное давление, которое оказывается сейчас на людей во всем мире в связи с эпидемией, чрезвычайно сильно, а психотравмирующий характер содержания информационных сообщений заслуживает самостоятельного изучения. Информационное пространство переполнено противоречивыми сведениями о коронавирусе в разнообразных формах: репортажи, статистика, аналитика, прогнозы, комментарии, рекомендации, социальная реклама и так далее. Столь мощное и хаотичное информационное воздействие, безусловно, травматично для психики человека. Несколько лет назад американскими авторами был предложен термин *headline stress disorder* (буквально — стрессовое расстройство в связи с новостными заголовками) для обозначения расстройств психической адаптации под влиянием настойчивой эмоционально заряженной новостной информации (в 2016 году — информации, касающейся выборов президента в США). Вполне вероятно, что тщательный анализ последствий информационного стресса в условиях пандемии позволит наполнить этот термин конкретным психологическим и психопатологическим содержанием [8]. По-видимому, психические реакции при таком воздействии могут варьировать весьма широко — от субклинической тревоги и чувства вторжения в личное пространство до сложных дезадаптивных реакций. Так, уже описаны случаи суицидальных попыток как реакции на предполагаемый пациентом риск заражения коронавирусной инфекцией в отсутствие каких-либо признаков соматического недомогания [9]. Во всех этих случаях нозофобии самостоятельным компонентом выступала навязчивая озабоченность информацией о коронавирусе, представленной в СМИ. Аналогично, в исследовании, включившем более 4 тыс. респондентов — жителей различных китайских провинций, была продемонстрирована взаимосвязь между частотой просмотра

информации о COVID-19 в социальных медиа, с одной стороны, и выраженностью тревожных и тревожно-депрессивных проявлений — с другой [10]. И, несмотря на то, что вопрос ответственности СМИ за рост психических расстройств в условиях пандемии находится за рамками научного психологического анализа, необходимо отметить, что нынешняя ситуация служит дополнительным подтверждением важности систематических исследований значения виртуальных стимулов угрозы в развитии психических расстройств.

2. Депривационный стресс. Строгие карантинные меры, введенные в большинстве стран в связи с пандемией коронавируса, являются беспрецедентными. Требование самоизоляции и иные ограничения, призванные предотвратить распространение инфекции, серьезно деформировали привычный жизненный уклад большинства граждан, затронув потребности разных уровней: от витальных до высших. Не останавливаясь на тех сложностях, которые породили карантинные нормы в жизни большинства людей (эти сложности очевидны), отметим, что сужение пространства физической и социальной активности, иллюзорно компенсируемое доступностью сети Интернет, запускает системные адаптационные изменения в организме человека. Даже элементарная смена режима физической активности и питания вследствие перехода на работу в дистанционном формате способна вносить существенные возмущения в сферу психического состояния. И еще большие эффекты следует ожидать от блокирования многообразных социальных потребностей личности. Не случайно в интернет-пространстве приобрела особую популярность тематика самозанятости в условиях самоизоляции, что можно рассматривать как коллективную попытку выработки адаптационной стратегии. Однако есть основания предполагать, что не всегда данная стратегия оказывается эффективной, и значительную долю пребывающих в самоизоляции составляют лица с признаками расстройств адаптации и состояниями, пограничными между психической нормой и патологией [7].

3. Социально-экономический стресс. Пандемия нанесла мощный удар по мировой экономике, затронув практически все ее отрасли [11]. Социально-экономический стресс, который переживает сегодня большинство граждан, складывается, с одной стороны, из общей озабоченности экономическими последствиями пандемии и ожидания экономического коллапса, а с другой стороны, из реальных финансовых трудностей и потери финансовой, профессиональной стабильности у значительной доли трудоспособного населения.

Безусловно, вышеперечисленными характеристиками не исчерпывается специфика психосоциальной ситуации пандемии. Многомерность стрессовых воздействий, которые соединила в себе пандемия коронавируса 2019–2020 гг., очевидно, еще будет предметом многочисленных научных исследований, но уже сейчас есть основания предполагать, что на смену проблем и практических задач, обусловленных инфекционным процессом, придут проблемы и задачи, обусловленные всплеском распространенности реактивных психических расстройств, а также неинфекционных заболеваний, прежде всего заболеваний сердечно-сосудистой системы, связь которых со стрессом неоднократно подтверждена [12]. Таковы вызовы современности. Готова ли к ним система здравоохранения?

Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

Список литературы / References

1. Troyer EA, Kohn JN, Hong S. Are we facing a crashing wave of neuropsychiatric sequelae of COVID-19? Neuropsychiatric symptoms and potential immunologic mechanisms. *Brain Behav Immun*. 2020; S0889–1591(20)30489-X. [Ahead of print, published online 13 April 2020]. doi:10.1016/j.bbi.2020.04.027
2. Huang Y, Zhao N. Generalized anxiety disorder, depressive symptoms and sleep quality during COVID-19 outbreak in China: a web-based cross-sectional survey. *Psychiatry Res*. 2020;288:112954. [Ahead of print, published online 12 April 2020]. doi:10.1016/j.psychres.2020.112954
3. Wang C, Pan R, Wan X, Tan Y, Xu L, Ho CS, Ho RC. Immediate psychological responses and associated factors during the initial stage of the 2019 coronavirus disease (COVID-19) epidemic among the general population in China. *Int J Environ Res Public Health*. 2020;17(5):1729. doi:10.3390/ijerph17051729
4. Tian F, Li H, Tian S, Yang J, Shao J, Tian C. Psychological symptoms of ordinary Chinese citizens based on SCL-90 during the level I emergency response to COVID-19. *Psychiatry Res*. 2020;288:112992. doi:10.1016/j.psychres.2020.112992
5. Lai J, Ma S, Wang Y, Cai Z, Hu J, Wei N et al. Factors associated with mental health outcomes among health care workers exposed to coronavirus disease 2019. *JAMA Netw Open*. 2020;3(3):e203976. doi:10.1001/jamanetworkopen.2020.3976
6. Liu N, Zhang F, Wei C, Jia Y, Shang Z, Sun L et al. Prevalence and predictors of PTSS during COVID-19 outbreak in China hardest-hit areas: gender differences matter. *Psychiatry Res*. 2020;287:112921. doi:10.1016/j.psychres.2020.112921
7. Кузнецов О. Н., Лебедев В. И. Психология и психопатология одиночества. М.: Медицина, 1972. 336 с. [Kuznetsov ON, Lebedev VI Psychology and psychopathology of loneliness. M.: Meditsina, 1972. 336 p. In Russian].
8. Dong M, Zheng J. Letter to the editor: Headline stress disorder caused by Netnews during the outbreak of COVID-19. *Health Expect*. 2020;23(2):259–260. doi:10.1111/hex.13055
9. Sahoo S, Rani S, Parveen S, Pal Singh A, Mehra A, Chakrabarti S, Grover S, Tandup C. Self-harm and COVID-19 pandemic: an emerging concern — a report of 2 cases from India. *Asian J Psychiatr*. 2020;51:102104. doi:10.1016/j.ajp.2020.102104

10. Gao J, Zheng P, Jia Y, Chen H, Mao Y, Chen S et al. Mental health problems and social media exposure during COVID-19 outbreak. PLoS ONE 2020;15(4): e0231924. doi:10.1371/journal.pone.0231924

11. Nicola M, Alsafi Z, Sohrabi C, Kerwan A, Al-Jabir A, Iosifidis C et al. the socio-economic implications of the coronavirus and COVID-19 pandemic: a review. Int J Surg. 2020;78:185–193. doi:10.1016/j.ijssu.2020.04.018

12. Алёхин А. Н., Трифонова Е. А. Психологические факторы кардиометаболического риска: история и современное состояние проблемы. Артериальная гипертензия. 2012;18(4):278–291. doi:10.18705/1607-419X-2012-18-4-278-291. [Alekhin AN, Trifonova EA. Psychological factors of cardiometabolic risk: History and modern state. Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2012;18(4):278–291. doi:10.18705/1607-419X-2012-18-4-278-291. In Russian].

Информация об авторах

Алёхин Анатолий Николаевич — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой клинической психологии и психологической помощи ФГБОУ ВО РГПУ им. А. И. Герцена Минпросвещения России;

Дубинина Елена Александровна — кандидат психологических наук, доцент, доцент кафедры клинической психологии и психологической помощи ФГБОУ ВО РГПУ им. А. И. Герцена Минпросвещения России, научный сотрудник лаборатории клинической психологии и психодиагностики ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В. М. Бехтерева» Минздрава России.

Author information

Anatoly N. Alekhin, MD, PhD, DSc, Professor, Head, Department of Clinical Psychology and Psychological Assistance, Herzen State Pedagogical University;

Elena A. Dubinina, PhD in Psychology, Associate Professor, Department of Clinical Psychology and Psychological Assistance, Herzen State Pedagogical University, Researcher, Laboratory of Clinical Psychology and Psychodiagnostics, National Medical Research Center of Psychiatry and Neurology n.a. V. M. Bekhterev.

ISSN 1607-419X

ISSN 2411-8524 (Online)

УДК 616.8:159.9 616.98-036-07-08:578

Неврологические и психические расстройства, ассоциированные с COVID-19

Л. Б. Новикова, А. П. Акопян,

К. М. Шарапова, Р. Ф. Латыпова

Федеральное государственное образовательное учреждение высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Уфа, Россия

Контактная информация:

Новикова Лилия Бареевна
ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России,
ул. Ленина, д. 3, Уфа,
Россия, 450008.
Тел.: 8(347)255–10–38.
E-mail: novicova@inbox.ru

Статья поступила в редакцию
28.05.20 и принята к печати 18.06.20.

Резюме

В статье представлен обзор научной литературы, клинических наблюдений, содержащий данные о патогенезе, особенностях неврологических проявлений и психических расстройств, осложнениях со стороны нервной системы при новой коронавирусной инфекции, иллюстрированный клиническими примерами. Неврологические нарушения возникают примерно у 36,4% пациентов с COVID-19. В последнее время описаны тяжелый вирусный геморрагический энцефалит, токсическая энцефалопатия, острые демиелинизирующие поражения периферической нервной системы, острые нарушения мозгового кровообращения, расстройства в поведенческой и эмоциональной сфере. Несмотря на многочисленные публикации о поражении нервной системы, в контексте эпидемии COVID-19 остаются неясными вопросы патогенеза, наличия факторов риска, аргументированной связи неврологических расстройств с коронавирусной инфекцией. Несомненно, необходима систематизация накопленных данных о поражении нервной системы в период эпидемии COVID-19 для их использования в практической работе невролога, дальнейшей разработки оптимальной стратегии лечения и осуществления эффективных профилактических мероприятий.

Ключевые слова: COVID-19, инсульт, энцефалопатия, энцефалит, синдром Гийена–Барре, синдром Миллера–Фишера

Для цитирования: Новикова Л. Б., Акопян А. П., Шарапова К. М., Латыпова Р. Ф. Неврологические и психические расстройства, ассоциированные с COVID-19. Артериальная гипертензия. 2020;26(3):317–326. doi:10.18705/1607-419X-2020-26-3-317-326

Neurological and mental disorders associated with COVID-19

**L. B. Novikova, A. P. Akopian,
K. M. Sharapova, R. F. Latypova**
Bashkir State Medical University, Ufa, Russia

Corresponding author:
Liliia B. Novikova,
Department of Neurology, Institute for
Continuing Professional Education,
Bashkir State Medical University,
3 Lenin street, Ufa, 450008, Russia.
Phone: 8(347)255–10–38
E-mail: novikova@inbox.ru.

*Received 28 May 2020;
accepted 18 June 2020.*

Abstract

The article presents a narrative review, clinical observations. Special attention is given to the pathogenesis, features of neurological manifestations and mental disorders, neurological complications in coronavirus infection, illustrated by clinical cases. Neurological disorders occur in approximately 36,4% patients with COVID-19. Currently, severe viral hemorrhagic encephalitis, toxic encephalopathy, acute demyelinating lesions of the peripheral nervous system, stroke, behavioral and emotional disorders have been described. Despite numerous publications on the neurological pathology in COVID-19, pathogenesis, risk factors, and relation between neurological disorders and coronavirus infection remain unclear. There is a need for systematization of the accumulated data on the damage to the nervous system during the COVID-19 epidemic for clinical routine use, further development of the optimal treatment strategy and implementation of effective preventive measures.

Key words: COVID-19, stroke, encephalopathy, encephalitis, Guillain–Barre syndrome, Miller–Fisher syndrome

For citation: Novikova LB, Akopian AP, Sharapova KM, Latypova RF. Neurological and mental disorders associated with COVID-19. Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2020;26(3):317–326. doi:10.18705/1607-419X-2020-26-3-317-326

Введение

В декабре 2019 года эпидемия коронавирусной инфекции 2019 года возникла в Ухане (Китай). Всемирная организация здравоохранения в феврале 2020 года присвоила официальное название инфекции, вызванной новым коронавирусом SARS-CoV-2, — “Coronavirus disease 2019” или COVID-19. Коронавирусы (Coronaviridae) — это большое семейство РНК-вирусов, способных инфицировать человека и некоторых животных, впервые были выделены в 1975 году. Представителями этого семейства являются коронавирусы MERS-CoV, SARS-CoV. Последний (SARS-CoV) появился в 2002 году как возбудитель атипичной пневмонии. У людей коронавирусы могут вызывать целый ряд

заболеваний, от легких форм острой респираторной инфекции до тяжелого острого респираторного синдрома (ТОРС). Вирус способен мутировать, и все его формы могут быть потенциально опасными для человека. Природным резервуаром SARS-CoV служат летучие мыши, промежуточными хозяевами — верблюды и гималайские циветты. Подтверждением инфицирования COVID-19 является положительный результат лабораторного исследования на наличие РНК SARS-CoV-2 методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) вне зависимости от клинических проявлений. У 97,5% людей инкубационный период составляет 11,5 дней, колеблется от 2 до 14 суток, в среднем 5–7 суток. Для COVID-19 характерно наличие клинических симптомов острой респи-

раторной вирусной инфекции: повышение температуры тела ($> 90\%$); кашель (сухой или с небольшим количеством мокроты) в 80% случаев; одышка (55%); утомляемость (44%); ощущение заложенности в грудной клетке ($> 20\%$), боль в горле, ринит. Также могут отмечаться снижение обоняния и вкуса, признаки конъюнктивита [1].

В основном клиническая картина характеризуется триадой симптомов: лихорадка, кашель, одышка. Помимо системных и респираторных симптомов, вирус вызывает неврологические расстройства, так как обладает нейротропностью. Неврологические нарушения возникают примерно у $36,4\%$ пациентов с COVID-19 [2]. В последнее время описаны тяжелый вирусный геморрагический энцефалит, токсическая энцефалопатия, острые демиелинизирующие поражения, острые нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) и другие осложнения.

Патогенез повреждения нервной системы CoV-инфекцией

Обсуждается прямое действие коронавируса на нервную систему, вероятность его проникновения через обонятельный и тройничный нервы и гематогенным путем через эндотелиальные клетки гематоэнцефалического барьера (ГЭБ) [3]. Иммунопатогенез нарушений со стороны нервной системы в острой стадии заболевания может быть обусловлен чрезмерным иммунным ответом — «цитокиновым штормом», повышением проницаемости ГЭБ. Непрямое действие вируса (осложнения заболевания) по типу энцефалопатии, миопатии, нейропатии критических состояний могут быть обусловлены гипоксией, респираторным и метаболическим ацидозом, дисрегуляцией гомеостаза вследствие органной недостаточности, а также аутоиммунными воспалительными и демиелинизирующими процессами [2]. Ангиотензинпревращающий фермент 2 (АПФ2) — сердечно-мозговой сосудистый фактор защиты различных органов, нервной системы и скелетных мышц — также является мишенью для различных видов коронавирусов (CoV), в том числе SARS-CoV-2. Связываясь с рецепторами АПФ2, вирусы могут вызывать повышение артериального давления — основной фактор риска ОНМК. Через сосудистую систему (эндотелий капилляров) вирус может повредить ГЭБ [4]. Предполагается, что кроме поражения центральной нервной системы (ЦНС) через рецепторы АПФ2 коронавирус может индуцировать прямое повреждение нейронов в кардиореспираторных центрах ствола мозга. Рассматривается генетическая предрасположенность к повышенному риску неврологических осложнений, связанных с SARS-CoV-2, частично обусловленная

полиморфизмом АПФ2, однако роль АПФ2 в патогенезе COVID-19 требует дальнейшего изучения [2, 5–8]. Основываясь на имеющихся в настоящее время данных и принимая во внимание доказательства снижения смертности при сердечно-сосудистых заболеваниях, следует продолжить терапию ингибиторами АПФ и антагонистами рецепторов ангиотензина II в соответствии с действующими рекомендациями, независимо от SARS-CoV-2 [6]. Исследование иммунопатогенеза COVID-19 показало, что повышенное поглощение коронавируса макрофагами может привести к активации макрофагов, секреции цитокинов и других хемокинов, так как коронавирус-специфические Т-клетки и антитела активируют макрофаги, что приводит к их миграции в ЦНС и, в конечном счете, к демиелинизации.

Постинфекционные неврологические осложнения могут быть связаны с персистенцией коронавируса в ЦНС, следующей за стадией острого инфицирования, с последующим искажением иммунных реакций организма, формированием аутоиммунного воспаления и демиелинизации у восприимчивых людей. Предполагаемые патогенные механизмы включают молекулярное сходство между SARS-CoV-2 и основным белком миелина, а также прямое повреждение лейкоцитов и других иммунных клеток. Известно описание после перенесенной острой COVID-19 постинфекционного энцефалита, синдрома Гийена–Барре [2]. Вторичные (непрямые неврологические осложнения), связанные с COVID-19, являются следствием дисрегуляции гомеостаза в результате сепсиса, септического шока, легочной, почечной и печеночной недостаточности, сердечно-сосудистых нарушений. Описано наличие неврологической общемозговой симптоматики в период манифестации инфекции COVID-19 у $36,4\%$ больных в виде спутанности сознания, головной боли ($13,1\%$), тошноты, рвоты, судорог, головокружения ($16,8\%$), нарушение обоняния ($5,1\%$), вкуса ($5,6\%$), эпилептических приступов (20%), «скелетно-мышечных синдромов» ($10,7\%$), изменений психического статуса (15%), а также в виде атаксии и острого цереброваскулярного синдрома. Неврологические симптомы чаще встречались среди пациентов со средне-тяжелой и тяжелой формами заболевания — $75,7\%$ больных, имеющих коморбидную патологию (артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца, сахарный диабет). Статистически значимая связь между сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) и смертностью среди больных COVID-19 показана в работе китайских исследователей из Уханя [9]. Пациенты с ССЗ значительно тяжелее переносили COVID-19. Предполагается, что кардиотоксичность

связана с провоспалительной стимуляцией («цитокиновый шторм»), гиперкоагуляцией или прямым поражением миокарда, с развитием инфаркта миокарда, сердечной недостаточности и аритмии, которые, в свою очередь, являются важными факторами риска развития инсульта [2, 10].

По наблюдениям специалистов, к высокоспецифичным неврологическим симптомам при COVID-19 в острой фазе инфекции относятся: нарушение обоняния, нарушение вкуса, инсульт (ишемический или геморрагический), церебральный венозный тромбоз [9]. Развитие COVID-19 ассоциировано как с артериальными, так и с венозными тромбозами вследствие коагулопатии из-за чрезмерного воспалительного ответа, активации тромбоцитов, эндотелиальной дисфункции и стаза крови. Увеличение уровня D-димеров — маркеров гиперкоагуляции, фибриногена приводят к нарушениям в системе гемокоагуляции, которые коррелируют с параллельным увеличением маркеров воспаления и ассоциированы с худшими исходами. У 30–50 % пациентов находили тромбоцитопению [11–14]. Предшествовавшие наблюдения 2013–2014 годов установили, что клинические проявления атипичной пневмонии способствовали повышению риска сердечно-сосудистых заболеваний. Это дает основания предполагать, что в условиях новой острой респираторной инфекции могут наблюдаться аналогичные осложнения [4].

