



Чучалин Александр Григорьевич – д. м. н., профессор, академик Российской академии наук, заведующий кафедрой госпитальной терапии педиатрического факультета Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, председатель правления Российского респираторного общества

Редакционная колонка

Уважаемые читатели!

Вашему вниманию представлен спецвыпуск, посвященный борьбе с новым заболеванием COVID-19, вспышка которого произошла в Китае в декабре 2019 г. и стремительно приобрела характер пандемии.

Целью передовой статьи *М.В.Самсоновой, А.Л.Черняева, Ж.Р.Омаровой и соавт.* «Особенности патологической анатомии легких при COVID-19» явилось изучение особенностей морфологических изменений в легких у больных, умерших от COVID-19 в Москве в период 20.03–06.06.20. Продemonстрировано, что патоморфологическая картина в легких при COVID-19 соответствует вирусной интерстициальной пневмонии в виде диффузного альвеолярного повреждения. Приводится описание гистологических признаков, косвенно указывающих на нарушение системы коагуляции.

В статье *Л.В.Шогиновой, С.Д.Варфоломеева, В.И.Быкова и соавт.* «Влияние термической гелий-кислородной смеси на вирусную нагрузку при COVID-19» представлен метод лечения больных COVID-19 при помощи термической гелий-кислородной смеси ($t\text{-He/O}_2$). Целью исследования явилась оценка влияния $t\text{-He/O}_2$ на вирусную нагрузку, маркеры воспаления и синтез антител. При включении в стандартную схему терапии ингаляций $t\text{-He/O}_2$ у пациентов, переносящих инфекционное заболевание, вызванное SARS-CoV-2, отмечено снижение вирусной нагрузки и уровня маркеров воспаления.

Целью рандомизированного клинического исследования *К.В.Лядова, Е.С.Коновой, В.Г.Полушкина и соавт.* явилось определение эффективности протокола дыхательной реабилитации у больных с индексом оксигенации < 400 и > 200 при самостоятельном дыхании или кислородной поддержке по сравнению с пациентами, у которых реабилитация не проводилась. В статье «Дыхательная реабилитация у больных вирусной пневмонией на фоне новой коронавирусной инфекции» продемонстрировано, что при выполнении больными комплекса специально подобранных упражнений в остром периоде течения новой коронавирусной инфекции повышается эффективность лечения за счет раннего снижения потребности в кислородной поддержке.

В статье *Л.С.Намазовой-Барановой и А.А.Баранова* «COVID-19 и дети» представлены современные данные о течении, лечении и исходах новой коронавирусной инфекции у детей. Отмечено, что педиатры впервые столкнулись с ситуацией, когда тяжело заболели и умирали взрослые, а дети оставались практически вне распространения инфекционного процесса. В результате взаимодействия ученых и клиницистов получены ответы на некоторые вопросы, однако большая часть информации о воздействии коронавируса на детский организм пока еще недоступна для внедрения в рутинную практику.

В обзоре *Е.Л.Насонова* «Коронавирусная болезнь-2019 (COVID-19): значение ингибиторов IL-6» показано, что разработка и внедрение в клиническую практику моноклональных антител (мАТ), ингибирующих активность IL-6, относится к числу крупных достижений в лечении критических состояний в рамках синдрома «цитокинового шторма», в т. ч. при COVID-19. Обсуждаются материалы многочисленных исследований, посвященных эффективности и безопасности применения мАТ к рецептору IL-6 (тоцилизумаб) и т. п., ингибирующих активность IL-6 при COVID-19.

Целью работы *Г.М.Галстяна* «Коагулопатия при COVID-19» явилось подробное рассмотрение патогенеза, клинических проявлений, методов диагностики и лечения коронавирус-индуцированной коагулопатии. Подчеркивается, что при дебюте COVID-19 выявляется гиперкоагуляция, а на поздних стадиях заболевания обычно наблюдаются коагулопатия потребления и синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания. В статье приводятся рекомендации по лечению, основу которого составляют низкомолекулярные гепарины.

В статье *С.Н.Авдеева* «Неинвазивная вентиляция легких при новой коронавирусной инфекции (COVID-19)» суммируется опыт применения неинвазивной вентиляции легких при гипоксемической острой дыхательной недостаточности у пациентов с COVID-19, показавшей высокую эффективность.

Данные опубликованных материалов свидетельствуют, что новая вирусная инфекция вызывает не только поражения легких, сердца, печени, почек, кожных покровов, но и выраженное состояние тревоги, депрессии. В связи с этим информация о современных методах диагностики, терапии и реабилитации пациентов, представленная на страницах этого спецвыпуска, является предельно актуальной для практикующих врачей.

Главный редактор

А.Г.Чучалин

COVID-19

Научно-практический журнал «Пульмонология»

Официальный печатный орган Российского
респираторного общества

Свидетельство о регистрации № 75 от 14.09.90

Основан в 1990 году. Выходит 6 раз в год

<https://doi.org/10.18093/0869-0189>

Решением Президиума Высшей аттестационной
комиссии Министерства образования
и науки Российской Федерации журнал
«Пульмонология» внесен в перечень ведущих
рецензируемых научных журналов и изданий,
в которых должны быть опубликованы
основные научные результаты диссертации
на соискание ученой степени доктора
и кандидата наук

<http://vak.ed.gov.ru>

Журнал индексируется в системах: SCOPUS,
Российский индекс научного цитирования,
EBSCO, Embase Elsevier, Ulrich's International
Periodicals Directory, INIS Collection Search,
NLM Catalog, OCLC WorldCat, The British Library,
CrossRef, Google Scholar, NLM LokatorPlus и др.

Адрес редакции: 105077, Москва,
ул. 11-я Парковая, 32, корп. 4, офис 657,
редакция журнала «Пульмонология»
тел.: (925) 744-72-98
e-mail: pulmo@pulmonology.ru
<http://journal.pulmonology.ru>

Ответственный редактор – Пархоменко Т.В.

Научный редактор – Авдеев С.Н.

Редактор – Чучверя Л.В.

Компьютерная верстка – Хавкина О.В.

Художественный редактор – Ефремов П.П.

Подписано в печать 22.10.2020

Формат 60 × 90 1/8. Печать офсетная. Тираж 2 000 экз.

Цена свободная

ООО Научно-практический журнал «Пульмонология»

Отпечатано в типографии ООО «Медиа-Гранд»

152900, Ярославская обл., г. Рыбинск,

ул. Орджоникидзе, 57

© Пульмонология, 2020

Содержание

Передовая статья

Самсонова М.В., Черняев А.Л., Омарова Ж.Р., Першина Е.А., Мишнев О.Д.,
Зайратьянц О.В., Михалева Л.М., Калинин Д.В., Варясин В.В., Тишкевич О.А.,
Виноградов С.А., Михайличенко К.Ю., Черняк А.В.

Особенности патологической анатомии легких при COVID-19 519

Оригинальные исследования

Шогенова Л.В., Варфоломеев С.Д., Быков В.И., Цыбенкова С.Б., Рябоконь А.М.,
Журавель С.В., Уткина И.И., Гаврилов П.В., Петриков С.С., Чучалин А.Г., Панин А.А.

Влияние термической гелий-кислородной смеси
на вирусную нагрузку при COVID-19 533

Кондратьева Е.И., Красовский С.А., Каширская Н.Ю., Амелина Е.Л.,
Жекайте Е.К., Шерман В.Д., Симонова О.И., Горинова Ю.В., Бойцова Е.В.,
Мухина М.А., Бутюгина И.Н., Макарова М.А., Малахов А.Б.

COVID-19 у больных муковисцидозом 544

Третьяков А.Ю., Захарченко С.П., Ромасенко Л.В., Дятлова А.В., Жабская А.В.,
Ермилов О.В., Третьяков М.А., Ченцова Д.Д.

COVID-19 у лиц, адаптированных к аэробной нагрузке 553

Котляров П.М., Сергеев Н.И., Солодкий В.А., Солдатов Д.Г.

Мультиспиральная компьютерная томография
в ранней диагностике пневмонии, вызванной SARS-CoV-2 561

Лядов К.В., Конева Е.С., Полушкин В.Г., Султанов Э.Ю., Лукашин М.А.

Дыхательная реабилитация у больных вирусной пневмонией
на фоне новой коронавирусной инфекции 569

Лекции

Неклюдова Г.В., Авдеев С.Н.

Ультразвуковое исследование легких: возможности диагностики
повреждения легких, ассоциированного с новой коронавирусной инфекцией
COVID-19 577

Клиническая фармакология

Максимов В.А., Торшин И.Ю., Чучалин А.Г., Лазебник Л.Б., Ткачева О.Н.,
Стражеско И.Д., Громова О.А.

Опыт применения препарата Лаеннек у пациентов с высоким риском развития
«цитокинового шторма» на фоне COVID-19 и гиперферритинемии 587

Обзоры

Щикота А.М., Погонченкова И.В., Турова Е.А., Рассулова М.А., Гуменюк С.А.

Хроническая обструктивная болезнь легких и COVID-19: актуальные вопросы... 599

Намазова-Баранова Л.С., Баранов А.А.

COVID-19 и дети 609

Насонов Е.Л.

Коронавирусная болезнь-2019 (COVID-19): значение ингибиторов IL-6 629

Галстян Г.М.

Коагулопатия при COVID-19 645

Тюрин И.Е., Струтынская А.Д.

Визуализация изменений в легких при коронавирусной инфекции
(обзор литературы и собственные данные) 658

Праскурничий Е.А., Стефаненкова Ю.В., Тураева М.А.

Ультразвуковое исследование легких: актуальный метод в условиях
новой коронавирусной инфекции SARS-CoV-2 671

Авдеев С.Н.

Неинвазивная вентиляция легких
при новой коронавирусной инфекции COVID-19 679

Бубнова М.Г., Аронов Д.М.

COVID-19 и сердечно-сосудистые заболевания:
от эпидемиологии до реабилитации 688

Костинов М.П., Маркелова Е.В., Свитич О.А., Полищук В.Б.

Иммунные механизмы SARS-CoV-2 и потенциальные препараты
для профилактики и лечения COVID-19 700

Заметки из практики

Чикина С.Ю., Бровко М.Ю., Рюж В.В., Авдеев С.Н.

Нетипичное течение новой коронавирусной инфекции COVID-19 с поздним
повышением уровня С-реактивного белка (клинические наблюдения) 709

Мещерякова Н.Н., Белевский А.С., Кулешов А.В.

Легочная реабилитация пациентов, перенесших коронавирусную инфекцию
COVID-19 (клинические примеры) 715

Contents

Editorial

Samsonova M.V., Chernyaev A.L., Omarova Zh.R., Pershina E.A., Mishnev O.D., Zayratyants O.V., Mikhaleva L.M., Kalinin D.V., Varyasin V.V., Tishkevich O.A., Vinogradov S.A., Mikhaylichenko K.Yu., Chernyak A.V.

Features of pathological anatomy of lungs at COVID-19 519

Original studies

Shogenova L.V., Varfolomeev S.D., Bykov V.I., Tsybenova S.B., Ryabokon' A.M., Zhuravel S.V., Utkina I.I., Gavrilov P.V., Petrikov S.S., Chuchalin A.G., Panin A.A.

Effect of thermal helium-oxygen mixture on viral load in COVID-19 533

Kondrat'eva E.I., Krasovskiy S.A., Kashirskaya N.Yu., Amelina E.L., Zhekayte E.K., Sherman V.D., Simonova O.I., Gorinova Yu.V., Boitsova E.V., Mukhina M.A., Butyugina I.N., Makarova M.A., Malakhov A.B.

COVID-19 in cystic fibrosis patients 544

Tret'yakov A.Yu., Zakharchenko S.P., Romasenko L.V., Dyatlova A.V., Zhabskaya A.V., Ermilov O.V., Tret'yakov M.A., Chentsova D.D.

COVID-19 in individuals adapted to aerobic exercise 553

Kotlyarov P.M., Sergeev N.I., Solodkiy V.A., Soldatov D.G.

The multispiral computed tomography in the early diagnosis of pneumonia caused by SARS-CoV-2 561

Lyadov K.V., Koneva E.S., Polushkin V.G., Sultanov E.Yu., Lukashin M.A.

Randomized controlled study on pulmonary rehabilitation in COVID-19 patients with pneumonia 569

Lectures

Nekludova G.V., Avdeev S.N.

Lung ultrasound: the possibilities of diagnosing of lung damage associated with the new coronavirus infection COVID-19 577

Clinical pharmacology

Maksimov V.A., Torshin I.Yu., Chuchalin A.G., Lazebnik L.B., Tkacheva O.N., Strazhesko I.D., Gromova O.A.

An experience of using Laennec in patients at high risk of a cytokine storm with COVID-19 and hyperferritinemia 587

Reviews

Shchikota A.M., Pogonchenkova I.V., Turova E.A., Rassulova M.A., Gumenyuk S.A.

Chronic obstructive lung disease and COVID-19: topical issues. 599

Namazova-Baranova L.S., Baranov A.A.

COVID-19 and children 609

Nasonov E.L.

Coronavirus disease 2019 (COVID-19): value of IL-6 inhibitors 629

Galstyan G.M.

Coagulopathy in COVID-19 645

Tyurin I.E., Strutynskaya A.D.

Imaging of lung pathology in COVID-19 (literature review and own data) 658

Praskurnichiy E.A., Stefanenkova Yu.V., Turaeva M.A.

Ultrasound of the lungs as an actual research method in the conditions of a new coronavirus infection SARS-CoV-2 671

Avdeev S.N.

Non-invasive ventilation in patients with novel coronavirus infection COVID-19 679

Bubnova M.G., Aronov D.M.

COVID-19 and cardiovascular diseases: from epidemiology to rehabilitation. 688

Kostinov M.P., Markelova E.V., Svitich O.A., Polishchuk V.B.

Immune mechanisms of SARS-CoV-2 and potential drugs in the prevention and treatment of COVID-19 700

Notes

Chikina S.Yu., Brovko M.Yu., Royuk V.V., Avdeev S.N.

An unusual course of COVID-19 infection with late increase in C-reactive protein (clinical case reports) 709

Meshcheryakova N.N., Belevsky A.S., Kuleshov A.V.

Pulmonary rehabilitation of patients with coronavirus infection COVID-19, clinical examples 715

COVID-19

Scientific and practical journal PUL'MONOLOGIYA

The official printed publication of the Russian Respiratory Society

Certificate No.75, received September 14, 1990

Established at 1990. Publishes 6 issues annually

<https://doi.org/10.18093/0869-0189>

According to a resolution of the State Commission for Academic Degrees and Titles PUL'MONOLOGIYA was entered a list of Russian reviewed scientific journals intended to issuing principal scientific results of PhD and MD dissertations

<http://vak.ed.gov.ru>

PUL'MONOLOGIYA journal is included to the SCOPUS and to the Russian Science Citation Index; Ulrich's Periodicals Directory International database; EBSCO; Embase Elsevier; Ulrich's International Periodicals Directory; INIS Collection Search; NLM Catalog; OCLC WorldCat; The British Library; CrossRef; Google Scholar; NLM LokatorPlus, etc.

The Publications Office Address

ul. Odinnadtsataya Parkovaya 32, build. 4, office 657

Moscow, 105077, Russia

The PUL'MONOLOGIYA Editorial Office

tel.: (925) 744-72-98

e-mail: pulmo@pulmonology.ru

<http://journal.pulmonology.ru/pulm>

Executive Editor – Tat'yana V. Parkhomenko

Science Editor – Sergey N. Avdeev

Editor – Lyudmila V. Chuchvera

Computer-aided makeup – Oksana V. Khavkina

Art Editor – Petr P. Efremov

Passed for printing 22.10.2020

Format 60 × 90 1/8. Offset print. Circulation 2 000 copies

Price is free

LLC Scientific and practical journal "Pul'monologiya"

Printed at the printing house of "Media-Grand" LLC

ul. Ordzhonikidze 57, Rybinsk,

Yaroslavl region, 152900, Russia

©Pulmonology, 2020

Редакционная коллегия

Главный редактор – Чучалин Александр Григорьевич,

д. м. н., профессор, академик Российской академии наук, заведующий кафедрой госпитальной терапии педиатрического факультета Российского национального исследовательского медицинского университета имени Н.И.Пирогова, председатель правления Российского респираторного общества (Москва, Россия)

Заместитель главного редактора – Дидковский Николай Антонович,

д. м. н., профессор, зав. лабораторией клинической иммунологии Федерального научно-клинического центра физико-химической медицины ФМБА, профессор кафедры клинической иммунологии и аллергологии Первого Московского государственного медицинского университета имени И.М.Сеченова, заслуженный врач России (Москва, Россия)

Ответственный секретарь – Солдатов Дмитрий Германович,

к. м. н., доцент, генеральный директор ООО «Научно-практический журнал «Пульмонология» (Москва, Россия)

Члены редакционной коллегии

Авдеев Сергей Николаевич, д. м. н., профессор, член-корр. РАН, зав. кафедрой пульмонологии Первого Московского государственного медицинского университета имени И.М.Сеченова, руководитель клинического отдела НИИ пульмонологии ФМБА, главный внештатный пульмонолог Минздрава России (Москва, Россия)

Айсанов Заурбек Рамазанович, д. м. н., профессор кафедры пульмонологии факультета дополнительного профессионального образования Российского национального исследовательского медицинского университета имени Н.И.Пирогова (Москва, Россия)

Валипур Аршанг, доктор медицины, профессор, стипендиат Американского колледжа торакальных врачей, доцент кафедры респираторной медицины и медицины критических состояний, Институт ХОБЛ и респираторной эпидемиологии им. Людвиг Больцмана (Вена, Австрия)

Васильева Ирина Анатольевна, д. м. н., профессор, зав. отделом фтизиатрии Центрального НИИ туберкулеза, главный внештатный фтизиатр Минздрава России (Москва, Россия)

Васильева Ольга Сергеевна, д. м. н., профессор, зав. лабораторией экологозависимых и профессиональных легочных заболеваний НИИ пульмонологии ФМБА (Москва, Россия)

Визель Александр Андреевич, д. м. н., профессор, зав. кафедрой фтизиопульмонологии Казанского государственного медицинского университета, член Российского и Европейского респираторных обществ, Научного медицинского общества фтизиатров и Всемирной ассоциации по саркоидозу (WASOG), главный внештатный специалист-эксперт пульмонолог Минздрава Республики Татарстан, заслуженный врач Республики Татарстан (Казань, Республика Татарстан, Россия)

Геппе Наталья Анатольевна, д. м. н., профессор, зав. кафедрой детских болезней Первого Московского государственного медицинского университета имени И.М.Сеченова (Москва, Россия)

Гущин Игорь Сергеевич, д. м. н., профессор, член-корр. РАН, зав. отделом аллергологии и клинической иммунологии Государственного научного центра «Институт иммунологии ФМБА», вице-президент Российской ассоциации аллергологов и клинических иммунологов, председатель проблемной комиссии «Аллергология и клиническая иммунология» РАН, член Европейской академии аллергологии и клинической иммунологии, член Европейского общества по исследованию гистамина, эксперт научно-технической сферы НИИ – Республиканский исследовательский научно-консультационный центр экспертизы (Москва, Россия)

Дворецкий Леонид Иванович, д. м. н., профессор, зав. кафедрой госпитальной терапии № 2 Первого Московского государственного медицинского университета имени И.М.Сеченова (Москва, Россия)

Демко Ирина Владимировна, д. м. н., профессор, зав. кафедрой внутренних болезней № 2 с курсом постдипломного образования Красноярского государственного медицинского университета имени профессора В.Ф.Войно-Ясенецкого, зав. легочно-аллергологическим центром Краевой клинической больницы (Красноярск, Россия)

Зайцева Ольга Витальевна, д. м. н., профессор, зав. кафедрой педиатрии Московского государственного медико-стоматологического университета имени А.И.Евдокимова, заслуженный врач России (Москва, Россия)

Editorial board

Chief Editor – Aleksandr G. Chuchalin,

Doctor of Medicine, Professor, Academician of Russian Science Academy, Head of department of Hospital Internal Medicine. Pediatric Faculty, N.I.Pirogov Russian State National Research Medical University, Healthcare Ministry of Russia; President of Russian Respiratory Society (Moscow, Russia)

Deputy Chief Editor – Nikolay A. Didkovskiy,

Doctor of Medicine, Professor, Head of Laboratory of Clinical Immunology, Federal Research Institute of Physico-Chemical Medicine, Federal Medical and Biological Agency of Russia; Professor at Department of Clinical Immunology and Allergology, I.M.Sechenov First Moscow State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; Honored Physician of Russia (Moscow, Russia)

Associate Editor – Dmitriy G. Soldatov,

Candidate of Medicine, Assistant Professor, General Director of LLC PUL'MONOLOGIYA scientific journal (Moscow, Russia)

Editorial Members

Sergey N. Avdeev, Doctor of Medicine, Professor, Corresponding Member of Russian Academy of Sciences, Head of Department of Pulmonology, I.M.Sechenov First Moscow State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; Head of Clinical Division, Federal Pulmonology Research Institute, Federal Medical and Biological Agency of Russia; Chief Pulmonologist, Healthcare Ministry of Russia (Moscow, Russia)

Zaurbek R. Aisanov, Doctor of Medicine, Professor, Department of Pulmonology, Faculty of Additional Professional Education, N.I.Pirogov Russian State National Research Medical University, Healthcare Ministry of Russia (Moscow, Russia)

Arschang Valipour, Doctor of Medicine, FCCP, Associate Professor, Department of Respiratory and Critical Care Medicine, Ludwig-Boltzmann-Institute for COPD and Respiratory Epidemiology (Vienna, Austria)

Irina A. Vasil'eva, Doctor of Medicine, Professor, Head of Division of Phthiology, Federal Central Research Institute of Tuberculosis, Chief Phthisiatrician, Healthcare Ministry of Russia (Moscow, Russia)

Ol'ga S. Vasil'eva, Doctor of Medicine, Professor, Head of Laboratory of Environmental and Occupational Pulmonary Diseases, Federal Pulmonology Research Institute, Federal Medical and Biological Agency of Russia (Moscow, Russia)

Aleksandr A. VizeI', Doctor of Medicine, Professor, Head of Department of Phthiology and Pulmonology, Kazan State Medical University; a member of Russian Respiratory Society and European Respiratory Society, Scientific Medical Society of Phthisiatricians, World Association of Sarcoidosis and Other Granulomatous Disorders (WASOG), Chief Expert Pulmonologist of Healthcare Ministry of Tatarstan Republic, Honored Physician of Tatarstan Republic (Kazan, Tatarstan Republic, Russia)

Natal'ya A. Geppe, Doctor of Medicine, Professor, Head of Department of Pediatric Diseases, I.M.Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia)

Igor S. Gushchin, Doctor of Medicine, Professor, Corresponding Member of Russian Academy of Sciences, Head of Division of Allergology and Clinical Immunology, Federal Academic Center "Immunology Institute", Federal Medical and Biological Agency of Russia; Vice-President of Russian Association of Allergists and Clinical Immunologists; Chairman of Task Force on Allergy and Clinical Immunology, Russian Science Academy; a member of European Academy of Allergy and Clinical Immunology; a member of European Histamine Research Society; a Scientific and Technical Expert of Research institute and Republic Research Referral Center of Expertise (Moscow, Russia)

Leonid I. Dvoretzkiy, Doctor of Medicine, Professor, Head of Department No. 2 of Hospital Internal Medicine, I.M.Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia)

Irina V. Demko, Doctor of Medicine, Professor, Head of Department No. 2 of Internal Medicine and Postgraduate Physician Training Course, V.F.Voyno-Yasenskii Krasnoyarsk State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; Head of Center of Pulmonology and Allergology; Krasnoyarsk Territorial Clinical Hospital (Krasnoyarsk, Russia)

Ol'ga V. Zaytseva, Doctor of Medicine, Professor, Head of Department of Pediatrics, A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Healthcare Ministry of Russia, Honored Physician of Russia (Moscow, Russia)

Игнатова Галина Львовна, д. м. н., профессор, зав. кафедрой терапии института дополнительного профессионального образования Южно-Уральского государственного медицинского университета (Челябинск, Россия)

Илькович Михаил Михайлович, д. м. н., профессор, зав. кафедрой пульмонологии факультета последиplomного образования Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика И.П.Павлова, директор клиники НИИ интерстициальных и орфанных заболеваний легких имени академика И.П.Павлова (Санкт-Петербург, Россия)

Козлов Роман Сергеевич, д. м. н., член-корр. РАН, профессор, ректор Смоленского государственного медицинского университета, главный внештатный специалист по клинической микробиологии и антимикробной резистентности Минздрава России, руководитель Сотрудничающего центра ВОЗ по укреплению потенциала в сфере надзора и исследования антимикробной резистентности (Смоленск, Россия)

Котляров Петр Михайлович, д. м. н., профессор, руководитель научно-исследовательского отдела новых технологий и семиотики лучевой диагностики заболеваний органов и систем Российского научного центра рентгенорадиологии, член президиума Московского общества медицинских радиологов, Российской ассоциации радиологов, заслуженный врач России (Москва, Россия)

Маглакелидзе Тамаз, д. м. н., профессор Тбилисского государственного университета имени И.Джавахишвили, заведующий департаментом пульмонологии центра неотложной кардиологии имени академика Г.Чапидзе, президент Грузинской респираторной ассоциации, главный пульмонолог Тбилиси, член группы по планированию и национальный координатор Всемирного Альянса по борьбе с хроническими респираторными заболеваниями в Грузии (Тбилиси, Грузия)

Миравилтс Марк, доктор медицины, профессор, отделение пульмонологии, больница Университета Vall d'Hebron (Барселона), директор группы клинических рекомендаций Европейского респираторного общества (Барселона, Автономная область Каталония, Испания)

Невзорова Вера Афанасьевна, д. м. н., профессор, директор Института терапии и инструментальной диагностики Тихоокеанского государственного медицинского университета, главный внештатный терапевт-пульмонолог Дальневосточного федерального округа (Владивосток, Россия)

Овчаренко Светлана Ивановна, д. м. н., профессор кафедры факультетской терапии № 1 лечебного факультета Первого Московского государственного медицинского университета имени И.М.Сеченова, член правления Российского респираторного общества, член Европейского респираторного общества (Москва, Россия)

Поппер Гельмут, доктор медицины, профессор, Грацкий медицинский университет, отделение патологии (Грац, Австрия)

Синопальников Александр Игоревич, д. м. н., профессор, зав. кафедрой пульмонологии Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования, вице-президент МАКМАХ, заслуженный врач России, член исполкома Российского респираторного общества (Москва, Россия)

Соодаева Светлана Келдибековна, д. м. н., зав. лабораторией клинической и экспериментальной биофизики НИИ пульмонологии ФМБА, профессор кафедры патологии человека факультета послевузовского профессионального образования Первого Московского государственного медицинского университета имени И.М.Сеченова (Москва, Россия)

Сооронбаев Талантбек Маратбекович, д. м. н., профессор, зав. отделением пульмонологии и аллергологии Национального центра кардиологии и терапии имени академика Мирсаида Миррахимова, научный руководитель лаборатории медицины сна медцентра Кыргызской государственной медицинской академии им. И.К.Ахунбаева, президент Кыргызского торакального общества, главный научный координатор Евро-Азиатского респираторного общества, главный внештатный пульмонолог Минздрава, руководитель экспертного центра заболеваний сосудов легких (PVR) (Бишкек, Кыргызстан)

Стручков Петр Владимирович, д. м. н., профессор, зав. отделением функциональной диагностики Клинической больницы № 85 ФМБА, зав. кафедрой клинической физиологии и функциональной диагностики Института повышения квалификации ФМБА (Москва, Россия)

Тарабрин Евгений Александрович, д. м. н., ведущий научный сотрудник отделения неотложной торакоабдоминальной хирургии НИИ скорой помощи имени Н.В.Склифосовского Департамента здравоохранения г. Москвы, главный внештатный специалист – торакальный хирург Департамента здравоохранения г. Москвы (Москва, Россия)

Galina L. Ignatova, Doctor of Medicine, Professor, Head of Department of Therapy, Institute of Postgraduate Physician Training, South Ural State Medical University (Chelyabinsk, Russia)

Mikhail M. Il'kovich, Doctor of Medicine, Professor, Head of Department of Pulmonology, Faculty of Postgraduate Physician Training, Academician I.P.Pavlov First Saint-Petersburg State Medical University; Director of Clinic, Academician I.P.Pavlov Research Institute of Interstitial and Orphan Diseases (Saint-Petersburg, Russia)

Roman S. Kozlov, Doctor of Medicine, Corresponding Member of Russian Academy of Sciences, Professor, President of Smolensk State Medical University, Chief Specialist on Clinical Microbiology and Antimicrobial Resistance, Healthcare Ministry of Russia, Head of WHO Collaborating Centre for Capacity Building on Antimicrobial Resistance Surveillance and Research (Smolensk, Russia)

Petr M. Kotlyarov, Doctor of Medicine, Professor, Head of Research Department of Novel Technologies and Radiological Diagnosis of Diseases, Federal Russian Academic Radiology Center; member of the Presidium of Moscow Society of Medical Radiologists, Russian Association of Radiologists, Honored Physician of Russia (Moscow, Russia)

Tamaz Maglakelidze, Doctor of Medicine, Professor, I.Javakhishvili State University (Tbilisi, Georgia), Head of Department of Pulmonology academician G.Chapidze Emergency Cardiology Center, President of Respiratory Association of Georgia, Chief Pulmonologist of Tbilisi; GARD Planning Group GARD Country Coordinator of Georgia WHO GARD Region Planning Group, Europe Focal point (Tbilisi, Georgia)

Marc Miravittles, Doctor of Medicine, Professor, Department of Pulmonology, Hospital Universitari Vall d'Hebron (Barcelona); ERS Guidelines Director (Barcelona, Catalonia, Spain)

Vera A. Nevzorova, Doctor of Medicine, Professor, Director of Institute of Therapy and Instrumental Diagnosis, Pacific State Medical University, Chief Therapist and Pulmonologist, Far Eastern Federal District (Vladivostok, Russia)

Svetlana I. Ovcharenko, Doctor of Medicine, Professor at Department of General Internal Medicine No.1, Medical Faculty, I.M.Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia)

Helmut H. Popper, Doctor of Medicine, Professor, Research Unit for Molecular Lung and Pleura Pathology, Institute of Pathology, Medical University Graz (Graz, Austria)

Aleksandr I. Sinopal'nikov, Doctor of Medicine, Professor, Head of Department of Pulmonology, Russian State Academy of Continued Medical Education; Vice-President of Interregional Association on Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy; Honored Physician of Russia; a member of Executive Committee of Russian Respiratory Society (Moscow, Russia)

Svetlana K. Soodaeva, Doctor of Medicine, Professor, Head of Laboratory of Clinical and Experimental Biophysics, Federal Pulmonology Research Institute, Federal Medical and Biological Agency of Russia; Professor at Department of Human Pathology, Faculty of Postgraduate Physician Training, I.M.Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia)

Talantbek M. Sooronbaev, Doctor of Medicine, Professor, Head of Division of Pulmonology and Allergology, Academician Mirsaid Mirrakhimov National Center of Cardiology and Therapy, Academic Advisor of Laboratory of Sleep Medicine, Medical Center of I.K.Akhunbaev Kyrgyz State Medical Academy; President of Kyrgyz Thoracic Society, Chief Research Chief Coordinator of European-Asian Respiratory Society; Chief Pulmonologist of Healthcare Ministry of Kyrgyzstan; Head of Expert Division of Pulmonary Vascular Diseases (Bishkek, Kyrgyzstan)

Petr V. Struchkov, Doctor of Medicine, Professor, Head of Department of Functional Diagnostics, Clinical Hospital No. 85, Federal Medical and Biological Agency of Russia (Moscow, Russia)

Evgeniy A. Tarabrin, Doctor of Medicine, the Leading Researcher of Department of Urgent Thoracoabdominal Surgery, N.V.Sklifosovskiy State Research Institute of Emergency Care; Chief Thoracic Surgeon of Moscow Healthcare Department (Moscow, Russia)

Чернеховская Наталья Евгеньевна, д. м. н., профессор кафедры эндоскопии Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования (Москва, Россия)

Черняев Андрей Львович, д. м. н., профессор, зав. отделом патологии НИИ пульмонологии ФМБА, заслуженный врач России (Москва, Россия)

Шмелев Евгений Иванович, д. м. н., профессор, руководитель отдела гранулематозных болезней легких Центрального НИИ туберкулеза, руководитель пульмонологической службы Городской поликлиники № 11 Департамента здравоохранения города Москвы (Москва, Россия)

Редакционный совет

Величковский Борис Тихонович, д. м. н., академик РАН, профессор, советник ректора Российского национального исследовательского медицинского университета имени Н.И.Пирогова, член Межведомственных научных советов Российской Федерации по экологии человека и окружающей среды, гигиене и охране здоровья детей и подростков, проблемам гипоксии (Москва, Россия)

Диркесманн Райнер, доктор медицины, профессор, Университет Эберхарда и Карла (Тюбинген, Германия)

Кириллов Михаил Михайлович, д. м. н., профессор, почетный член отделения фундаментальных клинко-биологических исследований имени Лейбница Европейской академии естественных наук, действительный член Медико-технической академии России и Военной академии России, заслуженный врач России (Саратов, Россия)

Кокосов Алексей Николаевич, д. м. н., профессор, заслуженный деятель науки России, член-корр. РАН (Санкт-Петербург, Россия)

Лещенко Игорь Викторович, д. м. н., профессор кафедры фтизиопульмонологии Уральского государственного медицинского университета, главный пульмонолог Минздрава Свердловской области и Управления здравоохранения Екатеринбурга, заслуженный врач России (Екатеринбург, Россия)

Массард Жильбер, доктор медицины, профессор, Клинический центр, отделение торакальной хирургии (Страсбург, Франция)

Масуев Кубатай Аскандарович, д. м. н., профессор, проректор по научной работе Дагестанского государственного медицинского университета (Махачкала, Республика Дагестан, Россия)

Перельман Юлий Михайлович, д. м. н., профессор, зам. директора по научной работе Дальневосточного научного центра физиологии и патологии дыхания (Благовещенск, Россия)

Суханова Галина Ивановна, д. м. н., профессор кафедры госпитальной терапии с курсом фтизиопульмонологии Тихоокеанского государственного медицинского университета (Владивосток, Россия)

Трофимов Василий Иванович, д. м. н., профессор, заведующий кафедрой терапии госпитальной с курсом аллергологии и иммунологии имени академика М.В.Черноруцкого с клиникой Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика И.П.Павлова» (Санкт-Петербург, Россия)

Трубников Георгий Викторович, д. м. н., профессор кафедры факультетской терапии Алтайского государственного медицинского университета, действительный член (академик) Международной академии по экологии и безопасной жизнедеятельности, заслуженный деятель науки России (Алтайский край, Барнаул, Россия)

Шапорова Наталия Леонидовна, д. м. н., профессор, главный внештатный специалист по общей врачебной практике (семейной медицине) Ленинградской области, заведующая кафедрой общей врачебной практики (семейной медицины) Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика И.П.Павлова» (Санкт-Петербург, Россия)

Шойхет Яков Нахманович, д. м. н., профессор, член-корр. РАН, заведующий кафедрой факультетской хирургии имени профессора И.И.Неймарка Алтайского государственного медицинского университета (Алтайский край, Барнаул, Россия)

Natal'ya E. Chernekhovskaya, Doctor of Medicine, Professor, Department of Endoscopy, Russian State Academy of Continued Medical Education, (Moscow, Russia)

Andrey L. Chernyaev, Doctor of Medicine, Professor, Head of Division of Pathology, Federal Pulmonology Research Institute, Federal Medical and Biological Agency of Russia; Honored Physician of Russia (Moscow, Russia)

Evgeniy I. Shmelev, Doctor of Medicine, Professor, Head of Division of Lung Granulomatous Diseases, Central Research Institute of Tuberculosis; Head of Pulmonology Service, City Outpatient Clinic No.11, Moscow Healthcare Department (Moscow, Russia)

Editorial Council

Boris T. Velichkovskiy, Doctor of Medicine, Academician of Russian Science Academy, Professor, Chancellor's Advisor; N.I.Pirogov Russian State National Research Medical University, a member of Intersectoral Academic Councils of Russian Federation on Human Ecology and Environment, Hygiene, Child and Adolescent Welfare, and Hypoxia (Moscow, Russia)

Rainer Dierkesmann, Doctor of Medicine, Professor, Eberhard Karls University (Tübingen, Germany)

Mikhail M. Kirillov, Doctor of Medicine, Honored Member of G.Leibniz Department for Basic Clinical and Biological Research, European Academy of Natural Science; Full Member of Medico-Engineering Academy of Russia, Full Member of Military Academy of Russia, Honored Physician of Russia (Saratov, Russia)

Aleksey N. Kokosov, Doctor of Medicine, Professor, Honored Master of Sciences of Russian Federation, Corresponding Member of Russian Natural Science Academy (Saint-Petersburg, Russia)

Igor' V. Leshchenko, Doctor of Medicine, Professor, Department of Phthysiology and Pulmonology, Ural State Medical University, Chief Pulmonologist of Sverdlovsk region and Ekaterinburg, Honored Physician of Russia (Ekaterinburg, Russia)

Gilbert Massard, Doctor of Medicine, Professor, Clinical Center, Department of Thoracic Surgery (Strasbourg, France)

Kubatay A. Masuev, Doctor of Medicine, Professor, Vice-rector for Academic Affairs, Dagestan State Medical University (Makhachkala, Dagestan Republic, Russia)

Yuliy M. Perel'man, Doctor of Medicine, Professor, Deputy Director for Science, Far Eastern Scientific Center of Physiology and Respiratory Pathology (Blagoveshchensk, Russia)

Galina I. Sukhanova, Doctor of Medicine, Professor, Department of General Internal Medicine with the Course of Phthysiology and Pulmonology, Pacific State Medical University (Vladivostok, Russia)

Vasilij I. Trofimov, Doctor of Medicine, Professor, Head of M.V.Chernorutskiy Department of Hospital Internal Medicine with Course in Allergology and Immunology, Academician I.P.Pavlov Federal First Saint-Petersburg State Medical University, Healthcare Ministry of Russia (Saint-Petersburg, Russia)

Georgiy V. Trubnikov, Doctor of Medicine, Professor, Department of General Internal Medicine, Altay State Medical University, Full Member (Academician) of International Academy for Ecology and Life Protection Science, Honored Master of Sciences of Russia (Altay krai, Barnaul, Russia)

Nataliya L. Shaporova, Doctor of Medicine, Professor, Chief General Practitioner (Family Physician) of Leningrad region, Head of Department of General Medical Practice (Family Medicine), Academician I.P.Pavlov First Saint-Petersburg State Medical University, Healthcare Ministry of Russia (Saint-Petersburg, Russia)

Yakov N. Shoykhet, Doctor of Medicine, Professor, Corresponding Member of Russian Science Academy, Head of I.I.Neymark Department of General Surgery, Altay State Medical University (Altay krai, Barnaul, Russia)

Особенности патологической анатомии легких при COVID-19

М.В.Самсонова^{1,2,✉}, А.Л.Черняев^{1,3,4}, Ж.Р.Омарова⁴, Е.А.Першина⁵, О.Д.Мишнев⁴, О.В.Зайратьянц⁶, Л.М.Михалева³, Д.В.Калинин^{7,8}, В.В.Варясин⁹, О.А.Тишкевич¹⁰, С.А.Виноградов¹¹, К.Ю.Михайличенко¹, А.В.Черняк¹

- ¹ Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства: 115682, Россия, Москва, Ореховый бульвар, 28
- ² Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Московский клинический научно-практический центр имени А.С.Логина» Департамента здравоохранения города Москвы: 111123, Россия, Москва, шоссе Энтузиастов, 86
- ³ Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт морфологии человека»: 117418, Россия, Москва, ул. Цюрупы, 3
- ⁴ Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, 1
- ⁵ Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Городская клиническая больница № 1 имени Н.И.Пирогова Департамента здравоохранения города Москвы»: 117049, Россия, Москва, Ленинский просп., 8
- ⁶ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И.Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, 20, стр. 1
- ⁷ Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр хирургии имени А.В.Вишневского» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 117997, Россия, Москва, ул. Б. Серпуховская, 27
- ⁸ Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Городская клиническая больница имени И.В.Давыдовского Департамента здравоохранения города Москвы»: 109240, Россия, Москва, Яузская ул., 11
- ⁹ Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Городская больница № 52» Департамента здравоохранения Москвы: 123182, Россия, Москва, ул. Пехотная, 3
- ¹⁰ Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Инфекционная клиническая больница №2 Департамента здравоохранения города Москвы»: 105275, Россия, Москва, 8-я улица Соколиной горы, 15
- ¹¹ Клиническая больница № 1 Акционерного общества Группы компаний «МЕДСИ»: 143442, Россия, Московская область, городской округ Красногорск, пос. Отрадное, вл. 2, стр. 1

Резюме

Целью статьи явилось изучение особенностей морфологических изменений в легких у умерших от COVID-19 в Москве за период 20.03.20–06.06.20. **Материалы и методы.** Проанализирован аутопсийный материал легких умерших от коронавирусной инфекции COVID-19 больных ($n = 123$: 54 женщины, 69 мужчин; средний возраст – 71 (30–94) год; продолжительность заболевания – 14 (3–65) суток), подтвержденной методом полимеразной цепной реакции. Проанализированы медицинские карты всех стационарных больных и все протоколы вскрытий. По данным всех наблюдений оценены макро- и микроскопические изменения в легких. **Результаты.** Патоморфологические изменения в легких соответствовали различным фазам диффузного альвеолярного повреждения (ДАП). Экссудативная фаза ДАП выявлена у 54 (43,9 %), пролиферативная – у 21 (14,63 %), их сочетание – у 51 (41,46 %) умершего. Описаны патогистологические особенности изменений в разные фазы заболевания. **Заключение.** При анализе аутопсийного материала установлено несоответствие между продолжительностью течения заболевания и фазой ДАП. У значительной части умерших обнаружено сочетание экссудативной и пролиферативной фазы заболевания. Описаны гистологические признаки, косвенно указывающие на нарушение системы коагуляции в течении COVID-19.

Ключевые слова: COVID-19, вирусная интерстициальная пневмония, патологическая анатомия, коагулопатия.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Самсонова М.В., Черняев А.Л., Омарова Ж.Р., Першина Е.А., Мишнев О.Д., Зайратьянц О.В., Михалева Л.М., Калинин Д.В., Варясин В.В., Тишкевич О.А., Виноградов С.А., Михайличенко К.Ю., Черняк А.В. Особенности патологической анатомии легких при COVID-19. *Пульмонология*. 2020; 30 (5): 519–532. DOI: 10.18093/0869-0189-2020-30-5-519-532

Features of pathological anatomy of lungs at COVID-19

Mariya V. Samsonova^{1,2,✉}, Andrey L. Chernyaev^{1,3,4}, Zhanna R. Omarova⁴, Ekaterina A. Pershina⁵, Oleko D. Mishnev⁴, Oleg V. Zayratyants⁶, Liudmila M. Mikhaleva³, Dmitry V. Kalinin^{7,8}, Valery V. Varyasin⁹, Oleg A. Tishkevich¹⁰, Sergey A. Vinogradov¹¹, Kirill Yu. Mikhaylichenko¹, Aleksandr V. Chernyak¹

¹ Federal Pulmonology Research Institute, Federal Medical and Biological Agency of Russia: Orekhovyy bul'var 28, Moscow, 115682, Russia

² A.S.Loginov Moscow State Clinical and Research Center, Moscow Healthcare Department: Shosse Entuziastov 86, Moscow, 111123, Russia

- ³ Federal Research Institute of Human Morphology: ul. Tsyurupy 3, Moscow, 117418, Russia
- ⁴ N.I.Pirogov Russian State National Research Medical University, Healthcare Ministry of Russia: ul. Ostrovityanova 1, Moscow, 117997, Russia
- ⁵ N.I.Pirogov City Hospital No.1 Moscow Health Department: Leninskiy prosp. 8, 119049, Moscow, Russia
- ⁶ A.I.Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Healthcare Ministry of Russia: Moscow, ul. Delegatskaya 20, build. 1, Moscow, 127473, Russia
- ⁷ A.V.Vishnevsky National Medical Research Center for Surgery, Healthcare Ministry of Russia: ul. B. Serpukhovskaya, 27, Moscow, 117997, Russia
- ⁸ I.V.Davydovsky City Clinical Hospital, Moscow Health Department: Yauzskaya ul. 11, Moscow, 109240, Russia
- ⁹ State Institution "City Hospital No.52", Moscow Health Department: Pekhotnaya ul. 3, Moscow, 123182, Russia
- ¹⁰ Infectious Clinical Hospital No.2, Moscow Health Department: 8-ya ul. Sokolinoy gory 15, Moscow, 105275, Russia
- ¹¹ «MEDSI group» Joint Stock Company: vill. Otradnoe, 2, build. 1, Krasnogorsk, Moscow region, 143442, Russia

Abstract

The research aim is to study the morphological features of COVID-19 in the lungs of patients who died in Moscow from March 20 to June 6, 2020. **Methods.** Autopsy material of the lungs from 123 deceased (54 women, 69 men) with COVID-19 coronavirus infection (confirmed by PCR) was analyzed, the median age was 71 (30 – 94) years, and the duration of the disease was 14 (3 – 65) days. In all cases, the patient's medical records and autopsy reports were analyzed. Macro- and microscopic changes in the lungs were evaluated in all the observations. **Results.** The pathology of the lungs in COVID-19 corresponds to various phases of diffuse alveolar damage (DAD). The exudative phase of DAD was detected in 54 (43.9%), the proliferative phase – in 21 (14.63%), and their combination – in 51 (41.46%) of the deceased. Histological features of different phases of DAD are described. **Conclusion.** An analysis of autopsy material revealed a mismatch between the duration of the course of the disease and the phase of diffuse alveolar damage. A significant portion of the dead found a combination of exudative and proliferative phases of the disease. Histological signs that indirectly indicate a violation of the coagulation system during COVID-19 are described.

Key words: COVID-19, viral interstitial pneumonia, pathology, coagulopathy.

Conflict of interest. The authors declare the absence of conflict of interests.

For citation: Samsonova M.V., Chernyaev A.L., Omarova Zh.R., Pershina E.A., Mishnev O.D., Zayratyants O.V., Mikhaleva L.M., Kalinin D.V., Varyasin V.V., Tishkevich O.A., Vinogradov S.A., Mikhaylichenko K.Yu., Chernyak A.V. Features of pathological anatomy of lungs at COVID-19. *Pul'monologiya*. 2020; 30 (5): 519–532 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2020-30-5-519-532

В декабре 2019 г. в Ухане (провинция Хубэй, Китай) произошла вспышка новой коронавирусной инфекции, возбудителем которой явился вирус SARS-CoV-2, стремительно распространившейся по миру; 11.03.20 Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) объявлена пандемия [1]. Заболевание получило наименование COroNaVIrus Disease-2019 (COVID-19). Сведения об эпидемиологии, клинических особенностях, профилактике и лечении новой коронавирусной инфекции COVID-19 пока ограничены и пополняются практически ежедневно.

Предотвращение распространения COVID-19 явилось чрезвычайно сложной задачей, обусловленной высокой контагиозностью коронавируса SARS-CoV-2, отсутствием эффективных противовирусных препаратов и вакцин и потенциально большим числом пациентов с бессимптомным течением заболевания. К сожалению, тяжелое течение COVID-19 наблюдается примерно у 20 % инфицированных. По данным ВОЗ на 02.07.20, летальность от COVID-19 в мире составила 4,86 % [2].

Известно, что наиболее тяжелым клиническим проявлением нового варианта коронавирусной инфекции является вирусная интерстициальная пневмония в виде диффузного альвеолярного повреждения (ДАП) (клинически – острый респираторный дистресс-синдром – ОРДС), реже – с развитием тромбогеморрагического синдрома и септического шока. Респираторный дистресс-синдром, развивающийся у пациентов с тяжелым течением COVID-19, может отличаться от классического ОРДС. При наличии выраженной гипоксемии от-

мечается относительно сохранная механика легких, характеризующаяся высокими респираторным комплаенсом и фракцией шунта. Следовательно, патология и патофизиология COVID-19 может отличаться от известного ОРДС [3]. Дизрегуляция иммунного ответа при COVID-19 характеризуется провоспалительной фазой с развитием последующей иммунной супрессии [4]. Кроме того, предполагается, что фундаментальным патогенетическим аспектом, приводящим к смерти при наиболее тяжелом течении заболевания, являются микрососудистые нарушения [5].

Таким образом, несмотря на значительный объем накопленных данных, в настоящее время число публикаций о патоморфологических особенностях COVID-19 ограничено, при этом патофизиология заболевания остается недостаточно изученной.

Целью исследования явилось изучение морфологических изменений в легких у больных, умерших от COVID-19 в Москве в период 20.03.20–06.06.20.

Материалы и методы

Проведен анализ аутопсийного материала легких, полученного от умерших больных ($n = 123$: 54 женщины, 69 мужчин; средний возраст – 71 (30 – 94) год), медицинских карт стационарных больных и протоколов вскрытий. По результатам прижизненного исследования назофарингеальных мазков методом полимеразной цепной реакции у всех умерших подтверждена новая коронавирусная ин-

Таблица 1
Основные клинические и лабораторные показатели
Table 1
Basic clinical and laboratory findings

Характеристика	Показатель
Пол, n:	
• женский	54
• мужской	69
Возраст*, годы	71 (30–94)
Диагноз COVID-19 (исследование назо-, орофарингеального мазка методом полимеразной цепной реакции в реальном времени)**; n (%)	123 (100)
Время от появления симптомов до наступления смерти, сутки*	14 (3–65)
Продолжительность госпитализации, сутки*	6 (1–62)
Продолжительность искусственной вентиляции легких, сутки*	4 (1–30)
Коморбидные заболевания**; n (%):	
• сахарный диабет 2-го типа	39 (32,5)
• ожирение	19 (15,83)
• артериальная гипертензия	61 (49,59)
• хроническая ишемическая болезнь сердца	30 (24,39)
• хроническая ишемия головного мозга, острое нарушение мозгового кровообращения	4 (3,25)
• инфаркт миокарда	3 (2,5)
• лейкозы, лимфомы	9 (7,5)
• злокачественные новообразования	5 (4,16)
• болезни органов дыхания	15 (12,5)
• вирус иммунодефицита человека	4 (3,33)
• трансплантация почек	1 (0,83)
• туберкулез легких	1 (0,83)
• парапроктит	1 (0,83)
Лабораторные показатели:	
Общее количество лейкоцитов ($\times 10^9 / \text{л}$)***	11,24 $\pm$ 7,29 (1,4–31,4)
Абсолютное число лимфоцитов ($\times 10^9 / \text{л}$)*	0,6 (0–9)
С-реактивный белок (мг / л)*	170 (15–431)

Примечание: * – медиана (минимум-максимум) для количественных переменных с нормальным распределением; ** – абсолютные значения (%); *** – средние значения $\pm$ стандартное отклонение (минимум-максимум); референсные значения: для общего числа лейкоцитов – $(4,0-11,0) \times 10^9 / \text{л}$, для абсолютного числа лимфоцитов – $(1,5-4,5) \times 10^9 / \text{л}$, для концентрации С-реактивного белка – $< 5 \text{ мг / л}$.

Note: *, median (minimum-maximum) for normal distribution quantitative variables; **, absolute values (%); ***: mean values $\pm$ standard deviation (minimum / maximum); reference values: for total number of leukocytes – $(4.0 - 11.0) \times 10^9/\text{l}$, for absolute number of lymphocytes – $(1.5 - 4.5) \times 10^9/\text{l}$, and for C-reactive protein concentration- $< 5 \text{ mg/l}$.

фекция COVID-19. Продолжительность заболевания (от момента появления симптомов до наступления смерти) составила 14 (3–65) суток, продолжительность госпитализации – 6 (1–65) суток. У части пациентов проводилась искусственная вентиляция легких (медиана продолжительности – 4 (1–30) суток). Изучены патологоанатомические диагнозы всех умерших, зафиксировано наличие основного и коморбидных заболеваний. Среди коморбидных заболеваний наиболее часто встречались артериальная гипертензия (49,59 %), хроническая ишемическая болезнь сердца (24,39 %), сахарный диабет 2-го типа (32,5 %) и ожирение (15,83 %). Основные клинические и лабораторные данные приведены в табл. 1.

Таблица 2
Частота встречаемости гистологических признаков;
n (%)
Table 2
The frequency of occurrence of histological signs; n (%)

Показатель	Число случаев
Отек	104 (84,55)
Крахмальные тельца	9 (7,32)
Гиалиновые мембраны	99 (80,49)
Цитотоксический эффект	63 (51,22)
Десквамация бронхов	92 (74,80)
Метаплазия эпителия бронхов	35 (28,45)
Десквамация эпителия альвеол	91 (73,98)
Метаплазия эпителия альвеол	60 (48,78)
Мегакарициты	37 (30,08)
Макрофаги в альвеолах	89 (72,36)
Плазматические клетки в альвеолах	73 (53,35)
Нейтрофилы	40 (32,52)
Эритроциты в альвеолах	93 (75,6)
Эритроциты в бронхах	15 (12,2)
Сидерофаги и гемосидерин в альвеолах	46 (37,36)
Инфаркты / кровоизлияния	51 (41,46)
Тромбы в артериях	60 (42,78)
Тромбы в венах	31 (25,20)
Микротромбы (в капиллярах, артериолах, венулах)	12 (9,76)
Отечная миксоидная строма	11 (8,94)
Интерстициальное воспаление	69 (56,1)
Фибрин в альвеолах	80 (65,04)
Фибрин в бронхах	6 (4,9)
Фибробластическая ткань	61 (49,59)
Фиброз межальвеолярных перегородок	16 (13,01)
Полнокровие межальвеолярных перегородок	17 (13,82)
Острое вздутие	15 (12,20)
Аспирация	3 (2,44)
Костные балки в альвеолах	7 (5,69)
Васкулит / микроваскулит	10 (8,13)
Бактериальная пневмония	30 (24,39)

Макро- и микроскопические изменения в легких оценивались во всех 123 (100 %) случаях. В каждом наблюдении проанализировано 3–10 препаратов (кусочков из разных отделов правого и левого легкого). Гистологические препараты легких окрашивались гематоксилином и эозином, проведена окраска пикрофуксином по Ван Гизону. Выполнено иммуногистохимическое исследование с антителами к FVIII, депарафинирование, регидратация, демаскировка антигенов, окраска производилась при помощи специализированной автоматизированной системы BenchMark® ULTRA (Ventana, США).

Оценка микроскопических изменений в легких проводилась по модифицированной схеме T.Mauad et al. [6], учитывались признаки, приведенные в табл. 2.

Показатели с нормальным распределением представлены в виде средних значений $\pm$ стандартное отклонение, показатели без нормального распределения – как медиана (разброс). Качественные пере-



Рис. 1. Макропрепарат легкого. «Шоковое» легкое: на разрезе — ткань с чередованием участков красного и темного-красного цвета (кровоизлияния) под висцеральной плеврой
Figure 1. Gross cross section of the lung. "Shock lung": red surface with focal dark red areas (hemorrhage) under the visceral pleura



Рис. 2. Макропрепарат легкого. Организующая пневмония: обширные участки серо-желтого цвета
Figure 2. Gross cross section of the lung. Organizing pneumonia: large areas of gray-yellow color

менные представлены в виде частоты и процентного распределения. Для анализа использовался пакет статистических программ *Statistica 13*.

Результаты

На аутопсии выявлено резко выраженное полнокровие внутренних органов, особенно легких, в некоторых случаях наблюдались множественные мелкоточечные кровоизлияния в париетальной и висцеральной плевре, шоковые почки. Легкие, как правило, заполняли весь объем грудной полости. Масса легких составляла 1 450 (700—3 200) г. Макроскопически наблюдалась типичная картина «шоковых легких» («лаковая» темно-вишневая

поверхность легких, «резиновая» плотность ткани, цвет на разрезе — от темно-вишневого до коричнево-красного, маловоздушность) (рис. 1). С поверхностей разрезов стекала малиновая непрозрачная густая жидкость, с трудом выдавливаемая из ткани. Как правило, в передних отделах в нескольких случаях наблюдались участки острого вздутия, встречались ателектазы (дистелектазы), геморрагические инфаркты, а также кровоизлияния, местами сливающиеся между собой, разных размеров, иногда с захватом целых долей. В некоторых случаях в ветвях легочных артерий и вен обнаружены обтурирующие тромбы. На поздних сроках заболевания легкие были уплотнены, цвет ткани на разрезе в этих зонах — сероватый или серовато-желтый (рис. 2).

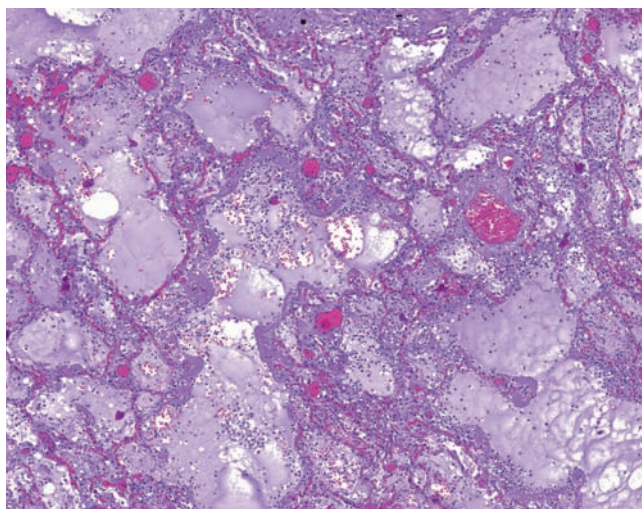


Рис. 3. Внутриаальвеолярный отек и гиалиновые мембраны по контуру альвеол. Окраска гематоксилином и эозином, × 100
Figure 3. Intraalveolar edema with hyaline membranes lining the alveoli. H&E, × 100

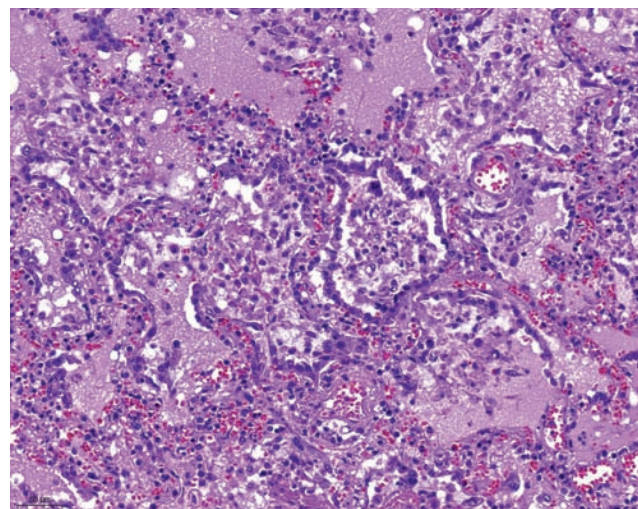


Рис. 4. Внутриаальвеолярный отек, пласты десквамированного альвеолярного эпителия и макрофаги в просветах альвеол. Окраска гематоксилином и эозином, × 200
Figure 4. Intraalveolar edema, macrophages, desquamation of pneumocytes. H&E, × 200

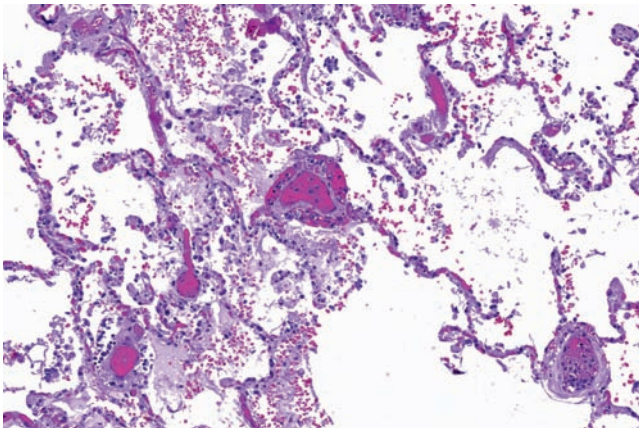


Рис. 5. Небольшой внутриальвеолярный отек, макрофаги, лимфоциты в просветах альвеол, организующийся тромб в артериоле, полнокровие артериол. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 100$
Figure 5. Mild intraalveolar edema, macrophages, lymphocytes, organizing thrombus in the arteriolar, congestion of the arterioles. H&E, $\times 100$

При гистологическом исследовании в легких выявлены признаки вирусной интерстициальной пневмонии в виде ДАП в различные фазы.

Экссудативная фаза ДАП установлена у 54 (43,9 %) умерших, медиана длительности заболевания у них составила 11 (4–37) суток. При гистологическом исследовании в легочной ткани обнаружены выраженный внутриальвеолярный отек, гиалиновые мембраны, выстилающие контуры респираторных бронхиол, альвеолярных ходов и мешочков, альвеол в виде полосок разной толщины (рис. 3). Отмечено повреждение эпителия, связанное с вирусным воздействием, — деск-

вамация бронхиального и бронхиолярного эпителия, альвеолоцитов 1-го и 2-го типа, пролиферация альвеолоцитов 2-го типа (рис. 4). У большинства умерших обнаружены признаки цитопатического повреждения эпителия с появлением уродливых альвеолоцитов разнообразных форм, характеризующихся изменением ядра с появлением ядрышек, атипических митозов, в некоторых случаях в клетках выявлены просветления вокруг ядра в виде гало, а также округлые частицы в цитоплазме. В просветах альвеол нередко встречались небольшие симпласты, у части умерших — многоядерные альвеолоциты. Наряду с изменениями альвеолярного эпителия среди десквамированного бронхиального эпителия наблюдались эпителиоциты с укрупненными ядрами. В единичных наблюдениях ($n = 6$) в просветах бронхов и бронхиол обнаружен фибрин. В некоторых случаях отмечено полнокровие сосудов (ветвей легочных артерий и вен, капилляров межалвеолярных перегородок) с повреждением и десквамацией эндотелиоцитов, сладжами эритроцитов, организующимися и фибриновыми тромбами (рис. 5), очагами периваскулярных кровоизлияний, внутрибронхиальными и внутриальвеолярными скоплениями эритроцитов. У $\frac{1}{3}$ умерших выявлены очаговые кровоизлияния и / или геморрагические инфаркты. В эндотелии сосудов у пациентов с COVID-19 обнаружена выраженная экспрессия FVIII (рис. 6). Интерстициальное воспаление в эту фазу представлено лимфоидной инфильтрацией межалвеолярных перегородок. Наблюдалось также довольно выраженное внутриальвеолярное скопление лимфоцитов и макрофагов. В редких случаях в цитоплазме альвеолярных макрофагов наблюдались

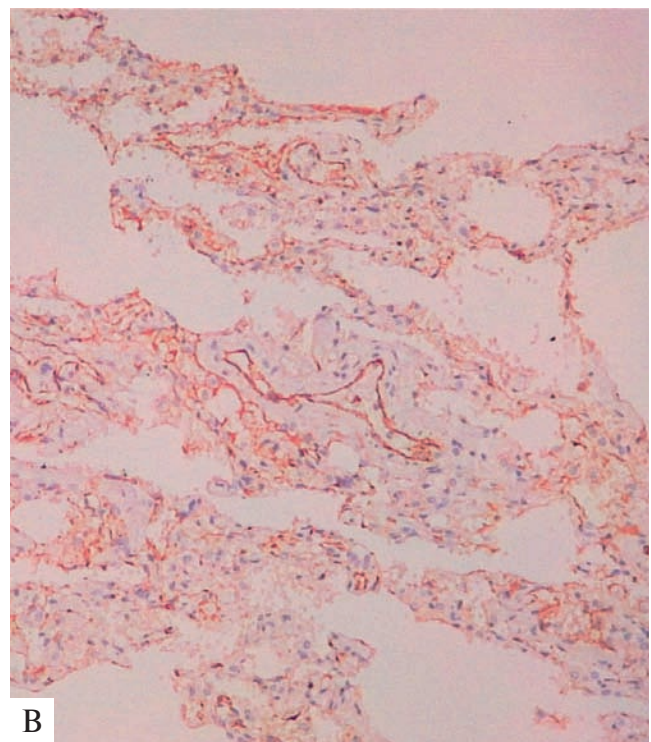
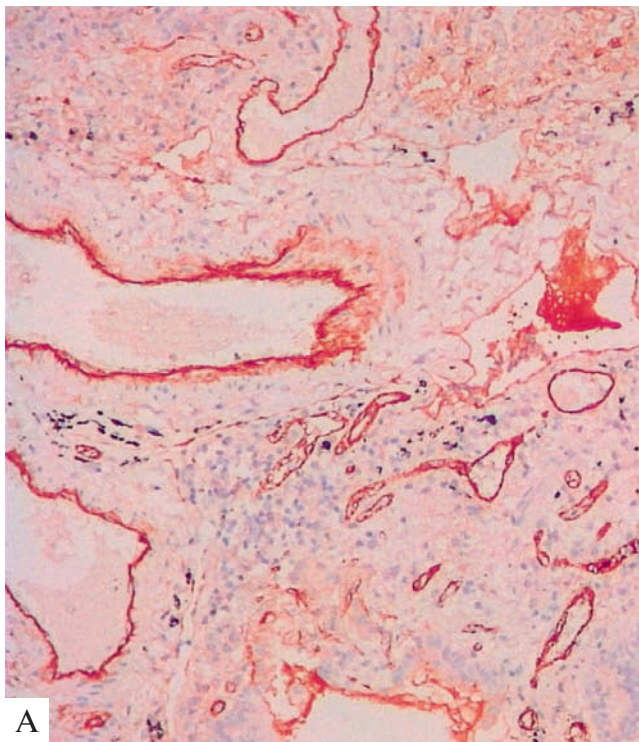


Рис. 6. Экспрессия FVIII в эндотелии сосудов: А — при вирусной пневмонии COVID-19; В — в контрольном наблюдении (операционный материал пациента, оперированного по поводу рака легкого, неизмененный участок ткани). Иммуногистохимическое окрашивание, $\times 200$
Figure 6. FVIII expression in endothelium: A, COVID-19 viral pneumonia; B, Control surgical material from the patient operated for lung cancer, unaffected area). IHC, $\times 200$

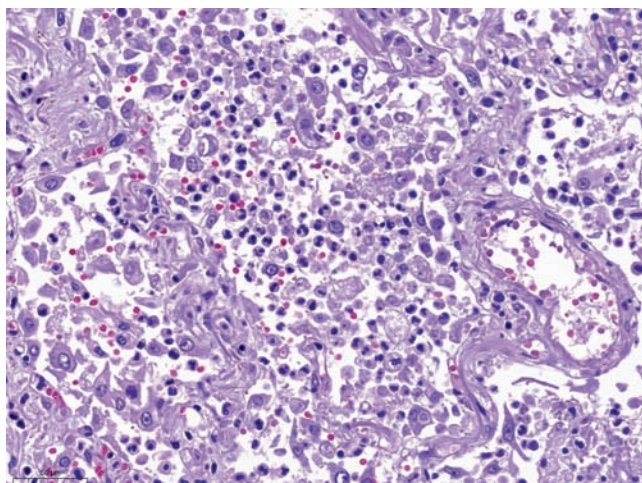


Рис. 7. Скопления в просветах альвеол десквамированных альвеолоцитов с цитопатическими изменениями, макрофагов, аутофагия: клеточные фрагменты в цитоплазме макрофагов. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 250$
Figure 7. Intraalveolar accumulation of desquamation of pneumocytes with cytopathic changes, macrophages, autophagy: cell fragments in the cytoplasm of macrophages. H&E, $\times 250$

фагоцитированные фрагменты клеток и эритроциты (рис. 7).

Пролиферативная фаза ДАП, характеризующаяся наряду с описанными изменениями появлением внутриальвеолярных скоплений фибрина разной степени зрелости, отеком межальвеолярных перегородок разной степени выраженности с инфильтрацией их лимфоцитами, плазматическими клетками, макрофагами, единичными нейтрофилами, выявлена у 21 (41,63 %) умершего пациента (продолжительность заболевания — 17 (9–23) суток). В эту фазу заболевания у части пациентов обнаружился миксидный отек межальвеолярных перегородок и периваскулярной соединительной ткани, выявлена проли-

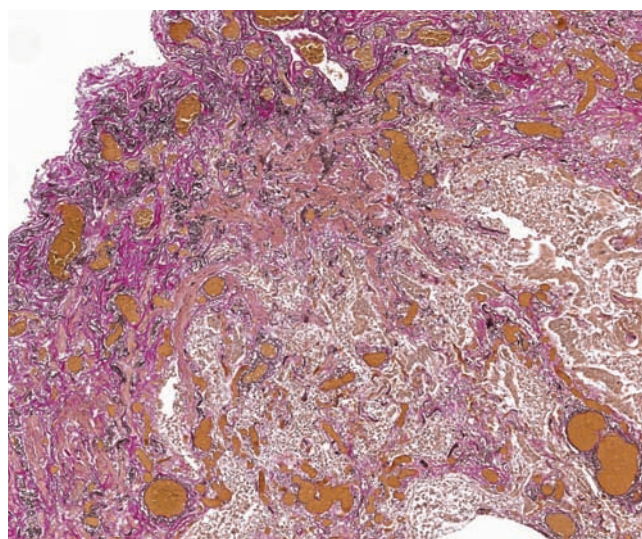


Рис. 9. Подплевральный участок фиброза: соединительная ткань с небольшим числом коллагеновых и эластических волокон, пролиферацией гладких мышц, ангиоматоз. Окраска пикрофуксином по Ван Гизону, $\times 50$
Figure 9. Subpleural fibrosis: connective tissue with a small number of collagen and elastic fibers, smooth muscle proliferation, angiomas. Stained with picrofuchsin by Van Gieson, $\times 50$

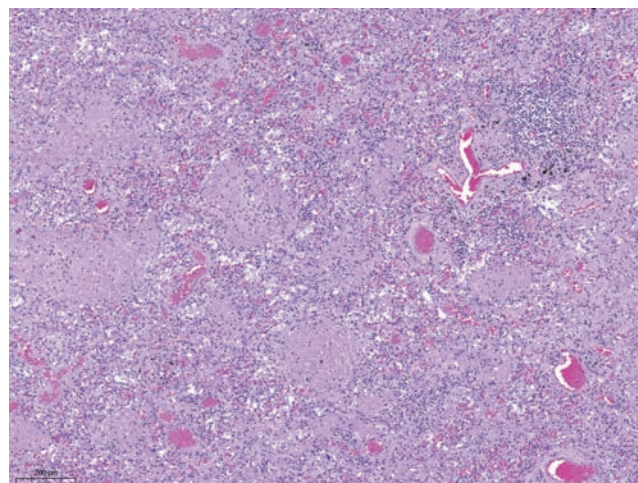


Рис. 8. Фибробластическая ткань в просветах альвеол в виде клубочков, очаг лимфоидной инфильтрации. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 40$
Figure 8. Intraalveolar fibroblastic tissue in the form of glomeruli, the focus of lymphoid infiltration. H&E, $\times 40$

ферация фибробластов, а также отложения коллагена в стенках альвеол. У части пациентов интерстициальное воспаление было довольно выраженным, что проявлялось резко выраженным утолщением межальвеолярных перегородок. В эту фазу наблюдалась организация фибрина с появлением разрозненных фибробластов, разрастания фибробластической полиповидной ткани в просветах альвеол и респираторных бронхиол. В некоторых случаях обнаружены крахмальные тельца в альвеолах как следствие длительно продолжавшегося отека. Внутриальвеолярное скопление макрофагов, лимфоцитов и плазматических клеток, чаще обнаруживаемое в экссудативную фазу, выявлено также у умерших больных с пролиферативными изменениями в легких. Для этой фазы заболевания было характерно наличие репаративных изменений бронхиолярного и альвеолярного эпителия в виде пролиферации альвеолоцитов II типа и плоскоклеточной метаплазии.