ОНМК, ассоциированное с COVID-19

У пациентов с ОНМК на фоне подтвержденно-го случая коронавирусной инфекции клинические проявления могут усугубляться наличием гипоксии, гипотермии, кардиомиопатии с нарушением ритма, коагулопатии с преобладанием гиперкоагуляции, что в свою очередь усиливает гипоперфузию мозга, являясь дополнительными факторами риска развития церебральных эмболий и тромбообразования. В условиях эпидемии COVID-19 пациенты, госпитализированные в стационар с ОНМК, должны рассматриваться как возможно инфицированные, особенно пациенты с речевыми нарушениями [15]. А. Avula с соавторами (2020) описали 4 случая ишемического инсульта у пациентов от 73 до 88 лет, инфицированных SARS-CoV-2 [16]. У всех пациентов выявлены факторы риска (артериальная гипертензия, сахарный диабет, гиперлипидемия, стенозы сонных артерий, хроническая почечная недостаточность). Проводились компьютерная томография (КТ), КТ-ангиография, магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга. У всех пациентов были стенозы средней мозговой артерии. В одном случае стеноз сочетался с окклюзией ипсилатеральной

внутренней сонной артерии. Реперфузионная терапия не была проведена ввиду тяжести состояния пациентов, наличия противопоказаний (обширная зона инфаркта у одного больного) и регресса неврологического дефицита у другого больного. Изменения в легких были у 3 пациентов, у двоих — по типу «матового стекла». По лабораторным данным D-димеры, ферритин, С-реактивный белок (СРБ) были повышены у 3 из 4 пациентов, а у 1 пациента также был высокий уровень интерлейкина 6 [16]. Говоря о работе Thomas J. Oxley с соавторами (2020), в которой описывается 5 случаев инсульта с поражением крупных сосудов у пациентов моложе 50 лет, необходимо подчеркнуть, что ОНМК развились у пациентов с нетяжелыми формами COVID-19-инфекции [17]. По совокупности клинико-лабораторных и нейровизуализационных данных все пациенты перенесли атеротромботический подтип инсульта. При поступлении у 3 пациентов не было факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний, у одного был выявлен сахарный диабет. У двоих пациентов в анамнезе были факторы риска (артериальная гипертензия, сахарный диабет, гиперлипидемия, малый инсульт в анамнезе). У всех пациентов был получен положительный тест на SARS-CoV-2, но общеинфекционные симптомы были только у троих пациентов (кашель, озноб, головная боль, лихорадка). Реперфузионная терапия (эндоваскулярная тромбоэмболизмом) была проведена четырем пациентам, одному из них в сочетании с тромболитической терапией. Ретроспективное исследование в Ухане (Китай) показало, что заболеваемость инсультом среди госпитализированных пациентов с COVID-19 составляла приблизительно 5 %, из них самому молодому пациенту было 55 лет [17–19].

Таким образом, при COVID-19:

1. Может наблюдаться прямое поражение нервной системы в виде развития энцефалита, однако доказательств нейротропности SARS-CoV-2 вируса в настоящее время нет.

2. Повреждение ЦНС может быть связано с чрезмерным иммунным ответом — «цитокиновым штормом». Цитокины могут проходить через ГЭБ, что ассоциировано с острой некротизирующей энцефалопатией.

3. Возможно изменение иммунного ответа с развитием демиелинизации в центральной и периферической нервной системе (синдром Гийена–Барре, Миллера–Фишера).

4. Отмечается не прямое действие вируса с развитием энцефалопатии, миопатии, нейропатии критических состояний (у тяжелых больных).

Соответственно, неврологические нарушения можно разделить на 3 вида:

1) проявления со стороны центральной нервной системы (головокружение, головная боль, нарушение сознания, ОНМК, атаксия, судороги);

2) проявления со стороны периферической нервной системы (нарушение вкуса, обоняния, зрения, невралгии);

3) повреждения скелетно-мышечной системы [9, 20].

Поражение центральной и периферической нервной системы при COVID-19

Ling Mao с соавторами (2020) первые проанализировали неврологические проявления у госпитализированных пациентов с COVID-19 в Ухане (Китай) [9]. В этом исследовании у 78 (36,4 %) из 214 пациентов с COVID-19 отмечены неврологические проявления с поражением центральной и периферической нервной системы и скелетных мышц. В большинстве случаев эти неврологические симптомы наблюдались в начале заболевания до развития типичных симптомов COVID-19. У пациентов с тяжелой инфекцией COVID-19 чаще регистрировались общемозговые симптомы и признаки поражения нервной системы, такие как инсульт, энцефалит. У них чаще отмечались лимфоцитопения, лейкоцитоз с нейтрофилией, повышенный уровень СРБ, D-димеров, признаки поражения печени и почек (повышенный уровень лактатдегидрогеназы, аланин- и аспартатаминотрансфераз, креатинина, остаточного азота, мочевины), по сравнению с пациентами с более легким течением инфекции [9]. Neo Rouiadji с соавторами (2020) описали случай острой геморрагической некротизирующей энцефалопатии с наличием симметричных мультифокальных поражений, преимущественно в области таламуса и других очагов в стволе мозга, белом веществе больших полушарий, мозжечке [21]. Острая геморрагическая некротизирующая энцефалопатия является редким осложнением гриппа и других вирусных инфекций и связана с «цитокиновым штормом», который приводит к разрушению ГЭБ. Подобные осложнения преимущественно описываются в педиатрической популяции, но известно, что острая геморрагическая некротизирующая энцефалопатия встречается и у взрослых [21].

Вирус может циркулировать в спинномозговой жидкости. Специалисты пекинской больницы Дуан подтвердили наличие SARS-CoV-2 в ликворе пациентов с COVID-19, у которых клинически наблюдался вирусный энцефалит [4]. Всего опубликовано 2 случая вирусного энцефалита. Первый случай вирусного энцефалита, ассоциированного с COVID-19, описан Takeshi Moriguchi с соавторами (2020) [22] у мужчины 24 лет, который предъявлял

жалобы на головную боль, общую слабость и повышение температуры. При обращении к врачу был выставлен диагноз — грипп, назначены жаропонижающие препараты и ланинамовир. Тест на SARS-CoV-2 отрицательный. Через три дня появилась боль в горле. Было проведено рентгенологическое исследование грудной клетки, не выявившее патологии, и повторный тест на SARS-CoV-2 также оказался отрицательным. На 9-й день после короткого генерализованного судорожного приступа с нарушением сознания пациент был доставлен в реанимационное отделение. При оценке неврологического статуса установлены положительные менингеальные знаки, уровень сознания по шкале комы Глазго составил 6 баллов. При лабораторном обследовании выявлены нейтрофильный лейкоцитоз, лимфоцитопения, повышенный СРБ. КТ головного мозга очаговой патологии не выявило. По данным МРТ головного мозга на диффузно-взвешенных изображениях — гиперинтенсивность по стенке нижнего рога правого бокового желудочка, на T2-взвешенных изображениях — панпараназальный синусит, в режиме FLAIR — изменения гиперинтенсивного сигнала в правой височной доле и гиппокампе с легкой гиппокампальной атрофией. При КТ органов грудной клетки обнаружены признаки «матового стекла» с двух сторон. Повторный мазок из зева и носа на SARS-CoV-2 был отрицательным. При анализе ликвора выявлен цитоз 12 клеток (10 мононуклеаров, 2 полинуклеара), ликвор бесцветный, вытекает под высоким давлением (> 320 мм вод. ст.). ПЦР на SARS-CoV-2 в ликворе положительный.

Второй случай стволового энцефалита вирусной этиологии описан Po Fung Wong с соавторами (2020) у 40-летнего мужчины [23]. Авторы приходят к выводу, что отрицательный результат ПЦР на SARS-CoV-2 не может исключать наличие инфекции [23]. Эти случаи демонстрируют нейроинвазивный потенциал вируса.

Вирус SARS-CoV-2 может вызывать инфекционную токсическую энцефалопатию вследствие тяжелой гипоксии и виремии [4]. Почти у 40 % пациентов с COVID-19 наблюдаются общемозговые симптомы [9]. На аутопсии у пациентов с COVID-19 обнаруживали отек тканей мозга без признаков воспаления спинномозговой жидкости. Подобные осложнения по типу синдрома обратимой мозговой дисфункции были описаны в предыдущие годы во время острой респираторной инфекции. Опубликованы данные случая вирусной инфильтрации ствола головного мозга в образцах ткани при аутопсии, что позволило предположить вирусную этиологию дыхательной недостаточности, развивающуюся у некоторых па-

циентов в связи с поражением клеток дыхательного центра в продолговатом мозге [4].

Julie Helms с соавторами (2020) наблюдали неврологические нарушения у 58 пациентов с COVID-19 в отделении интенсивной терапии в Страсбурге (Франция) в период с 3 марта по 3 апреля 2020 года [26]. У всех пациентов был положительный тест на SARS-CoV-2. Средний возраст пациентов — 63 года. У семи пациентов в анамнезе наблюдались неврологические расстройства (транзиторная ишемическая атака, парциальная эпилепсия, легкие когнитивные нарушения). Изменение сознания по типу ажитации было у 69 % пациентов, спутанное сознание у 44,8 % пациентов. У 67 % пациентов отмечены признаки пирамидной недостаточности — оживление глубоких рефлексов, клонус стоп и патологические рефлексы. После выписки у 33 % пациентов сохранялись нарушение внимания, дезориентация, дискоординация. МРТ головного мозга была выполнена 13 (22,4 %) пациентам, из них у 11 (84,6 %) пациентов отмечалась двусторонняя фронтотемпоральная гипоперфузия, у 8 (61,5 %) пациентов усиление сигнала от лептоменингеальных пространств, у 3 пациентов были обнаружены бессимптомные ишемические очаги незначительных размеров. По данным электроэнцефалографии, проведенной 8 пациентам, выявлялись неспецифические изменения. Исследование ликвора проведено 7 пациентам, и только у одного из них были повышены содержание белка и уровень Ig G.

Авторы делают вывод, что данных для уточнения неврологических особенностей при COVID-19 недостаточно: была ли энцефалопатия обусловлена критическим состоянием, «цитокиновым штормом», действием или отменой лекарственных средств, и что именно считать специфичным для инфекции, вызванной SARS-CoV-2 [25].

По состоянию на май 2020 года описаны 6 случаев синдрома Гийена–Барре, ассоциированного с SARS-CoV-2. Первый случай инфекции COVID-19, связанной с синдромом Гийена–Барре, описан Ниа Zhao с соавторами (2020) у женщины, находившейся в очаге вспышки COVID-19 в Ухане (Китай) [26]. Поступила с жалобами на слабость в ногах, утомляемость. Респираторные проявления отсутствовали. Лабораторные данные при поступлении (лимфоцитопения и тромбоцитопения) соответствовали клиническим характеристикам пациентов с COVID-19 и указывали на наличие данной инфекции, которая была подтверждена при дальнейшем обследовании. Данный клинический случай демонстрирует связь синдрома Гийена–Барре с SARS-CoV-2, совпадающий со временем острого инфекционного вирусного

процесса по типу параинфекции вместо классического постинфекционного процесса [26].

Gianpaolo Toscano с соавторами (2020) наблюдали еще 5 случаев синдрома Гийена–Барре на фоне COVID-19 в период с февраля по март 2020 года в Северной Италии [27]. У четверых из этих пациентов получен положительный анализ на SARS-CoV-2 в назофарингеальной мазке к моменту возникновения неврологической симптоматики. У 1 больного положительные результаты серологического анализа были получены при повторном обследовании. Интервал между началом симптомов COVID-19 и возникновением первых признаков синдрома Гийена–Барре варьировал от 5 до 10 дней.

Первыми неврологическими признаками синдрома Гийена–Барре у 4 пациентов были слабость в ногах и парестезии. Трое из них находились на искусственной вентиляции легких (ИВЛ). У 1 больного развилась двусторонняя прозооплегия с последующим присоединением атаксии и парестезий. Неврологические симптомы прогрессировали в течение 36 часов — 4 суток. При анализе ликвора цитоз во всех пробах был нормальным. Содержание белка было повышено у 3 пациентов, у 2 остальных — в пределах нормы. Антитела к ганглиозидам были обнаружены у 2 пациентов. У всех пациентов были получены отрицательные результаты ПЦР исследования ликвора на SARS-CoV-2. При электронейромиографии (ЭНМГ) амплитуды потенциала действия были снижены; у 2 пациентов наблюдалось удлинение моторной дистальной латенции.

Потенциалы фибрилляции были представлены при первом исследовании у 3 пациентов, у 1 пациента они появились на 12-й день. Результаты ЭНМГ в целом показали наличие аксонального варианта синдрома Гийена–Барре у 3 пациентов и демиелинизирующий процесс у 2 пациентов. МРТ-визуализация с гадолинием показала усиление сигнала от задних корешков спинного мозга у 2 пациентов и от лицевого нерва у 1 больного. В остальных 2 случаях изменения на МРТ не обнаружены.

В рамках терапевтической тактики было назначено внутривенное введение иммуноглобулина. Повторный курс иммуноглобулина получили 2 больных. Одному пациенту был назначен плазмаферез. Через 4 недели после лечения 2 пациента оставались в отделении интенсивной терапии на ИВЛ, двое получали физиотерапевтическое лечение по поводу периферического вялого пареза. Один пациент был выписан, он не нуждался в посторонней помощи, обслуживал себя самостоятельно. Интервал от 5 до 10 дней между началом вирусного заболевания и первыми симптомами синдрома Гийена–Барре аналогичен интервалу, который наблюдается при

возникновении синдрома Гийена–Барре во время или после других инфекций. На основании этой серии наблюдений с участием 5 пациентов невозможно установить, являются ли тяжелые неврологические нарушения и вовлечение аксонов типичными признаками синдрома Гийена–Барре, ассоциированного с COVID-19 [27].

Consuelo Gutiérrez-Ortiz с соавторами (2020) описали клинический случай синдрома Миллера–Фишера, ассоциированного с COVID-19, у 50-летнего мужчины, госпитализированного в Университетскую больницу “12 de Octubre” в Мадриде с жалобами на двоение в глазах и шаткость при ходьбе [28]. За 5 дней до госпитализации у него развились кашель, недомогание, головная боль, боли в пояснице, лихорадка, отмечены аносмия и агевзия. В неврологическом статусе обращали на себя внимание агевзия, аносмия, наружный офтальмопарез справа (без птоза), межъядерный офтальмопарез справа, мозжечковая атаксия, арефлексия в верхних и нижних конечностях. По данным лабораторных исследований зарегистрированы лимфопения, повышенный уровень СРБ. Анализ на антитела к ганглиозидам был положительным только к антителу GD 1b-IgG. Также получены положительные мазки из зева и носа на определение SARS-CoV-2. В ликворе белково-клеточная диссоциация, тест ПЦР на SARS-CoV-2 отрицательный. Рентгенография грудной клетки и КТ головного мозга без контрастирования не выявили отклонений от нормы. Пациент получал внутривенно иммуноглобулин 0,4 г/кг в течение 5 дней, начиная с пятого дня от появления неврологических симптомов. Через 2 недели пациент был выписан домой, с регрессом неврологического дефицита, за исключением остаточных аносмии и агевзии [28].

К настоящему времени опубликованы 3 случая нейропатии III, VI пар черепных нервов на фоне COVID-19 [28, 29]. Начало развития неврологической симптоматики в среднем наблюдалось через 2–4 дня после манифестации инфекции. Мазки из носа на SARS-CoV-2 оказались положительными у всех 3 пациентов. В первом случае поражение отводящего нерва было двусторонним с сопутствующей арефлексией в конечностях и агевзией. По данным общего анализа крови (ОАК) выявлена лейкопения. В ликворе отмечалось повышение уровня белка до 0,6 г/л. Пациент получал ацетаминофен, достигнут полный регресс неврологической симптоматики.

Во 2-м случае поражение левого глазодвигательного и отводящих нервов сопровождалось гипорефлексией и гипестезией по полиневритическому типу в ногах, атактической походкой. На МРТ головного мозга гиперинтенсивность сигнала T2-изображения и увеличение размера левого глазодвигательного

нерва. По данным ОАК обнаружены лейкопения и лимфопения. Анализ ликвора патологии не выявил. Анализ на антитела к ганглиозидам отрицательный. Пациент получал гидроксихлорохин и иммуноглобулин внутривенно, так как не исключался синдром Миллера–Фишера. Регресс неврологической симптоматики частично на 3-й день лечения.

В 3-м случае был поражен только отводящий нерв. На МРТ головного мозга расширение оболочек зрительных нервов и задних теноновых капсул (фасциальная оболочка глазного яблока). По данным ОАК отмечен лейкоцитоз в сочетании с лимфопенией. По данным рентгенографии органов грудной клетки, только в этом случае обнаружена двусторонняя пневмония. В исходе отмечался частичный регресс неврологической симптоматики [28, 29].

Особенности течения COVID-19 у пациентов пожилого возраста

Пожилые пациенты с хроническими заболеваниями подвергаются повышенному риску изменения психического статуса в условиях острых инфекций. Поскольку COVID-19 в большей степени представляет опасность для пожилых людей и лиц с уже существующими неврологическими и респираторными заболеваниями, у этого контингента больных отмечается повышенный риск развития энцефалопатии. А. Filatov с соавторами (2020) описали 74-летнего мужчину с фибрилляцией предсердий, перенесенным кардиоэмболическим инсультом, болезнью Паркинсона и хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ), основными жалобами которого были лихорадка и кашель [24]. После рутинного обследования пациенту был установлен диагноз — обострение ХОБЛ, назначены антибиотики, и пациент был выписан. Повторно госпитализирован через сутки по поводу ухудшения состояния в виде изменения психического статуса, кашля, жара и головной боли. При оценке неврологического статуса при поступлении пациент был в сознании, но вербальный контакт был затруднен, инструкции не выполнял, движения без ограничений, менингеальные симптомы отрицательные. На рентгенографии грудной клетки — двусторонние изменения в виде «матового стекла». Тест на SARS-CoV-2 положительный.

При КТ головного мозга выявлена обширная киста после перенесенного инсульта в левом полушарии мозга, в правом полушарии в лобно-височной области определялась гиподенсивная зона. В спинномозговой жидкости изменений не обнаружено. Консилиум неврологов объяснил неврологический статус проявлением вирусной энцефалопатии. Данный случай подчеркивает важность выявления энцефалопатии как одного из признаков COVID-19 [24].

Психические расстройства в контексте пандемии

В период эпидемий эмоциональные расстройства возникают как реакция на психоэмоциональный стресс по типу адаптивных расстройств, в которые вовлекаются большие группы людей. В период COVID-19 расстройства в психической сфере могут отвечать критериям расстройства адаптации или посттравматического стрессового расстройства (ПТСР). Учащение случаев нарушений в эмоциональной сфере в этот период было вызвано рядом причин, к которым относятся избыток негативной информации — «инфодемия», сообщения о высокой контагиозности заболевания, неопределенный инкубационный период, наличие бессимптомных форм инфекции, беспрецедентные крупномасштабные карантинные меры с изоляцией в домах. Симптомы выраженной тревоги в Китае отмечались у 30 % населения, депрессии — у 17 %, ПТСР — у 35 %. Эта симптоматика чаще наблюдалась у женщин и учащейся молодежи.

В связи с этим национальная комиссия здравоохранения Китая в январе 2020 года утвердила принципы экстренной психологической помощи. Были выделены 6 групп населения по первоочередности оказания медико-психологической помощи, куда вошли пациенты с установленным COVID-19, подозрением на COVID-19, лица, бывшие в контакте, работники здравоохранения, остальные лица [30]. Госпиталем Уханьского университета была создана «Система поддержки “Укрепление легких и психического здоровья”», которая ведет онлайн-консультации и формирует группы реагирования в кризисных ситуациях для обеспечения просвещения по вопросам психического здоровья пациентов и медицинского персонала [31]. В связи с эпидемией COVID-19 в США было установлено, что около 50 % населения испытали повышенный уровень тревоги, 40 % опасались заболевания в тяжелой форме и смертельного исхода. Симптомы чаще встречались у женщин и коррелировали с возрастом [32].

Скрининговое исследование среди более чем 18 000 человек в Италии в марте–апреле 2020 года после 3–4 недель карантина показало наличие симптомов ПТСР у 37 %, выраженного стресса — у 22,8 % больных, расстройства адаптации — у 21,8 %, клинически значимой тревоги — у 20,8 %, депрессии — у 17,3 %, бессонницы — у 7,3 % респондентов [33]. Клиническими проявлениями ПТСР являлись: страх, ожидание угрозы, ночные кошмары, раздражительность, гневливость, импульсивные решения бегства из находящихся на карантине населенных пунктов, чувство одиночества, снижение памяти и внимания, разочарование и бесперспектив-

ность, чувство социальной отгороженности и отчуждения [34, 35].

Кроме того, ограничение социальной активности, вынужденная изоляция, обострение внутрисемейных проблем, злоупотребление алкоголем, негативная информация и переживания являются факторами повышенного суицидального риска [36]. Для работников здравоохранения стрессовыми факторами явились чрезмерная рабочая нагрузка, переутомление, изменение стереотипа, вынужденное ограничение социальной активности общения. Исследование с участием 1563 медицинских работников показало, что более чем у половины (50,7 %) отмечались депрессивные симптомы, у 44,7 % — симптомы тревоги и у 36,1 % — нарушения сна [37]. В связи с ухудшением состояния психического здоровья населения были сформированы Международные рекомендации по сохранению психического здоровья в период эпидемии COVID-19, которые включают советы по ограничению источников стресса, в том числе информационного, поддержание безопасных человеческих и социальных контактов на расстоянии, соблюдение обычного ритма жизни, включая гигиену сна и бодрствования, извлечение пользы от изоляции, восприятие ее как меры защиты собственного здоровья и здоровья других людей, обращение к специалисту при необходимости [38].

Заключение

Таким образом, проведенные исследования и наблюдения свидетельствуют о том, что случаи вовлечения нервной системы при COVID-19 не являются раритетными, причем неврологические расстройства могут быть как в дебюте инфекции при отсутствии характерных для нее симптомов, так и в течение заболевания. Неврологические нарушения, ассоциированные с COVID-19, имели клинические проявления поражения различных структур нервной системы — центральной нервной системы, периферической нервной системы и черепно-мозговых нервов, а также психических расстройств. Несомненно, необходимы дальнейшие углубленные исследования поражения нервной системы при COVID-19, что позволит во многом дополнить имеющиеся на сегодня сведения.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

Список литературы / References

1. Временные методические рекомендации. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 6. Апрель 28, 2020. Министерство здра-

- воохранения Российской Федерации. [Temporary guidelines. Prevention, diagnosis and treatment of new coronavirus infection (COVID-19). Version 6; April 28, 2020. Ministry of Health of the Russian Federation. In Russian].
2. Pérez CA. Looking ahead: The risk of neurologic complications due to COVID-19. *Neurology: Clinical Practice*. 2020. [Published online 9 April 2020]. doi:10.1212/CPJ.0000000000000836
 3. Galougahi M, Ghorbani J, Bakhshayeshkaram M, Safavi Naeini A, Haseli S. Olfactory bulb magnetic resonance imaging in SARS-CoV-2-induced anosmia: the first report. *Academic Radiology*. 2020. [Ahead of print, published online 13 April 2020]. doi:10.1016/j.acra.2020.04.002
 4. Wu Y, Xu X, Chen Z, Duan J, Hashimoto K, Yang L et al. Nervous system involvement after infection with COVID-19 and other coronaviruses. *Brain Behav Immun*. 2020. [Published online 28 March 2020]. doi:10.1016/j.bbi.2020.03.031
 5. Nath A, Berger JR. *Clinical neurovirology*. Second edition. CRC Press; 2020. P. 439–443.
 6. Kuster G, Pfister O, Burkard T, Zhou Q, Twerenbold R, Haaf P et al. SARS-CoV2: should inhibitors of the renin–angiotensin system be withdrawn in patients with COVID-19? *Eur Heart J*. 2020. [Ahead of print, published online 20 March 2020]. doi:10.1093/eurheartj/ehaa235
 7. Shi S, Qin M, Shen B, Cai Y, Liu T, Yang F et al. Association of cardiac injury with mortality in hospitalized patients with COVID-19 in Wuhan, China. *JAMA Cardiol*. 2020. [Ahead of print, published online 25 March 2020]. doi:10.1001/jamacardio.2020.0950
 8. Machado C, Gutierrez J. Brainstem dysfunction SARS-CoV-2 infection can be a potential cause of respiratory distress. *Preprints*. 2020;2020040330. [Ahead of print, published online 19 April 2020]. doi:10.20944/preprints202004.0330.v1
 9. Mao L, Jin H, Wang M, Hu Y, Chen S, He Q et al. Neurologic manifestations of hospitalized patients with coronavirus disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA Neurol*. 2020;77(6):683–690. doi:10.1001/jamaneurol.2020.1127
 10. Asadi-Pooya A, Simani L. Central nervous system manifestations of COVID-19: a systematic review. *J Neurol Sci*. 2020; 413:116832. doi:10.1016/j.jns.2020.116832
 11. Tang N, Li D, Wang X, Sun Z. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost*. 2020;18:844–847. doi:10.1111/jth.14768
 12. COVID-19 and coagulopathy: frequently asked questions. Input from Drs. AYY Lee, JM Connors, L Baumann Kreuziger, M Murphy, T Gernsheimer, Y Lin. Version 2.0; last updated April 14, 2020. [Electronic resource]. URL: <https://www.hematology.org/covid-19/covid-19-and-coagulopathy>
 13. COVID-19 and VTE/anticoagulation: frequently asked questions. Input from Drs. L Baumann Kreuziger, A Lee, D Garcia, A Cuker, M Cushman, JM Connors. Version 2.1; last updated April 17, 2020. [Electronic resource]. URL: <https://www.hematology.org/covid-19/covid-19-and-vte-anticoagulation>
 14. Bikdeli B, Madhavan MV, Jimenez D, Chuich T, Dreyfus I, Driggin E. et al. COVID-19 and thrombotic or thromboembolic disease: implications for prevention, antithrombotic therapy, and follow-up. *J Am Coll Cardiol*. 2020. [Ahead of print, published online 15 April 2020]. doi:10.1016/j.jacc.2020.04.031
 15. Временные методические рекомендации. Ведение пациентов с острыми нарушениями мозгового кровообращения в контексте пандемии COVID-19. Версия 1; Апрель 6, 2020. [Temporary guidelines. Management of patients with acute cerebrovascular accident in the context of the COVID-19 pandemic. Version 1; April 6, 2020. In Russian].
 16. Avula A, Nalleballe K, Narula N, Sapozhnikov S, Dan-du V, Toom S, et al. COVID-19 presenting as stroke. *Brain Behav Immun*. 2020. [Ahead of print, published online 27 April 2020]. doi:10.1016/j.bbi.2020.04.077
 17. Oxley T, Mocco J, Majidi S, Kellner C, Shoirah H, Singh P et al. Large-vessel stroke as a presenting feature of Covid-19 in the young. *N Engl J Med*. 2020. [Ahead of print, published online 28 April 2020]. doi:10.1056/NEJMc2009787
 18. Young K, Fairchild DG, Francesco LD. COVID-19: stroke in young adults/new presentation in kids/ACS admission. *NEJM Journal Watch*. Accessed May 6, 2020. [Electronic resource]. URL: <https://www.jwatch.org/fw116590/2020/04/28/covid-19-stroke-young-adults-new-presentation-kids-acs>
 19. Li Y, Wang M, Zhou Y, Chang J, Xian Y, Mao L. Acute cerebrovascular disease following COVID-19: a single center, retrospective, observational study. *J Stroke*. 2020. [Ahead of print, published online 17 April 2020]. doi:10.1016/j.jocn.2020.04.124
 20. Needham E, Chou S, Coles A, Menon D. Neurological implications of COVID-19 infections. *Neurocrit Care*. 2020. [Ahead of print, published online 28 April 2020]. doi:10.1007/s12028-020-00978-4
 21. Poyiadji N, Shahin G, Noujaim D, Stone M, Patel S, Griffith B. COVID 19-associated acute hemorrhagic necrotizing encephalopathy: CT and MRI features. *Radiology*. 2020. [Ahead of print, published online 3 March 2020]. doi:10.1148/radiol.2020201187
 22. Moriguchia T, Hariib N, Gotoa J, Haradaa D, Sugawaraa H, Takaminoa J et al. A first of meningitis/encephalitis associated with SARS-Coronavirus-2. *Intern J Infect Dis*. 2020;94:55–58. doi:10.1016/j.ijid.2020.03.062
 23. Fung Wong P, Craik S, Newman P, Makan A, Srinivasan K, Crawford E et al. Lessons of the month 1: A case of rhombencephalitis as a rare complication of acute COVID-19 infection. *Clin Med*. 2020;20(3):1–2. doi:10.7861/clinmed.2020-0182
 24. Filatov A, Sharma P, Hindi F, Espinosa P. Neurological complications of coronavirus disease (COVID-19): encephalopathy. *Cureus*. 2020;12(3): e7352. doi:10.7759/cureus.7352
 25. Helms J, Kremer S, Merdji H, Clere-Jehl R, Schenck M, Kummerlen C et al. Neurologic features in severe SARS-CoV-2 infection. *N Engl J Med*. 2020. [Ahead of print, published online 7 May 2020]. doi:10.1056/NEJMc2008597
 26. Zhao H, Shen D, Zhou H, Liu J, Chenet S. Guillen-Barre syndrome associated with SARS-CoV-2 infection: causality or co-incidence? *Lancet*. 2020;19(5):383–384. doi:10.1016/S1474-4422(20)30109-5
 27. Toscano G, Palmerini F, Ravaglia S, Ruiz L, Invernizzi P, Cuzzoni G et al. Guillain–Barré syndrome associated with SARS-CoV-2. *N Engl J Med*. 2020. [Ahead of print, published online 2 May 2020]. doi:10.1056/NEJMc2009191
 28. Gutierrez C, Mendez A, Rodrigo-Rey S, San Pedro-Murillo E, Bermejo-Guerrero L, Gordo-Mañas R et al. Miller Fisher syndrome and polyneuritis cranialis in COVID-19. *Neurology*. 2020. [Ahead of print, published online 17 April 2020]. doi:10.1212/WNL.0000000000009619
 29. Dinkin M, Gao V, Kahan J, Bobker S, Simonetto M, Wechsler P et al. COVID-19 presenting with ophthalmoparesis from cranial nerve palsy. *Neurology*. 2020. [Ahead of print, published online 1 May 2020]. doi:10.1212/WNL.0000000000009700
 30. Dong L, Bouey J. Public mental health crisis during COVID-19 Pandemic, China. *Emerging infectious diseases*. 2020;26(7). [Ahead of print, published online 23 March 2020]. doi:10.3201/eid2607.200407
 31. Li W, Yang Y, Liu Z, Zhao Y, Zhang Q, Zhang L et al. Progression of Mental Health Services during the COVID-19 Outbreak in China. *Int J Biol Sci*. 2020;16(10):1732–1738. doi:10.7150/ijbs.45120
 32. Schwati BJ. New Poll: COVID-19 Impacting mental well-being: American feeling anxious, especially for loved ones. *APA News releases*. [Published online 25 March 2020]. [Elec-

tronic resource]. URL: <https://www.psychiatry.org/newsroom/news-releases/new-poll-covid-19-impacting-mental-well-being-americans-feeling-anxious-especially-for-loved-ones-older-adults-are-less-anxious>

33. Rossi R, Socci V, Talevvi D, Mensi S, Niolu C, Pacitti F et al. COVID-19 pandemic and lockdown measure impact on mental health among the general population in Italy. MedRxiv preprint. [Ahead of print, published online 14 April 2020]. doi:10.1101/2020.04.09.20057802

34. Brooks SK, Webster RK, Smith LE, Woodland L, Wessely S, Greenberg N et al. The psychological impact of quarantine and how to reduce it: rapid review of the evidence. Lancet. 2020;395(10227):912–920. doi:10.1016/S0140-6736(20)30460-8

35. Gales S, Merchant RM, Lurie N. The mental health consequences of COVID-19 and physical distancing: the need for prevention and early intervention. JAMA Intern Med. 2020. [Ahead of print, published online 10 April 2020]. doi:10.1001/jamainternmed.2020.1562

36. Tubbs AS, Perlis ML, Basner M, Chakravorty S, Khader W, Fernandez F et al. Relationship of nocturnal wakefulness to suicide risk across months and methods of suicide. J Clin Psychiatry. 2020;81(2):19m12964. doi:10.4088/JCP.19m12964

37. Kang L, Li Y, Hu S, Chen M, Yang BX. The mental health of medical workers in Wuhan, China dealing with the 2019 novel coronavirus. Lancet Psychiatry. 2020;7(3):e14. doi:10.1016/S2215-0366(20)30047-X

38. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) Situation report-45. World Health Organisation. March 5, 2020. [Electronic resource]. URL: https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200305-sitrep-45-covid-19.pdf?sfvrsn=ed2ba78b_2

Информация об авторах

Новикова Лилия Бареевна — доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой неврологии института дополнительного профессионального образования (ИДПО) ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет (БГМУ)» Минздрава России; e-mail: novicova@inbox.ru, ORCID: 0000-0001-8469-1635;

Акопян Анаит Погосовна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры неврологии ИДПО, ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России; e-mail: ano-akopian@yandex.ru, ORCID: 0000-0001-8436-5610;

Шарапова Карина Маратовна — ассистент кафедры неврологии ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России; e-mail: sharapovakarina.2020@gmail.com, ORCID: 0000-0002-8552-6233;

Латыпова Раушания Фанисовна — ассистент кафедры неврологии ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России; e-mail: rau.lat@yandex.ru, ORCID: 0000-0001-7231-8534.

Author information

Liliia B. Novikova, MD, PhD, DSc, Professor, Head, Department of Neurology, Institute for Continuing Professional Education (ICPE), Bashkir State Medical University; e-mail: novicova@inbox.ru, ORCID: 0000-0001-8469-1635;

Anait P. Akopian, MD, PhD, Associate Professor, Department of Neurology, ICPE, Bashkir State Medical University; e-mail: ano-akopian@yandex.ru, ORCID: 0000-0001-8436-5610;

Karina M. Sharapova, MD, Assistant, Department of Neurology, ICPE, Bashkir State Medical University; e-mail: sharapovakarina.2020@gmail.com, ORCID: 0000-0002-8552-6233;

Raushaniya F. Latypova, MD, Assistant, Department of Neurology, ICPE, Bashkir State Medical University; e-mail: rau.lat@yandex.ru, ORCID: 0000-0001-7231-8534.

ISSN 1607-419X

ISSN 2411-8524 (Online)

УДК 616-036.65.98-036-07-08:578

Практические рекомендации по физической реабилитации больных с тяжелым течением COVID-19 в отделениях реанимации и интенсивной терапии

Е. А. Демченко, В. В. Красникова, С. Н. Янишевский

Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Национальный медицинский исследовательский центр
имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения
Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

Контактная информация:

Демченко Елена Алексеевна,
ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова»
Минздрава России,
ул. Аккуратова, д. 2, Санкт-Петербург,
Россия, 197341.
E-mail: demchenko_ea@
almazovcentre.ru

*Статья поступила в редакцию
12.05.20 и принята к печати 23.05.20.*

Резюме

Авторами представлен обзор литературы по физической реабилитации (ФР) пациентов с новой коронавирусной инфекцией (COVID-19) с крайне тяжелым, тяжелым и среднетяжелым течением заболевания в остром (в отделении реанимации и интенсивной терапии, ОРИТ) и подостром (непосредственно после перевода из ОРИТ) периодах заболевания в условиях пандемии. Определены цели, принципы оказания помощи по медицинской реабилитации, целесообразный объем мероприятий ФР и механизм взаимодействия персонала отделений реабилитации и ОРИТ с учетом повышенного риска инфицирования медперсонала и распространения инфекции. Предложены программы ФР и комплексы лечебной гимнастики для разных клинических ситуаций (моделей пациентов) — в зависимости от тяжести состояния больного, условий оказания медицинской помощи, необходимости и метода респираторной поддержки.

Ключевые слова: физическая реабилитация, отделение реанимации и интенсивной терапии, позиционирование, мобилизация, дыхательные упражнения, физические упражнения, лечебная гимнастика

Для цитирования: Демченко Е. А., Красникова В. В., Янишевский С. Н. Практические рекомендации по физической реабилитации больных с тяжелым течением COVID-19 в отделениях реанимации и интенсивной терапии. Артериальная гипертензия. 2020;26(3):327–342. doi:10.18705/1607-419X-2020-26-3-327-342

Practical recommendations for physical rehabilitation in patients with severe COVID-19 in intensive care units

E. A. Demchenko, V. V. Krasnikova, S. N. Yanishevskiy
Almazov National Medical Research Centre,
St Petersburg, Russia

Corresponding author:
Elena A. Demchenko,
Almazov National Medical
Research Centre,
2 Akkuratov, St Petersburg,
197341 Russia.
E-mail: demchenko_ea@almazovcentre.ru

*Received 12 May 2020;
accepted 23 May 2020.*

Abstract

The article presents a literature review on physical rehabilitation (PR) in patients with the new coronavirus infection (COVID-19) of extremely severe, severe and moderate course in acute (in the intensive care unit, ICU) and subacute (immediately after transfer from the ICU) stage of the disease in a pandemic. The authors defined the aims and principles of medical rehabilitation assistance, the appropriate amount of PR exercises, and the mechanism of interaction between the rehabilitation staff and the ICU, in conditions of increased risk of infection of medical personnel. PR programs and therapeutic exercises complexes for different clinical situations (patient models) are proposed, depending on the severity of the patient's condition, medical care conditions and the need for various respiratory support.

Key words: rehabilitation, intensive care unit, physical therapy, positioning, mobilization, breathing exercises, therapeutic exercises

For citation: Demchenko EA, Krasnikova VV, Yanishevskiy SN. Practical recommendations for physical rehabilitation in patients with severe COVID-19 in intensive care units. Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2020;26(3):327–342. doi:10.18705/1607-419X-2020-26-3-327-342

Введение

11 февраля 2020 года Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) присвоила официальное название инфекции, вызываемой новым коронавирусом, — COVID-19 (COronaVirus Disease 2019), а Международный комитет по таксономии вирусов присвоил официальное название возбудителю инфекции — SARS-CoV-2 (Severe Acute Respiratory Syndrome, вызываемый новым штаммом коронавируса — CoV-2). 11 марта 2020 года ВОЗ пришла к выводу о том, что вспышку COVID-19 можно охарактеризовать как пандемию, принимая во внимание показатели распространенности и тяжести

заболевания. В настоящее время число подтвержденных случаев COVID-19 в мире превышает 1,8 миллиона, в России — более 270 тысяч.

В 20% случаев COVID-19 имеет тяжелое течение, требующее лечения в стационаре, в том числе в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) (5%). Вынужденная иммобилизация, ограничение двигательной и когнитивной активности пациента, обусловленные тяжестью его состояния и условиями оказания медицинской помощи, приводят к развитию хорошо известного комплекса полиорганных нарушений: мышечная гипо-/атрофия и снижение силы мышц, контрактуры суставов, тро-

фические нарушения кожи и подкожной клетчатки, нарушение перистальтики кишечника, мочеиспускания, снижение жизненной емкости легких, развитие ателектаза легких, пневмонии, венозные тромбозы, тромбоэмболии, нарушение баланса автономной нервной системы, ортостатическая недостаточность, нарушения ритма сердца и другие. Предотвращение этих негативных последствий и улучшение прогноза больных с тяжелым течением COVID-19 возможны с помощью программы ранней физической реабилитации (ФР), применение которой в условиях пандемии и с учетом известных на сегодняшний день представлений о патогенезе органических повреждений, ассоциированных с SARS-CoV-2, имеет ряд особенностей.

I. Общие положения

Цель ФР больных COVID-19 на 1-м и 2-м этапах медицинской реабилитации (МР): предотвращение или минимизация осложнений заболевания, длительной вынужденной а-/гиподинамии, изоляции, лечение развившихся осложнений, восстановление физического и психического функционирования до уровня, максимально возможного для данного пациента в данной клинической ситуации.

Реабилитация проводится с соблюдением базовых принципов МР [1]: раннее начало, комплексность, индивидуальный подход, этапность (постепенность), непрерывный мониторинг эффективности и безопасности, своевременная модификация программы.

ФР является одним из модулей комплексной реабилитации. Модули комплексной МР [2–4]: 1) медикаментозная терапия, дополненная, при необходимости, инвазивными, интервенционными или иными вмешательствами; 2) ФР; 3) психологическая реабилитация; 4) информирование и обучение пациента по вопросам, связанным с заболеванием и его лечением, и по вопросам здорового образа жизни (питание, движение, отказ от курения); 5) динамическое наблюдение.

Мероприятия по МР, в том числе ФР, не должны увеличивать бремя защиты от инфекции (риск инфицирования медперсонала и передачи инфекции не должен превышать потенциальную пользу проводимых мероприятий для больного). Численность медперсонала, контактирующего с инфицированным, должна быть минимизирована [5, 6]. Следует предусмотреть использование таких возможностей, как обучение персонала ОРИТ, дистанционное консультирование с врачом лечебной физкультуры (ЛФК), памятки, видеоуроки для пациентов по самостоятельному выполнению упражнений и расширению двигательной активности [3, 4, 7].

II. ФР больных COVID-19 на 1-м этапе МР

1. Мероприятия по ФР следует начать максимально рано, сразу же после стабилизации витальных функций пациента [3, 5, 7, 8].

2. Элементы программы ФР (их выбор и включение в программу ФР осуществляются врачом ЛФК в соответствии с принципом индивидуализации — с учетом потребностей и возможностей пациента, условий оказания медицинской помощи, эпидемиологической обстановки и прочего) [3–5, 7–9].

2.1. Терапевтическое позиционирование: в зависимости от тяжести и особенностей течения заболевания — пассивное, пассивно-активное, активное полувертикальное или вертикальное положение, положение на боку, на животе и так далее. Цели позиционирования и, соответственно, положения, которые имеют преимущества, определяются индивидуально.

2.2. Мобилизация пациента: пассивная, затем — активная с постепенным дозированным контролируемым расширением двигательной активности.

2.3. Динамические физические упражнения низкой интенсивности (при прогрессе — низко-средней): в зависимости от тяжести и особенностей течения заболевания — пассивные, пассивно-активные, активные упражнения на мелкие и средние группы мышц (при прогрессе — вовлечение больших мышечных групп).

2.4. Дыхательные упражнения — для определенной категории пациентов.

2.5. Резистивные упражнения, препятствующие потере мышечной массы и направленные на укрепление мышечной силы.

2.6. Упражнения, направленные на восстановление пострального контроля.

2.7. Нейромышечная электростимуляция может применяться у пациентов без сознания, длительно находящихся на искусственной вентиляции легких (ИВЛ).

3. Рекомендуется **все** мероприятия ФР проводить под контролем пульсоксиметрии (SpO_2) в связи с риском развития нагрузочной гипоксии даже у стабильных больных на 2-м этапе МР [10, 11]. Возможное снижение SpO_2 при физической нагрузке у пациентов с COVID-19 должно учитываться при проведении ФР пациентов неврологического, кардиологического, травматологического и других профилей.