Обнаружены также очаговые участки молодой соединительной ткани в виде «клубочков» (рис. 8). Кроме того, встречались участки фиброателектазов, состоящих из нежной соединительной ткани с небольшим количеством коллагеновых волокон и пролиферацией гладких мышц (рис. 9), однако выраженного фиброза с отложением коллагена не обнаружено ни у одного умершего. У 7 из 54 умерших с признаками пролиферативной фазы ДАП в полостях альвеол обнаружены фрагменты костной ткани с локализацией ($n = 1$) среди десквамированных и метаплазированных альвеолоцитов.

При инфекции COVID-19 весьма часто (51 (41,46 %) случай; медиана продолжительности заболевания — 15 (11–65) суток) наблюдалось сочетание экссудативной и пролиферативной фаз ДАП. Так, в одних участках легкого выявлялся острый процесс с наличием отека и гиалиновых мембран, в других — признаки пролиферативной фазы (организация фи-

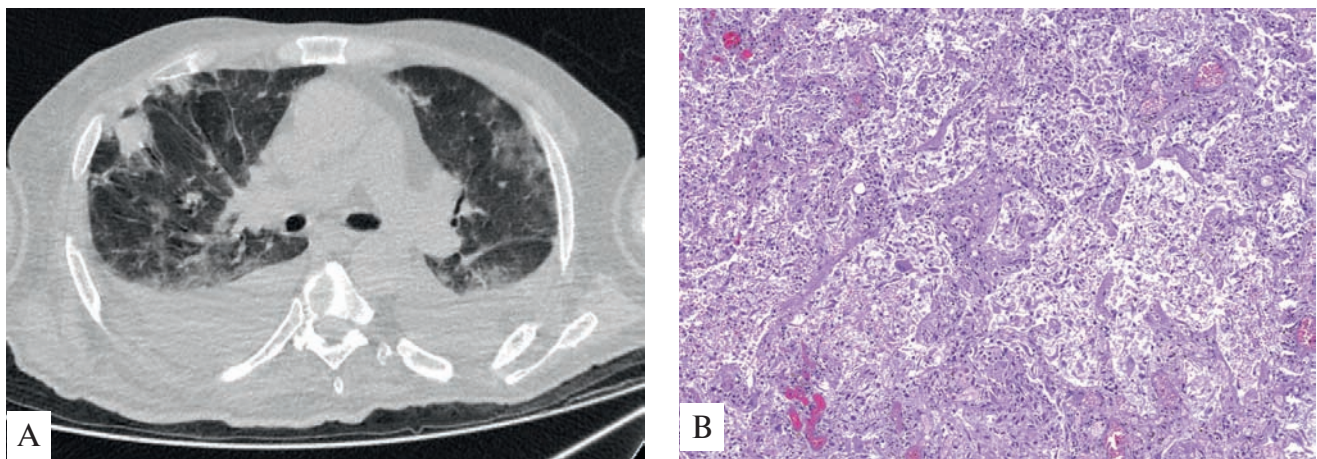


Рис. 10. Пациент 70 лет. SARS-CoV-2+. Продолжительность заболевания — 65 дней. Экссудативно-пролиферативная фаза диффузного альвеолярного повреждения: А — компьютерная томография легких. Прогрессирование заболевания (неоднородный участок уплотнения по типу неоднородного «матового стекла» в языковых сегментах левого легкого, участки консолидации округлой формы в кортикальных отделах правого легкого, двусторонний плевральный выпот); В — фибробластическая ткань, десквамированный альвеолярный эпителий с цитопатическими изменениями, макрофаги в просветах альвеол, фиброз межальвеолярных перегородок. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 100$
 Figure 10. Patient 70 years old. SARS-CoV-2+. The duration of the disease is 65 days. The exudative with proliferative phase of diffuse alveolar damage: A, Computer tomogram of the lungs. Disease progression: foci of heterogeneous “ground-glass” opacity in the lingular of the left lung, areas of the round shape consolidation in the cortical zones of the right lung, bilateral pleural effusion; B, Fibroblastic tissue, desquamated pneumocytes with cytopathic changes, macrophages in the lumens of the alveoli, fibrosis of the alveolar septa. H&E, $\times 100$

брина, очаги организующейся пневмонии, иногда весьма распространенные, или очаги грануляционной ткани).

При длительном (> 15 – 20 суток) течении заболевания в участках легкого с типичными признаками пролиферативных изменений наблюдались отек, гиалиновые мембраны и выраженная десквамация альвеолоцитов, в т. ч. с признаками цитопатических изменений (рис. 10), а также появление сидерофагов в альвеолах и отложение железосодержащего пигмента в эндотелии и стенке сосудов.

Гистологические изменения, косвенно свидетельствующие в пользу нарушения коагуляции, а именно — появление внутриальвеолярных кровоизлияний,

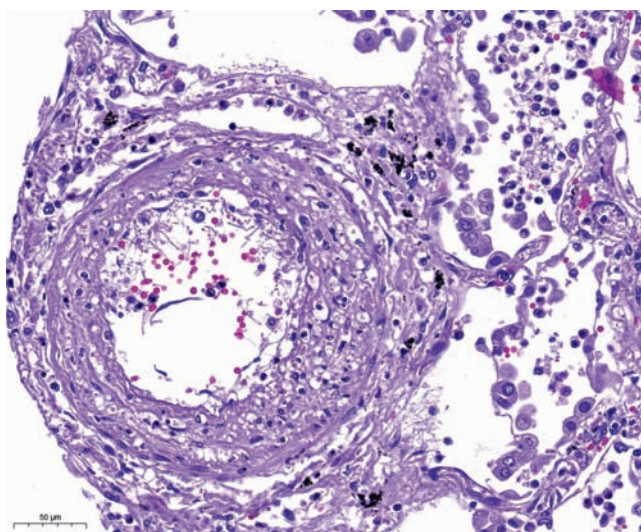


Рис. 11. Иммунное воспаление в стенке сосуда: лимфоциты в интима и просвете ветви легочной артерии, сетчатый фибрин. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 100$
 Figure 11. Immune inflammation in the vessel wall: lymphocytes in the intima and lumen of the branch of the pulmonary artery, reticular fibrin. H&E, $\times 100$

тромбов в ветвях легочных артерий и вен, обнаружены при всех фазах заболевания. Минимальные признаки васкулита в виде лимфоидной инфильтрации стенки сосуда выявлены у 10 умерших (рис. 11), при этом острый васкулит и эндотелиит наблюдались лишь при присоединении бактериальной пневмонии. В капиллярах межальвеолярных перегородок более чем в $\frac{1}{2}$ наблюдений обнаруживались мегакариоциты (рис. 12). У умерших с подтвержденной инфекцией COVID-19 и продолжительностью заболевания 4, 27 и 32 суток ($n = 3$) в легких обнаружены только минимальные признаки внутриальвеолярного отека с единичными гиалиновыми мембранами (рис. 13), при этом в капиллярах межальвеолярных перегородок выявлены сладжи эритроцитов, а в ветвях легочных артерий и вен — фибриново-эритроцитарные микротромбы и сладжи эритроцитов с частичным их лизисом.

В единичных наблюдениях выявлены изменения в плевре в виде очаговой лимфоплазмочитарной инфильтрации, соответствовавшие мелким белесоватым высыпаниям, которые определялись при макроскопическом исследовании на висцеральной плевре.

Признаки бактериальной пневмонии установлены у 30 (24,39 %) умерших, при этом в зонах с типичными признаками ДАП чаще определялись мелкие фокусы внутриальвеолярных скоплений лейкоцитов, не затрагивающих дольки. Очаговая или очагово-сливная бронхопневмония с присоединением бактериальной инфекции отмечена у $\frac{1}{3}$ умерших. В 1 случае макроскопически наблюдались множественные округлые абсцессы, подтвержденные при гистологическом исследовании. При гистологическом исследовании в просветах бронхиол и альвеол обнаружены инородные частицы (пищевые массы) ($n = 3$), в одном из этих случаев — при отсутствии признаков аспирационной пневмонии.

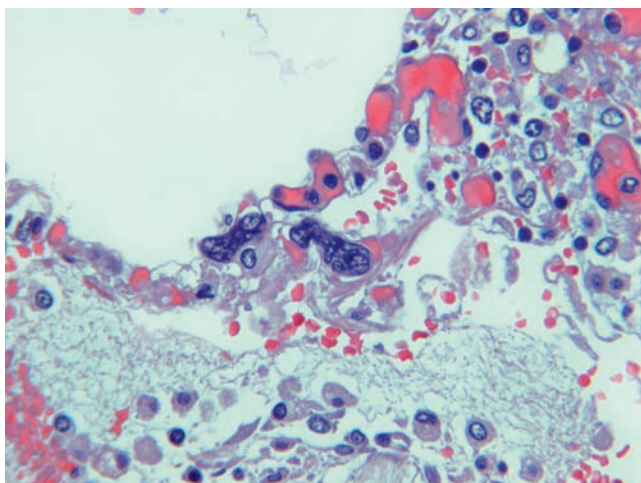


Рис. 12. Мегакариоциты в капиллярах межальвеолярных перегородок, единичные макрофаги и нити фибрина в просвете альвеолы. Окраска гематоксилином и эозином, × 100
Figure 12. Megakaryocytes in the capillaries of intraalveolar septa, scanty macrophages and filaments of fibrin in the lumen of the alveoli. H&E, × 100

Обсуждение

На сегодняшний день в мировой литературе опубликовано около 30 патологоанатомических описаний изменений в легких, вызванных вирусом SARS-CoV-2. В настоящем исследовании проанализирован наибольший на сегодняшний день объем аутопсийного материала, полученного от умерших больных ($n = 123$) в период 20.03–06.06.20, причиной смерти которых явилась новая коронавирусная инфекция COVID-19.

Тяжелое течение заболевания характеризуется развитием вирусной интерстициальной пневмонии, типичным морфологическим проявлением которой является ДАП. Гистологические изменения при COVID-19 сходны с таковыми, описанными ранее при тяжелом остром респираторном синдроме (SARS), Ближневосточном респираторном синдроме (MERS) и гриппе А (H1N1) [7–9].

Наиболее впечатляющей особенностью морфологических проявлений COVID-19 является обнаруженное при исследовании несоответствие между продолжительностью течения заболевания и фазой ДАП. Так, изменения, характерные для экссудативной фазы, наблюдались на 3–37-й день заболевания, а признаки пролиферации – уже на 7-е сутки появления симптомов. Последний факт можно, вероятно, объяснить тем, что в некоторых случаях наблюдался продолжительный период бессимптомного или почти бессимптомного течения болезни. Кроме того, в 41,46 % наблюдений выявлено сочетание экссудативной и пролиферативной фазы заболевания. В исследовании *A.N. Duarte-Neto et al.* сочетание экссудативной и пролиферативной фазы заболевания выявлено у 8 из 10 умерших [7]. Авторы полагают, что это связано с временной эволюцией повреждения, а также с проведением механической вентиляции. Предположительным объяснением такого феномена может быть особенность клиническо-

го течения заболевания. Хорошо известно, что в некоторых случаях временное улучшение состояния, а также клинических и лабораторных показателей сменяется повторным ухудшением, что, вероятно, связано с волнообразным характером процесса репликации вируса в эпителии нижних дыхательных путей и альвеолярном эпителии. Этим можно объяснить и тот факт, что у части пациентов в позднюю пролиферативную фазу ДАП наблюдалась десквамация альвеолярного эпителия с выраженными цитопатическими изменениями (см. рис. 10). Нельзя исключить, что это может быть связано с длительной персистенцией вируса, который обнаруживается в ткани легкого в течение многих дней и является триггером для повторного повреждения легких и прогрессии заболевания [10, 11]. При этом в позднюю фазу течения болезни РНК вируса уже не определяется в материале нозофарингеальных мазков. Такая временная гетерогенность отличает течение COVID-19 от других вирусных пневмоний. Во время эпидемии, вызванной вирусом гриппа А (H1N1), морфологические изменения четко соответствовали продолжительности заболевания и фазам ДАП [12].

Цитопатические изменения в эпителии обусловлены, вероятнее всего, прямым вирусным повреждением клеток. Бронхиолярный эпителий, альвеолоциты 1-го и преимущественно 2-го типа экспрессируют рецепторы к ангиотензинпревращающему ферменту-2 (АПФ2), позволяющему вирусу проникать в клетку. В ряде исследований [11, 13] вирус SARS-CoV-2 обнаружен в альвеолярном эпителии. Многоядерные альвеолоциты нехарактерны для вируса гриппа, они также не были описаны при SARS и MERS, однако ряд авторов указывают на их наличие при инфекции COVID-19 [14, 15]. Появление многоядерных клеток эпителия, вероятно, отражает нарушение процесса пролиферации клеток и нормальной репарации эпителия. Однако такие клетки обнаружены в небольшом числе наблюдений.

В литературе обсуждается вопрос относительно вирусного повреждения лимфоцитов, преимущественно CD4⁺ Т-клеток. Несмотря на то, что на лимфоцитах отсутствуют рецепторы к ангиотензинпревращающему ферменту-2, есть предположение, что вирус может проникать в клетку путем слияния мембран и эндоцитоза, в результате чего, как предполагается, происходит апоптоз или пироптоз части лимфоцитов [16]. Выявленные в данном исследовании фрагменты клеток и эритроцитов в цитоплазме макрофагов могут являться косвенным свидетельством апоптоза лимфоцитов, однако это требует дальнейшего подтверждения. Обнаружение таких макрофагов может быть также косвенным свидетельством массивной активации макрофагальной системы, частично сходной с таковой при вторичном гемофагоцитарном лимфогистиоцитозе [17]. Ранее признаки гемофагоцитоза обнаруживались в лимфатических узлах, селезенке, костном мозге, сердце и печени [18]. Такие изменения выявлены в экссудативную фазу, в определенный период которой определяется максимально выраженное внутриальвеолярное

скопление макрофагов, лимфоцитов и плазмочитов наряду с воспалительной инфильтрацией междольковых перегородок. По всей вероятности, это происходит в период «цитокинового шторма», сопровождающегося резким снижением абсолютного числа лимфоцитов в крови.

В ряде морфологических исследований, основанных на аутопсийном материале умерших с COVID-19, продемонстрирована высокая частота тромбоэмболических изменений в легких. Так, в исследовании *D. Wichmann et al.* [19] отмечается высокая частота (58 %) глубоких венозных тромбозов у 12 умерших, в работе *C. Edler et al.* — у 40 % из 80 умерших [20]. Во многих работах подтверждена высокая частота обнаружения тромбов и микротромбов в легких [21, 22]. В данном исследовании частота выявления тромбов в ветвях легочной артерии, вен и микрососудах составила 42,78, 25,20 и 9,76 % соответственно. Однако, несмотря на имеющиеся данные о системной коагуляции, в большинстве наблюдений следует расценивать эти изменения в легких как тромбоз, а не в качестве тромбоэмболии (за исключением четко выявленных тромбоэмболов на аутопсии). При этом учитывался характер внутрисосудистого содержимого — от сладжей эритроцитов до фибриново-эритроцитарных тромбов, а также сетчатого фибрина в просветах сосудов. Фибриновые тромбы в ветвях легочной артерии обнаружены в данном исследовании лишь в 2 наблюдениях. В то же время в ряде исследований [20, 21] показана высокая частота внутрилегочных тромбозов и микротромбозов. В работе *M. Ackermann et al.* частота капиллярных микротромбозов при COVID-19 была в 9 раз выше, чем при гриппе А (H1N1) [20]. При помощи сканирующей и конвекционной коррозионной электронной микроскопии продемонстрировано наличие ви-

русных частиц в эндотелии сосудов легких, а также признаков капиллярного ангиогенеза.

Коагулопатия является частым проявлением при тяжелом течении COVID-19. Так, в исследовании [22] ($n = 191$) признаки нарушения свертывания отмечались у 50 % умерших от COVID-19 по сравнению с 7 % случаев наличия таковых у выживших. Высокая концентрация D-димера ($> 1\,000$ мкг / мл) является прогностически неблагоприятным фактором, ассоциированным с высоким риском смерти. Однако у пациентов с COVID-19 не происходит существенного снижения доли тромбоцитов и концентрации фибриногена. Как правило, у пациентов с новой коронавирусной инфекцией не развивается синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания. Последний выявлен лишь в небольшом числе случаев при терминальной стадии заболевания. В связи с этим коагуляционный синдром при COVID-19 предлагается называть «диффузной легочной внутрисосудистой коагулопатией» [17, 23].

Активация системы коагуляции описана для ряда вирусных пневмоний, включая коронавирусную, а также вызванную вирусами Эбола, иммунодефицита человека и Денге [24, 25]. Коронавирусная инфекция может быть триггером нарушения системы коагуляции, патогенетические механизмы которой сложны и включают эндотелиальную дисфункцию, характеризующуюся повышением выработки фактора фон Виллебранда, системное воспаление с активацией *Toll*-подобных рецепторов, а также активацию прокоагуляционных факторов. Предполагается, что процесс тромбообразования может быть связан с гипоксией, вызывающей активацию факторов транскрипции, и иммунным повреждением, связанным с действием антифосфолипидных антител [13, 25–28]. Ряд авторов в качестве причины поврежде-

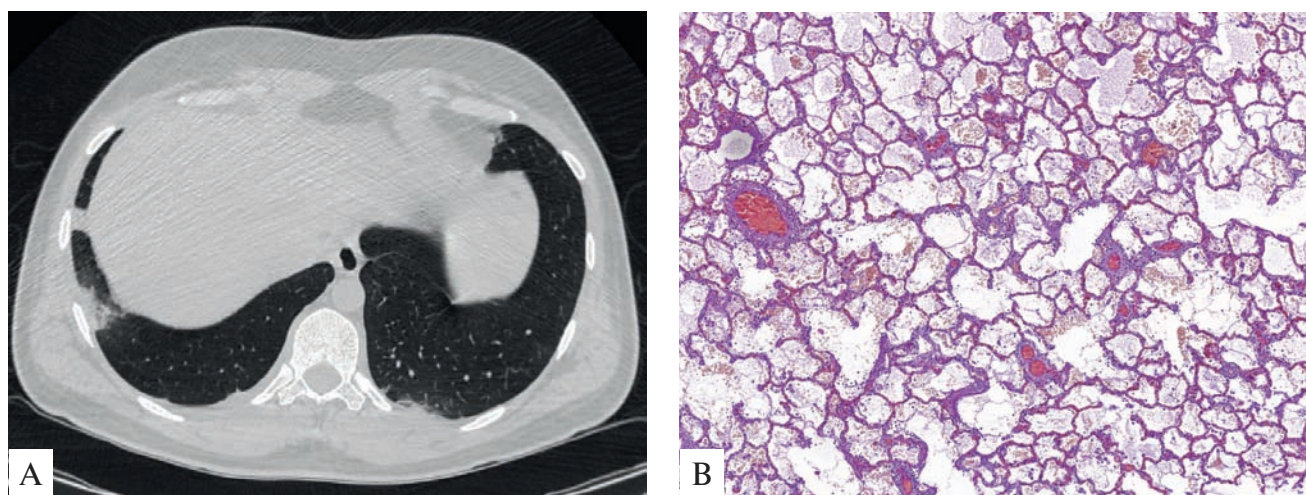


Рис. 13. Пациент 34 лет. SARS-CoV-2+. Сочетанное заболевание: дилатационная кардиомиопатия. Синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания. А — компьютерная томография легких. Остаточные явления вирусной пневмонии: субплевральный участок неоднородной консолидации в нижней доле правого легкого, субплевральное линейное уплотнение в нижней доле левого легкого; В — минимальные признаки внутриальвеолярного отека, единичные гиалиновые мембраны, полнокровие капилляров междольковых перегородок, сладжи эритроцитов в ветвях легочной артерии
Figure 13. Patient 34 years old. SARS-CoV-2+. Concomitant disease: dilated cardiomyopathy. Disseminated intravascular coagulation: A, Computer tomogram of the lungs: Residual effects of viral pneumonia: subpleural site of heterogeneous consolidation in the lower lobe of the right lung, subpleural linear opacity in the lower lobe of the left lung; B, Minimal signs of intra-alveolar edema, single hyaline membranes, capillary congestion, erythrocyte sludges in the branches of the pulmonary artery

ния эндотелия указывают на наличие эндотелиита, в т. ч. лейкоцитарного [29]. В данном исследовании у 8,13 % пациентов в стенке кровеносных сосудов легких выявлена инфильтрация единичными лимфоцитами. В целом картина не укладывается в привычные изменения, характерные для васкулита. По всей вероятности, стоит говорить об иммунном повреждении сосудов, развивающимся вслед за вирусным и цитокиновым повреждением [17].

Полнокровие и микротромбоз капилляров межальвеолярных перегородок являются одним из ярких морфологических признаков вирусной пневмонии COVID-19 [19, 30]. По данным работ [3, 20] показано, что у пациентов с полнокровием и микротромбозом капилляров признаки ДАП были менее выраженными. Такие изменения могут быть обнаружены уже на ранних сроках заболевания, однако в данной работе у 4 пациентов полнокровие и микротромбоз капилляров межальвеолярных перегородок при наличии минимальной выраженности отека и скудных немногочисленных гиалиновых мембран выявлены через 5–35 дней от появления симптомов. У этих пациентов компьютерно-томографические изменения в легких свидетельствовали о наличии минимально выраженной вирусной пневмонии (см. рис. 13). Можно предположить, что одной из возможных причин смерти при инфекции COVID-19 является нарушение коагуляции в поздние сроки заболевания при практически полном разрешении вирусной пневмонии. Механизмы таких повреждений требуют дальнейшего изучения и уточнения.

Появление мегакариоцитов в капиллярах межальвеолярных перегородок, по всей вероятности, также является признаком, отражающим нарушение коагуляции. Мегакариоциты в капиллярах межальвеолярных перегородок описаны рядом авторов при инфекции, вызванной SARS-CoV-2 [11, 13, 17, 31]. В работе В.В.Кунгуровой, С.В.Хасанянова показано, что мегакариоциты могут быть обнаружены в капиллярах межальвеолярных перегородок и других органах при шоковых состояниях различной этиологии [32], в т. ч. при сепсисе [33]. В норме мегакариоциты редко покидают костный мозг, однако при гипоксии появление этих клеток в капиллярах легких свидетельствует о напряженном кроветворении и может приводить к местному тромбоцитозу. Кроме того, имеются предположения, что ряд вирусов, в т. ч. вирус Денге, может напрямую повреждать мегакариоциты, приводя к нарушению продукции тромбоцитов и тромбоцитопении [34]. Последняя является одним из лабораторных признаков COVID-19.

Плоскоклеточная метаплазия бронхиального и альвеолярного эпителия ранее описана при других вирусных пневмониях — SARS, MERS, гриппе А (H1N1). Ряд авторов указывают на выраженную плоскоклеточную метаплазию при COVID-19 [7, 22, 31, 35], что, вероятнее всего, связано с прямым вирусным повреждением эпителия, а также с действием кислорода при проведении вентиляции у пациентов с тяжелым течением болезни. Показано, что протеин Е коронавируса приводит к повреждению меж-

клеточных контактов [36] и нарушению процессов репарации.

В данном исследовании во время пролиферативной фазы ДАП при COVID-19 костная метаплазия в легких наблюдалась в 5,7 % случаев. На наличие костной метаплазии в легких при новой коронавирусной инфекции указывает ряд авторов [15]. Процессы кальцификации и оссификации в легких могут быть связаны с повышением в сыворотке крови концентрации кальция и фосфатов, активностью алкальной фосфатазы и местным нарушением pH в ткани. Таким образом, для выяснения возможных патогенетических механизмов столь быстрого (в течение 1–1,5 мес.) формирования кальцификатов и оссификатов в легких при вирусной пневмонии необходимы дополнительные исследования [37].

В настоящей работе частота обнаружения гистологических признаков острого вздутия легких составила 12,2 %, причем в половине наблюдений — при инвазивной вентиляции легких, а в половине — в условиях высокопоточной масочной вентиляции кислородом. Вероятно, токсическое действие кислорода может вызывать повреждение сурфактантной выстилки альвеол с последующим очаговым расширением альвеол и альвеолярных ходов.

Хотя при вирусном воздействии и развитии системного воспалительного ответа и тромбгеморрагического синдрома наиболее драматические изменения при COVID-19 наблюдаются в легких, следует отметить, что при этом также происходит повреждение и других органов, однако их описание не являлось целью настоящей работы [38].

Заключение

Патоморфологическая картина в легких при COVID-19 соответствует вирусной интерстициальной пневмонии в виде ДАП. При анализе 123 наблюдений выявлено несоответствие между продолжительностью течения заболевания и фазой ДАП, в значительном числе случаев у умерших обнаружено сочетание экссудативной и пролиферативной фазы заболевания. Описаны гистологические признаки, косвенно указывающие на нарушение системы коагуляции при COVID-19.

Литература

1. Lu R., Zhao X., Li J. et al. Genomic characterisation 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. World Health Organization. WHO Coronavirus Disease (COVID-19) Dashboard. Available at: https://covid19.who.int/?gclid=CjwKCAjwi_b3BRAGEiwAemPNU7B2JwU49WIXL-2GzfGG0bPVQqtXIIwdpVJKQ90n84M2W_m2a4dDyRoCMMsQAvD_BwE [Accessed: July 2, 2020].
3. Magro C., Mulvey J.J., Berlin D. et al. Complement associated microvascular injury and thrombosis in the pathogenesis of

- severe COVID-19 infection: A report of five cases. *Transl. Res.* 2020; 220: 1–13. DOI: 10.1016/j.trsl.2020.04.007.
4. Liu J., Li S., Liu J. et al. Longitudinal characteristics of lymphocyte responses and cytokine profiles in the peripheral blood of SARS-CoV-2 infected patients. *EBioMedicine.* 2020; 55: 102763. DOI: 10.1016/j.ebiom.2020.102763.
 5. Li H., Liu L., Zhang D. et al. SARS-CoV-2 and viral sepsis: observations and hypotheses. *Lancet.* 2020; 395 (10235): 1517–1520. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30920-x.
 6. Mauad T., Hajjar L.A., Callegari G.D. et al. Lung pathology in fatal novel human influenza A (H1N1) infection. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2010; 181 (1): 72–79. DOI: 10.1164/rccm.200909-1420oc.
 7. Duarte-Neto A.N., Monteiro R.A.A., Silva L.F.F. et al. Pulmonary and systemic involvement of COVID-19 assessed by ultrasound-guided minimally invasive autopsy. *Histopathology.* 2020; 77 (2): 186–197. DOI: 10.1111/his.14160.
 8. Gralinski L.E., Bankhead A. 3rd, Jeng S. et al. Mechanisms of severe acute respiratory syndrome coronavirus-induced acute lung injury. *mBio.* 2013; 4 (4): e00271-13. DOI: 10.1128/mbio.00271-13.
 9. Li K., Wohlford-Lenane C., Perlman S. et al. Middle East respiratory syndrome coronavirus causes multiple organ damage and lethal disease in mice transgenic for human dipeptidyl peptidase 4. *J. Infect. Dis.* 2016; 213 (5): 712–722. DOI: 10.1093/infdis/jiv499.
 10. Zhou F., Yu T., Du R. 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.
 11. Carsana L., Sonzogni A., Nasr A. et al. Pulmonary post-mortem findings in a series of COVID-19 cases from northern Italy: a two-centre descriptive study. *Lancet Infect. Dis.* [Preprint. Posted: 2020, Jun. 08]. DOI: 10.1016/S1473-3099(20)30434-5.
 12. Черняев А.Л., Зайратьянц О.В., Келли Е.И. и др. Патологическая анатомия гриппа А/Н1N1. *Архив патологии.* 2010; 72 (3): 3–6.
 13. Zhang H., Zhou P., Wei Y. et al. Histopathologic changes and SARS-CoV-2 immunostaining in the lung of a patient with COVID-19. *Ann. Intern. Med.* 2020; 72 (9): 629–632. DOI: 10.7326/M20-0533.
 14. Luo W., Yu H., Gou J. et al. Clinical pathology of critical patient with novel coronavirus pneumonia (COVID-19). *Preprints* [Preprint. Posted: 2020, Mar. 9]. Available at: https://www.researchgate.net/profile/Weiren_Luo/publication/339939319_Clinical_Pathology_of_Critical_Patient_with_Novel_Coronavirus_Pneumonia_COVID-19_Pulmonary_Fibrosis_and_Vascular_Changes_including_Microthrombosis_Formation/links/5e888de14585150839befe5d/Clinical-Pathology-of-Critical-Patient-with-Novel-Coronavirus-Pneumonia-COVID-19-Pulmonary-Fibrosis-and-Vascular-Changes-including-Microthrombosis-Formation.pdf
 15. Schaller T., Hirschbühl K., Burkhardt K. et al. Postmortem examination of patients with COVID-19. Research letter. *JAMA.* 2020; 323 (24): 2518. DOI: 10.1001/jama.2020.8907.
 16. Lin L., Lu L., Cao W. et al. Hypothesis for potential pathogenesis of SARS-CoV-2 infection – a review of immune changes in patients with viral pneumonia. *Emerg. Microbes Infect.* 2020; 9 (1): 727–732. DOI: 10.1080/22221751.2020.1746199.
 17. McGonagle D., O'Donnell J., Sharif K. et al. Immune mechanisms of pulmonary intravascular coagulopathy in COVID-19 pneumonia. *Lancet Rheumatol.* 2020; 2 (7): e437–445. DOI: 10.1016/S2665-9913(20)30121-1.
 18. Bryce C., Grimes Z., Pujadas E. et al. Pathophysiology of SARS-CoV-2: targeting of endothelial cells renders a complex disease with thrombotic microangiopathy and aberrant immune response. The Mount Sinai COVID-19 autopsy experience. *medRxiv* [Preprint. Posted: 2020, May 22]. DOI: 10.1101/2020.05.18.20099960.
 19. Wichmann D., Sperhake J.-P., Lütgehetmann M. et al. Autopsy findings and venous thromboembolism in patients with COVID-19. A prospective cohort study. *Ann. Intern. Med.* 2020; 173 (4): 268–277. DOI: 10.7326/M20-2003.
 20. Edler C., Schröder A.S., Aepfelbacher M. et al. Dying with SARS-CoV-2 infection – an autopsy study of the first consecutive 80 cases in Hamburg, Germany. *Int. J. Legal Med.* 2020; 134 (4): 1275–1284. DOI: 10.1007/s00414-020-02317-w.
 21. Ackermann M., Verleden S.E., Kuehnel M. et al. Pulmonary vascular endothelialitis, thrombosis, and angiogenesis in COVID-19. *N. Engl. J. Med.* 2020; 383 (2): 120–128. DOI: 10.1056/NEJMoa2015432.
 22. Li G., Fox S.E., Summa B. et al. Multiscale 3-dimensional pathology findings of COVID-19 diseased lung using high-resolution cleared tissue microscopy. *bioRxiv* [Preprint. Posted: 2020, Apr. 20]. DOI: 10.1101/2020.04.11.037473.
 23. Tang N., Bai H., Chen X. et al. Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy. *J. Thromb. Haemost.* 2020; 18 (5): 1094–1099. DOI: 10.1111/jth.14817.
 24. Oudkerk M., Büller H.R., Kuipers D. et al. Diagnosis, prevention, and treatment of thromboembolic complications in Covid-19: report of the national institute for public health of the Netherlands. *Radiology.* 2020; 297 (1): e216–222. DOI: 10.1148/radiol.2020201629.
 25. Giannis D., Ziogas I.A., Gianni P. Coagulation disorders in coronavirus infected patients: COVID-19, SARS-CoV-1, MERS-CoV and lessons from the past. *J. Clin. Virol.* 2020; 127: 104362. DOI: 10.1016/j.jcv.2020.104362.
 26. Li H., Liu L., Zhang D. et al. SARS-CoV-2 and viral sepsis: observations and hypotheses. *Lancet.* 2020; 395 (10235): 1517–1520. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30920-X.
 27. Kluge S., Janssens U., Welte T. et al. German recommendations for critically ill patients with COVID-19. *Medi. Klin. Intensiv. Notfmed.* [Preprint. Posted: 2020, Apr. 14]. DOI: 10.1007/s00063-020-00689-w.
 28. Colantuoni A., Martini R., Caprari P. et al. COVID-19 sepsis and microcirculation dysfunction. *Front. Physiol.* 2020; 11: 747. DOI: 10.3389/fphys.2020.00747.
 29. Varga Z., Flammer A.J., Steiger P. et al. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *Lancet.* 2020; 395 (10234): 1417–1418. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30937-5.
 30. Menter T., Haslbauer J.D., Nienhold R. et al. Post-mortem examination of COVID-19 patients reveals diffuse alveolar damage with severe capillary congestion and variegated findings of lungs and other organs suggesting vascular dysfunction. *Histopathology.* 2020; 77 (2): 198–209. DOI: 10.1111/HIS.14134.

31. Suess C., Hausmann R. Gross and histopathological pulmonary findings in a COVID-19 associated death during self-isolation. *Int. J. Legal Med.* 2020; 134 (4): 1285–1290. DOI: 10.1007/s00414-020-02319-8.
32. Кунгурова В.В., Хасанянова С.В. К вопросу о мегакариоцитозе в сосудах микроциркуляции при различных видах наступления смерти (по данным судебно-гистологических исследований). *Проблемы экспертизы в медицине.* 2015; 15 (1–2): 15–17.
33. Белянин В.Л., Рыбакова М.Г. Сепсис. Патологическая анатомия. СПб: ГУЗ ГПАБ; 2004.
34. Boilard E., Flamand L. The role of the megakaryocyte in immunity has gone viral. *Blood.* 2019; 133 (19): 2001–2002. DOI: 10.1182/blood-2019-02-900787.
35. Забозлаев Ф.Г., Кравченко Э.В., Галлямова А.Р. и др. Патологическая анатомия легких при новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Предварительный анализ аутопсийных исследований. *Клиническая практика.* 2020; 11 (2): 60–76. DOI: 10.17816/clinpract34849.
36. Teoh K.T., Siu Y.L., Chan W.L. et al. The SARS coronavirus E protein interacts with Pals1 and alters tight junction formation and epithelial morphogenesis. *Mol. Biol. Cell.* 2010; 21 (22): 3838–3852. DOI: 10.1091/mbc.e10-04-0338.
37. Chan E.D., Morales D.V., Welsh C.H. et al. Calcium deposition with or without bone formation in the lung. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2002; 165 (12): 1654–1669. DOI: 10.1164/rccm.2108054.
38. Зайратьянц О. В., Самсонова М. В., Михалева Л. М. и др. Патологическая анатомия COVID-19: Атлас. М.: ГБУ «НИИОЗММ ДЗМ»; 2020.
7. Duarte-Neto A.N., Monteiro R.A.A., Silva L.F.F. et al. Pulmonary and systemic involvement of COVID-19 assessed by ultrasound-guided minimally invasive autopsy. *Histopathology.* 2020; 77 (2): 186–197. DOI: 10.1111/his.14160.
8. Gralinski L.E., Bankhead A. 3rd, Jeng S. et al. Mechanisms of severe acute respiratory syndrome coronavirus-induced acute lung injury. *mBio.* 2013; 4 (4): e00271-13. DOI: 10.1128/mbio.00271-13.
9. Li K., Wohlford-Lenane C., Perlman S. et al. Middle East respiratory syndrome coronavirus causes multiple organ damage and lethal disease in mice transgenic for human dipeptidyl peptidase 4. *J. Infect. Dis.* 2016; 213 (5): 712–722. DOI: 10.1093/infdis/jiv499.
10. Zhou F., Yu T., Du R. 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.
11. Carsana L., Sonzogni A., Nasr A. et al. Pulmonary post-mortem findings in a series of COVID-19 cases from northern Italy: a two-centre descriptive study. *Lancet Infect. Dis.* [Preprint. Posted: 2020, Jun. 08]. DOI: 10.1016/s1473-3099(20)30434-5.
12. Chernyaev A.L., Zairat'yants O.V., Kelli E.I. et al. [Pathological anatomy in A/H1N1 influenza]. *Arkhiv patologii.* 2010; 72 (3): 3–6 (in Russian).
13. Zhang H., Zhou P., Wei Y. et al. Histopathologic changes and SARS-CoV-2 immunostaining in the lung of a patient with COVID-19. *Ann. Intern. Med.* 2020; 72 (9): 629–632. DOI: 10.7326/M20-0533.
14. Luo W., Yu H., Gou J. et al. Clinical pathology of critical patient with novel coronavirus pneumonia (COVID-19). *Preprints* [Preprint. Posted: 2020, Mar. 9]. Available at: https://www.researchgate.net/profile/Weiren_Luo/publication/339939319_Clinical_Pathology_of_Critical_Patient_with_Novel_Coronavirus_Pneumonia_COVID-19_Pulmonary_Fibrosis_and_Vascular_Changes_including_Microthrombosis_Formation/links/5e888de14585150839befe5d/Clinical-Pathology-of-Critical-Patient-with-Novel-Coronavirus-Pneumonia-COVID-19-Pulmonary-Fibrosis-and-Vascular-Changes-including-Microthrombosis-Formation.pdf
15. Schaller T., Hirschi K., Burkhardt K. et al. Postmortem examination of patients with COVID-19. Research letter. *JAMA.* 2020; 323 (24): 2518. DOI: 10.1001/jama.2020.8907.
16. Lin L., Lu L., Cao W. et al. Hypothesis for potential pathogenesis of SARS-CoV-2 infection – a review of immune changes in patients with viral pneumonia. *Emerg. Microbes Infect.* 2020; 9 (1): 727–732. DOI: 10.1080/22221751.2020.1746199.
17. McGonagle D., O'Donnell J., Sharif K. et al. Immune mechanisms of pulmonary intravascular coagulopathy in COVID-19 pneumonia. *Lancet Rheumatol.* 2020; 2 (7): e437–445. DOI: 10.1016/S2665-9913(20)30121-1.
18. Bryce C., Grimes Z., Pujadas E. et al. Pathophysiology of SARS-CoV-2: targeting of endothelial cells renders a complex disease with thrombotic microangiopathy and aberrant immune response. The Mount Sinai COVID-19 autopsy experience. *medRxiv* [Preprint. Posted: 2020, May 22]. DOI: 10.1101/2020.05.18.20099960.
19. Wichmann D., Sperhake J.-P., Lütgehetmann M. et al. Autopsy findings and venous thromboembolism in patients with COVID-19. A prospective cohort study. *Ann. Intern. Med.* 2020; 173 (4): 268–277. DOI: 10.7326/M20-2003.

Поступила 14.07.20

References

1. Lu R., Zhao X., Li J. et al. Genomic characterisation 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. World Health Organization. WHO Coronavirus Disease (COVID-19) Dashboard. Available at: https://covid19.who.int/?gclid=CjwKCAjwi_b3BRAGEiwAemPNU7B2JwU-49WIXL-2GzfgG0bPVQtXIIwdpVJKQ90n84M2W_m2a4d-DyRoCMMsQAvD_BwE [Accessed: July 2, 2020].
3. Magro C., Mulvey J.J., Berlin D. et al. Complement associated microvascular injury and thrombosis in the pathogenesis of severe COVID-19 infection: A report of five cases. *Transl. Res.* 2020; 220: 1–13. DOI: 10.1016/j.trsl.2020.04.007.
4. Liu J., Li S., Liu J. et al. Longitudinal characteristics of lymphocyte responses and cytokine profiles in the peripheral blood of SARS-CoV-2 infected patients. *EBioMedicine.* 2020; 55: 102763. DOI: 10.1016/j.ebiom.2020.102763.
5. Li H., Liu L., Zhang D. et al. SARS-CoV-2 and viral sepsis: observations and hypotheses. *Lancet.* 2020; 395 (10235): 1517–1520. DOI: 10.1016/s0140-6736(20)30920-x.
6. Mauad T., Hajjar L.A., Callegari G.D. et al. Lung pathology in fatal novel human influenza A (H1N1) infection. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2010; 181 (1): 72–79. DOI: 10.1164/rccm.200909-1420oc.

20. Edler C., Schröder A.S., Aepfelbacher M. et al. Dying with SARS-CoV-2 infection – an autopsy study of the first consecutive 80 cases in Hamburg, Germany. *Int. J. Legal Med.* 2020; 134 (4): 1275–1284. DOI: 10.1007/s00414-020-02317-w.
21. Ackermann M., Verleden S.E., Kuehnel M. et al. Pulmonary vascular endothelialitis, thrombosis, and angiogenesis in COVID-19. *N. Engl. J. Med.* 2020; 383 (2): 120–128. DOI: 10.1056/NEJMoa2015432.
22. Li G., Fox S.E., Summa B. et al. Multiscale 3-dimensional pathology findings of COVID-19 diseased lung using high-resolution cleared tissue microscopy. *bioRxiv* [Preprint. Posted: 2020, Apr. 20]. DOI: 10.1101/2020.04.11.037473.
23. Tang N., Bai H., Chen X. et al. Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy. *J. Thromb. Haemost.* 2020; 18 (5): 1094–1099. DOI: 10.1111/jth.14817.
24. Oudkerk M., Büller H.R., Kuijpers D. et al. Diagnosis, prevention, and treatment of thromboembolic complications in Covid-19: report of the national institute for public health of the Netherlands. *Radiology.* 2020; 297 (1): e216–222. DOI: 10.1148/radiol.2020201629.
25. Giannis D., Ziogas I.A., Gianni P. Coagulation disorders in coronavirus infected patients: COVID-19, SARS-CoV-1, MERS-CoV and lessons from the past. *J. Clin. Virol.* 2020; 127: 104362. DOI: 10.1016/j.jcv.2020.104362.
26. Li H., Liu L., Zhang D. et al. SARS-CoV-2 and viral sepsis: observations and hypotheses. *Lancet.* 2020; 395 (10235): 1517–1520. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30920-X.
27. Kluge S., Janssens U., Welte T. et al. German recommendations for critically ill patients with COVID-19. *Medi. Klin. Intensiv. Notfmed.* [Preprint. Posted: 2020, Apr. 14]. DOI: 10.1007/s00063-020-00689-w.
28. Colantuoni A., Martini R., Caprari P. et al. COVID-19 sepsis and microcirculation dysfunction. *Front. Physiol.* 2020; 11: 747. DOI: 10.3389/fphys.2020.00747.
29. Varga Z., Flammer A.J., Steiger P. et al. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *Lancet.* 2020; 395 (10234): 1417–1418. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30937-5.
30. Menter T., Haslbauer J.D., Nienhold R. et al. Post-mortem examination of COVID-19 patients reveals diffuse alveolar damage with severe capillary congestion and variegated findings of lungs and other organs suggesting vascular dysfunction. *Histopathology.* 2020; 77 (2): 198–209. DOI: 10.1111/HIS.14134.
31. Suess C., Hausmann R. Gross and histopathological pulmonary findings in a COVID-19 associated death during self-isolation. *Int. J. Legal Med.* 2020; 134 (4): 1285–1290. DOI: 10.1007/s00414-020-02319-8.
32. Kungurova V.V., Khasanyanova S.V. [On the issue of megakaryocytosis in microcirculatory vessels in various types of death (according to forensic histological studies)]. *Problemy ehkspertizy v meditsine.* 2015; 15 (1–2): 15–17 (in Russian).
33. Belyanin V.L., Rybakova M.G. [Sepsis. Pathology]. St. Petersburg: GUZ GPAB; 2004 (in Russian).
34. Boilard E., Flamand L. The role of the megakaryocyte in immunity has gone viral. *Blood.* 2019; 133 (19): 2001–2002. DOI: 10.1182/blood-2019-02-900787.
35. Zabozaev F.G., Kravchenko E.V., Gallyamova A.R. et al. [Pathological anatomy of the lungs in the new coronavirus infection (COVID-19)]. *Klinicheskaya praktika.* 2020; 11 (2): 60–76. DOI: 10.17816/clinpract34849 (in Russian).
36. Teoh K.T., Siu Y.L., Chan W.L. et al. The SARS coronavirus E protein interacts with Pals1 and alters tight junction formation and epithelial morphogenesis. *Mol. Biol. Cell.* 2010; 21 (22): 3838–3852. DOI: 10.1091/mbc.e10-04-0338.
37. Chan E.D., Morales D.V., Welsh C.H. et al. Calcium deposition with or without bone formation in the lung. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2002; 165 (12): 1654–1669. DOI: 10.1164/rccm.2108054.
38. Zayratyants O.V., Samsonova M.V., Mikhaleva L.M. et al. [Pathology of COVID-19: Atlas]. Moscow: GBU “NII OZMM DZM”; 2020 (in Russian).

Received: July 14, 2020

Информация об авторах / Author Information

Самсонова Мария Викторовна — д. м. н., заведующая лабораторией патологической анатомии и иммунологии Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-исследовательский институт пульмонологии Федерального медико-биологического агентства России»; старший научный сотрудник лаборатории патоморфологии Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Московский клинический научно-практический центр имени А.С.Логина» Департамента здравоохранения города Москвы; тел.: (495) 465-58-59; e-mail: samary@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8170-1260>)

Mariya V. Samsonova — Doctor of Medicine, Head of Laboratory of Pathology and Immunology, Federal Pulmonology Research Institute, Federal Medical and Biological Agency of Russia; Senior Researcher, Laboratory of Pathomorphology, A.S.Loginov Moscow State Clinical and Research Center, Moscow Healthcare Department; tel.: (495) 465-58-59; e-mail: samary@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8170-1260>)

Черняев Андрей Львович — д. м. н., профессор, заведующий отделом фундаментальной пульмонологии Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства России; ведущий научный сотрудник лаборатории клинической морфологии Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт морфологии человека»; профессор кафедры патологической анатомии и клинической патологической анатомии лечебного факультета Федерального государственного авто-

номного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (495) 465-58-59; e-mail: cheral12@gmail.com (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0158-7056>)

Andrey L. Chernyaev — Doctor of Medicine, Professor, Head of Division of Basic Pulmonology, Federal Pulmonology Research Institute, Federal Medical and Biological Agency of Russia; Leading Researcher, Laboratory of Clinical Morphology, Federal Research Institute of Human Morphology; Professor, Department of Pathology and Clinical Morphology, Therapeutic Faculty, N.I.Pirogov Russian State National Research Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (495) 465-58-59; e-mail: cheral12@gmail.com (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0158-7056>)

Омарова Жанна Рубеновна — ассистент кафедры патологической анатомии и клинической патологической анатомии педиатрического факультета Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (495) 434-30-33; e-mail: ganu82@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9035-0511>)

Zhanna R. Omarova — Assistant Lecturer, Department of Pathological Anatomy and Clinical Pathological Anatomy, Pediatrics Faculty, N.I.Pirogov Russian State National Research Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (495) 434-30-33; e-mail: ganu82@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9035-0511>)

Першина Екатерина Александровна — к. м. н., руководитель центра лучевой диагностики Государственного автономного учреждения здравоохранения города Москвы «Городская клиническая больница № 1 имени Н.И.Пирогова Департамента здравоохранения города Москвы»; тел.: (495) 633-79-15; e-mail: pershina86@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3952-6865>)

Ekatereina A. Pershina — Candidate of Medicine, Head of Radiation Diagnostics Center, N.I.Pirogov City Hospital No.1 Moscow Health Department; tel.: (495) 633-79-15; e-mail: pershina86@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3952-6865>)

Мишнев Олеко Дмитриевич — д. м. н., профессор, заведующий кафедрой патологической анатомии и клинической патологической анатомии лечебного факультета Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (905) 513-97-07; e-mail: mishnevod@gmail.com (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5466-9147>)

Oleko D. Mishnev — Doctor of Medicine, Professor, Head of Pathological Anatomy Department, N.I.Pirogov Russian State National Research Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (905) 513-97-07; e-mail: mishnevod@gmail.com (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5466-9147>)

Зайратьянц Олег Вадимович — д. м. н., профессор, заведующий кафедрой патологической анатомии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И.Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (903) 184-92-17; e-mail: ovzair@mail.ru (SPIN-код: 4817-1084, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3606-3823>)

Oleg V. Zayratyants — Doctor of Medicine, Professor, Head of the Department of Pathological Anatomy, A.I.Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (903) 184-92-17; e-mail: ovzair@mail.ru (SPIN: 4817-1084, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3606-3823>)

Михалева Людмила Михайловна — д. м. н., профессор, директор Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт морфологии человека», заведующая лабораторией клинической морфологии; тел.: (903) 621-44-57; e-mail: mikhalevalm@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2052-914X>)

Liudmila M. Mikhaleva — Doctor of Medicine, Professor, Director, Federal Research Institute of Human Morphology, Head of Clinical Morphology Laboratory; tel.: (903) 621-44-57; e-mail: mikhalevalm@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2052-914X>)

Калинин Дмитрий Валерьевич — к. м. н., заведующий отделением Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр хирургии имени А.В.Вишневского» Министерства здравоохранения Российской Федерации; врач-патологоанатом Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Городская клиническая больница имени И.В.Давыдовского Департамента здравоохранения города

Москвы»; тел.: (964) 774-67-48; e-mail: dmitry.v.kalinin@gmail.com (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6247-9481>)

Dmitry V. Kalinin — Candidate of Medicine, Head of Pathology Department, A.V.Vishnevsky National Medical Research Center for Surgery, Healthcare Ministry of Russia; pathologist, I.V.Davydovsky City Clinical Hospital, Moscow Health Department; tel.: (964) 774-67-48; e-mail: dmitry.v.kalinin@gmail.com (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6247-9481>)

Варясин Валерий Викторович — к. м. н., заведующий патологоанатомическим отделением Государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Городская больница № 52» Департамента здравоохранения города Москвы; тел.: (499) 196-19-71; e-mail: pao52@mail.ru

Valery V. Varyasin — Candidate of Medicine, Head of the Pathology Department, State Institution "City Hospital No.52", Moscow Health Department; tel.: (499) 196-19-71; e-mail: pao52@mail.ru

Тишкевич Олег Александрович — врач-патологоанатом Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Инфекционная клиническая больница № 2 Департамента здравоохранения города Москвы»; тел.: (495) 365-00-58; e-mail: tishol@mail.ru

Oleg A. Tishkevich — pathologist, Infectious Clinical Hospital No.2, Moscow Health Department; tel.: (495) 365-00-58; e-mail: tishol@mail.ru

Виноградов Сергей Александрович — заведующий патологоанатомическим отделением Клинической больницы № 1 Акционерного общества Группы компаний «МЕДСИ»; тел.: (495) 737-07-93; e-mail: vinogradov.sa@medsigroup.ru

Sergey A. Vinogradov — Head of the Pathology, "MEDSI group" Joint Stock Company; tel.: (495) 737-07-93; e-mail: vinogradov.sa@medsigroup.ru

Михайличенко Кирилл Юрьевич — научный сотрудник лаборатории патологической анатомии Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства; тел.: (968) 822-63-35; e-mail: kirr.mih@gmail.com (SPIN-код: 1275-4522; Author ID: 1019147, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9795-7022>)

Kirill Yu. Mikhaylichenko — Researcher, Laboratory of Pathology, Federal Pulmonology Research Institute, Federal Medical and Biological Agency of Russia; tel.: (968) 822-63-35; e-mail: kirr.mih@gmail.com (SPIN: 1275-4522, Author ID: 1019147, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9795-7022>)

Черняк Александр Владимирович — к. м. н., заведующий лабораторией функциональных и ультразвуковых методов исследования Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства; тел.: (917) 550-06-34; e-mail: achi2000@mail.ru (SPIN-код: 9328-6440, Author ID: 687383, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2001-5504>)

Aleksandr V. Chernyak — Candidate of Medicine, Head of Laboratory of Functional and Ultra-sound Investigations; Federal Pulmonology Research Institute, Federal Medical and Biological Agency of Russia; tel.: (917) 550-06-34; e-mail: achi2000@mail.ru (SPIN: 9328-6440, Author ID: 687383, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2001-5504>)

Влияние термической гелий-кислородной смеси на вирусную нагрузку при COVID-19

Л.В.Шогенова^{1,2,✉}, С.Д.Варфоломеев³⁻⁵, В.И.Быков⁴, С.Б.Цыбенкова⁴, А.М.Рябоконе^{4,5}, С.В.Журавель⁶, И.И.Уткина⁶, П.В.Гаврилов⁶, С.С.Петриков⁶, А.Г.Чучалин¹, А.А.Панин⁷

- ¹ Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, 1
- ² Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Городская клиническая больница имени Д.Д.Плетнева Департамента здравоохранения города Москвы»: 105077, Россия, Москва, ул. 11-я Парковая, 32
- ³ Институт физико-химических основ функционирования сетей нейронов и искусственного интеллекта Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова»: 119192, Россия, Москва, Ломоносовский проспект, 27, корп. 1, офисы Е801–Е804, А818
- ⁴ Федеральное государственное бюджетное учреждение «Институт биохимической физики имени Н.М.Эмануэля» Российской академии наук: 119991, Россия, Москва, ул. Косыгина, 4
- ⁵ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова»: 119991, Россия, Москва, Ленинские горы, 1
- ⁶ Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В.Склифосовского Департамента здравоохранения города Москвы»: 129090, Россия, Москва, Большая Сухаревская пл., 3, стр. 21
- ⁷ Общество с ограниченной ответственностью «Медтехинновации»: 123001, Россия, Москва, Благовещенский пер., 3, стр. 1

Резюме

Представлен метод лечения больных COVID-19 при помощи термической гелий-кислородной смеси (t-He/O₂). Целью исследования явилась оценка влияния t-He/O₂ на вирусную нагрузку, маркеры воспаления и синтез антител (АТ). **Материалы и методы.** В одноцентровое рандомизированное проспективное исследование включены больные COVID-19 ($n = 60$; медиана возраста – 56,7 (45–61) года). Пациенты рандомизированы в 2 группы: в стандартный протокол лечения больных COVID-19 1-й группы ($n = 30$: 17 мужчин, 13 женщин; средний возраст – 58 (45–59,5) лет) включена терапия t-He/O₂; у пациентов 2-й группы ($n = 30$: 16 мужчин, 14 женщин; 55 (46–66) лет) проводилась стандартная терапия в соответствии с клиническими рекомендациями Министерства здравоохранения Российской Федерации для больных COVID-19. Из 60 пациентов, включенных в исследование, 28 (46,7 %) являлись медицинскими работниками. У всех больных результат теста ПНК коронавируса SARS-CoV-2 был положительным, выявлены компьютерно-томографические (КТ) признаки поражения легких по типу «матового стекла» и участки консолидации. Пациенты были сопоставимы по полу, возрасту, индексу массы тела, площади поражения легочной паренхимы, лабораторным данным. **Результаты.** В результате применения t-He/O₂ элиминация вируса SARS-CoV-2, подтвержденная методом полимеразной цепной реакции, происходила в течение 48–72 ч от момента начала ингаляций. У всех пациентов обнаружены следующие изменения: синтез АТ иммуноглобулина (Ig) М и -G, повышение уровня лимфоцитов, снижение уровня С-реактивного белка, восстановление уровней аланин- и аспартатаминотрансферазы, D-димера, ферритина. Эти признаки становились более выраженными у пациентов 1-й группы в течение 72–168 ч по сравнению с таковыми у больных 2-й группы, где эти результаты достигались на 10-е сутки терапии. **Заключение.** При включении ингаляций t-He/O₂ в стандартную терапию пациентов, переносящих инфекционное заболевание, вызванное SARS-CoV-2, с КТ-признаками пневмонии I и II степени тяжести отмечено снижение вирусной нагрузки и уровня маркеров воспаления, повышение эффективности лечения; происходит также стимуляция синтеза АТ IgG и IgM, вызывая эффект «термовакцинации». В настоящее время изучается ответ на воздействие t-He/O₂ у пациентов с КТ-признаками пневмонии III степени тяжести. Продemonстрирован положительный эффект у тяжелых больных, однако при этом требуются дальнейшее изучение и статистический анализ результатов терапии.

Ключевые слова: термическая гелий-кислородная смесь, гелий, полимеразная цепная реакция, иммуноглобулин G, иммуноглобулин M, COVID-19.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Шогенова Л.В., Варфоломеев С.Д., Быков В.И., Цыбенкова С.Б., Рябоконе А.М., Журавель С.В., Уткина И.И., Гаврилов П.В., Петриков С.С., Чучалин А.Г., Панин А.А. Влияние термической гелий-кислородной смеси на вирусную нагрузку при COVID-19. *Пульмонология*. 2020; 30 (5): 533–543. DOI: 10.18093/0869-0189-2020-30-5-533-543

Effect of thermal helium-oxygen mixture on viral load in COVID-19

Lyudmila V. Shogenova^{1,2,✉}, Sergey D. Varfolomeev³⁻⁵, Valeriy I. Bykov⁴, Svetlana B. Tsybenova⁴, Anna M. Ryabokon^{4,5}, Sergey V. Zhuravel⁶, Irina I. Utkina⁶, Pavel V. Gavrillov⁶, Sergey S. Petrikov⁶, Aleksandr G. Chuchalin¹, Aleksandr A. Panin⁷

- ¹ N.I.Pirogov Federal Russian National Research Medical University, Healthcare Ministry of Russia: ul. Ostrovityanova 1, Moscow, 117997, Russia
- ² D.D.Pletnev City Teaching Hospital, Moscow Healthcare Department: ul. Odinnadtsataya Parkovaya 32, Moscow, 105077, Russia

- ³ Institute of physical and chemical bases of functioning of networks of neurons and artificial intelligence, M.V.Lomonosov Moscow Federal State University: Lomonosovsky Prospekt 27, build. 1, offices E801–E804, A818, 119192, Moscow, Russia
- ⁴ N.M.Emanuel' Federal State Institute of Biochemical Physics, Russian Academy of Sciences: Kosygina ul. 4, Moscow, 119991, Russia
- ⁵ M.V.Lomonosov Moscow Federal State University: Leninskie gory 1, Moscow, 119991, Russia
- ⁶ N.V.Sklifosovskiy State Research Institute of Emergency Care, Moscow Healthcare Department: Bol. Sukharevskaya pl. 3, Moscow, 129090, Russia
- ⁷ "Medtekhinnovatsii" Limited Liability Company: Blagoveshchenskiy per. 3, build. 1, Moscow, 123001, Russia

Abstract

In this paper, we will discuss the use of t-He/O₂ in the treatment of patients with the viral disease COVID-19. **The aim** of the study is to evaluate the effect of thermal helium-oxygen therapy on viral load, inflammatory markers, and antibody synthesis. **Methods.** A single-center, randomized, prospective study included 60 patients with COVID-19. Patients were divided into two groups: 1 ($n = 30$; 17 male, 13 female) – t-He/O₂ therapy was included in the standard COVID-19 treatment Protocol; 2 ($n = 30$; 16 male, 14 female) – standard therapy in accordance with the clinical recommendations of Healthcare Ministry of Russia for patients with COVID-19. Of the 60 patients included in the study, 28 (46.7%) were medical professionals. The median age of patients in the study was 56.7 (45 – 61) years old. In the group 1 – 58 (45 – 59.5) years old, in the group 2 – 55 (46 – 66) years old. All patients had a positive test of SARS-CoV-2 coronavirus RNA, CT signs of "ground-glass opacity" type lung damage, and areas of air space consolidation. Patients were comparable by gender, age, body mass index (BMI), area of lesion of the pulmonary parenchyma, laboratory data. **Results.** As a result of the use of t-He/O₂, the elimination of the SARS-CoV-2 virus occurred within 48 – 72 hours from the start of inhalation and was confirmed by PCR test. The following changes were found in all patients: synthesis of IgM and IgG antibodies, increase in lymphocytes level, decrease of C-reactive protein, restoration of alanine aminotransferase and aspartate aminotransferase levels, D-dimer, and ferritin. These signs became more pronounced in the 1st group within 72 – 168 hours, compared with the 2nd group, where these results were achieved on the 10th day of therapy. **Conclusion.** The inclusion of thermal inhalation a gas mixture of helium and oxygen (t-He/O₂) in the standard therapy of patients carrying infectious disease caused by SARS-CoV-2 with CT signs of COVID-19 pneumonia (CT1, CT2 grades) reduces the viral load by stimulating antibody synthesis, as the type of immunoglobulin G, and immunoglobulin M causing the effect of "termovaccination"; increases the effectiveness of treatment, reducing the markers of inflammation.

Key words: thermal helium-oxygen mixture, helium, PCR, immunoglobulin G, immunoglobulin M, COVID-19.

Conflict of interests. The authors declare the absence of conflict of interests.

For citation: Shogenova L.V., Varfolomeev S.D., Bykov V.I., Tsybenova S.B., Ryabokon' A.M., Zhuravel S.V., Utkina I.I., Gavrilov P.V., Petrikov S.S., Chuchalin A.G., Panin A.A. Effect of thermal helium-oxygen mixture on viral load in COVID-19. *Pul'monologiya*. 2020; 30 (5): 533–543 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2020-30-5-533-543

Вспышка новой коронавирусной болезни COVID-19 началась в декабре 2019 г. в городе Ухань (Китай) и превратилась в крупную пандемию [1, 2]. В качестве возбудителя идентифицирован коронавирус тяжело-острого респираторного синдрома (SARS-CoV-2), представляющий собой окутанный положительной нитью РНК-вирус [3, 4]. На 11.09.20 в мире зарегистрированы 28 506 254 случая заболевания коронавирусом COVID-19 и 915 920 летальных исходов¹.

Борьба с коронавирусной инфекцией — чрезвычайно острая проблема, при которой требуется разработка новых методов, расширяющих диапазон возможностей современной терапии и профилактики. Лекарственные средства, рекомендуемые Всемирной организацией здравоохранения для лечения COVID-19, пока отсутствуют.

Рекомендуемая и применяемая в настоящее время терапия является поддерживающей, используются некоторые перепрофилированные противовирусные препараты, применяемые при лечении инфицированных вирусом иммунодефицита человека — гидроксихлорохин, ремдесевир, лопинавир / ритонавир и ингибиторы рецепторов интерлейкина-6, плазматерапия [5–8].

Большие надежды возлагаются на создание синтетических вакцин, действующих на уровне синте-

за антител (АТ), специфически взаимодействующих с теми или иными белками вируса. В этих условиях актуальна проблема поиска новых методов терапии COVID-19.

Инертный газ гелий открыт в 1868 г. одновременно П.Жансеном и Н.Локьером, о чем они независимо друг от друга сообщили Французской академии наук. Важную роль в исследовании физико-химических свойств гелия сыграл академик П.Л.Капица. Цикл работ начат им еще на стажировке в лаборатории Резерфорда в Лондоне (1938), затем работы были продолжены в Москве совместно с академиком Л.Д.Ландау [9–13]. Оба ученых были удостоены Нобелевской премии за исследование физических свойств гелия.

Клинический опыт применения гелиокса авторами данной статьи насчитывает > 20 лет. Изначально t-He/O₂ применялся у больных с гипоксемической формой дыхательной недостаточности, а в дальнейшем — и при гиперкапнической форме^{2,3}.

В последние годы этот опыт применен при лечении неврологических больных с ишемическим инсультом [14, 15], а также для коррекции кислородного статуса у беременных в III триместре⁴.

В настоящее время разработана новая методика борьбы с коронавирусным поражением организма,

¹ <https://news.mail.ru/story/incident/koronavirus>

² Куценко М.А. Острая дыхательная недостаточность у больных с обострением хронической обструктивной болезни легких и ее лечение кислородно-гелиевой смесью: Дис. ... канд. мед. наук. М.; 2000.

³ Шогенова Л.В. Эффективность терапии гелиоксом больных обструктивными болезнями легких при острой дыхательной недостаточности: Дис. ... канд. мед. наук. М.; 2003.

⁴ Патент РФ на изобретение RU2727750C1 от 08.11.19. Шугинин И.О., Панин А.А., Чучалин А.Г., Петрухин В.А., Шидловская Н.В., Лысенко С.Н. Способ лечения беременных с фетоплацентарной недостаточностью. Доступно на: <https://patent.ru/patent/RU2727750C1>

основанная на использовании термогелиокса (ингаляции высокотемпературной смесью гелия и кислорода — $t\text{-He/O}_2$).

Клиническому исследованию предшествовал теоретический анализ динамических процессов развития острой вирусной инфекции с оценкой потенциальных возможностей терапевтического эффекта ингаляций $t\text{-He/O}_2$. Кинетическая модель включала описание динамики роста и размножения вируса в организме, поражения вирусом клеток-реципиентов, ответа организма — выработки АТ и эффекты термодеструкции вирусов. По данным теоретического анализа предсказаны потенциальные эффекты ингаляции $t\text{-He/O}_2$ — выработка АТ на белки разрушенных вирусных частиц [16]. На основе изучения белкового состава конденсата выдыхаемого воздуха показана безопасность применения $t\text{-He/O}_2$ [17].

В представленной работе речь пойдет о применении $t\text{-He/O}_2$ при лечении пациентов с вирусным заболеванием COVID-19.

Материалы и методы

Исследуемая группа. В одноцентровое рандомизированное проспективное исследование были включены пациенты ($n = 60$; средний возраст — 56,7 (45–61) года) с COVID-19, сопоставимые по полу ($p = 0,403$) и возрасту ($p = 0,537$). Больные распределены на 2 группы: 1-ю ($n = 30$: 17 мужчин, 13 женщин; средний возраст — 58 (45–59,5) лет) составили лица, которым в стандартный протокол лечения COVID-19 включена терапия $t\text{-He/O}_2$, во 2-ю ($n = 30$: 16 мужчин, 14 женщин; средний возраст — 55 (46–66) лет) — пациенты, получавшие стандартную терапию согласно Временным методическим рекомендациям «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)» (версии 5, 6, 7, утвержденные Министерством здравоохранения Российской Федерации 08.03.20, 28.04.20 и 03.06.20 соответственно) [18]. Медицинскими работниками являлись 28 (46,7 %) из 60 пациентов, включенных в исследование.

Общая характеристика пациентов в группах на момент включения в исследование представлена в табл. 1.

Общая характеристика клинических симптомов пациентов 1-й и 2-й групп, включающая ощущение потери обоняния и вкуса, насморк, чувство нехватки воздуха, одышку, слабость, повышение температуры, головную боль, боль в мышцах и горле, сухой кашель, представлена в табл. 2.

Всем пациентам, включенным в протокол исследования от 20.04.20 № 11–20, одобренный Этическим комитетом по биомедицинской этике Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В.Склифосовского Департамента здравоохранения города Москвы», проводилось лечение пневмонии, вызванной виру-

Таблица 1
Общая характеристика пациентов на момент
включения в исследование
Table 1
General characteristics of patients in groups at the time of
inclusion in the study

Показатели	1-я группа ($n = 30$)	2-я группа ($n = 30$)
Возраст, годы	56 [45; 59,5]	52 [46; 66]
Пол:		
мужской, n	17	16
женский, n	13	14
Длительность заболевания, сутки	2 [1; 4]	3 [1; 5]
ЧДД в минуту	25,9 [22; 28]	24,9 [20; 27]
ЧСС в минуту	110,6 [89,3; 122,1]	115,2 [91,7; 128,4]
SpO ₂ , %	94 [88; 96]	93 [87; 95]
Положительная ПЦР на коронавирус, n	30	30
Объем поражения легких на КТ при пневмонии, %	25,2 [21; 42,5]	26 [25; 41,7]
Неинвазивная вентиляция легких / высокочастотная оксигенотерапия, n	24	23
Уровень:		
D-димера, нг / мл	358 [270; 387]	354 [294; 432]
С-реактивного белка, мг / л	65,1 [45,2; 75,6]	62,1 [39,1; 67,4]
Ферритина, мг / л	568,8 [423,2; 620,8]	602,8 [529,4; 75,3]
лимфоцитов, %	15,4 [12,8; 23,2]	17,2 [14,7; 28,1]
АСТ ед. / л	35,4 [30,2; 49,1]	34,2 [28,9; 43,5]
АЛТ ед. / л	38,1 [34,1; 42,1]	36,2 [32,1; 39,2]
IgM, COI	0,8 [0,62; 3,21]	1,2 [0,79; 3,18]
IgG, ед. / мл	16,5 [12,2; 22,1]	17,1 [15,1; 25,1]

Примечание: ЧДД — частота дыхательных движений; ЧСС — частота сердечных сокращений; SpO₂ — насыщение гемоглобина кислородом; ПЦР — полимеразная цепная реакция; КТ — компьютерная томография; АСТ — аспарагинаминотрансфераза; АЛТ — аланинаминотрансфераза. Количественные данные представлены как медиана (нижний — верхний квартиль).