4. Длительность и периодичность занятий ЛФК индивидуальна, зависит от функционального состояния пациента (табл. 1), уровня его сознания. В остром (в ОРИТ) и подостром (early post-acute, после перевода из ОРИТ) периодах рекомендуемая продолжительность и периодичность занятий соот-

**ДЛИТЕЛЬНОСТЬ И ПЕРИОДИЧНОСТЬ ЗАНЯТИЙ ЛЕЧЕБНОЙ ФИЗКУЛЬТУРОЙ
В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ БОЛЬНОГО [10]**

Физическая работоспособность (исходное функциональное состояние)	Периодичность занятий	Длительность 1 занятия
Низкая (< 3 МЕТ)	Ежедневно ≥ 3 занятий в день	5–15 минут
Средняя (3–5 МЕТ)	Ежедневно 1–2 занятия в день	15–30 минут
Высокая (> 5 МЕТ)	3–5 занятий в неделю	30–60 минут

Примечание: МЕТ — метаболический эквивалент.

ветствует низкой исходной физической работоспособности, < 3 METs [3, 4]. В ОРИТ целевая длительность занятий лечебной гимнастикой (в пассивном или пассивно-активном режиме) составляет не менее 15 минут не менее 3 раз в день.

5. Интенсивность упражнений в активном режиме (выполняемых пациентом самостоятельно) должна быть на 50 % $\rightarrow$ 40 % ниже оцененной или предполагаемой (вероятной) физической работоспособности пациента. Информация об интенсивности (энергозатратности) разных видов физической активности может быть получена из Справочника по физической активности — Compendium of Physical Activities (2011) [11]. Если пациент в сознании и контактен, интенсивность физического усилия может быть оценена по его ощущениям: выполняемую нагрузку он должен оценить как «легкую» [3, 4].

III. Частные вопросы применения основных элементов программы ФР

1. Терапевтическое позиционирование.

1.1. Для пациентов на спонтанном дыхании, на оксигенотерапии, высокопоточной оксигенации, неинвазивной респираторной поддержке с целью улучшения вентиляционно-перфузионного соотношения, профилактики тяжелых последствий иммобилизации предпочтительным является пребывание в положении сидя или полусидя (прил. № 1), избегая позиции с наклоном вперед (спина согнута, плечи наклонены вперед, голова опущена на грудь — slumped position). Также благоприятным является переменное положение на правом и левом боку (lateral decubitus) с противоположной укладкой (прил. № 1). При наличии показаний пациент может быть позиционирован в положение на животе (prone-position, прил. № 1) или в промежуточное положение — между положением на боку и на животе (semi-prone-position) [3–5, 9].

Необходимо минимизировать усилия самого пациента по удержанию позы. Следует использовать подушки или другие средства, позволяющие сохранять устойчивое положение без активной работы мышц больного [9].

1.2. С целью оптимизации вентиляции и предотвращения развития ателектазов, профилактики пролежней, вторичной инфекции положение тела пациента необходимо менять каждые 2 часа [5].

1.3. Пациентам с тяжелой гипоксемией, вне зависимости от метода респираторной поддержки, в том числе находящимся на инвазивной ИВЛ, рекомендуется положение на животе (prone position) как минимум 12–16 часов в день [6, 12, 13] при отсутствии противопоказаний. В идеале улучшение оксигенации должно отмечаться в течение нескольких часов [13]. Если такая позиция оказалась эффективной, процедуры пронации могут быть продолжены, в случае отсутствия эффекта, ухудшения оксигенации или иных серьезных осложнений их следует прекратить. Ожидание эффекта более 3 суток нецелесообразно [9].

При использовании prone-позиции необходимо изменять положение головы и рук пациента каждые 4 ± 2 часа. Для предотвращения отека лица, периорбитального отека головной конец кровати пациента может быть поднят на 30° относительно ножного конца — позиция анти-Тренделенбурга («обратного Тренделенбурга») [9].

С целью профилактики нейро- и миопатий, тугоподвижности суставов необходимы правильное позиционирование верхних и нижних конечностей и периодическая смена их положения (прил. № 1) [9]. Руки располагаются в «положении пловца»: рука, к которой обращено лицо, поднята, плечо отведено до 80° , локоть согнут на 90° , ладонь лежит на матрасе; вторая рука расположена вдоль тела пациента.

Варианты позиционирования нижних конечностей:

1) нижние конечности выпрямлены, под голеностопные суставы подложен валик, так, чтобы стопы были приподняты над уровнем опоры на $30\text{--}45^\circ$, при этом коленные суставы лежат на опоре (не провисают), нога согнута в коленном суставе на $20\text{--}30^\circ$;

2) одна нога согнута в тазобедренном и коленном суставах до 80° , вторая — выпрямлена, под голеностопный сустав выпрямленной ноги подложен валик (как в варианте 1).

В прона-позиции может быть нарушен режим питания пациента, что у лиц с сахарным диабетом может привести к гипогликемии [14] и ее утяжелению даже на фоне низкоинтенсивных (с минимальным потреблением O_2 для энергообеспечения движения) пассивных или пассивно-активных физических упражнений; уровень гликемии у больных сахарным диабетом следует тщательно мониторировать.

2. Дыхательные упражнения.

На сегодняшний день нет информации о том, что для пациентов с COVID-19 характерна гиперпродукция бронхиального секрета, требующая интенсивной дыхательной гимнастики и/или санации дыхательных путей. При респираторной инфекции, ассоциированной с COVID-19, в большинстве случаев наблюдается сухой, непродуктивный кашель [6, 7], вовлечение нижних дыхательных путей чаще приводит к пневмониту [7]. Дыхательные упражнения могут способствовать рекрутменту альвеол, препятствовать гипотрофии и потере силы дыхательной мускулатуры, однако, учитывая нежелательность увеличения работы дыхания и потенциальный риск дополнительного повреждения альвеол у больных с SARS-CoV-2-ассоциированным поражением легких, в острой фазе заболевания при тяжелом и крайне тяжелом [6] течении COVID-19 противопоказаны следующие процедуры [3, 9]:

- диафрагмальное дыхание;
- дыхание через сжатые губы;
- дыхание с сопротивлением в конце выдоха;
- побудительная спирометрия;
- техники (мануальные или аппаратные) легочного клиренса;
- тренировка дыхательных мышц.

Есть теоретические основания [13] полагать, что усиленный (среднего объема) выдох (англ. Medium Volume Huff), или контролируемый кашель за счет ускоренного потока воздуха на выдохе могут способствовать уменьшению экссудата в альвеолах, однако достаточная доказательная база эффективности и безопасности этого упражнения в острой фазе заболевания на сегодняшний день отсутствует.

Применение дыхательной гимнастики следует рассмотреть у больных с легким течением заболевания через 1 неделю после его начала при отсутствии противопоказаний (*здесь и далее тяжесть течения заболевания определяется в соответствии с критериями, указанными во Временных методических рекомендациях МЗ РФ «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)», версия 6 (28.04.20) [6]*). У пациентов с тяжелым течением COVID-19 выполнение упражнений дыхательной гимнастики может быть рассмотрено в следующих случаях [4]:

а) у больных с тяжелым или крайне тяжелым течением заболевания в подострой (post-acute) фазе заболевания (после перевода из ОРИТ) или не ранее, чем с 8-го дня госпитализации при положительной динамике изменений в легких по данным рентгенографии, компьютерной томографии или ультразвукового исследования;

в) у больных со среднетяжелым течением заболевания — не ранее, чем с 8-го дня госпитализации при положительной динамике изменений в легких по данным рентгенографии, компьютерной томографии или ультразвукового исследования.

Дыхательная гимнастика, хаффинг, мануальные техники, направленные на санацию дыхательных путей (перкуссия, вибрация и другое), стимулирующие кашель и отхождение мокроты, относятся к процедурам повышенного риска инфицирования персонала, непосредственно участвующего в их проведении, и требуют использования средств индивидуальной защиты соответствующего уровня; медперсонал не должен находиться на «линии кашля», при возможности следует соблюдать расстояние до больного не менее 2 метров. Пациент должен использовать защитную маску, если это не мешает проведению процедуры, и быть обучен правилам поведения при кашле («кашлевому этикету») [7]. Все аэрозоль-генерирующие процедуры, как потенциально опасные с точки зрения распространения инфекции, должны проводиться только при крайней необходимости и настолько редко, насколько возможно. Нет доказательств необходимости побудительной спирометрии у больных COVID-19 [7].

3. Лечебная гимнастика.

Образцы комплексов лечебной гимнастики низкой и средней интенсивности, включающие динамические, резистивные упражнения, а также упражнения, направленные на восстановление постурального контроля, представлены в приложении № 2.

4. Противопоказания к мобилизации, лечебной гимнастике, расширению режима двигательной активности (раздел II, пп. 2.1–2.6) в ОРИТ представлены в таблице 2. В перечисленных случаях 1) риск вмешательства превышает ожидаемый положительный эффект его применения или 2) положительный эффект вмешательства маловероятен (вне зависимости от риска осложнений при его применении).

5. Показания к прекращению проводимой процедуры (вертикализация, лечебная гимнастика) [4, 5]: снижение SpO_2 ($< 90\%$ или десатурация 4% от исходного уровня по данным пульсоксиметрии); частота дыхания > 40 или < 5 в 1 минуту; урежение пульса относительно исходного или частота сердечных сокращений < 40 уд/мин или частота сердечных сокращений > 120 уд/мин; снижение си-

Таблица 2

**ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ К МОБИЛИЗАЦИИ, ЛЕЧЕБНОЙ ГИМНАСТИКЕ,
РАСШИРЕНИЮ РЕЖИМА ДВИГАТЕЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ В ОТДЕЛЕНИИ РЕАНИМАЦИИ
И ИНТЕНСИВНОЙ ТЕРАПИИ [4, 5, 8]**

Показатель	Комментарий
Фебрильная лихорадка	Температура тела > 38,5 °C
Гипоксия	SpO ₂ < 88–90 %
Тахипное	Частота дыхания > 40 в 1 минуту
Брадикапно	Частота дыхания < 10 в 1 минуту
Артериальная гипотензия	САД в покое < 90 мм рт. ст.
	ДАД в покое < 60 мм рт. ст.
	Среднее АД 65–110 мм рт. ст.
Артериальная гипертензия	САД ≥ 180 мм рт. ст.
Тахикардия	ЧСС > 120 ударов в минуту (при синусовом ритме, фибрилляции или трепетании предсердий, хаотической предсердной тахикардии)
Брадикардия	ЧСС < 40 ударов в минуту
Эктопический ритм сердца	Частая желудочковая экстрасистолия (аллоритмия), желудочковая тахикардия, ускоренный идиовентрикулярный ритм (> 40 в 1 минуту)
Нарушения проводимости сердца	Полная атриовентрикулярная блокада, синдром Фредерика
Нестабильное состояние пациента, в том числе:	Отрицательная динамика клинических, лабораторных, инструментальных показателей
- прогрессирование патологических изменений в легких (нарастание площади инфильтративных изменений)	По данным рентгенографии, компьютерной томографии или ультразвукового исследования (критерии прогрессирования — в соответствии с [6]), появление новых признаков других патологических процессов (в соответствии с [6])
- любые признаки ухудшения самочувствия пациента	Усиление одышки, появление или усиление болевого синдрома, снижение уровня сознания, новые симптомы
- нестабильная гемодинамика	Вынужденное повышение доз инотропных препаратов, вазопрессоров
Острые сопутствующие заболевания/состояния	Вероятен риск осложнений, связанных с вертикализацией, физическим напряжением, выполнением физических упражнений (острая ТЭЛА, острый тромбоз периферических сосудов, наличие флотирующего тромба по данным УЗИ, острый инфаркт миокарда давностью менее 24 часов, кровотечение, нестабилизированный перелом позвоночника, костей таза, нижних конечностей, другое)
«Неясное состояние больного»	Неясный диагноз; необъяснимые причины и неясная значимость динамики лабораторных показателей, данных инструментальных методов исследования (давностью < 24 часов), при которых физическая нагрузка может ухудшить состояние здоровья пациента
Пациент возбужден, агрессивен	Оценка по шкале RASS > 2 (прил. № 3)

Примечание: САД — систолическое артериальное давление; ДАД — диастолическое артериальное давление; АД — артериальное давление; ЧСС — частота сердечных сокращений; ТЭЛА — тромбоэмболия легочной артерии; УЗИ — ультразвуковое исследование; Шкала RASS (Richmond Agitation-Sedation Scale) — шкала возбуждения-седации Ричмонда.

столбчатого артериального давления относительно исходного > 10 мм рт. ст. или систолическое артериальное давление < 90 мм рт. ст. или > 180 мм рт. ст.; среднее артериальное давление < 65 мм рт. ст., или > 110 мм рт. ст., или его изменение на $> 20\%$ относительно исходного; гемодинамически значимые или потенциально опасные нарушения ритма сердца; клиническое ухудшение (выраженная одышка, участие вспомогательной мускулатуры в акте дыхания, появление или усиление болевого синдрома, кашля, головокружение, потеря равновесия, тошнота, снижение уровня сознания); внешние признаки плохой переносимости нагрузки (бледность, тремор, избыточное потоотделение), отказ пациента от продолжения занятия.

6. Алгоритмы действий врача.

Программы ФР на 1-м этапе МР в зависимости от клинической ситуации (модели пациента) с описанием задач, элементов ФР, определением медперсона-

ла, который может быть задействован в реализации программы, механизм взаимодействия персонала ОРИТ с врачом ЛФК представлены в таблице 3.

Заключение

Основными задачами данной публикации авторы считают привлечение внимания персонала ОРИТ к необходимости ранней ФР, содействие ее безопасному внедрению в клиническую практику, повышение качества медицинской помощи и улучшение прогноза больных с тяжелым течением COVID-19.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

Таблица 3

ПРОГРАММА ФИЗИЧЕСКОЙ РЕАБИЛИТАЦИИ НА 1-М ЭТАПЕ МЕДИЦИНСКОЙ РЕАБИЛИТАЦИИ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ КЛИНИЧЕСКОЙ СИТУАЦИИ (МОДЕЛИ ПАЦИЕНТА)

Задачи физической реабилитации	Элементы физической реабилитации	Задействованный медперсонал
Модель пациента № 1. ОРИТ. Пациент на ИВЛ, продуктивный контакт невозможен, оценка по шкале RASS от -5 до -3 [15] (прил. № 3)		
Профилактика полимионейропатии критических состояний*, тугоподвижности суставов, контрактур, тромбозов, трофических нарушений кожи и подкожной клетчатки, их инфицирования (в случае возникновения)	1. Терапевтическое позиционирование (прил. № 1) 1.1. Пассивное полувертикальное положение 1.2. Положение лежа на боку 1.3. Прон-позиция 2. Пассивная лечебная гимнастика при отсутствии противопоказаний (прил. № 4) 3. Электромиостимуляция нижних конечностей	Средний медицинский персонал ОРИТ При необходимости — дистанционное консультирование с врачом ЛФК
* <i>здесь и далее:</i> термин «полимионейропатия критических состояний» использован как синоним других терминов, встречающихся в литературе: «ПИТ-синдром», «синдром приобретенной в ОРИТ слабости», англ. — ICUAW — Intensive Care Unit Acquired Weakness [16–17]		
Модель пациента № 2. ОРИТ. Пациент на ИВЛ, возможен продуктивный контакт, оценка по шкале RASS от -2 до $+1$ [15] (прил. № 3)		
Профилактика полимионейропатии критических состояний, тугоподвижности суставов, контрактур, тромбозов, трофических нарушений кожи и подкожной клетчатки, их инфицирования (в случае возникновения), тяжелых психоэмоциональных нарушений, мобилизация	1. Терапевтическое позиционирование (прил. № 1) 1.1. Пассивное полувертикальное положение 1.2. Положение лежа на боку 1.3. Прон-позиция 2. Лечебная гимнастика (прил. № 2) Динамические физические упражнения низкой интенсивности Пассивно-активные, активные упражнения на мелкие и средние группы мышц 3. Электронейромиостимуляция нижних конечностей	Самостоятельное выполнение пациентом рекомендаций лечащего врача Средний медицинский персонал ОРИТ При необходимости — дистанционное консультирование с врачом ЛФК

Задачи физической реабилитации	Элементы физической реабилитации	Задетствованный медперсонал
Модель пациента № 3. ОРИТ. Пациент на самостоятельном дыхании, может проводиться низко- или высокопоточная оксигенация, возможен продуктивный контакт, оценка по шкале RASS от –2 до +1 [15] (прил. № 3)		
Профилактика полимионейропатии критических состояний, тугоподвижности суставов, контрактур, тромбозов, трофических нарушений кожи и подкожной клетчатки, их инфицирования (в случае возникновения), тяжелых психоэмоциональных нарушений, мобилизация, вертикализация, активизация	1. Терапевтическое позиционирование с активным участием пациента. Обучение пациента периодической смене положения тела (прил. № 1) 1.1. Пассивное, пассивно-активное или активное полувертикальное положение 1.2. Положение лежа на боку 1.3. Прон-позиция 2. Постепенное дозированное контролируемое расширение двигательной активности при отсутствии противопоказаний (табл. 2) 2.1. Пациент не может самостоятельно сидеть (mRMI-ICU* = 0–2 балла) [18–20] (прил. № 5) Пассивно-активная вертикализация: - переход из положения лежа в положение сидя с помощью медперсонала; - положение сидя на краю кровати, спустив ноги, с поддержкой медперсонала; - постепенное обучение удержанию равновесия в положении сидя. 2.2. Пациент может самостоятельно сидеть (mRMI-ICU* = 3 балла) [18–20] (прил. № 5) Пассивно-активная вертикализация: - переход из положения лежа в положение сидя с активным участием пациента (помощь медперсонала при необходимости); - положение сидя на краю кровати, спустив ноги, под наблюдением медперсонала (с поддержкой — при необходимости); - постепенное увеличение частоты и длительности вертикализации. При прогресс — активная вертикализация — самостоятельный переход в положение сидя, положение сидя на краю кровати, спустив ноги — под контролем медперсонала, постепенное увеличение времени вертикализации (табл. 1). 2.3. Пациент может встать (mRMI-ICU ≥ 3 баллов*) [18–20] (прил. № 5): - активная вертикализация — самостоятельный переход из положения лежа в положение сидя под контролем медперсонала; - положение сидя на краю кровати, ноги опущены вниз, находятся на опоре (пол, скамейка) под контролем медперсонала; - активно-пассивная вертикализация — переход из положения сидя в положение стоя с помощью персонала / с использованием дополнительных средств опоры; - при прогрессе — тренировка баланса стоя, ходьба по палате с помощью медперсонала или с использованием средств опоры. 3. Динамические физические упражнения низкой интенсивности: активные упражнения на мелкие и средние группы мышц; при прогрессе — вовлечение больших мышечных групп, включение резистивных упражнений (прил. № 2)	Самостоятельное выполнение пациентом рекомендаций лечащего врача Средний медицинский персонал ОРИТ При необходимости — дистанционное консультирование с врачом ЛФК
* mRMI-ICU — modified Rivermead Mobility Index for Intensive Care Unit (модифицированный ИМП для ОРИТ) [18–20] (прил. № 5)		

Задачи физической реабилитации	Элементы физической реабилитации	Задействованный медперсонал
Модель пациента № 4. Профильное отделение, пациент не может ходить самостоятельно, ИМР ≤ 5 баллов (англ. RMI, Rivermead mobility index,) [18] (прил. № 4)		
Профилактика полимионейропатии критических состояний, тугоподвижности суставов, контрактур тромбозов, трофических нарушений кожи и подкожной клетчатки, их инфицирования (в случае возникновения), тяжелых психоэмоциональных нарушений; вертикализация, активизация, восстановление двигательных навыков; восстановление навыков самообслуживания	1. Терапевтическое позиционирование с активным участием пациента. Обучение пациента периодической смене положения тела, помощь медперсонала отделения при необходимости 2. Постепенное дозированное контролируемое расширение двигательной активности при отсутствии противопоказаний (табл. 2): 2.1. Пациент не может самостоятельно перейти в положение сидя (ИМР ≤ 1 балл) Пассивно-активная вертикализация: переход из положения лежа в положение сидя с помощью медперсонала; положение сидя на краю кровати, спустив ноги, с поддержкой персонала; постепенное обучение удержанию равновесия в положении сидя 2.2. Пациент может самостоятельно перейти в положение сидя, удерживает равновесие сидя ($1 < \text{ИМР} \leq 3$ балла) Пассивно-активная вертикализация: переход из положения лежа в положение сидя с помощью медперсонала и с активным участием пациента; положение сидя на краю кровати, спустив ноги с поддержкой / под наблюдением медперсонала; постепенное увеличение частоты и длительности вертикализации При прогрессе — активная вертикализация — самостоятельный переход в положение сидя под контролем медперсонала, положение сидя на краю кровати, спустив ноги под контролем медперсонала; а также обучение пересаживанию в прикроватное кресло 2.3. Пациент может встать ($3 < \text{ИМР} \leq 6$ баллов) Активная вертикализация — самостоятельный переход в положение сидя под контролем медперсонала, положение сидя на краю кровати, спустив ноги под контролем медперсонала Активно-пассивная вертикализация из положения сидя в положение стоя с помощью медперсонала или с использованием дополнительных средств опоры При прогрессе — активная вертикализация (самостоятельный переход из положения сидя в положение стоя под контролем медперсонала, возможно использование дополнительных средств опоры; обучение удержанию равновесия стоя, подготовка к ходьбе — упражнения, имитирующие элементы ходьбы) 3. Динамические физические упражнения низкой интенсивности (при прогрессе — низко-средней): в зависимости от тяжести и особенностей течения заболевания — пассивные, пассивно-активные, активные упражнения на мелкие и средние группы мышц (при прогрессе — вовлечение больших мышечных групп) (прил. № 2) 4. Дыхательные упражнения (прил. № 2) Применяются у пациентов с затрудненным отхождением мокроты (при соблюдении условий, перечисленных в разделе III, пп. 2а-2в) Включают в себя звуковые упражнения в сочетании с дренажными положениями, статические и динамически дыхательные упражнения	Очная консультация врача ЛФК* Инструктор/врач ЛФК проводят занятия с пациентом Самостоятельное выполнение пациентом рекомендаций лечащего врача и врача ЛФК Средний медицинский персонал отделения