Note: Quantitative data are presented as median (lower — upper quartile).

сом SARS-CoV-2, в период с 21 апреля по июнь 2020 г. включительно.

У всех пациентов проводилась диагностика с помощью специфических молекулярных тестов (детектирующий амплификатор CFX-96 REAL TIME; Bio-Rad, США) на респираторных образцах (мазок из горла и носоглотки), выполнялись компьютерно-томографическое (КТ) исследование легких, исследование газового состава артериальной крови

Таблица 2
Общая характеристика клинических симптомов
у пациентов 1-й и 2-й групп; n
Table 2
General characteristics of clinical symptoms
in group 1 and 2; n

Симптомы	1-я группа (n = 30)		2-я группа (n = 30)	
	есть	нет	есть	нет
Ощущение потери обоняния и вкуса	27	3	25	5
Насморк	25	5	24	6
Чувство нехватки воздуха	28	2	27	3
Одышка	28	2	27	3
Слабость	26	4	25	5
Повышение температуры	29	1	30	0
Головная боль	24	6	29	1
Боль в мышцах	25	5	29	1
Боль в горле	27	3	25	5
Кашель сухой	28	2	28	2

экспресс-методом на автоматическом анализаторе ABL-500 (*Radiometer Copenhagen*, Дания), измерение содержания иммуноглобулина (Ig) М и -G в сыворотке крови на иммунохемилюминесцентном анализаторе (*Mindray 6 000*, США), общий анализ крови, исследование сывороточных маркеров (уровень D-димера, С-реактивного белка (СРБ), ферритина, лимфоцитов, аспартатаминотрансферазы (АСТ), аланинаминотрансферазы (АЛТ)).

У всех пациентов выявлены РНК коронавируса SARS-CoV-2, КТ-признаки поражения легких по типу «матового стекла», участки консолидации.

Критерии включения в исследование:

- возраст >18 лет;
- положительный тест РНК коронавируса SARS-CoV-2;
- КТ-признаки вирусной пневмонии (I и II степени тяжести);
- индекс оксигенации ≥ 150 по Берлинской классификации;
- повышение уровня СРБ и скорости оседания эритроцитов.

Критерии исключения из исследования:

- индекс оксигенации < 150;
- искусственная вентиляция легких;
- выраженное нарушение сознания (< 10 баллов по шкале Глазго);
- нестабильная гемодинамика (систолическое артериальное давление < 90 мм рт. ст.);
- частота сердечных сокращений (ЧСС) < 50 или > 160 мин;
- уровень гемоглобина < 115;
- обильная секреция мокроты, рвота, препятствующие использованию масок;

- острое нарушение мозгового кровообращения;
- острый инфаркт миокарда в течение последних 6 мес.;
- беременность.

Дизайн исследования

У всех пациентов проводились забор мазка со слизистой полости носа и ротоглотки для выявления РНК коронавируса SARS-CoV-2 и венозной крови на АТ IgG и IgM коронавируса SARS-CoV-2 методом стандартного иммуноферментного анализа, определение уровней СРБ, D-димера, ферритина, лимфоцитов, АСТ и АЛТ. Интервал мониторингирования по дням в исследуемых группах представлен в табл. 3. Дизайн исследования представлен на рис. 1.

Терапия газовыми смесями

Терапия t-He/O₂ выполнялась на аппарате «Гелиокс-Экстрим» (ООО «Медтехинновации», Россия, код медицинского изделия: 944460; ТУ 9444-001-0116489960-2915) через порт кислорода и порт гелия, куда подавались кислород и гелий соответственно. Кислород поступал из централизованной стационарной кислородной разводки, медицинский гелий «А» — из 10-литрового металлического баллона под давлением 200 атм через регулятор давления на 15 атм (GCE, Китай). В данной работе использовался медицинский гелий марки «А» (99,995 %; ТУ 20.11.11-005-45905715-2017, Общество с ограниченной ответственностью «НИИ КМ», Россия). В аппарате происходило смешивание 2 газов (гелия и кислорода) в соответствии с заданной концентрацией. Затем смесь He и O₂ через дыхательный фильтр Inter-Guard™ (*Intersurgical Ltd*, Великобритания) и шланг Flextube (*Intersurgical Ltd*, Великобритания) подавалась в термистор аппарата «Гелиокс-Экстрим» с подсоединенными клапаном выдоха (*Intersurgical Ltd*, Великобритания) и лицевой анестезиологической маской QuadraLite (*Intersurgical Ltd*, Великобритания).

Ежедневно пациентам проводились 4 ингаляционные процедуры по 15 мин с 15-минутным интервалом. Концентрация He и O₂ подбиралась индивидуально для каждого пациента в пределах 79–50 % (He) и 21–50 % (O₂) для поддержания уровня насыщения гемоглобина кислородом (SpO₂) в пределах 97–99 % при температуре 75–96 °C в зависимости от показателей сатурации, дыхательного объема и комфорта пациента.

При SpO₂ ≥ 93 % ингаляция t-He/O₂ начиналась в соотношении He / O₂ — 79 / 21 % соответственно при температуре 85–96 °C с постепенным повышением фракции O₂ каждую минуту на 2 % до достижения целевых показателей SpO₂ — 97–99 %.

При 85 $\leq$ SpO₂ $\leq$ 92 % ингаляция t-He/O₂ начиналась в соотношении He / O₂ — 70 / 30 % соответственно при температуре 85–96 °C с постепенным по-

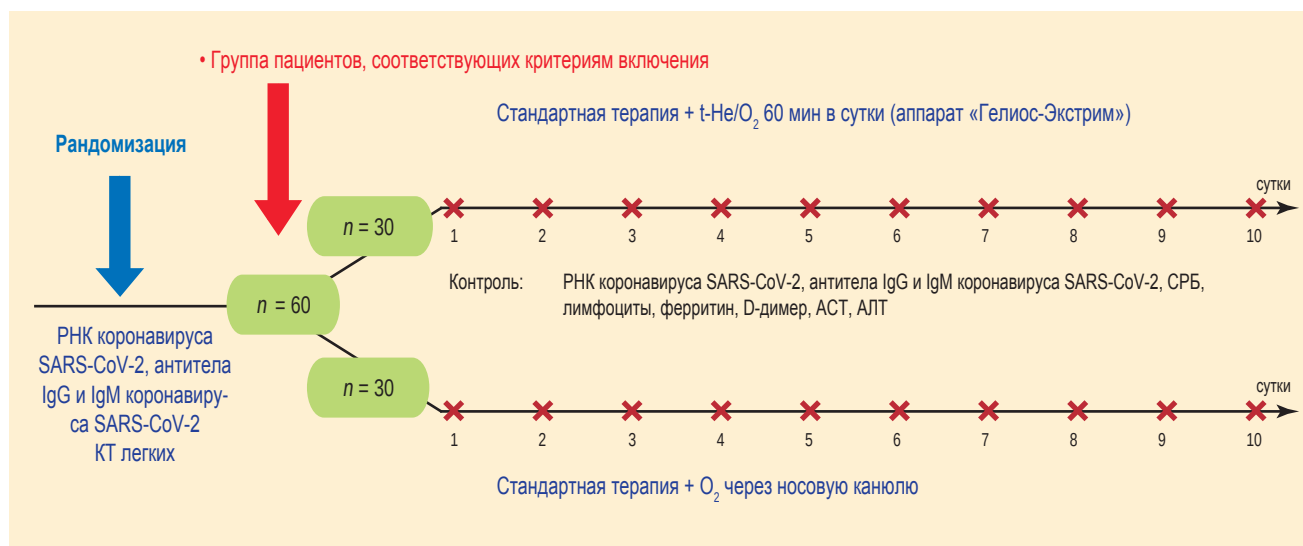


Рис. 1. Дизайн исследования (рандомизированное простое сравнительное) в параллельных группах ($n = 60$)

Примечание: t-He/O₂ – термическая гелий-кислородная смесь; Ig – иммуноглобулин; СРБ – С-реактивный белок; АСТ – аспартатаминотрансфераза; АЛТ – аланинаминотрансфераза; КТ – компьютерная томография.

Figure 1. The design of the study (randomized simple comparative) in parallel group ($n = 60$)

вышением концентрации O₂ каждую минуту на 2 % до целевых значений SpO₂ 97–99 %.

При SpO₂ < 85 % ингаляция t-He/O₂ начиналась в соотношении He / O₂ – 65 / 35 % соответственно при температуре вдыхаемой гелий-кислородной смеси 75–84 °C с постепенным повышением концентрации O₂ каждую минуту на 2 %, но ≤ 50 %, т. е. по достижении соотношения He / O₂ значения ≤ 50 : 50 % с условием поддержания SpO₂ – 97–99 %.

Ингаляционная терапия продолжалась до момента повышения дыхательного объема > 1 000 мл. В случае превышения дыхательного объема > 1 000 мл дыхательный цикл прерывался из контура аппарата и больные делали 1–2 вдоха газовой смесью, фракционная концентрация кислорода которой составляла 21 %. Затем вновь прикладывали лицевую маску к лицу пациента и продолжали дыхание t-He/O₂ в той же концентрации He и O₂, на которой

прерывали дыхание из контура аппарата. Контроль SpO₂ осуществлялся при помощи пульсоксиметра OxyShuttle (Sensor Medics, США), дыхательного объема – при помощи монитора, встроенного в аппарат «Гелиокс-Экстрим».

Статистический анализ

Статистическая обработка полученных данных проводилась с использованием программного пакета SPSS 17.0 (SPSS Inc., США). Для количественных переменных данные представлены в виде медианы (Me) и квартилей (нижний–верхний). Использовались методы непараметрической статистики с применением U-критерия Манна–Уитни (для сравнения переменных между группами). В каждой группе для оценки динамики применялся ранговый дисперсионный

Таблица 3

Интервал мониторинга по дням в исследуемых группах

Table 3

Monitoring interval by day in the study groups

Показатель	Скрининг / рандомизация	День									
		1-й	2-й	3-й	4-й	5-й	6-й	7-й	8-й	9-й	10-й
ПЦР	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
IgG, ед. / мл	+			+				+			+
IgM, COI	+			+				+			+
СРБ, мг / л	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
D-димер, нг / мл		+		+				+			+
СРБ, мг / л		+		+				+			+
Ферритин, мг / л		+		+				+			+
Лимфоциты, %		+		+				+			+
АСТ, ед. / л		+		+				+			+
АЛТ, ед. / л		+		+				+			+

Примечание: ПЦР – полимеразная цепная реакция; Ig – иммуноглобулин; СРБ – С-реактивный белок; АСТ – аспартатаминотрансфераза; АЛТ – аланинаминотрансфераза.

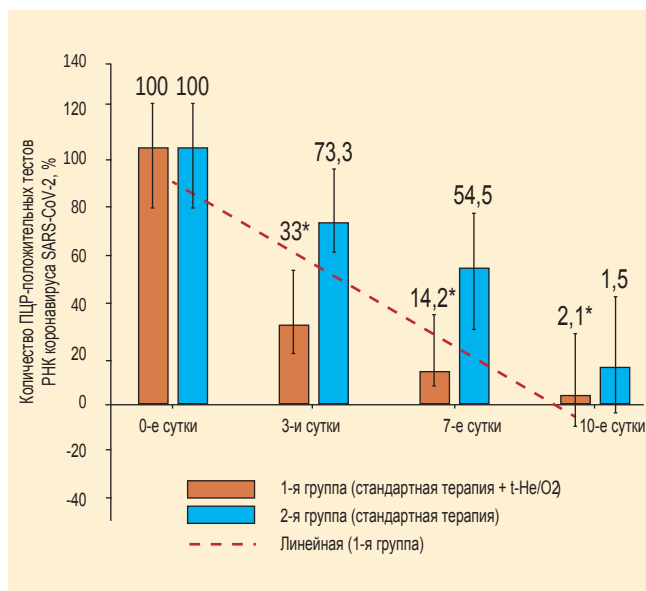


Рис. 2. Количество положительных тестов при проведении анализа методом полимеразной цепной реакции в группах сравнения. Примечание: ПЦР — полимеразная цепная реакция; t-He/O₂ — термическая гелий-кислородная смесь; * — $p < 0,05$.

Figure 2. Number of the positive polymerase chain reaction tests in comparison groups
Note: *, $p < 0.05$.

анализ Фридмана с последующим парным сравнением с помощью критерия Уилкоксона. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

На фоне ингаляционной терапии t-He/O₂ ни у одного пациента не выявлено объективных, связанных с процедурой побочных эффектов. Один пациент отказался от ингаляционной терапии на 2-е сутки т. к. субъективно плохо переносил высокую температуру. Таким образом, в дальнейшем численность 1-й группы составила 29 пациентов, 2-й — 30. Никто из пациентов не нуждался в искусственной вентиляции легких. Летальных исходов в 1-й и 2-й группах не установлено. Медиана пребывания в стационаре составила 15 (13–35) дней [5, 6, 11]. Все пациенты в дальнейшем были выписаны из стационара.

Динамика числа положительных тестов РНК коронавируса SARS-CoV-2 при проведении анализа методом полимеразной цепной реакции в группах сравнения

У пациентов 1-й группы отмечалось статистически достоверное снижение положительных тестов РНК коронавируса SARS-CoV-2 методом полимеразной цепной реакции (ПЦР). В 1-й группе больных COVID-19, получавшей ингаляцию t-He/O₂, отрицательная ПЦР-реакция приходилась на 3-й день, у некоторых больных она становилась отрицательной уже в 1-е сутки после начала терапии. На фоне стандартной терапии во 2-й группе положительная реакция на вирусный антиген выявлялась от 7 дней

до 4 нед. от начала заболевания, в отдельных случаях — в течение более длительного периода (рис. 2).

Динамика изменения уровня D-димера в группах сравнения

У пациентов 1-й группы отмечалось статистически достоверное снижение показателя D-димера уже на 3-и сутки в сравнении со 2-й группой, у больных которой статистически значимое снижение отмечалось на 7-е сутки. В 1-й группе установлена также достоверно более высокая динамика уровня D-димера в течение 10 дней (рис. 3).

Динамика изменения уровня ферритина в группах сравнения

Уровень ферритина оставался высоким как в 1-й, так и во 2-й группе. Статистически снижение уровня ферритина наблюдалось на 7-е и 10-е сутки (рис. 4).

Динамика изменения уровня С-реактивного белка у пациентов групп сравнения

На фоне проведения стандартной терапии у пациентов 2-й группы статистически сохранялся рост уровня СРБ на 3-и сутки при статистически значимом

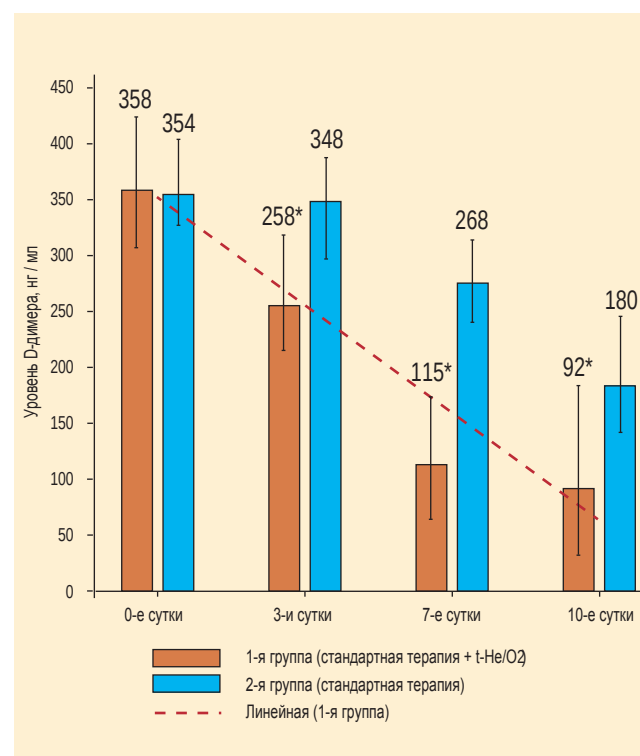


Рис. 3. Динамика изменения уровня D-димера в группах сравнения

Примечание: t-He/O₂ — термическая гелий-кислородная смесь; * — $p < 0,05$.

Figure 3. Dynamics of the D-dimer indicator in comparison groups

Note: *, $p < 0.05$.

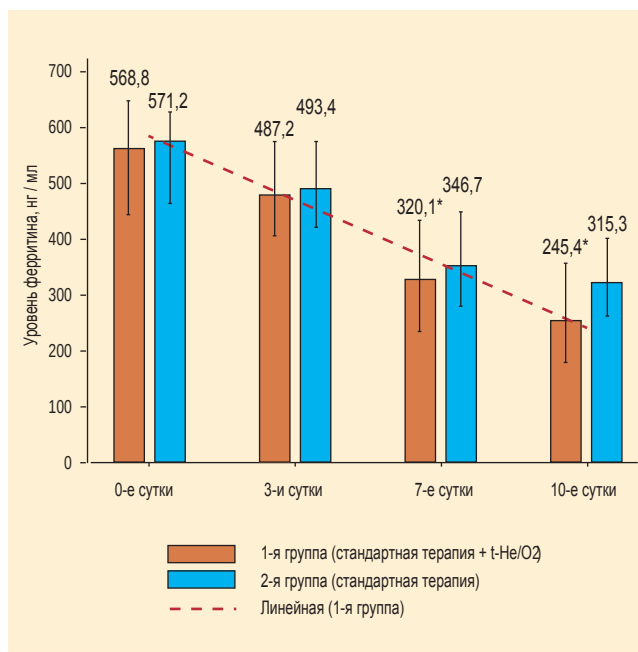


Рис. 4. Динамика изменения уровня ферритина в группах сравнения

Примечание: * — $p < 0,05$.

Figure 4. Dynamics of the ferritin indicator in comparison groups

Note: *, $p < 0.05$.

снижении на 7-е и 10-е сутки. В 1-й группе также отмечался рост СРБ на 3-и сутки, но статистически незначимо. На 7-е и 10-е сутки в 1-й группе снижение СРБ было статистически значимо в сравнении с таковым во 2-й группе (рис. 5).

Динамика изменения уровня лимфоцитов в группах сравнения

Исходно у пациентов 1-й и 2-й групп наблюдался низкий уровень лимфоцитов. Включение t-He/O₂ в комплексную терапию позволило статистически повысить уровень лимфоцитов у пациентов 1-й группы на 3-и сутки и добиться полного восстановления — на 7-е сутки. У больных 2-й группы на 3-и сутки отмечалось статистическое снижение лимфоцитов в сравнении с исходными цифрами. На 3-и и 7-е сутки отмечался статистически значимый рост уровня лимфоцитов, но статистически более низкий в сравнении с таковым в 1-й группе (рис. 6).

Динамика изменения уровня аспартатаминотрансферазы в группах сравнения

Исходно у пациентов обеих групп наблюдался высокий уровень АСТ. В 1-й группе отмечалось статистическое значимое его снижение на 3-и сутки и постепенное снижение на 7-е и 10-е сутки. Во 2-й группе на 3-и сутки сохранялся рост АСТ статистически выше исходного. На 7-е и 10-е сутки наблюдалось снижение уровня АСТ, но более низкое, чем в 1-й группе (рис. 7).

Динамика изменения уровня аланинаминотрансферазы в группах сравнения

Исходно у пациентов обеих групп наблюдался высокий уровень АЛТ. В 1-й группе отмечалось статистическое его снижение на 3-и сутки с постепенным снижением на 7-е и 10-е сутки. Во 2-й группе на 3-и сутки сохранялся рост уровня АЛТ. На 3-и и 7-е сутки отмечалось снижение уровня АЛТ, однако оно оставалось статистически более высоким по сравнению с исходным и статистически более низким по сравнению с таковым у больных 1-й группы (рис. 8).

Динамика изменения уровня IgM в группах сравнения

Исходно в 1-й и во 2-й группе также наблюдался иммунный ответ. В 1-й группе статистически он достиг максимального значения на 7-е сутки и снизился на 10-е сутки. Во 2-й группе максимального значения иммунный ответ достиг лишь на 10-е сутки (рис. 9).

Динамика изменения уровня IgG в группах сравнения

В 1-й группе на фоне терапии t-He/O₂ уже на 3-и сутки отмечен статистический рост уровня IgG и статистически значимое повышение на 7-е и 10-е сутки. Во 2-й группе на фоне стандартной терапии рост уровня IgG на 3-и и 7-е сутки был статистически незначимым. Статистический рост IgG наблюдался при сравнении с таковым в 1-е и 10-е сутки терапии. При сравнении показателей статистически более высокий прирост уровня IgG на 3-е, 7-е и 10-е сутки установлен в 1-й группе (рис. 10).

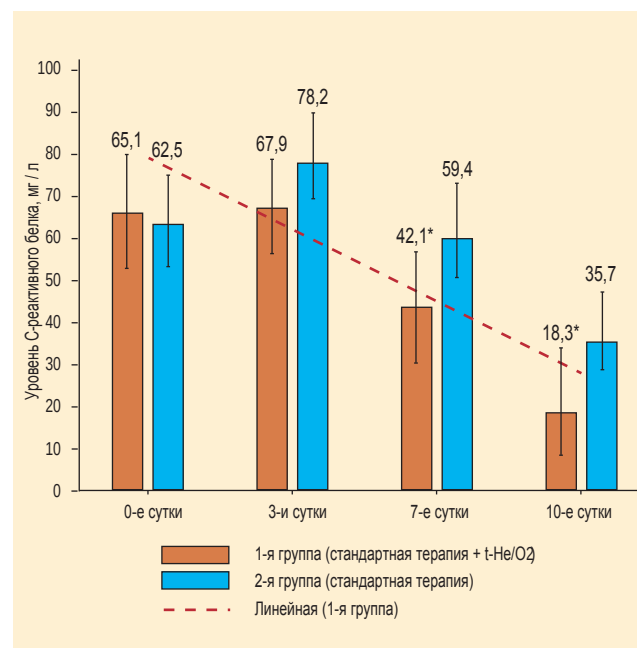


Рис. 5. Динамика изменения уровня С-реактивного белка у пациентов групп сравнения

Примечание: * — $p < 0,05$.

Figure 5. Dynamics of the DRR indicator in comparison groups

Note: *, $p < 0.05$.

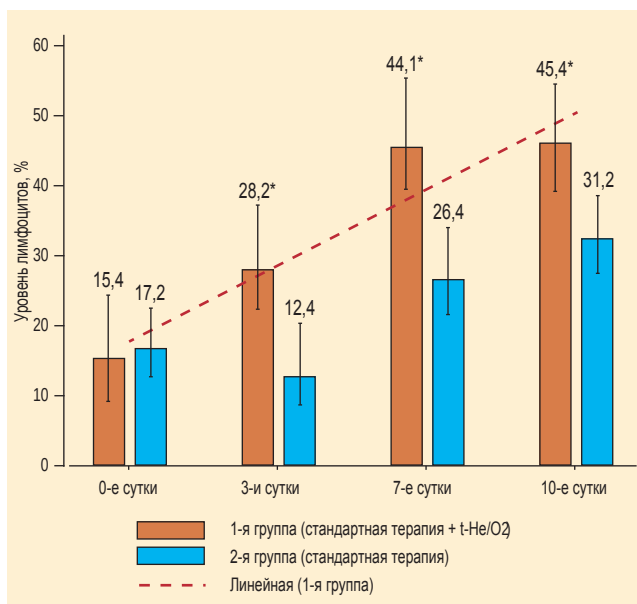


Рис. 6. Динамика изменения уровня лимфоцитов в группах сравнения

Примечание: * — $p < 0,05$.

Figure 6. Dynamics of lymphocytes in the comparison group groups

Note: *, $p < 0.05$.

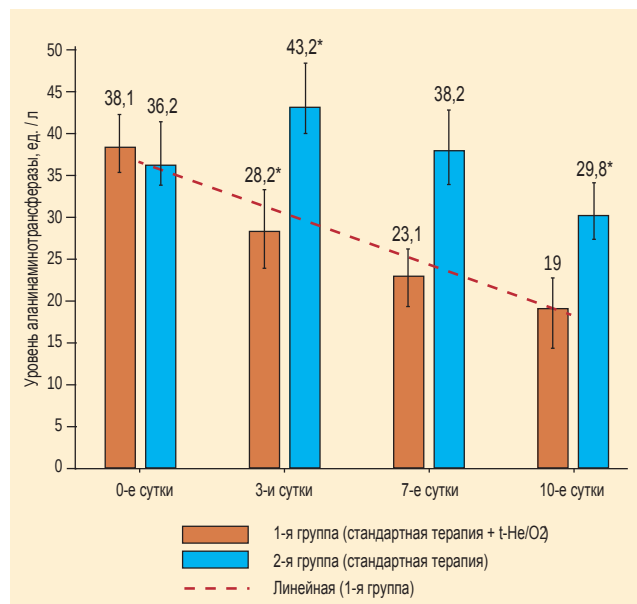


Рис. 8. Динамика изменения уровня аланинаминотрансферазы в группах сравнения

Примечание: * — $p < 0,05$.

Figure 8. The dynamics of alanineaminotransferase in the comparison group groups

Note: *, $p < 0.05$.

Обсуждение

Продemonстрировано, что на 2–3-и сутки использования t-He/O₂ организм освобождается от полноразмерных вирусных частиц, что подтверждается по результатам анализа методом ПЦР. Выработка АТ в дальнейшем идет, по-видимому, на белки-продукты термодеструкции вируса. Использование

t-He/O₂ стимулирует синтез IgM и IgG с первой процедуры. Во 2-й группе (без использования ингаляций t-He/O₂) у 60 % пациентов в течение первых 3 суток синтез АТ IgM и IgG был практически блокирован и начался на 2–3-й день после индукции.

При рассмотрении динамики синтеза IgG и IgM при использовании t-He/O₂ в комбинации со стандартной терапией в случае коронавирусной инфек-

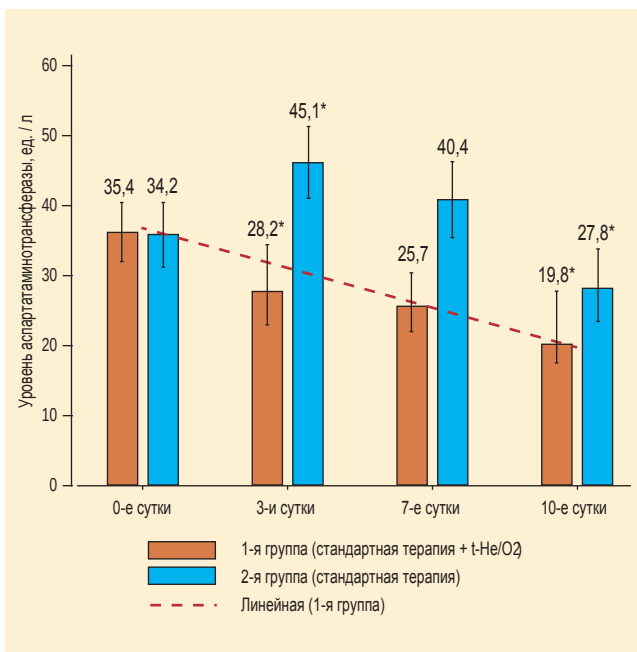


Рис. 7. Динамика изменения уровня аспартатаминотрансферазы в группах сравнения

Примечание: * — $p < 0,05$.

Figure 7. The dynamics of aspartateaminotransferase in the comparison group groups

Note: *, $p < 0.05$.

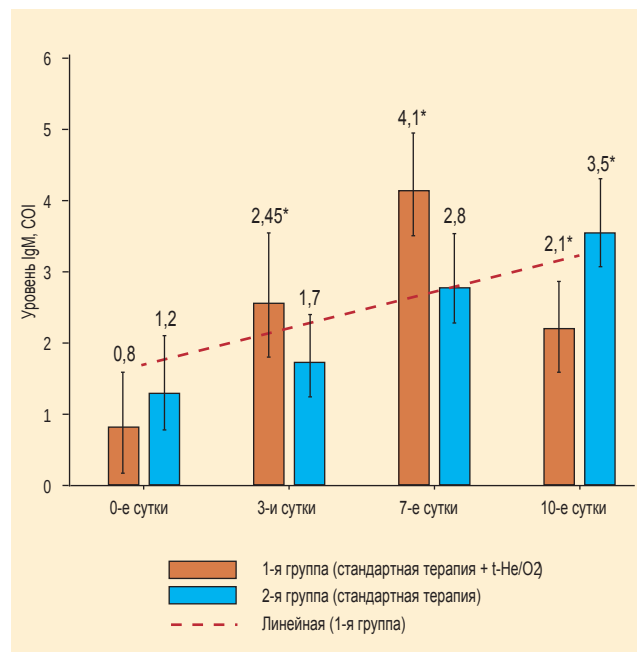


Рис. 9. Динамика изменения уровня IgM в группах сравнения

Примечание: * — $p < 0,05$.

Figure 9. The dynamics of IgM in the comparison group groups

Note: *, $p < 0.05$.

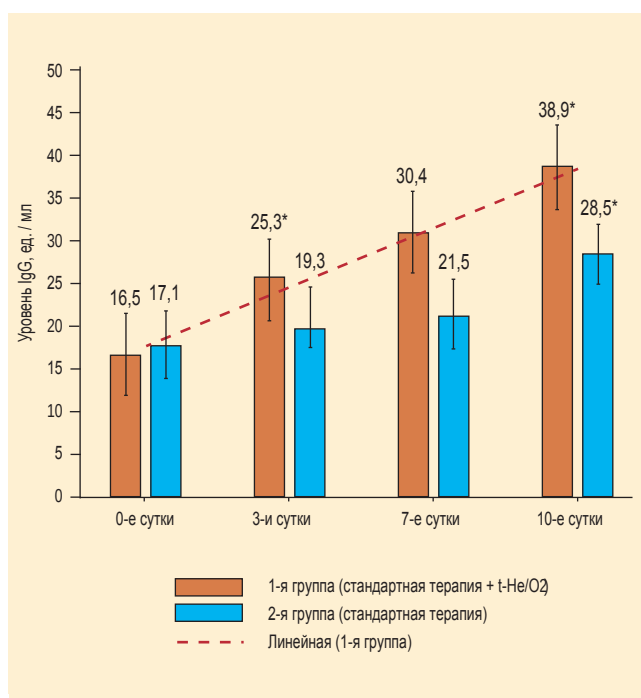


Рис. 10. Динамика изменения уровня IgG в группах сравнения
Примечание: * — $p < 0,05$.
Figure 10. The dynamics of IgG in the comparison group groups
Note: *, $p < 0.05$.

ции однозначно продемонстрированы активация иммунной системы и стимуляция образования специфических АТ.

Следует также отметить, что различные биохимические системы организма включаются, несмотря на сложный характер иммунного ответа. В частности, СРБ рассматривается как один из компонентов сложной цепи биохимических процессов, одним из первых реагирующих на бактериальную и вирусную инфекцию. При рассмотрении сравнительной динамики накопления и снижения уровня СРБ в процессе стандартного лечения и терапии с применением ингаляций t-He/O₂ в динамике ответа обнаружены принципиальные различия. При обычном течении болезни в большинстве случаев происходит относительно медленное накопление СРБ, достигающее максимального значения на 2–4-е сутки лечения. Последующий процесс лечения в динамике характеризуется снижением уровня СРБ. Ингаляции t-He/O₂ стимулируют быстрое накопление СРБ с переходом системы с начального периода к экспоненциальному снижению.

Стимулирование иммунного ответа при воздействии t-He/O₂ можно определить термином «термовакцинация». Экспериментально показано, что на 2–3-и сутки использования t-He/O₂ организм освобождается от полноразмерных вирусных частиц по данным ПЦР-анализа. Выработка АТ происходит, по-видимому, на белки-продукты термодеструкции вируса. В обсуждаемом случае речь идет о классической вакцинации ослабленным или разрушенным антигеном. Принципиально положительное отличие заключается в том, что процесс происходит *in vivo* с участием естественных вирусных белков, при этом

«термовакцинация» может иметь широкий спектр специфичности.

Однако механизм наблюдаемого эффекта стимуляции иммунного ответа при воздействии t-He/O₂ требует дальнейшего исследования. Разработанная и исследованная кинетическая модель² [13] объясняет наблюдаемые эффекты увеличением концентрации антигена при термодеструкции вируса.

Заключение

Итак, по результатам исследования установлено, что при включении ингаляций t-He/O₂ в стандартную терапию пациентов с КТ-признаками пневмонии I и II степени тяжести, переносящих инфекционное заболевание, вызванное SARS-CoV-2, снижается вирусная нагрузка, происходит стимуляция синтеза АТ IgG и IgM, вызывая эффект «термовакцинации», повышается эффективность лечения, снижается уровень маркеров воспаления.

В настоящее время продолжается изучение ответа пациентов с КТ-признаками пневмонии III степени тяжести на воздействие t-He/O₂, однако положительный эффект у тяжелых больных продемонстрирован достаточно наглядно, при этом требуются дальнейшее изучение проблемы и статистический анализ.

Литература

1. World Health Organization. Novel Coronavirus — China. Available at: <https://www.who.int/csr/don/12-january-2020-novel-coronavirus-china/en/> [Accessed: April 20, 2020].
2. Zhou P., Yang X.L., Wang X.G. et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature*. 2020; 579 (7798): 270–273. DOI: 10.1038/s41586-020-2012-7.
3. McGonagle D., Sharif K., O'Regan A., Bridgewood C. The role of cytokines including interleukin-6 in COVID-19 induced pneumonia and macrophage activation syndrome-like disease. *Autoimmun. Rev.* 2020; 19 (6): 102537. DOI: 10.1016/j.autrev.2020.102537.
4. Rabaan A.A., Al-Ahmed S.H., Haque S. et al. SARS-CoV-2, SARS-CoV, and MERS-CoV: A comparative overview. *Infez. Med.* 2020; 28 (2) 174–184.
5. Scavone C., Brusco S., Bertini M. et al. Current pharmacological treatments for COVID-19: What's next? *Br. J. Pharmacol.* 2020; 10.1111/bph.15072. [Preprint. Posted 2020, Apr. 24]. DOI: 10.1111/bph.15072.
6. Ye M., Fu D., Ren Y. et al. Treatment with convalescent plasma for COVID-19 patients in Wuhan, China. *J. Med. Virol.* 2020; 92 (10): 10.1002/jmv.25882. DOI: 10.1002/jmv.25882.
7. Kalil A.C. Treating COVID-19-off-label drug use, compassionate use, and randomized clinical trials during pandemics. *JAMA*. 2020; 323 (19): 1897–1898. DOI: 10.1001/jama.2020.4742.
8. Mehta P., McAuley D.F., Brown M. et al. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression.

- Lancet*. 2020; 395 (10229) 1033–1034. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30628-0.
9. Kapitza P. The liquefaction of helium by an adiabatic method without precooling with liquid hydrogen. *Nature*. 1934; 133 (3367): 708.
10. Kapitza P. The liquefaction of helium by an adiabatic method. *Proc. Roy. Soc. (Lond.)*. 1934; A147 (860): 189–211.
11. Капица П.Л. Вязкость жидкого гелия при температурах ниже точки λ . Доклады Академии наук СССР. 1938; 18 (1): 21–23.
12. Капица П.Л. О сверхтекучести жидкого гелия-II. *Успехи физических наук*. 1944; 26 (2): 133–143. DOI: 10.3367/UFNr.0026.194402b.0133.
13. Ливанова А.М. Ландау. 2-е изд., доп. М.: Знание; 1983.
14. Kim T., Chuchalin A., Martynov M. et al. Efficacy and safety of thermic helium-oxygen (t-He/O₂) mixture in reducing hypoxemia in acute ischemic stroke patients. *Eur. Respir. J.* 2019; 54 (Suppl. 63): PA2284. DOI: 10.1183/13993003.congress-2019.PA2284.
15. Чучалин А.Г., Гусев У.И., Мартынов М.Ю. и др. Дыхательная недостаточность в остром периоде церебрального инсульта: факторы риска и механизмы развития. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова*. 2020; 120 (7–1): 7–16. DOI: 10.17116/jnevro20201200717.
16. Варфоломеев С.Д., Панин А.А., Быков В.И. и др. Кинетическая модель развития острой вирусной инфекции в организме человека. Критические условия, механизмы управления, «термогелиокс». *Известия РАН. Серия Химическая*. 2020; 6: 1179–1184.
17. Варфоломеев С.Д., Панин А.А., Рябоконт А.М. и др. Протеотермического гелиокса. Высокотемпературный гелиокс не вызывает разрушение клеток дыхательной системы человека. *Терапевтический архив*. 2020; 92 (6): 69–72.
18. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Коронавирус — симптомы, признаки, общая информация, ответы на вопросы. Доступно на: <https://www.rosminzdrav.ru/ministry/covid19>
4. Rabaan A.A., Al-Ahmed S.H., Haque S. et al. SARS-CoV-2, SARS-CoV, and MERS-COV: A comparative overview. *Infez. Med*. 2020; 28 (2) 174–184.
5. Scavone C., Brusco S., Bertini M. et al. Current pharmacological treatments for COVID-19: What's next? *Br. J. Pharmacol*. 2020; 10.1111/bph.15072. [Preprint. Posted 2020, Apr. 24]. DOI: 10.1111/bph.15072.
6. Ye M., Fu D., Ren Y. et al. Treatment with convalescent plasma for COVID-19 patients in Wuhan, China. *J. Med. Virol*. 2020; 92 (10): 10.1002/jmv.25882. DOI: 10.1002/jmv.25882.
7. Kalil A.C. Treating COVID-19-off-label drug use, compassionate use, and randomized clinical trials during pandemics. *JAMA*. 2020; 323 (19): 1897–1898. DOI: 10.1001/jama.2020.4742.
8. Mehta P., McAuley D.F., Brown M. et al. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet*. 2020; 395 (10229) 1033–1034. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30628-0.
9. Kapitza P. The liquefaction of helium by an adiabatic method without precooling with liquid hydrogen. *Nature*. 1934; 133 (3367): 708.
10. Kapitza P. The liquefaction of helium by an adiabatic method. *Proc. Roy. Soc. (Lond.)*. 1934; A147 (860): 189–211.
11. Kapitza P.L. The viscosity of liquid helium at temperatures below the λ point. *Reports of the USSR Academy of Sciences. Doklady Akademii nauk SSSR*. 1938; 18 (1): 21–23 (in Russian).
12. Kapitza P.L. Superfluidity of liquid helium-II. Advances in physical sciences. *Uspekhi fizicheskikh nauk*. 1944; 26 (2): 133–143. DOI: 10.3367/UFNr.0026.194402b.0133 (in Russian).
13. Livanova A.M. [Landau]. 2nd Edn. Moscow: Znanie; 1983.
14. Kim T., Chuchalin A., Martynov M. et al. Efficacy and safety of thermic helium-oxygen (t-He/O₂) mixture in reducing hypoxemia in acute ischemic stroke patients. *Eur. Respir. J.* 2019; 54 (Suppl. 63): PA2284. DOI: 10.1183/13993003.congress-2019.PA2284.
15. Chuchalin A.G., Gusev U.I., Martynov M.Yu. et al. Pulmonary insufficiency in acute stroke: risk factors and mechanisms of development. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S.Korsakova*. 2020; 120 (7–1): 7–16. DOI: 10.17116/jnevro20201200717 (in Russian).
16. Varfolomeev S.D., Panin A.A., Bykov V.I. et al. Kinetic model of development of acute viral infection in the human body. Critical conditions, control mechanisms, “thermohe-liox”. *Izvestiya RAN*. 2020; 6: 1179–1184 (in Russian).
17. Varfolomeev S.D., Panin A.A., Ryabokon' A.M. et al. Thermal heliox proteome. High-temperature heliox does not cause destruction of human respiratory system cells. *Terapevticheskiy arkhiv*. 2020; 92 (6): 69–72 (in Russian).
18. Healthministry of the Russian Federation. Coronavirus — symptoms, signs, general information, answers to questions. Available at: <https://www.rosminzdrav.ru/ministry/covid19> (in Russian).

Поступила 07.09.20

References

Received: September 07, 2020

Информация об авторах / Author Information

Шогенова Людмила Владимировна — к. м. н., доцент кафедры госпитальной терапии педиатрического факультета Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; врач — анестезиолог-реаниматолог отделения реанимации и интенсивной терапии Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Городская клиническая больница имени Д.Д.Плетнева Департамента здравоохранения города Москвы»; тел.: (926) 215-37-06; e-mail: Luda_Shog@list.ru (SPIN-код: 6210-7482; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9285-9303>)

Lyudmila V. Shogenova — Candidate of Medicine, Associate Professor, Department of Hospital Therapy, Pediatric Faculty, N.I.Pirogov Federal Russian National Research Medical University, Healthcare Ministry of Russia; Anesthesiologist-resuscitator, D.D.Pletnev City Teaching Hospital, Moscow Healthcare Department; tel.: (926) 215-37-06; e-mail: Luda_Shog@list.ru (SPIN: 6210-7482; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9285-9303>)

Варфоломеев Сергей Дмитриевич — д. х. н., профессор, член-корр. Российской академии наук, научный руководитель Федерального государственного бюджетного учреждения «Институт биохимической физики имени Н.М.Эмануэля» Российской академии наук; директор Института физико-химических основ функционирования сетей нейрон и искусственного интеллекта; заведующий кафедрой химической энзимологии химического факультета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова»; тел.: (903) 260-01-21; e-mail: sdvarf@bk.ru (SPIN-код: 7873-3673; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2793-0710>)

Sergey D. Varfolomeev — Doctor of Chemistry, Professor, Corresponding Member of Russian Academy of Sciences, Scientific Adviser, N.M.Emanuel' Federal State Institute of Biochemical Physics, Russian Academy of Sciences, Head of the Department of Chemical Enzymology, Chemistry Faculty, M.V.Lomonosov Moscow Federal State University; tel.: (903) 260-01-21; e-mail: sdvarf@bk.ru (SPIN: 7873-3673; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2793-0710>)

Быков Валерий Иванович — д. ф.-м. н., профессор, главный научный сотрудник Федерального государственного бюджетного учреждения «Институт биохимической физики имени Н.М.Эмануэля» Российской академии наук; тел.: (499) 135-78-94; e-mail: vbykov@mail.ru (Author ID: 55425483000; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0775-385X>)

Valeriy I. Bykov — Doctor of Physics & Mathematics, Professor, Chief Researcher, N.M.Emanuel' Federal State Institute of Biochemical Physics, Russian Academy of Sciences; tel.: (499) 135-78-94; e-mail: vbykov@mail.ru (Author ID: 55425483000; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0775-385X>)

Цыбенкова Светлана Батожагановна — д. ф.-м. н., доцент, ведущий научный сотрудник лаборатории функциональных свойств биополимеров Федерального государственного бюджетного учреждения «Институт биохимической физики имени Н.М.Эмануэля» Российской академии наук; тел.: (915) 304-93-87; e-mail: tsybenova@mail.ru

Svetlana B. Tsybenova — Doctor of Physics & Mathematics, Associate Professor, Leading researcher, Laboratory of functional properties of biopolymers, N.M.Emanuel' Federal State Institute of Biochemical Physics, Russian Academy of Sciences; tel.: (915) 304-93-87; e-mail: tsybenova@mail.ru

Рябоконе Анна Монолитовна — к. х. н., старший научный сотрудник Федерального государственного бюджетного учреждения «Институт биохимической физики имени Н.М.Эмануэля» Российской академии наук, научный сотрудник кафедры химической энзимологии химического факультета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова»; тел.: (916) 542-10-93; e-mail: amryabokon@gmail.com (SPIN-код: 7322-5643; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9043-9129>)

Anna M. Ryabokon — Candidate of Chemistry, Senior scientist, N.M.Emanuel' Federal State Institute of Biochemical Physics, Russian Academy of Sciences, Researcher, Department of Chemical Enzymology, Chemistry Faculty, M.V.Lomonosov Moscow Federal State University; tel.: (916) 542-10-93; e-mail: amryabokon@gmail.com (SPIN: 7322-5643; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9043-9129>)

Журавель Сергей Владимирович — д. м. н., заведующий научным отделением анестезиологии, реаниматологии и интенсивной терапии Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В.Склифосовского Департамента здравоохранения города Москвы»; тел.: (903) 618-32-91; e-mail: zhsergey5@gmail.com (SPIN-код: 5338-0571; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9992-9260>)

Sergey V. Zhuravel — Doctor of Medicine, Head of Scientific Department of Anaesthesiology And Intensive Care Unit, N.V.Sklifosovskiy State Research Institute of Emergency Care, Moscow Healthcare Department; tel.: (903) 618-32-91; e-mail: zhsergey5@gmail.com (SPIN: 5338-0571; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9992-9260>)

Уткина Ирина Игоревна — к. м. н., старший научный сотрудник отделения анестезиологии, реаниматологии и интенсивной терапии Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В.Склифосовского Департамента здравоохранения города Москвы»; тел.: (909) 930-13-01; e-mail: irishka_utkina@list.ru (SPIN-код: 8105-7338; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5685-4916>)

Irina I. Utkina — Candidate of Medicine, Senior scientist, Scientific Department of Anaesthesiology And Intensive Care Unit, N.V.Sklifosovskiy State Research Institute of Emergency Care, Moscow Healthcare Department; tel.: (909) 930-13-01; e-mail: irishka_utkina@list.ru (SPIN: 8105-7338; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5685-4916>)

Гаврилов Павел Викторович — младший научный сотрудник отделения анестезиологии, реаниматологии и интенсивной терапии Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В.Склифосовского Департамента здравоохранения города Москвы»; тел.: (977) 965-78-00; e-mail: likesport10@mail.ru (SPIN-код: 8290-5602; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9640-201X>)

Pavel V. Gavrilov — Researcher, Scientific Department of Anaesthesiology And Intensive Care Unit, N.V.Sklifosovskiy State Research Institute of Emergency Care, Moscow Healthcare Department; tel.: (977) 965-78-00; e-mail: likesport10@mail.ru (SPIN: 8290-5602; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9640-201X>)

Петриков Сергей Сергеевич — д. м. н., профессор, член-корреспондент Российской академии наук, директор Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В.Склифосовского Департамента здравоохранения города Москвы»; тел.: (903) 736-86-69; e-mail: petrikovss@sklif.mos.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3292-8789>)

Sergey S. Petrikov — Doctor of Medicine, Professor, Corresponding Member of Russian Academy of Sciences, Director, N.V.Sklifosovskiy State Research Institute of Emergency Care, Moscow Healthcare Department; tel.: (903) 736-86-69; e-mail: petrikovss@sklif.mos.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3292-8789>)

Чучалин Александр Григорьевич — д. м. н., профессор, академик Российской академии наук, заведующий кафедрой госпитальной терапии педиатрического факультета Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; председатель правления Российского респираторного общества; тел.: (499) 780-08-50; e-mail: pulmomoskva@mail.ru (SPIN-код: 7742-2054; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6808-5528>)

Aleksandr G. Chuchalin — Doctor of Medicine, Professor, Academician of Russian Academy of Sciences, Head of Department of Hospital Internal Medicine, Pediatric Faculty, N.I.Pirogov Federal Russian National Research Medical University, Healthcare Ministry of Russia; Chairman of the Executive Board of Russian Respiratory Society; tel.: (499) 780-08-50; e-mail: pulmomoskva@mail.ru (SPIN: 7742-2054; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6808-5528>)

Панин Александр Андреевич — д. э. н., генеральный директор Общества с ограниченной ответственностью «Медтехинновации»; тел.: (499) 691-99-32; e-mail: panin.alexander2009@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0114-4976>)

Aleksandr A. Panin — Doctor of Economics, General Director, «Medtekhinnovatsii» Limited Liability Company; tel.: (499) 691-99-32; e-mail: panin.alexander2009@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0114-4976>)

COVID-19 у больных муковисцидозом

Е.И.Кондратьева¹, С.А.Красовский^{1,2}, Н.Ю.Каширская¹, Е.Л.Амелина², Е.К.Жекайте^{1,✉}, В.Д.Шерман¹, О.И.Симонова^{3,5,6}, Ю.В.Горина³, Е.В.Бойцова⁴, М.А.Мухина⁵, И.Н.Бутюгина², М.А.Макарова⁷, А.Б.Малахов⁶

¹ Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Медико-генетический научный центр им. академика Н.П.Бочкова»: 115478, Россия, Москва, ул. Москворечье, 1

² Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства: 115682, Россия, Москва, Ореховый бульвар, 28

³ Федеральное государственное автономное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 119296, Россия, Москва, Ломоносовский проспект, 2, стр. 1

⁴ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 194100, Россия, Санкт-Петербург, Литовская ул., 2

⁵ Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Морозовская детская городская клиническая больница Департамента здравоохранения города Москвы»: 119049, Россия, Москва, 4-й Добрынинский переулок, 1 / 9

⁶ Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет): 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

⁷ Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, 1

Резюме

С начала эпидемии COVID-19 Европейским обществом по муковисцидозу (*European Cystic Fibrosis Society* – ECFS) инициирована специальная программа наблюдения ECFS-COVID-19 для сбора информации по особенностям течения COVID-19 у пациентов с муковисцидозом (МВ). Ожидается, что данная программа должна помочь своевременно и качественно оказывать необходимую помощь пациентам с МВ. Первоначально предполагалось, что на фоне МВ COVID-19 протекать будет тяжело. **Целью** исследования явилась оценка распространенности и течения COVID-19 у пациентов с МВ в Российской Федерации. **Материалы и методы.** Проанализированы 6 (4 ребенка и 2 взрослых) случаев заболевания COVID-19 у российских пациентов с МВ. **Результаты.** В Российской Федерации SARS-CoV-2 инфицированы 405 843 человека, заболеваемость коронавирусной инфекцией составила 1,4 случая на 1 тыс. населения. Учитывая численность пациентов в регистре МВ (по данным Министерства здравоохранения Российской Федерации, на декабрь 2019 г. в регистр включен 3 931 пациент: 2 823 ребенка и 1 108 взрослых), заболеваемость SARS-CoV-2 составила около 1,5 на 1 тыс. пациентов с МВ (1,4 : 1 000 – для детей и 1,8 : 1 000 – для взрослых), что не превышает таковую в общей популяции. Заболеваемость COVID-19 на 01.08.20 среди пациентов с МВ составила 3,8 (0,38 %) на 1 тыс. пациентов (2,1 : 1 000 – для детей и 8,8 : 1 000 – для взрослых). Диагноз COVID-19 подтвердился у 4 детей (все мальчики) и 2 взрослых женщин, при этом 3 больных были инфицированы *Pseudomonas aeruginosa*, 2 – *Achromobacter spp.* В легкой форме заболевание протекало у 4 из 6 пациентов, включая всех детей, пневмония зарегистрирована у 3 пациентов. У одного из 4 детей с COVID-19 отмечался абдоминальный синдром при отсутствии респираторных проявлений; 2 пациента (1 взрослый и 1 ребенок) нуждались в стационарном лечении. Антибактериальная терапия назначена 4 пациентам, двум из них – внутривенно. Одна взрослая пациентка, объем форсированного выдоха за 1-ю секунду у которой составлял 24 %_{дож.}, зарегистрирована в листе ожидания на трансплантацию легких, до заражения SARS-CoV-2 у нее проводились длительная кислородотерапия и неинвазивная респираторная поддержка BiPAP. При подтверждении коронавирусной инфекции она была выписана из больницы. **Заключение.** Несмотря на то что пациенты с МВ находятся в группе риска тяжелого течения заболевания, на сегодняшний день в описанных случаях COVID-19 инфекция не привела к значительному ухудшению состояния по основному заболеванию. У российских пациентов с МВ не зарегистрировано ни одного летального исхода.

Ключевые слова: муковисцидоз, COVID-19, заболеваемость, пневмония, антибактериальная терапия.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Кондратьева Е.И., Красовский С.А., Каширская Н.Ю., Амелина Е.Л., Жекайте Е.К., Шерман В.Д., Симонова О.И., Горина Ю.В., Бойцова Е.В., Мухина М.А., Бутюгина И.Н., Макарова М.А., Малахов А.Б. COVID-19 у больных муковисцидозом. *Пульмонология*. 2020; 30 (5): 544–552 DOI: 10.18093/0869-0189-2020-30-5-544-552

COVID-19 in cystic fibrosis patients

Elena I. Kondrat'eva¹, Stanislav A. Krasovskiy^{1,2}, Nataliya Yu. Kashirskaya¹, Elena L. Amelina², Elena K. Zhekaite^{1,✉}, Viktoriya D. Sherman¹, Ol'ga I. Simonova^{3,5,6}, Yuliya V. Gorinova³, Evgeniya V. Boitsova⁴, Marya A. Mukhina⁵, Irina N. Butyugina², Marina A. Makarova⁷, Aleksandr B. Malakhov⁶

¹ Academician N.P.Bochkov Federal Medical Genetic Academic Center, Russian Academy of Science: ul. Moskvorech'e 1, Moscow, 1115478, Russia

² Federal Pulmonology Research Institute, Federal Medical and Biological Agency of Russia: Orekhovyy bul'var 28, Moscow, 115682, Russia

- ³ Federal Academic Centre of Children's Health, Healthcare Ministry of Russia: Lomonosovskiy pr. 2, build. 1, Moscow, 119991, Russia
- ⁴ Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Healthcare Ministry of Russia: ul. Litovskaya 2, Saint Petersburg, 194100, Russia
- ⁵ Morozov State Pediatric Teaching Hospital, Moscow Healthcare Department: Chetvertyy Dobryninskiy per. 1/9, Moscow, 119049, Russia
- ⁶ I.M.Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Healthcare Ministry of Russia: ul. Trubetskaya 8, build. 2, Moscow, 119991, Russia
- ⁷ N.I.Pirogov Federal Russian National Research Medical University, Healthcare Ministry of Russia: ul. Ostrovityanova 1, Moscow, 117997, Russia

Abstract

Since the beginning of the COVID-19 epidemic, the European cystic fibrosis society (ECFS) has decided to launch a special ECFS-COVID-19 program to collect information on the of COVID-19 characteristics in the patients with cystic fibrosis (CF). The results of the program should help timely and efficiently provide the patients with CF with the necessary care. Initially, it was assumed that COVID-19 would be severe in CF patients. **The aim.** To assess the prevalence and characteristics of COVID-19 in patients with cystic fibrosis (CF) in the Russian Federation (RF). **Methods.** 6 cases (4 children and 2 adults) of COVID-19 in Russian CF patients were analyzed. **Results.** There are 405,843 infected with SARS-CoV-2 in Russia, the incidence of coronavirus infection in Russia was 1.4 cases per 1 thousand people. According to the Ministry of Health of the RF, as of December 2019, there were 3,931 patients with CF (2,823 children and 1,108 adults). The incidence of COVID-19 was 1.5 per 1000 patients with CF (1.4 : 1,000 for children and 1.8 : 1,000 for adults). The incidence was not higher than in the General population. The diagnosis of COVID-19 was confirmed in 4 boys and 2 women, 3 of the patients were infected with *Pseudomonas aeruginosa* and 2 – with *Achromobacter spp.* Mild disease was seen in 5 patients including all the children. Pneumonia was registered in 3 patients. One child with COVID-19 had abdominal syndrome. 2 patients – 1 adult and 1 child – needed in-patient care. Additional antibiotics were given to 4 patients, 2 of them received i/v antibiotics. One adult patient was on the lung transplantation waiting list. This woman had long-term oxygen therapy and BiPAP noninvasive respiratory support before the infection with SARS-CoV-2, FEV₁ was 24 %_{pred.} **Conclusion.** Despite the fact that patients with CF are at risk of severe COVID-19, to date, in the described cases, COVID-19 infection has not led to a significant deterioration of the symptoms of CF. Not a single fatal outcome in Russian patients with CF has been recorded.

Key words: cystic fibrosis, COVID-19, incidence, pneumonia, antibacterial therapy.

Conflict of interests. The authors declare the absence of conflict of interests.

For citation: Kondrat'eva E.I., Krasovskiy S.A., Kashirskaya N.Yu., Amelina E.L., Zhekayte E.K., Sherman V.D., Simonova O.I., Gorinova Yu.V., Boitsova E.V., Mukhina M.A., Butyugina I.N., Makarova M.A., Malakhov A.B. COVID-19 in cystic fibrosis patients. *Pul'monologiya*. 2020; 30 (5): 544–552 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2020-30-5-544-552

Начиная с февраля 2020 г., во многих странах мира стали регистрироваться случаи заболевания COVID-19. Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) объявлена пандемия [1]. В Российской Федерации (РФ) регистрация единичных случаев COVID-19 началась с конца января 2020 г., со второй половины марта отмечено резкое нарастание.

Пациенты с муковисцидозом (МВ) и нарушением функции хлорного канала CFTR являются группой риска по инфицированию дыхательного тракта патогенными бактериями вследствие нарушений в гене *CFTR* [2]. В соответствии с Постановлением Правительства Российской Федерации от 03.04.20 № 432 в целях обеспечения безопасности пациентов временно приостановлены плановые мероприятия — диспансеризация и профилактические осмотры, а в соответствии с Приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации от 19.03.20 № 198н руководству медицинских организаций рекомендовано рассмотреть возможность переноса сроков оказания плановой медицинской помощи в стационарных условиях. Медицинское и пациентское сообщества были крайне обеспокоены изменениями в оказании помощи пациентам и угрозой инфицирования COVID-19. Появилась острая необходимость понимания риска инфицирования, особенностей клинического течения коронавирусной инфекции у пациентов с МВ. Возросла актуальность применения стационарозамещающих технологий.

Согласно обновляемым сообщениям ВОЗ [3], большинство заболевших (около 80 %) выздоравливают спонтанно, без госпитализации. Примерно

в 1 из 5 случаев заболевание COVID-19 протекает в тяжелой форме с развитием дыхательной недостаточности или острого респираторного дистресс-синдрома, что может привести к смерти.

Поражение бронхолегочной системы при МВ характеризуется обструкцией дыхательных путей, хронической бактериальной инфекцией и воспалением. Этот процесс вызывает повреждение ткани легкого и образование бронхоэктазов. Практически у всех пациентов причиной летального исхода являются респираторные нарушения. Поражение бронхолегочной системы предрасполагает к присоединению инфекции *Pseudomonas aeruginosa*, которая отмечается у 53 % пациентов с МВ [4].

Основными маркерами воспалительного процесса при МВ являются нейтрофилы. Инфильтрация ими дыхательных путей ведет к повреждению легочной ткани и обструктивным изменениям. Цитокиновое воспаление также характерно для МВ [2, 5]. Таким образом, для МВ, как и для COVID-19, характерны нейтрофильное воспаление и цитокиновый выброс, которые определяют тяжесть поражения дыхательного тракта и сосудистой системы [6].

Критерии диагностики синдрома выброса цитокинов при COVID-19 не разработаны. Предполагать его следует при быстром ухудшении функции легких в сочетании с нарастающими концентрациями С-реактивного белка и ферритина, цитопенией (тромбоцитопенией и лимфопенией), коагулопатией (низкие число тромбоцитов, уровня фибриногена и повышенное содержание D-димера), признаками повреждения печени (повышение активности

лактатдегидрогеназы и аминотрансфераз) [7]. Для ликвидации внеклеточных ловушек, расщепления внеклеточной ДНК, содержащейся в большом количестве в вязком бронхиальном секрете, при МВ традиционно используется дорназа альфа*. Рассматривается возможность применения дорназы альфа в комплексной терапии COVID-19* [7].

В апреле 2020 г. для сбора информации по особенностям течения COVID-19 у пациентов с МВ Европейским обществом по муковисцидозу (*European Cystic Fibrosis Society* — ECFS) инициирована программа наблюдения ECFS-COVID-19. Сбор информации решено осуществлять через национальные регистры. В Российской Федерации национальный регистр больных МВ существует с 2011 г., его данные входят в Европейский регистр. В настоящее время опубликован 8-й выпуск регистра [8]. Оргкомитет Регистра больных МВ в Российской Федерации решил поддержать общеевропейскую программу наблюдения ECFS-COVID-19.

Первоначально предполагалось, что COVID-19 будет тяжело протекать на фоне МВ, однако в дальнейшем выяснилось, что заболевание встречается среди пациентов с МВ реже и часто протекает в легкой форме.

По данным Международного отчета по характеристике SARS-CoV-2-инфекции у больных МВ на примере 40 больных из 8 стран (Австралия, Канада, Франция, Ирландия, Нидерланды, Новая Зеландия, Великобритания, США) показано, что на 13.04.20 частота COVID-19 у больных МВ (0,07 %) оказалась ниже, чем в среднем по странам, вошедшим в исследование (0,15 %) [9].

В работе [10] к 15.04.20 описано 30 случаев COVID-19 у больных МВ и ни одного летального исхода (Ломбардия (Италия), Франция, Германия, Испания). Отсутствие летальных исходов к апрелю 2020 г. среди больных МВ может быть связано с относительно низкой заболеваемостью COVID-19, эффективными методами самоизоляции и молодым возрастом пациентов, но говорить об этом с уверенностью пока рано.

Целью исследования явилась оценка распространенности и течения COVID-19 у пациентов с МВ в Российской Федерации.

Материалы и методы

Проанализированы случаи ($n = 6$: 4 ребенка и 2 взрослых) заболевания COVID-19 у российских пациентов с МВ. Критерии включения: диагноз МВ, наличие положительного результата — РНК коронавируса 2019-nCoV при помощи полимеразной цепной реакции (ПЦР) (или другим методом) или иммуноферментного выявления иммуноглобулинов Ig класса G к коронавирусу SARS-CoV-2 [11]. Критерии исклю-

чения: отсутствие лабораторных данных, подтверждающих COVID-19, и подписанного информированного согласия. Характеристика пациентов с МВ и COVID-19 приведена в табл. 1.

Результаты

В соответствии с целью исследования проведен анализ 6 случаев COVID-19 среди больных МВ, из которых 2 пациента были в возрасте старше 18 лет.

Приводятся клинические наблюдения.

Клиническое наблюдение № 1

Ребенок 2015 года рождения (мальчик), проживающий в Москве, наблюдается в отделении муковисцидоза ГБУЗ МО «ДКМЦМО» и Морозовской ДГКБ. Диагноз МВ установлен в возрасте 3 мес. на основании положительного результата неонатального скрининга, положительного результата потовой пробы, выявленной при помощи системы анализа пота NANODUCT™ (*ELITechGroup Inc.*, США) (120 ммоль / л при норме до 50 ммоль / л), подтвержден результатами генетического обследования (выявлен патогенный вариант гена *CFTR* F508del в гомозиготном состоянии). В 3 мес. ребенок перенес левостороннюю верхнедолевую пневмонию. В 4 мес. был госпитализирован по поводу синдрома псевдо-Бартера. В 2 года по данным рентгенографии органов грудной полости выявлены: деформация легочного рисунка, перибронхиальный инфильтративный компонент в верхнемедиальном отделе левого легкого. После проведенной терапии инфильтративные изменения при рентгенологическом обследовании не определялись. В посевах мокроты хронический высев *S. aureus* (MSSA), *K. pneumoniae*. В августе 2017 г. — первый высев *P. aeruginosa*, проведена эрадикационная антибактериальная терапия (АБТ) колистиметатом натрия ингаляционно и ципрофлоксацином внутрь. Повторные высевы *P. aeruginosa* выполнялись в сентябре 2018 и 2019 гг. В декабре 2018 г. первый высев MRSA сохранялся в посевах до мая 2019 г., несмотря на проводимую АБТ. С сентября 2019 г. отмечается интермиттирующий высев *P. aeruginosa*. Получает курсы ингаляционной терапии колистиметатом натрия по 2 млн ед. 2 раза в день, ципрофлоксацин внутрь при ОРВИ, альтернирующий курс азитромицина. В схему базисной терапии также включены дорназа альфа, панкреатические ферменты, витамины, урсодезоксихолевая кислота, кинезитерапия. За прошедший год тяжелых обострений хронического бронхолегочного процесса не было, госпитализаций не требовалось. Наблюдается отоларингологом по поводу полипозного синусита, аллергологом — по поводу аллергического ринита на фоне сенсибилизации к ольхе, березе, домашней пыли.

В начале мая 2020 г. у ребенка появились боли в животе, к которым на следующий день присоединились рвота и лихорадка до 39,3 °С. Сатурация O_2 при этом сохранялась на уровне 98 %. Ребенок был осмотрен врачом-педиатром, ситуация была расценена как острая кишечная инфекция. Повышенная температура сохранялась в течение 2 дней, как и боли в животе. В качестве терапии был рекомендован прием энтерофурила, сорбентов, а также ежедневный прием азитромицина. Учитывая семейный анамнез (у обоих родителей ранее отмечалось недомогание, субфебрилитет), у всех членов семьи был взят мазок из ротоглотки и носа на ПЦР к COVID-19. На следующий день у ребенка получен положительный результат, повторный тест также оказался положительным, два последующих — отрицательными. Через 21 день от начала болезни наблюдение за ребенком было снято. Тесты у обоих родителей оказались отрицательными.

Клиническое наблюдение № 2

Ребенок 2018 года рождения, житель СКФО, наблюдается в Клинике НИИ педиатрии ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России с августа 2018 г. (4 мес.). Диагноз установлен по данным неонатального скрининга и потового теста, подтвержден генети-

* Воронкова А.Ю. Клиническая эффективность и безопасность дорназы альфа («Пульмозим») в лечении детей, больных муковисцидозом: Дис. ... канд. мед. наук. М.; 2004.

Таблица 1
Характеристика пациентов с муковисцидозом и COVID-19
Table 1
Characteristics of the patients with cystic fibrosis and COVID-19

Признак	Пациенты					
	1	2	3	4	5	6
Возраст, годы	13	4	32	24	2	1
Пол	Мужской	Мужской	Женский	Женский	Мужской	Мужской
Панкреатическая недостаточность	+	+		+	+	
ОФВ ₁ до заболевания, %			24	54		
ИМТ до заболевания	15,2	15,8	19,8	16,7	19,4	16,9
Бактериологический статус в легких за 12 мес.:						
• <i>P. aeruginosa</i>		+	+		+	
• <i>S. aureus</i>	+	+				+
• <i>Achromobacter spp.</i>			+	+		+
• MRSA		+				
			ДН	Васкулит		
Коморбидные состояния						
Терапия МВ > 3 мес.:						
• дорназа альфа	+	+	+	+	+	+
• ингаляции 7%-ным NaCl	+	+				+
• ингаляционные АБП		+	+	+		
• таблетированные АБП			+	+		
• ингаляционные ГКС			+	+		
• азитромицин		+	+	+		
Проявление COVID-19:						
• пневмония	+		+	+		
• ОРВИ		+	+	+	+	+
• абдоминальный синдром		+				+
• другое			Кровохарканье			
Симптомы:						
• лихорадка	+	+	+	+	+	+
• фарингит	+			+		
• ринит	+					
• усиление кашля	+		+	+		+
• диарея		+				+
• рвота		+				
• боль в животе		+				+
• слабость		+	+	+		
Течение заболевания:						
• легкое	+	+		+	+	+
• тяжелое			+			
Лечение:						
• стационарное			+			+
• амбулаторное	+	+		+	+	
Терапия:						
НПВП			+	+		
АБП <i>per os</i>	Азитромицин, цефиксим	Азитромицин	Азитромицин	Ципрофлоксацин, минолексин, азитромицин	Азитромицин	
Длительность (дни)	15	≤ 7	14	10	≤ 7	16
Внутривенная терапия			Меронем, цефтазидим, амикацин			Ампициллин / сульбактам
Гидроксихлорохин				+		
Противовирусные						Интерферон α2b
НИВЛ (BiPAP, CPAP)			BiPAP			
Объем поражения по КТ, %			25			
Диагностика:						
• ПЦР (нос, зев)	+	+		+	+	+
• серология (антитела)			+			
Исход:						
• выздоровление	+	+	+	-		+
• продолжается терапия				+	+	

Примечание: ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду; ИМТ – индекс массы тела; MRSA (*Methicillin-resistant Staphylococcus aureus*) – метициллинрезистентный золотистый стафилококк; ДН – дыхательная недостаточность; МВ – муковисцидоз; АБП – антибактериальные препараты; ГКС – глюкокортикостероиды; ОРВИ – острая респираторная вирусная инфекция; НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты; НИВЛ – неинвазивная вентиляция легких; BiPAP (*Biphasic Positive Airway Pressure*) – создание двухфазного положительного давления в дыхательных путях; CPAP (*Constant Positive Airway Pressure*) – создание постоянного положительного давления в дыхательных путях; КТ – компьютерная томография; ПЦР – полимеразная цепная реакция.

ческим исследованием (выявлен патогенный вариант гена *CFTR* W1282X в гомозиготном состоянии).

В анамнезе тяжелое течение синдрома псевдо-Барттера. В посеве из верхних дыхательных путей отмечался рост *P. aeruginosa*, в связи с чем получал внутривенную АБТ. Базисная терапия: дорназа альфа (ингаляции), заместительная ферментная терапия (Креон), урсодезоксихолевая кислота, витамины, ингаляции колестимата натрия.

В середине мая 2020 г. отмечен подъем температуры до фебрильных цифр в течение одного дня при отсутствии других жалоб. В семье коронавирусная инфекция подтверждена у родителей и младшей сестры 4 мес. У пациента коронавирусная инфекция была подтверждена методом ПЦР. При рентгенографии органов грудной полости инфильтративных изменений не выявлено. В клиническом анализе крови — лимфоцитоз 58 %.