Задачи физической реабилитации	Элементы физической реабилитации	Задействованный медперсонал
	5. Элементы резистивных упражнений (прил. № 2) 6. Упражнения, направленные на восстановление постурального контроля (прил. № 2)	
Модель пациента № 5. Профильное отделение, пациент может ходить самостоятельно и может самостоятельно выполнять рекомендации врача по физической реабилитации, ИМП ≤ 5 баллов (англ. RMI, Rivermead mobility index) [18] (прил. № 4)		
Активизация, поддержание/восстановление привычного уровня функционирования	1. Терапевтическое позиционирование с активным участием пациента. Обучение пациента периодической смене положения тела 2. Постепенное дозированное контролируемое расширение двигательной активности под контролем лечащего врача 3. Динамические физические упражнения низкой интенсивности (при прогрессе — низко-средней): в зависимости от тяжести и особенностей течения заболевания — активные упражнения на мелкие и средние группы мышц (при прогрессе — вовлечение больших мышечных групп) (прил. № 2) 4. Дыхательные упражнения при необходимости Применяются у пациентов с затрудненным отхождением мокроты при соблюдении условий, перечисленных в разделе III, пп. 2а-2в Включают в себя звуковые упражнения в сочетании с дренажными положениями, статические и динамически дыхательные упражнения 5. Элементы резистивных упражнений 6. Упражнения, направленные на восстановление постурального контроля (прил. № 2)	Самостоятельное выполнение пациентом рекомендаций лечащего врача (устные, письменные рекомендации, видеоуроки) При необходимости — дистанционное консультирование с врачом ЛФК

Примечание: ОРИТ — отделение реанимации и интенсивной терапии; ИВЛ — искусственная вентиляция легких; ЛФК — лечебная физкультура; ИМП — индекс мобильности Ривермид. * — Лечащий врач (врач ОРИТ) максимально точно формулирует показание к консультации врача ЛФК; врач ЛФК, учитывая необходимость предотвращения распространения инфекции и экономичного использования человеческих и материальных ресурсов, принимает решение о целесообразности очной или заочной консультации, показаниях и объеме помощи по физической реабилитации и определяет персонал, который должен быть задействован в ее оказании (врач, инструктор, врач и инструктор, врач и 2 инструктора, консультирование персонала отделения, в котором находится пациент).

Список литературы / References

1. Expert Committee on Medical Rehabilitation. First Report. Technical Report Series № 158. Geneva: World Health Organization, 1958.
2. Ries AL, Bauldoff GS, Casaburi R, Casaburi R, Emery CF, Mahler DA et al. Pulmonary rehabilitation: joint ACCP/AACVPR evidence-based clinical practice guidelines. CHEST. 2007;131(5 Suppl.):4S-42S.
3. Vitacca M, Carone M, Clini E, Paneroni M, Lazzeri M, Lanza A et al. on behalf of the Italian Thoracic Society (ITS-AIPO), Association for the Rehabilitation of Respiratory Failure (ARIR) and the Italian Respiratory Society (SIP/IRS). Joint statement on the role of respiratory rehabilitation in the COVID-19 crisis: the Italian position paper. Version — March 08, 2020. [Electronic resource]. Available at: <http://www.aiponet.it> and <https://www.arirassociazione.org/> and <http://www.sipirs.it/cms/>
4. Zhao HM, Xie YX, Wang C. Recommendations for respiratory rehabilitation in adults with COVID-19. Chin Med J (Engl). 2020. [Ahead of print, published online 9 April 2020]. doi:10.1097/CM9.0000000000000848
5. Clinical care for severe acute respiratory infection: toolkit. COVID-19 adaptation. Geneva: World Health Organization. 2020. (WHO/2019nCoV/SARI_toolkit/2020.1). License:CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
6. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Временные методические рекомендации Министерства здравоохранения Российской Федерации. Версия 6 (28.04.2020). [Электронный ресурс]. URL: https://static-1.rosminzdrav.ru/system/attachments/attaches/000/050/116/original/28042020_%D0%9CR_COVID-19_v6.pdf [Prevention, diagnosis and treatment of new coronavirus infection (COVID-19). Temporary guidelines of the Ministry of Health of the Russian Federation. Version 6 (04/28/2020). URL: https://static-1.rosminzdrav.ru/system/attachments/attaches/000/050/116/original/28042020_%D0%9CR_COVID-19_v6.pdf. In Russian].
7. Thomas P, Baldwin C, Bissett B, Boden I, Gosselink R, Granger CL et al. Physiotherapy management for COVID-19 in the acute hospital setting. Recommendations to guide clinical practice. Version 1.0, published 23 March 2020. J Physiotherapy.

[Electronic resource]. URL: <https://www.journals.elsevier.com/journal-of-physiotherapy>

8. Hashem MD, Nelliott A, Needham DM. Early Mobilization and Rehabilitation in the ICU: Moving Back to the Future. *Respir Care*. 2016;61(7):971–979. doi.org/10.4187/respcare.04741

9. Lazzeri M, Lanza A, Bellini R, Bellofiore A, Cecchetto S, Colombo A et al. Respiratory physiotherapy in patients with COVID 19 infection in acute setting: a Position Paper of the Italian Association of Respiratory Physiotherapists (ARIR). *Monaldi Arch Chest Dis*. 2020;90(1):163–168. doi:10.4081/monaldi.2020.1285

10. Suleman A, Heffner KD. Exercise Prescription. Updated: Jun 16, 2016. [Electronic resource]. URL: <http://emedicine.medscape.com/article/88648-overview>

11. Ainsworth BE, Haskell WL, Herrmann SD, Meckes N, Bassett DR, Tudor-Locke C et al. 2011 Compendium of physical activities: a second update of codes and MET values. *Med Sci Sports Exerc*. 2011;43(8):1575–1581.

12. Alhazzani W, Möller MH, Arabi YM, Loeb M, Gong MN, Fan E et al. Surviving Sepsis Campaign: guidelines on the management of critically ill adults with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Critical Care Medicine*. 2020. [Ahead of print, published online 28 March 2020]. doi: 10.1097/CCM.00000000000004363

13. COVID-19-EMCrit-Project. Internet Book of Critical Care (IBCC). Last updated 5/2–2020. [Electronic resource]. URL: <https://emcrit.org/ibcc/covid19/>

14. Concise advice on Inpatient Diabetes (COVID: Diabetes): FRONT DOOR GUIDANCE Version 1.0/4/2020. Checklist to Manage Hyperglycemia, DKA in Severe COVID-19. Medscape. Apr 21, 2020. [Electronic resource]. URL: https://www.diabetes.org.uk/resources-s3/public/2020-04/COVID_Front_Door_v1.0.pdf

15. Sessler CN, Gosnell MS, Grap MJ, Brophy GM, O'Neal PV, Keane KA et al. The Richmond Agitation-Sedation Scale: validity and reliability in adult intensive care unit patients. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;166(10):1338–1344.

16. Jolley SE, Bunnell AE, Hough CL. ICU-acquired weakness. *Chest*. 2016;150(5):1129–1140. doi:10.1016/j.chest.2016.03.045

17. Horn J, Hermans G. Intensive care unit-acquired weakness (Chapter 29). *Handb Clin Neurol*. 2017;141:531–543. doi.org/10.1016/B978-0-444-63599-0.00029-6

18. Collen FM, Wade DT, Robb GF, Bradshaw CM. The Rivermead Mobility Index: a further development of the Rivermead Motor Assessment. *Int Disabil Stud*. 1991;13(2):50–54. doi:10.3109/03790799109166684

19. Hodgson CL, Stiller K, Needham DM, Tipping CJ, Harrold M, Baldwin CE et al. Expert consensus and recommendations on safety criteria for active mobilization of mechanically ventilated critically ill adults. *Critical Care*. 2014;18(6):658. doi:10.1186/s13054-014-0658-y

20. Белкин А. А., Алашеев А. М., Давыдова Н. С., Левит А. Л., Халин А. В. Обоснование реабилитационной реабилитации в профилактике и лечении синдрома «после интенсивной терапии» (ПИТ-синдром). *Вестник восстановительной медицины*. 2014;1(59):37–43. [Belkin AA, Alasheev AM, Davydova NS, Levit AL, Halin AV. Basing for emergency rehabilitation in the prevention and treatment of «Post Intensive Care» Syndrome (PIC Syndrome). *Bulletin of Rehabilitation Medicine*. 2014;1(59):37–43. In Russian].

Информация об авторах

Демченко Елена Алексеевна — доктор медицинских наук, главный научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории реабилитации, профессор кафедры внутренних болезней ФБГУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, ORCID: 0000–0002–7173–0575, e-mail: demchenko_ea@almazovcentre.ru;

Красникова Варвара Валерьевна — врач по лечебной физкультуре ФБГУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, e-mail: krasnikova_vv@almazovcentre.ru;

Янишевский Станислав Николаевич — доктор медицинских наук, заведующий научно-исследовательской лабораторией неврологии и нейрореабилитации ФБГУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, ORCID: 0000–0002–6484–286X, e-mail: yanishevskiy_sn@almazovcentre.ru.

Author information

Elena A. Demchenko, MD, PhD, DSc, Head, Rehabilitation Research Laboratory, Professor, Internal Medicine Department, Almazov National Medical Research Centre, ORCID: 0000–0002–7173–0575, e-mail: demchenko_ea@almazovcentre.ru;

Varvara V. Krasnikova, MD, Physiotherapist, Medical Rehabilitation Department, Almazov National Medical Research Centre, e-mail: krasnikova_vv@almazovcentre.ru;

Stanislav N. Yanishevskiy, MD, PhD, DSc, Head, Neurology and Neurorehabilitation Research Laboratory, Almazov National Medical Research Centre, ORCID: 0000–0002–6484–286X, e-mail: yanishevskiy_sn@almazovcentre.ru.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ТЕРАПЕВТИЧЕСКОМУ ПОЗИЦИОНИРОВАНИЮ

Пассивное полувертикальное положение (полусидя)	
1	Головной конец кровати приподнят на $45^\circ \rightarrow 60^\circ \rightarrow 80^\circ$, изгиб кровати находится на уровне тазобедренных суставов (исключить избыточное сгибание в пояснице)
2	Под предплечьями, локтями пациента расположены валики, руки разведены (отведены от туловища на 30°), согнуты в локтевых суставах на $30-45^\circ$
3	Под коленями пациента расположен валик, угол сгибания в коленных суставах 60°
Положение лежа на боку с противоположной укладкой	
1	Пациент лежит на боку
2	Рука пациента, находящаяся сверху, согнута в плечевом суставе до 30° , в локтевом — до 90° ; под предплечьем и нижней третью плеча — подушка/валик такой высоты, чтобы рука находилась на уровне туловища (избегать «провисания» в плечевом суставе)
3	Ноги согнуты в тазобедренных суставах до 60° , в коленных — до 90°
4	Между бедрами пациента — плоская подушка (высота — $5-10$ см)
Прон-позиция («на животе», «ничком»)	
1	Пациент лежит на животе
2	Под грудную клетку и таз пациента положены валики (подушки) с таким расчетом, чтобы живот «провисал» и не оказывал избыточного давления на диафрагму
3	Голова пациента повернута в сторону
4	Головной конец кровати приподнят на $15-45^\circ$
5	Положение верхних конечностей: руки — в положении пловца: одна рука (к которой обращено лицо) согнута в плечевом суставе до 80° , в локтевом — до 90° , ладонью на опоре (на матрасе), вторая рука лежит вдоль туловища, ладонью на матрасе
6	Положение нижних конечностей: Вариант 1: нижние конечности выпрямлены, валик под голеностопными суставами, стопы приподняты над уровнем опоры на $30-45^\circ$, коленные суставы согнуты на $20-30^\circ$, лежат на опоре (не провисают); Вариант 2: одна нога согнута в тазобедренном и коленном суставах до 80° , вторая нога выпрямлена, валик под голеностопным суставом выпрямленной ноги (аналогично варианту 1)

Образцы комплексов лечебной гимнастики Комплекс пассивной лечебной гимнастики

Общие рекомендации по выполнению упражнений: все движения выполняются плавно, до упругого сопротивления в суставе. Повторять каждое движение сначала одной конечностью, затем другой по 4–6 раз.

1. Исходное положение (И.П.): лежа на спине, выпрямленная рука отведена в сторону на $15-20^\circ$, ладонь — на матрасе. Ассистент одной рукой удерживает выпрямленные пальцы больного, другой — фиксирует нижнюю треть предплечья.

Упражнение: ассистент производит сгибание и разгибание кисти пациента в лучезапястном суставе.

2. И.П.: то же.

Упражнение: ассистент производит приведение и отведение кисти пациента.

3. И.П.: то же.

Упражнение: ассистент производит круговые движения кистью пациента.

4. И.П.: лежа на спине, рука выпрямлена и отведена от туловища на $15-20^\circ$, ладонью на матрасе. Пальцы

разогнуты, кисть — в нейтральном положении, большой палец отведен в сторону. Ассистент одной рукой удерживает кисть больного, другой фиксирует нижнюю треть его плеч.

Упражнение: ассистент сгибает и разгибает руку больного в локтевом суставе.

5. И.П.: то же.

Упражнение: ассистент поворачивает предплечье наружу и внутрь.

6. И.П.: лежа на спине, руки выпрямлены, лежат вдоль туловища. Ассистент одной рукой удерживает кисть больного, другой — фиксирует локтевой сустав так, чтобы вся рука больного оставалась выпрямленной.

Упражнение: ассистент выполняет сгибание-разгибание руки пациента в плечевом суставе (поднимает руку больного вверх, к голове, затем опускает в И.П.).

7. И.П.: то же.

Упражнение: ассистент отводит руку больного в сторону (латерально), затем приводит ее в И.П.

9. И.П.: то же.

Упражнение: ассистент совершает круговые движения рукой пациента, осуществляя при этом легкое давление по оси конечности в направлении плечевого сустава.

10. И.П.: лежа на спине, ноги выпрямлены. Ассистент одной рукой удерживает стопу пациента в области плюсне-фаланговых суставов, другой — голень пациента в области нижней трети.

Упражнение: ассистент сгибает и разгибает ногу пациента в голеностопном суставе.

11. И.П.: то же.

Упражнение: ассистент производит круговые движения стопой пациента.

12. И.П.: то же.

Ассистент одной рукой удерживает стопу пациента, фиксируя ее в положении тыльного сгибания, под углом 90°, другой рукой поддерживает ногу больного в области подколенной ямки.

Упражнение: ассистент выполняет сгибание и разгибание ноги больного в коленном суставе.

13. И.П.: то же.

Упражнение: ассистент отводит ногу больного в сторону (латерально), затем приводит ее в И.П.

14. И.П.: то же.

Упражнение: ассистент выполняет круговые движения ногой пациента, осуществляя при этом умеренное давление по оси бедра в направлении тазобедренного сустава.

Комплекс лечебной гимнастики № 1 (низкая интенсивность, мелкие и средние мышечные группы); для профилактики ICU-AW-синдрома

И.П.: лежа на спине, руки вдоль туловища.

1. Сжать кисти в кулак, затем разжать, повторить 6–8 раз.

2. Выполнять сгибание и разгибание стоп в голеностопном суставе, повторить 4–6 раз сначала одной ногой, затем другой.

3. Сгибание рук в локтевых суставах (приведение кисти к плечу), повторить 6–8 раз сначала одной рукой, затем другой.

И.П.: лежа на спине, руки на поясе.

4. Сгибание и разгибание ног в коленных суставах скольжением (не отрывая стопы от опоры). Дыхание произвольное. Повторить 4–6 раз сначала одной ногой, затем другой.

И.П.: лежа на спине, руки вдоль туловища.

5. Согнуть руки в локтевых суставах (привести кисти к плечам), выполнять круговые движения согнутыми в локтях руками по часовой стрелке и против нее. Дыхание произвольное. Повторить 4–6 раз в каждом направлении.

6. Сгибание и разгибание ног в коленных суставах, отрывая стопы от опоры. Дыхание произвольное. Повторить 4–6 раз сначала одной ногой, затем другой.

7. Выпрямленные руки поднять вверх на 45°. Перекрещивать руки перед собой, поочередно меняя положение рук: правая перед левой, затем — левая перед правой (упражнение «ножницы»). Дыхание произвольное. Повторить 4–6 раз.

8. Поочередное отведение прямых ног в сторону. Дыхание произвольное. Повторить 4–6 раз каждой ногой.

9. Поднять выпрямленную руку вверх, к голове, затем опустить. Дыхание произвольное. Повторить 4–6 раз одной рукой, затем другой.

10. Ногю оторвать от опоры, выполнять круговые движения ногой в сагиттальной плоскости (упражнение «велосипед»). Дыхание произвольное. Повторить 4–6 раз одной ногой, затем другой.

11. Выполнять круговые движения кистями и стопами одновременно. Повторить 4–6 вращений по часовой стрелке, затем 4–6 вращений против часовой стрелки.

Комплекс лечебной гимнастики № 2 (низко-средняя интенсивность) для профилактики ICU-AW синдрома

И.П.: лежа на спине, руки вдоль туловища, ноги выпрямлены.

1. Сжать кисти обеих рук в кулак, затем разжать, повторить 6–8 раз.

2. Выполнять сгибание и разгибание стоп в голеностопном суставе, повторить 4–6 раз сначала одной ногой, затем другой.

3. Сгибание рук в локтевых суставах (приведение кисти к плечу), повторить 6–8 раз сначала одной рукой, затем другой.

И.П.: лежа на спине, руки на поясе, ноги выпрямлены.

4. Поочередное сгибание и разгибание ног в коленных суставах скольжением (стопы «скользят» по опоре). Дыхание произвольное. Повторить 6–8 раз каждой ногой.

И.П.: лежа на спине, руки вдоль туловища, ноги выпрямлены.

5. Согнуть руки в локтевых суставах (привести кисти к плечам), выполнять круговые движения согнутыми в локтях руками в медиальном направлении, затем — в латеральном. Дыхание произвольное. Повторить 4–6 раз в каждом направлении.

6. Поднять прямую руку вверх на 90°, удержать в этом положении 4–6 секунд. Повторить 2 раза одной рукой, затем другой.

7. Прямую ногу поднять, отвести в сторону (латерально), затем привести в И.П. Повторить 4 раза одной ногой, затем другой.

8. Выпрямленные руки поднять вверх на 45°. Перекрещивать руки перед собой, поочередно меняя положение рук: правая перед левой, затем — левая перед правой (упражнение «ножницы»). Дыхание произвольное. Повторить 6–8 раз.

9. Выполнить тыльное сгибание в голеностопном суставе, удержать напряжение 4–6 секунд. Повторить 2 раза одной ногой, затем другой.

10. Поочередное отведение прямых ног в сторону. Дыхание произвольное. Повторить 4–8 раз каждой ногой.

11. Поднять выпрямленную руку вверх, к голове, затем опустить. Дыхание произвольное. Повторить 4–6 раз одной рукой, затем другой.

12. Поднять выпрямленную ногу вверх (на 30–45°), удержать 4–6 секунд. Повторить 2 раза правой ногой, затем левой.

13. Ногю оторвать от опоры, выполнять круговые движения ногой в сагиттальной плоскости (упражнение

«велосипед»). Дыхание произвольное. Повторить 4–6 раз одной ногой, затем другой.

И.П.: лежа на спине, ноги согнуты в коленных суставах, стопы стоят на опоре, руки согнуты в локтевых суставах, кисти сжаты в кулак и направлены вверх.

14. Поднять таз вверх, опираясь на стопы и на локти. Повторить 4–8 раз в медленном темпе.

15. Напрячь мышцы ягодиц и живота, удерживать напряжение 4–6 секунд, затем расслабить. Повторить 3–4 раза.

16. Выполнять круговые движения кистями и стопами одновременно. Повторить 4–6 вращений по часовой стрелке, затем 4–6 вращений против часовой стрелки.

Упражнения для восстановления пострурального контроля

И.П.: сидя на стуле.

1. Выполнять наклоны вправо, влево, вперед, назад, задерживаясь на несколько секунд в каждой позиции.