Лечение амбулаторное. К объему терапии добавлен азитромицин 10 мг / кг в сутки в течение 7 дней. Контрольные мазки ПЦР были взяты в работу 29.05.20 и 31.05.20, результат отрицательный.

Клиническое наблюдение № 3

Ребенок (мальчик) 2019 года рождения, проживающий в Москве, наблюдается в Морозовской ДГКБ. Диагноз установлен в возрасте 2 мес. на основании положительного результата неонатального скрининга, положительного результата потовой пробы, подтвержден результатами генетического исследования (F508del / E92K). Уровень панкреатической эластазы-1 кала — 96 мкг / г.

В возрасте 3 мес. — однократный высев *Achromobacter xylosoxidans*, проведен курс АБТ: внутривенно меронем + амикацин + ципрофлоксацин внутрь — 2 нед., ингаляции с флуимуцил-антибиотиком ИТ — 3 мес. В последующих посевах определялся только *S. aureus* (MSSA). В качестве базисной терапии получает ингаляции дорназы альфа, 3%-ным раствором NaCl, урсодезоксихолевую кислоту, витамины D, А, Е, К. До 1 года в минимальной дозировке принимал заместительную ферментную терапию, которая была отменена после получения повторного анализа кала на панкреатическую эластазу > 200 мкг / г.

За 1 нед. до начала COVID-19 у ребенка в семье бабушка перенесла ОРВИ (ПЦР на COVID-19 впоследствии дал положительный результат). У ребенка заболевание началось остро с лихорадки до 38,8 °С. На следующий день осмотрен педиатром, взят мазок из зева и носа (ПЦР на COVID-19). Через 1 сутки появились кашель и осиплость голоса. Мазок дал положительный результат, и ребенок был госпитализирован на 3-и сутки болезни.

Состояние при поступлении средней тяжести. Отмечались бледность кожи, симптомы интоксикации, снижение аппетита. Со стороны органов дыхания — затруднение носового дыхания со слизистым отделяемым, умеренная гиперемия зева. Кашель редкий, малопродуктивный. Одышки в покое нет. Дыхание жест-

кое, хрипы не выслушивались. Результаты общего анализа крови в динамике приведены в табл. 2.

Клинический анализ мочи: без патологии. В биохимическом анализе крови — незначительное повышение уровня аспартатаминотрансферазы (АСТ) (40 ед. / л), липазы до 71 ед. / л, остальные показатели — в пределах нормы. Положительный результат исследования на коронавирус (COVID-19) на 4-й, 11-й и 16-й дни болезни.

По данным рентгенографии органов грудной клетки на 4-й день болезни отмечалось легкое неоднородное снижение пневматизации верхних внутренних отделов справа без четких контуров, легочный рисунок обогащен с обеих сторон за счет сосудистого компонента, деформирован, выражен интерстициальный компонент. Корень справа расширен, малоструктурный, слева не виден за тенью средостения. Рентгенограмма грудной клетки повторно на 11-й день болезни без очаговых инфильтративных изменений. Усиление и деформация легочного рисунка.

Диагноз: COVID-19, вирус идентифицирован. Коронавирусная инфекция, правосторонняя пневмония средней степени тяжести, ДН-0.

Проводилась терапия ампициллином / сульбактамом внутривенно в течение 9 дней; интерферон альфа-2b в виде ректальных свечей 500 000 МЕ / день. У матери на 18-й день взяты мазки (результат положительный). Выписан с положительной динамикой на самоизоляцию домой.

Клиническое наблюдение № 4

Мальчик 2006 года рождения, проживающий в Ленинградской области, наблюдается в ЛОГБУЗ ДКБ.

Диагноз МВ установлен на основании положительного результата потовой пробы, сниженного уровня панкреатической эластазы. В анамнезе с 7 мес. повторные бронхиты, в возрасте 10 мес. оперирован по поводу врожденного порока сердца (дефект межжелудочковой перегородки). При микробиологическом исследовании с 2-летнего возраста выделяется *S. aureus*. В 2019 г. по данным компьютерной томографии (КТ) выявлены бронхоэктазы в S2, 3, 4, 5 правого легкого и S5 левого легкого. Показатели спирометрии — в норме (объем форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ₁) — 85 %, SatO₂ — 95 %. В течение 1 года 3–4 обострения на фоне ОРВИ, получает антибактериальные препараты (АБП) внутрь. В качестве базисной терапии: панкреатин, урсодезоксихолевая кислота, ингаляции дорназы альфа, витамины D, А, Е, К, дополнительное питание.

Заболевание протекало в нетяжелой форме с симптомами лихорадки, фарингита, ринита, отмечалось усиление кашля. При рентгенологическом исследовании — правосторонняя нижнедолевая пневмония. Исследование на коронавирусы методом ПЦР (COVID-19) — положительный результат. В дополнение к базисной терапии МВ получал АБТ азитромицином в течение 5 дней, затем цефиксим в течение 10 дней.

Клиническое наблюдение № 5

Пациентка 1987 года рождения, с 2009 г. наблюдается в НИИ пульмонологии и ГКБ им. Д.Д.Плетнева ДЗМ.

Из анамнеза: картина бронхита с раннего детства. Диагноз МВ установлен в возрасте 15 лет на основании клинической картины (с раннего детства повторные бронхиты, в 1995 году проведена правосторонняя верхнедолевая лобэктомия, с того же времени инфицирование дыхательных путей *P. aeruginosa*) и положительных результатов потовой пробы (хлориды пота 62, 76 ммоль / л). При генетическом обследовании выявлены патогенные варианты гена *CFTR*: *CFTR**del2,3* и *3 849 + 10 kbC>T*. Последние годы отмечает ухудшение состояния, выражающееся в нарастании респираторных эпизодов, появлении одышки, кровохарканья, сокращении периода ремиссий после АБТ и возрастании потребности в ее частом применении. С лета 2015 г. неинвазивная вентиляция легких в протективном режиме с целью кинезитерапии. С осени 2017 г. проводится кислородотерапия в связи с развитием гипоксемической дыхательной недостаточности. В январе 2019 г. установлена гастростома, на фоне ночной гиперпаллиментации прирост массы тела в течение 1 года составил около 10 кг. С весны 2019 г. включена в лист ожидания трансплантации легких в связи с дыхательной

Таблица 2
Результаты общего анализа крови ребенка 2019 года рождения (клиническое наблюдение № 3) в динамике

Table 2
Results of the general blood test of a child born in 2019 (clinical observation No.3) in dynamics

Показатель	День болезни		
	3-й (при поступлении)	8-й	13-й
Гемоглобин, г / л	116	119	116
Гематокрит, %	37,9	40	39,7
Эритроциты, 10 ¹² / л	4,58	4,84	4,8
Лейкоциты, 10 ⁹ / л	7,2	11,5	6,4
Нейтрофилы, %	13,5	3,7	18,9
Лимфоциты, %	82,8	92,5	77
Моноциты, %	3,7	3,8	4,1
Тромбоциты, 10 ⁹ / л	328	441	450
СОЭ, мм / ч	22	5	2

Примечание: СОЭ — скорость оседания эритроцитов.

недостаточностью, низкой респираторной функцией (с 2016 г. показатель ОФВ_1 — 20–27 % долж.) и учащающимися эпизодами бронхолегочных обострений. Ежедневно получает ингаляции дорназы альфа, бронхолитический препарат короткого действия, будесонид / формотерол, амброксол, курсы ингаляций тобрамицина и колестиметата натрия, препараты урсодезоксихолевой кислоты, омепразол, азитромицин с противовоспалительной целью, 3–4 раза в год проводятся курсы внутривенной АБТ, также ежеквартально принимает АБП внутрь.

Со второй половины апреля 2020 г. у пациентки отмечалось усиление кашля с увеличением объема гнойной мокроты до 100 мл в сутки, усиление одышки и кровохарканья, регистрировалось стойкое повышение температуры. Проводилась терапия внутривенными АБП в амбулаторных условиях, но без значимого эффекта. Учитывая это обстоятельство, а также контакт с больной, инфицированной COVID-19, и исходное тяжелое состояние пациентки, было принято решение о госпитализации в стационар.

При поступлении: общее состояние среднетяжелое. SpO_2 85 % (на воздухе), 92 % (на O_2 — 4 л / мин). ЧДД — 24 в минуту. АД — 115 / 65 мм рт. ст. ЧСС — 88 в минуту. Сразу при поступлении экспресс-методом был исключен грипп, взят мазок из носа и зева на COVID-19. При обследовании обращали на себя внимание лимфопения 15 % при числе лейкоцитов $7,6 \times 10^9$, уровень С-реактивного белка — 83,0 мг / л. При проведении КТ грудной клетки от 29.04.20 (рис. 1): правое легкое уменьшено в объеме за счет лобэктомии верхней доли. В верхнем отделе справа (S6) определяется участок выраженного пневмоплеврорфиброза, на фоне которого определяется буллезная трансформация с размерами булл до 52 мм. В верхней доле левого легкого определяются буллы до 16 мм, одна из них с горизонтальным уровнем содержимого. Во всех отделах обоих легких определяются участки локального пневмосклероза, больше справа. На фоне участков по типу «матового стекла», преимущественно в средней и нижней долях справа, а также в верхней и нижней долях слева определяется расширение бронхов III–IV порядка с формированием цилиндрических и мешотчатых бронхоэктазов. Бронхоэктазы различных размеров, с перифокальной инфильтрацией, некоторые с жидкостным содержимым. Средостение структурно, смещено вправо. Трахея и главные бронхи проходимы, не деформированы. Сердце обычно расположено; конфигурация его не изменена. Камеры сердца нормальных размеров. Грудной отдел аорты не изменен. Диафрагма расположена обычно, контуры ее ровные, четкие. Плевральные полости без особенностей. Лимфаденопатии не выявлено. Мягкие ткани, костные структуры грудной клетки не изменены. Заключение: Состояние после правосторонней верхнедолевой лобэктомии. КТ-картина МВ. Буллы обоих легких. КТ-признаки сомнительной инфекции COVID-19 (необходима корреляция с клиническими, лабораторными данными).

При проведении КТ в динамике от 11.05.20 (рис. 2) сохраняются участки уплотнения по типу «матового стекла», преимущественно в нижних отделах легких. В верхней доле левого легкого определяются буллы до 16 мм, в динамике уровней жидкости не выявлено. В остальном КТ-картина прежняя. Заключение: КТ-признаки вирусной пневмонии (по выраженности изменений, характерных для COVID-19, соответствует I степени тяжести по данным КТ). Состояние после правосторонней верхнедолевой лобэктомии. КТ-картина МВ. Буллы обоих легких.

Результаты анализа мазков, взятых в день поступления и в динамике (от 02.05.20) на наличие COVID-19, выполненного методом ПЦР, оказались отрицательными. Учитывая это обстоятельство, пациентке проведено серологическое исследование с целью обнаружения титра антител IgM и IgG к вирусу. По результатам исследования подтверждена коронавирусная инфекция (IgM — 2,82 ОСЕ (норма — 0–0,99), IgG — 143,17 ед. / мл (норма — до 0–10)).

Проводимая терапия в течение 14 дней включала меропенем, цефтазидим, транексамовую кислоту, парацетамол внутривенно, дорназу альфа, будесонид / формотерол, колестиметат натрия ингаляционно, азитромицин, урсодезоксихолевую кислоту, омепразол, ацетилцистеин внутрь. Немедикаментозная терапия включала неинвазивную вентиляцию легких, кислородотерапию. Продолжалась ночная гипералиментация через гастростому.

На фоне проводимой терапии улучшилось самочувствие, стойко нормализовалась температура тела, регрессировало сис-

темное воспаление, уменьшилась интенсивность гнойно-обструктивного бронхита, купировалось кровохарканье, снизилась выраженность дыхательной недостаточности (SpO_2 — 92 %).

Клиническое наблюдение № 6

Пациентка 1995 года рождения, с 2013 г. наблюдается в НИИ пульмонологии и ГКБ им. Д.Д.Плетнева ДЗ г. Москвы.

Диагноз МВ установлен в возрасте 3 лет на основании характерной клинической картины (картина панкреатической недостаточности с первых недель жизни), положительного результата потовой пробы. Инфицирование дыхательных путей с 3 лет *P. aeruginosa*, с 12 лет — *Pseudomonas alcaligenes* / *Achromobacter spp.* Ежеквартально амбулаторно проводились курсы внутривенной АБТ, дважды в год пероральные курсы АБТ. Ежедневно получает ингаляции гипертоническим раствором NaCl, дорназой альфа, ингаляционным маннитолом, будесонид / формотерол, тиамфениколом глицинат ацетилцистеинат, принимает внутрь преднизолон, панкреатин, урсодезоксихолевую кислоту, амброксолгидрохлорид, витамины, азитромицин альтернирующим курсом.

Настоящее ухудшение в виде нарастания кашля и одышки, повышения температуры тела до $38,0^\circ\text{C}$ отметила в начале мая 2020 г. В этот период выявлен COVID-19 у отца пациентки, проживающего вместе с ней. Повторные мазки (ПЦР) из носа и зева дали положительный результат, что подтвердило диагноз коронавирусной инфекции.

Учитывая, нормальный кислородный статус (SpO_2 — 97 %), ОФВ_1 — 58 %, невыраженные явления интоксикации, было принято решение об амбулаторном лечении. Терапия включала себя ежедневный прием азитромицина, ципрофлоксацина, минолексина, двукратные ингаляции дорназой альфа.

На фоне проводимой терапии улучшилось самочувствие, стойко нормализовалась температура тела на 5-е сутки терапии, уменьшилась интенсивность респираторных проявлений.

Обсуждение

По состоянию на 31.05.20 в нашей стране зарегистрированы 405 803 пациента с SARS-CoV-2. К этому времени выявлены 6 больных МВ, которые заболели COVID-19; их истории болезни рассмотрены в данной статье. На 01.08.20 зарегистрированы 15 случаев заболевания у пациентов с МВ (6 детей и 9 взрослых).

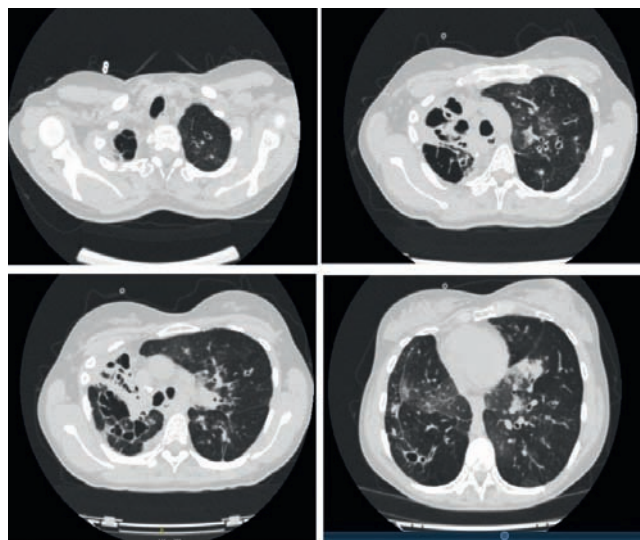


Рис. 1. Компьютерная томография органов грудной клетки пациентки (клиническое наблюдение № 5) от 29.04.20

Figure 1. Computer chest tomography of the patients (case 5) dated 29.04.20

По данным регистра Минздрава России, по состоянию на декабрь 2019 г. в России был зарегистрирован 3 931 пациент (2 823 ребенка и 1 108 взрослых) с МВ, при этом заболеваемость COVID-19 среди них составила 1,5 на 1 000 пациентов (0,15 %) (1,4 : 1 000 для детей и 1,8 : 1 000 для взрослых), что выше аналогичного показателя (0,07 %), полученного на 13.04.20 по данным европейского исследования [12].

В нашей стране COVID-19 у больных с МВ чаще отмечался среди детей ($n = 4$), чем среди взрослых ($n = 2$), что, вероятно, связано с преобладанием детей среди российских пациентов [3], в то время как в европейских странах взрослые составляют 50 % и более [8]. К 01.08.20 ситуация изменилась, при этом число взрослых с МВ и COVID-19 преобладало, как и в других странах.

По данным ВОЗ, COVID-19 в детском возрасте в общей популяции встречается редко и протекает легче [13], данная тенденция наблюдается также у взрослых пациентов с МВ. Легкое течение отмечено у 5 из 6 пациентов, истории болезни которых обсуждаются в данной работе, в т. ч. у всех детей. Пневмония зарегистрирована только у 3 пациентов. У 1 из 4 детей заболевание протекало с абдоминальным синдромом, что характерно в детском возрасте [13]. Госпитализация потребовалась 2 пациентам (1 взрослому и 1 ребенку). АБТ проводилась 4 пациентам, 2 — внутривенно. Одной взрослой пациентке проводилась НИВЛ. Необходимо отметить, что пациентка страдала гипоксемической дыхательной недостаточностью и получала длительную кислородотерапию до инфицирования SARS-CoV-2. В целом полученные результаты совпадают с таковыми в других странах [9, 10].

Согласно последним данным программы наблюдения Европейского общества по МВ ECFS-COVID-19, по состоянию на 27.05.20 случаи COVID-19 зарегистрированы в 13 странах из 35, согласившихся участвовать в сборе данных. Сообщается о 79 пациентах с описанием 72 случаев (34 мужчины и 38 женщин, 16 детей), включая российских больных. Заболевание протекало бессимптомно у 17 пациентов, легко — у 27, тяжело — у 7, критически — у 3. Общее число госпитализированных составило 41 человек, 6 из них нуждались в интенсивной терапии, 2 находились на искусственной вентиляции, 3 умерли [12].

На 29.07.20 в 18 из 38 европейских стран, подавших информацию в программу ECFS-COVID-19, зарегистрировано 128 случаев заболевания (69 мужчин, 59 женщин), в т. ч. у 33 детей (<https://www.ecfs.eu/covid-cf-project-europe>). Легкое течение заболевания наблюдалось у 80 пациентов, тяжелое — у 6, критическое — у 5. Число умерших ($n = 3$) не увеличилось. Асимптоматическое течение заболевания зарегистрировано у 22 больных. Госпитализированы 68 человек, 3 находились на искусственной вентиляции легких, экстракорпоральная мембранная оксигенация проведена 1 пациенту. Среди основных симптомов отмечены лихорадка, кашель, повышенная утомляемость, увеличение количества мокроты и головная боль.

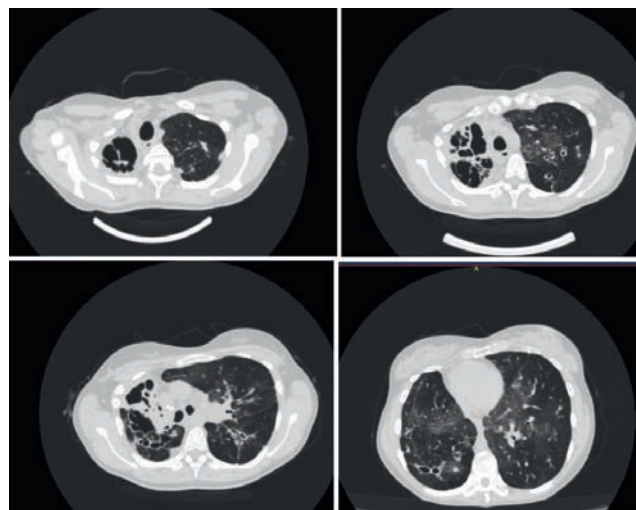


Рис. 2. Компьютерная томограмма в динамике (клиническое наблюдение № 5) от 11.05.20

Figure 2. Computer chest tomography of the patients in dynamics (5 cases) dated 11.05.20

Заключение

Таким образом, по данным как зарубежных, так и российских источников показано, что COVID-19 на фоне МВ чаще протекает в легкой форме. Заболеваемость COVID-19 не выше, чем в общей популяции, что связано с молодым возрастом пациентов, их ранней и строгой изоляцией, навыками по профилактике инфекции и, возможно, проведением базисной терапии. Среди препаратов для терапии COVID-19 тяжелого течения у больных МВ указываются дорназа альфа, азитромицин, применяемый с противовоспалительной целью на фоне синегнойной инфекции, частые курсы АБТ [9, 10]. Более точные выводы будут сделаны по мере дальнейшего накопления данных.

Литература

1. Guan W., Ni Z., Hu Yu et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N. Engl. J. Med.* 2020; 382 (18): 1708–1720. DOI: 10.1056/NEJMoa2002032.
2. Капранов Н.И., Каширская Н.Ю., ред. Муковисцидоз. М.: Медпрактика-М; 2014.
3. Всемирная организация здравоохранения. Заболевание, вызванное коронавирусом (COVID-19): Часто задаваемые вопросы. Доступно на: <https://www.who.int/ru/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/advice-for-public/q-a-coronaviruses> [Дата обращения: 02.06.20].
4. Амелина Е.Л., Каширская Н.Ю., Кондратьева Е.И. и др. (ред.) Регистр больных муковисцидозом в Российской Федерации. 2018 год. М.: Медпрактика-М; 2020.
5. Пухальский А.Л., Шмарина Г.В., Пухальская Д.Д. Особенности воспалительного процесса у больных муковисцидозом. *Пульмонология*. 2006; (Прил.): 81–83.
6. Глыбочко П.В., Фомин В.В., Авдеев С.Н. и др. Клиническая характеристика 1007 больных тяжелой SARS-CoV-2 пневмонией, нуждавшихся в респираторной поддержке. *Вестник Российской академии наук. Медицина*. 2020; 1(1): 1–10.

- торной поддержке. *Клиническая фармакология и терапия*. 2020; 29 (2): 21–29. DOI: 10.32756/0869-5490-2020-2-21-29.
7. Barnes B.J., Adrover J.M., Baxter-Stoltzfus A. et al. Targeting potential drivers of COVID-19: Neutrophil extracellular traps. *J. Exp. Med.* 2020; 217 (6): e20200652. DOI: 10.1084/jem.20200652.
 8. ECFS. 2017 Patient Registry Annual Data Report. Available at: https://www.ecfs.eu/sites/default/files/general-content-images/working-groups/ecfs-patient-registry/ECFSRPR_Report2017_v1.3.pdf [Accessed: June 2, 2020].
 9. Cosgriff R., Ahern S., Bell S.C. et al. A multinational report to characterise SARS-CoV-2 infection in people with cystic fibrosis. *J. Cyst. Fibros.* 2020; 19 (3): 355–358. DOI: 10.1016/j.jcf.2020.04.012.
 10. Colombo C., Burgel P.R., Gartner S. et al. Impact of COVID-19 on people with cystic fibrosis. *Lancet Respir. Med.* 2020; 8 (5): e35–36. DOI: 10.1016/S2213-2600(20)30177-6.
 11. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Временные методические рекомендации: Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 6 (28.04.2020). Доступно на: <https://static1.rosminzdrav.ru/> [Дата обращения: 02.06.20].
 12. ECFS. COVID-CF project in Europe. Available at: <https://www.ecfs.eu/covid-cf-project-europe> [Accessed: June 2, 2020].
 13. Dong Y., Mo X., Hu Y. et al. Epidemiological characteristics of 2143 pediatric patients with 2019 coronavirus disease in China. *Pediatrics*. 2020; 145 (6): e20200702. DOI: 10.1542/peds.2020-0702.
 14. *advice-for-public/q-a-coronaviruses* [Accessed: June 2, 2020] (in Russian).
 15. Amelina E.L., N.Ju. Kashirskaya N.Yu., Kondrat'eva E.I. et al. (eds.) [Register of cystic fibrosis patients in the Russian Federation. 2018 year]. Moscow: Medpraktika-M; 2020 (in Russian).
 16. Pukhal'skiy A.L., Shmarina G.V., Pukhal'skaya D.D. [Features of the inflammatory process in patients with cystic fibrosis]. *Pul'monologiya*. 2006; (Suppl.): 81–83 (in Russian).
 17. Glybochko P.V., Fomin V.V., Avdeev S.N. et al. [Clinical characteristics of 1007 intensive care unit patients with SARS-CoV-2 pneumonia]. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya*. 2020; 29 (2): 21–29. DOI: 10.32756/0869-5490-2020-2-21-29 (in Russian).
 18. Barnes B.J., Adrover J.M., Baxter-Stoltzfus A. et al. Targeting potential drivers of COVID-19: Neutrophil extracellular traps. *J. Exp. Med.* 2020; 217 (6): e20200652. DOI: 10.1084/jem.20200652.
 19. ECFS. 2017 Patient Registry Annual Data Report. Available at: https://www.ecfs.eu/sites/default/files/general-content-images/working-groups/ecfs-patient-registry/ECFSRPR_Report2017_v1.3.pdf [Accessed: June 2, 2020].
 20. Cosgriff R., Ahern S., Bell S.C. et al. A multinational report to characterise SARS-CoV-2 infection in people with cystic fibrosis. *J. Cyst. Fibros.* 2020; 19 (3): 355–358. DOI: 10.1016/j.jcf.2020.04.012.
 21. Colombo C., Burgel P.R., Gartner S. et al. Impact of COVID-19 on people with cystic fibrosis. *Lancet Respir. Med.* 2020; 8 (5): e35–36. DOI: 10.1016/S2213-2600(20)30177-6.
 22. Ministry of Health of the Russian Federation. [The Temporary Guidelines: Prevention, diagnosis and treatment of new coronavirus infection (COVID-19). Version 6 (April 28, 2020)]. Available at: https://static1.rosminzdrav.ru/system/attachments/attach/000/050/122/original/28042020_%D0%9CR_COVID-19_v6.pdf/ [Accessed: June 2, 2020] (in Russian).
 23. ECFS. COVID-CF project in Europe. Available at: <https://www.ecfs.eu/covid-cf-project-europe> [Accessed: June 2, 2020].
 24. Dong Y., Mo X., Hu Y. et al. Epidemiological characteristics of 2143 pediatric patients with 2019 coronavirus disease in China. *Pediatrics*. 2020; 145 (6): e20200702. DOI: 10.1542/peds.2020-0702.

Поступила 02.06.20

References

1. Guan W., Ni Z., Hu Yu et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N. Engl. J. Med.* 2020; 382 (18): 1708–1720. DOI: 10.1056/NEJMoa2002032.
2. Kapranov N.I., Kashirskaya N.Yu., eds. [Cystic Fibrosis]. Moscow: Medpraktika-M; 2014 (in Russian).
3. World Health Organization. [Coronavirus disease (COVID-19): frequently asked questions]. Available at: <https://www.who.int/ru/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/>
4. *advice-for-public/q-a-coronaviruses* [Accessed: June 2, 2020] (in Russian).
5. Amelina E.L., N.Ju. Kashirskaya N.Yu., Kondrat'eva E.I. et al. (eds.) [Register of cystic fibrosis patients in the Russian Federation. 2018 year]. Moscow: Medpraktika-M; 2020 (in Russian).
6. Pukhal'skiy A.L., Shmarina G.V., Pukhal'skaya D.D. [Features of the inflammatory process in patients with cystic fibrosis]. *Pul'monologiya*. 2006; (Suppl.): 81–83 (in Russian).
7. Glybochko P.V., Fomin V.V., Avdeev S.N. et al. [Clinical characteristics of 1007 intensive care unit patients with SARS-CoV-2 pneumonia]. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya*. 2020; 29 (2): 21–29. DOI: 10.32756/0869-5490-2020-2-21-29 (in Russian).
8. Barnes B.J., Adrover J.M., Baxter-Stoltzfus A. et al. Targeting potential drivers of COVID-19: Neutrophil extracellular traps. *J. Exp. Med.* 2020; 217 (6): e20200652. DOI: 10.1084/jem.20200652.
9. ECFS. 2017 Patient Registry Annual Data Report. Available at: https://www.ecfs.eu/sites/default/files/general-content-images/working-groups/ecfs-patient-registry/ECFSRPR_Report2017_v1.3.pdf [Accessed: June 2, 2020].
10. Cosgriff R., Ahern S., Bell S.C. et al. A multinational report to characterise SARS-CoV-2 infection in people with cystic fibrosis. *J. Cyst. Fibros.* 2020; 19 (3): 355–358. DOI: 10.1016/j.jcf.2020.04.012.
11. Colombo C., Burgel P.R., Gartner S. et al. Impact of COVID-19 on people with cystic fibrosis. *Lancet Respir. Med.* 2020; 8 (5): e35–36. DOI: 10.1016/S2213-2600(20)30177-6.
12. Ministry of Health of the Russian Federation. [The Temporary Guidelines: Prevention, diagnosis and treatment of new coronavirus infection (COVID-19). Version 6 (April 28, 2020)]. Available at: https://static1.rosminzdrav.ru/system/attachments/attach/000/050/122/original/28042020_%D0%9CR_COVID-19_v6.pdf/ [Accessed: June 2, 2020] (in Russian).
13. ECFS. COVID-CF project in Europe. Available at: <https://www.ecfs.eu/covid-cf-project-europe> [Accessed: June 2, 2020].
14. Dong Y., Mo X., Hu Y. et al. Epidemiological characteristics of 2143 pediatric patients with 2019 coronavirus disease in China. *Pediatrics*. 2020; 145 (6): e20200702. DOI: 10.1542/peds.2020-0702.

Received: June 02, 2020

Информация об авторах / Author Information

Кондратьева Елена Ивановна — д. м. н., профессор, руководитель научно-клинического отдела муковисцидоза Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Медико-генетический научный центр им. академика Н.П.Бочкова»; тел.: (495) 111-03-03; e-mail: elenafpk@mail.ru (ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6395-0407>)

Elena I. Kondrat'eva — Doctor of Medicine, Professor, Head of Research and Clinical Division of Cystic Fibrosis, Academician N.P.Bochkov Federal Medical Genetic Academic Center; tel.: (495) 587-33-66; e-mail: elenafpk@mail.ru (ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6395-0407>)

Красовский Станислав Александрович — к. м. н., старший научный сотрудник научно-клинического отдела муковисцидоза Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Медико-генетический научный центр им. академика Н.П.Бочкова»; старший научный сотрудник лаборатории муковисцидоза Федерального госу-

дарственного бюджетного учреждения «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства; тел.: (926) 273-76-34; e-mail: sa_krasovsky@mail.ru (SPIN-код: 3385-6489; Author ID: 688178; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9642-0947>)

Stanislav A. Krasovskiy — Candidate of Medicine, Senior Researcher of Cystic Fibrosis Department, Research and Clinical Division of Cystic Fibrosis, Academician N.P.Bochkov Federal Medical Genetic Academic Center, Senior Researcher of Cystic Fibrosis Laboratory, Federal Pulmonology Research Institute, Federal Medical and Biological Agency of Russia; tel.: (926) 273-76-34; e-mail: sa_krasovsky@mail.ru (SPIN: 3385-6489; Author ID: 688178; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9642-0947>)

Каширская Наталия Юрьевна — д. м. н., профессор, главный научный сотрудник лаборатории генетической эпидемиологии Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Медико-

генетический научный центр им. академика Н.П.Бочкова»; тел.: (495) 111-03-03; e-mail: kashirskayanj@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0503-6371>)

Nataliya Yu. Kashirskaya — Doctor of Medicine, Professor, Principal Researcher, Laboratory of Genetic Epidemiology, Academician N.P.Bochkov Federal Medical Genetic Academic Center; tel.: (495) 111-03-03; e-mail: kashirskayanj@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0503-6371>)

Амелина Елена Львовна — к. м. н., заведующая лабораторией муковисцидоза Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства; тел.: (926) 205-03-91; e-mail: eamelina@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5356-9415>)

Elena L. Amelina — Candidate of Medicine, Head of the Cystic Fibrosis Laboratory, Federal Pulmonology Research Institute, Federal Medical and Biological Agency of Russia; tel.: (926) 205-03-91; e-mail: eamelina@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5356-9415>)

Жекайте Елена Кястутисовна — научный сотрудник отдела муковисцидоза Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Медико-генетический научный центр им. академика Н.П.Бочкова»; тел.: (925) 367-32-55; e-mail: Elena_zhekayte@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5013-3360>)

Elena K. Zhekayte — Researcher, Research and Clinical Division of Cystic Fibrosis, Academician N.P.Bochkov Federal Medical Genetic Academic Center; tel.: (499) 612-86-07; e-mail: elena_zhekayte@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5013-3360>)

Шерман Виктория Давидовна — к. м. н., ведущий научный сотрудник научно-клинического отдела муковисцидоза Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Медико-генетический научный центр им. академика Н.П.Бочкова»; тел.: (916) 188-24-76; e-mail: tovika@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2206-1528>)

Viktoriya D. Sherman — Candidate of Medicine, Leading Researcher, Research and Clinical Division of Cystic Fibrosis, Academician N.P.Bochkov Federal Medical Genetic Academic Center; tel.: (499) 612-86-07; e-mail: tovika@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2206-1528>)

Симонова Ольга Игоревна — д. м. н., врач-педиатр, заведующая пульмонологическим отделением Федерального государственного автономного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Министерства здравоохранения Российской Федерации; руководитель кабинета муковисцидоза Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Морозовская детская городская клиническая больница Департамента здравоохранения города Москвы»; профессор Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); тел.: (910) 468-87-89; oisimonova@mail.ru (ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-2367-9920>)

Ol'ga I. Simonova — Doctor of Medicine, pediatrician, Head of the Pulmonary Department, Federal Academic Centre of Children's Health, Healthcare Ministry of Russia, Head of Cabinet of Cystic Fibrosis, Morozov State Pediatric Teaching Hospital, Moscow Healthcare Department, Professor, I.M.Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Healthcare Ministry of Russia; tel.: (910) 468-87-89; e-mail: oisimonova@mail.ru (ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-2367-9920>)

Горина Юлия Викторовна — к. м. н., старший научный сотрудник лаборатории редких и наследственных болезней у детей Федерального

государственного автономного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (499) 134-24-21; e-mail: ygorinova@yandex.ru (ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-3881-3483>)

Yuliya V. Gorinova — Candidate of Medicine, Senior Researcher, Laboratory of Rare and Hereditary Diseases in Children, Federal Academic Centre of Children's Health, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (499) 134-24-21; e-mail: ygorinova@yandex.ru (ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-3881-3483>)

Бойцова Евгения Викторовна — д. м. н., профессор кафедры пропедевтики детских болезней Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (911) 739-00-22; e-mail: evboitsova@mail.ru

Evgeniya V. Boitsova — Doctor of Medicine, Professor, Department of Propedeutics of Childhood Diseases, Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (911) 739-00-22; e-mail: evboitsova@mail.ru

Мухина Мария Алексеевна — врач-педиатр медико-генетического отделения кабинета муковисцидоза Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Морозовская детская городская клиническая больница Департамента здравоохранения города Москвы»; тел.: (916) 580-69-86; e-mail: mariemuch@yandex.ru

Marya A. Mukhina — Pediatrician, Medical and Genetic Department, Cystic Fibrosis Cabinet, Morozov State Pediatric Teaching Hospital, Moscow Healthcare Department; tel.: (916) 580-69-86; e-mail: mariemuch@yandex.ru

Бутюгина Ирина Николаевна — научный сотрудник лаборатории муковисцидоза Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства; тел.: (926) 366-95-36; e-mail: maxibut2@mail.ru

Irina N. Butyugina — Researcher, Cystic Fibrosis Laboratory, Federal Pulmonology Research Institute, Federal Medical and Biological Agency of Russia; tel.: (926) 366-95-36; e-mail: maxibut2@mail.ru

Макарова Марина Алексеевна — к. м. н., доцент кафедры госпитальной терапии педиатрического факультета Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (499) 780-08-50; e-mail: mma123@list.ru

Marina A. Makarova — Candidate of Medicine, Associate Professor of Department of Hospital Therapy, Pediatric Faculty, N.I.Pirogov Federal Russian National Research Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (499) 780-08-50; e-mail: mma123@list.ru

Малахов Александр Борисович — д. м. н., профессор, главный внештатный детский специалист-пульмонолог, профессор кафедры детских болезней Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); тел.: (985) 970-73-11; e-mail: alexis4591m@mail.ru

Aleksandr B. Malakhov — Doctor of Medicine, Professor, Chief Pediatric Pulmonologist, Professor of the Department of Childhood Diseases, I.M.Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Healthcare Ministry of Russia; tel.: (985) 970-73-11; e-mail: alexis4591m@mail.ru

COVID-19 у лиц, адаптированных к аэробной нагрузке

А.Ю.Третьяков¹, С.П.Захарченко¹, Л.В.Ромасенко², А.В.Дятлова³, А.В.Жабская^{1,4}, О.В.Ермилов^{1,5},, М.А.Третьяков¹, Д.Д.Ченцова⁶

¹ Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Белгородский государственный национальный исследовательский университет» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации: 308015, Россия, Белгород, ул. Победы, 85

² Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии им. В.П.Сербского» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 119034, Россия, Москва, Кропоткинский пер., д. 23

³ Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Городская поликлиника № 212 Департамента здравоохранения города Москвы»: 119620, Россия, Москва, Солнцевский просп., 11а, стр. 1

⁴ Областное государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Городская больница № 2 г. Белгорода»: 308036, Россия, Белгород, ул. Губкина, 46

⁵ Областное государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Белгородская областная клиническая больница Святителя Иоасафа»: 308007, Россия, Белгород, ул. Некрасова, 8 / 9

⁶ Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет дружбы народов»: 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6

Резюме

Целью исследования явился анализ особенностей течения COVID-19 у лиц, регулярно практикующих аэробный тренинг. **Материалы и методы.** В исследовании принимали участие лица старше 30 лет с бессимптомной формой и больные COVID-19 ($n = 293$: 180 мужчин, 113 женщин), жители ($n = 214$) Московского региона (начало формирования выборки — 2-я декада апреля 2020) и жители ($n = 79$) Белгородской области (начало формирования выборки — 2-я декада мая 2020), адаптированные (1-я группа; $n = 27$) и неадаптированные (контрольная группа; $n = 266$) к аэробным нагрузкам. У всех пациентов проводились компьютерная томография органов грудной клетки, тест на РНК SARS-CoV-2 в мазках из носо-, ротоглотки, общий анализ крови, определение антител к SARS-CoV-2. Критерием адаптации к аэробным нагрузкам считалось соответствие правилам *American Heart Association* (2008). **Результаты.** У адаптированных к аэробным нагрузкам лиц, в отличие от контрольной группы, отмечены преобладание бессимптомной ($p = 0,045$) и отсутствие тяжелой формы COVID-19, ограниченная острая респираторная вирусная инфекция, клинический вариант болезни ($p < 0,001$), низкая частота случаев пневмонии с отсутствием (1) или наличием (2) острой дыхательной недостаточности ($p_1 = 0,028$; $p_2 = 0,034$) наряду с меньшей распространенностью заболеваний, потенцирующих данную инфекцию ($p = 0,03$). **Заключение.** Пациентов, адаптированных к аэробным нагрузкам, отличает менее тяжелое течение COVID-19.

Ключевые слова: COVID-19, адаптация, аэробные нагрузки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Третьяков А.Ю., Захарченко С.П., Ромасенко Л.В., Дятлова А.В., Жабская А.В., Ермилов О.В., Третьяков М.А., Ченцова Д.Д. COVID-19 у лиц, адаптированных к аэробной нагрузке. *Пульмонология*. 2020; 30 (5): 553–560. DOI: 10.18093/0869-0189-2020-30-5-553-560

COVID-19 in individuals adapted to aerobic exercise

Andrey Yu. Tret'yakov¹, Svetlana P. Zakharchenko¹, Lyubov' V. Romasenko², Alena V. Dyatlova³, Aleksandra V. Zhabskaya^{1,4}, Oleg V. Ermilov^{1,5},, Mikhail A. Tret'yakov¹, Dar'ya D. Chentsova⁶

¹ Federal Belgorod National Research University, Ministry of Education and Science of Russia: ul. Pobedy 85, Belgorod, 308015, Russia

² V.P.Serb'skiy National Medical Research Center of Psychiatry and Narcology, Healthcare Ministry of Russia: Kropotkiy per. 23, Moscow, 119034, Russia

³ State Institution "City Clinic No.212", Moscow Healthcare Department: Solntsevsky Prospekt 11a, Moscow, 119620, Russia

⁴ Belgorod City Municipal Hospital No.2: ul. Gubkina 46, Belgorod, 308036, Russia

⁵ Saint Ioasaf Belgorod Region Clinical Hospital: ul. Nekrasova 8/9, Belgorod, 308007, Russia

⁶ The Peoples' Friendship University of Russia: ul. Miklukho-Maklaya 6, Moscow, 117198, Russia

Abstract

Analysis of COVID-19 features in individuals who regularly practice aerobic training. **Methods.** Asymptomatic persons and patients with COVID-19 older than 30 years, 293 people (180 men and 113 women), 214 of them — inhabitants of the Moscow region (the beginning of the sampling — 2nd decade of April 2020) and 79 — inhabitants of the Belgorod region (the beginning of the sampling — 2nd decade of May 2020), adapted (27 people — 1st group) and unadapted (266 — control group) to aerobic training (AT). Computer tomography of the chest, RNA test for SARS-CoV-2 in smears from the nasopharynx-opharynx, the clinical blood sample and level of antibodies to SARS-CoV-2 were studied. The criterion for adaptation to aerobic loads was considered compliance with the rules of the American Heart Association, 2008. **Results.** Adapted to AT individuals, in contrast to the control group, characterized with the prevalence of asymptomatic ($p = 0.045$) and absence of severe forms of COVID-19, limited catarrhal symptoms of the disease ($p < 0.001$), rare pneumonia with absence (1) or presence (2) of acute respiratory failure ($p_1 = 0,028$; $p_2 = 0,034$), along with lower prevalence of diseases, potentiating this infection ($p = 0.03$). **Conclusion.** Patients adapted to AT have less severe course of COVID-19.

Key words: COVID-19, adaptation, aerobic exercise.

Conflict of interests. The authors declare the absence of conflict of interests.

For citation: Tret'yakov A.Yu., Zakharchenko S.P., Romasenko L.V., Dyatlova A.V., Zhabskaya A.V., Ermilov O.V., Tret'yakov M.A., Chentsova D.D. COVID-19 in individuals adapted to aerobic exercise. *Pul'monologiya*. 2020; 30 (5): 553–560 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2020-30-5-553-560

К существенным итогам адаптации относится повышение уровня надежности биологических систем и организма в целом с увеличением устойчивости их работы в ответе на возмущающие средовые воздействия [1]. В связи с этим поиск закономерностей формирования клинической неоднородности COVID-19 был сосредоточен на характеристике исходной тренированности дыхательной системы человека, точнее — адаптации к аэробной нагрузке (АН). При этом тема «COVID-19 — адаптация к АН» шире проблемы «COVID-19 — спорт», даже когда речь идет только о т. н. циклических его видах (легкая атлетика, гребля, плавание, велоспорт). Такое ограничение, особенно если это спорт высоких достижений, обусловлено не только фактором возраста (спортсмены — сравнительно молодые люди), но и влиянием главных производных спортивного процесса, нарушающих гармоничное развитие человека, — иммуномодулирующей ролью соревновательного стресса, облегчающей инфицирование скученностью во время тренировок и соревнований, сегодняшней высокой степенью коммерциализации данного вида деятельности. Немногочисленные исследования о специфике COVID-19 у физически тренированных испытуемых, посвященные именно спортсменам, не могут дать ответ на вопрос о естественных санационных механизмах, определяющих в одних ситуациях бессимптомное течение, а в других — тяжелую пневмонию при коронавирусной инфекции [2, 3].

Целью данной работы, начатой в период наибольшей неопределенности и загадочности для отечественной медицины этой новой болезни, явилась оценка особенностей COVID-19 среди лиц, предварительно адаптированных к АН. При этом исходное знание о меньшей заболеваемости и относительной благоприятности патологии у молодых явилось условием формирования выборки только из пациентов старше 30 лет.

Материалы и методы

В исследование включены лица с бессимптомной формой и больные COVID-19 старше 30 лет ($n = 293$: 180 мужчин, 113 женщин), медиана и межквартильные значения возраста — 54,5 (44–65) года, жители Москвы и Московской области ($n = 214$; начало формирования выборки — 2-я декада апреля 2020 г.) и Белгородского региона ($n = 79$; начало формирования выборки — 2-я декада мая 2020 г.). Эндемичные районы за рубежом посещали 56 (21,1 %) обследуемых (из них 49 — жители столицы и Подмоскovie). Диагностика COVID-19 проводилась в соответствии с правилами Временных методических рекоменда-

ций профилактики, диагностики и лечения новой коронавирусной инфекции Министерства здравоохранения Российской Федерации (версии № 4 от 27.03.20 и № 5 от 08.04.20) с выделением 3 степеней тяжести течения заболевания — легкое ($n = 146$), среднетяжелое ($n = 63$) и тяжелое ($n = 53$) и 6 клинических вариантов болезни, из которых в исследовании отмечены лишь первые 4: острая респираторная вирусная инфекция (ОРВИ), пневмония без дыхательной недостаточности (ДН), пневмония с острой ДН, острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС); случаев сепсиса и септического шока в работе не установлено. В связи с неодинаковой возможностью выполнения полного диагностического комплекса, особенно на амбулаторном этапе, в качестве оценочных характеристик использованы данные компьютерной томографии (КТ) органов грудной клетки, тест на РНК SARS-CoV-2 в мазках из носоглотки / ротоглотки, общий анализ крови с анализом лейкограммы и изучение уровня антител к иммуноглобулинам (Ig) G и -M.

К бессимптомной форме относились случаи ($n = 31$), ограниченные лишь положительным результатом на РНК SARS-CoV-2 в мазках из носоглотки / ротоглотки при выполнении теста методом полимеразной цепной реакции и / или повышением титров IgG (> 10 ед. / мл) и -M (> 2 ед. / мл) к SARS-CoV-2 по данным иммуноферментного анализа. Все последующие анамнестические данные, исключая случаи бессимптомного течения, были получены, по известным причинам, только от реконвалесцентов по COVID-19.

Для характеристики понятия адаптированности к АН человека использованы модифицированные критерии Американской ассоциации сердца (*American Heart Association* — АНА, 2008), когда в течение предшествующих 12 мес. пациент практиковал аэробные физические нагрузки высокой интенсивности ≥ 150 мин в неделю или сочетал интенсивные нагрузки (≥ 75 мин в неделю) с нагрузками умеренной интенсивности (≥ 150 мин в неделю). Градации интенсивности соответствовали шкале АНА по значениям частоты сердечных сокращений (ЧСС) во время тренировки: умеренно интенсивные нагрузки, если ЧСС составляла 50–70 % от максимальной (повышение ЧСС_{макс.} ≥ 220), интенсивные нагрузки при ЧСС > 70 % — ≤ 85 %_{макс.}. Однако такая методическая точность оценки показателей длительности тренировки и ЧСС в клинических условиях скорее цель, чем реальная возможность, достигнутая лишь у той части пациентов, которые знали принципы и владели правилами самоконтроля. Остальные причислялись к категории лиц с адаптацией к АН, если на протяжении последних 12 мес. регулярно (≥ 5 раз в неделю)

целенаправленно включали в свой дневной распорядок беговую нагрузку на открытом воздухе или на беговой дорожке (≥ 30 мин), занятие на велотренажере (≥ 40 мин), степпере (суммарная продолжительность 1 тренировки — 30 мин) или скандинавскую ходьбу в высоком темпе (60–90 мин). Названные формы аэробных занятий в рекомендациях АНА (2008) соответствуют квалификации «интенсивные нагрузки».

Сформирована 1-я группа обследуемых ($n = 27$: 17 мужчин, 10 женщин; медиана и межквартильные значения возраста — 54 [42; 67] года), отвечающих указанным критериям. Остальные лица ($n = 266$: 163 мужчины и 103 женщины; возраст — 55 [43; 66] лет) из основной выборки, не адаптированные к АН, служили контролем (2-я группа). В связи с отсутствием в 1-й группе лиц с очевидными признаками депрессии иммунитета (прием системных глюкокортикостероидов, цитостатических препаратов, истощения и т. д.) или представителей замкнутых коллективов (интернаты, дома престарелых) данные условия служили критериями исключения и в контроле.

Регулярность выполнения в достаточном объеме физических упражнений отражает одно из волевых качеств индивида — целеустремленность, дополняя другие волевые свойства: смелость, самостоятельность, самообладание и т. д. С целью дополнительной характеристики личностных свойств пациентов для конкретизации показателя целеустремленности использована шкала «настойчивость» опросника «Исследование волевой саморегуляции» А.В.Зверькова — Е.В.Эйдмана [4]. Следует отметить, что объективность результатов в подобном анализе во многом зависит от доверительности общения между пациентом и врачом, и формализм тестирования через заполнение испытуемым опросника иногда дискредитирует методику. Особенно это касается больных COVID-19, переживших в т. ч. психологическую травму. В связи с этим для сохранения принципов врачебного патернализма 16 вопросов данной шкалы (с заменой в них местоимений «Я», «Мои», «Мне» на «Вы», «Ваши», «Вам») были распределены по ходу обычной беседы с пациентом, а итоговый результат (в баллах) выводился оператором после прослушивания диктофонной записи данного диалога.

Полученные результаты обработаны с помощью вариационно-статистических методов с использованием статистических программ *Statistica 6.0* (StatSoft Inc., США) и Биостатистика для *Windows 4.03*.

Результаты и обсуждение

В представленной выборке жителей Москвы, Московской и Белгородской областей с COVID-19 доля лиц, исходяно регулярно использующих аэробный тренинг, составила 27 (9,2 %) человек, включая 3 участников старше 80 лет (2 мужчин — 81 года и 83 лет и 1 женщина 80 лет), практикующих тренировки в форме скандинавской ходьбы от 5 до 7 км в день. В структуре тяжести заболевания обращало на себя внимание отсутствие среди лиц, адаптиро-

Таблица 1
Структура тяжести и клинические варианты COVID-19 у лиц, адаптированных (1-я группа) и неадаптированных (2-я группа) к аэробной нагрузке; n (%)
Table 1
Severity structure and clinical variants of COVID-19 in individuals adapted (group 1) and unadapted (group 2) to aerobic training; n (%)

Характеристика	1-я группа $n = 27$	2-я группа $n = 266$	p
Легкое течение	19 (70,4)	161 (60,5)	Нет данных
Среднетяжелое течение	1 (3,7)	28 (10,5)	То же
Тяжелое течение	—	53 (19,9)	0,042
Бессимптомная форма	7 (25,9)	24 (9,0)	0,045
ОРВИ	14 (51,9)	8 (3,0)	$< 0,001$
Пневмония без ОДН	5 (18,5)	153 (57,5)	0,028
Пневмония с ОДН	1 (3,7)	77 (28,9)	0,034
ОРДС	—	4 (1,5)	Нет данных

Примечание: ОРВИ — острая респираторная вирусная инфекция; ОДН — острая дыхательная недостаточность; ОРДС — острый респираторный дистресс-синдром; достоверность p по критерию χ^2 .

Note: p — confidence for χ^2 .

ванных к АН, случаев с тяжелой формой патологии, преобладание случаев бессимптомного течения болезни ($p < 0,05$); средняя степень тяжести заболевания отмечена всего у 1 участника исследования (табл. 1). Данная закономерность выявлена на этапе промежуточного анализа по мере формирования групп, в период наибольших сомнений в правильности выбора направления поиска, когда, помимо крайней ограниченности знаний об этой инфекции и отсутствия опыта ведения таких больных, уже существовало указание в литературных источниках на тяжелое течение COVID-19 у человека, наиболее адаптированного к АН. Речь шла о 38-летнем итальянце, легкоатлете-марафонце, > 2 нед. находившемся на аппаратном дыхании и ставшем, как его обозначила *Daily Mail* от 27.02.20, суперраспространителем коронавируса в Ломбардии [5].

Доля легких форм заболевания в 1-й группе, при исключении случаев бессимптомного течения, составила 95 %, тогда как во 2-й — 66,5 %; распределение у последних числа среднетяжелых и тяжелых больных составляло 11,6 и 21,9 % соответственно. Такое соотношение рангов тяжести существенно отличается от принятой на сегодня пропорции для COVID-19 (81, 14 и 5 %), что, вероятно, обусловлено не только малым объемом представленной здесь выборки, но и ограничениями при ее формировании по фактору возраста (с исключением лиц моложе 30 лет) и критерию отсутствия у человека явных причин депрессии иммунитета.

У лиц, адаптированных к АН, по характеристике клинических вариантов болезни существенно чаще

Таблица 2
Частота отдельных признаков* COVID-19 у больных, адаптированных (1-я группа) и неадаптированных (2-я группа) к аэробной нагрузке; n (%)
Table 2
Frequency of individual signs* COVID-19 in patients adapted (group 1) and unadapted (group 2) to aerobic training; n (%)

Характеристика	1-я группа n = 19	2-я группа n = 242	p
Лихорадка	16 (84,2)	241 (99,6)	Нет данных
Продолжительность лихорадки, сутки, Me (Q1–Q2)	3 (3–5)	5 (3–14)	0,001**
Кашель	3 (15,8)	227 (93,8)	0,003
Одышка	1 (5,2)	112 (46,3)	0,023
Насморк	18 (94,7)	181 (74,8)	Нет данных
Нарушение обоняния	17 (89,5)	231 (95,5)	То же
Головная боль	5 (26,3)	107 (44,2)	– " –
Нарушение вкуса	1 (5,2)	60 (24,8)	– " –
Диарея	–	18 (7,4)	– " –
Миалгия, артралгия	6 (31,6)	148 (61,2)	– " –
Все КТ-позитивные случаи	6 (31,6)	234 (96,7)	0,025
Степень тяжести КТ-позитивных случаев:			
• I	5 (26,3)	134 (55,4)	Нет данных
• II	1 (5,2)	39 (16,1)	То же
• II–III	–	8 (3,3)	– " –
• III	–	50 (20,7)	– " –
• III–IV	–	3 (1,2)	– " –
Лимфопения (уровень лимфоцитов < 20 %)	–	28 (11,6)	

Примечание: КТ – компьютерная томография; достоверность p по критерию χ^2 ; * – для параклинических признаков при неоднократности выполнения исследования использован результат с наибольшим отклонением; ** – достоверность p по критерию Т Манна–Уитни; Me (Q1–Q2) – медиана, квартиль 25 – 75 %.

Note: p – confidence for χ^2 ; *, for paraclinic signs, when the test was repeated, we used a result with the highest deviation; **, p confidence for Mann–Whitney test; Me (Q1–Q2) – median, quartile 25 – 75 %.

все ограничивалось ОРВИ ($p < 0,001$), а пневмония с острой ДН диагностирована всего у 1 больного (мужчина 57 лет), у которого заболевание квалифицировано как среднетяжелое. Наоборот, в контроле данный вариант пневмонии составлял уже 42,9 % ($p < 0,05$), лишь немного уступая по частоте случаям пневмонии без острой ДН (ОДН) (44,7 %). Кроме того, среди неадаптированных пациентов 3 мужчин и 1 женщина перенесли ОРДС.

Анализ отдельных признаков среди больных COVID-19 (20 человек 1-й и 242 – 2-й группы) демонстрирует меньшее число симптомов нарушений дыхательной системы у адаптированных к АН пациентов: здесь реже присутствовали кашель, одышка и рентгенологические изменения в легких (табл. 2). Так, при исключении всех бессимптомных случаев в этой группе было несколько человек ($n = 6$) с типичной компьютерно-томографической (КТ) картиной, из них 1 мужчина с односторонними участками «матового стекла» в S6 и 10 справа (I степень),

еще у 4 с аналогичной степенью пневмония была двухсторонней, у 1 больного двухсторонние поражения соответствовали II степени. В контроле КТ-изменения обнаруживались гораздо чаще ($n = 234$; $p < 0,05$), из них у 53 (22,4 %) выявлены нарушения III и III–IV степени тяжести ($p = 0,087$).

В связи с неодинаковым пониманием больными вопроса о длительности болезни (некоторые считали, что болезнь – это период, в течение которого сохраняются симптомы, другие – период пребывания в стационаре или указанный в листе нетрудоспособности), использован критерий продолжительности лихорадки, тем более что ее непохожая на другие ОРВИ, часто двухфазная динамика хорошо запомнилась большинством пациентов. Медиана этих значений у адаптированных пациентов на двое суток оказалась короче контрольной ($p < 0,01$), максимальная продолжительность лихорадки в 1-й группе составила 12 суток, тогда как во 2-й – 27 суток.

Практика регулярного аэробного тренинга не исключала присутствия в 1-й группе заболеваний, потенцирующих COVID-19, однако здесь имелось всего 7 случаев ожирения, артериальной гипертензии (АГ) и сахарного диабета (СД), тогда как в контроле эти нозологии зафиксированы почти у 70 % ($p < 0,05$, табл. 3). Межгрупповые отличия коморбидности формировали различные сочетания ожирения и СД ($p < 0,05$), но не АГ. Примечательно, что среди лиц, адаптированных к АН, был 1 пример комбинации ожирения, СД и АГ (мужчина 54 лет). Указанный пациент в течение 2 лет находится под нашим наблюдением, для коррекции гипергликемии использует комбинацию сахароснижающих средств и двухкомпонентную гипотензивную терапию, включающую ингибитор ангиотензинпревращающего фермента (АПФ); дополнительно на протяжении 14 мес. регулярно (по 45–90 мин в сутки) занимается на велотренажере, болезнь у него протекала в форме 5-дневной ОРВИ без расстройства обоняния.

Анализ средних балльных значений показателя «настойчивость» модифицированного теста «Исследования волевой саморегуляции» не позволил получить ожидаемой существенной разницы между пациентами, регулярно практикующими и не использующими аэробный тренинг в повседневной жизни. Так, в 1-й группе значения соответствовали 12 (7; 13) баллам, а во 2-й – 10 (6; 12) баллам, различаясь на 16,7 % и имея лишь тенденцию к достоверности ($p = 0,093$), но не достигая ее статистически значимого уровня. Возможной причиной этому могут служить как недостаточная специфичность вбранной в работе для этих целей методики, так и малая численность основной и контрольной групп.

Не останавливаясь детально на всех эффектах адаптации к АН, следует выделить лишь те механизмы, которые способны объяснить причины относительно благоприятного течения COVID-19 среди тренированных пациентов. С одной стороны, долговременная адаптация к АН (или тренировка выносливости человека) имеет одно важное свойство – формирование экономного режима функционирования

Таблица 3
Заболевания, потенцирующие COVID-19
в сравниваемых группах; n (%)
Table 3
Diseases that potentiate COVID-19
in the compared groups; n (%)

Заболевание	1-я группа n = 27	2-я группа n = 266	p
Ожирение + СД	–	53 (19,9)	0,043
Ожирение + АГ	–	16 (6,0)	Нет данных
АГ + СД	–	3 (1,1)	То же
Ожирение + СД + АГ	1 (3,7)	22 (8,3)	– " –
Ожирение	2 (7,4)	52 (19,5)	– " –
СД	–	1 (0,3)	– " –
АГ	4 (14,8)	38 (14,3)	– " –
Все случаи с ожирением	3 (11,1)	143 (53,8)	0,009
Все случаи с СД	1 (3,7)	79 (29,7)	0,031
Все указанные заболевания, дополняющие COVID-19	7 (25,9)	185 (69,5)	0,03

Примечание: СД – сахарный диабет; АГ – артериальная гипертензия; достоверность p по критерию χ^2 .

Note: p – confidence for χ^2 .

регуляторных звеньев дыхательной системы в условиях обычных нагрузок и повышение резервных возможностей респираторного аппарата вместе со способностью более результативной его мобилизации при предъявлении высоких требований. Кроме того, хорошо известны положительные перекрестные эффекты такой адаптации на антиоксидантную и иммунную системы [1]. Так, универсальным проявлением воспаления является дефицит энергии в инфламаторной зоне; вместе с часто развивающейся симпатикотонией и последующей активизацией фосфолипидов прогрессирует процесс цитопатии. Наоборот, при адаптации к АН с увеличением уровня в тканях основных антиоксидантных ферментов – супероксиддисмутазы и глутатионпероксидазы, а также процессов митохондриогенеза такой эффект значительно снижается [6, 7]. Благодаря аэробному тренингу также увеличивается плотность и аффинность адренорецепторов на дыхательной мускулатуре, гладкомышечных клетках бронхов, бронхиальных артерий, желез и эпителии. Это позволяет, во-первых, усилить скорость и амплитуду укорочения мышц вдоха и выдоха (их силу) в ответ на значительно меньшие («нетоксичные»), концентрации адреналина, синхронизировать их активность с остальной скелетной мускулатурой, задействованной в локомоции, во-вторых, эффективнее снизить сопротивление в бронхиальном дереве в результате большей бронходилатации, в-третьих, повысить качество санации слизистой бронхов посредством стимуляции цилиарной активности и пассажа менее вязкого секрета [1, 6].

Основные изменения при COVID-19 обнаруживаются в альвеолярно-капиллярной мембра-

не (АКМ), а входными воротами для вируса в клетку служит мембранный белок – АПФ II [8]. Известно, что АН вместе с ростом жизненной емкости легких изменяет структуру АКМ и повышает ее диффузионную способность. Так, в тесте общей диффузионной способности легких по окиси углерода (DL_{CO}) у тренированных испытуемых данный показатель оказывается существенно выше, чем у нетренированных лиц не только в покое, но особенно – при нагрузках; аналогичная разница отмечена для показателей объема крови в легочных капиллярах и диффузионной способности мембраны [9]. В описываемом исследовании у нетренированных пациентов отмечено большее число случаев наличия высокого индекса массы тела и СД. Ожирение и СД значительно нарушают структуру и функцию АКМ [10]. В экспериментальной модели доказано увеличение толщины, снижение эластичности и диффузионной способности как при нормоксии, так и при гипоксических эпизодах. Кроме того, при ожирении в условиях гипоксии значительно сокращается число альвеолярных эпителиальных клеток II типа и альвеолярных макрофагов, растет доля окисленных дефектных ДНК, способствуя падению общей резистентности АКМ [11].

АПФ II – гомолог АПФ, но по своим физиологическим эффектам противоположен ему, являясь компонентом контррегуляторной оси (АПФ II / AT(1–7) / MasR). Регулярные физические нагрузки снижают уровень АПФ и увеличивают АПФ II в тканях [12, 13], тем самым должны были бы облегчать проникновение коронавируса в клетку и увеличивать агрессивность COVID-19. Однако как показано в клинических и экспериментальных исследованиях эффектов ингибиторов АПФ и блокаторов рецепторов ангиотензина II, чей фармакологический механизм препятствия биохимическому каскаду АПФ приводит к повышению количества АПФ II, реальная картина иная: прием препаратов ассоциирован со снижением риска смерти больных COVID-19, а в эксперименте уменьшал летальность и предотвращал острое повреждение легких у мышей, инфицированных SARS-CoV [8, 14, 15].

Дополнительные аргументы по теме физической нагрузки и увеличения АПФ II приведены в исследовании D.M. Magalhães et al. (2020): на примере тренированных мужчин при АН высокой интенсивности в плазме крови и моче существенно увеличивается концентрация АПФ II, а при умеренных нагрузках достоверно повышается почечная элиминация фермента [16]. Нетрудно заметить, что все это – свободные, не связанные с мембраной (солюбилизованные) фракции белка. Следовательно, можно предположить усиление разобщения АПФ II с клеточными мембранами при АН и снижение возможности проникновения вируса внутрь клетки через данный рецептор у адаптированных лиц.

На состояние иммунной системы человека и животных оказывает влияние общая двигательная активность и АН [17]. Адаптация к АН захватывает клеточные и гуморальные звенья врожденного и при-

обретенного иммунитета: под влиянием регулярных нагрузок меняется соотношение натуральных киллерных клеток в пользу более молодых (называемых CD56-яркими NK) колоний, увеличивается соотношение нейтрофилы / лимфоциты, плотность Toll-и Nod-подобных рецепторов, изменяется уровень Th1, Th2, Th_{reg}, секреторного IgA в слизистой верхних дыхательных путей и т. д. [18, 19]. Все это преимущественно повышает устойчивость организма к респираторным инфекциям, неоплазиям, токсическим и даже радиационным воздействиям [1, 6, 20, 21]. Однако существуют и отрицательные перекрестные эффекты такой адаптации. Они возникают в результате избыточных нагрузок при явлении перетренированности (J-эффект, D.C.Nieman, 1994), когда риск инфекционных заболеваний дыхательной системы возрастает. Особенно это касается многочасовых АН [22–24]. Дополнительным условием здесь выступает физическая травма эпителия (бронхиального и альвеолярного) вследствие продолжительной гипервентиляции при неверно выстроенном тренировочном режиме [25]. По-видимому, все это имело место в тех литературных примерах, когда COVID-19 у тренированных к АН больных принимал тяжелые формы (кстати, из многочисленного отряда легкоатлетов-марафонцев отмечено всего 2 таких случая и еще 1 — среди профессиональных велосипедистов) [2, 3]. Не допустить развития неблагоприятных последствий адаптации к АН позволяет соблюдение правил, сформулированных отечественной физиологической школой: «такое предупреждение... состоит, во-первых, в рациональном ограничении физических нагрузок и правильном выборе этапа онтогенеза, когда их можно применять (или повышать) и, во-вторых, в использовании так называемой комбинированной адаптации, когда организм реализует приспособление одновременно к нескольким факторам», температурным (закаливание), гипоксическим и т. д.» [1].

Заключение

В проведенном исследовании у физически активных лиц в возрасте старше 30 лет, адаптированных к АН, в отличие от пациентов, не практикующих аэробный тренинг, течение COVID-19 характеризовалось преобладанием бессимптомной формы или ограниченным ОРВИ клиническим вариантом болезни, редкими случаями развития пневмонии (или КТ-позитивных случаев) наряду с меньшей распространенностью заболеваний, потенцирующих данную инфекцию, особенно ожирения и СД.

Литература

- Газенко О., Меерсон Ф., Пшенникова М. Физиология адаптационных процессов. М.: Наука; 1986.
- Halabchi F., Ahmadinejad Z., Selk-Ghaffari M. COVID-19 Epidemic: exercise or not to exercise; that is the question! *Asian. J. Sports. Med.* 2020; 11 (1): e102630. DOI: 10.5812/asjms.102630.
- Wackerhage H., Everett R., Krüger K. et al. Sport, exercise and COVID-19, the disease caused by the SARS-CoV-2 coronavirus. *Dtsch. Z. Sportmed.* 2020; 71 (5): e1–12. DOI: 10.5960/dzsm.2020.441.
- Пашукова Т.И., Допира А.И., Дьяконов Г.В. Психологические исследования: Практикум по общей психологии для студентов педагогических вузов. М.: Институт практической психологии; 1996.
- Paterlini M. On the front lines of coronavirus: the Italian response to covid-19. *Br. Med. J.* 2020; 368: m1065. DOI: 10.1136/bmj.m1065.
- Меерсон Ф.З., Пшенникова М.Г. Адаптация к стрессорным ситуациям и физическим нагрузкам. М.: Медицина; 1988.
- Toledo A.C., Magalhaes R.M., Hizume D.C. et al. Aerobic exercise attenuates pulmonary injury induced by exposure to cigarette smoke. *Eur. Respir. J.* 2012; 39 (2): 254–264. DOI: 10.1183/09031936.00003411.
- Yan T., Xiao R., Lin G. Angiotensin-converting enzyme 2 in severe acute respiratory syndrome coronavirus and SARS-CoV-2: A double-edged sword? *FASEB J.* 2020; 34 (5): 6017–6026. DOI: 10.1096/fj.202000782.
- Tedjasaputra V., Bouwsema M.M., Stickland M.K. Effect of aerobic fitness on capillary blood volume and diffusing membrane capacity responses to exercise. *J. Physiol.* 2016; 594 (15): 4359–4370. DOI: 10.1113/JP272037.
- Foster D.J., Ravikumar P., Bellotto D.J. et al. Fatty diabetic lung: altered alveolar structure and surfactant protein expression. *Am. J. Lung Cell. Mol. Physiol.* 2010; 298 (3): L392–403. DOI: 10.1152/ajplung.00041.2009.
- Yilmaz C., Ravikumar P., Gyawali D. et al. Alveolar-capillary adaptation to chronic hypoxia in the fatty lung. *Acta Physiol.* 2015; 213 (4): 933–946. DOI: 10.1111/apha.12419.
- Dizon L.A., Seo D.Y., Kim H.K. et al. Exercise perspective on common cardiac medications. *Integr. Med. Res.* 2013; 2 (2): 49–55. DOI: 10.1016/j.imr.2013.04.006.
- Agarwal D., Welsch M.A., Keller J.N., Francis J. Chronic exercise modulates RAS components and improves balance between pro-and anti-inflammatory cytokines in the brain of SHR. *Basic Res. Cardiol.* 2011; 106 (6): 1069–1085. DOI: 10.1007/s00395-011-0231-7.
- Zhang P., Zhu L., Cai J. Association of inpatient use of angiotensin converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor blockers with mortality among patients with hypertension hospitalized with COVID-19. *Circ. Res.* 2020; 126 (12): 1671–1681. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.120.317134.
- Kai H., Kai M. Interactions of coronaviruses with ACE2, angiotensin II, and RAS inhibitors — lessons from available evidence and insights into COVID-19. *Hypertens. Res.* 2020; 43 (7): 648–654. DOI: 10.1038/s41440-020-0455-8.
- Magalhães D.M., Nunes-Silva A., Rocha G.C. et al. Two protocols of aerobic exercise modulate the counter-regulatory axis of the renin-angiotensin system. *Heliyon.* 2020; 6 (1): e03208. DOI: 10.1016/j.heliyon.2020.e03208.
- Poos M.I., Costello R., Carlson-Newberry S.J. Military strategies for sustainment of nutrition and immune function in the field. Washington, DC: The National Academies Press, Institute of Medicine; 1999. DOI: 10.17226/6450.