И.П.: стоя.

2. Поставить пятку правой стопы перед носком левой, удержать равновесие 4–6–10 секунд. То же, сменив положение ног.

3. Ноги на ширине плеч (при прогрессе — ноги вместе). Удержать равновесие с закрытыми глазами 4–6–10 секунд.

4. Прямую правую ногу отвести назад, поставить на носок. Удержать равновесие 6–10 секунд. То же — левой ногой. При прогрессе — оторвать стоящую позади ногу от опоры, удержать равновесие.

5. Пятку правой ноги оторвать от опоры, поставив ногу на пальцы стопы, удержать равновесие. При прогрессе — оторвать правую ногу от опоры. То же — слева.

6. Ходьба приставным шагом.

И.П.: сидя на стуле.

7. Встать со стула, обойти его по кругу по часовой стрелке, сесть на стул (занять И.П.). То же — в другом направлении (против часовой стрелки).

Приложение № 3

ШКАЛА ВОЗБУЖДЕНИЯ-СЕДАЦИИ РИЧМОНДА (RASS — RICHMOND AGITATION-SEDATION SCALE) [15]

Баллы	Термин	Описание
+4	Агрессия	Больной агрессивен, воинственен, опасен для медицинского персонала
+3	Сильное возбуждение	Тянет или удаляет трубки и катетеры или имеет агрессивное поведение по отношению к медицинскому персоналу
+2	Возбуждение	Частые нецеленаправленные движения и/или десинхронизация с аппаратом ИВЛ
+1	Беспокойство	Взволнован, но движения не энергичные и не агрессивные
0		Бодрствует, спокоен, внимателен
–1	Сонливость	Потеря внимательности, но при вербальном контакте не закрывает глаза дольше 10 секунд
–2	Легкая седация	При вербальном контакте закрывает глаза меньше, чем через 10 секунд
–3	Умеренная седация	Любое движение (но не зрительный контакт) в ответ на голос
–4	Глубокая седация	Никакой реакции на голос, но есть какие-либо движения на физическую стимуляцию
–5	Наркоз	Никакой реакции на голос и физическую стимуляцию

Процедура балльной оценки по Шкале RASS (возбуждения-седации Ричмонда)

1. Наблюдать за пациентом:

Если он бодрствует, спокоен и внимателен — 0 баллов.

Если у пациента есть признаки поведения, характеризующиеся беспокойством или волнением, — оценка от +1 до +4 баллов с использованием критериев, перечисленных выше, в описании.

2. Если пациент сонлив, попросите его громким голосом, назвав по имени, открыть глаза и посмотреть на Вас. Повторите это несколько раз, если это необходимо. Попросите пациента задержать взгляд.

Если с пациентом возможен зрительный контакт, который сохраняется в течение более 10 секунд, — оценка –1 балл.

Если с пациентом возможен зрительный контакт, но это не поддерживается в течение 10 секунд — оценка –2 балла.

Если пациент производит какое-либо движение в ответ на голос, за исключением зрительного контакта, — оценка –3 балла.

3. Пациент не реагирует на голос. Проведите физическую стимуляцию путем встряхивания за плечо и растирания грудины.

Если пациент отвечает какими-либо движениями на физическую стимуляцию — оценка –4 балла.

Если пациент не реагирует на голос или физическую стимуляцию — оценка –5 баллов.

Примечание: ИВЛ — искусственная вентиляция легких.

ИНДЕКС МОБИЛЬНОСТИ РИВЕРМИД [18]

Балл	Оцениваемый навык	Тестовый вопрос или задание
1	Повороты в кровати	Можете ли Вы повернуться со спины на бок без посторонней помощи?
2	Переход из положения лежа в положение сидя	Можете ли Вы из положения лежа самостоятельно сесть на край постели?
3	Удержание равновесия в положении сидя	Можете ли Вы сидеть на краю постели без поддержки в течение 10 секунд?
4	Переход из положения сидя в положение стоя	Можете ли Вы встать со стула менее чем за 15 секунд и удерживаться в положении стоя около стула 15 секунд (с помощью опоры на руки или с использованием вспомогательных средств)?
5	Стояние без поддержки	Наблюдение за пациентом: пациент стоит без опоры в течение 10 секунд
6	Перемещение	Можете ли Вы переместиться с постели на стул и обратно без какой-либо помощи?
7	Ходьба по комнате с помощью вспомогательных средств (если необходимо)	Можете ли Вы пройти 10 метров, используя, при необходимости, вспомогательные средства опоры, но без помощи другого лица?
8	Подъем по лестнице	Можете ли Вы подняться по лестнице на 1 пролет без посторонней помощи?
9	Ходьба за пределами квартиры (по ровной поверхности)	Можете ли Вы ходить за пределами квартиры по ровной поверхности (по тротуару) без посторонней помощи?
10	Ходьба по комнате без вспомогательных средств	Можете ли Вы пройти в пределах квартиры 10 метров без использования вспомогательных средств (костыль, ортез, другое) и без помощи другого лица?
11	Поднятие предметов с пола	Если Вы что-то уронили на пол, можете ли Вы пройти 5 метров, поднять предмет, который уронили, и вернуться обратно?
12	Ходьба за пределами квартиры (по неровной поверхности)	Можете ли Вы без посторонней помощи ходить за пределами квартиры по неровной поверхности (трава, снег, гравий и тому подобное)?
13	Прием ванны	Можете ли Вы самостоятельно войти в ванну (душевую кабину), помыться и выйти из нее?
14	Подъем и спуск на 4 ступени	Можете ли Вы подняться на 4 ступени и спуститься обратно, не опираясь на перила, но используя при необходимости вспомогательные средства?
15	Бег	Можете ли Вы за 4 секунды преодолеть расстояние 10 метров?

**МОДИФИЦИРОВАННЫЙ ИНДЕКС МОБИЛЬНОСТИ РИВЕРМИД
ДЛЯ ОТДЕЛЕНИЯ РЕАНИМАЦИИ И ИНТЕНСИВНОЙ ТЕРАПИИ (MRMI-ICU) [18–20]**

Уровень	Навык	Описание
0	Неподвижность в постели	Не способен изменить положение в постели. Пассивная мобилизация при участии персонала
1	Активность в пределах постели	Может повернуться со спины на бок без посторонней помощи, циклический кинезиотренинг, выполнять упражнения с посторонней помощью. Не может встать с постели самостоятельно
2	Пассивный переход в сидячее положение без удержания равновесия	С помощью подъемника или с посторонней помощью может быть переведен в сидячее положение в постели или кресле с опорой под спину. Не может сидеть на краю постели
3	Активно-пассивный переход в сидячее положение на край постели с поддержкой равновесия	Может из положения лежа самостоятельно или с посторонней помощью сесть на край постели и удерживать равновесие в течение 10 секунд
4	Переход из положения сидя в положение стоя	Может встать и удерживаться в положении стоя с помощью рук, стендера или поворотного стола
5	Перемещение	Может переместиться с постели на кресло и обратно с посторонней помощью
6	Ходьба на месте	Переминаясь на месте, 2 раза приподнять каждую ногу, перенося центр тяжести на противоположную
7	Ходьба	Может сделать 4 шага с высокими ходунками или 2-сторонней посторонней помощью

ISSN 1607-419X
ISSN 2411-8524 (Online)
УДК 616.24.98-036-07-08:578

Рекомендации по диагностике и лечению пациентов с легочной гипертензией в условиях пандемии COVID-19

**М. А. Симакова, Н. С. Гончарова, Д. В. Карпова,
Е. В. Карелкина, О. М. Моисеева**
Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Национальный медицинский исследовательский центр
имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения
Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

Контактная информация:
Симакова Мария Александровна,
ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова»
Минздрава России,
ул. Аккуратова, д. 2, Санкт-Петербург,
Россия, 197341.
Тел: 8(812)702-37-49, доб. 005927,
E-mail: simakova_ma@almazovcentre.ru

*Статья поступила в редакцию
03.06.20 и принята к печати 11.06.20.*

Резюме

Пациенты с легочной гипертензией чрезвычайно чувствительны к интеркуррентным респираторным заболеваниям, которые могут вызвать прогрессирование заболевания и ускорить наступление неблагоприятного исхода. Кроме того, отсутствие специфических симптомов и типичных клинических проявлений заболевания может затруднить верификацию диагноза и своевременное назначение специфической терапии пациентам с легочной артериальной гипертензией и хронической тромбоэмболической легочной гипертензией. Данная проблема становится наиболее острой в условиях пандемии COVID-19. В настоящем обзоре представлены алгоритмы дифференциальной диагностики легочных гипертензий при госпитализации пациента с подозрением на коронавирусную инфекцию, при этом особое внимание уделяется компьютерной томографии органов грудной клетки. Разработана удобная для практического использования таблица дифференциально-диагностических критериев изменений по типу «матового стекла» при компьютерной томографии у пациентов с легочной артериальной гипертензией, хронической тромбоэмболической легочной гипертензией, тромбоэмболией легочной артерии и COVID-19. Помимо этого, в статье изложены принципы выбора оптимальной терапии легочной артериальной гипертензии с учетом межлекарственных взаимодействий и осложнений, возникающих у больных с коронавирусной пневмонией.

Ключевые слова: легочная гипертензия, пандемия COVID-19, дифференциальный диагноз, лечение, динамическое наблюдение

Для цитирования: Симакова М. А., Гончарова Н. С., Карпова Д. В., Карелкина Е. В., Моисеева О. М. Рекомендации по диагностике и лечению пациентов с легочной гипертензией в условиях пандемии COVID-19. Артериальная гипертензия. 2020;26(3):343–355. doi:10.18705/1607-419X-2020-26-3-343-355

Recommendations on the diagnosis and management of pulmonary hypertension during COVID-19 pandemic

**M. A. Simakova, N. S. Goncharova, D. V. Karpova,
E. V. Karelkina, O. M. Moiseeva**
Almazov National Medical Research Centre,
St Petersburg, Russia

Corresponding author:
Maria A. Simakova,
Almazov National Medical
Research Centre,
2 Akkuratov street, St Petersburg,
197341 Russia.
Phone: 8(812)702-37-49, ext. 005927;
E-mail: simakova_ma@almazovcentre.ru

*Received 3 June 2020;
accepted 11 June 2020.*

Abstract

Pulmonary hypertension patients are extremely sensitive to intercurrent respiratory infections which can cause disease progression and bring an adverse outcome closer. The absence of specific symptoms and typical clinical manifestations of pulmonary arterial hypertension and chronic thromboembolic pulmonary hypertension makes it difficult to verify such diagnosis in time for early specific therapy prescription. This problem becomes more significant during the COVID-19 pandemic. This review presents diagnostic algorithms for differential diagnosis of pulmonary hypertension in a patient with suspected COVID-19 infection. In this term computed tomography (CT) of the chest deserves high attention. Differential diagnostic criteria for “frosted glass” type changes at CT-scan have been developed and can be used in everyday practice. Besides this, the article describes the principles of pulmonary arterial hypertension optimal therapy choice, taking into account drug interactions and complications occurring in COVID-19 patients.

Key words: pulmonary hypertension, COVID-19 pandemic, differential diagnosis, treatment, follow-up

For citation: Simakova MA, Goncharova NS, Karpova DV, Karelkina EV, Moiseeva OM. Recommendations on the diagnosis and management of pulmonary hypertension during COVID-19 pandemic. Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2020;26(3):343–355. doi:10.18705/1607-419X-2020-26-3-343-355

Пандемия COVID-19 предъявляет новые требования к организации работы с пациентами, имеющими верифицированный или предполагаемый диагноз легочной артериальной гипертензии (ЛАГ) и хронической тромбоэмболической легочной гипертензии (ХТЭЛГ). Известно, что любая респираторная инфекция, в том числе COVID-19-ассоциированная пневмония, может привести к прогрессированию основного заболевания и ускорить наступление фатального исхода. Поэтому верификация диагноза ЛАГ и ХТЭЛГ в условиях пандемии COVID-19 имеет большое медико-социальное значение. Особенно это касается пациентов высокого функционального класса (ФК), так как решает про-

блему своевременного назначения специфической терапии и стабилизации состояния больного.

Учитывая отсутствие специфических симптомов и широкую распространенность симптомокомплекса легочной гипертензии (ЛГ) при различных заболеваниях, диагностика данного патофизиологического состояния требует не только мультидисциплинарного подхода, но и четкого соблюдения диагностического алгоритма с последовательным переходом от наиболее частых причин развития ЛГ к наиболее редким [1]. Вместе с тем в условиях пандемии COVID-19 мы вынуждены минимизировать объем диагностических тестов для снижения риска инфицирования медицинского персонала

и пациентов, но при этом важно сохранить максимальную их информативность.

Симптомы, вызванные вирусом SARS-CoV-2: повышение температуры, выраженная слабость, сухой кашель, одышка, кровохарканье в сочетании с низкой сатурацией кислородом периферической крови, во многом схожи с жалобами, которые предъявляют пациенты с ЛГ III–IV ФК [2]. Таким образом, пациент с ранее не верифицированным диагнозом ЛАГ или ХТЭЛГ, имеющий клинику ухудшения течения легочной гипертензии, может поступить в стационар в общем потоке пациентов с вероятным диагнозом «пневмония».

Согласно регламентирующим документам, *при поступлении в стационар* пациенту с подозрением на COVID-19 должны быть выполнены определенные диагностические тесты с последующим заполнением чек-листа и оценкой по шкале NEWS для определения дальнейшей маршрутизации больного [3].

При проведении дифференциального диагноза между состоянием, ассоциированным с прогрессированием ЛГ, и коронавирусной инфекцией следует обратить внимание на отсутствие повышения температуры и катаральных явлений у пациентов с ЛГ, а также зависимость одышки, уровня артериального давления (АД) и частоты сердечных сокращений (ЧСС) от степени декомпенсации сердечной недостаточности. Наряду с клиническими проявлениями правожелудочковой недостаточности, у пациента с ЛГ могут присутствовать клинические проявления фонового заболевания. Например, телеангиоэктазии, язвенное поражение кончиков пальцев и склеродактилия указывают на системную склеродермию, сосудистые звездочки по типу «паутинки», тестикулярная атрофия и пальмарная эритема предполагают заболевание печени, а пальцы рук в форме «барабанных палочек» — врожденный порок сердца (ВПС) с цианозом или интерстициальные заболевания легких.

Гипоксемия как проявление микроциркуляторных нарушений в системе малого круга кровообращения и изменения вентиляционно-перфузионных соотношений чаще встречается у пациентов с ЛАГ, ассоциированной с ВПС, и больных ХТЭЛГ. В обычных условиях эти пациенты хорошо адаптированы к гипоксемии и могут демонстрировать низкую сатурацию периферической крови при умеренной одышке и стабильной гемодинамике, что отличает эту группу больных от пациентов с COVID-19. Гипоксемия у пациентов с COVID-19 связана с прямым поражением легких вследствие развития пневмонии, при которой уровень сатурации по кислороду является одним из критериев, определяющих тяжесть состояния и дальнейшую лечебную тактику.

Всем пациентам с подозрением на COVID-19 рекомендована регистрация *электрокардиограммы*, прежде всего — для оценки продолжительности скорректированного интервала QT с учетом перспектив лечения азитромицином, хлорохином/гидроксихлорохином, лопинавиром/ритонавиром в дальнейшем [4]. Следует помнить, что одной из частых причин острой декомпенсации сердечной недостаточности у пациентов с ЛГ могут быть суправентрикулярные нарушения ритма [5]. В связи с этим при регистрации фибрилляции/трепетания предсердий у пациента с ЛГ, помимо назначения антикоагулянтной терапии, необходимо оценить перспективы и сроки восстановления синусового ритма [6].

Проведение *эхокардиографии* (ЭхоКГ) в условиях эпидемии COVID-19 рекомендовано всем пациентам с клиникой прогрессирующей сердечной недостаточности или при появлении ее *de novo*, а также для интерпретации неясных ЭКГ-изменений [7]. В условиях пандемии, ограниченных ресурсов (ультразвуковые диагностические аппараты, средства индивидуальной защиты и т.д.) и высокой опасности заражения медицинского персонала ЭхоКГ часто выполняется по ограниченным протоколам (Cardiac POCUS, CCE, Limited echo, уровень POCUS), где количественная оценка не является обязательной. В этих условиях ЛГ может быть заподозрена по косвенным признакам: дилатация правых отделов сердца, парадоксальное движение межжелудочковой перегородки, регургитация на трикуспидальном клапане. Следует отметить, что ЭхоКГ, являясь основным скрининговым методом диагностики ЛГ, не может использоваться для верификации диагноза ЛАГ или ХТЭЛГ [8]. Для минимизации риска инфицирования медицинского персонала не рекомендовано рутинное выполнение чреспищеводной ЭхоКГ. Для исключения внутрисердечных шунтов может быть выполнена проба с контрастированием микропузырьками (bubble-test). При невозможности исключить диагноз ВПС это следует указать в протоколе исследования. В дальнейшем представление о больном следует формировать с учетом данных *компьютерной томографии* (КТ) органов грудной клетки (ОГК) с контрастным усилением, а окончательная верификация диагноза ВПС с оценкой его операбельности должна быть отложена во времени. В случае высокой вероятности ЛАГ для пациентов III–IV ФК, когда назначение ЛАГ-специфической терапии может существенно изменить прогноз, целесообразно обсудить выполнение катетеризации правых камер сердца (КПКС). Во всех остальных случаях рекомендовано проводить общие мероприятия и поддерживающую неспецифическую тера-

пию, отложив верификацию диагноза, в том числе и КПКС, до улучшения эпидемической обстановки.

Среди лучевых методов исследования, применяемых для диагностики коронавирусной инфекции, предпочтение отдается КТ ОГК. Все пациенты, которые по результатам первичной оценки тяжести состояния не нуждаются в переводе в реанимационное отделение, направляются на КТ ОГК из приемного покоя [3]. Пациентам с высокой предтестовой вероятностью тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА) по шкалам Geneva или Wells, а также пациентам с промежуточной вероятностью ТЭЛА и повышенным уровнем D-димера сразу должна выполняться КТ ОГК с контрастным усилением [9]. Оценивая диаметр легочной артерии и соотношение правых/левых камер сердца по бесконтрастному исследованию, можно заподозрить наличие ЛГ, а использование контраста позволит идентифицировать причины ЛГ, такие как ХТЭЛГ, ВПС и веноокклюзионная болезнь легких (ВОБЛ). Показано, что такие признаки, как увеличение диаметра легочной артерии (≥ 29 мм), соотношение диаметров легочной артерии к восходящей аорте $\geq 1,0$ и соотношение диаметра сегментарной артерии к диаметру бронха более чем 1:1 в трех или четырех долях легких, имеют высокую специфичность для диагностики ЛГ [10, 11]. При этом интерстициальные изменения в виде центрилобулярных очагов по типу «матового стекла» и утолщения междольковых перегородок, характерные для ВОБЛ, или симптом «мозаичной перфузии», типичный для ХТЭЛГ, могут потребовать дифференциального диагноза с «матовым стеклом» при COVID-19. Термином «матовое стекло» обозначаются зоны нежного, «туманного» уплотнения легочной ткани с сохранением визуализации на их фоне структур легочной доли. Морфологически любое «матовое стекло» представляет собой частичное (но не полное, в отличие от консолидации) замещение воздушных пространств патологическим субстратом. Во избежание ложноположительных представлений о COVID-19-пневмонии трактовку выявленных КТ изменений у пациентов с известным анамнезом ЛГ следует проводить с учетом клинических данных и данных предыдущих КТ. В таблице 1 приведены дифференциально-диагностические признаки изменений по типу «матового стекла», встречающиеся при КТ у пациентов с ЛАГ, ХТЭЛГ, тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА) и COVID-19.

На основании клинико-лабораторных данных и лучевых методов исследования дежурный врач приемного отделения принимает решение о дальнейшей тактике. Госпитализации подлежат пациенты с тяжелым и среднетяжелым течением COVID-19 [3], а также пациенты с признаками прогрессирующей

сердечной недостаточности. Уже на этом этапе с учетом нетипичных для COVID-19 изменений в клиническом анализе крови в сочетании с отсутствием лихорадки, возможной правограммы на ЭКГ, косвенных признаков ЛГ при КТ в сочетании с нехарактерными для COVID-19 интерстициальными изменениями легких врач должен принять решение о необходимости выполнения ЭхоКГ. Все пациенты до получения результатов мазков на SARS-CoV-2 должны рассматриваться как инфицированные.

Пациентам с промежуточной и высокой вероятностью ЛГ по данным ЭхоКГ показано дообследование, цель которого:

- 1) исключить из дальнейшего обследования в условиях эпидемии COVID-19 пациентов с ЛГ, ассоциированной с патологией левых камер сердца и легких (группы 2 и 3);
- 2) выявить пациентов с ЛАГ или ХТЭЛГ и при возможности уточнить нозологическую форму и провести стратификацию риска.