18. Timmons B.W., Cieslak T. Human natural killer cell subsets and acute exercise: a brief review. *Exerc. Immunol. Rev.* 2008; 14: 8–23.
19. Nieman D.C., Wentz L.M. The compelling link between physical activity and the body's defense system. *J. Sport Health Sci.* 2019; 8 (3): 201–217. DOI: 10.1016/j.jshs.2018.09.009.
20. Campbell J.P. Infekt nach Marathon? Mythos widerlegt! *Dtsch. Med. Wochensh.* 2018; 143 (12): 853–853. DOI: 10.1055/a-0598-1219.
21. Gleeson M., Pyne D.B., Austin J.P. et al. Epstein-Barr virus reactivation and upper-respiratory illness in elite swimmers. *Med. Sci. Sports Exerc.* 2002; 34 (3): 411–417. DOI: 10.1097/00005768-200203000-00005.
22. Nieman D.C. Exercise, upper respiratory tract infection, and the immune system. *Med. Sci. Sports Exerc.* 1994; 26 (2): 128–139. DOI: 10.1249/00005768-199402000-00002.
23. Campbell J.P., Turner J.E. There is limited existing evidence to support the common assumption that strenuous endurance exercise bouts impair immune competency. *Expert Rev. Clin. Immunol.* 2019; 15 (2): 105–109. DOI: 10.1080/1744666X.2019.1548933.
24. Estruel-Amades S., Camps-Bossacoma M., Massot-Cladera M. et al. Alterations in the innate immune system due to exhausting exercise in intensively trained rats. *Sci. Rep.* 2020; 10 (1): 967. DOI: 10.1038/s41598-020-57783-4.
25. Combes A., Dekerle J., Dumont X. et al. Continuous exercise induces airway epithelium damage while a matched-intensity and volume intermittent exercise does not. *Respir. Res.* 2019; 20 (1): 12. DOI: 10.1186/s12931-019-0978-1.
8. Yan T., Xiao R., Lin G. Angiotensin-converting enzyme 2 in severe acute respiratory syndrome coronavirus and SARS-CoV-2: A double-edged sword? *FASEB J.* 2020; 34 (5): 6017–6026. DOI: 10.1096/fj.202000782.
9. Tedjasaputra V., Bouwsema M.M., Stickland M.K. Effect of aerobic fitness on capillary blood volume and diffusing membrane capacity responses to exercise. *J. Physiol.* 2016; 594 (15): 4359–4370. DOI: 10.1113/JP272037.
10. Foster D.J., Ravikumar P., Bellotto D.J. et al. Fatty diabetic lung: altered alveolar structure and surfactant protein expression. *Am. J. Lung Cell. Mol. Physiol.* 2010; 298 (3): L392–403. DOI: 10.1152/ajplung.00041.2009.
11. Yilmaz C., Ravikumar P., Gyawali D. et al. Alveolar-capillary adaptation to chronic hypoxia in the fatty lung. *Acta Physiol.* 2015; 213 (4): 933–946. DOI: 10.1111/apha.12419.
12. Dizon L.A., Seo D.Y., Kim H.K. et al. Exercise perspective on common cardiac medications. *Integr. Med. Res.* 2013; 2 (2): 49–55. DOI: 10.1016/j.imr.2013.04.006.
13. Agarwal D., Welsch M.A., Keller J.N., Francis J. Chronic exercise modulates RAS components and improves balance between pro-and anti-inflammatory cytokines in the brain of SHR. *Basic Res. Cardiol.* 2011; 106 (6): 1069–1085. DOI: 10.1007/s00395-011-0231-7.
14. Zhang P., Zhu L., Cai J. Association of inpatient use of angiotensin converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor blockers with mortality among patients with hypertension hospitalized with COVID-19. *Circ. Res.* 2020; 126 (12): 1671–1681. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.120.317134.
15. Kai H., Kai M. Interactions of coronaviruses with ACE2, angiotensin II, and RAS inhibitors – lessons from available evidence and insights into COVID-19. *Hypertens. Res.* 2020; 43 (7): 648–654. DOI: 10.1038/s41440-020-0455-8.
16. Magalhães D.M., Nunes-Silva A., Rocha G.C. et al. Two protocols of aerobic exercise modulate the counter-regulatory axis of the renin-angiotensin system. *Heliyon.* 2020; 6 (1): e03208. DOI: 10.1016/j.heliyon.2020.e03208.
17. Poos M.I., Costello R., Carlson-Newberry S.J. Military strategies for sustainment of nutrition and immune function in the field. Washington, DC: The National Academies Press, Institute of Medicine; 1999. DOI: 10.17226/6450.
18. Timmons B.W., Cieslak T. Human natural killer cell subsets and acute exercise: a brief review. *Exerc. Immunol. Rev.* 2008; 14: 8–23.
19. Nieman D.C., Wentz L.M. The compelling link between physical activity and the body's defense system. *J. Sport Health Sci.* 2019; 8 (3): 201–217. DOI: 10.1016/j.jshs.2018.09.009.
20. Campbell J.P. Infekt nach Marathon? Mythos widerlegt! *Dtsch. Med. Wochensh.* 2018; 143 (12): 853–853. DOI: 10.1055/a-0598-1219.
21. Gleeson M., Pyne D.B., Austin J.P. et al. Epstein-Barr virus reactivation and upper-respiratory illness in elite swimmers. *Med. Sci. Sports Exerc.* 2002; 34 (3): 411–417. DOI: 10.1097/00005768-200203000-00005.
22. Nieman D.C. Exercise, upper respiratory tract infection, and the immune system. *Med. Sci. Sports Exerc.* 1994; 26 (2): 128–139. DOI: 10.1249/00005768-199402000-00002.
23. Campbell J.P., Turner J.E. There is limited existing evidence to support the common assumption that strenuous endurance exercise bouts impair immune competency. *Expert Rev.*

Поступила 25.07.20

References

1. Gazenko O., Meerson F., Pshennikova M. [Physiology of adaptation processes]. Moscow: Nauka; 1986 (in Russian).
2. Halabchi F., Ahmadinejad Z., Selk-Ghaffari M. COVID-19 Epidemic: exercise or not to exercise; that is the question! *Asian. J. Sports. Med.* 2020; 11 (1): e102630. DOI: 10.5812/asjms.102630.
3. Wackerhage H., Everett R., Krüger K. et al. Sport, exercise and COVID-19, the disease caused by the SARS-CoV-2 coronavirus. *Dtsch. Z. Sportmed.* 2020; 71 (5): e1–12. DOI: 10.5960/dzsm.2020.441.
4. Pashukova T.I., Dopira A.I., D'yakonov G.V. [Psychological research: a workshop on general psychology for students of pedagogical universities]. Moscow: Institut prakticheskoy psikhologii; 1996 (in Russian).
5. Paterlini M. On the front lines of coronavirus: the Italian response to covid-19. *Br. Med. J.* 2020; 368: m1065. DOI: 10.1136/bmj.m1065.
6. Meerson F.Z., Pshennikova M.G. [Adaptation to stressful situations and physical exertion]. M.: Meditsina; 1988 (in Russian).
7. Toledo A.C., Magalhaes R.M., Hizume D.C. et al. Aerobic exercise attenuates pulmonary injury induced by exposure to cigarette smoke. *Eur. Respir. J.* 2012; 39 (2): 254–264. DOI: 10.1183/09031936.00003411.

- Clin. Immunol.* 2019; 15 (2): 105–109. DOI: 10.1080/1744666X.2019.1548933.
24. Estruel-Amades S., Camps-Bossacoma M., Massot-Cladera M. et al. Alterations in the innate immune system due to exhausting exercise in intensively trained rats. *Sci. Rep.* 2020; 10 (1): 967. DOI: 10.1038/s41598-020-57783-4.
25. Combes A., Dekerle J., Dumont X. et al. Continuous exercise induces airway epithelium damage while a matched-intensity and volume intermittent exercise does not. *Respir. Res.* 2019; 20 (1): 12. DOI: 10.1186/s12931-019-0978-1.

Received: July 25, 2020

Информация об авторах / Author Information

Третьяков Андрей Юрьевич — д. м. н., профессор Медицинского института Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Белгородский государственный национальный исследовательский университет» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации; тел.: (4722) 30-12-11; e-mail: opensource2007@yandex.ru

Andrey Yu. Tret'yakov — Doctor of Medicine, Professor, Medical Institute, Federal Belgorod National Research University, Ministry of Education and Science of Russia; tel.: (4722) 30-12-11; e-mail: opensource2007@yandex.ru

Захарченко Светлана Петровна — к. м. н., старший научный сотрудник Медицинского института Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Белгородский государственный национальный исследовательский университет» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации; тел.: (4722) 30-12-11; e-mail: openbox.2013@yandex.ru

Svetlana P. Zakharchenko — Candidate of Medicine, Senior Researcher, Medical Institute, Federal Belgorod National Research University, Ministry of Education and Science of Russia; tel.: (4722) 30-12-11; e-mail: openbox.2013@yandex.ru

Ромасенко Любовь Владимировна — д. м. н., профессор, руководитель отделения психосоматических расстройств, отдел пограничной психиатрии Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии им. В.П.Сербского» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (499) 248-75-96; e-mail: lromasenko@mail.ru

Lyubov' V. Romasenko — Doctor of Medicine, Professor, Head of Psychosomatic Disorders Department, Borderline Psychiatry Department, V.P.Serb'skiy National Medical Research Center of Psychiatry and Narcology, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (499) 248-75-96; e-mail: lromasenko@mail.ru

Дятлова Алена Владиславовна — врач-терапевт Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Городская поликлиника № 212 Департамента здравоохранения города Москвы»; тел.: (903) 673-50-95; e-mail: dr.al-vasilchenko@yandex.ru

Alena V. Dyatlova — Physician, Department of Therapy No.1, State Institution "City Clinic No.212", Moscow Healthcare Department; tel.: (903) 673-50-95; e-mail: dr.al-vasilchenko@yandex.ru

Жабская Александра Васильевна — аспирант Медицинского института Федерального государственного автономного образовательного

учреждения высшего образования «Белгородский государственный национальный исследовательский университет» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, врач-рентгенолог Областного государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Городская больница № 2 г. Белгорода»; тел.: (4722) 30-12-11; e-mail: zhabskaya.sasha@yandex.ru

Aleksandra V. Zhabskaya — Postgraduate Student, Medical Institute, Federal Belgorod National Research University, Ministry of Education and Science of Russia; Radiologist, Belgorod City Municipal Hospital No. 2; tel.: (4722) 30-12-11; e-mail: zhabskaya.sasha@yandex.ru

Ермилов Олег Владимирович — ассистент Медицинского института Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Белгородский государственный национальный исследовательский университет» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, врач-пульмонолог пульмонологического отделения Областного государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Белгородская областная клиническая больница Святителя Иоасафа»; тел.: (4722) 50-42-32; e-mail: neglect@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8489-3851>)

Oleg V. Ermilov, Assistant — Medical Institute, Federal Belgorod National Research University, Ministry of Education and Science of Russia; Pulmonologist, Department of Pulmonology, Saint Ioasaf Belgorod Region Clinical Hospital; tel.: (4722) 50-42-32; e-mail: neglect@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8489-3851>)

Третьяков Михаил Андреевич — сотрудник Медицинского института Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Белгородский государственный национальный исследовательский университет» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации; тел.: (4722) 30-12-11; e-mail: tret'yakov.mihail2012@yandex.ru

Mikhail A. Tret'yakov — Federal Belgorod National Research University, Ministry of Education and Science of Russia; tel.: (4722) 30-12-11; e-mail: tret'yakov.mihail2012@yandex.ru

Ченцова Дарья Дмитриевна — врач-терапевт клинко-диагностического центра Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет дружбы народов»; тел.: (495) 434-24-91; e-mail: dmitricu@rambler.ru

Dar'ya D. Chentsova — Physician, Clinical and Diagnostic Center, The Peoples' Friendship University of Russia; tel.: (495) 434-24-91; e-mail: dmitricu@rambler.ru

Мультиспиральная компьютерная томография в ранней диагностике пневмонии, вызванной SARS-CoV-2

П.М.Котляров¹, Н.И.Сергеев¹, В.А.Солодкий¹, Д.Г.Солдатов²

¹ Федеральное государственное бюджетное учреждение «Российский научный центр рентгенодиагностики» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 117997, Россия, Москва, ул. Профсоюзная, 86

² Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, 1

Резюме

Высокая информативность компьютерной томографии (КТ) органов грудной клетки (ОГК) в диагностике COVID-19-ассоциированной пневмонии общепризнана, однако данные о диагностических возможностях и особенностях выполнения этого метода в первые 5 суток клинических проявлений заболевания отсутствуют. В работе представлены результаты мультиспиральной КТ (МСКТ) ОГК пациентов ($n = 56$) с COVID-19-ассоциированной пневмонией в первые 4–5 суток развития симптомов болезни. **Целью** исследования явилось изучение семиотики патологических изменений в легких в первые дни появления клинических симптомов COVID-19 и описание особенностей методики проведения МСКТ. **Материалы и методы.** Проанализированы данные МСКТ ОГК пациентов с клинической симптоматикой новой коронавирусной инфекции SARS-CoV-2. МСКТ выполнялась в первые 4–5 суток заболевания. **Результаты.** Выявлено 5 вариантов развития заболевания, включая атипичный, различавшихся распространенностью и КТ-семиотикой поражения легких и обусловленных, по-видимому, различной реакцией организма пациентов на инфекцию SARS-CoV-2. Ведущими признаками COVID-19-ассоциированной пневмонии в ранние сроки заболевания являлись очаги «матового стекла», мультифокальность поражения легких, отек межальвеолярного легочного интерстиция, в чем и состояли отличия COVID-19-ассоциированной пневмонии от таковой другой этиологии. **Заключение.** Сопоставление данных МСКТ и клинической картины заболевания в течение первых 5 суток заболевания позволяет с высокой достоверностью предположить наличие пневмонии, ассоциированной с COVID-19. Необходимым условием проведения МСКТ при подозрении на пневмонию данного типа является выполнение тонких (0,5–1,5 мм) срезов, контроль за полнотой вдоха пациента, постпроцессинговая обработка данных нативной томограммы в MinIP-режиме.

Ключевые слова: мультиспиральная компьютерная томография, семиотика, пневмония, SARS-CoV-2, COVID-19-ассоциированная пневмония.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Котляров П.М., Сергеев Н.И., Солодкий В.А., Солдатов Д.Г. Мультиспиральная компьютерная томография в ранней диагностике пневмонии, вызванной SARS-CoV-2. *Пульмонология*. 2020; 30 (5): 561–568. DOI: 10.18093/0869-0189-2020-30-5-561-568

The multispiral computed tomography in the early diagnosis of pneumonia caused by SARS-CoV-2

Petr M. Kotlyarov¹, Nikolay I. Sergeev¹, Vladimir A. Solodkiy¹, Dmitry G. Soldatov²

¹ Federal Russian Scientific Radiology Center, Healthcare Ministry of Russia: ul. Profsoyuznaya 86, Moscow, 117997, Russia

² N.I.Pirogov Federal Russian National Research Medical University, Healthcare Ministry of Russia: ul. Ostrovityanova 1, Moscow, 117997, Russia

Abstract

The high informative value of chest computed tomography in the diagnosis of pneumonia caused by SARS-CoV-2 is generally recognized, but there is no enough data on the diagnostic capabilities of this method within 5 first days of the clinical manifestations of the disease. The paper presents the results of chest multispiral (multislice) computed tomography (MSCT) of 56 patients with COVID-19 pneumonia in the early days of the disease. **The aim** of the study was to analyze the semiotics of pathological changes in the lungs in the first days of the onset of clinical symptoms of COVID-19 and to clarify the methodology for conducting MSCT. **Methods.** The data of chest MSCT of 56 patients with clinical symptoms of a new coronavirus infection SARS-CoV-2 were analyzed. MSCT was carried out in the first 4 – 5 days of the disease. **Results.** Five variants for the development of the disease were revealed, including atypical, characterized by the prevalence and CT semiotics of lung damage and apparently due to the different response of the patients to SARS-CoV-2 infection. The leading signs of COVID-19 pneumonia in the early stages of the disease were foci of ground glass opacification (GGO), multifocal lesions of the lungs, edema of the interalveolar pulmonary interstitium, which distinguishes it from pneumonia of another etiology. **Conclusion.** Comparison of MSCT data and the clinical picture of the disease during the first 5 days suggests with high confidence the pneumonia associated with COVID-19. A prerequisite for conducting MSCT in case of suspicion of this type of pneumonia is the implementation of thin 0.5 – 1.5 mm sections, MSCT performance at suspended full inspiration, post-processing of unenhanced tomogram data in MinIP mode.

Key words: multispiral computed tomography, semiotics, pneumonia, SARS-CoV-2, COVID-19 pneumonia.

Conflict of interests. The authors declare the absence of conflict of interests.

For citation: Kotlyarov P.M., Sergeev N.I., Solodkiy V.A., Soldatov D.G. The multispiral computed tomography in the early diagnosis of pneumonia caused by SARS-CoV-2. *Pul'monologiya*. 2020; 30 (5): 561–568 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2020-30-5-561-568

26.01.20 Национальная комиссия здравоохранения Китайской Народной Республики зарегистрировала в общей сложности 2 744 подтвержденных случая пневмонии, вызванной новой коронавирусной инфекцией SARS-CoV-2 (2019-nCoV) из 30 провинций (районов и городов), в т. ч. 461 тяжелый случай и 80 летальных исходов. Несмотря на предпринятые беспрецедентные меры по ограничению распространения инфекции со стороны китайских и национальных санитарных властей, уже 11.03.20 Всемирная организация здравоохранения объявила о пандемии COVID-19. По состоянию на 07.07.20 зарегистрировано свыше 11,4 млн случаев заболевания в более чем 188 странах и территориях, что привело более чем к 535 000 смертей; свыше 5,14 млн человек выздоровели [1–5]. Исследования продемонстрировали высокую эффективность мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) органов грудной клетки (ОГК) в диагностике пневмонии, вызываемой SARS-CoV-2 [6–9], и лишь в некоторых работах это положение подвергалось сомнению [10]. Однако большинство публикаций посвящено собственно МСКТ-семиотике поражения легочной ткани, оценке распространенности процесса и динамике его развития. В то же время остаются недостаточно изученными вопросы диагностической значимости МСКТ на раннем этапе COVID-19, распознавания и корректной трактовки поражения легких в первые 3 суток появления симптоматики заболевания.

Целью исследования явилось изучение семиотики патологических изменений в легких по данным МСКТ в первые дни появления клинических симптомов COVID-19 и уточнение особенностей проведения МСКТ у пациентов с подозрением на SARS-CoV-2-пневмонию.

Материалы и методы

В одноцентровое нерандомизированное проспективное исследование включены пациенты ($n = 56$) с клинической симптоматикой новой коронавирусной инфекции SARS-CoV-2, которым в первые 4–5 суток заболевания с диагностической целью выполнена МСКТ ОГК; 29 (51,8 %) пациентов предъявляли жалобы на заложенность носа, першение в горле, повышенную утомляемость, субфебрильную температуру; у 27 (48,2 %) больных в течение первых 2 суток отмечалось повышение температуры тела до 38–39 °С. В последующем у всех обследованных лабораторно подтвержден диагноз COVID-19.

МСКТ выполняли в 1–5-е сутки от начала проявления клинической симптоматики. У 18 (32,1 %) больных исследование выполняли дважды, с интервалом 2–3 дня. Данные МСКТ оценивали по наличию типичных признаков вирусной пневмонии (Cov19Typ) согласно классификации *Radiological Society of North America Expert Consensus Statement* [11]. МСКТ-картину поражения легких сопоставляли с выраженностью клинической симптоматики (лихорадки, сухого кашля, заложенности носа, слабости и т. д.). У 2 (3,6 %) пациентов на момент проведения МСКТ клиническая картина заболевания отсутствовала, несмотря на выявленные КТ-признаки COVID-19-ассоциированной пневмонии и подтверждение наличия SARS-CoV-2 методом полимеразной цепной реакции.

Анализ полученных данных

По результатам исследования продемонстрировано, что при подозрении на COVID-19-ассоциированную пневмонию необходимо придерживаться некоторых

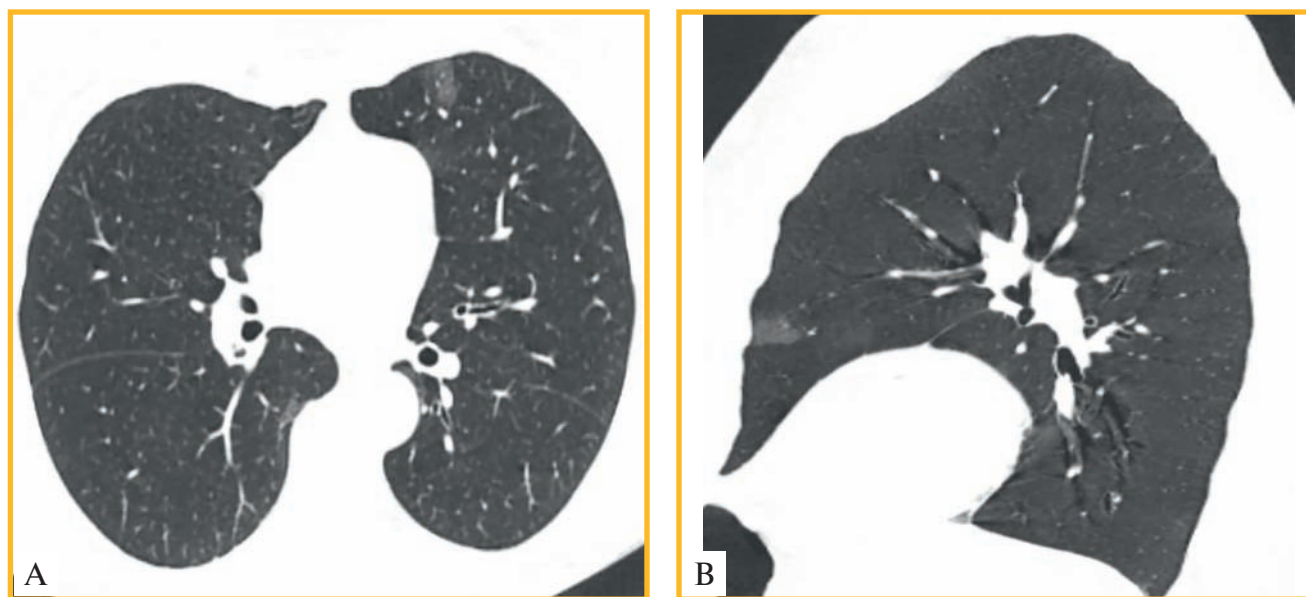


Рис. 1. Мультиспиральная компьютерная томография органов грудной клетки (срез 1 мм) на 2-й день клинических проявлений COVID-19-ассоциированной пневмонии: А — аксиальный срез — очаг «матового стекла» в язычковом сегменте левого легкого; В — сагиттальная реконструкция в MinIP-режиме — более четкая визуализация изменений

Figure 1. Multispiral computed tomography of the chest (1 mm slices) on the 2nd day of clinical onset of COVID-19 pneumonia: A, Axial slice. A ground glass opacity in the left lingular segment; B, Sagittal reconstruction in MinIP mode provides clearer visualization of the findings



Рис. 2. Мультиспиральная компьютерная томография органов грудной клетки (срез 1 мм) на 3-й день клинических проявлений COVID-19-ассоциированной пневмонии, аксиальный срез: полисегментарная двусторонняя локализация мелкоочаговых изменений по типу «матового стекла»

Figure 2. Multispiral computed tomography of the chest (1 mm slices) on the 3rd day of clinical onset of COVID-19 pneumonia; Axial slice — polisegment two-side micro ground glass opacities

обязательных правил проведения МСКТ, как, например, контроль максимального вдоха пациента. Подобный подход позволит избежать ложноположительных результатов в виде появления зон «псевдоматовости» (гравитационных ателектазов) на фоне неполного вдоха или выдоха пациента. Обязательным условием проведения исследования является использование тонких срезов — $\leq 1,5$ мм. Постпроцессинговая обработка в режиме минимальной интенсивности изображения (MinIP) проводилась по ранее описанной методике [12]. Основными задачами постпроцессинга КТ-изображений являются улучшение визуальной оценки данных нативной КТ — вычленение только элементов воздухосодержащих структур легкого при MinIP программе. Это позволяет улучшить выявляе-

мость зон «матового стекла», предоставляет возможность оценить состояние бронхов, а в пограничных случаях является экспертным методом доказательства наличия или отсутствия изменений по типу «матового стекла», особенно при его низкой интенсивности. Сравнительный анализ нативных данных МСКТ с болюсным контрастным усилением продемонстрировал, что контрастирование не влияет на улучшение качества визуализации симптомов пневмонии, ассоциированной с COVID-19; от введения контрастного вещества возможно отказаться, если нет других показаний к его применению.

На основании анализа полученных данных были выделены различные КТ-варианты ранних признаков вирусной пневмонии, вызываемой SARS-CoV-2.

Пневмонии с очаговым поражением и ограниченным распространением выявлены в первые дни заболевания у 17 (30,4 %) пациентов. У них при МСКТ определяли 1 или несколько очагов небольших размеров (до 30 мм) по типу «матового стекла» в 1–3 сегментах одного, реже — обоих легких. Изменения имели нечеткие наружные контуры, локализовались преимущественно в периферических отделах легкого (рис. 1, 2). В отдельных очагах формировались участки высокой плотности, отчетливо выделявшиеся на фоне «матового стекла» (рис. 3). У 7 (41,2 %) из 17 пациентов по периферии очагов отмечалось усиление легочного рисунка по типу сетчатого уплотнения интерстиция. У 2 (11,8 %) из 17 больных с единичными очагами «матового стекла» клинические проявления COVID-19 в момент проведения КТ отсутствовали (исследование проводилось по требованию больного в связи с заболеванием члена семьи). У 3 из 17 (17,6 %) МСКТ, проведенная на 3-и сутки после появления клинических симптомов COVID-19, не выявила наличия характерных изменений в легких. Однако в связи с резким ухудшением состояния МСКТ была повторно выполнена на уже 5-е сутки (через 2 дня после первичного обследования) и позволила выявить в легочной ткани признаки COVID-19-ассоциированной пневмонии.

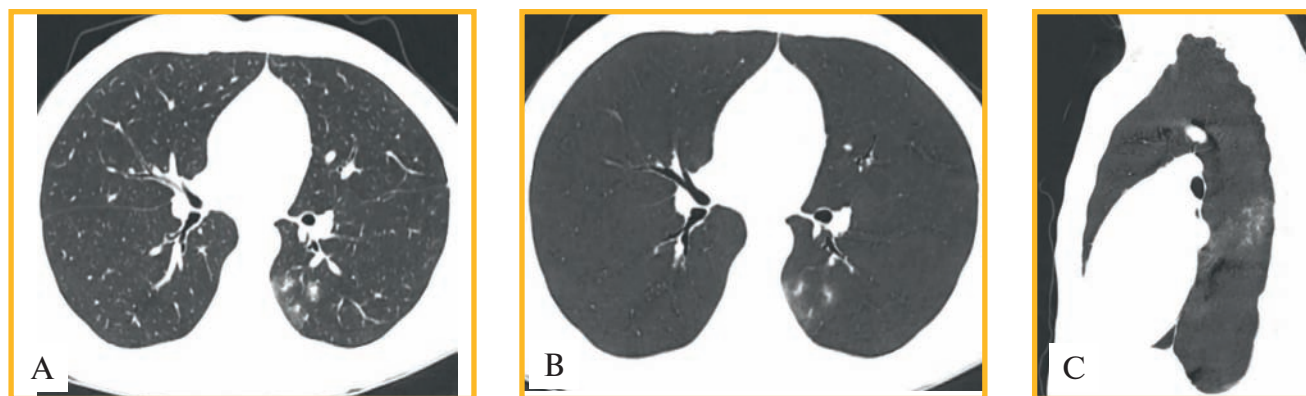


Рис. 3. Мультиспиральная компьютерная томография органов грудной клетки (срез 1 мм) на 2-й день клинических проявлений COVID-19-ассоциированной пневмонии: А — аксиальный срез — патологические изменения «матового стекла» полностью охватывают IV сегмент левого легкого, на фоне которого выделяются очажки высокой плотности; В, С — аксиальная проекция и сагиттальная реконструкция зоны изменений в MinIP-режиме

Figure 3. Multispiral computed tomography of the chest (1 mm slices) on the 2nd day of clinical onset of COVID-19 pneumonia: A, Axial slice. The pathological ground glass opacities with high density focal findings cover the whole left IV segment; B, C, Axial projection and sagittal reconstruction of the findings in MinIP mode

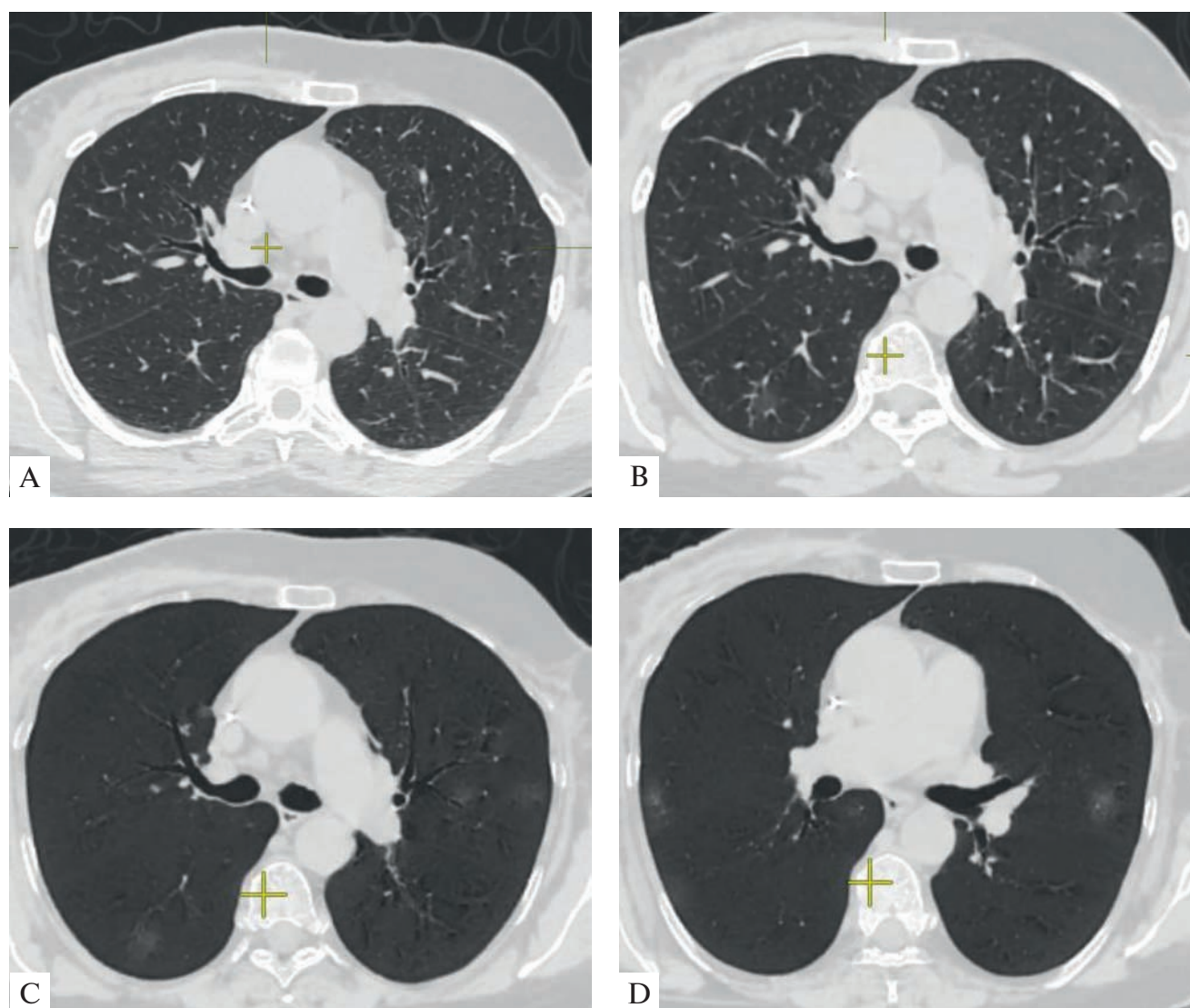


Рис. 4. Мультиспиральная компьютерная томография органов грудной клетки, аксиальные срезы 1 мм: А – 2-й день клинических проявлений COVID-19, данных за наличие пневмонии не получено; В – та же пациентка, 4-й день клинических проявлений COVID-19 – появление в левом и правом легких очагов «матового стекла»; С, D – более четкая визуализация изменений в MinIP-режиме – COVID-19-ассоциированная пневмония

Figure 4. Chest multispiral computed tomography, 1 mm axial slices: A, Day 2 of COVID-19 clinical symptoms, no findings that suggest pneumonia; B, The same patient on day 4 of COVID-19 clinical symptoms. The ground glass opacities appeared in both lungs; C, D, A clearer visualization of the findings in MinIP mode. COVID-19 pneumonia

Клиническое наблюдение

Больная Г. 53 лет, 04.04.20 появились жалобы на боль, першение в горле, сухой кашель, субфебрильную температуру до 37,4 °С. 06.04.20 выполнена МСКТ ОГК, при которой данных за наличие патологически значимых изменений в легких и средостении не выявлено. 07.04.20 состояние пациентки ухудшилось, к вечеру наблюдалось повышение температуры тела до 39,5 °С, появились слабость, головная боль, миалгия, усилился кашель. 08.04.20 повторно выполнена МСКТ ОГК: по сравнению с данными от 06.04.20, в обоих легочных полях, во всех сегментах выявлены множественные очаги «матового стекла» с преобладанием округлой формы (рис. 4). Данных за наличие жидкости в плевральной полости, внутригрудной лимфаденопатии нет. Заключение: отрицательная динамика относительно МСКТ от 06.04.20, МСКТ-признаки вирусной пневмонии COVID-19.

Многоочаговое двустороннее поражение легких по типу «матового стекла» размером до 30–45 мм с заинтересованностью от 3 до 5 сегментов легких, нечеткими, размытыми наружными краями, реакцией плевры по типу перициссурита, уплотнением интер-

стиция по периферии очагов выявлено у 15 (26,8 %) пациентов. Данная группа отличалась от предыдущей как полиморфностью макроструктуры очагов, так и хаотичностью распределения участков пораженной легочной ткани: изменения могли наблюдаться в любом отделе легких, как субплеврально, так и в средней, прикорневой зонах легких, области медиастинальной плевры. У 2 (13,3 %) из 15 пациентов наблюдались обширные двухсторонние изменения в легких с полисегментарным поражением исключительно по типу «матового стекла», на фоне которого визуализировались участки вздутой альвеолярной ткани (рис. 5).

При полисегментарном двустороннем поражении легких с преимущественно перибронхиальной локализацией изменений у 13 (23,2 %) больных в процесс были вовлечены несколько сегментов (возможно, в разных долях) легких, отмечались поражение всего

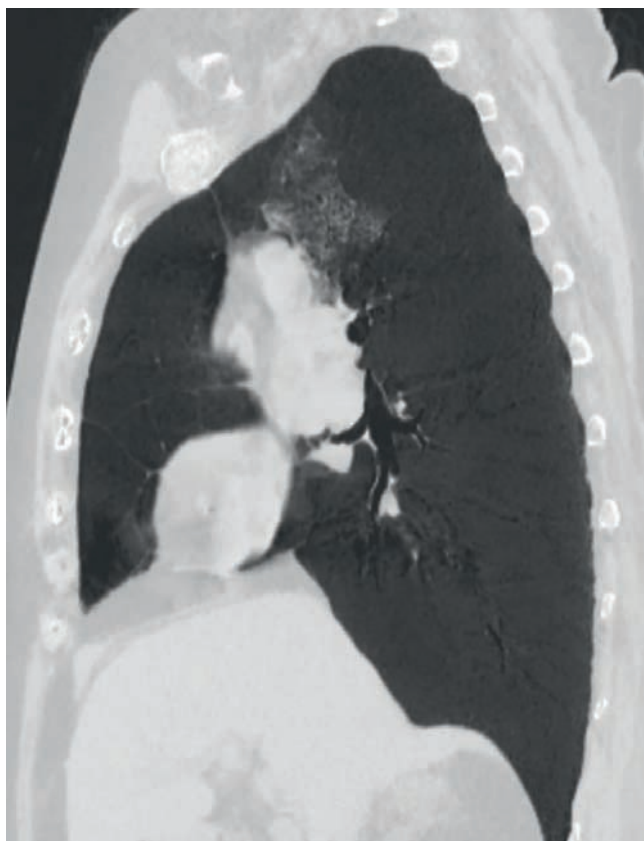


Рис. 5. Мультиспиральная компьютерная томография органов грудной клетки (срез 1 мм) на 1-й день клинических проявлений COVID-19-ассоциированной пневмонии. При сагиттальной реконструкции в MinIP-режиме выявлены обширные изменения в верхней доле левого легкого, «матовое стекло» низкой интенсивности в нижней и верхней долях правого легкого

Figure 5. Multispiral computed tomography of the chest (1 mm slices) on the 1st day of clinical symptoms of COVID-19 pneumonia. The sagittal reconstruction in MinIP mode showed extensive lesions in the left upper lobe and the low intensity ground glass opacities in the upper and lower lobes of the right lung

сегмента или его части, появление на фоне «матового стекла» в центральной зоне инфильтрата высокой плотности, симптома «воздушной бронхограммы», симптома «булыжной мостовой», утолщение меж-

альвеолярного, легочного интерстиция по типу сот, лимфаденопатии средостения, в некоторых случаях — ограниченного плеврального выпота, дилатации легочных вен области поражения. В отличие от предыдущей группы, у этих больных наблюдалась преимущественно перибронхиальная локализация патологических изменений, дилатация, утолщение стенок бронхов, появление симптома «воздушной бронхограммы», лимфаденопатия средостения. У некоторых пациентов отмечался локальный плевральный выпот, участки усиления легочного интерстиция по типу «булыжной мостовой», грубые, по типу тяжей, уплотнения интерстиция и междолевой плевры. В отличие от предыдущей группы, отмечено нарастание размера плотного инфильтрата в центральной части очаговых изменений «матового стекла». На этом фоне прослеживалось «вздутие» отдельных групп альвеол, вероятно, обусловленное поражением респираторных бронхиол с развитием воспаления клапанного механизма вентиляции отдельных групп альвеол.

У 7 (12,5 %) больных наряду с очаговыми изменениями выявлены **долевые поражения в виде инфильтративных изменений** пневмония локализовалась в 2–5 долях легких, присутствовало сочетание изменений в виде очагов «матового стекла» с плотными инфильтратами в центральной зоне и полисегментарных инфильтратов с появлением симптома «воздушной бронхограммы», утолщения стенки бронхов, изменения интерстиция по типу «булыжной мостовой», сетчатого уплотнения интерстиция, реакции плевры (в виде плеврального выпота, утолщения плевры), лимфаденопатии средостения, дилатации периферических легочных вен области поражения (рис. 6).

В 4 (7,1 %) случаях описаны **атипичные изменения** в легких. У 3 (75,0 %) больных наблюдалось усиление легочного рисунка за счет диффузного уплотнения интерстиция с поражением обоих легких, утолщение стенок бронхов. Симптом «матового стекла» при этом отсутствовал. У 1 (25,0 %) пациента опре-

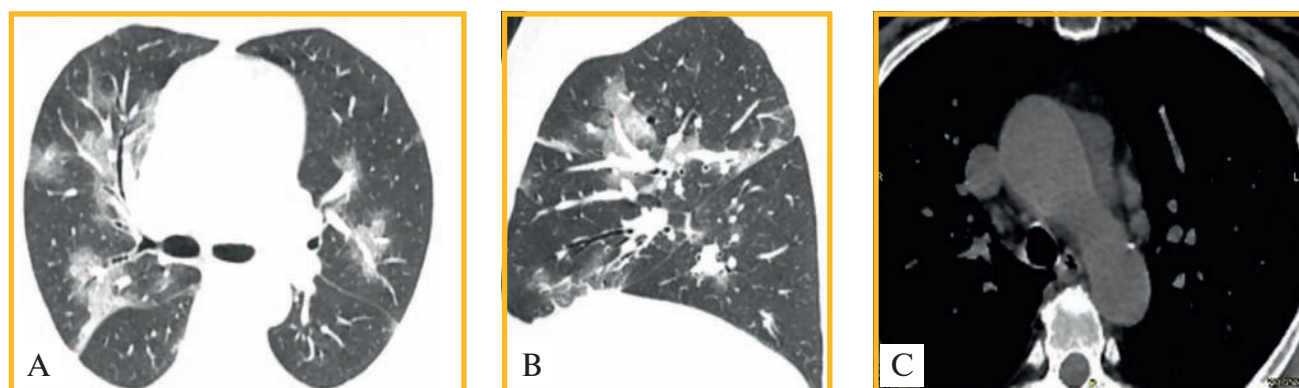


Рис. 6. Мультиспиральная компьютерная томография органов грудной клетки (срез 1 мм) на 4-й день клинических проявлений COVID-19-ассоциированной пневмонии: А, В — аксиальный срез. Сагиттальная реконструкция — многодолевое полисегментарное поражение легких, перициссурит, участки высокой плотности на фоне «матового стекла», симптом «воздушной бронхограммы»; С — уплотненные, увеличенные лимфатические узлы в аортальном окне, области дуги аорты

Figure 6. Multispiral computed tomography of the chest (1 mm slices) on the 4th day of clinical symptoms of COVID-19 pneumonia: A, B, Axial slices. The sagittal reconstruction shows multilobar polysegmental lung damage, pericissuritis, high density lesions associated with the ground glass opacities, air bronchogram symptom; C, Indurated and enlarged lymph nodes in the aortic window in the region of aortic arch

делялось двустороннее поражение — единичные очаги «матового стекла» на фоне выраженной инфильтрации нижней доли слева, утолщение стенок бронхов, интерстициальной ткани, дилатации легочных вен.

Обсуждение

По результатам анализа данных, полученных в ходе исследования у пациентов с подозрением на SARS-CoV-2-пневмонию, продемонстрировано, что МСКТ является высокочувствительным методом диагностики патологических изменений легочной ткани в первые дни заболевания.

Наиболее частым признаком пневмонии является появление очаговых изменений по типу «матового стекла» в его различных модификациях (наличие инфильтрата в центральной зоне, нечеткость, размытость наружных контуров). Наблюдается усиление легочного рисунка за счет отека интерстиция по типу тяжей, сетчатой макроструктуры, вплоть до появления симптома «булыжной мостовой», уплотнение плевры при субплевральном расположении очага. Наиболее вероятная причина появления изменений в легких по типу «булыжной мостовой» в первые дни заболевания — выраженный отек междолькового интерстиция на фоне симптома «матового стекла». Изменения локализовались в любом отделе легкого, поражали альвеолярную ткань, вызывали реакцию межалвеолярного и легочного интерстиция. Данный вариант КТ-картины пневмонии в первые дни заболевания COVID-19 наблюдался у 32 (55,6 %) пациентов.

У 13 (23,2 %) больных наряду с очагами «матового стекла» появлялись обширные инфильтраты в альвеолярной ткани, обращали на себя внимание преимущественно перибронхиальная локализация изменений, утолщение стенок бронхов (отек), появление лимфаденопатии средостения. Эти данные совпадают с мнением большинства исследователей [1–11]; лишь в 1 публикации [6] авторы исключали наличие лимфаденопатии при пневмонии, вызываемой SARS-CoV-2.

Наряду с очаговыми изменениями в 7 (12,5 %) случаях выявлены долевые поражения в виде инфильтративных изменений. Эти тяжелые по своему течению пневмонии характеризовались обширным объемом поражения легочной ткани и полиморфностью МСКТ-проявлений, затрагивающих паренхиму легких, стенку бронхов, интерстиций, плевру (в виде плеврального выпота, утолщения плевры), лимфатические узлы средостения, периферические легочные вены области поражения.

Кроме того, у 4 (7,1 %) пациентов выявлены атипичные варианты МСКТ-изменений легких при COVID-19, которые ранее не были описаны при этом заболевании: появление наряду с очагами «матового стекла» выраженного усиления легочного рисунка по типу уплотнения (отека) интерстициальной ткани, расширения периферических вен легкого.

Различная распространенность и семиотика COVID-19-ассоциированной пневмонии указывают на различную реакцию организма на инфекцию. Подчеркивается необходимость соблюдения определенных методических требований при проведении МСКТ у пациентов с подозрением на пневмонию, обусловленную SARS-CoV-2, в частности, выполнение тонких срезов, т. к. на срезах > 5 мм симптом «матового стекла» может остаться невыявленным [12]. Однако в доступной литературе упоминаний о необходимости постпроцессинговой обработки данных нативной МСКТ в режиме минимальной интенсивности изображений не найдено.

Следует учитывать, что МСКТ-признаки COVID-19-ассоциированной пневмонии могут отставать или опережать по времени проявления клиническую симптоматику болезни. Патоморфологическим субстратом изменений в легких в первые дни развития пневмонии на фоне SARS-CoV-2 инфекции, по мнению ряда авторов, является дилатация и застойные явления в капиллярах альвеол, экссудация жидкости в полость альвеолы, отек интерлобулярного интерстиция, что отображается на МСКТ в виде единичных или множественных изменений по типу «матового стекла», сетчатого уплотнения интерстиция, сливного характера изменений и появления очагов высокой плотности на фоне «матового стекла» [5–9].

Особого внимания заслуживает вопрос дифференциальной диагностики пневмонии, вызываемой SARS-CoV-2, с пневмониями иной этиологии. Пневмонию, ассоциированную с COVID-19, главным образом следует отличать от таковых, ассоциированных с вирусами гриппа, парагриппа, аденовирусом, человеческим метапневмовирусом, респираторно-синцитиальным вирусом, а также от бактериальных и атипичных (микоплазменной, хламидийной и др.) пневмоний. Следует также помнить о некоторых неинфекционных заболеваниях (васкулит, дерматомиозит и организующая пневмония), способных вызывать изменения легочной ткани, схожие с пневмонией на фоне COVID-19 [13–17]. Важным дифференциально-диагностическим признаком пневмонии, обусловленной COVID-19, в отличие от перечисленных заболеваний, является возможность локализации изменений в любом отделе легких, их мультифокальность, сочетание симптома «матового стекла» с инфильтративными изменениями, отеком интерстиция. При COVID-19-ассоциированной пневмонии не наблюдается появления полостей как результата распада легочной ткани. При вирусных пневмониях иной этиологии (микоплазменной, хламидийной) изменения локализируются в основном в базальных или прикорневых отделах легкого. При бактериальных пневмониях наблюдаются инфильтративные изменения альвеолярной ткани сегментарной долевой локализации, нередко склонные к распаду, осложненные, как правило, выпотным плевритом; симптом «матового стекла» при бактериальных пневмониях отсутствует [18].

Ключевым моментом появления предположения о пневмонии, вызываемой SARS-CoV-2, является

сопоставление МСКТ-данных с клинической картиной заболевания, МСКТ-мониторинг.

Заключение

Таким образом, по результатам изложенного сделаны следующие выводы:

- МСКТ-семиотика ранних стадий развития пневмоний, обусловленных SARS-CoV-2, имеет специфическую макроструктуру, позволяющую сделать предположение об участии этой инфекции в этиологии заболевания;
- тонкосрезовая МСКТ является высокоэффективным методом диагностики COVID-19-ассоциированной пневмонии и может быть использована при появлении у пациентов клинических признаков заболевания или для динамического контроля лиц, имевших контакт с заболевшими;
- постпроцессинговая обработка нативных данных МСКТ в режиме минимальной интенсивности изображения позволяет получить дополнительную информацию о макроструктуре выявленных изменений и состоянии бронхов;
- МСКТ является необходимым методом исследования при подозрении на COVID-19-ассоциированную пневмонию, особенно в условиях непрофильных стационаров.

Литература

1. Jin Y.H., Cai L., Cheng Z.S. et al. A rapid advice guideline for the diagnosis and treatment of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) infected pneumonia (standard version). *Military Med. Res.* 2020; 7 (1): 4. DOI: 10.1186/s40779-020-0233-6.
2. Singhal T. A review of coronavirus disease-2019 (COVID-19). *Indian J. Pediatr.* 2020; 87 (4): 281–286. DOI: 10.1007/s12098-020-03263-6.
3. Всемирная организация здравоохранения. Вступительное слово Генерального директора ВОЗ на пресс-брифинге по COVID-19 – 7 июля 2020 г. Доступно на: <https://www.who.int/ru/dg/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19--7-july-2020> [Дата обращения: 11.07.20].
4. Spina S., Marrazzo F., Migliari M. et al. The response of Milan's emergency medical system to the COVID-19 outbreak in Italy. *Lancet.* 2020; 395 (10227): e49–50. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30493-1.
5. Глыбочко П.В., Фомин В.В., Авдеев С.Н. и др. Клиническая характеристика 1007 больных тяжелой SARS-CoV-2 пневмонией, нуждавшихся в респираторной поддержке. *Клиническая фармакология и терапия.* 2020; 29 (2): 21–29. DOI: 10.32756/0869-5490-2020-2-21-29.
6. Chung M., Bernheim A., Mei X. et al. CT imaging features of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV). *Radiology.* 2020; 295 (1): 202–207. DOI: 10.1148/radiol.202002030.
7. Liu P., Tan X.Z. 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) pneumonia. *Radiology.* 2020; 295 (1): 19. DOI: 10.1148/radiol.2020020257.

8. Fang Y., Zhang H., Xu Y. et al. CT manifestations of two cases of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) pneumonia. *Radiology.* 2020; 295 (1): 208–209. DOI: 10.1148/radiol.2020020280.
9. Kanne J.P. Chest CT findings in 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) infections from Wuhan, China: Key points for the radiologist. *Radiology.* 2020; 295 (1): 16–17. DOI: 10.1148/radiol.2020020241.
10. Guo F., Zhu L., Xu H. et al. Correlation between clinical classification of COVID-19 and imaging characteristics of MSCT volume scanning of the lungs. *Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao.* 2020; 40 (3): 321–326. DOI: 10.12122/j.issn.1673-4254.2020.03.04.
11. Simpson S., Kay F.U., Abbata S. et al. Radiological society of North America expert consensus statement on reporting chest CT findings related to COVID-19. Endorsed by the Society of thoracic radiology, the American college of radiology, and RSNA. *Radiol. Cardiothorac. Imaging.* 2020; 2 (2): e200152. DOI: 10.1148/rct.20200152.
12. Котляров П.М. Постпроцессинговая обработка данных мультиспиральной компьютерной томографии в уточненной диагностике патологических изменений при диффузных заболеваниях легких. *Пульмонология.* 2017; 27 (4): 472–477. DOI: 10.18093/0869-0189-2017-27-4-472-477.
13. Чучалин А.Г., Авдеев С.Н., Айсанов З.Р. и др. Диагностика и лечение идиопатического легочного фиброза. Федеральные клинические рекомендации. *Пульмонология.* 2016; 26(4): 399–419. DOI: 10.18093/0869-0189-2016-26-4-399-419.
14. Котляров П.М. Общая семиотика диффузных заболеваний легких по данным компьютерной томографии высокого разрешения. *Радиология – практика.* 2003; (3): 38–44.
15. Котляров П.М., Георгиади С. Компьютерно-томографические признаки диффузных заболеваний легких. *Пульмонология.* 2004; (3): 103–107.
16. Котляров П.М., Юдин А.Л., Георгиади С.Г. Дифференциальная рентгенодиагностика диффузных заболеваний легких. Часть 2. *Медицинская визуализация.* 2004; (1): 34–40.
17. Котляров П.М., Георгиади С.Г. Атипичная пневмония – вариант синдрома Хаммена–Рича? *Радиология – практика.* 2006; (1): 15–17.
18. Чучалин А.Г. Пневмония: актуальная проблема медицины XXI века. *Пульмонология.* 2015; 25 (2): 133–142. DOI: 10.18093/0869-0189-2015-25-2-133-142.

Поступила 07.07.20

References

1. Jin Y.H., Cai L., Cheng Z.S. et al. A rapid advice guideline for the diagnosis and treatment of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) infected pneumonia (standard version). *Military Med. Res.* 2020; 7 (1): 4. DOI: 10.1186/s40779-020-0233-6.
2. Singhal T. A review of coronavirus disease-2019 (COVID-19). *Indian J. Pediatr.* 2020; 87 (4): 281–286. DOI: 10.1007/s12098-020-03263-6.

3. World Health Organization. WHO Director-General's opening remarks at the media briefing on COVID-19 – 7 July. Available at: <https://www.who.int/dg/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19---7-july-2020> [Accessed: July 11, 2020] (in Russian).
4. Spina S., Marrazzo F., Migliari M. et al. The response of Milan's emergency medical system to the COVID-19 outbreak in Italy. *Lancet*. 2020; 395 (10227): e49–50. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30493-1.
5. Glybochko P.V., Fomin V.V., Avdeev S.N. et al. [Clinical characteristics of 1007 intensive care unit patients with SARS-CoV-2 pneumonia]. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya*. 2020; 29 (2): 21–29. DOI: 10.32756/0869-5490-2020-2-21-29 (in Russian).
6. Chung M., Bernheim A., Mei X. et al. CT imaging features of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV). *Radiology*. 2020; 295 (1): 202–207. DOI: 10.1148/radiol.20200230.
7. Liu P., Tan X.Z. 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) pneumonia. *Radiology*. 2020; 295 (1): 19. DOI: 10.1148/radiol.20200257.
8. Fang Y., Zhang H., Xu Y. et al. CT manifestations of two cases of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) pneumonia. *Radiology*. 2020; 295 (1): 208–209. DOI: 10.1148/radiol.20200280.
9. Kanne J.P. Chest CT findings in 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) infections from Wuhan, China: Key points for the radiologist. *Radiology*. 2020; 295 (1): 16–17. DOI: 10.1148/radiol.20200241.
10. Guo F., Zhu L., Xu H. et al. Correlation between clinical classification of COVID-19 and imaging characteristics of MSCT volume scanning of the lungs. *Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao*. 2020; 40 (3): 321–326. DOI: 10.12122/j.issn.1673-4254.2020.03.04 (in Chinese).
11. Simpson S., Kay F.U., Abbata S. et al. Radiological society of North America expert consensus statement on reporting chest CT findings related to COVID-19. Endorsed by the Society of thoracic radiology, the American college of radiology, and RSNA. *Radiol. Cardiothorac. Imaging*. 2020; 2 (2): e200152. DOI: 10.1148/ryct.20200152.
12. Kotlyarov P.M. [Multispiral computed tomography post-processing for refining diagnosis of diffuse lung diseases]. *Pul'monologiya*. 2017; 27 (4): 472–477. DOI: 10.18093/0869-0189-2017-27-4-472-477 (in Russian).
13. Chuchalin A.G., Avdeev S.N., Aisanov Z.R. et al. [Diagnosis and treatment of idiopathic pulmonary fibrosis. Federal guidelines]. *Pul'monologiya*. 2016; 26 (4): 399–419. DOI: 10.18093/0869-0189-2016-26-4-399-419 (in Russian).
14. Kotlyarov P.M. [General semiotics of diffuse lung diseases according to high resolution computed tomography findings]. *Radiologiya – praktika*. 2003; (3): 38–44 (in Russian).
15. Kotlyarov P.M., Georgiadi S.G. [Computed tomographic signs of diffuse lung diseases]. *Pul'monologiya*. 2004; (3): 103–107 (in Russian).
16. Kotlyarov P.M., Yudin A.L., Georgiadi S.G. [Differential X-ray diagnostics of diffuse lung diseases. Part 2]. *Meditinskaya vizualizatsiya*. 2004; (1): 34–40 (in Russian).
17. Kotlyarov P.M., Georgiadi S.G. [Atypical pneumonia – variant of Hammen–Rich syndrome?]. *Radiologiya – praktika*. 2006; (1): 15–17 (in Russian).
18. Chuchalin A.G. [Pneumonia as an actual medical problem of the 21st century]. *Pul'monologiya*. 2015; 25 (2): 133–142. DOI: 10.18093/0869-0189-2015-25-2-133-142 (in Russian).

Received: July 07, 2020

Информация об авторах / Author Information

Котляров Петр Михайлович — д. м. н., профессор, руководитель научно-исследовательского отдела новых технологий и семиотики лучевой диагностики заболеваний органов и систем Федерального государственного бюджетного учреждения «Российский научный центр рентгенодиагностики» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (495) 334-81-86; e-mail: marnad@list.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1940-9175>)

Petr M. Kotlyarov — Doctor of Medicine, Professor, Head of Research Department of Novel Technologies and Radiological Diagnosis of Diseases, Federal Russian Scientific Radiology Center, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (495) 334-81-86; e-mail: marnad@list.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1940-9175>)

Сергеев Николай Иванович — д. м. н., ведущий научный сотрудник научно-исследовательского отдела новых технологий и семиотики лучевой диагностики заболеваний органов и систем Федерального государственного бюджетного учреждения «Российский научный центр рентгенодиагностики» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (495) 334-81-86; e-mail: sergeevnickolay@yandex.ru

Nikolay I. Sergeev — Doctor of Medicine, Leading Researcher, Research Department of Novel Technologies and Radiological Diagnosis of Diseases, Federal Russian Scientific Radiology Center, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (495) 334-81-86; e-mail: sergeevnickolay@yandex.ru

Солодкий Владимир Алексеевич — д. м. н., академик Российской академии наук, профессор, директор Федерального государственного бюджетного учреждения «Российский научный центр рентгенодиагностики» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (495) 334-81-86; e-mail: direktor@mcrr.ru

Vladimir A. Solodkiy — Doctor of Medicine, Professor, Academician of Russian Academy of Sciences, Director, Federal Russian Scientific Radiology Center, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (495) 334-81-86; e-mail: direktor@mcrr.ru

Солдатов Дмитрий Германович — к. м. н., доцент кафедры госпитальной терапии педиатрического факультета Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (925) 744-72-98; e-mail: d.g.soldatov@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5618-5671>)

Dmitry G. Soldatov — Candidate of Medicine, Associate Professor, Department of Hospital Therapy, Pediatric Faculty, N.I.Pirogov Federal Russian National Research Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (925) 744-72-98; e-mail: d.g.soldatov@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5618-5671>)

Дыхательная реабилитация у больных вирусной пневмонией на фоне новой коронавирусной инфекции

К.В.Лядов^{1,2,✉}, Е.С.Конева^{1,3}, В.Г.Полушкин², Э.Ю.Султанов⁴, М.А.Лукашин⁵

¹ Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет): 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

² Общество с ограниченной ответственностью «Многопрофильный медицинский центр «Клиники Лядова»»: 141407, Россия, Московская обл., Химки, ул. Панфилова, 21, стр. 1

³ Акционерное общество «Группа компаний «МЕДСИ»»: 123056, Россия, Москва, Грузинский пер., 3а

⁴ Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Городская клиническая больница № 40 Департамента здравоохранения города Москвы»: 129301, Россия, Москва, ул. Касаткина, 7

⁵ Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области «Мытищинская городская клиническая больница»: 141009, Россия, Московская область, Мытищи, ул. Коминтерна, вл. 24

Резюме

При использовании дыхательной реабилитации при пневмонии, ассоциированной с новой коронавирусной инфекцией (НКИ), отмечено улучшение результатов лечения. Однако типовые протоколы дыхательной реабилитации для тяжелых форм коронавирусной пневмонии по данным рандомизированных исследований до настоящего момента не оценивались. **Целью** рандомизированного клинического исследования, проведенного в 2 клинических центрах, явилось определение эффективности протокола дыхательной реабилитации у больных с индексом оксигенации < 400 и > 200 при самостоятельном дыхании или кислородной поддержке по сравнению с пациентами, у которых реабилитация не проводилась. **Материалы и методы.** В исследовании приняли участие пациенты ($n = 146$) с ДН, отобранные методом ретроспективной псевдорандомизации среди больных, проходивших лечение ранее. Разработан протокол из 5 последовательных упражнений дыхательной гимнастики. Пациентам основной группы ($n = 73$) к лечению в течение 10 дней добавлена исследуемая реабилитационная программа, затем оценивались результаты. **Результаты.** Получено достоверное различие продолжительности непрерывной кислородной поддержки между группами ($5,1 \pm 3,3$ дня vs $8,0 \pm 4,6$ дня). При анализе в подгруппах важной самостоятельной ковариатой исхода оказалось наличие онкологического заболевания. **Заключение.** При использовании комплекса лечебной физической культуры в остром периоде течения НКИ повышается эффективность лечения за счет раннего снижения потребности в кислородной поддержке, ускоренной нормализации индекса оксигенации, повышения толерантности к физической нагрузке. **Ключевые слова:** реабилитация, новая коронавирусная инфекция, дыхательная гимнастика, онкология, выживаемость. **Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Лядов К.В., Конева Е.С., Полушкин В.Г., Султанов Э.Ю., Лукашин М.А. Дыхательная реабилитация у больных вирусной пневмонией на фоне новой коронавирусной инфекции. *Пульмонология*. 2020; 30 (5): 569–576. DOI: 10.18093/0869-0189-2020-30-5-569-576

Randomized controlled study on pulmonary rehabilitation in COVID-19 patients with pneumonia

Konstantin V. Lyadov^{1,2,✉}, Elizaveta S. Koneva^{1,3}, Vitaliy G. Polushkin², Eldar Yu. Sultanov⁴, Mikhail A. Lukashin⁵

¹ I.M.Sechenov First Moscow State Medical University, Healthcare Ministry of Russia (Sechenov University): ul. Trubetskaya 8, build. 2, Moscow, 119991, Russia

² Multidisciplinary Medical Center “Lyadov’s Clinics” Limited Liability Company: ul. Panfilova 21, build. 1, Khimki, Moscow Region, 141407, Russia

³ “MEDSI group” Joint Stock Company: Gruzinsky per. 3A, Moscow, 123056, Russia

⁴ City Clinical Hospital No.40, Moscow Health Department: ul. Kasatkina 7, Moscow, 129301, Russia

⁵ Moscow Region Mytishchi City Clinical Hospital: ul. Komintern pos. 24, Mytishchi, Moscow Region, 141009, Russia

Abstract

Pulmonary rehabilitation in COVID-19 patients with pneumonia is associated with better treatment outcomes. However, existing protocols have never been evaluated in randomized control studies. **The aim.** To evaluate the effectiveness of newly-developed pulmonary rehabilitation protocol compared to basic Russian COVID-19 guidelines for patients with oxygenation index (OI) between 200 and 400 points without IMV. **Methods.** Based on literature reviews and own clinical experience, standard rehabilitation protocol was designed and tailored for specific needs of low-OI patients. Two clinical centers participated in the study and included total 73 patients in main group. Control group included 73 retrospective patients based in propensity score; this patients received standard protocol of early pneumonia activation from official COVID-19 guidelines. Ten-days clinical outcomes were assessed based on parameter distribution type. **Results.** Evidence show significant difference in required time of continuous oxygen support in (5.1 ± 3.3 vs 8.0 ± 4.6 days for main and control group respectively). Main group also had mildly better functional. We’ve observed

less mortality in main group, but attribute it not to the program, but for growing experience of health professionals and decreased loads on health system. Malignancy as comorbidity was considered a significant cofactor also. **Conclusion.** New pulmonary rehabilitation protocol improves clinical outcomes in critical COVID-19 patients by decreasing the demand for oxygen support.

Key words: rehabilitation, COVID-19, breathing exercises, oncology, survival rate.

Conflict of interests. The authors declare the absence of conflict of interests.

For citation: Lyadov K.V., Koneva E.S., Polushkin V.G., Sultanov E.Yu., Lukashin M.A. Randomized controlled study on pulmonary rehabilitation in COVID-19 patients with pneumonia. *Pul'monologiya*. 2020; 30 (5): 569–576 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2020-30-5-569-576

Новая коронавирусная инфекция (НКИ) создала небывалый вызов системам здравоохранения всего мира. Сочетание высокой вирулентности с тяжелым течением, в клинической картине которого доминируют явления вирусной пневмонии, быстро заполнило стационары пациентами с подтвержденным заражением COVID-19 и подозрением на него [1].

Ранняя активизация доказательно улучшает прогноз жизни для пациентов с тяжелыми пневмониями [2]. Однако клиническая практика показала, что для НКИ целесообразна разработка специфических восстановительных комплексов с учетом крайне высокого риска дыхания с сопротивлением и выраженной астенизации больных. Кроме того, в условиях пандемии НКИ проблема привлечения для этих задач профессиональных врачей лечебной физкультуры (ЛФК) и инструкторов, дефицит которых наблюдался и ранее, встает особенно остро. Это делает желательным применение методик, доступных для всего вовлеченного в лечение персонала, а также пригодных для самостоятельного выполнения пациентами. Наконец, в то время как исследователями был предложен ряд вариантов реабилитационных протоколов при НКИ, сравнительных исследований между ними не проводилось, что не позволяет сделать однозначный вывод о целесообразности их включения в лечебную программу [3].

В данной работе описывается клиническое исследование по сравнению эффективности разработанного протокола дыхательной реабилитации со стандартным лечением пациентов с НКИ, осложненным дыхательной недостаточностью (ДН).

Целью настоящего исследования явилось определение эффективности протокола дыхательной реабилитации у больных с индексом оксигенации < 400 и > 200 на самостоятельном дыхании или с кислородной поддержкой по сравнению с пациентами без реабилитационной поддержки.

Перед исследователями поставлены следующие задачи:

- на основе данных литературы и клинического опыта сформировать протокол 1-го этапа реабилитации людей с НКИ в условиях ДН;
- отобрать основную группу из числа пациентов, соответствующих критериям включения и исключения и провести у них реабилитацию согласно протоколу;
- сформировать группу сравнения методом псевдорандомизации из числа больных, которые соответствуют критериям включения и исключения, однако не получили соответствующего протокола ранней реабилитации;

- провести сравнение клинических результатов в 2 группах.

Материалы и методы

Дизайн исследования

Первичной конечной точкой явился срок от начала лечения до отказа от кислородной поддержки.

Вторичные конечные точки:

- частота перевода на искусственную вентиляцию легких (ИВЛ);
- динамика индекса оксигенации за период изменения кислотно-щелочного состояния (КЩС);
- оценка субъективного самочувствия по SF360 на 1-й и 10-й дни;
- перерыв в занятиях ≥ 2 дней;
- выживаемость пациентов в 10-дневный период от момента начала ЛФК.

Срок от начала лечения до нормализации оксигенации в достаточной степени для прекращения кислородной поддержки является наиболее адекватным индикатором эффективности лечения для оценки значимости предлагаемого протокола.

Контрольные точки 3 и 4 в конечном счете были исключены из исследования ввиду невозможности сбора соответствующих данных в контрольной группе ввиду отсутствия этих сведений в первичной медицинской документации. Для обеспечения собираемости данных 3-я контрольная точка заменена на данные медицинской документации по самообслуживанию пациентов, что, по данным литературы, может вносить адекватный вклад в оценку программы [4]. Для оценки показателя применялась бинарная модель, в которой 1 соответствовала пациентам, способным по итогу 10-дневного периода самостоятельно вставать с кровати, ограниченно одеваться и перемещаться по палате, а 0 — тем, которые не могли выполнить какое-либо из этих действий.

После выхода в ходе исследований ряда обновлений временных методических рекомендаций Минздрава России по лечению НКИ, а также очевидного роста клинического опыта было решено отказаться от оценки выживаемости как конечной точки. В протоколы лечения добавилось достаточное количество изменений фундаментального характера, напрямую влияющих на выживаемость. Вместе с тем выживаемость была включена в итоги исследования для интерпретации данных ANOVA. Оценка тканевого кислородного обеспечения производилась после всего комплекса упражнений ввиду особенностей организации медицинской помощи в условиях НКИ.

Критерии включения:

- возраст старше 18 лет;
- в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) с инспираторной одышкой (ИО) < 400.

Критерии исключения:

- проводимая ИВЛ;
- ИО < 200;
- недоступность пациента продуктивному контакту;
- противопоказания (обширные контрактуры конечностей, выраженный болевой синдром, стомированные больные, больные с выраженной декомпенсацией сопутствующего заболевания);
- невозможность выйти из прон-позиции без продолжительного (> 2 мин) кашля или устойчивого снижения сатурации на > 3 %;
- явные нарушения комплаенса в ходе исследования.

Группы сравнения

Основная группа — пациенты, соответствующие критериям включения без критериев исключения, проходящие избранную реабилитационную программу.

Контрольная группа — псевдорандомизация пациентов по архивным данным. После оценки характера распределения параметра методом Колмогорова—Смирнова произведено формирование контрольной группы методом псевдорандомизации; для параметрического распределения по t -критерию Стьюдента, для бинарного — χ^2 -критерием Макнамары, для непараметрических — U -критерием Манна—Уитни. Выполнение псевдорандомизации в ретроспективной группе производилось на основании соответствия выборки следующим параметрам:

- пол;
- возраст;
- индекс оксигенации на дату начала лечения;
- терапия тоцилизумабом;
- индекс коморбидности CIRS-G [5].

Анализ в подгруппах проводился по следующим критериям:

- по половозрастным группам;
- по числу сопутствующих осложнений;
- по индексу APACHE / SOFA;
- по частотам и кратности выполняемых упражнений;
- по маршрутизации выхода на ЛФК (первичное поступление в реанимацию с соответствием критериям включения, перевод в ОРИТ по ухудшению с соответствием критериям, переход на ЛФК после ИВЛ).

Расчетное число пациентов

По 100 человек в основной и контрольной группах или достижение первой контрольной точки.

Принцип отбора пациентов

Больные включаются в исследование в первые сутки поступления в ОРИТ при соответствии критериям включения и наличии ИДС на участие в исследовании. Распределение в группы случайное. Осуществляется реабилитационная помощь по протоколу с уточнением фактического количества выполняемых упражнений. Проводится оценка контрольных точек в 10-дневный период.

Анализ данных

База данных на основании первичной исследовательской документации сформирована в ПО SPSS Statistics (IBM, США). Рассчитывалось отношение шансов (величина значимых различий 3 %, доверительный интервал — 95 %) для первичной контрольной точки. ANOVA-анализ для первичной контрольной точки и вторичных контрольных точек в разрезе анализа в подгруппах.

Набор групп и проведение вмешательства

Набор групп осуществлялся по мультицентровому принципу с участием двух клинических центров — Городской клинической больницы № 40 Департамента здравоохранения города Москвы и Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московской области «Мытищинская городская клиническая больница». Руководство отбором и процессом реабилитации в центре брал на себя штатный врач ЛФК или заведующий отделением реанимации и интенсивной терапии, фактическое осуществление обучения пациентов выполнялось врачами, медсестрами и / или волонтерами клинической базы, в компетенцию которых входил контроль частоты и правильности выполнения упражнений пациентами.

Протокол лечебного вмешательства*Разработка протокола*

Протокол разработан на основании анализа данных литературы и собственного клинического опыта. На этапе разработки протокола единственными доступными публикациями по организации ранней реабилитации при НКИ были немногочисленные публикации из Китая. На этапе формирования протокола российские публикации по теме отсутствовали. Методическую основу протокола составили работы китайских специалистов, из которых были сделаны три основных вывода о факторах, напрямую влияющих на эффективность раннего реабилитационного процесса:

- реабилитацию необходимо начинать как можно раньше, как только позволяет состояние пациента, для предотвращения порочного круга астенизации, ослабления дыхательной мускулатуры и усугубляющейся ДН;
- существуют высокие риски дальнейшего повреждения легочной ткани при методиках, значительно увеличивающих сопротивление выдоху или форсирующих выдох;
- методики реабилитации в формате дыхательной гимнастики, стимулирующей главным образом вспомогательную дыхательную мускулатуру, доказательно улучшают показатели функции внешнего дыхания [6–11].

В китайских исследовательских протоколах преимущественно использовалась традиционная китайская гимнастика, однако ввиду отсутствия опыта работы с ней упражнения были заменены на традиционные в российской ЛФК с учетом рекомендаций по задействуемым группам мышц [12].

В период марта-апреля 2020 г. протокол апробировался в рамках отдельных упражнений, выполняемых сначала пациентами с легкой степенью ДН (ИО > 400, одышка), а затем и отдельными пациентами реанимационных отделений. В ходе апробации исходный перечень упражнений для пациентов ОРИТ сократился до 5 единиц, что было близко к максимально переносимой разовой физической нагрузке, с одной стороны, и позволяло быстро обходить пациентов и персонал — с другой.

Для обеспечения наибольшей доступности данных эталонное исполнение упражнений с комментариями было записано в формате видеоурока, который затем был выложен на общедоступный сайт в сети Интернет. Учитывая отсутствие каких-либо данных о том, сколь долго пациенту целесообразно заниматься дыхательной гимнастикой, рекомендовано всем пациентам продолжать упражнения до формирования органами управления здравоохранением порядка скрининга и реабилитации таких пациентов, и с этой целью были записаны также отдельные ролики со всем арсеналом опробованных упражнений и инструкциями по самостоятельному их выполнению.

Формализованный протокол

- Упражнения выполняются в первый раз совместно пациентом и медицинским персоналом, далее медицинский персонал контролирует самостоятельное выполнение пациентом упражнений.
- Упражнения выполняются только при наличии продуктивного контакта с больным, с надетым и исправным датчиком сатурации.
- Исходное положение — на спине.
- Упражнения повторяются от 3 до 10 раз, в заданном порядке (табл. 1). Частота подходов — 4–6 в сутки по желанию пациента, при этом спектр и число выполняемых в рамках одного подхода повторений не регламентировались. В случае выполнения менее чем четырех подходов день в ис-

следовательский протокол заносилось «упражнения не выполнялись».

- Упражнения прекращаются при следующих условиях:

- 1) при исходной $\text{SaO}_2 > 92\%$ она становится $< 88\%$. При восстановлении показателя в течение 30 с и менее возможно продолжение упражнения;
- 2) при исходной $87\% < \text{SaO}_2 < 92\%$ становится $< 80\%$. При восстановлении показателя в течение 30 с и менее возможно продолжение упражнения;
- 3) при исходной $\text{SaO}_2 < 80\%$ (подозрение на неисправность датчика, уточнить сегодняшний КЩС) — выполнять только в присутствии лечащего врача;
- 4) при жалобах больного на выраженное утомление, слабость, головокружение, тошноту — в любой момент.

Упражнения выполнялись в порядке, представленном в табл. 1.

Соответствие этическим нормам

Протокол исследования и брошюра пациента были утверждены протоколом Комитета по этике Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Городская клиническая больница № 40 Департамента здравоохранения города Москвы» № 2 от 11.05.20. Все участники исследования подписывали информированное добровольное согласие согласно Хельсинкской декларации. Пациенты, отказавшиеся от участия в исследовании, получали стандартное лечение согласно действующей редакции Временных методических рекомендаций «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)» и с 21.05.20 в соответствии с временными методическими рекомендациями «Медицинская реабилитация при новой коронавирусной инфекции (COVID-19)».

Все пациенты ($n = 146$) были разделены на основную ($n = 73$) и контрольную ($n = 73$) группы. Половозрастная структура групп и показатели, отбавленные для расчета Propensity score, представлены в табл. 2.

Результаты и обсуждение

В ходе исследования достигнута первая контрольная точка с достоверно меньшей потребностью в кислородной поддержке в основной группе. Показатели систематизированы в табл. 3.

Как можно видеть из данных табл. 3, исследование достигло основной контрольной точки — имеется достоверная разница в показателях смертности между группами. Вместе с тем трактовка результата нуждается в ряде уточнений, представленных ниже и связанных с особенностями отбора пациентов в исследованиях без существующего стандартного вмешательства компаратора.

Таблица 1
Порядок и описание упражнений программы
Table 1
Order and description of program's exercises

№	Описание
1	В исходном положении — вдох, скользя пяткой по кровати — сгибать ногу в колене, выдох до безболевого уровня
2	Кисти к плечам, развести локти в стороны — вдох, опустить локти, прижать их друг к другу к грудной клетке и согнуться в животе (по возможности) — выдох
3	Опора на локти, приподнять грудную клетку — вдох, выпрямить руку по диагонали и потянуться за рукой, отрывая лопатку, — выдох (упражнение «бокс»)
4	Одна рука за голову, скрутить тело в противоположную сторону (таз на месте), другой рукой хлопнуть себя по боку в области ребер — выдох, исходное положение с заведенной рукой — вдох
5	Опираясь на локти, приподнять грудную клетку так, чтобы лопатки шли навстречу друг другу, — вдох, расслабиться — выдох

Таблица 2
Характеристика пациентов исследуемых групп
по параметрам псевдорандомизации
Table 2
Pseudo-randomization parameters structure

Параметр	Основная группа	Контрольная группа	Достоверность различия
Число пациентов	73	73	< 0,05
Мужчины, %	57,5	53,4	< 0,05
Средний возраст, годы	59,2 ± 14,4	60,3 ± 15,3	< 0,05
ИМТ	27,2 ± 4,1	29,2 ± 3,9	> 0,1
Средний индекс оксигенации на дату начала лечения	330 ± 36	332 ± 54	< 0,05
Пациенты, получавшие тоцилизумаб, %	5,4	6,8	< 0,05
Индекс коморбидности CIRS-G, средний балл	3,4 ± 2,3	3,3 ± 2,8	< 0,05

Примечание: ИМТ – индекс массы тела.

При анализе в подгруппах не выявлено достоверных отличий по половозрастному показателю. Из числа сопутствующих заболеваний значимой оказалась разница по смертности при наличии онкологического заболевания, выявленного у 8 больных и сопровождавшегося 3 (37,8 %) летальными исходами. При этом онкологическое заболевание оказалось значимой ковариатой другого показателя — толерантности к физической нагрузке у тех пациентов, которым удавалось ее достоверно замерить. При этом ANOVA-анализ не выявил значимых ковариат исхода среди внесенных параметров.

При оценке данных по смертности необходимо учитывать комбинацию организационно-методических факторов, не позволяющих заявить о наличии причинно-следственной связи между этим показателем и проводимым лечением. В первую очередь, данные большей части пациентов основной группы учитывались в период мая-июня 2020 г., когда лечебные протоколы для пациентов с НКИ были хорошо разработаны, а врачи накопили опыт работы с больными этой категории. Напротив, данные большинства пациентов контрольной группы учитывались в период марта-апреля 2020 г., когда многие принципы лечения еще находились в разработке. Кроме того, в течение мая нагрузка больниц, так же, как и нагрузка на медицинский персонал, снизились и появилась возможность эффективно распределять время между пациентами.

Кроме того, обращает на себя внимание тот факт, что в существующей методике отбора основную группу гарантированно составлял мотивированный на активную профилактику контингент, в то время как в контрольной группе в т. ч. могла быть высока доля низкоактивных пациентов с выраженным депрессивным синдромом, высокой субъективной астенизацией, низкой культурой физической активности в целом. Это отчасти подтверждается достоверно более высокой ИМТ в контрольной группе.

Таблица 3
Результаты исследования
Table 3
Study results

Контрольная точка	Основная группа	Контрольная группа	Достоверность различий
Число дней от начала лечения до отказа от кислородной поддержки	5,1 ± 3,3	8,0 ± 4,6	Достоверно ($p < 0,05$)
Среднесуточная динамика изменения индекса оксигенации	± 28,3 ± 39,0	± 14,3 ± 32,3	Достоверно ($p < 0,05$)
Оценка статуса самообслуживания	0,6 ± 0,3	0,3 ± 0,5	Недостоверно ($p = 0,12$)
Летальные исходы	1 (1,4 %)	4 (5,5 %)	Достоверно ($p < 0,05$)*
Перевод на ИВЛ после вмешательства	2 (2,7 %)	6 (5,5 %)	Недостоверно ($p = 0,17$)

Примечание: ИВЛ – искусственная вентиляция легких; * – исключена из анализа.

Note: *, they were excluded from the study analysis.

В части анализа в подгруппах результат, вероятно, носит самоочевидный характер — группа была довольно гомогенна по половозрастному составу, при этом из нее тяжестью состояния драматически выбиваются именно онкологические пациенты, особенно получающие противоопухолевую терапию [13, 14].

Отсутствие результатов ANOVA-анализа может объясняться двумя основными причинами, до известной степени противоположной направленности. В первую очередь, вероятно, даже того минимального перечня параметров разбиения, который использовался в исследовании, было слишком много для сравнительно небольшой выборки. Во-вторых, большое количество факторов, которые могли оказаться значимыми ковариатами, не было учтено — так, исследование не предполагало привлечения шкал депрессии и мотивации на выздоровление, оценки показателей коагулограммы, трактовки признаков системной воспалительной реакции в отдельных показателях (уровни интерлейкинов, фактора некроза опухоли-α и т. д.). Кроме того, использовался интегральный показатель коморбидности, в то время как данные литературы говорят о весьма специфических и разнообразных предикторах летального исхода в зависимости от числа и характера сопутствующего заболевания [15–21].

Если рассматривать перспективы дальнейшего изучения темы, то целесообразно разработать программу-компаратор с проведением дальнейшего исследования по их сравнительной оценке в условиях НКИ. Однако первоочередной задачей является формирование доказательной базы для проведения первого этапа реабилитации у неосложненных пациентов, а также второго и третьего этапов реабилитации. Эти задачи во многом являются связанными, поскольку лишь конкретизация долговременных медико-социальных эффектов НКИ может дать ключ к пониманию перспективных реабилитационных методик.

Использование более крупных выборок, позволяющих лучше оценить ковариаты исхода, возможно, нецелесообразно, поскольку методика представляет собой лишь вспомогательный инструмент лечебного протокола. И напротив, сравнение различных протоколов ранней реабилитации как ковариат в крупных популяционных исследованиях различных комплексных лечебных протоколов может оказаться полезным.

Таким образом, в настоящий момент можно с уверенностью говорить о том, что предложенный алгоритм дыхательной гимнастики достоверно ускоряет восстановление пациентов с выраженной формой ДН при НКИ и ассоциирован для них с лучшим прогнозом жизни. Выводы о долгосрочных эффектах реабилитации в настоящий момент сделать невозможно, однако эта оценка входит в стратегию исследований.

Заключение

Применение комплекса лечебной физической культуры в остром периоде НКИ снижает потребность в кислородной поддержке у пациентов с ДН и показателем индекса оксигенации > 200 и < 400 на фоне НКИ. Это приводит к снижению нагрузки на стационарные подразделения в условиях эпидемии и ассоциировано с ускоренным темпом выздоровления пациентов и сниженными показателями перевода на ИВЛ и смертности, для которых, однако, существовали, вероятно, более значимые кофакторы успеха.

Литература

1. Всемирная организация здравоохранения. Обновленная стратегия борьбы с COVID-19. 14 апреля 2020 г. Доступно на: https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/covid19-strategy-update-2020-ru.pdf?sfvrsn=29da3ba0_19
2. Zang K., Chen B., Wang M. et al. The effect of early mobilization in critically ill patients: A meta-analysis. *Nurs. Crit. Care*. [Preprint. Posted: 2019, Jun. 20]. DOI: 10.1111/nicc.12455.
3. Miri L., Wakrim L., Kassab H. et al. Impact of immigration on HIV-1 molecular epidemiology in West Africa, Maghreb and Southern Europe. *AIDS Rev*. 2014; 16 (2): 109–116.
4. Ekkekakis P., Lind E., Hall E.E., Petruzzello S.J. Can self-reported tolerance of exercise intensity play a role in exercise testing? *Med. Sci. Sports Exerc*. 2007; 39 (7): 1193–1199. DOI: 10.1249/mss.0b013e318058a5ea.
5. Miller M.D., Paradis C.F., Houck P.R. et al. Rating chronic medical illness burden in geropsychiatric practice and research: application of the Cumulative Illness Rating Scale. *Psychiatry Res*. 1992; 41 (3): 237–248. DOI: 10.1016/0165-1781(92)90005-n.
6. Yang F., Liu N., Hu J.Y. et al. [Pulmonary rehabilitation guidelines in the principle of 4S for patients infected with 2019 novel coronavirus (2019-nCoV)]. *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi*. 2020; 43 (3): 180–182. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2020.03.007 (in Chinese).
7. Liu K., Zhang W., Yang Y. et al. Respiratory rehabilitation in elderly patients with COVID-19: A randomized controlled study. *Complement. Ther. Clin. Pract.* 2020; 39: 101166. DOI: 10.1016/j.ctcp.2020.101166.
8. [Recommendations for respiratory rehabilitation of coronavirus disease 2019 in adult]. *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi*. 2020; 43 (4): 308–314. DOI: 10.3760/cma.j.cn112147-20200228-00206 (in Chinese).
9. Feng F., Tuchman S., Denninger J.W. et al. Qigong for the prevention, treatment, and rehabilitation of COVID-19 infection in older adults. *Am. J. Geriatr. Psychiatry*. 2020; 28 (8): 812–819. DOI: 10.1016/j.jagp.2020.05.012.
10. Iannaccone S., Castellazzi P., Tettamanti A. et al. Role of rehabilitation department for adult individuals with COVID-19: The experience of the San Raffaele hospital of Milan. *Arch. Phys. Med. Rehabil*. 2020; 101 (9): 1656–1661. DOI: 10.1016/j.apmr.2020.05.015.
11. Zhao H.M., Xie Y.X., Wang C. Recommendations for respiratory rehabilitation in adults with coronavirus disease 2019. *Chin. Med. J.* 2020; 133 (13): 1595–1602. DOI: 10.1097/cm9.0000000000000848.
12. Мещерякова Н.Н. Принципы легочной реабилитации больных хронической обструктивной болезнью легких. *Атмосфера: пульмонология и аллергология*. 2013; (2): 27–31.
13. Patel R., Park J., Shah A., Saif M.W. COVID-19 and cancer patients. *Cancer Med. J.* 2020; 3 (1): 40–48.
14. Zhang, J., Wang X., Jia X. et al. Risk factors for disease severity, unimprovement, and mortality in COVID-19 patients in Wuhan, China. *Clin. Microbiol. Infect.* 2020; 26 (6): 767–772. DOI: 10.1016/j.cmi.2020.04.012.
15. Tadic M., Cuspidi C., Sala C. COVID-19 and diabetes: Is there enough evidence? *J. Clin. Hypertens.* 2020; 22 (6): 943–948. DOI: 10.1111/jch.13912.
16. Lorente-Ros A., Monteagudo Ruiz J.M., Rincón L.M. et al. Myocardial injury determination improves risk stratification and predicts mortality in COVID-19 patients. *Cardiol. J.* [Preprint. Posted: 2020, Jun. 26]. DOI: 10.5603/cj.a2020.0089.
17. Leung C. Risk factors for predicting mortality in elderly patients with COVID-19: A review of clinical data in China. *Mech. Ageing Dev.* 2020; 188: 111255. DOI: 10.1016/j.mad.2020.111255.
18. Ji D., Zhang D., Xu J. et al. Prediction for progression risk in patients with COVID-19 pneumonia: the CALL score. *Clin. Infect. Dis.* 2020; 71 (6): 1393–1399. DOI: 10.1093/cid/ciaa414.
19. Iavarone M., D'Ambrosio R., Lampertico P. High rates of 30-day mortality in patients with cirrhosis and COVID-19. *J. Hepatol.* [Preprint. Posted: 2020, Aug. 06]. DOI: 10.1016/j.jhep.2020.08.001.
20. Hu H., Yao N., Qiu Y. Comparing rapid scoring systems in mortality prediction of critically ill patients with novel coronavirus disease. *Acad. Emerg. Med.* 2020; 27 (6): 461–468. DOI: 10.1111/acem.13992.
21. Bello-Chavolla O.Y., González-Díaz A., Antonio-Villa N.E. et al. Unequal impact of structural health determinants and comorbidity on COVID-19 severity and lethality in older Mexican adults: Considerations beyond chronological aging. *J. Gerontol. A. Biol. Sci. Med. Sci.* 2020; glaa 163. [Preprint. Posted: 2020, Jun. 29]. DOI: 10.1093/gerona/glaa163.

Поступила 03.07.20

References

- World Health Organization. [Updated strategy of struggle with COVID-19. April 14, 2020]. Available at: https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/covid-19-strategy-update-2020-ru.pdf?sfvrsn=29da3ba0_19 (in Russian).
- Zang K., Chen B., Wang M. et al. The effect of early mobilization in critically ill patients: A meta-analysis. *Nurs. Crit. Care*. [Preprint. Posted: 2019, Jun. 20]. DOI: 10.1111/nicc.12455.
- Miri L., Wakrim L., Kassab H. et al. Impact of immigration on HIV-1 molecular epidemiology in West Africa, Maghreb and Southern Europe. *AIDS Rev*. 2014; 16 (2): 109–116.
- Ekkekakis P., Lind E., Hall E.E., Petruzzello S.J. Can self-reported tolerance of exercise intensity play a role in exercise testing? *Med. Sci. Sports Exerc*. 2007; 39 (7): 1193–1199. DOI: 10.1249/mss.0b013e318058a5ea.
- Miller M.D., Paradis C.F., Houck P.R. et al. Rating chronic medical illness burden in geropsychiatric practice and research: application of the Cumulative Illness Rating Scale. *Psychiatry Res*. 1992; 41 (3): 237–248. DOI: 10.1016/0165-1781(92)90005-n.
- Yang F., Liu N., Hu J.Y. et al. [Pulmonary rehabilitation guidelines in the principle of 4S for patients infected with 2019 novel coronavirus (2019-nCoV)]. *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi*. 2020; 43 (3): 180–182. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2020.03.007 (in Chinese).
- Liu K., Zhang W., Yang Y. et al. Respiratory rehabilitation in elderly patients with COVID-19: A randomized controlled study. *Complement. Ther. Clin. Pract*. 2020; 39: 101166. DOI: 10.1016/j.ctcp.2020.101166.
- [Recommendations for respiratory rehabilitation of coronavirus disease 2019 in adult]. *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi*. 2020; 43 (4): 308–314. DOI: 10.3760/cma.j.cn112147-20200228-00206 (in Chinese).
- Feng F., Tuchman S., Denninger J.W. et al. Qigong for the prevention, treatment, and rehabilitation of COVID-19 infection in older adults. *Am. J. Geriatr. Psychiatry*. 2020; 28 (8): 812–819. DOI: 10.1016/j.jagp.2020.05.012.
- Iannaccone S., Castellazzi P., Tettamanti A. et al. Role of rehabilitation department for adult individuals with COVID-19: The experience of the San Raffaele hospital of Milan. *Arch. Phys. Med. Rehabil*. 2020; 101 (9): 1656–1661. DOI: 10.1016/j.apmr.2020.05.015.
- Zhao H.M., Xie Y.X., Wang C. Recommendations for respiratory rehabilitation in adults with coronavirus disease 2019. *Chin. Med. J.* 2020; 133 (13): 1595–1602. DOI: 10.1097/cm9.0000000000000848.
- Meshcheryakova N.N. [Principles of pulmonary rehabilitation in patients with chronic obstructive pulmonary disease]. *Atmosfera: pul'monologiya i allergologiya*. 2013; (2): 27–31 (in Russian).
- Patel R., Park J., Shah A., Saif M.W. COVID-19 and cancer patients. *Cancer Med. J.* 2020; 3 (1): 40–48.
- Zhang, J., Wang X., Jia X. et al. Risk factors for disease severity, unimprovement, and mortality in COVID-19 patients in Wuhan, China. *Clin. Microbiol. Infect.* 2020; 26 (6): 767–772. DOI: 10.1016/j.cmi.2020.04.012.
- Tadic M., Cuspidi C., Sala C. COVID-19 and diabetes: Is there enough evidence? *J. Clin. Hypertens*. 2020; 22 (6): 943–948. DOI: 10.1111/jch.13912.
- Lorente-Ros A., Montegudo Ruiz J.M., Rincón L.M. et al. Myocardial injury determination improves risk stratification and predicts mortality in COVID-19 patients. *Cardiol. J.* [Preprint. Posted: 2020, Jun. 26]. DOI: 10.5603/cj.a2020.0089.
- Leung C. Risk factors for predicting mortality in elderly patients with COVID-19: A review of clinical data in China. *Mech. Ageing. Dev.* 2020; 188: 111255. DOI: 10.1016/j.mad.2020.111255.
- Ji D., Zhang D., Xu J. et al. Prediction for progression risk in patients with COVID-19 pneumonia: the CALL Score. *Clin. Infect. Dis.* 2020; 71 (6): 1393–1399. DOI: 10.1093/cid/ciaa414.
- Iavarone M., D'Ambrosio R., Lampertico P. High rates of 30-day mortality in patients with cirrhosis and COVID-19. *J. Hepatol.* [Preprint. Posted: 2020, Aug. 06]. DOI: 10.1016/j.jhep.2020.08.001.
- Hu H., Yao N., Qiu Y. Comparing rapid scoring systems in mortality prediction of critically ill patients with novel coronavirus disease. *Acad. Emerg. Med.* 2020; 27 (6): 461–468.
- Bello-Chavolla O.Y., González-Díaz A., Antonio-Villa N.E. et al. Unequal impact of structural health determinants and comorbidity on COVID-19 severity and lethality in older mexican adults: Considerations beyond chronological aging. *J. Gerontol. A. Biol. Sci. Med. Sci.* 2020; glaa 163. [Preprint. Posted: 2020, Jun. 29]. DOI: 10.1093/gerona/glaa163.

Received: July 03, 2020

Информация об авторах / Author Information

Лядов Константин Викторович — д. м. н., профессор, академик Российской академии наук, профессор кафедры спортивной медицины и медицинской реабилитации Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); главный врач Общества с ограниченной ответственностью «Многопрофильный медицинский центр «Клиники Лядова»; тел.: (495) 023-54-82; e-mail: klyadov@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6972-7740>)

Konstantin V. Lyadov — Doctor of Medicine, Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Professor Department of Sports Medicine and Medical Rehabilitation, I.M.Sechenov First Moscow State Medical University, Healthcare Ministry of Russia (Sechenov University); Head of the

Multidisciplinary Medical Center “Lyadov’s Clinics”; tel.: (495) 023-54-82; e-mail: klyadov@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6972-7740>)

Конева Елизавета Сергеевна — д. м. н., заместитель заведующего кафедры по науке, профессор кафедры спортивной медицины и медицинской реабилитации Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); главный специалист по медицинской реабилитации Акционерного общества «Группа компаний “МЕДСИ”»; тел.: (495) 357-74-27; e-mail: elizaveta.coneva@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2029-9682>)

Elizaveta S. Koneva — Doctor of Medicine, Deputy Head, Department of Science, Professor of Department of Sports Medicine and Medical Rehabilitation, I.M.Sechenov First Moscow State Medical University, Healthcare Ministry of Russia (Sechenov University); Chief Medical Rehabilitation Specialist, “MEDSI group” Joint Stock Company; tel.: (495) 357-74-27; e-mail: elizaveta.koneva@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2029-9682>)

Полушкин Виталий Глебович — заместитель главного врача по клинико-экспертной работе Общества с ограниченной ответственностью «Многопрофильный медицинский центр “Клиники Лядова”»; тел.: (916) 590-40-96; e-mail: polushkinvp@gmail.com (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5456-4624>)

Vitaliy G. Polushkin — Deputy Chief, Physician for Clinical Expertise, Multidisciplinary Medical Center “Lyadov’s Clinics” Limited Liability Company; tel.: (916) 590-40-96; e-mail: polushkinvp@gmail.com (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5456-4624>)

Султанов Эльдар Юрьевич — врач лечебной физкультуры Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Городская клиническая больница № 40 Департамента здравоохранения города Москвы»; тел.: (495) 686-80-50; e-mail: polushkinvp@gmail.com (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1035-3478>)

Eldar Yu. Sultanov — Physical Rehabilitation Therapist, City Clinical Hospital No.40, Moscow Health Department; tel.: (495) 686-80-50; e-mail: polushkinvp@gmail.com (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1035-3478>)

Лукашин Михаил Александрович — врач анестезиолог-реаниматолог Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московской области «Мытищинская городская клиническая больница»; тел.: (495) 583-16-71; e-mail: polushkinvp@gmail.com

Mikhail A. Lukashin — Emergency Physician, Moscow Region Mytishchi City Clinical Hospital; tel.: (495) 583-16-71; e-mail: polushkinvp@gmail.com

Ультразвуковое исследование легких: возможности диагностики повреждения легких, ассоциированного с новой коронавирусной инфекцией COVID-19

Г.В.Неклюдова^{1,2}, С.Н.Авдеев^{1,2}

¹ Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства: 115682, Россия, Москва, Ореховый бульвар, 28

² Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет): 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

Резюме

Данная публикация посвящена ультразвуковому методу исследования легких, который приобрел особую актуальность в период пандемии новой коронавирусной инфекции COVID-19. Рассмотрены общие положения ультразвукового исследования легких, ультразвуковые признаки поражения легких, особенности ультразвуковой семиотики при вирусном поражении легких в отличие от бактериального поражения легочной ткани, представлены аспекты применения ультразвукового исследования легких при пандемии коронавирусной инфекции COVID-19. Публикация основана на опыте отечественных и зарубежных исследователей, а также на собственном опыте авторов, продемонстрирована ценность данного метода как в условиях отделения интенсивной терапии, так и в терапевтической клинике.

Ключевые слова: ультразвуковое исследование легких, ультразвуковые артефакты, консолидация, поражение легких, коронавирусная инфекция.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Неклюдова Г.В., Авдеев С.Н. Ультразвуковое исследование легких: возможности диагностики повреждения легких, ассоциированного с новой коронавирусной инфекцией COVID-19. *Пульмонология*. 2020; 30 (5): 577–586. DOI: 10.18093/0869-0189-2020-30-5-577-586

Lung ultrasound: the possibilities of diagnosing of lung damage associated with the new coronavirus infection COVID-19

Galina V. Nekludova^{1,2}, Sergey N. Avdeev^{1,2}

¹ Federal Pulmonology Research Institute, Federal Medical and Biological Agency of Russia: Orekhovyy bul'var 28, Moscow, 115682, Russia

² I.M.Sechenov First Moscow State Medical University, Healthcare Ministry of Russia (Sechenov University): ul. Trubetskaya 8, build. 2, Moscow, 119991, Russia

Abstract

This publication is devoted to the ultrasound method of lung examination, which has gained particular relevance during the pandemic of the new coronavirus infection 2019. The lecture discusses the general provisions of lung ultrasound, ultrasonic signs of lung damage, features of ultrasound semiotics in the viral nature of lung lesions, differences from the bacterial nature of lung damage, presents aspects of the use of lung ultrasound during the pandemic of the coronavirus infection 2019. The lecture is based on the experience of domestic and foreign researchers, as well as on the authors' own experience, which demonstrates the value of this method both in intensive care units and in a therapeutic clinic.

Key words: lung ultrasound, ultrasonic artifacts, consolidation, lung damage, coronavirus infection.

Conflict of interests. The authors declare the absence of conflict of interests.

For citation: Nekludova G.V., Avdeev S.N. Lung ultrasound: the possibilities of diagnosing of lung damage associated with the new coronavirus infection COVID-19. *Pul'monologiya*. 2020; 30 (5): 577–586 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2020-30-5-577-586

Ультразвуковое исследование (УЗИ) легких приобрело популярность прежде всего в отделениях интенсивной терапии и неотложной помощи и стало признанным в качестве полезного прикроватного метода диагностики ряда патологических состояний органов грудной клетки [1–3]. В настоящее время не только в экстренных условиях, но и в терапевтической клинике врачи все чаще используют УЗИ легких как возможный дополнительный инструмент

для диагностики заболеваний легких, это актуально и для пневмоний [4, 5]. По меткому замечанию R.Copetti, ультразвук (УЗ) следует считать лучшим стетоскопом в наших руках [6] и внедрять его в клиническую практику необходимо так же широко, как и стетофонендоскоп, который является символом врачебного искусства и мастерства. Сейчас накоплен достаточный объем знаний и опыта, свидетельствующий о его высокой диагностической инфор-

мативности и безопасности, при этом данный метод характеризуется быстротой получения информации и удобством его выполнения. Для проведения исследования могут быть использованы как стационарные, так и портативные УЗ-системы различного технического уровня. Исследование может быть осуществлено как конвексным, микроконвексным и секторным датчиками с частотой излучения 1–6 МГц, так и линейным датчиком с пропускной способностью 6–12 МГц, предназначенным для исследования поверхностно расположенных структур, плевры [7, 8]. Исследование может быть выполнено как в положении больного сидя, так и в положении лежа с возможным поворотом тела пациента в сторону, противоположную исследуемой.

В зависимости от цели исследования, временных ограничений УЗ-сканирование легких может быть проведено в каждом межреберном промежутке с исследованием 72 зон либо количество сканируемых областей может быть сокращено [9]. Было показано, что сокращение зон сканирования до 14 значительно не влияет на результаты исследования [10]. В условиях отделения интенсивной терапии предложено использовать BLUE-протокол (*the Bedside Lung Ultrasound in Emergency*), который предусматривает сканирование всего 6 зон (по 3 с каждой стороны грудной клетки) [11]. Довольно часто в отделениях интенсивной терапии используется более комплексное обследование в 8–12 областях [12, 13].

В период пандемии новой коронавирусной инфекции 2019 (COVID-19) УЗИ легких приобрело особый интерес и стимул к развитию. Прежде чем обсудить особенности УЗ-семиотики поражений легких при COVID-19, следует рассмотреть, каковы общие возможности исследования легких с помощью УЗ.

В период развития и внедрения УЗ-методов диагностики врачи обходили стороной исследование легких с помощью УЗ-волн. Действительно, в нормальной воздушной легочной ткани основная часть ультразвукового сигнала отражается от воздуха, содержащегося в легких. Так, коэффициент отражения УЗ-волн от воздуха в 750 раз превосходит таковой

от жидкостной среды [7]. Поэтому визуализировать неизменную легочную ткань не представляется возможным (рис. 1). Однако при морфологических нарушениях, а следовательно, при изменении физических свойств легочной ткани, формируются акустические эффекты, которые можно выявить при проведении УЗИ.

Потеря воздушности легочной ткани, ее уплотнение создают хорошие условия для передачи УЗ-сигнала в более глубокие слои легочной ткани, участок консолидации улучшает проникновение УЗ-луча практически в 50 раз [7]. Важно обратить внимание на то, что консолидация выявляется не только при пневмониях, но и при других патологиях, сопровождающихся уплотнением легочной ткани, например при ателектазе различного генеза, тромбоэмболии легочной артерии, опухолевом процессе, контузии легкого [12]. Консолидаты выглядят как гипозоногенный участок и напоминают УЗ-изображение ткани печени (*tissue-like sign*). Поэтому в литературе можно встретить термин «гепатизация легочной ткани», который и означает консолидацию [14]. Однако при УЗИ нельзя обнаружить участки консолидации, которые не достигают плевры, поскольку прослойка неизменной, воздушной легочной ткани, как было сказано выше, отражает УЗ-волны.

Форма и размер участка консолидации могут быть различными, что имеет дифференциально-диагностическое значение. Так, при воспалительном характере консолидата его форма неправильная в отличие от инфаркта легкого, карциномы, метастазов. Над участком консолидации плевральная линия может визуализироваться недостаточно отчетливо, фрагментарно, в виде гипозоногенной линии. Внутрileгочные границы между участком воспаления и воздушной неизменной легочной тканью неровные, нерегулярные, ступенчатые, несколько размытые [14, 15] (рис. 2).

Важной характеристикой консолидата является наличие и выраженность воздушной бронхограммы (или аэробронхограммы) [14]. Воздушная бронхограмма представляет собой акустически плотные ги-

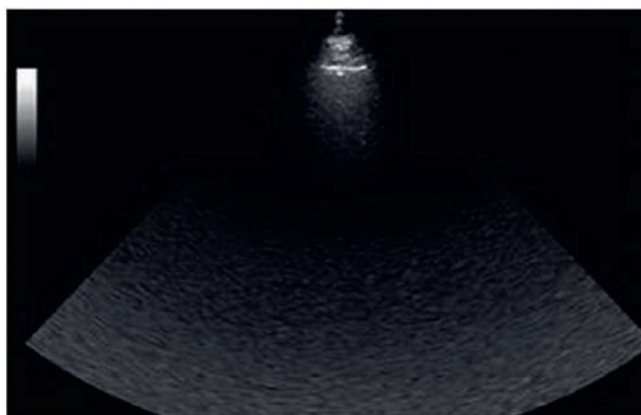


Рис. 1. Ультразвуковое изображение неизменной ткани легкого (из личного архива Г.В.Неклюдовой)
Figure 1. Ultrasound image of unchanged lung tissue (from the personal archive of G.V.Nekludova)

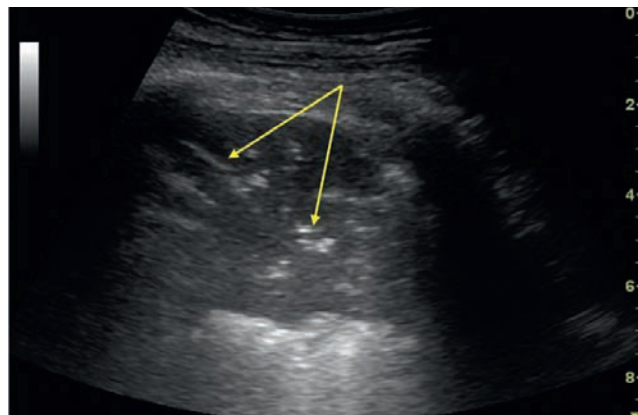


Рис. 2. Ультразвуковое изображение консолидата (*tissue-like sign*) воздушной бронхограммы (стрелки) (из личного архива Г.В.Неклюдовой)
Figure 2. Ultrasound image of the lung consolidate (*tissue-like sign*), air bronchogram (arrows) (from the personal archive of G.V.Nekludova)

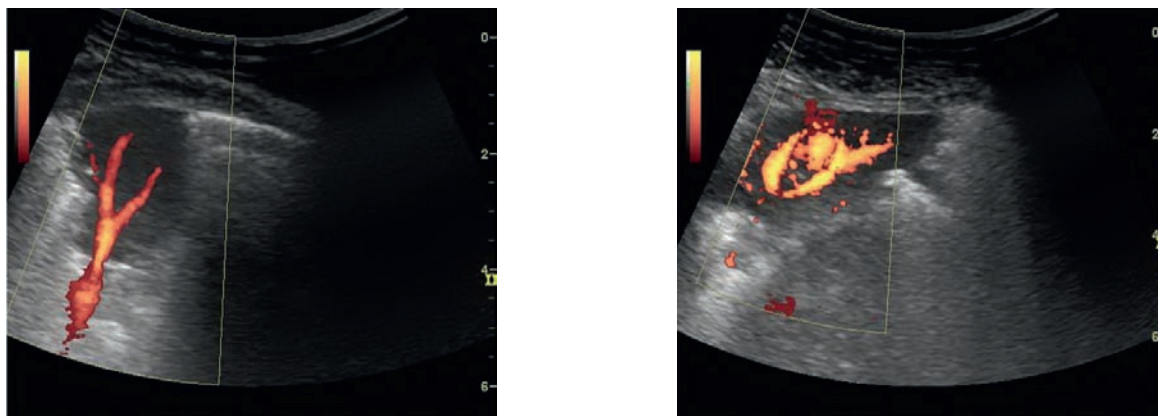


Рис. 3. Ультразвуковое изображение кровотока в участке консолидации легочной ткани. Доплеровское исследование кровотока в режиме энергетического сканирования демонстрирует усиление васкуляризации, сосудистый рисунок регулярный (из личного архива Г.В.Неклюдовой)

Figure 3. Ultrasound image of blood flow in the lung consolidate. Doppler blood flow analysis in the energy scanning mode shows increased vascularization, regular vascular pattern (from the personal archive of G.V.Nekludova)

перехоженные структуры в виде мелких линейных или мелкоочаговых, линзовидных включений либо в виде ветвистых структур (рис. 2). Аэробронхограмма объясняется наличием воздуха в просвете мелких бронхов [16, 17]. Распределение данных эхопозитивных структур в участке консолидации может быть как достаточно равномерным, так и неравномерным. Может быть выявлено движение гиперэхогенных структур при дыхании (т. н. динамическая воздушная бронхограмма), которое объясняется движением воздуха при вдохе. Динамическая воздушная бронхограмма проявляется увеличением сигналов воздушной бронхограммы по направлению к периферии (центробежно) при вдохе. Выявление данного признака в участке консолидации является наиболее специфичным признаком пневмонии и исключает ателектаз легочной ткани, вызванный окклюзией проксимально расположенного бронха [15, 18].

В участке консолидации могут визуализироваться анэхогенные трубчатые структуры, содержащие жидкость, которые представляют собой просвет бронхоолы с жидкостным содержимым, данный феномен получил наименование «жидкостная бронхограмма» (*fluid bronchogram*) [2, 14]. Наличие и выражен-

ность данного признака также имеет значение в диагностическом алгоритме причин появления участка консолидации.

При исследовании участка консолидации важна оценка его васкуляризации, которая может быть усилена или ослаблена, сосудистый рисунок может быть правильным, регулярным (рис. 3) или измененным, деформированным [19, 20]. Данный анализ важен при дифференциально-диагностическом поиске причин формирования консолидата.

Поскольку коэффициент затухания УЗ-луча в жидкостной среде минимальный, то УЗИ является высокочувствительным и высокоспецифичным методом диагностики наличия жидкости в плевральной полости, превосходящим в этом рентгенографию легких [21, 22]. Выявление жидкости в плевральной полости с помощью УЗИ не представляет сложности, при этом кроме самого факта наличия жидкости данное исследование может предоставить подробную информацию о локализации, характере жидкостного содержимого, его количестве, о состоянии плевральных листков. Следует сказать, что не только жидкость в плевральных полостях, но и наличие пневмоторакса с большей чувствительностью диаг-

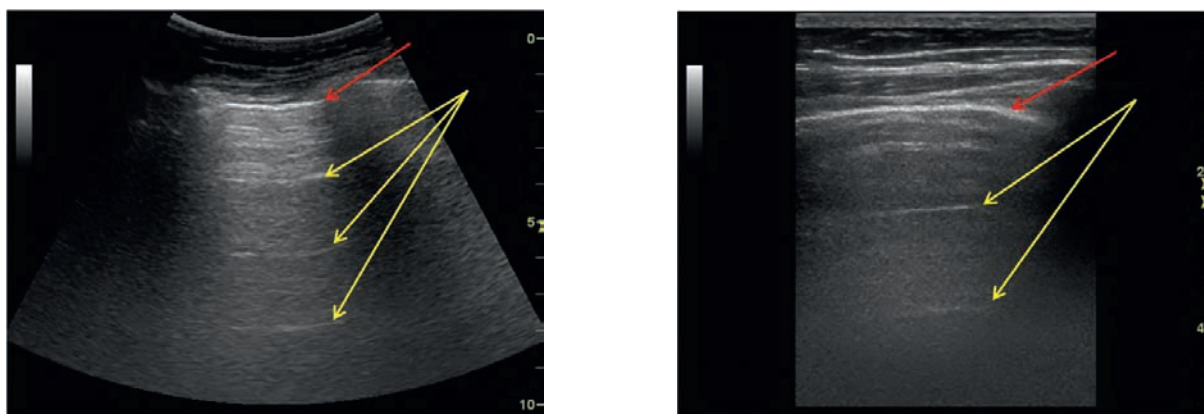


Рис. 4. Неизмененная легочная ткань. Тонкая эхо-позитивная плевральная линия (красная стрелка); А-линии (желтые стрелки) (слева — конвексный датчик, справа — линейный датчик) (из личного архива Г.В.Неклюдовой)

Figure 4. Unchanged lung tissue. Thin echo-positive pleural line (red arrow), A-lines (yellow arrows) (from the personal archive of G.V.Nekludova)

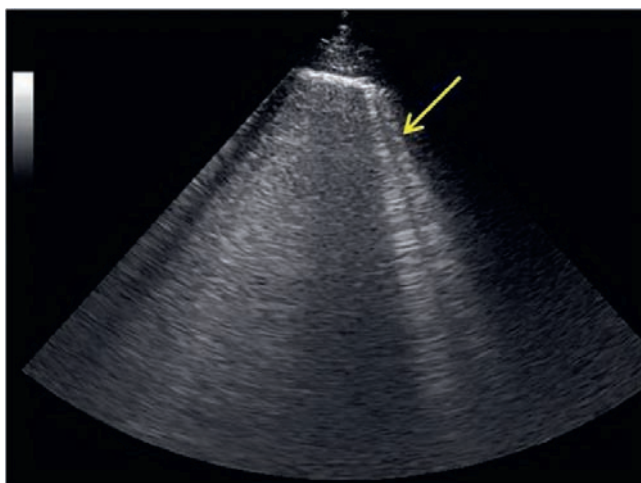


Рис. 5. Ультразвуковое изображение артефакта В-линии (стрелка) (из личного архива Г.В.Неклюдовой)
Figure 5. Ultrasound image of the B-line artifact (arrow) (from the personal archive of G.V.Nekludova)

ностируется с помощью УЗИ по сравнению с рентгенографией [23, 24].

Помимо визуализации определенных, реально существующих структур легочной ткани при проведении УЗИ возможна регистрация дополнительных УЗ-эффектов, которые представляют собой акустические артефакты. Существует два основных паттерна артефактов. Первый паттерн называется А-линии, представляет собой отражение от плевральной линии вглубь изображения в результате эффекта реверберации и выглядит как горизонтальные гиперэхогенные повторяющиеся линии, расположенные через одинаковые промежутки (рис. 4). Данный артефакт является признаком нормального или избыточного содержания воздуха в альвеолярном пространстве [9].

Наиболее важен УЗ-артефакт, получивший название В-линии, который указывает на увеличение плотности исследуемого участка легкого, снижение его воздушности [3, 11, 25]. Данный артефакт представляет собой вертикальные эхопозитивные линии, идущие

от плевральной линии и достигающие противоположного края изображения. Эхопозитивные лучи расширяются в дистальных отделах УЗ-изображения, напоминая луч лазера, и перемещаются при дыхании синхронно со скольжением легкого (рис. 5). В-линии появляются в результате попадания УЗ-луча на границу между утолщенной междольковой перегородкой и воздушными альвеолами, то есть на границу сред с сильно отличающимся акустическим импедансом, в результате чего возникают множественные вертикальные реверберации. Наличие данного УЗ-феномена не является специфичным признаком, а свидетельствует об интерстициальных изменениях (интерстициальный синдром). Например, этот феномен может определяться при ателектазе, пневмонии, ушибе легкого, легочной эмболии, диффузных паренхиматозных заболеваниях легких, кардиогенном отеке легких, остром респираторном дистресс-синдроме (ОРДС) [3]. При прогрессировании интерстициальных изменений количество В-линий увеличивается (рис. 6), они сливаются друг с другом (рис. 7) вплоть до появления единого эхопозитивного изображения. Данное явление получило название «белое легкое» (*white lung*) (при продольном сканировании перпендикулярно ребрам — признак водопада (*waterfall sign*)) и является отражением альвеолярно-интерстициального синдрома.

В зависимости от причин развития интерстициального синдрома, выраженности патологического процесса плевральная линия может быть как нормальная (не более 2 мм толщиной), так и утолщенная, быть ровной, гладкой или нерегулярной, прерывистой [26] (рис. 6, 7).

Следует отметить, поскольку выявляемые УЗ-признаки и артефакты не являются высокоспецифичными, то они должны быть оценены всесторонне и в комплексе, а также в контексте с клиническими, физикальными, лабораторными и инструментальными методами исследования, что, несомненно, повысит диагностические возможности сонографического метода и качество диагностического процесса в целом.

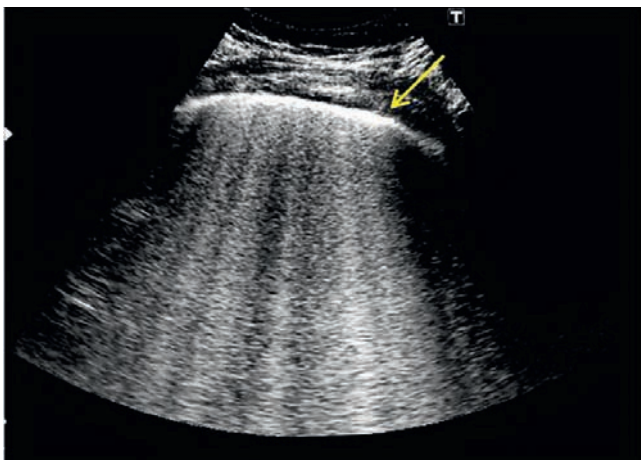


Рис. 6. Выраженный интерстициальный синдром, множественные В-линии, утолщенная плевральная линия (стрелка) (из личного архива Г.В.Неклюдовой)
Figure 6. Severe interstitial syndrome, multiple B-lines, thickened pleural line (arrow) (from the personal archive of G.V.Nekludova)

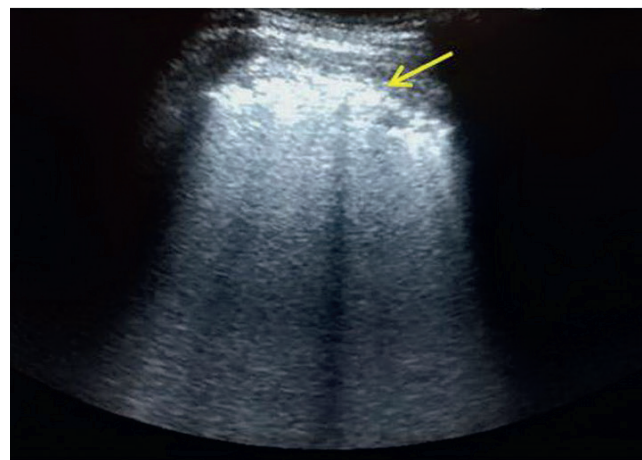


Рис. 7. Сливающиеся В-линии, формирование «белого легкого», утолщенная нерегулярная прерывистая плевральная линия (стрелка) (из личного архива Г.В.Неклюдовой)
Figure 7. Confluent B-lines, “white lung”, thickened, irregular, intermittent pleural line (arrow) (from the personal archive of G.V.Nekludova)

Как было сказано, чрезвычайный интерес к данному методу визуальной диагностики возник именно в период распространения коронавирусной инфекции. Чем же обусловлена такая популярность УЗИ легких в период пандемии COVID-19?

Неоспоримо, что компьютерная томография (КТ) органов грудной клетки — метод выбора и «золотой стандарт» для диагностики повреждения легких. Однако КТ не всегда доступна в условиях отделения интенсивной терапии. Кроме того, большое количество пациентов, нуждающихся в диагностике и лечении, высокая контагиозность вируса SARS-CoV-2, риск транспортировки пациентов с гипоксемией и нестабильной гемодинамикой, сложности дезинфекции аппаратов ограничивают использование КТ в условиях пандемии.

К настоящему времени проведены пилотные исследования, которые демонстрируют взаимосвязь результатов исследования, полученных при КТ и УЗИ легких, при диагностике пневмоний, ассоциированных с COVID-19 [27, 28].

В свою очередь, чувствительность сонографии превышает чувствительность стандартной рентгенографии легких при диагностике интерстициального синдрома и субплевральных консолидатов. Так, УЗ-метод способен выявлять очень мелкие ($< 0,5$ см) консолидаты [29]. Кроме того, поражения легочной ткани при COVID-19 имеют выраженную тенденцию к периферическому (субплевральному) распространению, поэтому УЗИ является приемлемым методом при диагностике COVID-ассоциированных пневмоний. К тому же УЗ-техника является доступным, относительно недорогим оборудованием по сравнению с другими имидж-методами. Несомненно, УЗ-сканеры обладают большей мобильностью. В настоящее время все чаще используются «карманные» беспроводные УЗ-устройства, которые гораздо проще защитить от заражения и проводить их дезинфекцию. Важным преимуществом сонографии является быстрота получения ценной информации, причем имеется возможность проводить исследование непосредственно у постели больного. Отсутствие радиации дает возможность многократно выполнять исследование и оценивать динамику выявленных изменений.

Однако УЗ-признаки поражения легких не являются высоко специфичными. Возникает вопрос: может ли данный метод быть полезен при диагностике вирусной пневмонии, существуют ли особенности УЗ-картины поражения легких вирусной природы?

Ранее в период пандемии гриппа А (H1N1) и в случаях птичьего гриппа А (H7N9) были выполнены исследования, в которых проведен анализ УЗ-особенностей вирусной пневмонии и выявлены отличия от бактериальных пневмоний. Так, для пневмонии вирусной природы характерным и обязательным является наличие интерстициального синдрома, который выражается присутствием УЗ-артефакта В-линии. Следующим дополнительным признаком вирусных пневмоний является наличие небольших субплевральных консолидатов [29, 30], в то время как при бактериальных пневмониях на первое ме-

сто выходит консолидация, причем это, как правило, более крупные консолидаты с признаками воздушной бронхограммы. Кроме того, при бактериальных пневмониях достаточно часто определяется усиление кровотока в участке консолидации. Важно подчеркнуть, что существенным отличием вирусного повреждения легочной ткани от бактериальных пневмоний является многофокусный, мозаичный (сочетание интерстициального синдрома и участков консолидации), более распространенный, чаще двусторонний характер УЗ-изменений [31].

Существуют ли специфичные УЗ-признаки изменений легких, вызванных коронавирусной инфекцией, отличающиеся от других вирусных пневмоний? Накопленный к настоящему времени опыт показывает, что УЗ-признаки так же, как и КТ-признаки изменений легких при коронавирусной инфекции, не являются специфичными, т. е. при COVID-ассоциированной пневмонии определяются те же УЗ-признаки, что и при других вирусных инфекциях.

Самым постоянным и, можно сказать, обязательным признаком является наличие интерстициального синдрома, причем чем более выражены В-линии (их количество и протяженность вдоль плевральной линии), тем более выражены морфологические и КТ-изменения легочной ткани [32]. Об этом свидетельствует проведенный метаанализ, который включил в себя изучение 7 исследований. Результаты данного анализа демонстрируют, что при повреждении легких, обусловленном COVID-19, обобщенная частота обнаружения патологических В-линий составляет 97 % (разброс частоты выявления этого признака в разных исследованиях минимален и составил 90–100 %).

Следующим по частоте диагностируемым признаком является изменение плевральной линии (увеличение толщины и/или ее неровность). Так, обобщенная частота обнаружения данного признака составила 70 %, однако разброс частоты его выявления в разных исследованиях был значительным (10–100 %).

Менее стабильно определяются консолидаты (рис. 8) (обобщенная частота составила 39 %) со значительной вариабельностью частоты их обнаружения в разных исследованиях (20–75 %), причем чаще определяются небольшие субплевральные консолидаты (рис. 9, 10), для которых нехарактерно выявление кровотока внутри участка консолидации [28]. Важно отметить, что при COVID-19 консолидаты практически всегда определяются на фоне интерстициального синдрома (множественные отдельно расположенные либо множественные сливающиеся В-линии). При обнаружении изолированных консолидатов либо при выявлении локально расположенных В-линий, ассоциированных с консолидатом, следует рассмотреть и другие причины их формирования.

Нехарактерным является обнаружение плеврального выпота. Так, обобщенная частота выявления этого признака составила всего 14 %. Особенно это относится к значительному количеству жидкости в плевральных полостях, в этом случае следует рас-

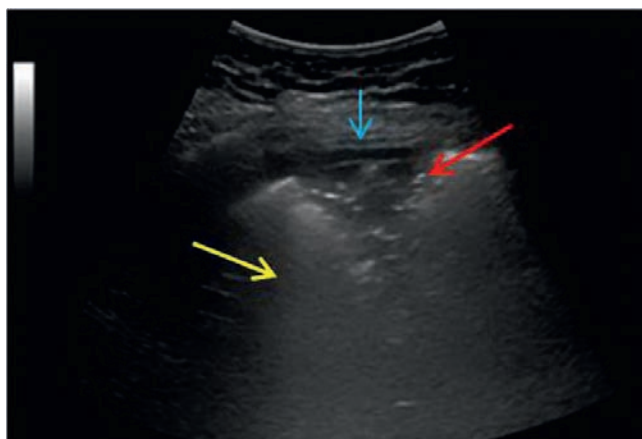


Рис. 8. Участок консолидации с наличием воздушной бронхограммы (красная стрелка) на фоне выраженного интерстициального синдрома, проявляющегося сливающимися В-линиями (желтая стрелка), незначительное количество жидкости (выпот) в плевральной полости (голубая стрелка) (из личного архива Г.В.Неклюдовой)

Figure 8. Consolidate with air bronchogram (red arrow) on the background of a pronounced interstitial syndrome, manifested by confluent B-lines (yellow arrow); a small amount of fluid (effusion) in the pleural cavity (blue arrow) (from the personal archive of G.V.Nekludova)

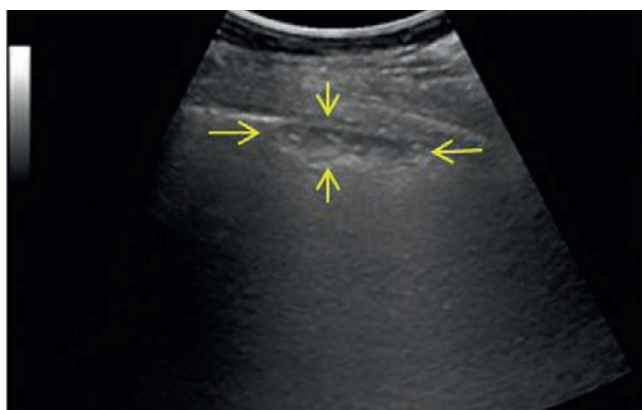


Рис. 9. Субплевральный консолидат (желтые стрелки) на фоне выраженного интерстициального синдрома (сливающиеся В-линии) (из личного архива Г.В.Неклюдовой)

Figure 9. Subpleural consolidate (yellow arrows) on the background of a pronounced interstitial syndrome (confluent B-lines) (from the personal archive of G.V.Nekludova)



Рис. 10. Субплевральный консолидат (желтая стрелка) на фоне альвеолярно-интерстициального синдрома («белое легкое») (из личного архива Г.В.Неклюдовой)

Figure 10. Subpleural consolidate (yellow arrow) on the background of alveolar-interstitial syndrome ("white lung") (from the personal archive of G.V.Nekludova)

смотреть и другие причины плеврита. Это в полной мере относится и к пневмотораксу [33].

Представленные особенности УЗ-картины при учете клинических данных позволяют достаточно эффективно проводить диагностику вирусного и коронавирусного повреждения легких, отличать их от бактериальных пневмоний, причем выраженность, распространенность и характер изменений, выявляемых при УЗИ, коррелируют с данными КТ высокого разрешения [33].

В клинической практике для того чтобы охарактеризовать выраженность нарушений воздушности легочной ткани, проводится полуколичественная оценка УЗ-признаков. Поскольку в условиях пандемии исследование легких должно быть проведено с минимальными временными затратами, то протокол УЗИ легких целесообразно ограничить сканированием 12 или 14 зон легочной поверхности [31, 34], а в условиях отделения интенсивной терапии данный протокол исследования может быть сокращен. В каждой исследуемой зоне проводится оценка выраженности нарушения воздушности легочной ткани по следующему алгоритму: 0 — нормальная аэрация легочной ткани (А-линии или не более 2 В-линий), 1 — умеренные нарушения аэрации (множественные отдельно расположенные В-линии), 2 — выраженные нарушения аэрации (сливающиеся В-линии вплоть до формирования УЗ-признака «белого легкого», возможно наличие мелких субплевральных консолидатов), 3 — консолидация (*tissue-like pattern*) [31]. Затем проводится подсчет общей суммы баллов для легких в целом.

Некоторые исследователи используют модифицированную шкалу УЗ-изменений, которая разработана для оценки интерстициальной пневмонии [33].

Выраженность нарушений воздушности легочной ткани, выявляемая при УЗИ, является отражением гистологических изменений: вначале происходит острое легочное повреждение, характеризующееся как экссудативное диффузное альвеолярное повреждение (ДАП), альвеолярный отек, формирование гиалиновых мембран, кровоизлияние, смешанно-клеточная воспалительная инфильтрация; затем присоединяются начальные фибропролиферативные изменения с организацией экссудата и отложения рыхлого внеклеточного матрикса; в дальнейшем отмечается преобладание фибропролиферации [35].

Полуколичественный УЗ-анализ нарушений воздушности легочной ткани позволяет получить не только одномоментную характеристику изменений, но и провести динамическое наблюдение. Это может быть использовано как для оценки развития, течения болезни, так и при определении эффективности различных терапевтических манипуляций. Так, A.Pagano et al. [36] использовали УЗИ легких для оценки изменения аэрации легочной ткани у больных с ОРДС на фоне SARS-CoV-2 при неинвазивной вентиляции легких с постоянным положительным давлением (CPAP). Исследователи показали, что у больных, у которых не отмечалось улучшение кислородного статуса на фоне применения CPAP,

не определялось и улучшение аэрации легких при УЗИ. С другой стороны, у больных, ответивших улучшением кислородного статуса на применение СРАР, отмечалась различная степень рекрутирования легочной ткани, т. е., вероятно, помимо увеличения аэрации легочной ткани у некоторых больных имеют место другие патофизиологические механизмы улучшения оксигенации. Таким образом, применение УЗИ легких позволило получить более полную патофизиологическую характеристику изменений у больных ОРДС на фоне SARS-CoV-2 и тем самым оптимизировать проводимую терапию.

Одной из активно используемых терапевтических стратегий у больных с ОРДС, ассоциированным с COVID-19, является применение прональной позиции (ПП) [37–39]. ПП позволяет достичь более равномерного распределения вентиляции легких и легочного кровотока, что способствует снижению вентиляционно-перфузионного дисбаланса и улучшению оксигенации [40]. Однако существуют индивидуальные особенности развития болезни, не все больные одинаково положительно отвечают на ПП [38]. Выраженность ответа на ПП ассоциирована с частотой интубации больных с гипоксической дыхательной недостаточностью на фоне COVID-19 [41]. В настоящее время все чаще в литературе можно встретить публикации, посвященные возможностям сонографии предсказывать ответ на ПП. Учитывая результаты предыдущих исследований и собственный опыт, можно сказать, что важна не только общая, но и зональная оценка нарушений аэрации легких по различным регионам. В качестве потенциального предиктора ответа на ПП, вероятно, следует рассматривать выраженность и распространенность нарушения аэрации задних отделов и степень вовлечения в патологический процесс передних отделов по результатам сонографического исследования. Так, по данным *G.Pratt et al.* [42], выявление нормального УЗ-паттерна в переднебазальных отделах легких при положении больного на спине является прогностическим фактором ответа пациентов с ОРДС на ПП.

При разрешении патологического процесса, нормализации аэрации легочной ткани отмечается появление А-линий.

Заключение

Итак, при изменениях легких, ассоциированных с COVID-19, не наблюдаются специфичные УЗ-признаки, которые позволили бы провести дифференциальную диагностику с повреждениями легких при других вирусных инфекциях, однако отмечается набор и сочетание УЗ-признаков, которые позволяют сделать предположение о вирусном характере изменений легочной ткани и отличить их от повреждений бактериальной природы, поэтому при обнаружении описанных признаков в условиях пандемии может быть проведена более ранняя диагностика и своевременно принято терапевтическое решение.

Таким образом, применение УЗИ легких при пандемии COVID-19 позволяет проводить сортировку симптоматических пациентов (больные с пневмонией / больные без пневмонии), определять степень поражения и распространенность патологического процесса в легочной ткани с последующей сортировкой пациентов с тяжелыми нарушениями в отделении интенсивной терапии, мониторировать динамику поражения легочной ткани на фоне лечения [43].

Важно отметить, что УЗИ легких не заменяет и не может противопоставляться КТ легких, но является перспективным дополнительным методом диагностики патологических изменений легких, а в ряде случаев и выступать в качестве альтернативного ресурса традиционной рентгенографии органов грудной клетки, особенно в условиях, когда невозможно выполнить рентгенологическое исследование или при необходимости многократного повторения исследования.

Литература

1. Lichtenstein D.A. Ultrasound examination of the lungs in the intensive care unit. *Pediatr. Crit. Care Med.* 2009; 10 (6): 693–698. DOI: 10.1097/PCC.0b013e3181b7f637.
2. Reissig A., Copetti R., Mathis G. et al. Lung ultrasound in the diagnosis and follow-up of community-acquired pneumonia: a prospective, multicenter, diagnostic accuracy study. *Chest.* 2012; 142 (4): 965–972. DOI: 10.1378/chest.12-0364.
3. Mojoli F., Bouhemad D., Mongodi S. et al. Lung ultrasound for critically ill patients. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2019; 199 (6): 701–714. DOI: 10.1164/rccm.201802-0236CI.
4. Чуяшенко Е.В., Завадовская В.Д., Агеева Т.С. и др. Ультразвуковое исследование легких при пневмонии. *Сибирский медицинский журнал.* 2019; 34 (1): 78–84. DOI: 10.29001/2073-8552-2019-34-1-78-84.
5. Петров А.А., Сафарова А.Ф., Рачина С.А. и др. Ультразвуковое исследование легких: методика выполнения и перспективы в диагностике нозокомиальной пневмонии. *Практическая пульмонология.* 2018; (3): 38–45.
6. Copetti R. Is lung ultrasound the stethoscope of the new millennium? Definitely yes! *Acta Med. Acad.* 2016; 45 (1): 80–81. DOI: 10.5644/ama2006-124.162.
7. Alerhand S., Graumann O., Nelson B.P. Physics and basic principles. In: Laursen C.B., Rahman N.M., Volpicelli G., eds. *Thoracic ultrasound.* Sheffield: European Respiratory Society; 2018: 1–13. DOI: 10.1183/2312508X.10006017.
8. Radzina M., Biederer J. Ultrasonography of the lung. *RoFo.* 2019; 191 (10): 909–923. DOI: 10.1055/a-0881-3179.
9. Gargani L., Volpicelli G. How I do it: Lung ultrasound. *Cardiovasc. Ultrasound.* 2014; 12: 25. DOI: 10.1186/1476-7120-12-25.
10. Gutierrez M., Salaffi F., Carotti M. et al. Utility of a simplified ultrasound assessment to assess interstitial pulmonary fibrosis in connective tissue disorders — preliminary results. *Arthritis Res. Ther.* 2011; 13 (4): R134. DOI: 10.1186/ar3446.
11. Lichtenstein D.A., Mezière G.A. Relevance of lung ultrasound in the diagnosis of acute respiratory failure: the BLUE

- protocol. *Chest*. 2008; 134 (1): 117–125. DOI: 10.1378/chest.07-2800.
12. Volpicelli G., Elbarbary M., Blaivas M. et al. International evidence-based recommendations for point-of-care lung ultrasound. *Intensive Care Med*. 2012; 38 (4): 577–591. DOI: 10.1007/s00134-012-2513-4.
13. Soummer A., Perbet S., Brisson H. et al. Lung ultrasound study group. Ultrasound assessment of lung aeration loss during a successful weaning trial predicts postextubation distress. *Crit. Care Med*. 2012; 40 (7): 2064–2072. DOI: 10.1097/ccm.0b013e31824e68ae.
14. Mathis G. Pneumonia. In: Laursen C.B., Rahman N.M., Volpicelli G., eds. Thoracic ultrasound. Sheffield: European Respiratory Society; 2018: 87–101. DOI: 10.1183/2312508X.10006617.
15. Lichtenstein D.A., Lascols N., Mezière G. et al. Ultrasound diagnosis of alveolar consolidation in the critically ill. *Intensive Care Med*. 2004; 30 (2): 276–281. DOI: 10.1007/s00134-003-2075-6.
16. Reissig A., Copetti R. Lung ultrasound in community-acquired pneumonia and in interstitial lung diseases. *Respiration*. 2014; 87 (3): 179–189. DOI: 10.1159/000357449.
17. Lichtenstein D., Meziere G., Seitz J. The dynamic air bronchogram: A lung ultrasound sign of alveolar consolidation ruling out atelectasis. *Chest*. 2009; 135 (6): 1421–1425. DOI: 10.1378/chest.08-2281.
18. Copetti R., Cattarossi L. Ultrasound diagnosis of pneumonia in children. *Radiol. Med*. 2008; 113 (2): 190–198. DOI: 10.1007/s11547-008-0247-8.
19. Mathis G., Beckh S., Gorg Ch. Lung consolidation. In: Mathis G., ed. Chest Sonography. 4th Edn. Berlin: Springer; 2017: 51–97. DOI: 10.1007/978-3-319-44072-9_5.
20. Goerg C., Seifart U., Görg K. et al. Color Doppler sonographic mapping of pulmonary lesions: evidence of dual arterial supply by spectral analysis. *J. Ultrasound Med*. 2003; 22 (10): 1033–1039. DOI: 10.7863/jum.2003.22.10.1033.
21. Сафонов Д.В., Сафонова Т.Д. Ультразвуковая диагностика гнойных плевральных выпотов – эмпиемы плевры и пиопневмоторакса. *Фундаментальные исследования*. 2015; (1): 592–596.
22. Жестовская С.И., Шинкаренко Е.В., Тяжельникова З.М., Евдокимова Е.Ю. Ультразвуковая диагностика плевритов неясной этиологии. *Сибирский медицинский журнал*. 2009; 24 (2–1): 95–99.
23. Xirouchaki N., Magkanas E., Vaporidi K. et al. Lung ultrasound in critically ill patients: Comparison with bedside chest radiography. *Intensive Care Med*. 2011; 37 (9): 1488–1493. DOI: 10.1007/s00134-011-2317-y.
24. Oveland N.P. Pneumothorax. In: Laursen C.B., Rahman N.M., Volpicelli G., eds. Thoracic Ultrasound. Sheffield: European Respiratory Society; 2018: 43–63. DOI: 10.1183/2312508X.10006317.
25. Volpicelli G., Caramello V., Cardinale L. et al. Detection of sonographic B-lines in patients with normal lung or radiographic consolidations. *Med. Sci. Monit*. 2008; 14 (3): CR122–CR128.
26. Manolescu D., Davidescu L., Traila D. et al. The reliability of lung ultrasound in assessment of idiopathic pulmonary fibrosis. *Clin. Interv. Aging*. 2018; 13: 437–449. DOI: 10.2147/CIA.S156615.
27. Peng Q.Y., Wang X.T., Zhang L.N. Findings of lung ultrasonography of novel corona virus pneumonia during the 2019–2020 epidemic. *Intensive Care Med*. 2020; 46 (5): 849–850. DOI: 10.1007/s00134-020-05996-6.
28. Huang Y., Wang S., Liu Y. et al. A preliminary study on the ultrasonic manifestations of peripulmonary lesions of non-critical novel coronavirus pneumonia (COVID-19). *SSRN Electronic Journal*. 2020, Feb. 26. DOI: 10.2139/ssrn.3544750.
29. Tsai N.W., Ngai C.W., Mok K.L. et al. Lung ultrasound imaging in avian influenza A (H7N9) respiratory failure. *Crit. Ultrasound J*. 2014, 6 (1): 6. DOI: 10.1186/2036-7902-6-6.
30. Tsung J.W., Shan V.P., Kessler D.O. Prospective application of clinician-performed lung ultrasonography during the 2009 H1N1 influenza A pandemic: Distinguishing viral from bacterial pneumonia. *Crit. Ultrasound J*. 2012; 4 (1): 16. DOI: 10.1186/2036-7902-4-16.
31. Volpicelli G., Lamorte A., Villen T. What's new in lung ultrasound during the COVID-19 pandemic. *Intensive Care Med*. 2020; 46 (7): 1445–1448. DOI: 10.1007/s00134-020-06048-9.
32. Mohamed M.F.H., Al-Shokri S., Yousaf Z. et al. Frequency of abnormalities detected by point-of-care lung ultrasound in symptomatic COVID-19 patients: Systematic review and meta-analysis. *Am. J. Trop. Med. Hyg*. 2020; 103 (2): 815–821. DOI: 10.4269/ajtmh.20-0371.
33. Tan G., Lian X., Zhu Zh. et al. Use of lung ultrasound to differentiate Covid-19 pneumonia from community-acquired pneumonia. *Ultrasound Med. Biol*. 2020; 46 (10): 2651–2658. DOI: 10.1016/j.ultrasmedbio.2020.05.006.
34. Soldati G., Smargiassi A., Inchingolo R. et al. Proposal for international standardization of the use of lung ultrasound for COVID-19. *J. Ultrasound Med*. 2020; 39 (7): 1413–1419. DOI: 10.1002/jum.15285.
35. Monteiro R.A.A., de Oliveira E.P., Saldiva P.H.N. Histological–ultrasonographical correlation of pulmonary involvement in severe COVID-19. *Intensive Care Med*. 2020; 46 (9): 1766–1768. DOI: 10.1007/s00134-020-06125-z.
36. Pagano A., Porta G., Bosso G. et al. Non-invasive CPAP in mild and moderate ARDS secondary to SARS-CoV-2. *Respir. Physiol. Neurobiol*. 2020; 280: 103489. DOI: 10.1016/j.resp.2020.103489.
37. Ding L., Wang L., Ma W., He H. Efficacy and safety of early prone positioning combined with HFNC or NIV in moderate to severe ARDS: a multi-center prospective cohort study. *Crit. Care*. 2020; 24 (1): 28. DOI: 10.1186/s13054-020-2738-5.
38. Elharrar X., Trigui Y., Dols A.M. et al. Use of prone positioning in nonintubated patients with COVID-19 and hypoxemic acute respiratory failure. *JAMA*. 2020; 323 (22): 2336. DOI: 10.1001/jama.2020.8255.
39. Coppo A., Bellani G., Winterton D. et al. Feasibility and physiologic effects of prone positioning in non-intubated patients with acute respiratory failure due to COVID-19 (PRON-COVID): a prospective cohort study. *Lancet Respir. Med*. 2020; 8 (8): 765–774. DOI: 10.1016/S2213-2600(20)30268-X.
40. Telias I., Katira B.H., Brochard L. Is the prone position helpful during spontaneous breathing in patients with COVID-19? *JAMA*. 2020; 323 (22): 2265. DOI: 10.1001/jama.2020.8539.
41. Thompson A.E., Ranard B.L., Wei Y. et al. Prone positioning in awake, nonintubated patients with COVID-19

hypoxemic respiratory failure. *JAMA Intern. Med.* [Preprint. Posted: 2020, Jun. 17]. DOI: 10.1001/jamainternmed.2020.3030.