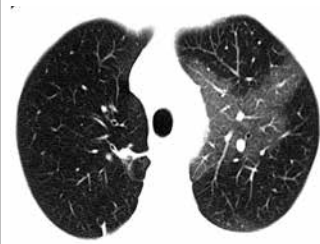
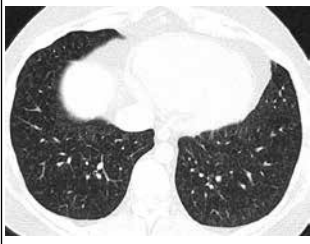
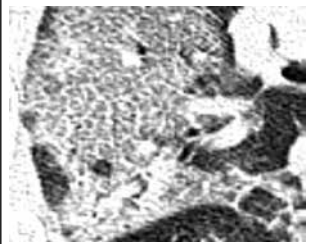
Пациентам, которые обследуются по алгоритму диагностики ЛГ, в качестве дополнительных лабораторных тестов рекомендовано:

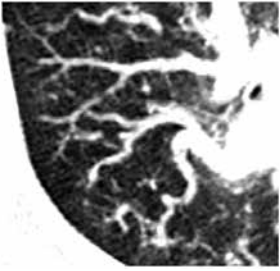
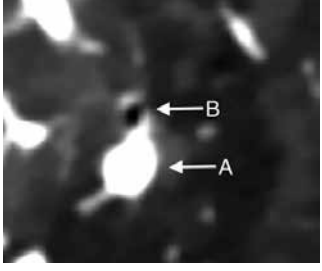
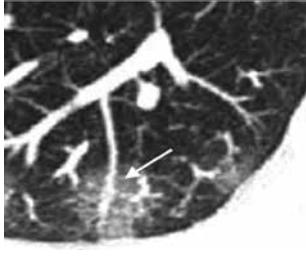
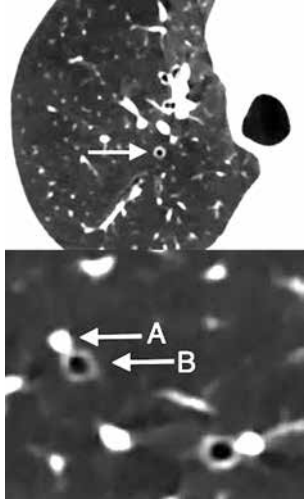
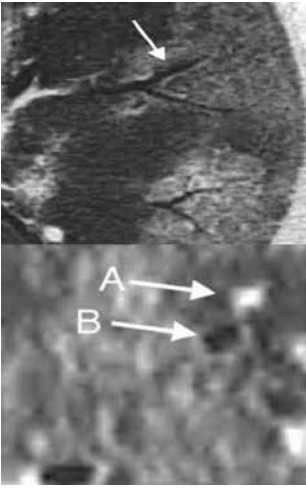
- оценить уровень ферритина или сывороточного железа для выявления латентного дефицита железа и решения вопроса о назначении заместительной терапии. В условиях пандемии COVID-19 наличие латентного дефицита железа может усугубить течение вирусной пневмонии за счет нарастания степени гипоксемии. С другой стороны, повышение уровня ферритина, указывающего на гиперпродукцию провоспалительных цитокинов, может служить дополнительным прогностическим критерием COVID-19-инфекции;
- провести серодиагностику хронических гепатитов В и С и определение антител классов М, G (IgM, IgG) к вирусу иммунодефицита человека;
- определить уровень тиреотропного гормона для выявления патологии щитовидной железы, которая утяжеляет течение любого варианта ЛГ;
- оценить уровень N-терминального фрагмента натрийуретического мозгового пептида (NT-proBNP) для последующей стратификации риска пациентов. Важно отметить, что развитие сердечно-сосудистых осложнений при COVID-19 также сопровождается повышением NT-proBNP. В связи с этим крайне важно знать исходный уровень этого маркера миокардиального стресса для правильной интерпретации динамики в случае подтверждения COVID-19-инфекции.

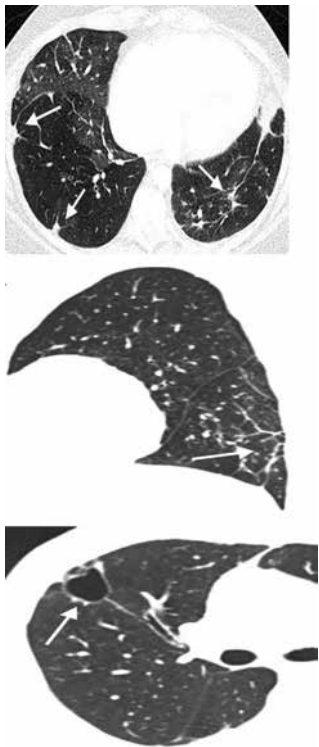
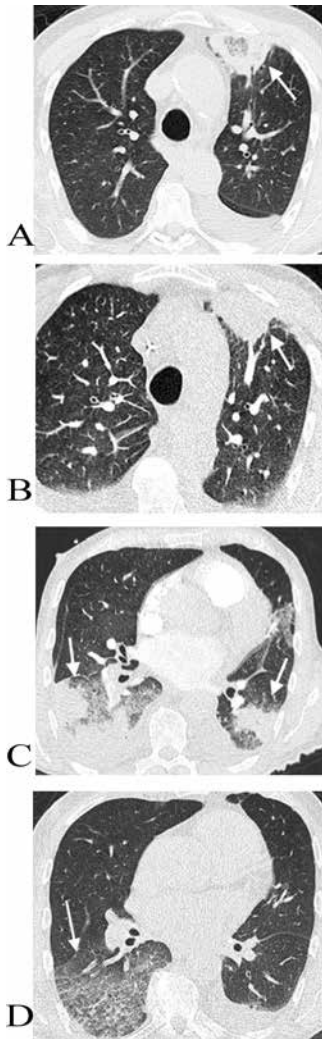
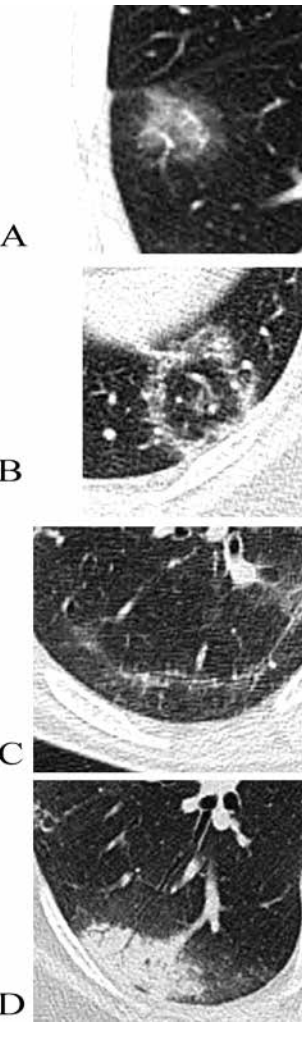
Проведение ультразвукового исследования органов брюшной полости пациентам с ЛГ целесообразно выполнять для уточнения диагноза при наличии дополнительных показаний: повышение печеночных

Таблица 1

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНО-ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ ИЗМЕНЕНИЙ ПО ТИПУ «МАТОВОГО СТЕКЛА» ПРИ КОМПЬЮТЕРНОЙ ТОМОГРАФИИ У ПАЦИЕНТОВ С ЛЕГОЧНОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ, ХРОНИЧЕСКОЙ ТРОМБОЭМБОЛИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ, ТРОМБОЭМБОЛИЕЙ ЛЕГОЧНОЙ АРТЕРИИ И COVID-19

ЛАГ	ХТЭЛГ	ТЭЛА	COVID-19
▪ Могут не определяться или быть слабо выраженными ▪ Периваскулярно, равномерно, больше в нижних долях ▪ Редко «нежные» центрилобулярные очаги — продукты деградации сурфактанта, последствия рецидивирующих легочных кровоизлияний или очаги плексиформной артериопатии ▪ При ВОБЛ — центрилобулярные очаги по типу «матового стекла» и утолщение междольковых перегородок	▪ Могут не определяться или быть слабо выраженными ▪ Периваскулярно вокруг расширенных проходимых ветвей ЛА ▪ На фоне «матового стекла» соотношение сегментарных артерий и бронхов смещено в сторону артерий ($A > B$)	▪ На начальном этапе формирования инфаркта ▪ Субплевральное расположение, широкое прилегание к плевре ▪ Клиновидная форма	▪ Субплеврально, полисегментарно, билатерально ▪ В дебюте могут быть единичные округлые очаги, чаще в нижней доле правого легкого ▪ На начальной стадии изменения «нежные», низкой плотности ▪ Далее плотность повышается, может наблюдаться симптом «булыжной мостовой» (утолщение внутри- и междольковых перегородок на фоне зон «матового стекла»), консолидация
			
			

ЛАГ	ХТЭЛГ	ТЭЛА	COVID-19
Расширение ветвей легочной артерии на фоне «матового стекла»			
При ЛАГ давление в расширенных ветвях ЛА повышено, что может сопровождаться периваскулярным интерстициальным отеком. Может визуализироваться плексиформная артериопатия	Расширенные ветви ЛА проходимы, давление в них повышено, развивается периваскулярный интерстициальный отек, визуализирующийся как зона «матового стекла»	Расширенные ветви ЛА окклюзированы свежими рыхлыми тромбами	На фоне «матового стекла» артерия выглядит расширенной в результате повреждения и воспалительной инфильтрации сосудистой стенки
			
Наличие бронхоэктазов			
Не характерно	Никогда — на фоне «матового стекла» Цилиндрические, могут развиваться в сегментах, где облитерированы ветви ЛА, бронхо-сосудистое соотношение смещено в сторону бронхов, воздушность повышена	Не характерно	Симптом «воздушной бронхографии», небольшие цилиндрические бронхоэктазы могут развиваться в зоне воспалительных изменений на фоне «матового стекла», более выраженные, тракционные — на фоне консолидации и формирующихся фиброзных изменений
			

ЛАГ	ХТЭЛГ	ТЭЛА	COVID-19
<i>Сопутствующие изменения в легких</i>			
Не характерны	Фиброзные субплевральные изменения, редко — воздушные полости (последствия перенесенных инфарктов легких)	▪ Может встречаться симптом «гало», «обратного гало» (А) ▪ В процессе развития формируется консолидация без воздушной бронхографии (В, С), при присоединении инфекции возможны полости деструкции (D)	Ретикулярные изменения, симптом «гало» (А) и «обратного гало» (В), субплевральные криволинейные уплотнения (С), участки консолидации (чаще с воздушной бронхографией) (D), как исход — фиброзные изменения
			

Примечание: ЛАГ — легочная артериальная гипертензия; ХТЭЛГ — хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия; ТЭЛА — тромбоэмболия легочной артерии; ВОБЛ — веноокклюзионная болезнь легких; ЛА — легочная артерия.

трансаминаз ≥ 3 раз выше нормы или билирубина > 2 раз выше нормы, при уровне креатинина более 150 мкмоль/л и наличии положительных серологических тестов на вирусные гепатиты.

С учетом сложности дезинфекции оборудования в условиях эпидемии COVID-19 для оценки наличия и степени тяжести легочной патологии целесообразно ориентироваться на тщательно собранный анамнез, клиническую картину и данные КТ ОГК. Выполнение комплексной оценки функции внешнего дыхания необходимо отложить во времени.

Планарная вентилиционно-перфузионная сцинтиграфия легких остается основным скрининговым методом, позволяющим исключить тромбоэмболический генез ЛГ [12]. Однако главное ограничение данного метода — высокая доля неинформативных результатов, особенно у пациентов старше 75 лет при наличии значимой патологии легких. Этот факт в сочетании с длительностью исследования и повышенными рисками распространения инфекции COVID-19 делает его выполнение в условиях пандемии нецелесообразным.

КТ ОГК с контрастным усилением в венозную и артериальную фазы используется для диагностики ВПС, ХТЭЛГ и сосудистых мальформаций. В случае ХТЭЛГ данный метод визуализации позволяет оценить морфологию тромботического поражения русла легочной артерии, выявляя наличие окклюзий основных или долевого ветвей или превалирование сегментарного/субсегментарного уровня поражения с формированием внутрисосудистых тяжей, сетей или перетяжек ветвей легочной артерии, что помогает в определении операбельности пациентов [13]. Поэтому при подозрении на ХТЭЛГ в условиях COVID-19 целесообразно сразу выполнять КТ ОГК с контрастным усилением [14]. Такой относительно новый метод, как двухэнергетическая КТ, позволяет с помощью построения йодных карт оценить состояние перфузии легких без применения радионуклидных методов исследования и верифицировать так называемый неоперабельный вариант ХТЭЛГ.

В случае отрицательного результата или невозможности выполнения КТ-ангиопульмонографии у пациента с ЛГ и факторами риска развития ХТЭЛГ для подтверждения диагноза (тромботического поражения субсегментарных ветвей легочной артерии) возможно выполнение перфузионной сцинтиграфии легких.

Проведение *катетеризации правых камер сердца* (КПКС) пациентам с подозрением на наличие ЛАГ и ХТЭЛГ целесообразно для подтверждения диагноза и определения тактики лечения в соответствии с существующими рекомендациями [8]. Учитывая длительность исследования, увеличивающую риск инфици-

рования персонала, и небольшой процент больных, потенциально отвечающих на терапию блокаторами кальциевых каналов, от выполнения вазореактивного теста в условиях пандемии COVID-19 целесообразно воздержаться. Кроме того, госпитализации будут подлежать гемодинамически нестабильные пациенты с ЛАГ, для стабилизации которых предпочтение следует отдавать ЛАГ-специфическим препаратам других классов. Проведение КПКС при патологии левых камер сердца (группа 2) или патологии легких (группа 3) в эпидемической обстановке может обсуждаться только для urgentных пациентов в случае постановки их в лист ожидания на трансплантацию сердца, легких или комплекса сердце-легкие.

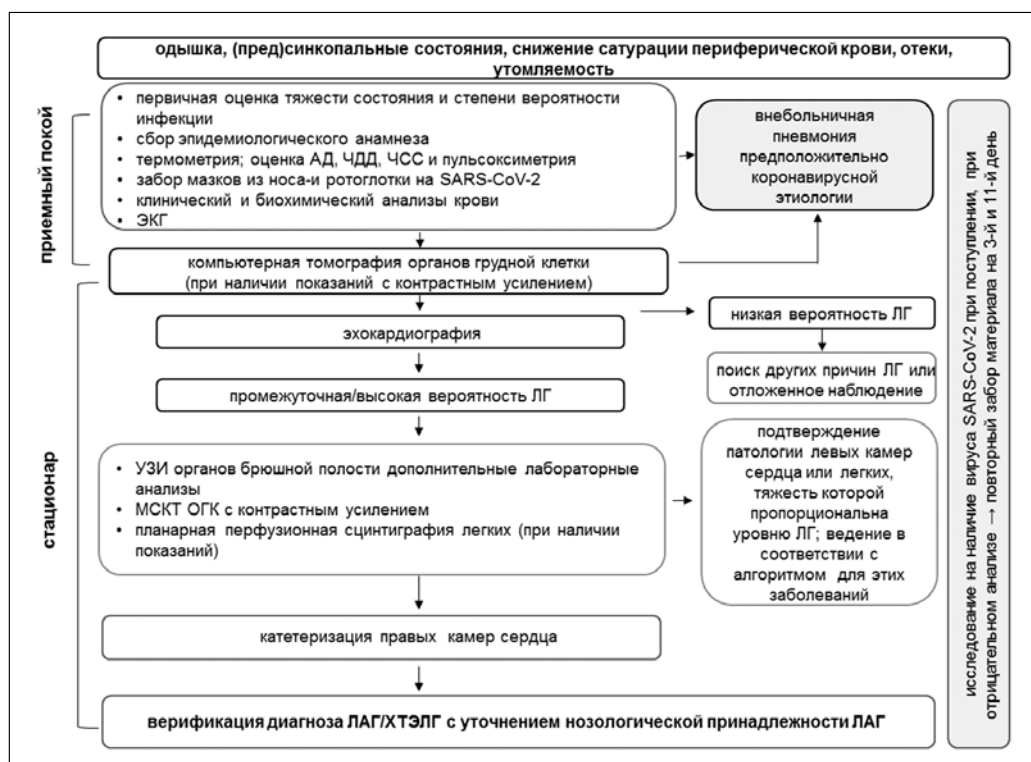
В связи с высокой вероятностью развития респираторных осложнений в послеоперационном периоде, риск плановых хирургических вмешательств в условиях пандемии крайне высок, поэтому оценка операбельности пациентов с ХТЭЛГ и ЛАГ, ассоциированных с ВПС, должна быть отложена.

Подводя итог вышеизложенному, мы пересмотрели диагностический алгоритм ранней диагностики ЛАГ и ХТЭЛГ, адаптировав его к условиям пандемии COVID-19 (рис. 1).

Медикаментозная терапия пациентов с легочной артериальной гипертензией и хронической тромбоэмболической легочной гипертензией в условиях пандемии COVID-19

Основываясь на предыдущих публикациях о влиянии инфекционного процесса на развитие острой правожелудочковой недостаточности, следует предполагать, что сочетание ЛГ с COVID-19 приведет к высокому уровню летальности [15]. Большинство пациентов с ЛАГ и ХТЭЛГ в случае развития пневмонии будут нуждаться в кислородной поддержке с целевым уровнем сатурации по кислороду артериальной крови более 90%. У пациентов с синдромом Эйзенменгера определить целевой уровень сатурации крайне сложно, поэтому ориентироваться следует на исходные данные пульсоксиметрии до развития COVID-19. Около 20–30% пациентов, госпитализированных с COVID-19, будут нуждаться в респираторной поддержке в условиях отделения интенсивной терапии (ОИТ) [16]. Среди пациентов, находящихся в ОИТ, с различной частотой потребуются высокопоточная оксигенотерапия, неинвазивная вентиляция (BiPAP/CPAP), искусственная вентиляция легких (ИВЛ) с интубацией и в некоторых случаях экстракорпоральная мембранная оксигенация (ЭКМО). Пациенты с ЛАГ/ХТЭЛГ и COVID-19-пневмонией имеют высокий риск развития острого респираторного дистресс-синдрома. Однако сама по себе интубация и ИВЛ у этих пациентов ассоции-

Рисунок 1. Диагностический алгоритм обследования пациента с легочной гипертензией в условиях эпидемии COVID-19



Примечание: АД — артериальное давление; ЧДД — частота дыхательных движений; ЧСС — частота сердечных сокращений; ЛГ — легочная гипертензия; УЗИ — ультразвуковое исследование; МСКТ ОГК — мультиспиральная компьютерная томография органов грудной клетки; ЛАГ — легочная артериальная гипертензия; ХТЭЛГ — хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия.

рованы с увеличением летальности вследствие повышения внутригрудного давления и дальнейшего увеличения легочного сосудистого сопротивления [17]. Кроме того, в условиях нехватки аппаратов ИВЛ во время пандемии COVID-19 следует придерживаться общей рекомендации жесткого отбора пациентов с учетом системы стратификации риска летальности. По мнению ряда авторов, пациенты с баллами менее 9 по шкале риска REVEAL 2.0 или имеющие наибольшее число критериев низкого риска летальности согласно шкале Французского регистра могут рассматриваться в качестве кандидатов для рискованных экстренных вмешательств во время пандемии COVID-19 [18]. Однако при развитии системного воспалительного ответа с выраженной гипоксемией и полиорганной недостаточностью использовать шкалу стратификации риска, предложенную Европейским обществом кардиологов и Европейским респираторным обществом (ESC/ERS), а также другие варианты балльных шкал крайне сложно. Поэтому наибольшее значение приобретают немодифицируемые факторы риска шкалы REVEAL 2.0, включающие этиологию ЛАГ, возраст, пол и данные об исходной диффузионной способности легких по монооксиду углерода [19], а также наличие сопутствующей патологии, тяжесть пора-

жения легких по данным КТ ОГК, признаки полиорганного поражения и потенциальную возможность усиления ЛАГ-специфической терапии.

У пациентов с ЛАГ и ХТЭЛГ, имеющих низкий сердечный выброс, при острой декомпенсации сердечной недостаточности на фоне инфекционного процесса крайне сложно определить необходимый объем инфузионной терапии. Поэтому целесообразна постановка центрального венозного катетера для оценки волеимического статуса. При снижении сердечного выброса, системной гипотензии и нарушении перфузии тканей показано назначение инотропных препаратов и вазопрессоров [20]. У пациентов с нестабильным течением ЛАГ, получающих пероральный селексилаг в составе комбинированной терапии, оправдана его замена на ингаляционный илопрост. Кроме того, в условиях ОИТ в качестве дополнительной терапии может использоваться оксид азота. Применение ЭКМО у пациентов ЛГ, не имеющих реальных перспектив восстановления гемодинамики или трансплантации легких, нецелесообразно [8, 21].

С учетом морфологически документированных тромбозов мелких артерий легких при COVID-19, а также повышения уровня D-димера, выраженность которого была тесно связана с тяжестью системной

воспалительной реакции и риском развития фатального исхода, всем госпитализированным пациентам с ЛГ и пневмонией показано назначение гепаринов в лечебных дозировках [19, 22].

Что касается ЛАГ-специфической терапии, то сообщество экспертов рекомендует продолжать ее в том объеме, который был у пациентов на момент возникновения COVID-19. Замена ЛАГ-специфических препаратов может быть обоснована консилиумом с участием специалиста по ведению ЛАГ референтного центра при развитии клинически значимых побочных явлений. Усиление ЛАГ-специфической терапии или ее старт у не получавших ранее специфического лечения пациентов с ЛАГ на фоне COVID-19 может иметь свои особенности с учетом межлекарственных взаимодействий. Данные о лекарственном взаимодействии ЛАГ-специфических препаратов с ремдесивиром, гидроксихлорохином, тоцилизумабом, интерферонами альфа и бета на сегодняшний день отсутствуют, а клинически значимых побочных явлений не зарегистрировано.

Антагонисты эндотелиновых рецепторов (АЭР) известны несколькими потенциально клинически значимыми побочными эффектами: цитолитический синдром, анемия, задержка жидкости. Наиболее часто повышение уровня трансаминаз у пациентов с ЛАГ наблюдалось при использовании неселективного АЭР *бозентана*. Тогда как АЭР, реализующий свои эффекты на тканевом уровне и не имеющий существенного влияния на транспорт желчных солей, препарат *мацитентан* имеет наименьшую гепатотоксичность и даже апробирован у пациентов с портопульмональной ЛАГ на фоне цирротического поражения печени [23]. Повышение уровня АСТ/АЛТ более чем в 3 раза от верхней границы нормы требует отмены АЭР и возобновления терапии АЭР с меньшим гепатотоксическим эффектом только на фоне полной нормализации уровня печеночных трансаминаз. Особого контроля требует совместное применение лопинавира/ритонавира или дарунавир и бозентана, которое сопровождается увеличением концентрации бозентана в 48 раз в первые 10 дней приема. В связи с этим терапию бозентаном следует начинать с дозы 62,5 мг 1 раз в день с последующей титрацией, учитывая индивидуальную переносимость. Следует иметь в виду, что назначение бозентана, с другой стороны, может привести к снижению концентрации лопинавира/ритонавира или дарунавир, что, однако, не оказывало негативного влияния на эффективность высокоактивной антиретровирусной терапии (ВААРТ) [24]. В метаболизме *амбризентана* в меньшей степени принимает участие цитохром CYP3A4, однако он является

субстратом для Р-гликопротеина и транспортного белка OATP1B1, который ингибирует лопинавир, что может привести к повышению уровня амбризентана в крови. Поэтому у пациентов, получающих лопинавир или дарунавир, рекомендуется начинать терапию амбризентаном с дозировки 5 мг в сутки, мониторируя его переносимость. При совместном применении амбризентана и ритонавира коррекции доз препаратов не требуется. Сочетание гидроксихлорохина и амбризентана не является клинически значимым. С учетом того, что мацитентан также метаболизируется с участием цитохрома CYP3A4, совместный прием с лопинавиром/ритонавиром или дарунавиром может привести к повышению его концентрации в крови. Однако мацитентан не является субстратом для OATP, поэтому выраженность межлекарственного взаимодействия будет слабее, чем у бозентана, и предварительной коррекции дозировок при начале терапии не потребуется.

Метаболизм *силденафила* осуществляется с участием цитохрома P450 изоэнзима CYP3A4 и в меньшей степени CYP2C9. Ритонавир и саквинавир, мощные ингибиторы CYP3A4, способны увеличивать площадь под кривой «концентрация-время» (AUC) для силденафила в 11 раз и в 3,1 раза соответственно, а максимальную концентрацию — в 3,9 и 2,4 раза. Превышение максимальной концентрации силденафила в крови (C_{max}) более 500 пг/мл ассоциировано с появлением эпизодов нарушения зрения (на 40%), а также с системной гипотензией и синкопальными состояниями (на 25%) [25]. Поэтому совместное применение силденафила и ритонавира, а также других мощных ингибиторов CYP3A4 (дарунавир) не рекомендуется производителем ввиду возможного увеличения частоты и тяжести клинически значимых побочных эффектов. Однако в единичных работах показано отсутствие описанных побочных эффектов при совместном применении ритонавира/лопинавира и силденафила в стандартной дозировке в течение года терапии [26].

Известно, что *риоцигуат* метаболизируется с помощью цитохромов CYP1A1, CYP3A4, CYP2C8, CYP2J2 и элиминирован в неизменном виде с желчью и через почки. Риоцигуат является субстратом для Р-гликопротеина и белков устойчивости к раку молочной железы (BCRP). Предполагают, что совместный прием риоцигуата с лопинавиром/ритонавиром или дарунавиром приведет к повышению концентрации риоцигуата в крови. В Европе не рекомендуется совместное назначение риоцигуата и мощных ингибиторов цитохромов, Р-гликопротеинов и BCRP, тогда как в США разрешен прием риоцигуата в стартовой дозировке 0,5 мг три раза в день с тщательным мониторингом АД.

Аналогичная ситуация возникает и при совместном назначении азитромицина и риоцигуата, когда терапию риоцигуатом начинают с минимальных доз при тщательном контроле за АД и симптоматикой.

В связи с отсутствием общности метаболических путей *илопрост* с лопинавиром/ритонавиром или дарунавиром клинически значимые взаимодействия маловероятны. Однако мощный дезагрегантный эффект препарата требует осторожности из-за риска развития кровотечений при совместном назначении с антикоагулянтами [27].

Селексипаг, пероральный агонист IP-рецепторов простаглицина, гидролизует до активного метаболита с помощью карбоксилэстеразы. Совместное назначение селексипага 400 мкг/сут и лопинавира/ритонавира в дозировке 400/100 мг дважды в день не влияло на концентрацию активного метаболита селексипага, поэтому можно предположить, что клинически значимое взаимодействие вышеперечисленных препаратов отсутствует.

Данные о межлекарственных взаимодействиях между ЛАГ-специфическими препаратами и лекарственными средствами суммированы в таблице 2.

Динамическое наблюдение пациентов с легочной артериальной гипертензией и хронической тромбоэмболической легочной гипертензией

Согласно рекомендациям ESC/ERS 2015 года для мониторингирования эффективности терапии, стратификации риска летальности и принятия решения по тактике ведения, оценку клинического статуса

пациента с ЛАГ / неоперабельной или резидуальной ХТЭЛГ следует проводить каждые 3–6 месяца с анализом клинических данных, данных ЭхоКГ, теста с 6-минутной ходьбой, уровня NT-proBNP и пульсоксиметрии [8]. Необходимость подобного всестороннего и частого обследования обоснована крайне хрупкой природой пациентов с ЛАГ, отсутствием предсказуемого ответа на терапию и постоянно сохраняющимся риском быстрого прогрессирования заболевания даже у пациентов, получающих ЛАГ-специфическую терапию. В связи с высоким риском инфицирования SARS-CoV-2 стабильным пациентам с кардиопульмональной патологией рекомендуется соотнести возможный риск и пользу личных обращений в медицинские учреждения, а также ограничить поездки и социальные контакты [18]. Диагностические процедуры рутинного динамического наблюдения следует перенести на более поздний безопасный период после окончания пандемии. У пациентов, получающих пероральные антикоагулянты, целесообразно рассмотреть перевод на прямые оральные антикоагулянты или низкомолекулярные гепарины, чтобы избежать визитов в лабораторию для контроля уровня международного нормализованного отношения (МНО).

В условиях пандемии особую актуальность приобретают дистанционные программы, позволяющие оценить состояние больного с помощью телефонной связи или видеоконференции. При отсутствии возможности проведения физикального осмотра, лабораторных и инструментальных методов обследования,

Таблица 2

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ ПРЕПАРАТОВ СПЕЦИФИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ЛЕГОЧНОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ С ЛЕКАРСТВАМИ, ПРИМЕНЯЕМЫМИ В НАСТОЯЩЕЕ ВРЕМЯ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ COVID-19

ЛАГ-терапия	Амбризентан	Бозентан	Мацитентан	Силденафил	Риоцигуат	Илопрост	Селексипаг
Лопинавир		*					
Ритонавир		*					
Дарунавир		*					
Азитромицин							
Гидроксихлорохин							
Тоцилизумаб							
Рекомбинантный интерферон альфа							
Рекомбинантный интерферон бета							

Примечание: ЛАГ — легочная артериальная гипертензия; * — потенциально значимое повышение уровня ЛАГ-специфического препарата в крови, требующее коррекции дозировки и режима терапии.

- Совместное применение препаратов противопоказано
- Потенциально клинически значимое взаимодействие, требующее изменения дозировок, времени приема препаратов, мониторингирования состояния пациента
- Клинически значимое взаимодействие отсутствует
- Потенциально клиническое взаимодействие минимальное/незначительное; не требуется дополнительное мониторирование / изменение дозировок

большинство пациентов способны описать симптомы и, таким образом, способствовать принятию решения по тактике ведения. Кроме того, врачи, ведущие пациентов на местах, имеют возможность обсудить тактику лечения со специалистами ведущих центров ЛАГ в условиях телеконференций. В качестве основных мер, направленных на повышение качества оказания медицинской помощи больным ЛАГ и ХТЭЛГ в условиях пандемии COVID-19, предлагаем:

1. Предоставить пациентам с ЛГ, включенным в регистр, электронную почту или телефон для связи со специалистом в регионе.

2. Заблаговременно обеспечить пациентов лекарственными препаратами во избежание прекращения терапии и последующего ухудшения течения заболевания.

3. Широко использовать возможности телемедицинских консультаций со специалистами экспертных центров для выбора оптимальной тактики ведения.

4. Пациент с клиникой ухудшения течения ЛАГ/ХТЭЛГ, но без признаков инфекционного заболевания при необходимости госпитализации в стационар должен быть оповещен заблаговременно с подписанием информированного согласия о высоком риске инфицирования SARS-CoV-2 в условиях лечебного учреждения.

5. Пациенты с ЛАГ/ХТЭЛГ, имеющие симптомы COVID-19-инфекции, должны быть госпитализированы вне зависимости от исходной тяжести симптоматики в связи с высоким риском прогрессирования основного заболевания.

6. Применение базовой терапии для лечения COVID-19-инфекции не должно быть основанием для отмены или неназначения ЛАГ-специфических препаратов в объеме, рекомендуемом шкалой стратификации риска.

7. Выбор препарата/препаратов для инициации ЛАГ-специфической терапии должен осуществляться согласно текущей клинической ситуации с учетом профиля побочных эффектов и межлекарственных взаимодействий.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

Список литературы / References

1. Frost A, Badesch D, Gibbs JSR, Gopalan D, Khanna D, Manes A et al. Diagnosis of pulmonary hypertension. *Eur Respir J*. 2019;53(1). pii:1801904. doi:10.1183/13993003.01904-2018.
2. Rothan HA, Byrareddy SN. The epidemiology and pathogenesis of coronavirus disease (COVID-19) Outbreak. *J Autoimmun*. 2020;109:102433. doi:10.1016/j.jaut.2020.102433
3. Временные методические рекомендации: профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфек-

ции (COVID-19). Версия 6 от 28.04.2020. 164 с. [Temporary guidelines: prevention, diagnosis and treatment of new coronavirus infection (COVID-19). Version 6 from 28.04.2020. 164 p. In Russian].

4. ESC Guidance for the diagnosis and management of CV disease during the COVID-19 Pandemic. [Ahead of print, published online 21 April 2020]. [Electronic resource]. URL: <https://www.escardio.org/Education/COVID-19-and-Cardiology/ESC-COVID-19-Guidance>

5. Mercurio V, Peloquin G, Bourji KI, Diab N, Sato T, Enobun B et al. Pulmonary arterial hypertension and atrial arrhythmias: incidence, risk factors, and clinical impact. *Pulm Circ*. 2018;8(2):2045894018769874. doi:10.1177/2045894018769874

6. Olsson KM, Nickel NP, Tongers J, Hoeper MM. Atrial flutter and fibrillation in patients with pulmonary hypertension. *Int J Cardiol* 2013;167(5):2300–2305. doi:10.1016/j.ijcard.2012.06.024

7. Шляхто Е. В., Конради А. О., Арутюнов Г. П., Арутюнов А. Г., Баутин А. Е., Бойцов С. А. и др. Руководство по диагностике и лечению болезней системы кровообращения в контексте пандемии COVID-19. Российский кардиологический журнал. 2020;25(3):3801. doi:10.15829/1560-4071-2020-3-3801. [Shlyakho EV, Konradi AO, Arutyunov GP, Arutyunov AG, Bautin AE, Boytsov SA et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of circulatory diseases in the context of the COVID-19 pandemic. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(3):3801. doi:10.15829/1560-4071-2020-3-3801. In Russian].

8. Gal   N, Humbert M, Vachiery JL, Gibbs S, Lang I, Torbicki A et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Joint Task Force for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS): Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Heart J*. 2016;37(1):67–119. doi:10.1093/eurheartj/ehv317

9. Konstantinides SV, Meyer G, Becattini C, Bueno H, Geering GJ, Harjola VP et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS). *Eur Heart J*. 2019;54(3):1901647. doi:10.1093/eurheartj/ehz405

10. Shen Y, Wan C, Tian P, Wu Y, Li X, Yang T et al. CT-base pulmonary artery measurement in the detection of pulmonary hypertension: a meta-analysis and systematic review. *Medicine (Baltimore)*. 2014;93(27):e256. doi:10.1097/MD.0000000000000256

11. Rajaram S, Swift AJ, Condliffe R, Johns C, Elliot CA, Hill C et al. CT features of pulmonary arterial hypertension and its major subtypes: a systematic CT evaluation of 292 patients from the ASPIRE Registry. *Thorax*. 2015;70(4):382–387. doi:10.1136/thoraxjnl-2014-206088

12. Tunariu N, Gibbs SJR, Win Z, Gin-Sing W, Graham A, Gishen P et al. Ventilation-perfusion scintigraphy is more sensitive than multidetector CTPA in detecting chronic thromboembolic pulmonary disease as a treatable cause of pulmonary hypertension. *J Nucl Med*. 2007;48(5):680–4. doi:10.2967/jnumed.106.039438

13. Reichelt A, Hoeper MM, Galanski M, Keberle M. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension: evaluation with 64-detector row CT versus digital subtraction angiography. *Eur J Radiol*. 2009 Jul;71(1):49–54. doi:10.1016/j.ejrad.2008.03.016

14. Zuckier LS, Moadel RM, Haramati LB, Freeman LM. Diagnostic evaluation of pulmonary embolism during the COVID-19 pandemic. *J Nucl Med*. 2020;61(5):630–631. doi:10.2967/jnumed.120.245571

15. Price LC, Wort SJ. Pulmonary hypertension in ARDS: inflammation matters! *Thorax*. 2017;72(5):396–397. doi:10.1136/thoraxjnl-2016-209199

16. Padang R, Chandrashekar N, Indrabhinduwat M, Scott CG, Luis SA, Chandrasekaran K, et al. Aetiology and outcomes of severe right ventricular dysfunction. *Eur Heart J*. 2020;41(12):1273–1282. doi:10.1093/eurheartj/ehaa037

17. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, Liang WH, Ou CQ, He JX et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med*. 2020;382(18):1708–1720. doi:10.1056/NEJMoa2002032

18. Sarkar MS, Desai PM. Pulmonary hypertension and cardiac anesthesia: Anesthesiologist's perspective. *Ann Card Anaesth* 2018;21(2):116–122. doi:10.4103/aca.ACA_123_17

19. Ryan J, Melendres-Groves L, Zamanian RT, Oudiz RJ, Chakinala M, Rosenzweig EB, Gombert-Maitland M. Care of patients with pulmonary arterial hypertension during the coronavirus (COVID-19) pandemic. *Pulm Circulation*. 2020;10(2):2045894020920153. doi:10.1177/2045894020920153

20. Benza RL, Gomberg-Maitland M, Elliott CG, Farber HW, Foreman AJ, Frost AE et al. Predicting survival in patients with pulmonary arterial hypertension: the REVEAL Risk Score Calculator 2.0 and comparison with ESC/ERS-based risk assessment strategies. *Chest*. 2019;156(2):323–337. doi:10.1016/j.chest.2019.02.004

21. Hoeper MM, Benza RL, Corris P, de Perrot M, Fadel E, Keogh AM et al. Intensive care, right ventricular support and lung transplantation in patients with pulmonary hypertension. *Eur Respir J*. 2019;53(1):1801906. doi:10.1183/13993003.01906-2018

22. Гончарова Н. С., Симакова М. А., Моисеева О. М. Анти тромботическая терапия у пациентов с легочной артериальной гипертензией. *Артериальная гипертензия*. 2019;25(1):25–33. doi:10.18705/1607-419X-2019-25-1-25-33 [Goncharova NS, Simakova MA, Moiseeva OM. Antithrombotic therapy in patients with pulmonary arterial hypertension. *Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension*. 2019;25(1):25–33. In Russian].

23. Tang N, Li D, Wang X, Sun Z. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost*. 2020;18(4):844–847. doi:10.1111/jth.14768

24. Sitbon O, Bosch J, Cottreel E, Csonka D, de Groote P, Hoeper MM, et al. Macitentan for the treatment of portopulmonary hypertension (PORTICO): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 4 trial. *Lancet Respir Med*. 2019;7(7):594–604. doi:10.1016/S2213-2600(19)30091-8

25. Degano B, Yaici A, Le Pavec J, Savale L, Jaïs X, Camara B et al. Long-term effects of bosentan in patients with HIV-associated pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J*. 2009;33(1):92–98. doi:10.1183/09031936.00094808

26. Gupta M, Kovar A, Meibohm B. The clinical pharmacokinetics of phosphodiesterase-5 inhibitors for erectile dysfunction. *J Clin Pharmacol*. 2005;45(9):987–1003. doi:10.1177/0091270005276847

27. Chinello P, Cicalini S, Pichini S, Pacifici R, Tempestilli M, Cecini M et al. Sildenafil and bosentan plasma concentrations in a human immunodeficiency virus-infected patient with pulmonary arterial hypertension treated with ritonavir-boosted protease inhibitor. *Infect Dis Rep*. 2015;7(1):5822. doi:10.4081/idr.2015.5822

28. Ciraci R, Tirone G, Scaglione F. The impact of drug-drug interactions on pulmonary arterial hypertension therapy. *Pulm Pharmacol Ther*. 2014;28(1):1–8. doi:10.1016/j.pupt.2014.01.004.

Информация об авторах

Симакова Мария Александровна — кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник научно-исследовательского отдела некоронарогенных заболеваний сердца ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова» Минздрава России, e-mail: simakova_ma@almazovcentre.ru, ORCID: 0000-0001-9478-1941;

Гончарова Наталья Сергеевна — кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник научно-исследовательского отдела некоронарогенных заболеваний сердца ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Карпова Дарья Владимировна — врач-рентгенолог отделения компьютерной томографии ФГБУ «НМИЦ имени В. А. Алмазова» Минздрава России;

Карелкина Елена Викторовна — научный сотрудник научно-исследовательского отдела некоронарогенных заболеваний сердца ФГБУ «НМИЦ имени В. А. Алмазова» Минздрава России;

Моисеева Ольга Михайловна — доктор медицинских наук, профессор, заведующая научно-исследовательским отделом некоронарогенных заболеваний сердца ФГБУ «НМИЦ имени В. А. Алмазова» Минздрава России.

Author information

Maria A. Simakova, MD, PhD, Senior Researcher, Research Department of Noncoronary Heart Disease, Almazov National Medical Research Centre, e-mail: simakova_ma@almazovcentre.ru, ORCID: 0000-0001-9478-1941;

Natalya S. Goncharova, MD, PhD, Senior Researcher, Research Department of Noncoronary Heart Disease, Almazov National Medical Research Centre;

Darya V. Karpova, MD, Radiologist, Department of Computed Tomography, Almazov National Medical Research Centre;

Elena V. Karelkina, MD, Researcher, Research Department of Noncoronary Heart Disease, Almazov National Medical Research Centre;

Olga M. Moiseeva, MD, PhD, DSc, Professor, Head, Research Department of Noncoronary Heart Disease, Almazov National Medical Research Centre.

**1 ТАБЛЕТКА
ДЛЯ КОНТРОЛЯ
АД И ЧСС!^{1,2}**

БИСПРОЛОЛ
+
ПЕРИДОПРИЛ

ПРЕСТИМЛОЛ
5 мг/5 мг

ПРЕСТИЖНО

ПРЕСТИЖ
10 мг/10 мл

Артериальная гипертензия

Стабильная и
болезнь сердца

Стабильная хроническая
сердечная недостаточность*

1 таблетка
в день

* (С.А.Ивановский (с/п.С.А.Ивановский) функциональный состав) выступил у Евгения Оберинского, который Николай Подарин выполнял как психологическим в психиатрических делах.

1. Tę sytuację rozstrzygałoby odpowiednie sądownictwo gospodarcze (Sąd wojewódzki w Warszawie). Po zgłoszeniu pozwów przez III-044/77 w 11.10.2017 r. Sąd A w p. w. i. CBA (Rozstrzygnięcie: 2019-01-10) 585-654.

КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА ПРЕСТИЛОЛ®

[illegible]

* Для получения полной информации, пожалуйста, обратитесь к инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата. Будьте внимательны! Перед применением всегда проконсультируйтесь с врачом!

40-й километр, 125196, г. Москва, ул. Новострой, д.7, этаж 7/8/9. Тел.: (495) 937-0700, факс: (495) 937-0701, www.serviss.ru
 Материал распространяется для ознакомительных целей