42. Prat G., Guinard S., Bizien N. et al. Can lung ultrasonography predict prone positioning response in acute respiratory distress syndrome patients? *J. Crit. Care.* 2015; 32: 36–41. DOI: 10.1016/j.jcrc.2015.12.015.
 43. Soldati G., Smargiassi A., Inchingolo R. et al. Is there a role for lung ultrasound during the Covid-19 pandemic? *J. Ultrasound Med.* 2020; 39 (7): 1459–1462. DOI: 10.1002/jum.15284.
- Поступила 17.07.20
- ## References
1. Lichtenstein D.A. Ultrasound examination of the lungs in the intensive care unit. *Pediatr. Crit. Care Med.* 2009; 10 (6): 693–698. DOI: 10.1097/PCC.0b013e3181b7f637.
 2. Reissig A., Copetti R., Mathis G. et al. Lung ultrasound in the diagnosis and follow-up of community-acquired pneumonia: a prospective, multicenter, diagnostic accuracy study. *Chest.* 2012; 142 (4): 965–972. DOI: 10.1378/chest.12-0364.
 3. Mojoli F., Bouhemad D., Mongodi S. et al. Lung Ultrasound for Critically Ill Patients. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2019; 199 (6): 701–714. DOI: 10.1164/rccm.201802-0236CI.
 4. Chuyashenko E.V., Zavadovskaya V.D., Ageeva T.S. et al. [Ultrasound examination of the lungs for pneumonia]. *Sibirskiy meditsinskiy zhurnal.* 2019; 34 (1): 78–84. DOI: 10.29001/2073-8552-2019-34-1-78-84 (in Russian).
 5. Petrov A.A., Safarova A.F., Rachina S.A. et al. [Ultrasound examination of the lungs: method of implementation and prospects in the diagnosis of nosocomial pneumonia]. *Prakticheskaya pul'monologiya.* 2018; (3): 38–45 (in Russian).
 6. Copetti R. Is lung ultrasound the stethoscope of the new millennium? Definitely yes! *Acta Med. Acad.* 2016; 45 (1): 80–81. DOI: 10.5644/ama2006-124.162.
 7. Alerhand S., Graumann O., Nelson B.P. Physics and basic principles. In: Laursen C.B., Rahman N.M., Volpicelli G., eds. *Thoracic ultrasound.* Sheffield: European Respiratory Society; 2018: 1–13. DOI: 10.1183/2312508X.10006017.
 8. Radzina M., Biederer J. Ultrasonography of the lung. *RoFo.* 2019; 191 (10): 909–923. DOI: 10.1055/a-0881-3179.
 9. Gargani L., Volpicelli G. How I do it: Lung ultrasound. *Cardiovasc. Ultrasound.* 2014; 12: 25. DOI: 10.1186/1476-7120-12-25.
 10. Gutierrez M., Salaffi F., Carotti M. et al. Utility of a simplified ultrasound assessment to assess interstitial pulmonary fibrosis in connective tissue disorders – preliminary results. *Arthritis Res. Ther.* 2011; 13 (4): R134. DOI: 10.1186/ar3446.
 11. Lichtenstein D.A., Mezière G.A. Relevance of lung ultrasound in the diagnosis of acute respiratory failure: the BLUE protocol. *Chest.* 2008; 134 (1): 117–125. DOI: 10.1378/chest.07-2800.
 12. Volpicelli G., Elbarbary M., Blaivas M. et al. International evidence-based recommendations for point-of-care lung ultrasound. *Intensive Care Med.* 2012; 38 (4): 577–591. DOI: 10.1007/s00134-012-2513-4.
 13. Soummer A., Perbet S., Brisson H. et al. Lung ultrasound study group. Ultrasound assessment of lung aeration loss during a successful weaning trial predicts postextubation distress. *Crit. Care Med.* 2012; 40 (7): 2064–2072. DOI: 10.1097/ccm.0b013e31824e68ae.
 14. Mathis G. Pneumonia. In: Laursen C.B., Rahman N.M., Volpicelli G., eds. *Thoracic ultrasound.* Sheffield: European Respiratory Society; 2018: 87–101. DOI: 10.1183/2312508X.10006617.
 15. Lichtenstein D.A., Lascols N., Mezière G. et al. Ultrasound diagnosis of alveolar consolidation in the critically ill. *Intensive Care Med.* 2004; 30 (2): 276–281. DOI: 10.1007/s00134-003-2075-6.
 16. Reissig A., Copetti R. Lung ultrasound in community-acquired pneumonia and in interstitial lung diseases. *Respiration.* 2014; 87 (3): 179–189. DOI: 10.1159/000357449.
 17. Lichtenstein D., Meziere G., Seitz J. The dynamic air bronchogram. A lung ultrasound sign of alveolar consolidation ruling out atelectasis. *Chest.* 2009; 135 (6): 1421–1425. DOI: 10.1378/chest.08-2281.
 18. Copetti R., Cattarossi L. Ultrasound diagnosis of pneumonia in children. *Radiol. Med.* 2008; 113 (2): 190–198. DOI: 10.1007/s11547-008-0247-8.
 19. Mathis G., Beckh S., Gorg Ch. Lung Consolidation. In: Mathis G., ed. *Chest sonography.* 4th Edn. Berlin: Springer; 2017: 51–97. DOI: 10.1007/978-3-319-44072-9_5.
 20. Goerg C., Seifart U., Görg K. et al. Color Doppler sonographic mapping of pulmonary lesions: evidence of dual arterial supply by spectral analysis. *J. Ultrasound Med.* 2003; 22 (10): 1033–1039. DOI: 10.7863/jum.2003.22.10.1033.
 21. Safonov D.V., Safonova T.D. [Ultrasound diagnostics of purulent pleural effusions – pleural empyema and pyopneumothorax]. *Fundamental'nye issledovaniya.* 2015; (1): 592–596 (in Russian).
 22. Zhestovskaya S.I., Shinkarenko E.V., Tyazhel'nikova Z.M. et al. [Ultrasound diagnosis of pleurisy of unknown etiology]. *Sibirskiy meditsinskiy zhurnal.* 2009; 24 (2–1): 95–99 (in Russian).
 23. Xirouchaki N., Magkanas E., Vaporidi K. et al. Lung ultrasound in critically ill patients: Comparison with bedside chest radiography. *Intensive Care Med.* 2011; 37 (9): 1488–1493. DOI: 10.1007/s00134-011-2317-y.
 24. Oveland N.P. Pneumothorax. In: Laursen C.B., Rahman N.M., Volpicelli G., eds. *Thoracic Ultrasound.* Sheffield: European Respiratory Society; 2018: 43–63. DOI: 10.1183/2312508X.10006317.
 25. Volpicelli G., Caramello V., Cardinale L. et al. Detection of sonographic B-lines in patients with normal lung or radiographic consolidations. *Med. Sci. Monit.* 2008; 14 (3): CR122–CR128.
 26. Manolescu D., Davidescu L., Traila D. et al. The reliability of lung ultrasound in assessment of idiopathic pulmonary fibrosis. *Clin. Interv. Aging.* 2018; 13: 437–449. DOI: 10.2147/CIA.S156615.
 27. Peng Q.Y., Wang X.T., Zhang L.N. Findings of lung ultrasonography of novel corona virus pneumonia during the 2019–2020 epidemic. *Intensive Care Med.* 2020; 46 (5): 849–850. DOI: 10.1007/s00134-020-05996-6.
 28. Huang Y., Wang S., Liu Y. et al. A preliminary study on the ultrasonic manifestations of peripulmonary lesions of non-critical novel coronavirus pneumonia (COVID-19). *SSRN Electronic Journal.* 2020, Feb. 26. DOI: 10.2139/ssrn.3544750.

29. Tsai N.W., Ngai C.W., Mok K.L. et al. Lung ultrasound imaging in avian influenza A (H7N9) respiratory failure. *Crit. Ultrasound J.* 2014; 6 (1): 76. DOI: 10.1186/2036-7902-6-6.
30. Tsung J.W., Shan V.P., Kessler D.O. Prospective application of clinician-performed lung ultrasonography during the 2009 H1N1 influenza A pandemic: Distinguishing viral from bacterial pneumonia. *Crit. Ultrasound J.* 2012; 4 (1): 16. DOI: 10.1186/2036-7902-4-16.
31. Volpicelli G., Lamorte A., Villen T. What's new in lung ultrasound during the COVID-19 pandemic. *Intensive Care Med.* 2020; 46 (7): 1445–1448. DOI: 10.1007/s00134-020-06048-9.
32. Mohamed M.F.H., Al-Shokri S., Yousaf Z. et al. Frequency of abnormalities detected by point-of-care lung ultrasound in symptomatic COVID-19 patients: Systematic review and meta-analysis. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 2020; 103 (2): 815–821. DOI: 10.4269/ajtmh.20-0371.
33. Tan G., Lian X., Zhu Zh. et al. Use of lung ultrasound to differentiate Covid-19 pneumonia from community-acquired pneumonia. *Ultrasound Med. Biol.* 2020; 46 (10): 2651–2658. DOI: 10.1016/j.ultrasmedbio.2020.05.006.
34. Soldati G., Smargiassi A., Inchingolo R. et al. Proposal for international standardization of the use of lung ultrasound for COVID-19. *J. Ultrasound Med.* 2020; 39 (7): 1413–1419. DOI: 10.1002/jum.15285.
35. Monteiro R.A.A., de Oliveira E.P., Saldiva P.H.N. Histological-ultrasonographical correlation of pulmonary involvement in severe COVID-19. *Intensive Care Med.* 2020; 46 (9): 1766–1768. DOI: 10.1007/s00134-020-06125-z.
36. Pagano A., Porta G., Bosso G. et al. Non-invasive CPAP in mild and moderate ARDS secondary to SARS-CoV-2. *Respir. Physiol. Neurobiol.* 2020; 280: 103489. DOI: 10.1016/j.resp.2020.103489.
37. Ding L., Wang L., Ma W., He H. Efficacy and safety of early prone positioning combined with HFNC or NIV in moderate to severe ARDS: a multi-center prospective cohort study. *Crit. Care.* 2020; 24 (1): 28. DOI: 10.1186/s13054-020-2738-5.
38. Elharrar X., Trigui Y., Dols A.M. et al. Use of prone positioning in nonintubated patients with COVID-19 and hypoxemic acute respiratory failure. *JAMA.* 2020; 323 (22): 2336. DOI: 10.1001/jama.2020.8255.
39. Coppo A., Bellani G., Winterton D. et al. Feasibility and physiologic effects of prone positioning in non-intubated patients with acute respiratory failure due to COVID-19 (PRON-COVID): a prospective cohort study. *Lancet Respir. Med.* 2020; 8 (8): 765–774. DOI: 10.1016/S2213-2600(20)30268-X.
40. Telias I., Katira B.H., Brochard L. Is the prone position helpful during spontaneous breathing in patients with COVID-19? *JAMA.* 2020; 323 (22): 2265. DOI: 10.1001/jama.2020.8539.
41. Thompson A.E., Ranard B.L., Wei Y. et al. Prone positioning in awake, nonintubated patients with COVID-19 hypoxemic respiratory failure. *JAMA Intern. Med.* [Preprint. Posted: 2020, Jun. 17]. DOI: 10.1001/jamainternmed.2020.3030.
42. Prat G., Guinard S., Bizien N. et al. Can lung ultrasonography predict prone positioning response in acute respiratory distress syndrome patients? *J. Crit. Care.* 2015; 32: 36–41. DOI: 10.1016/j.jcrc.2015.12.015.
43. Soldati G., Smargiassi A., Inchingolo R. et al. Is there a role for lung ultrasound during the Covid-19 pandemic? *J. Ultrasound Med.* 2020; 39 (7): 1459–1462. DOI: 10.1002/jum.15284.

Received: July 17, 2020

Информация об авторах / Author Information

Неклюдова Галина Васильевна — д. м. н., ведущий научный сотрудник лаборатории функциональных и ультразвуковых методов исследования Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства; доцент кафедры пульмонологии института клинической медицины имени Н.В.Склифосовского Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); тел.: (916) 296-01-64; e-mail: nekludova_gala@mail.ru (SPIN-код: 8956-9125, Author ID: 394036, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9509-0867>)

Galina V. Nekludova — Doctor of Medicine, Leading Researcher, Federal Pulmonology Research Institute, Federal Medical and Biological Agency of Russia; Associate Professor, N.V.Sklifosovskiy Institute of Clinical Medicine, I.M.Sechenov First Moscow State Medical University, Healthcare Ministry of Russia (Sechenov University); tel.: (916) 296-01-64; e-mail: Nekludova_gala@mail.ru (SPIN: 8956-9125, Author ID: 394036, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9509-0867>)

Авдеев Сергей Николаевич — д. м. н., профессор, член-корр. Российской академии наук, главный пульмонолог Министерства здравоохранения Российской Федерации; заведующий кафедрой пульмонологии института клинической медицины им. Н.В.Склифосовского Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); руководитель клинического отдела Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства; тел.: (916) 614-58-25; e-mail: serg_avdeev@list.ru (SPIN-код: 1645-5524; Author ID: 194984; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5999-2150>)

Sergey N. Avdeev — Doctor of Medicine, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Chief Pulmonologist of the Ministry of Health of the Russian Federation; Head of the Department of Pulmonology, N.V.Sklifosovskiy Institute of Clinical Medicine, I.M.Sechenov First Moscow State Medical University, Healthcare Ministry of Russia (Sechenov University); Head of Clinical Department, Federal Pulmonology Research Institute, Federal Medical and Biological Agency of Russia; tel.: (916) 614-58-25; e-mail: serg_avdeev@list.ru (SPIN: 1645-5524; Author ID: 194984; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5999-2150>)

Опыт применения препарата Лаеннек у пациентов с высоким риском развития «цитокинового шторма» на фоне COVID-19 и гиперферритинемии

В.А.Максимов¹, И.Ю.Торшин², А.Г.Чучалин⁴, Л.Б.Лазебник⁵, О.Н.Ткачева⁶, И.Д.Стражеско⁶, О.А.Громова^{2,3},

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, 2 / 1, стр. 1

² Федеральный исследовательский центр «Информатика и управление» Российской академии наук: 119333, Россия, Москва, ул. Вавилова, 42

³ Центр хранения и анализа больших данных Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный университет им. М.В.Ломоносова»: 119991, Россия, Москва, Ленинские Горы, 1

⁴ Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, 1

⁵ Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И.Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, 20, стр. 1

⁶ Обособленное структурное подразделение «Российский геронтологический научно-клинический центр» Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 129226, Россия, Москва, ул. 1-я Леонова, 16

Резюме

При тяжелом течении COVID-19 высока вероятность формирования т. н. «цитокинового шторма», сопровождающегося лавинообразным нарастанием маркеров воспаления — интерлейкинов (IL)-1 β , -6, интерферона- γ , фактора некроза опухоли- α , С-реактивного белка (СРБ), ферритина и др. В отсутствие адекватного лечения при развитии «цитокинового шторма» повышается риск летального исхода, особенно на фоне коморбидной патологии. **Материалы и методы.** В апреле—мае 2020 г. под наблюдением находились пациенты ($n = 28$: 12 мужчин, 16 женщин; возраст — 39 — 86 лет) с длительным, застойным течением COVID-19, госпитализированные в критические дни заболевания. У всех пациентов отмечены потеря обоняния, кашель со скудной мокротой, признаки конъюнктивита. У больных отмечались хронические заболевания ($n = 22$: ишемическая болезнь сердца, сахарный диабет 2-го типа, склеродермия). У всех пациентов проводилась стандартная терапия; половине ($n = 14$) дополнительно назначался препарат Лаеннек в течение 3—10 суток (6 мл на 350 мл 0,9 % раствора NaCl, внутривенно капельно в первые 3 дня, с 4-го дня — 6 мл на 250 мл 0,9 % раствора NaCl) до достижения устойчивой ремиссии. **Результаты.** Состояние большинства ($n = 25$) стабилизировалось; несколько в группе контроля скончались ($n = 3$; $p = 0,067$). Несмотря на стабилизацию состояния, в группе контроля достоверной положительной динамики по исследованным параметрам не отмечено. Исходно у 71 % пациентов отмечены дисфункция печени (уровень аланинаминотрансферазы (АЛТ) — 113 ± 121 , аспартатаминотрансферазы (АСТ) — $90,8 \pm 87,8$ ед. / л) и высокий риск развития «цитокинового шторма» (уровень ферритина у мужчин — 480—1 072 мкг / л, у женщин — 274,7—493 мкг / л, С-реактивного белка — 5,0—52,6 мг / л, лимфоцитов — < 25 %). При назначении препарата Лаеннек наблюдалась положительная клиническая динамика, отмечено снижение уровня ферритина (-282 мкг / л — у мужчин, -80 мкг / л — у женщин; $p = 0,039$), увеличение оксигенации крови до нормальных значений ($p = 0,0029$), снижение площади повреждения легких по данным компьютерной томографии (в среднем -10 %; $p = 0,0027$), повышение относительного содержания лимфоцитов ($+8$ %; $p = 0,04$), нормализация маркеров дисфункции печени (АСТ, АЛТ), креатинина и систолического артериального давления ($p < 0,05$). Все пациенты, получавшие Лаеннек, выздоровели в течение 3—15 дней с начала применения препарата и были выписаны с отрицательным тестом на вирус SARS-CoV-2. **Заключение.** При включении полипептидного препарата Лаеннек в комплексную терапию у пациентов с тяжелым течением COVID-19 существенно облегчается состояние здоровья, наблюдается широкий спектр гепатопротективных, иммуномодуляторных и регенеративных эффектов. Лаеннек следует использовать в первую очередь у пациентов с патологией печени, сахарным диабетом 2-го типа, ишемической болезнью сердца, в т. ч. на фоне повышенного уровня ферритина.

Ключевые слова: терапия COVID-19, коморбидные состояния, ферритинемия, Лаеннек, предиктивное моделирование, интеллектуальный анализ данных.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Максимов В.А., Торшин И.Ю., Чучалин А.Г., Лазебник Л.Б., Ткачева О.Н., Стражеско И.Д., Громова О.А. Опыт применения препарата Лаеннек у пациентов с высоким риском развития «цитокинового шторма» на фоне COVID-19 и гиперферритинемии. *Пульмонология*. 2020; 30 (5): 587—598. DOI: 10.18093/0869-0189-2020-30-5-587-598

An experience of using Laennec in patients at high risk of a cytokine storm with COVID-19 and hyperferritinemia

Valeriy A. Maksimov¹, Ivan Yu. Torshin², Aleksandr G. Chuchalin⁴, Leonid B. Lazebnik⁵, Ol'ga N. Tkacheva⁶, Irina D. Strazhesko⁶, Ol'ga A. Gromova^{2,3},

¹ Russian Federal Academy of Continued Medical Education, Healthcare Ministry of Russia: ul. Barrikadnaya 2/1, build. 1, Moscow, 123995, Russia

² Federal Research Center 'Informatics and Management', Russian Academy of Sciences: ul. Vavilova 42, Moscow, 119333, Russia

- ³ Storage and Analysis of Big Data Center, M.V.Lomonosov Moscow State University: Leninskie Gory 1, Moscow, 119991, Russia
- ⁴ N.I.Pirogov Federal Russian National Research Medical University, Healthcare Ministry of Russia: ul. Ostrovityanova 1, Moscow, 117997, Russia
- ⁵ A.I.Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Healthcare Ministry of Russia: ul. Delegatskaya 20, build. 1, Moscow, 127473, Russia
- ⁶ Russian Gerontological Research and Clinical Center at N.I.Pirogov Federal Russian National Research Medical University, Healthcare Ministry of Russia: ul. 1-ya Leonova 16, Moscow, 129226, Russia

Abstract

The probability of formation of the so-called “cytokine storm” accompanied by an avalanche-like growth of inflammatory markers – interleukins (IL)-1 β , -6, interferon- γ , tumor necrosis factor- α , C-reactive protein (CRP), ferritin, etc. is high at a heavy current of COVID-19. In the absence of adequate treatment in the development of “cytokine storm” increases the risk of death, especially against the background of comorbid pathology. **Methods.** In April-May 2020, patients ($n = 28$: 12 men, 16 women; age 39 – 86 years) with long, chronic COVID-19 course were under observation, hospitalized on critical days of the disease. All patients reported anosmia, cough with poor sputum, signs of conjunctivitis. The patients had chronic diseases ($n = 22$: coronary heart disease, diabetes mellitus type 2, scleroderma). All patients were given standard therapy; half ($n = 14$) were additionally prescribed Laennec for 3 – 10 days (6 ml per 350 ml of 0.9% NaCl solution, intravenous infusion for the first 3 days, from day 4 – 6 ml per 250 ml of 0.9% NaCl solution) until stable remission is achieved. **Results.** The majority state ($n = 25$) stabilized; several patients died in the control group ($n = 3$; $p = 0.067$). In spite of the state stabilization, no reliable positive dynamics was noted in the control group for the tested parameters. Initially, liver dysfunction (level of alanine aminotransferase (ALT) – 113 ± 121 , aspartate aminotransferase (AST) – 90.8 ± 87) was registered in 71% of patients, 8 units/l) and high risk of “cytokine storm” development (ferritin levels in men – $480 - 1\,072 \mu\text{g/l}$, in women – $274.7 - 493 \mu\text{g/l}$, C-reactive protein – $5.0 - 52.6 \text{ mg/l}$, lymphocytes – $< 25\%$). Positive clinical dynamics, a decrease in the level of ferritin ($-282 \mu\text{g/l}$ – in men, $-80 \mu\text{g/l}$ – in women; $p = 0.039$), an increase in blood oxygenation to normal values ($p = 0.0029$), a decrease in the area of lung injury according to CT data (on average – 10% ; $p = 0.0027$), increase in relative lymphocyte content ($+8\%$; $p = 0.04$), normalization of markers of liver dysfunction (AST, ALT), creatinine and systolic blood pressure ($p < 0.05$) were observed on prescription of Laennec. All patients who received Laennec recovered within 3 – 15 days from the start of the drug and were discharged with a negative test for SARS-CoV-2. **Conclusion.** Health condition is significantly improved, a wide range of hepatoprotective, immunomodulatory and regenerative effects are observed when the polypeptide Laennec is included in the complex therapy in patients with severe COVID-19. Laennec should be used primarily in patients with liver pathology, diabetes mellitus type 2, coronary heart disease, including high ferritin levels.

Key words: COVID-19 therapy, comorbid conditions, ferritinemia, Laennec, predictive modeling, intellectual data analysis.

Conflict of interests. The authors declare the absence of conflict of interests.

For citation: Maksimov V.A., Torshin I.Yu., Chuchalin A.G., Lazebnik L.B., Tkacheva O.N., Strazhesko I.D., Gromova O.A. An experience of using Laennec in patients at high risk of a cytokine storm with COVID-19 and hyperferritinemia. *Pul'monologiya*. 2020; 30 (5): 587–598 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2020-30-5-587-598

В 2019 г. мир столкнулся с ранее неизвестной высококонтагиозной респираторно-вирусной инфекцией COVID-19, опасной тяжелыми осложнениями (прежде всего у пациентов с хроническими заболеваниями на фоне высокого уровня воспаления). В отличие от других респираторных заболеваний, у большинства пациентов отмечается бессимптомное или относительно легкое течение COVID-19. Однако у ряда пациентов COVID-19 приводит к тяжелому пневмониту и острой дыхательной недостаточности. Основной задачей терапии является предотвращение летального исхода. В настоящее время апробируются разные методики лечения коронавирусной инфекции.

При COVID-19 характерна полиорганная патология. Помимо поражения тканей легких и возникающих вследствие этого нарушений функции дыхания, отмечаются следующие *дисфункции других систем и органов*:

- нарушения профиля свертываемости крови (в т. ч. повышение уровня D-димера) и диссеминированное внутрисосудистое свертывание крови [1];
- «цитокиновый шторм» – лавинообразное нарастание уровней многих маркеров воспаления в крови (интерлейкинов (IL)-1 β , -6, интерферона- γ , C-реактивного белка (СРБ) фактора некроза опухоли- α (TNF- α), ферритина и др.);
- дисфункция печени (повышение уровней маркеров аспаратаминотрансферазы (АСТ), аланинаминотрансферазы (АЛТ), альбумина, билирубина) [2] и наличие симптоматики со стороны

желудочно-кишечного тракта (тошнота, рвота, диарея);

- повреждения тканей почек, сердца и других органов [3, 4].

Эти полиорганные осложнения ассоциированы с тяжелым течением COVID-19 и высоким риском летального исхода [5]. Для более быстрого купирования осложнений COVID-19 требуется использование тех или иных фармакологических препаратов. К сожалению, каждое из перечисленных осложнений требует применения отдельных препаратов, что приводит к неизбежной полипрагмазии и увеличению ятрогенной нагрузки на гепатобилиарную систему, поэтому выбор препарата для лечения пациентов с COVID-19 на фоне полиорганной патологии имеет принципиальное значение для решения основной задачи терапии COVID-19, т. е. снижения смертности. Полипептидный препарат Лаеннек (АТХ А05ВА «Препараты для лечения заболеваний печени», L03 «Иммуностимуляторы»), разработанный российскими и японскими учеными, обладает существенным потенциалом в терапии COVID-19.

Лаеннек зарегистрирован в России в качестве гепатопротектора и иммуномодулятора, повышающего функциональную активность фагоцитов и Т-клеток, предотвращающего гибель гепатоцитов и других паренхимальных клеток. Препарат Лаеннек характеризуется высокой степенью фармацевтической стандартизации и разнонаправленностью терапевтического действия. По нозологической клас-

сификации (МКБ-10) Лаеннек предназначен для пациентов с заболеваниями печени (K76.9 «Болезнь печени неуточненная», K70.0 «Алкогольная жировая дистрофия печени», K76.0 «Жировая дегенерация печени, не классифицированная в других рубриках»), вирусными инфекциями (B00.9 «Герпетическая инфекция неуточненная») и заболеваний, характеризующихся повышенным фоном воспаления, в т. ч. аллергического (L20 «Атопический дерматит») [6]. Соответственно, Лаеннек обладает потенциалом для компенсации полиорганной патологии, характерной для COVID-19.

Целью настоящей работы является апробация применения препарата Лаеннек у пациентов среднего и пожилого возраста с продолжительным, стойким течением COVID-19 в критическом состоянии, при дисфункции печени, гиперферритинемии и высоком риске «цитокинового шторма» на фоне высокой коморбидной нагрузки (хронические заболевания отмечены у 22 (79 %) из 28 пациентов). Пациенты находились под наблюдением в апреле–мае 2020 года.

Материалы и методы

Наблюдались пациенты ($n = 28$) со средним / тяжелым течением COVID-19, проходившие лечение в COVID-центре, развернутом на базе Российского геронтологического научно-клинического центра (РГНКЦ). Под наблюдением находились пациенты 39–86 лет (12 мужчин, 16 женщин) с ишемической болезнью сердца (ИБС) ($n = 12$), сахарным диабетом 2-го типа (СД-2) ($n = 8$), склеродермией ($n = 1$), псориазом ($n = 1$). Все больные получали комплексную терапию в соответствии с 5-й версией методических рекомендаций Министерства здравоохранения Российской Федерации от 08.04.20. Общий и биохимический анализы крови проводились с использованием стандартных методик; ферритин определялся спектрофотометрически методом иммуноферментного анализа.

Пациенты характеризовались дисфункцией печени (средние значения АЛТ — 113 ± 121 ед. / л, АСТ — $90,8 \pm 87,8$ ед. / л) и высоким риском «цитокинового шторма»: СРБ — 5,0–52,6 мг / л, относительное содержание лимфоцитов < 25 % (у 71 % обследуемых), уровень ферритина у мужчин — 480–1 762 мкг / л, у женщин — 274,7–493 мкг / л (норма 20–250 мкг / л — для мужчин и 10–120 мкг / л — для женщин).

С первого дня заболевания все больные жаловались на отсутствие аппетита, нарастающую, непреодолимую слабость, не исчезающую после сна, потливость, боли в мышцах. У всех отмечены потеря обоняния, кашель со скудной мокротой, признаки конъюнктивита. При осмотре отмечалась одышка в покое, усиливающаяся при нагрузке (ходьба, подъем по лестнице). Люди были малоактивные, быстро уставали. Отмечались повышенная температура (37 – 39 °C в течение 2–5 суток), бледность кожных покровов, учащенное дыхание. Полусидячее положение облегчало дыхание.

При поступлении в РГНКЦ у пациентов выявлены учащенное дыхание (частота дыхательных движений (ЧДД) — 28–30 в минуту), снижение оксигенации крови (SpO_2) < 90 %, парциального давления кислорода (PaO_2) < 60 мм рт. ст., систолического артериального давления (АД) < 100 мм рт. ст. У 6 больных потребовалось применение искусственной вентиляции легких, в остальных случаях — высокопоточной назальной оксигенации. До применения препарата Лаеннек не отмечено какой-либо положительной динамики в течение 5–7 дней.

Оценку состояния тяжести пациентов проводили посредством компьютерной томографии (КТ). Зарегистрированы двусторонние изменения с преимущественным поражением нижних долей (> 3 очагов уплотнения по типу «матового стекла» (максимальный диаметр < 3 см) в сочетании с очагами консолидации). По данным КТ оценивались общая площадь повреждений (0–100 %) и степень повреждения (0–5 баллов). Степень повреждения вычислялась как среднее по каждой из 5 долей легких (1 балл — вовлечено < 5 % ткани, 2 — 5–25 %; 3 — 26–49 %; 4 — 50–75 %; 5 — > 75 %).

Все больные были госпитализированы на 5–10-й день от начала заболевания, что соответствует стадии прогрессирования (5–8-й дни заболевания) и пиковой стадии COVID-19 (10–13-й дни заболевания). По данным КТ, стадия прогрессирования характеризовалась увеличением распространенности симптома «матового стекла», локальных ретикулярных изменений и появлением очагов консолидации. На пиковой стадии на КТ отмечалось формирование перилобулярных уплотнений.

Полипептидный препарат Лаеннек (Japan Bio-Products Co. Ltd, Япония; регистрационное удостоверение Министерства здравоохранения Российской Федерации № П N013851/01), зарегистрированный в России в качестве гепатопротектора и иммуномодулятора, назначен 14 пациентам. В зависимости от тяжести состояния Лаеннек применялся от 3 до 10 суток (первые 3 суток — 6 мл на 350 мл 0,9%-го раствора NaCl, внутривенно капельно, с 4-го дня — 6 мл на 250 мл 0,9%-го раствора NaCl ежедневно). Больные выписывались после достижения устойчивой ремиссии, комплексной оценки общего состояния с учетом данных биохимического анализа крови, оксигенации крови в стадии разрешения пневмонита по КТ.

Для стандартной обработки результатов исследования использовались методы математической статистики, включающие расчет числовых характеристик случайных величин, проверки статистических гипотез с использованием параметрических и непараметрических критериев, корреляционного и дисперсионного анализа. Сравнение прогнозируемых и наблюдаемых частот встречаемости исследуемых признаков проводилось с помощью критерия χ^2 , T-критерия Уилкоксона–Манна–Уитни и теста Стьюдента. Использовалась прикладная программа Statistica 10.0 и электронные таблицы Microsoft Excel.

Помимо стандартных методов статистики, в ходе исследования были использованы современные

методы интеллектуального анализа данных, в т. ч. метод анализа метрических сгущений в пространстве параметров, метод метрических карт [7] и методы прогнозирования числовых целевых переменных [8, 9]. Математические детали использованных методов (в т. ч. сравнение с другими подходами и алгоритмами) приведены в цикле работ по топологическому анализу данных [7–9]. Метод анализа метрических сгущений отличается высокой чувствительностью и позволяет детектировать кластеры (сгущения) точек, даже если различия в плотности точек не превышают несколько процентов.

Результаты

Состояние большинства пациентов ($n = 25$) стабилизировалось, в группе контроля отмечены летальные исходы ($n = 3$; $p = 0,067$). Несмотря на стабилизацию

состояния, в группе контроля достоверной положительной динамики по исследованным параметрам не отмечено. Применение препарата Лаеннек приводило к положительной клинической динамике, снижению уровней ферритина, увеличению оксигенации крови до диапазона нормы, снижению площади повреждения легких по данным КТ, повышению процента лимфоцитов, нормализации маркеров дисфункции печени (АСТ, АЛТ), креатинина и систолического АД (все $p < 0,05$). Все больные, получавшие препарат, достигли устойчивой ремиссии в течение 3–15 дней после начала применения препарата Лаеннек и были выписаны с отрицательным тестом на SARS-CoV-2 под наблюдение врача по месту жительства для дальнейшей реабилитации.

Применение препарата Лаеннек приводило к комплексным изменениям значений показателей состояния, которые представлены на метрической карте (рис. 1). Метрическая карта клиниче-



Рис. 1. Метрическая карта настоящего исследования. Точки на метрической карте соответствуют показателям состояния пациентов. Расстояния между точками отражают степень взаимодействия показателей: чем ближе точки, тем сильнее ассоциации между показателями: А — метрические сгущения (кластеры) точек на метрической карте; В — представление динамики лечения как перегруппировки точек на метрической карте

Примечание: СРБ — С-реактивный белок; ЧСС — частота сердечных сокращений; ЧДД — частота дыхательных движений; АЛТ — аланинаминотрансфераза; АСТ — аспартатаминотрансфераза; САД — систолическое, ДАД — диастолическое артериальное давление; КТ — компьютерная томография; SpO₂ — оксигенация крови.

Figure 1. Metric card of the present study. The points on the metric map correspond to the indicators of the patient's condition. The distances between the points reflect the degree of interaction of indicators: the closer the points, the stronger the associations between the indicators: A, Metric condensations (clusters) of points on a metric map; B, Representation of the dynamics of treatment as a regrouping of points on a metric map

ского исследования представляет собой наглядную диаграмму, на которой каждому из исследованных показателей состояния (например, уровень ферритина) соответствуют две точки на плоскости: значения показателя до и после терапии («ферритин, исх.» и «ферритин, после»). Расстояние между любыми двумя точками метрической карты соответствует степени ассоциации показателей. Сгущения (кластеры) точек соответствуют показателям, значения которых тесно взаимодействуют друг с другом.

Метрические карты позволяют не только изучать комплексные взаимосвязи между показателями состояния пациентов (см., например, работы [10, 11]), но и проводить комплексную оценку эффективности терапии, а также выбирать наиболее информативные предикторы для прогнозирования эффективности терапии и респондеров / нонреспондеров. При низкой эффективности терапии (с точки зрения всех исследованных параметров) положение точек практически не изменяется и сохраняется единственный кластер параметров. Эффективная терапия приводит к существенной перегруппировке точек, соответствующих исследуемым параметрам, в отдельные кластеры.

В настоящем исследовании установлено, что применение препарата Лаеннек связано с четким разделением метрической карты на кластеры значений параметров до начала и после терапии (см. рис. 1А). В контрольной группе такого разделения на кластеры не наблюдалось. Иначе говоря, при использовании препарата Лаеннек у пациентов с достаточно тяжелым течением COVID-19 происходит согласованное комплексное изменение многих показателей

состояния, соответствующее движению точек «слева направо» на метрической диаграмме на рис. 1В. Как показывает анализ отдельных параметров, это комплексное изменение соответствует отчетливой положительной динамике состояния больных: снижению воспаления, улучшению функции легких, снижению маркеров дисфункции печени и почек.

В то же время в группе контроля (только комплексная терапия по рекомендациям Министерства здравоохранения Российской Федерации) на фоне стабилизации состояния пациентов достоверной положительной динамики по ферритину, СРБ, АСТ и АЛТ ($p > 0,05$ по тесту Стьюдента и ранговому критерию) и данным КТ не отмечено.

Прежде всего терапия препаратом Лаеннек больных COVID-19 приводила к *достоверному снижению уровней маркеров воспаления (ферритин, СРБ) и повышению относительного содержания лимфоцитов* по сравнению с контролем (рис. 2). Достоверные улучшения этих параметров наблюдались как во всей группе пациентов, получавших Лаеннек, так и в подгруппах мужчин и женщин. В среднем по всей группе ферритин снижался с 603 ± 205 до 390 ± 124 мкг / л ($p = 0,039$). При этом достоверное снижение ферритина наблюдалось и у мужчин (с 790 ± 249 до 462 ± 145 мкг / л; $p = 0,033$), и у женщин (с 372 ± 86 до 244 ± 140 мкг / л; $p = 0,034$).

Уровни СРБ, являющегося белком острой фазы воспаления, снижались с $23,1 \pm 18,9$ до $9,0 \pm 6,8$ мг / л ($p = 0,014$). Хотя после окончания терапии уровни СРБ достигли верхнего предела нормы (5 мг / л) только у 4 из 14 пациентов, медиана значений СРБ (6 мг / мл) существенно приблизилась к референсно-

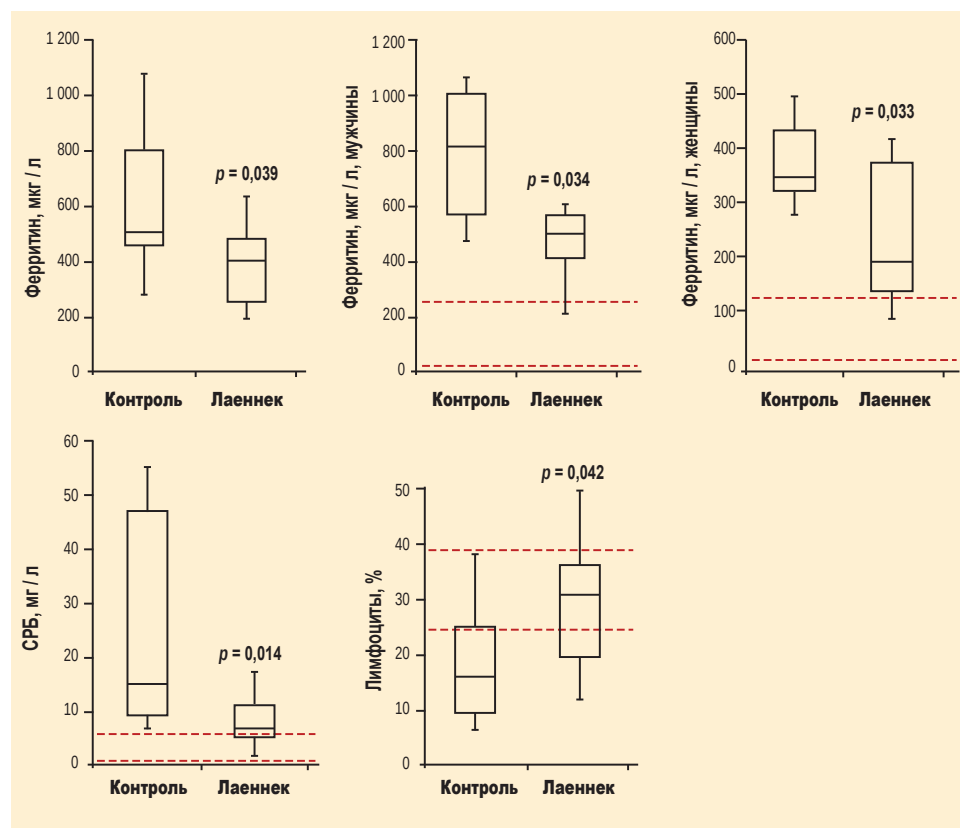


Рис. 2. Динамика маркеров воспаления / «цитокинового шторма» у пациентов с COVID-19 на фоне лечения препаратом Лаеннек. Прямоугольники обозначают границы 25–75%-ных значений, линии внутри прямоугольников — медианные значения параметров. Штрих-пунктирными линиями показаны границы референсных интервалов

Примечание: СРБ — С-реактивный белок.
Figure 2. Dynamics of markers of inflammation/cytokine storm in patients with COVID-19 during treatment with Laennec. The rectangles represent the boundaries of 25 – 75% of the values, the lines within the rectangles are the median values of the parameters. Dash-dotted lines show the boundaries of the reference intervals

му интервалу по сравнению с исходным значением медианы (14,2 мг / мл).

Относительное содержание лимфоцитов (LYM), указывающее на состояние противовирусного иммунитета, достоверно повышалось с $20,0 \pm 10,9$ до $27,8 \pm 11,6$ % после лечения препаратом Лаеннек ($p = 0,042$). До начала лечения значения $LYM > 25$ % (нижняя граница референсного интервала) отмечены только у 3 из 14, а после лечения – у 9 пациентов. Данный результат соответствует достоверному снижению риска значений $LYM < 25$ % по тесту χ^2 (ОШ – 0,15; 95%-ный ДИ – 0,03–0,81; $p = 0,022$), т. е. активации противовирусной системы организма.

Снижению маркеров воспаления на фоне применения препарата Лаеннек соответствовала положительная клиническая динамика (рис. 3): увеличение показателя SpO_2 по данным пульсоксиметрии, снижение степени и площади поражения легких по данным КТ, снижение жалоб на непреодолимую слабость.

При терапии указанным препаратом повысилась оксигенация крови (SpO_2) с $91,4 \pm 4,6$ до $96,2 \pm 3,2$ % ($p = 0,0029$). Значения $SpO_2 < 95$ %, соответствующие дыхательной недостаточности, отмечены до начала терапии ($n = 11$) и снизились после терапии ($n = 3$), что соответствует 13-кратному снижению риска дыхательной недостаточности (ОШ – 0,07; 95%-ный ДИ – 0,01–0,45; $p = 0,0025$). Уже со 2-го дня тера-

пии отмечено достоверное снижение ЧДД с $18,9 \pm 2,4$ до $17,5 \pm 1,2$ в минуту ($p = 0,029$); у пациентов улучшился сон, повысилось настроение.

Улучшение оксигенации крови сопровождалось снижением степени поражения легких по данным КТ (с $3,35 \pm 0,50$ до $2,71 \pm 0,61$ балла; $p = 0,0027$) и площади поражения легких по данным КТ (с $73,4 \pm 17,2$ до $63,1 \pm 13,9$ %; $p = 0,047$). На фоне объективного улучшения дыхательной функции отмечено снижение жалоб пациентов на непреодолимую слабость: до начала ($n = 9$) и после ($n = 2$) терапии (11-кратное снижение риска, ОШ – 0,09; 95%-ный ДИ – 0,01–0,59, $p = 0,0068$).

Применение препарата Лаеннек привело к достоверным улучшениям маркеров состояния печени (уровни АЛТ, АСТ) (рис. 4) и почек (уровни креатинина). Уровни АСТ снижались с $121,3 \pm 102,5$ до $45,7 \pm 15,7$ ед. / л ($p = 0,050$). Исходно повышенные уровни АСТ (> 40 ед. / л) отмечены у 14 пациентов, после лечения – только у 7 (ОШ – 0,07; 95%-ный ДИ – 0,007–0,70, $p = 0,0091$). Уровни АЛТ снижались с 164 ± 155 до 49 ± 28 ед. / л ($p = 0,049$). При этом абnormally высокие уровни АЛТ (> 41 ед. / л) отмечены у 13 из 14 пациентов на момент начала терапии и 8 пациентов после применения препарата Лаеннек (ОШ – 0,10; 95%-ный ДИ – 0,01–1,00; $p = 0,029$). В среднем по группе креатинин снижался с $105,3 \pm 87,8$ до $20,5 \pm 9,2$ мкмоль / л ($p = 0,049$).

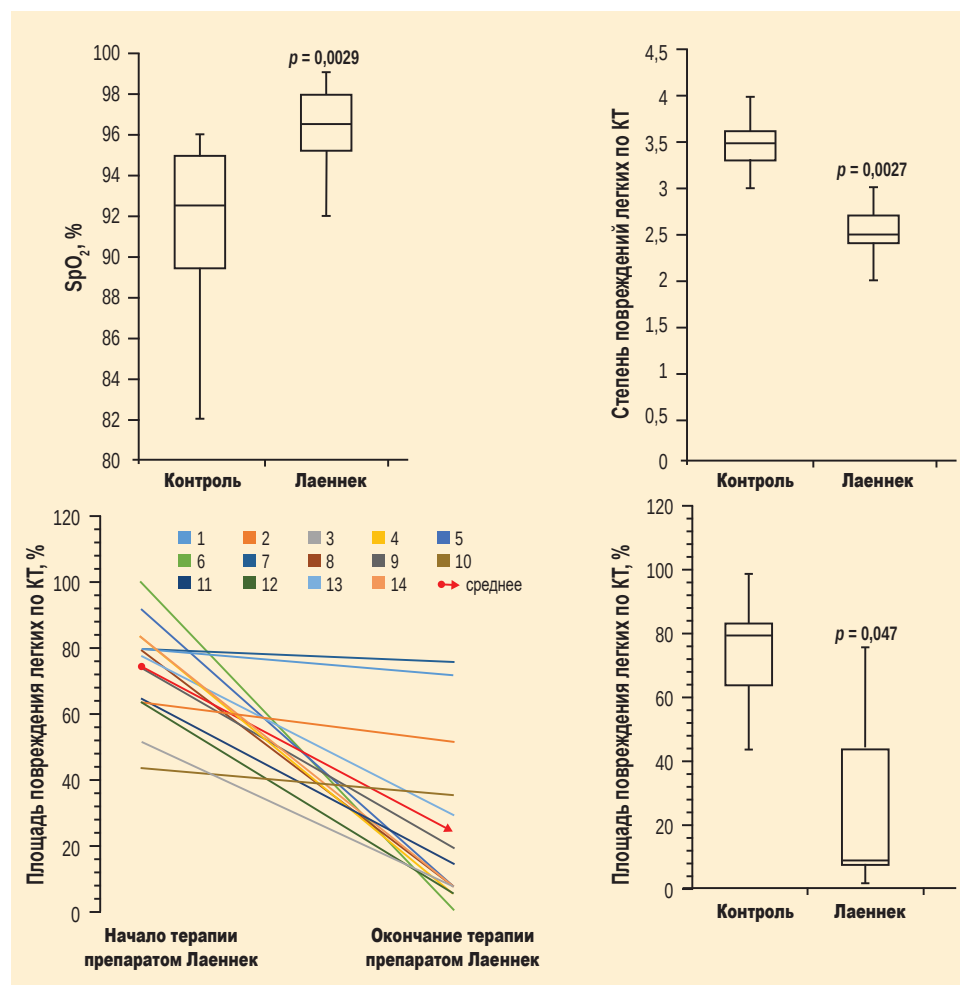


Рис. 3. Улучшение дыхательной функции в динамике терапии препаратом Лаеннек
Примечание: КТ – компьютерная томография.
Figure 3. Improvement of respiratory function in the dynamics of Laennec therapy

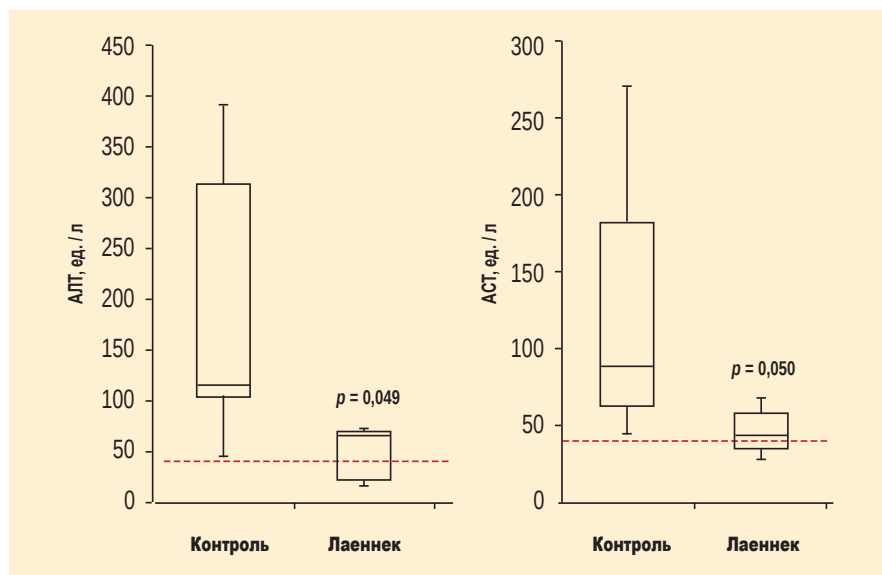


Рис. 4. Уровни маркеров дисфункции печени у пациентов с COVID-19 в динамике лечения препаратом Лаеннек. Штрих-пунктирными линиями показаны границы референсных интервалов. Примечание: АЛТ — аланинаминотрансфераза; АСТ — аспартатаминотрансфераза.
Figure 4. Levels of liver dysfunction markers in patients with COVID-19 in the dynamics of Laennec treatment. Dash-dotted lines show the boundaries of the reference intervals

Обсуждение

По результатам исследований состава препарата Лаеннек отмечена целесообразность его применения у пациентов с COVID-19. В состав препарата входят пептиды-ингибиторы белка ИККВ, способствующие снижению системного воспаления за счет ингибирования каскада NF-κB, значительное количество иммуномодулирующего элемента (цинк), необходимого для активации врожденных систем противовирусной защиты при COVID-19 [3], пептиды-ингибиторы ряда киназ протеома человека, способствующие снижению воспаления и др. Клинический опыт применения данного препарата указывает на нормализацию уровней провоспалительных цитокинов IL-6, TNF-α и значительное снижение уровней ферментов АСТ, АЛТ [6]. Поэтому весьма вероятно, что противовоспалительное действие препарата может эффективно тормозить формирование опасного для жизни «цитокинового шторма» у пациентов с тяжелым течением COVID-19.

В настоящей работе в качестве биомаркеров «цитокинового шторма» изучались ферритин, СРБ и относительное содержание лимфоцитов в динамике лечения указанным препаратом. Известно, что у людей с тяжелым течением COVID-19 отмечаются повышенные уровни ферритина, ассоциированные с высокой летальностью [5, 12]. Ферритин — белок-переносчик железа, найденный практически во всех тканях. В норме уровни ферритина в крови составляют 10–120 мкг / л — у женщин и 20–250 мкг / л — у мужчин. Повышенные уровни ферритина в сыворотке крови связаны не только с нарушениями накопления железа в организме (гемохроматоз и др.), но и указывают на воспаление, сопровождающее тяжелое течение ОРВИ, дисфункцию печени, аутоиммунные или опухолевые заболевания и др.

У больных COVID-19 уровень ферритина резко возрастает вследствие и острой фазы воспаления, и массовой гибели эритроцитов, при которой образуется т. н. кatabolicкий ферритин. При проведении биохимического анализа крови невозможно

отличить «провоспалительный» ферритин от «катаболического». Тем не менее общий ферритин является эффективным маркером тяжести коронавирусной инфекции: у пациентов с легким течением COVID-19 отмечен более низкий уровень ферритина в сыворотке крови (в среднем на –282 мкг / л; $p < 0,001$) [13, 14]. В настоящем исследовании установлено достоверное снижение общего ферритина в динамике лечения (у мужчин — на –386 мкг / л, у женщин — на –80 мкг / л).

В результате применения препарата Лаеннек отмечена положительная динамика СРБ — маркера острой фазы воспаления, вырабатываемого в печени. Метаанализ, включивший 16 исследований ($n = 3\,962$) подтвердил, что для людей с менее тяжелым течением заболевания характерны более низкие уровни СРБ (–41,8 мг / л, $p < 0,001$) и других маркеров воспаления (IL-6, скорость оседания эритроцитов, ферритин) [13].

В настоящем исследовании исходные значения СРБ у всех обследованных были очень высокими ($23,1 \pm 18,9$ мг / л при норме 0–5 мг / л, уровень > 5 мг / л отмечен у 86 % пациентов), что свидетельствует о чрезвычайной активности воспалительного процесса и предрасполагает к образованию микротромбов в микрососудистой сети легких и других тканях. Соответственно, снижение СРБ в ходе терапии до $9,0 \pm 6,8$ мг / л ($p = 0,014$) указывает не только на угасание «цитокинового шторма», но и на снижение риска тромботических осложнений COVID-19.

Повышение уровня СРБ, лейкоцитопения и лимфоцитопения — важные особенности течения COVID-19 [15]. В начале лечения показатель LYM составил $20,0 \pm 10,9$ %, а диапазон нормы (25–40 %) встречался редко ($n = 3$). Варианты течения COVID-19, сопровождающиеся снижением содержания лимфоцитов в крови, соответствуют повышенному риску тяжелого течения заболевания и снижению темпов реабилитации. Терапия препаратом Лаеннек приводила к достоверному повышению LYM до $27,8 \pm 11,6$ % ($p = 0,042$).

Повышение содержания лимфоцитов в крови соответствует активации противовирусной защиты организма. Как было отмечено ранее, в состав указанного препарата входит значительное количество цинка, который стимулирует белки интерфероновой защиты организма от одноцепочечных РНК вирусов, к которым относится и SARS-CoV-2 [3]. Также в состав данного препарата входят 14 пептидов, характеризующихся противовирусными эффектами на всех стадиях жизненного цикла ДНК / РНК вирусов. Пептиды препарата Лаеннек могут тормозить активацию вирусов внутри клетки (специфическое ингибирование клеточного белка HCFC1), слияние вирусной оболочки с плазматической мембраной на стадии инфицирования вирусом клетки-хозяина (ингибирование клеточного белка CD4), репликацию вируса (ингибирование белка CTBP1), созревание вириона (ингибирование белков CRM1, VPS4B, TPR, пролин изомеразы), отпочкование вирусных частиц от клеточной мембраны (ингибирование белка NEDD4) [16]. Таким образом, повышение процентного содержания лимфоцитов может быть связано с противовирусным действием пептидов и цинка в составе этого препарата.

Преодоление «цитокинового шторма» и активация противовирусного иммунитета ассоциированы с улучшением дыхательной функции. Показатель SpO_2 является неинвазивным, но достаточно объективным методом оценки дыхательной недостаточности. Улучшение оксигенации крови в динамике лечения названным лекарством с $91,4 \pm 4,6$ до $96,2 \pm 3,2$ % ($p = 0,0029$; уровень $SpO_2 > 95$ % были достигнуты у 11 из 14 пациентов) следует рассматривать как восстановление нормального газообмена между альвеолами и эритроцитами. Оцененные по данным КТ сокращения степени ($-0,64$ балла; $p = 0,0027$) и площади поражения легких ($-10,4$ %; $p = 0,047$) соответствуют хорошему темпу регенерации ткани легких в результате лечения. Этот вывод подтверждается достоверным снижением жалоб пациентов на непреодолимую слабость (11-кратное снижение риска; $p = 0,0068$).

Препарат способствует повышению регенераторных возможностей организма и используется в терапии синдрома хронической усталости, при этом положительные эффекты данного препарата связаны, в частности, с модуляцией функции митохондрий. В его составе содержатся пептиды PGVSCR, HMVLLH, EALPGPL, LPGPLNP и др., способствующие:

- торможению апоптоза клеток в условиях оксидативного / токсического стресса (за счет активации антиапоптотического белка Bcl-2);
- снижению гиперинсулинемии (активация рецептора PPARα);
- повышению интенсивности энергетического метаболизма митохондрий (ингибирование MAPкиназ и киназ пируватдегидрогеназы) [6].

Кроме того, Лаеннек содержит биологически активные пептиды, стимулирующие регенерацию поврежденных тканей и улучшающие реакцию орга-

низма на стресс (фрагменты проэнкефалина А, пептиды-ингибиторы киназ CDK1, IKKβ и mTOR). В эксперименте были показаны геропротективные свойства препарата: его добавление увеличивало продолжительность жизни моделях животных *Caenorhabditis elegans* на 92 % по сравнению с контролем, в т. ч. в условиях продолжительного оксидативного стресса [6].

Применение препарата Лаеннек привело к достоверному улучшению значений маркеров состояния печени (уровни АЛТ, АСТ) и почек (уровни креатинина). Следует подчеркнуть, что инфекция COVID-19 ассоциирована с полиорганной патологией. Во-первых, хронические коморбидные заболевания утяжеляют течение коронавирусной инфекции. Во-вторых, инфицирование SARS-CoV-2 стимулирует или усугубляет повреждение органов.

На фоне COVID-19 отмечаются дисфункция печени (повышение уровней маркеров АСТ, АЛТ, альбумина, билирубина) [2], дисфункция почек (протеинурия, гематурия) [17] и выраженные нарушения коагуляционного профиля крови (в т. ч. повышение уровней D-димера и продуктов деградации фибрина) [1], что ассоциировано с более высоким риском смертности от COVID-19. Дисфункция печени отмечается у 24–37 % пациентов с COVID-19 [18], дисфункция почек – у 27–44 % пациентов [17].

В настоящем исследовании дисфункция печени наблюдалась у всех пациентов (были повышены уровни АСТ и АЛТ). Применение препарата Лаеннек приводило к достоверному снижению АСТ и АЛТ у всех пациентов, причем интервалы норм АСТ / АЛТ были достигнуты у половины наблюдаемых. Данный результат вполне ожидаем, т. к. Лаеннек зарегистрирован как гепатопротектор (АТХ А05ВА). В эксперименте и в клинической практике показано, что препарат устраняет гемосидероз (хроническую перегрузку железом) печени, снижает повреждения гепатоцитов и клеток других органов. В эксперименте продемонстрировано кардиопротективное действие препарата Лаеннек на модели адреналинового повреждения сердца и увеличение антиоксидантного ресурса крови [6]. Молекулярные механизмы регенеративного действия этого лекарства на различные ткани были упомянуты выше.

Креатинин является биомаркером состояния системы почечной фильтрации, и его повышенные уровни указывают на ухудшение фильтрационной функции почек [19]. Острая почечная недостаточность – важный фактор риска смертности пациентов с COVID-19 [17]. На момент начала лечения, описанного в данной статье, уровни креатинина у обследованных пациентов были выше верхних границ референсных интервалов (мужчины – $62–106$ мкмоль / л, женщины – $44–80$ мкмоль / л) у 5 из 14 человек в группе терапии. Применение препарата Лаеннек способствовало достоверному снижению креатинина с $105,3 \pm 20,5$ до $87,8 \pm 9,2$ мкмоль / л ($p = 0,049$), т. е. в сторону диапазонов значений, соответствующих референсным интервалам. Таким образом, Лаеннек способствовал улучшению функции почек у пациентов с COVID-19.

Также анализ метрической карты (см. рис. 1), отражающей динамику состояния пациентов в ходе терапии, позволяет строить эффективные алгоритмы предиктивного моделирования различных параметров на момент окончания терапии. Такие алгоритмы, основанные на топологической теории распознавания [7–9, 20], позволяют оценить эффективность терапии COVID-19 препаратом Лаеннек на основании исходных данных у конкретного больного. В частности, получены и верифицированы (в кросс-валидации) модели прогнозирования длительности госпитализации (коэффициент корреляции $r(c) = 0,73$), уровней ферритина ($r(c) = 0,49$), СРБ ($r(c) = 0,50$), АЛТ ($r(c) = 0,62$), креатинина ($r(c) = 0,54$), гемоглобина ($r(c) = 0,84$), тромбоцитов ($r(c) = 0,57$), относительного содержания лимфоцитов ($r(c) = 0,65$) и таких важных показателей дыхательной функции, как SpO_2 ($r(c) = 0,88$), ЧДД ($r(c) = 0,50$), степени повреждений по КТ ($r(c) = 0,51$) и площади поражения по КТ ($r(c) = 0,87$). Разработанные алгоритмы предиктивного моделирования являются темой отдельной статьи.

Ниже приведены 2 клинических наблюдения, наглядно иллюстрирующих результаты лечения COVID-19 препаратом Лаеннек.

Клиническое наблюдение № 1

Пациент Б. 63 лет, состоит на учете с диагнозом СД-2 (Е11 по МКБ-10). Обратился в РГНКЦ с жалобами на сухой кашель, повышение температуры до 39°C , чувство нехватки воздуха, резкую слабость, потливость. ЧДД – 30 в минуту. Результат теста на SARS-CoV-2, выполненного методом полимеразной цепной реакции, положительный. По данным КТ констатировано поражение легких III степени, площадь поражения – 52 %. Исходно SpO_2 (на воздухе) – 94 %. Температура удерживалась в течение 3 суток, затем снизилась до $37,6^\circ\text{C}$.

Биохимический анализ крови: ферритин – 1 071,8 мкг / л (норма – 20–250 мкг / л), АЛТ – 44 ед. / л (норма – < 41 ед. / л), АСТ – 44 ед. / л (норма – < 40 ед. / л), СРБ – 52,6 мг / л (норма – 0–5 мг / л), креатинин – 143 мкмоль / л (норма – 80–115 мкмоль / л), гемоглобин – 153 г / л (норма – 130–160 г / л), лейкоциты – $6,1 \times 10^9$ / л (норма – $(4–9) \times 10^9$ / л), тромбоциты – 169×10^9 / л (норма – $(180–320) \times 10^9$ / л), лимфоциты – 26 % (норма – 25–40 %).

Ввиду того что пациент уже сутки находился в состоянии «цитокинового шторма» (очень высокие уровни ферритина, СРБ, пограничная лимфопения), было решено назначить Лаеннек внутривенно капельно (6 мл в 350 мл изотонического раствора 1 раз в сутки № 10 ежедневно).

Клиническое состояние пациента стремительно ухудшалось, к 3-м суткам после первого применения препарата Лаеннек температура повысилась до 38°C , СРБ – до 64,7 мг / л, SpO_2 снизилась до 89 %, лимфоциты – до 7,4 %. По данным КТ – поражение легких IV степени, площадь поражения – 80 %. Продолжено применение препарата Лаеннек. К 7-м суткам отмечено снижение ферритина до 408 мкг / л, СРБ – до 9,1 мг / л, повышение лимфоцитов до 10,9 %. На 11-е сутки отмечена тенденция к повышению SpO_2 (91 %), состояние легких по КТ улучшилось до III степени, площадь поражения снизилась до 60 %. Применение препарата Лаеннек приостановлено. Пациент наблюдался еще в течение 5 суток. Через 5 суток после завершения курса препарата уровень ферритина снизился до 210 мкг / л, SpO_2 повысилась до 97 %. ЧДД – 20 в минуту. Пациент выписан в удовлетворительном состоянии.

Клиническое наблюдение № 2

Пациентка А. 54 лет, поступила в РГНКЦ по скорой помощи с жалобами на приступообразный кашель с отделением скудной мокроты, гипертермию до 39°C , выраженную слабость, чувство удушья. Заболела за 1 нед. до обращения в РГНКЦ, первый признак – утрата обоняния, отсутствие аппетита, через 3 дня температура поднялась до 39°C , появился сухой кашель. Обследование в РГНКЦ показало положительный ПЦР тест на SARS-CoV-2.

Пациентка находилась в РГНКЦ в течение 3 суток, получая принудительную кислородотерапию. Высокая температура тела наблюдалась в течение 3 суток, затем снизилась до $36,7^\circ\text{C}$. Несмотря на пребывание в стационаре, состояние легких ухудшалось: оксигенация SpO_2 на воздухе снизилась до 82 %, по данным КТ – поражение легких IV степени, площадь поражения – 92 %. Отмечена тенденция к формированию «цитокинового шторма»: ферритин – 493,4 мкг / л (норма – 10–120 мкг / л), снижение лимфоцитов до 15,3 % (норма – 25–40 %) на фоне формирующейся дисфункции печени (АЛТ – 42 ед. / л при норме < 41 ед. / л, АСТ – 64 ед. / л при норме < 40 ед. / л), АД – 148 / 84 мм рт. ст., ЧСС – 91 в минуту.

Пациентке назначен Лаеннек внутривенно капельно (ежедневно 6 мл в 350 мл изотонического раствора 1 раз в сутки № 8). Начиная со 2-го дня приема препарата состояние больной существенно улучшилось: АД нормализовалось до 110 / 80 мм рт. ст., показатели ЧСС снизились до 78 в минуту, ЧДД – с 20 до 18 в минуту, SpO_2 возросла до 85 %. Отмечена ежедневная положительная динамика. На 7-е сутки SpO_2 повысилась до 97 %, лимфоциты – до 31,5 % (норма – 25–40 %). Степень поражения легких по данным КТ снизилась до III, площадь поражения – до 80 %, ферритин – до 398 мкг / л, больная перестала испытывать слабость. Пациентка выписана на следующие сутки в удовлетворительном состоянии.

Заключение

В настоящее время тестируются различные подходы к фармакотерапии COVID-19. При принятии решения о выборе фармакотерапии должны быть учтены все важные особенности COVID-19, прежде всего степень тяжести течения заболевания на фоне коморбидных патологий. Общеизвестно, что большинство лекарств, применяемых при терапии вирусных заболеваний, отличаются высокой токсичностью и не всегда могут быть использованы у пациентов с дисфункцией печени, ИБС, СД-2 и другими хроническими заболеваниями. Поэтому при тяжелом течении COVID-19, особенно на неблагоприятном коморбидном фоне, существенно повышаются требования к безопасности выбираемой фармакотерапии.

Полипептидный препарат Лаеннек отличается хорошим профилем безопасности, высокой степенью фармацевтической стандартизации [21] и характеризуется выраженными гепатопротективными, противовоспалительными и иммуномодулирующими свойствами. Применение препарата Лаеннек в терапии COVID-19 у пациентов с коморбидной нагрузкой (ИБС, СД-2), дисфункцией печени (повышение уровней АСТ, АЛТ в 2–3 раза) и высоким риском «цитокинового шторма» (повышение уровней СРБ, ферритина, снижение относительного содержания

лимфоцитов) обусловило положительную клиническую динамику и улучшение практически всех исследованных лабораторных показателей.

Особенно важно отметить снижение уровня ферритина ($p = 0,039$), увеличение оксигенации крови до диапазона нормы ($p = 0,0029$) и снижение площади повреждения легких по данным КТ ($p = 0,0027$). Устойчивая ремиссия достигнута у всех пациентов в течение 3–15 дней после начала применения данного препарата, они были выписаны с отрицательным тестом на вирус SARS-CoV-2. Собранные данные позволили разработать алгоритмы предиктивного моделирования эффективности терапии COVID-19 препаратом Лаеннек.

Литература

1. 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.
2. Liu C., Jiang Z.C., Shao C.X. et al. [Preliminary study of the relationship between novel coronavirus pneumonia and liver function damage: a multicenter study]. *Zhonghua Gan Zang Bing Za Zhi.* 2020; 28 (2): 148–152. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-3418.2020.02.003 (in Chinese).
3. Громова О.А., Торшин И.Ю. Важность цинка для поддержания активности белков врожденного противовирусного иммунитета: анализ публикаций, посвященных COVID-19. *Профилактическая медицина.* 2020; 23 (3): 131–139. DOI: 10.17116/profmed202023031131.
4. Стефанюк О.В., Лазебник Л.Б. Поражения органов пищеварения при инфицировании SARS-CoV-2. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* 2020; 175 (3): 4–9. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-175-3-4-9.
5. Jin X., Lian J.S., Hu J.H. et al. Epidemiological, clinical and virological characteristics of 74 cases of coronavirus-infected disease 2019 (COVID-19) with gastrointestinal symptoms. *Gut.* 2020; 69 (6): 1002–1009. DOI: 10.1136/gutjnl-2020-320926.
6. Торшин И.Ю., Громова О.А. Мировой опыт использования гидролизатов плаценты человека в терапии. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* 2019; 170 (10): 79–89. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-170-10-79-89.
7. Torshin I.Yu., Rudakov K.V. On the theoretical basis of metric analysis of poorly formalized problems of recognition and classification. *Pattern Recognit. Image Anal.* 2015; 25 (4): 577–587. DOI: 10.1134/s1054661815040252.
8. Torshin I.Yu., Rudakov K.V. Topological data analysis in materials science: the case of high-temperature cuprate superconductors. *Pattern Recognit. Image Anal.* 2020; 30 (2): 264–276. DOI: 10.1134/S1054661820020157.
9. Torshin I.Yu., Rudakov K.V. On the procedures of generation of numerical features over partitions of sets of objects in the problem of predicting numerical target variables. *Pattern Recognit. Image Anal.* 2019; 29 (4): 654–667. DOI: 10.1134/S1054661819040175.
10. Громова О.А., Торшин И.Ю., Кобалава Ж.Д. и др. Дефицит магния и гиперкоагуляционные состояния: метрический анализ данных выборки пациентов 18–50 лет лечебно-профилактических учреждений России. *Кардиология.* 2018; 58 (4): 22–35. DOI: 10.18087/cardio.2018.4.10106.
11. Торшин И.Ю., Громова О.А., Тетрашвили Н.К. и др. Метрический анализ соотношений коморбидности между невынашиванием, эндометриозом, нарушениями менструального цикла и микронутриентной обеспеченностью в скрининге женщин репродуктивного возраста. *Акушерство и гинекология.* 2019; (5): 160–173. DOI: 10.18565/aig.2019.5.
12. Chen C., Chen C., Yan J.T. et al. [Analysis of myocardial injury in patients with COVID-19 and association between concomitant cardiovascular diseases and severity of COVID-19]. *Zhonghua Xin Xue Guan Bing Za Zhi.* 2020; 48 (7): 567–571. DOI: 10.3760/cma.j.cn112148-20200225-00123 (in Chinese).
13. Henry B.M., de Oliveira M.H.S., Benoit S., Plebani M. Hematologic, biochemical and immune biomarker abnormalities associated with severe illness and mortality in coronavirus disease 2019 (COVID-19): a meta-analysis. *Clin. Chem. Lab. Med.* 2020; 58 (7): 1021–1028. DOI: 10.1515/cclm-2020-0369.
14. Zeng F., Huang Y., Guo Y. et al. Association of inflammatory markers with the severity of COVID-19: a meta-analysis. *Int. J. Infect. Dis.* 2020; 96: 467–474. DOI: 10.1016/j.ijid.2020.05.055.
15. Li L.Q., Huang T., Wang Y.Q. et al. COVID-19 patients' clinical characteristics, discharge rate, and fatality rate of meta-analysis. *J. Med. Virol.* 2020; 92 (6): 577–583. DOI: 10.1002/jmv.25757.
16. Торшин И.Ю., Громова О.А., Диброва Е.А. и др. Пептиды в составе препарата Лаеннек, потенцирующие его антивирусные эффекты в лечении атопического дерматита герпетической инфекции. *Российский аллергологический журнал.* 2018; 15 (1–1): 82–90. DOI: 10.36691/rja191.
17. Cheng Y., Luo R., Wang K. et al. Kidney disease is associated with in-hospital death of patients with COVID-19. *Kidney Int.* 2020; 97 (5): 829–838. DOI: 10.1016/j.kint.2020.03.005.
18. Feng G., Zheng K.I., Yan Q.Q. et al. COVID-19 and liver dysfunction: current insights and emergent therapeutic strategies. *J. Clin. Transl. Hepatol.* 2020; 8 (1): 18–24. DOI: 10.14218/JCTH.2020.00018.
19. Johnson C.A., Levey A.S., Coresh J. et al. Clinical practice guidelines for chronic kidney disease in adults: Part II. Glomerular filtration rate, proteinuria, and other markers. *Am. Fam. Physician.* 2004; 70 (6): 1091–1097.
20. Егорова Е.Ю., Торшин И.Ю., Громова О.А., Мартынов А.И. Применение кардиоинтервалографии для скрининговой диагностики и оценки эффективности коррекции дефицита магния и коморбидных ему состояний. *Терапевтический архив.* 2015; 87 (8): 16–28. DOI: 10.17116/terarkh201587816-28.
21. Громова О.А., Торшин И.Ю., Волков А.Ю. и др. Препарат Лаеннек: элементный состав и фармакологическое действие. *Пластическая хирургия и косметология.* 2011; (2): 327–333.

Поступила 23.06.20

References

1. 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.
2. Liu C., Jiang Z.C., Shao C.X. et al. [Preliminary study of the relationship between novel coronavirus pneumonia and liver function damage: a multicenter study]. *Zhonghua Gan Zang Bing Za Zhi.* 2020; 28 (2): 148–152. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-3418.2020.02.003 (in Chinese).
3. Gromova O.A., Torshin I.Yu. [The importance of zinc in maintaining the activity of antiviral innate immunity proteins: analysis of publications on COVID-19]. *Profilakticheskaya meditsina.* 2020; 23 (3): 131–139. DOI: 10.17116/profmed202023031131 (in Russian).
4. Stefanyuk O.V., Lazebnik L.B. [The defeat of the digestive system during infection SARS-CoV-2]. *Eksperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya.* 2020; 175 (3): 4–9. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-175-3-4-9 (in Russian).
5. Jin X., Lian J.S., Hu J.H. et al. Epidemiological, clinical and virological characteristics of 74 cases of coronavirus-infected disease 2019 (COVID-19) with gastrointestinal symptoms. *Gut.* 2020; 69 (6): 1002–1009. DOI: 10.1136/gutjnl-2020-320926.
6. Torshin I.Yu., Gromova O.A. [Worldwide experience of the therapeutic use of the human placental hydrolytes]. *Eksperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya.* 2019; 170 (10): 79–89. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-170-10-79-89 (in Russian).
7. Torshin I.Yu., Rudakov K.V. On the theoretical basis of metric analysis of poorly formalized problems of recognition and classification. *Pattern Recognit. Image Anal.* 2015; 25 (4): 577–587. DOI: 10.1134/s1054661815040252.
8. Torshin I.Yu., Rudakov K.V. Topological data analysis in materials science: the case of high-temperature cuprate superconductors. *Pattern Recognit. Image Anal.* 2020; 30 (2): 264–276. DOI: 10.1134/S1054661820020157.
9. Torshin I.Yu., Rudakov K.V. On the procedures of generation of numerical features over partitions of sets of objects in the problem of predicting numerical target variables. *Pattern Recognit. Image Anal.* 2019; 29 (4): 654–667. DOI: 10.1134/S1054661819040175.
10. Gromova O.A., Torshin I.Yu., Kobalava Z.D. et al. [Deficit of magnesium and states of hypercoagulation: intellectual analysis of data obtained from a sample of patients aged 18–50 years from medical and preventive facilities in Russia]. *Kardiologiya.* 2018; 58 (4): 20–32. DOI: 10.18087/kardiologiya.2018.4.10106 (in Russian).
11. Torshin I.Yu., Gromova O.A., Tetruashvili N.K. et al. [Metric analysis of comorbidity ratios between miscarriage, endometriosis, menstrual disorders, and micronutrient provision in screening reproductive-aged women]. *Akusherstvo i ginekologiya.* 2019; (5): 160–173. DOI: 10.18565/aig.2019.5 (in Russian).
12. Chen C., Chen C., Yan J.T. et al. [Analysis of myocardial injury in patients with COVID-19 and association between concomitant cardiovascular diseases and severity of COVID-19]. *Zhonghua Xin Xue Guan Bing Za Zhi.* 2020; 48 (7): 567–571. DOI: 10.3760/cma.j.cn112148-20200225-00123 (in Chinese).
13. Henry B.M., de Oliveira M.H.S., Benoit S., Plebani M. Hematologic, biochemical and immune biomarker abnormalities associated with severe illness and mortality in coronavirus disease 2019 (COVID-19): a meta-analysis. *Clin. Chem. Lab. Med.* 2020; 58 (7): 1021–1028. DOI: 10.1515/cclm-2020-0369.
14. Zeng F., Huang Y., Guo Y. et al. Association of inflammatory markers with the severity of COVID-19: a meta-analysis. *Int. J. Infect. Dis.* 2020; 96: 467–474. DOI: 10.1016/j.ijid.2020.05.055.
15. Li L.Q., Huang T., Wang Y.Q. et al. COVID-19 patients' clinical characteristics, discharge rate, and fatality rate of meta-analysis. *J. Med. Virol.* 2020; 92 (6): 577–583. DOI: 10.1002/jmv.25757.
16. Torshin I.Yu., Gromova O.A., Dibrova E.A. et al. [Peptides in the composition of the drug Laennec, potentiating its antiviral effects in the treatment of atopic dermatitis of herpes infection]. *Rossiyskiy allergologicheskiy zhurnal.* 2018; 15 (1–1): 82–90. DOI: 10.36691/rja191 (in Russian).
17. Cheng Y., Luo R., Wang K. et al. Kidney disease is associated with in-hospital death of patients with COVID-19. *Kidney Int.* 2020; 97 (5): 829–838. DOI: 10.1016/j.kint.2020.03.005.
18. Feng G., Zheng K.I., Yan Q.Q. et al. COVID-19 and liver dysfunction: current insights and emergent therapeutic strategies. *J. Clin. Transl. Hepatol.* 2020; 8 (1): 18–24. DOI: 10.14218/JCTH.2020.00018.
19. Johnson C.A., Levey A.S., Coresh J. et al. Clinical practice guidelines for chronic kidney disease in adults: Part II. Glomerular filtration rate, proteinuria, and other markers. *Am. Fam. Physician.* 2004; 70 (6): 1091–1097.
20. Egorova E.Y., Torshin I.Yu., Gromova O.A., Martynov A.I. [The use of cardiointervallography for diagnostic screening and evaluation of the efficiency of correction of magnesium deficiency and comorbid conditions]. *Terapevticheskiy arkhiv.* 2015; 87 (8): 16–28. DOI: 10.17116/terarkh201587816-28 (in Russian).
21. Gromova O.A., Torshin I.Yu., Volkov A.Yu. et al. [Preparation Laennec: elemental composition and key role in the pharmacological action]. *Plasticheskaya khirurgiya i kosmetologiya.* 2011; (2): 327–333 (in Russian).

Received: June 23, 2020

Информация об авторах / Author Information

Максимов Валерий Алексеевич — д. м. н., профессор кафедры диетологии и нутрициологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (499) 613-17-14; e-mail: uta03@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4120-1071>)

Valeriy A. Maksimov — Doctor of Medicine, Professor, Department of Dietetics and Nutritionology, Russian Federal Academy of Continued Medical Education, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (499) 613-17-14; e-mail: uta03@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4120-1071>)

Торшин Иван Юрьевич — к. ф.-м. н., к. х. н., старший научный сотрудник Института фармакоинформатики при Федеральном иссле-

довательском центре «Информатика и управление» Российской академии наук; тел.: (499) 135-24-89; e-mail: tiy135@yahoo.com (Scopus Author ID: 7003300274; SPIN-код: 1375-1114; Author ID: 54104; WOS ID: C-7683-2018; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2659-7998>)

Ivan Yu. Torshin — Candidate of Physics & Mathematics, Candidate of Chemistry, Leading Researcher, Institute of Pharmacological Informatics at Federal Research Center "Informatics and Management", Russian Academy of Sciences; tel.: (499) 135-24-89; e-mail: tiy135@yahoo.com (Scopus Author ID: 7003300274; SPIN: 1375-1114; Author ID: 54104; WOS ID: C-7683-2018; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2659-7998>)

Чучалин Александр Григорьевич — д. м. н., профессор, академик Российской академии наук, заведующий кафедрой госпитальной терапии педиатрического факультета Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; председатель правления Российского респираторного общества; тел.: (499) 780-08-50; e-mail: pulmomoskva@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5070-5450>)

Aleksandr G. Chuchalin — Doctor of Medicine, Professor, Academician of Russian Academy of Sciences, Head of Department of Hospital Internal Medicine, Pediatric Faculty, N.I.Pirogov Federal Russian National Research Medical University, Healthcare Ministry of Russia; Chairman of the Executive Board of Russian Respiratory Society; tel.: (499) 780-08-50; e-mail: pulmomoskva@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5070-5450>)

Лазебник Леонид Борисович — д. м. н., профессор, профессор кафедры поликлинической терапии лечебного факультета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И.Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; вице-президент Общероссийской общественной организации «Российское научное медицинское общество терапевтов»; президент Научного общества гастроэнтерологов России; тел.: (499) 553-68-03; e-mail: ecgarticle@gmail.com (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8736-5851>)

Leonid B. Lazebnik — Doctor of Medicine, Professor, Professor of Outpatient Therapy Department, Medical Faculty, A.I.Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Healthcare Ministry of Russia; Vice-President of Russian Physicians Scientific Medical Society; President of Russian Gastroenterologists Scientific Society; tel.: (499) 553-68-03; e-mail: ecgarticle@gmail.com (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8736-5851>)

Ткачева Ольга Николаевна — д. м. н., профессор, директор Обособленного структурного подразделения «Российский геронтологический научно-клинический центр» Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования

«Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; главный внештатный гериатр Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (499) 187-51-88; e-mail: rgnkc@rgnkc.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4193-688X>)

Ol'ga N. Tkacheva — Doctor of Medicine, Professor, Director of Russian Gerontological Research and Clinical Center at N.I.Pirogov Federal Russian National Research Medical University, Healthcare Ministry of Russia; Chief Geriatrician of Healthcare Ministry of Russia; tel.: (499) 187-51-88; e-mail: rgnkc@rgnkc.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4193-688X>)

Стражеско Ирина Дмитриевна — к. м. н., врач-кардиолог, заместитель директора по трансляционной медицине, заведующая лабораторией трансляционных исследований в геронтологии Обособленного структурного подразделения «Российский геронтологический научно-клинический центр» Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (499) 116-82-00; e-mail: gnicpm@gnicpm.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3657-0676>)

Irina D. Strazhesko — Candidate of Medicine, Cardiologist, Deputy Director of Translational Medicine, Head of the Laboratory of Translational Research in Gerontology, Russian Gerontological Research and Clinical Center at N.I.Pirogov Federal Russian National Research Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (499) 116-82-00; e-mail: gnicpm@gnicpm.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3657-0676>)

Громова Ольга Алексеевна — д. м. н., профессор, ведущий научный сотрудник, научный руководитель Института фармакоинформатики при Федеральном исследовательском центре «Информатика и управление» Российской академии наук; заместитель директора по научной работе Московского сотрудничающего центра Института микрорезонансов ЮНЕСКО; ведущий научный сотрудник Центра хранения и анализа больших данных Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный университет им. М.В.Ломоносова»; тел.: (916) 108-09-03; e-mail: unesco.gromova@gmail.com (SPIN-код: 6317-9833; Author ID: 94901; Scopus Author ID: 7003589812; WOS ID: J-4946-2017; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7663-710X>)

Ol'ga A. Gromova — Doctor of Medicine, Professor, Leading Researcher, Academic Advisor, Institute of Pharmacological Informatics at Federal Research Center "Informatics and Management", Russian Academy of Sciences; Deputy Director for Science, Moscow Collaborating Center of the UNESCO Trace Elements Institute; Leading Researcher, Storage and Analysis of Big Data Center at M.V.Lomonosov Moscow State University; tel.: (499) 783-3327; e-mail: unesco.gromova@gmail.com (SPIN: 6317-9833; Author ID: 94901; Scopus Author ID: 7003589812; WOS ID: J-4946-2017; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7663-710X>)

Участие авторов / Contributing authors

В.А.Максимов — научная идея, общая концепция исследования, редактирование

V.A.Maksimov — scientific concept, general study concept, and editing

И.Ю.Торшин — концепция статьи, написание текста, статистическая обработка

I.Yu.Torshin — article concept, text writing, statistical processing

А.Г.Чучалин — общая концепция исследования, редактирование

A.G.Chuchalin — general study concept and editing

Л.Б.Лазебник — научная идея, дизайн исследования, редактирование

L.B.Lazebnik — scientific concept, study design, and editing

О.Н.Ткачева — составление плана обследования, ведение пациентов, сбор и обработка материала

O.N.Tkacheva — examination plan preparation, case management, collection and processing of materials

И.Д.Стражеско — составление плана обследования, ведение пациентов, сбор и обработка материала

I.D.Strazhesko — examination plan preparation, case management, collection and processing of materials

О.А.Громова — концепция статьи, дизайн исследования, написание текста

O.A.Gromova — article concept, study design, and text writing

Хроническая обструктивная болезнь легких и COVID-19: актуальные вопросы

А.М.Шикота^{1,✉}, И.В.Погонченкова¹, Е.А.Турова¹, М.А.Рассулова¹, С.А.Гуменюк²

¹ Государственное автономное учреждение здравоохранения города Москвы «Московский научно-практический центр медицинской реабилитации, восстановительной и спортивной медицины Департамента здравоохранения города Москвы»: 105120, Россия, Москва, ул. Земляной Вал, 53

² Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Научно-практический центр экстренной медицинской помощи Департамента здравоохранения города Москвы»: 129010, Россия, Москва, Б. Сухаревская пл., 5 / 1

Резюме

Актуальность проблемы коморбидности новой коронавирусной инфекции COVID-19 и хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) обусловлена схожестью клинических проявлений, сложностью диагностики, потенциальной тяжестью течения и взаимоотягощением этих патологий. Больные ХОБЛ, инфицированные SARS-CoV-2, представляют собой уязвимую группу лиц с осложненным течением и часто неблагоприятным исходом болезни. Особенности распространения вируса накладывают значительные ограничения на многочисленные диагностические и лечебные мероприятия при ХОБЛ, затрудняя оказание медицинской помощи больным данной категории в период пандемии на всех ее этапах. Необходимость поиска новых терапевтических решений продиктована отрицательными результатами текущих клинических исследований по изучению эффективности применения ряда препаратов у больных COVID-19; перспективным представляется изучение действия на SARS-CoV-2 препаратов базовой терапии ХОБЛ с доказанным противовоспалительным действием на бронхолегочную систему.

Ключевые слова: COVID-19, хроническая обструктивная болезнь легких, SARS-CoV-2, курение.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Шикота А.М., Погонченкова И.В., Турова Е.А., Рассулова М.А., Гуменюк С.А. Хроническая обструктивная болезнь легких и COVID-19: актуальные вопросы. *Пульмонология*. 2020; 30 (5): 599–608. DOI: 10.18093/0869-0189-2020-30-5-599-608

Chronic obstructive lung disease and COVID-19: topical issues

Aleksey M. Shchikota^{1,✉}, Irena V. Pogonchenkova¹, Elena A. Turova¹, Marina A. Rassulova¹, Sergey A. Gumenyuk²

¹ Moscow Centre for Research and Practice in Medical Rehabilitation, Restorative and Sports Medicine: Zemlyanoy Val 53, Moscow, 105120, Russia

² Scientific Center of Emergency of Moscow Healthcare Department: Bol'shaya Sukharevskaya pl. 5/1, Moscow, 129090, Russia

Abstract

The problem of comorbidity of new coronaviral infection (COVID-19) and chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is acute, considering similarity of clinical manifestations, diagnostic difficulties, the potential severe disease course. Patients with COPD represent a vulnerable group of infected SARS-CoV-2, with a complicated disease course and frequent adverse outcome. Features of the spread of the virus limit treatment and diagnosis for patients with COPD, making it difficult to provide medical care during the pandemic. The negative results of some clinical studies of antiviral drugs for patients with COVID-19 indicate the need for a search for new drugs; for this reason, analysis of the anti-inflammatory effect on the lungs in infection COVID-19 of drugs of basic COPD therapy is promising.

Key words: COVID-19, Chronic Obstructive Lung Disease, SARS-CoV-2, smoking.

Conflict of interests. The authors declare the absence of conflict of interests.

For citation: Shchikota A.M., Pogonchenkova I.V., Turova E.A., Rassulova M.A., Gumenyuk S.A. Chronic obstructive lung disease and COVID-19: topical issues. *Pul'monologiya*. 2020; 30 (5): 599–608 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2020-30-5-599-608

Появление нового штамма коронавируса в декабре 2019 г. в китайском городе Ухань (провинция Хубэй), его дальнейшее быстрое распространение по миру и формирование пандемии COVID-19, официально объявленной Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) 11.03.20, явились глобальным вызовом для мирового здравоохранения. Это заставило рассматривать стратегические вопросы диагностики, лечения и реабилитации других неинфекционных

заболеваний исключительно в контексте пандемии. Коронавирус, получивший 11.02.20 наименование SARS-CoV-2, попадает в организм человека через рецепторы ангиотензинпревращающего фермента 2-го типа (АПФ-2) и может поражать альвеолярные клетки 2-го типа, предопределяя диффузное альвеолярное повреждение легких, клинически проявляющееся как вирусная двусторонняя пневмония и острый респираторный дистресс-синдром¹.

¹ Министерство здравоохранения Российской Федерации. Временные методические рекомендации: Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 8 (03.09.2020). Доступно на: https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/051/777/original/030902020_COVID-19_v8.pdf

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) остается одной из ведущих причин снижения качества и продолжительности жизни, являясь нерешенной в настоящий момент медико-социальной проблемой, актуальность которой с годами растет. По данным разных авторов, распространенность ХОБЛ среди взрослого населения составляет от 4 до 10 %, что в абсолютных цифрах составляет около 210 млн человек в мире [1]. По определению Глобальной инициативы по хронической обструктивной болезни легких (*Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease* — GOLD), ХОБЛ является «болезнью, которую можно предупреждать и лечить»; тем не менее выбор терапевтических стратегий для пациентов с ХОБЛ остается сложной задачей и возможности влияния на конечные точки и прогноз заболевания по-прежнему ограничены².

Учитывая, что и ХОБЛ, и COVID-19 вызывают потенциально тяжелое поражение легких, важным представляется изучение влияния инфицирования SARS-CoV-2 на течение, осложнения и исходы ХОБЛ, а также воздействия пандемии на организацию медицинской помощи хроническим пульмонологическим пациентам. Наличие схожих аспектов в патогенезе COVID-19 и ХОБЛ позволяет рассмотреть ряд препаратов базисной терапии ХОБЛ в качестве возможного средства лечения новой коронавирусной инфекции (КВИ).

Влияние ХОБЛ и курения на риск заражения COVID-19: патогенетические особенности действия SARS-CoV-2. Работа *J.M.Leung et al.* явилась одним из первых исследований на тему взаимного влияния COVID-19, ХОБЛ и курения. Их статья в *European Respiratory Journal* остро обозначила проблему, вызвав определенную дискуссию в научной медицинской прессе. Профессором *J.M.Leung et al.* обследованы курильщики с ХОБЛ в больнице Святого Павла (Ванкувер, Канада) с определением экспрессии АПФ-2 в эпителиальных клетках бронхов нижних дыхательных путей. Согласно полученным данным, больные ХОБЛ и курильщики имели повышенные уровни экспрессии гена ACE-2 в дыхательных путях по сравнению с никогда не курившими и бывшими курильщиками; наибольшие изменения отмечались при наличии ХОБЛ. На основе этих данных авторами сделано предположение о повышенном риске инфицирования SARS-CoV-2 у больных ХОБЛ и действующих курильщиков, позиционируя немедленный отказ от курения как один из способов уменьшения риска заражения [2].

Подтверждала эти позиции и статья *P.Russo et al.*, опубликованная в том же печатном издании [3]. Исследователями выявлено значительное усиление никотином экспрессии АПФ-2 через α_7 -никотин-ацетилхолиновый рецептор (α_7 -nAChR) эпителиальных клеток бронхов человека; таким образом, по мнению авторов, воздействие никотина увеличивает риск проникновения SARS-CoV-2 в клетки

легких. Учитывая наличие α_7 -никотиновых рецепторов в нервных клетках, эндотелии сосудов, лимфоцитах, сделан вывод о том, что курение потенциально может негативно повлиять на патофизиологию COVID-19 во многих системах и органах, включая головной мозг, а также на клинический исход заболевания. В ответной статье профессора *J.M.Leung* выражено согласие с представленным возможным механизмом действия никотина через рецепторы α_7 -nAChR, с увеличением экспрессией рецепторов АПФ-2 и уязвимости курильщиков с ХОБЛ к тяжелой инфекции COVID-19 и в свете этого предлагается рассмотреть селективные антагонисты α_7 -никотин-ацетилхолиновых рецепторов, такие как метилликаконитин и α -коноксин, в качестве потенциальных противовирусных препаратов [4].

В статье *S.Sharif-Askari et al.* в качестве «входных ворот» для вируса наряду с АПФ-2 указано на трансмембранную сериновую протеазу-2 (TMPRSS2). Отмечен также низкий уровень экспрессии этих рецепторов в верхних и нижних дыхательных путях у детей и повышенный — у курильщиков и пациентов с ХОБЛ, что объясняет различное течение заболевания в указанных группах и различную их восприимчивость к инфекции [5]. Выявлено и значительное снижение уровня АПФ-2 после инфицирования COVID-19 при неизменном уровне экспрессии TMPRSS2. Это натолкнуло авторов исследования на мысль о возможности использования ингибитора сериновых протеаз (камостата) в терапии COVID-19.

С другой стороны, имеется целый ряд публикаций, в которых приводятся иные данные о влиянии курения, никотина и ХОБЛ на риск инфицирования вирусом SARS-CoV-2. По результатам нескольких исследований и основанных на них метаанализов китайских ученых указано на необычно низкую распространенность ХОБЛ и табакокурения среди заболевших COVID-19. В статье *J.J.Zhang et al.* проанализированы данные о сопутствующей патологии и аллергическом статусе у 140 пациентов (средний возраст — 57 (25–87) лет) с верифицированным COVID-19, проходивших стационарное лечение в январе–феврале 2020 г. в больнице № 7 города Ухань. Среди них было только 2 активных курильщика и еще 7 человек имели анамнез табакокурения в прошлом (всего 6,4 %). Активный статус курения и ХОБЛ зафиксированы лишь у 1,4 % пациентов [6] — ниже, чем распространенность ХОБЛ и табакокурения в Китае (ХОБЛ среди взрослых старше 40 лет встречается у 13,7 %, активными курильщиками являются 27,3 %). Эти данные коррелировали с глобальным исследованием клинического статуса больных COVID-19 в Китае, проведенным *W.J.Guan et al.* [7]. По результатам анализа 1 099 историй болезни (552 больницы в 30 провинциях) пациентов, ХОБЛ в качестве сопутствующей патологии отмечена только у 1,1 % из них, активными курильщиками были 12,6 % пациентов.

² Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Revised 2020. Available at: www.goldcopd.com

По данным метаанализа *A.Emami et al.*, основанного также на объединенных данных китайских исследователей на март 2020 г., частота распространения ХОБЛ среди инфицированных SARS-CoV-2 составляла 0,95 %; активных курильщиков было 7,6 % среди всех заболевших [8]. Тем не менее ХОБЛ и курение авторами метаанализа названы в числе частых сопутствующих COVID-19 состояний, однако очевидно, что частота их выявления реже, чем в популяции. Схожие данные об относительно невысокой распространенности курения и ХОБЛ среди заболевших COVID-19 получены из США — только 5,1 % из 393 больных были активными курильщиками с ХОБЛ [9]. В июне 2020 г. в *European Respiratory Journal* опубликована статья *M.Rossato et al.*, в которой подчеркивается, что все эпидемиологические данные, опубликованные на тот момент, показывают очень низкую распространенность табакокурения среди больных COVID-19 [10]. Авторами приводятся собственные данные на основе анализа госпитализаций в марте—апреле 2020 г. в Университетской больнице Падуи: из 132 пациентов с COVID-19 ни один не курил, курение в анамнезе отмечено у 15,2 % больных, факт курения в прошлом никак не коррелировал с тяжестью течения инфекции. При этом доля активных курильщиков в Италии в целом и в регионе Венето, к которому относится больница, в частности, высока и составляет 25,7 и 22,7 % соответственно.

Метаанализ других итальянских авторов, *T.Lupia et al.*, на основании данных из Китая также подтверждает низкую цифру встречаемости ХОБЛ у больных COVID-19 — 1–2,9 % при общей распространенности ХОБЛ в Китае 1,2–8,9 %; полученные данные не позволили авторам отнести ХОБЛ к частым коморбидным состояниям новой КВИ [11]. В статье китайских авторов из Университета *Zhejiang* указывается на большую распространенность ХОБЛ среди 136 пожилых пациентов (≥ 60 лет) с COVID-19 по сравнению с молодой популяцией, однако выявленную частоту встречаемости ХОБЛ у пожилых нельзя считать как высокую — 2,21 % [12].

Взаимодействие табакокурения и COVID-19, по мнению профессора *Francesca Polverino* из Центра астмы и болезней дыхания Университета Аризоны (США), является «сложным»: эпидемиологические данные очевидно ставят под сомнение роль активного курения как фактора риска COVID-19. При этом автором подчеркивается деликатность и сложность темы возможного защитного действия никотина при COVID-19, учитывая доказанное безусловное и многообразное негативное воздействие сигаретного дыма на легкие [13].

В статье греческих авторов *K.Farsalinos et al.* также указано на противоречивость выводов *J.M.Leung* и *P.Russo* и отмечена необходимость дополнительных исследований роли никотина в патогенезе COVID-19. По мнению *K.Farsalinos et al.*, основанному на метаанализе данных по распространению активного курения у больных COVID-19 в Китае и США, никотин как агонист холинергической системы может по-

тенциально ограничивать проявление «цитокинового шторма» через α_7 -никотин-ацетилхолиновые рецепторы. Поэтому с учетом возможного усиления системного воспаления авторами считается опасным применение антагонистов рецепторов α_7 -nAChR (метилликаконитин, α -конотоксин) у больных COVID-19. И напротив, не подвергая сомнению общий вред табакокурения, ими предложена возможность рассмотреть использование фармакологических никотинсодержащих препаратов в комплексной терапии COVID-19 [14].

В письме *J.M.Leung et al.* в *European Respiratory Journal* по поводу критики их позиции также выражено удивление малым числом курильщиков среди лиц с новой КВИ. В качестве возможных причин этого факта авторами выдвинуто предположение о потенциальном протективном действии ингаляторов и меньшей распространенности табакокурения среди пожилых лиц — основной мишени COVID-19. В любом случае, по мнению профессора *J.M.Leung*, следует с осторожностью подходить к полученным эпидемиологическим данным и не рассматривать курение в качестве защиты от COVID-19. При этом подчеркивается, что, даже несмотря на низкую распространенность курения и ХОБЛ в популяции инфицированных, ХОБЛ остается фактором, ассоциированным с тяжелым течением заболевания и высокой летальностью [15].

Влияние ХОБЛ на тяжесть течения и исходы COVID-19. В ходе активной дискуссии в отношении влияния ХОБЛ на риск инфицирования SARS-CoV-2 мнения большинства экспертов сошлись в том, что ХОБЛ является несомненным фактором риска тяжелого течения COVID-19 и увеличивает вероятность неблагоприятного исхода заболевания. В качестве основных патогенетических причин этого, наряду с повышенной экспрессией рецепторов АПФ-2 при ХОБЛ и табакокурении, рассматриваются изменения местного и системного воспалительного ответа у больных ХОБЛ, снижение иммунного статуса, дисбаланс микробиоты дыхательных путей, нарушение мукоцилиарного клиренса и архитектуры бронхов, последствия длительного применения ингаляционных глюкокортикостероидов (ГКС) [16].

По результатам одного из первых метаанализов, выполненных китайскими авторами на основе результатов 6 исследований с участием пациентов с COVID-19 ($n = 1\,558$), показано, что риск тяжелого течения инфекции у больных ХОБЛ в 5,9 раза выше, чем без таковой. Наряду с артериальной гипертензией, сахарным диабетом (СД), сердечно-сосудистыми и цереброваскулярными заболеваниями ХОБЛ признана независимым фактором риска тяжелого течения новой КВИ [17].

Аналогичный сравнительно небольшой метаанализ итальянских авторов на основе клинической информации из КНР закономерно показал схожий результат: наличие ХОБЛ в качестве сопутствующего заболевания увеличивает риск тяжелого течения COVID-19 более чем в 5 раз [16]. Авторами обзора сделан вывод о необходимости соблюдения строгих мер по изоляции больных ХОБЛ от возможного

контакта с вирусом, тщательного клинического контроля при состоявшемся инфицировании.

По данным общенационального анализа, выполненного китайскими учеными [18], при оценке влияния коморбидной патологии на серьезные неблагоприятные исходы (летальность, госпитализация в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ), потребность в проведении искусственной вентиляции легких — ИВЛ) у больных COVID-19 ($n = 1\,590$) показано, что среди пациентов с ХОБЛ количество достигших конечных точек составило 50 %; при наличии у пациента ≥ 2 коморбидных заболеваний прогноз ухудшался. Таким образом, наличие ХОБЛ во многом может предопределить неблагоприятный исход КВИ, что еще раз подчеркивает уязвимость хронических пульмонологических больных при COVID-19.

Подтверждают это и данные метаанализа *V.Jain et al.*, в котором оценивались прогностические факторы тяжелого течения и госпитализации в ОРИТ при новой КВИ. Рассмотрено влияние на прогноз различной сопутствующей патологии у 1 813 пациентов, включенных в 7 проведенных в Китае исследований. Несмотря в целом на относительно небольшую распространенность ХОБЛ среди инфицированных SARS-CoV-2, коморбидность КВИ с ХОБЛ усиливала прогноз как в отношении тяжести течения COVID-19 (отношение шансов (ОШ) — 6,42; 95%-ный доверительный интервал (ДИ) — 2,44–16,9), так и в пользу госпитализации в ОРИТ (ОШ — 17,8, 95%-ный ДИ — 6,56–48,2) [19].

У больных COVID-19, которым потребовалась повторная госпитализация после выписки, в качестве сопутствующей патологии ХОБЛ отмечалась гораздо чаще, чем у госпитализированных первично (6,8 % vs 2,9 %) [20]. Исследование *S.Shi et al.*, изучавших миокардиальное повреждение при COVID-19, выявило более частое повышение маркеров некроза миокарда при ряде сопутствующих заболеваний, в т. ч. при ХОБЛ [21].

Наконец, по данным систематического обзора исследований и метаанализа по влиянию ХОБЛ на смертность пациентов с COVID-19 *M.Parohan et al.* изучались истории 29 909 пациентов с подтвержденной инфекцией SARS-CoV-2, входивших в 14 исследований; всего зафиксировано 1 445 летальных исходов. По результатам обзора, ХОБЛ входит в число сопутствующих COVID-19 состояний, ассоциированных с высоким риском смертности (ОШ — 3,53; 95%-ный ДИ — 1,79–6,96; $p < 0,001$), наряду с артериальной гипертензией, сердечно-сосудистыми заболеваниями, СД и возрастом ≥ 65 лет [22].

В задачу метаанализа *Q.Zhao et al.*, включившего 11 исследований, входила оценка влияния ХОБЛ и истории курения на тяжесть течения COVID-19 [23]. Согласно полученным данным, наличие ХОБЛ связано с более высоким (почти в 4 раза) риском тяжелого течения COVID-19. В отношении активного статуса курения результаты неоднозначны: риск тяжелого течения COVID-19 у активных курильщиков повышен в 2 раза; но если

из метаанализа исключить исследование [24] с наибольшим влиянием на результат, то корреляция анамнеза курения и тяжести течения заболевания становилась несущественной.

Иллюстрируя тему влияния табакокурения на тяжесть и исходы COVID-19, можно привести еще несколько публикаций, во многом противоречащих друг другу. Коллективом авторов пекинской больницы *Tiantan* опубликованы результаты метаанализа, исследовавшего взаимосвязь между клиническими особенностями и исходами COVID-пневмонии. Оценивая данные 12 когортных исследований, включивших 2 445 пациентов с COVID-19, авторами сделан однозначный вывод о связи тяжелого течения инфекции с историей курения; также в очередной раз подтверждается сильная взаимосвязь тяжелой COVID-пневмонии с сопутствующей ХОБЛ (ОШ — 5,08, $p < 0,001$) [25]. Подтверждают тяжелое течение КВИ у курящих еще несколько когортных китайских исследований, показавших более выраженные симптомы, более частые случаи госпитализации в ОРИТ и использования ИВЛ у нынешних и бывших курильщиков [7], взаимосвязь курения с прогрессированием COVID-19 [26].

В то же время по данным когортного исследования ($n = 1\,007$), проведенного в нескольких госпиталях Китая, при изучении факторов риска прогрессирования COVID-19 легкой и умеренной степени в тяжелую в качестве такового фактора показана ХОБЛ, но не курение. Более того, в группе прогрессирования COVID-19 доля курильщиков была недостоверно ($p > 0,08$) ниже, чем в группе стабильных пациентов [27]. Подобные противоречивые данные, несомненно, подтверждают необходимость дальнейшего исследования влияния никотина и его аналогов на риск инфицирования SARS-CoV-2, тяжесть течения и исходы инфекции.

Течение COVID-19 в отдельных группах больных ХОБЛ. В ряде публикаций обсуждается течение новой КВИ в отдельных когортах больных ХОБЛ. В частности, в работе *Lang Wang et al.* изучено течение и прогноз COVID-19 у пожилых пациентов. По результатам наблюдения 339 пациентов старше 60 лет в городе Ухань, в числе прочих сопутствующих заболеваний наличие ХОБЛ являлось предиктором неблагоприятного исхода заболевания [28].

В статье о повышенной экспрессии рецепторов АПФ-2 у больных ХОБЛ с избыточной массой тела авторами сделан вывод о риске более тяжелого течения COVID-19 у пациентов этой категории [29].

В отделении торакальной хирургии больницы *Tongji* города Ухань изучались особенности течения COVID-19 у пациентов после оперативного вмешательства на грудной полости; наиболее высокая смертность зафиксирована в группе пациентов с ХОБЛ в качестве сопутствующей нозологии [30].

При изучении особенностей COVID-19 у больных раком легкого, отмечая в целом тяжелое течение инфекции у пациентов данной категории, авторами сделан вывод, что маркерами неблагоприятного исхода заболевания были не специфичные особенно-

сти рака и его терапии, а наличие определенной сопутствующей патологии, в частности ХОБЛ [30].

Трудности диагностики COVID-19 у пациентов с ХОБЛ. В ряде опубликованных работ имеются указания на сложности в диагностике новой КВИ у больных ХОБЛ. Во-первых, имеется очевидная схожесть клинической симптоматики обострения ХОБЛ и COVID-19: наиболее частыми признаками инфицирования SARS-CoV-2 являются кашель (до 80 % случаев), повышение температуры тела и интоксикация (> 90 %), одышка (до 30 %); эти же симптомы нередко сопровождают обострение ХОБЛ [23, 31]. Таким образом, на фоне обострения или симптомного течения ХОБЛ заражение больного SARS-CoV-2 может быть клинически малозаметно и маскироваться проявлениями хронической патологии легких. Для дифференциального диагноза экспертами [32] рекомендовано использовать такие клинические симптомы, как высокая лихорадка, анорексия, миалгия и признаки поражения желудочно-кишечного тракта, которые не являются патогномичными для обострения ХОБЛ.

Экспертами *COPD Foundation* подчеркнуто, что на фоне стертой симптоматики COVID-19 у больных ХОБЛ через 6–7 дней может наступить резкое ухудшение состояния с развитием дыхательной недостаточности. Чтобы избежать отсроченной диагностики COVID-19 при ХОБЛ, при ее обострении авторы публикации [31] рекомендуют обязательное тестирование всех больных на SARS-CoV-2.

Интересный клинический случай приведен в журнале «Американский семейный врач» в мае 2020 г. [33]. Описан пациент 67 лет, длительно страдающий ХОБЛ и рядом других хронических заболеваний (ишемическая болезнь сердца, СД), у которого в течение 4 дней отмечалась водянистая диарея. При этом у пациента не было жалоб на усиление одышки и кашля, лихорадку, а гемодинамические показатели были стабильными. Сатурация составляла 92 % на фоне кислородотерапии в домашних условиях, что являлось для него привычными цифрами. Анализ кала на *C. difficile* был отрицательным. В первый день пребывания пациента в стационаре у него усилился кашель и отмечалось повышение температуры тела до 38,9 °С, сатурация крови кислородом упала до 88 %, по данным компьютерной томографии (КТ) выявлены двухсторонние интерстициальные изменения. Взятый при поступлении тест на COVID-19 дал положительный результат, в связи с ухудшением состояния пациент в дальнейшем был помещен на ИВЛ. Этот клинический пример наглядно иллюстрирует сложности диагностики новой КВИ на фоне уже имевшейся тяжелой хронической патологии легких, тем более при атипичной клинической форме COVID-19.

Трудности в выявлении COVID-19 при ХОБЛ не ограничиваются анализом клинической картины; интерпретация данных КТ у этих больных зачастую также сложна, и может иметь место как ложноположительная, так и ложноотрицательная диагностика [34, 35]. Как правило, типичные для вирусной

инфекции изменения в виде «матового стекла» возникают у больных ХОБЛ на фоне сильно измененной рентгенологической картины: эмфиземы легких, булл, участков фиброза [34].

В статье *S.Salehi et al.*, изучавших особенности КТ при COVID-19 у больных с различной хронической бронхолегочной патологией, также отмечена нетипичность КТ-картины COVID-пневмонии при ХОБЛ. В частности, для поражения легких SARS-CoV-2 несвойственно образование полостей. Однако мелкие центрилобулярные эмфизематозные буллы, характерные для длительно протекающего ХОБЛ, при появлении вокруг них участков изменения интерстиция в виде «матового стекла» создают картину псевдополостей [35]. Авторы отмечают, что «наложение» коронавирусной пневмонии (интерстициальных изменений и участков консолидации) на уже существующие рентгенологические проявления ХОБЛ может имитировать также КТ-картину аспирационной пневмонии или ателектаза легкого.

При описании КТ-изменения у 78-летнего курильщика с длительным анамнезом ХОБЛ и подтвержденным COVID-19 японскими авторами отмечена картина множественных периферических участков «матового стекла» округлой и неправильной формы на фоне эмфизематозных изменений, образно названная ими «швейцарский сыр» [36].

Стратегии ведения ХОБЛ во время пандемии COVID-19. Пандемия COVID-19 внесла значительные коррективы в оказание медицинской помощи по профилю целого ряда неинфекционных нозологий, и ХОБЛ не является исключением. Период самоизоляции, необходимость соблюдения ограничительных мер во время амбулаторных визитов и стационарного лечения, взаимное отягощение при наличии коморбидности COVID и ХОБЛ — все это в значительной степени изменило стратегии ведения хронических пульмонологических пациентов на всех этапах — профилактики, диагностики, лечения и реабилитации. Кроме того, наличие схожих патогенетических звеньев этих двух заболеваний требует изучения взаимовлияния базовой бронхолитической терапии ХОБЛ и противовирусной терапии пациентов с COVID-19. Большинство авторитетных национальных и международных пульмонологических сообществ представлены свои рекомендации и стратегии ведения ХОБЛ в контексте пандемии COVID-19.

GOLD ответила на пандемию коротким руководством, в котором пациентам рекомендовано соблюдать все ограничительные меры для профилактики инфицирования SARS-CoV-2, продолжать базисную бронхолитическую терапию в период пандемии, в т. ч. использовать ингаляционные ГКС, применять оксигенотерапию по стандартным показаниям, следовать национальным рекомендациям по COVID-19 и пользоваться информацией, предоставленной ВОЗ [37].

Большинство национальных рекомендаций и медицинских публикаций повторяют основные прин-

ципы общих стратегий ведения пациентов с ХОБЛ [32, 37, 38]. Швейцарскими авторами подчеркнута необходимость придерживаться стандартной терапии ХОБЛ и бронхиальной астмы во время пандемии COVID-19, отмечена также опасность исследования спирометрических показателей и применения небулайзерной терапии у зараженных из-за повышенного риска инфицирования SARS-CoV-2 [32].

Экспертами Канадского торакального общества (CTS) сформулированы общие рекомендации для больных ХОБЛ во время пандемии:

- по возможности как можно больше находиться дома, в т. ч. работать удаленно на дому;
- следовать национальным рекомендациям по соблюдению санитарно-гигиенических правил, а так же по дистанцированию и изоляции в случае необходимости выйти из дома;
- предусмотреть минимум 30-дневный запас необходимых медикаментов или надежный канал их доставки;
- пациентам с тяжелыми формами ХОБЛ и соответственно высоким риском тяжелого течения COVID-19 желательно заранее предусмотреть и по возможности документально оформить свои планы относительно госпитализации и реанимационных мероприятий в случае инфицирования [38].

Общие принципы терапии ХОБЛ во время пандемии. Все национальные и международные руководства не рекомендуют менять лекарственную терапию ХОБЛ, назначенную ранее, в период пандемии COVID-19 [31, 32, 37–39].

В статье *A.Attaway* (США) обсуждаются возможные трудности в лечении острой дыхательной недостаточности при обострении ХОБЛ: применение стандартных методов в виде небулайзерной терапии, высокопоточной оксигенотерапии через носовую канюлю и неинвазивной вентиляции легких (НИВЛ) с положительным давлением сопряжено с высоким риском инфицирования SARS-CoV-2. Предлагаются следующие способы решения проблемы: использование индивидуальных дозированных ингаляторов, ингаляторов с сухим порошком и спейсеров взамен небулайзеров; при необходимости использования небулайзерной терапии и НИВЛ – работа персонала строго в средствах индивидуальной защиты (СИЗ) максимальной эффективности и использование вирусных фильтров; ограничение расхода кислорода при оксигенотерапии до 30 л / мин. При этом не рекомендуется полный отказ от применения НИВЛ с учетом его доказанной эффективности в лечении дыхательной недостаточности при ХОБЛ [40]. Высокопоточную кислородотерапию не следует применять при наличии гиперкапнии [32]. Поэтому исследование газового состава артериальной крови рекомендуется проводить всем пациентам с ХОБЛ и признаками дыхательной недостаточности [39].

Подчеркивается необходимость профилактической терапии антикоагулянтами у больных с сочетанием ХОБЛ и COVID-19 ввиду характерной для КВИ коагулопатии и повышенного риска венозного тромбоза

при обострении и тяжелом течении хронической обструктивной болезни легких [41, 42]. Требуется тщательный контроль клинического и лабораторно-инструментального статуса пациента для исключения тромбоэмболических осложнений [39].

В случае использования пациентом с ХОБЛ малопоточной оксигенотерапии в домашних условиях таковая должна быть продолжена; изменение режима ее применения возможно только после консультации (в т. ч. удаленной) с лечащим врачом [38, 39].

При ведении клинически тяжелых пациентов с ХОБЛ и COVID-19 подчеркивается важность элементов реабилитации в виде методов физической терапии и активной нутритивной поддержки для коррекции типичных для ХОБЛ мальнутриции и саркопении. Отлучение от ИВЛ, с учетом высокой вероятности этого при ХОБЛ, для пациента и членов его семьи является сложным, многоэтапным процессом.

Экспертами *COPD Foundation* подчеркнута важность пульмонологической реабилитации пациентов с ХОБЛ [31]. В условиях ограниченной доступности реабилитационных медицинских учреждений в период пандемии для консультаций по лечебной физкультуре и другим методам медицинской реабилитации в домашних условиях ряд национальных и международных пульмонологических организаций предлагают использовать веб-платформы. При лечении ХОБЛ в домашних условиях целесообразна изоляция пациента в отдельной комнате, в идеальном случае – наличие собственного санузла. При использовании небулайзера дверь в комнату должна быть закрыта и оставаться таковой в течение нескольких часов после процедуры [32].

В условиях пандемии общий психологический климат ухудшился, и больные ХОБЛ часто подвержены тревоге и депрессии. Поэтому организацией *COPD Foundation* опубликованы рекомендации по отслеживанию и предупреждению негативных мыслей, чувств и реакций – «триггеров» тревожно-депрессивных состояний, улучшению психоэмоционального фона во время пандемии [43]. В издании *CTS* для обучения пациентов с ХОБЛ и самостоятельной реализации ими стратегий контроля заболевания и пульмонологической реабилитации во время пандемии предлагается использовать интернет-ресурс <https://cts-sct.ca/covid-19/>. Специалистами подчеркивается важность телемедицинских технологий контроля и обучения, сохранения физической активности и строгого выполнения плана медикаментозного лечения [38].

Экспертами Франкофонного пульмонологического общества (SPLF) отмечается, что приостановка из-за пандемии COVID-19 большинства текущих клинических исследований в отношении ХОБЛ может на несколько лет замедлить внедрение инновационных методов лечения болезни. Кроме того, в период пандемии строго ограничена трансплантация легких, в т. ч. по поводу терминальной ХОБЛ, за исключением неотложных случаев, что также может иметь неблагоприятные отсроченные эффекты [39].

Ингаляционные и системные глюкокортикостероиды в терапии ХОБЛ в контексте пандемии COVID-19. Проблема использования ГКС при ХОБЛ и COVID-19, как ингаляционных, так и системных, по-прежнему во многом является предметом научной дискуссии. Большинство медицинских публикаций, как и рекомендации GOLD, констатируют факт отсутствия доказанного негативного влияния ГКС на течение COVID-19, поэтому инфицирование SARS-CoV-2 не является причиной для их назначения или отмены при ХОБЛ [32, 37–39].

В систематическом обзоре *D.M.G. Halpin et al.* сделано предположение, что относительно низкая распространенность ХОБЛ у инфицированных SARS-CoV-2, о которой упоминалось выше, может быть объяснена в т. ч. постоянным использованием пациентами ингаляционных ГКС. При анализе большого количества источников (771 публикация в международных базах данных) относительно влияния ингаляций ГКС на течение и исходы инфекций COVID-19, SARS и MERS констатирована явная недостаточность нынешнего фактического материала [44]. В исследовании с невысоким уровнем доказательности, выполненном в Японии, приводятся данные о нескольких случаях положительного влияния ингаляций циклосонида на клиническое течение COVID-19 у пациентов, получавших оксигенотерапию [45].

В то же время американскими авторами еще раз было подчеркнуто, что прием ГКС усиливал выделение вируса при предыдущих инфекциях, вызванных коронавирусами MERS-CoV и SARS-CoV, поэтому целесообразно по возможности ограничивать дозу препарата и длительность терапии ГКС при COVID-19 [32]. Ряд ранее выполненных исследований указывает на более высокую распространенность пневмонии и изменение микробиома дыхательных путей при ХОБЛ на фоне использования ингаляторов с ГКС, в частности флутиказона [46, 47]. Также считается, что ГКС могут ослаблять выработку антибактериального защитного пептида кателицидина в эпителии легких [48]. Экспертами Канадского торакального общества выражена уверенность, что польза от назначения преднизолона при обострении ХОБЛ превышает потенциальный риск усиления выделения вируса; при этом вопрос влияния препарата на течение COVID-19 остается дискуссионным и открытым [38, 39]. В последнем на данный момент Временном руководстве ВОЗ по клиническому ведению COVID-19 имеются рекомендации против использования системных ГКС вне клинических испытаний и ранее определенных показаний.

Ответ большинства экспертов на вопрос *COPD Foundation* о том, должны ли быть назначены системные ГКС больным с обострением ХОБЛ и предполагаемой или подтвержденной COVID-19, был утвердительным; сторонников же применения минимальных доз ГКС или сведения их к нулю было очень мало. Вопрос, рекомендованы ли системные ГКС для госпитализированных больных ХОБЛ с COVID-пневмонией и наличием воспалительной

инфильтрации легочной ткани, разделит мнения экспертов приблизительно 50 / 50 [49].

Препараты для лечения ХОБЛ с потенциальным положительным действием при COVID-19. Для комплексного лечения ХОБЛ используется большое число лекарственных препаратов различных групп, многие из которых обладают системными и топическими противовоспалительными эффектами. Учитывая необходимость ограничения массивного системного воспаления у инфицированных SARS-CoV-2, а также воздействия на интерстициальное поражение легких, многие средства лечения ХОБЛ рассматриваются в научной литературе в свете их потенциального благоприятного действия при COVID-19.

Как отмечалось выше, сведения о влиянии ингаляционных и системных ГКС на COVID-19 неоднозначны. В препринте *S. Matsuyama et al.* сообщается о потенциальном ингибирующем действии циклосонида на репликацию РНК SARS-CoV-2 *in vitro* и его цитопатическую активность; схожее действие было обнаружено и у мометазона [50]. Мишенью для блокирующего действия циклосонида на репликацию вируса является неструктурный белок NSP15. При этом подобным эффектом не обладают будесонид, беклометазон или флутиказон [45]. По данным лабораторного исследования [51], на мышинной модели при остром повреждении легких будесонид и формотерол независимо друг от друга могут подавлять системную активацию интерлейкина (IL-6). В публикации *B. Lipworth et al.* оценивались общие перспективы использования ингаляционных ГКС при борьбе с «цитокиновым штормом» на фоне инфицирования SARS-CoV-2. Отмечено, что в силу своего неспецифического действия ГКС являются «грубым» средством влияния на провоспалительные медиаторы. Также нельзя забывать об угнетающем влиянии ГКС на иммунные механизмы и возможном усилении репликации вируса [47]. Ожидаются результаты исследования (Южная Корея) по оценке влияния циклосонида на скорость эрадикации SARS-CoV-2 у пациентов с легкой инфекцией COVID-19 и на течение тяжелых форм COVID-19 пневмонии (Япония).

Кроме того, в литературе упоминается о возможном положительном влиянии бромгексина на течение COVID-19, учитывая его блокирующее влияние на проникновение респираторных вирусов через трансмембранную протеазу TMPRSS2. Также обсуждается вероятность использования как агонистов, так и антагонистов никотина при новой КВИ, теоретические предпосылки к которому изложены в предыдущей главе.

В совместной публикации авторов из Великобритании, Италии, Израиля и Канады обсуждается возможность применения при COVID-19 еще одной группы препаратов, используемых в лечении ХОБЛ, — ингибиторов фосфодиэстеразы-4 (ФДЭ-4). Учитывая выраженный противовоспалительный эффект этих лекарств в терапии кожных и суставных проявлений псориаза и других дерматозов, а также тяжелой ХОБЛ, предполагается их аналогичное анти-

цитокиновое действие у больных COVID-19. В статье авторы обсуждают возможный положительный клинический эффект апремиласта, циломиласта и рофлумаиласта на COVID-19-ассоциированный пневмонит и связанный с ним иммунотромбоз у пожилых пациентов с КВИ. В качестве биохимического обоснования гипотезы приводится способность ингибиторов ФДЭ-4 уменьшать активность ключевых медиаторов воспаления, таких как фактор некроза опухоли, интерлейкин-12, интерлейкин-17 и ряд хемокинов, а также влиять на альвеолярные макрофаги и нейтрофил-опосредованные реакции. Рофлумаиласт ингибирует взаимодействие лейкоцитов и тромбоцитов, а также протромботические функции лейкоцитов, оказывая антитромботическое действие, столь важное в условиях коагулопатии при COVID-19.

Подчеркивается, что применение рофлумаиласта и апремиласта не связано с увеличением частоты инфекции верхних дыхательных путей больных ХОБЛ и пациентов с псориазом. Напротив, в многочисленных исследованиях на животных выявлен противовоспалительный эффект ингибиторов ФДЭ-4 при респираторных вирусных инфекциях (не КВИ). Все это позволяет предположить благоприятное действие ингибиторов ФДЭ-4 при COVID-19, особенно у пожилых пациентов, в случае тяжелого течения инфекции и наличия тромбэмболических осложнений; безусловно, гипотеза должна быть доказана клиническими исследованиями препаратов [52].

Также следовало бы упомянуть статью *B. Linju Yen et al.*, в которой оценивается потенциальная возможность использования мезенхимальных стволовых клеток в терапии COVID-19, основанная на исследовании по их применению при хронической патологии легких — ХОБЛ, бронхиальной астме и идиопатическом легочном фиброзе. В настоящее время применение этого метода у больных ХОБЛ изучается в рамках 10 клинических исследований, находящихся на разных стадиях. Анализ теоретической базы применения стволовых клеток и опыт их доклинических исследований *in vitro* и на животных показал возможное ограничивающее влияние данной терапии на системный воспалительный ответ при КВИ в виде снижения уровня наиболее активных провоспалительных цитокинов — IL-6 и фактора некроза опухоли-α. На данный момент инициировано 31 исследование по применению мезенхимальных стволовых клеток у больных с новой коронавирусной инфекцией COVID-19. Потенциальной клинической «мишенью» для данного метода терапии будут являться тяжелые случаи COVID-19 с развитием ОРДС и выраженным «цитокиновым штормом» [53].

Заключение

Таким образом, необходимость поиска новых терапевтических решений продиктована отрицательными результатами текущих клинических исследо-

ваний эффективности применения ряда препаратов у больных COVID-19. Перспективным представляется изучение терапевтического воздействия на коронавирус SARS-CoV-2 препаратов базовой терапии ХОБЛ с доказанным противовоспалительным действием на бронхолегочную систему.

Литература / References

1. Погонченкова И.В., Задонченко В.С. Пульмогенная гипертензия и системное воспаление. *Кардиология*. 2012; (6): 51. / Pogonchenkova I.V., Zadionchenko V.S. [Pulmonogenic hypertension and systemic inflammation]. *Kardiologiya*. 2012; (6): 51 (in Russian).
2. Leung J.M., Yang C.X., Tam A. et al. ACE-2 expression in the small airway epithelia of smokers and COPD patients: implications for COVID-19. *Eur. Respir. J.* 2020; 55 (5): 2000688. DOI: 10.1183/13993003.00688-2020.
3. Russo P., Bonassi S., Giaconci R. et al. COVID-19 and smoking: is nicotine the hidden link? *Eur. Respir. J.* 2020; 55 (6): 2001116. DOI: 10.1183/13993003.01116-2020.
4. Leung J.M., Yang C.X., Sin D.D. COVID-19 and nicotine as a mediator of ACE-2. *Eur. Respir. J.* 2020; 55 (6): 2001261. DOI: 10.1183/13993003.01261-2020.
5. Saheb Sharif-Askari N., Saheb Sharif-Askari F., Alabed M. et al. Airways expression of SARS-CoV-2 receptor, АПФ-2, and TMPRSS2 is lower in children than adults and increases with smoking and COPD. Version 2. *Mol. Ther. Methods Clin. Dev.* 2020; 18: 1–6. DOI: 10.1016/j.omtm.2020.05.013.
6. Zhang J.J., Dong X., Cao Y.Y. et al. Clinical characteristics of 140 patients infected with SARS-CoV-2 in Wuhan, China. *Allergy*. 2020; 75 (7): 1730–1741. DOI: 10.1111/all.14238.
7. Guan W.J., Ni Z.Y., Hu Y. et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N. Engl. J. Med.* 2020; 382 (18): 1708–1720. DOI: 10.1056/NEJMoa2002032.
8. Emami A., Javanmardi F., Pirbonyeh N., Akbari A. Prevalence of underlying diseases in hospitalized patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Arch. Acad. Emerg. Med.* 2020; 8 (1): e35.
9. Goyal P., Choi J.J., Pinheiro L.C. et al. Clinical characteristics of COVID-19 in New York city: Multicenter study. *N. Engl. J. Med.* 2020; 382 (24): 2372–2374. DOI: 10.1056/NEJMc2010419.
10. Rossato M., Russo L., Mazzocut S. et al. Current smoking is not associated with COVID-19. *Eur. Respir. J.* 2020; 55 (6): 2001290. DOI: 10.1183/13993003.01290-2020.
11. Lupia T., Scabini S., Mornese Pinna S. et al. 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) outbreak: A new challenge. *J. Glob. Antimicrob. Resist.* 2020; 21: 22–27. DOI: 10.1016/j.jgar.2020.02.021.
12. Lian J., Jin X., Hao S. et al. Analysis of epidemiological and clinical features in older patients with corona virus disease 2019 (COVID-19) out of Wuhan. *Clin. Infect. Dis.* 2020; 71 (15): 740–747. DOI: 10.1093/cid/ciaa242.
13. Polverino F. Cigarette smoking and COVID-19: A complex interaction. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2020; 202 (3): 471–472. DOI: 10.1164/rccm.202005-1646LE.
14. Farsalinos K., Angelopoulou A., Alexandris N., Poulas K. COVID-19 and the nicotinic cholinergic system. *Eur.*

- Respir. J.* 2020; 56 (1): 2001589. DOI: 10.1183/13993003.01589-2020.
15. Leung J.M., Yang C.X., Sin D.D. Reply to: “Current smoking is not associated with COVID-19”. *Eur. Respir. J.* 2020; 55 (6): 2001340. DOI: 10.1183/13993003.01340-2020.
 16. Lippi G., Henry B.M. Chronic obstructive pulmonary disease is associated with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Respir. Med.* 2020; 167: 105941. DOI: 10.1016/j.rmed.2020.105941.
 17. Wang B., Li R., Lu Z., Huang Y. Does comorbidity increase the risk of patients with COVID-19: evidence from meta-analysis. *Aging (Albany NY)*. 2020; 12 (7): 6049–6057. DOI: 10.18632/aging.103000.
 18. Guan W.J., Liang W.H., Zhao Y. et al. Comorbidity and its impact on 1590 patients with COVID-19 in China: a nationwide analysis. *Eur. Respir. J.* 2020; 55 (5): 2000547. DOI: 10.1183/13993003.00547-2020.
 19. Jain V., Yuan J.M. Predictive symptoms and comorbidities for severe COVID-19 and intensive care unit admission: a systematic review and meta-analysis. *Int. J. Public Health.* 2020; 65 (5): 533–546. DOI: 10.1007/s00038-020-01390-7.
 20. Somani S., Richter F., Fuster V. et al. Characterization of patients who return to hospital following discharge from hospitalization for COVID-19. *medRxiv* [Preprint. Posted: 2020, May 22]. DOI: 10.1101/2020.05.17.20104604.
 21. Shi S., Qin M., Cai Y. et al. Characteristics and clinical significance of myocardial injury in patients with severe coronavirus disease 2019. *Eur. Heart. J.* 2020; 41 (22): 2070–2079. DOI: 10.1093/eurheartj/ehaa408.
 22. Parohan M., Yaghoubi S., Seraji A. et al. Risk factors for mortality in patients with Coronavirus disease 2019 (COVID-19) infection: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Aging Male.* 2020, Jun. 8. DOI: 10.1080/13685538.2020.1774748.
 23. Zhao Q., Meng M., Kumar R. et al. The impact of COPD and smoking history on the severity of COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *J. Med. Virol.* 2020; 92 (10): 1915–1921. DOI: 10.1002/jmv.25889.
 24. Guan W.J., Ni Z.Y., Hu Y. et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N. Engl. J. Med.* 2020; 382 (18): 1708–1720. DOI: 10.1056/NEJMoa2002032.
 25. Li J., He X., Yuanyuan et al. Meta-analysis investigating the relationship between clinical features, outcomes, and severity of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) pneumonia. *Am. J. Infect. Control.* [Preprint. Posted: 2020, Jun. 12]. DOI: 10.1016/j.ajic.2020.06.008.
 26. Liu W., Tao Z.W., Wang L. et al. Analysis of factors associated with disease outcomes in hospitalized patients with 2019 novel coronavirus disease. *Chin. Med. J. (Engl.)*. 2020; 133 (9): 1032–1038. DOI: 10.1097/CM9.0000000000000775.
 27. Cen Y., Chen X., Shen Y. et al. Risk factors for disease progression in mild to moderate COVID-19 patients – a multi-center observational study. *Clin. Microbiol. Infect.* 2020; 26 (9): 1242–1247. DOI: 10.1016/j.cmi.2020.05.041.
 28. Wang L., He W., Yu X. et al. Coronavirus disease 2019 in elderly patients: Characteristics and prognostic factors based on 4-week follow-up. *J. Infect.* 2020; 80 (6): 639–645. DOI: 10.1016/j.jinf.2020.03.019.
 29. Higham A., Singh D. Increased ACE2 expression in the bronchial epithelium of COPD patients who are overweight. *Obesity (Silver Spring)*. 2020; 28 (9): 1586–1589. DOI: 10.1002/oby.22907.
 30. Luo J., Rizvi H., Preeshagul I.R. et al. COVID-19 in patients with lung cancer. *Ann. Oncol.* 2020; 31 (10): 1386–1396. DOI: 10.1016/j.annonc.2020.06.007.
 31. Tal-Singer R., Crapo J.D. COPD at the time of COVID-19: A COPD foundation perspective. *Chronic Obstr. Pulm. Dis.* 2020; 7 (2): 73–75. DOI: 10.15326/jcopdf.7.2.2020.0149.
 32. Daccord C., Touilloux B., Von Garnier C. [Asthma and COPD management during the COVID-19 pandemic]. *Rev. Med. Suisse.* 2020; 16 (692): 933–938 (in French).
 33. Meyers M.H. A case of COVID-19 infection: Chief symptom, diarrhea. *Am. Fam. Physician.* 2020; 101 (10): 580.
 34. Dong X., Cao Y.Y., Lu X.X. et al. Eleven faces of coronavirus disease 2019. *Allergy.* 2020; 75 (7): 1699–1709. DOI: 10.1111/all.14289.
 35. Salehi S., Abedi A., Radmard A.R. et al. Chest computed tomography manifestation of coronavirus disease 2019 (COVID-19) in patients with cardiothoracic conditions. *J. Thorac. Imaging.* 2020; 35 (4): W90–96. DOI: 10.1097/RTI.0000000000000531.
 36. Miwa M., Nakajima M., Goto H. Peripheral “Swiss Cheese” appearance in a COVID-19 patient with chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 2020; 103 (2): 546. DOI: 10.4269/ajtmh.20-0605.
 37. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. GOLD COVID-19 Guidance. Available at: <https://goldcopd.org/gold-covid-19-guidance/>
 38. Bhutani M., Hernandez P., Bourbeau J. et al. Key highlights of the Canadian Thoracic Society’s position statement on the optimization of COPD management during the COVID-19 pandemic. *Chest.* 2020; 158 (3): 869–872. DOI: 10.1016/j.chest.2020.05.530.
 39. Deslée G., Zysman M., Burgel P.R. et al. Chronic obstructive pulmonary disease and the COVID-19 pandemic: Reciprocal challenges. *Respir. Med. Res.* 2020; 78: 100764. DOI: 10.1016/j.resmer.2020.100764.
 40. Attaway A., Hatipoğlu U. Management of patients with COPD during the COVID-19 pandemic. *Cleve. Clin. J. Med.* [Preprint. Posted: 2020, Jul. 17]. DOI: 10.3949/ccjm.87a.ccc007.
 41. Edler C., Schröder A.S., Aepfelbacher M. et al. Dying with SARS-CoV-2 infection-an autopsy study of the first consecutive 80 cases in Hamburg, Germany. *Int. J. Legal. Med.* 2020; 134 (4): 1275–1284. DOI: 10.1007/s00414-020-02317-w.
 42. Børvik T., Brækkan S.K., Enga K. et al. COPD and risk of venous thromboembolism and mortality in a general population. *Eur. Respir. J.* 2016; 47 (2): 473–481. DOI: 10.1183/13993003.00402-2015.
 43. Latham S., Sullivan J., Williams S., Eakin M.N. Maintaining emotional well-being during the COVID-19 pandemic: A resource for your patients. *Chronic Obstr. Pulm. Dis.* 2020; 7 (2): 76–78. DOI: 10.15326/jcopdf.7.2.2020.0150.
 44. Halpin D.M.G., Singh D., Hadfield R.M. Inhaled corticosteroids and COVID-19: a systematic review and clinical perspective. *Eur. Respir. J.* 2020; 55 (5): 2001009. DOI: 10.1183/13993003.01009-2020.
 45. Iwabuchi K., Yoshie K., Kurakami Y. et al. [COVID-19 three cases improved with inhaled ciclesonide in the early to middle stages of pneumonia]. Available at: www.kansensho.

- or.jp/uploads/files/topics/2019ncov/covid19_casereport_200310.pdf (in Chinese).
46. Yang I.A., Clarke M.S., Sim E.H. et al. Inhaled corticosteroids for stable chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2012; (7): CD002991. DOI: 10.1002/14651858.CD002991.pub3.
 47. Lipworth B., Chan R., Lipworth S., Rui Wen Kuo C. Weathering the cytokine storm in susceptible patients with severe SARS-CoV-2 infection. *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* 2020; 8 (6): 1798–1801. DOI: 10.1016/j.jaip.2020.04.014.
 48. Singanayagam A., Glanville N., Cuthbertson L. et al. Inhaled corticosteroid suppression of cathelicidin drives dysbiosis and bacterial infection in chronic obstructive pulmonary disease. *Sci. Transl. Med.* 2019; 11 (507): eaav3879. DOI: 10.1126/scitranslmed.aav3879.
 49. Tal-Singer R., Yawn B.P., Wise R. et al. The COPD foundation coronavirus disease 2019 international medical experts survey: results. *Chronic Obstr. Pulm. Dis.* 2020; 7 (3): 139–146. DOI: 10.1532/jcopdf.7.3.2020.0164.
 50. Matsuyama S., Kawase M., Nao N. et al. The inhaled corticosteroid ciclesonide blocks coronavirus RNA replication by targeting viral NSP15. *bioRxiv* [Preprint. Posted: 2020, Mar. 12]. DOI: 10.1101/2020.03.11.987016.
 51. Suda K., Tsuruta M., Eom J. et al. Acute lung injury induces cardiovascular dysfunction: effects of IL-6 and budesonide/formoterol. *Am. J. Respir. Cell. Mol. Biol.* 2011; 45 (3): 510–516. DOI: 10.1165/rcmb.2010-0169OC.
 52. Bridgewood C., Damiani G., Sharif K. et al. Rationale for evaluating PDE4 inhibition for mitigating against severe inflammation in COVID-19 pneumonia and beyond. *Isr. Med. Assoc. J.* 2020; 22 (6): 335–339.
 53. Yen B.L., Yen M.L., Wang L.T. Current status of mesenchymal stem cell therapy for immune/inflammatory lung disorders: Gleaning insights for possible use in COVID-19. *Stem Cells Transl. Med.* 2020; 9 (10): 1163–1173. DOI: 10.1002/sctm.20-0186.

Поступила 18.09.20

Received: September 18, 2020

Информация об авторах / Author Information

Щикота Алексей Михайлович — к. м. н., ведущий научный сотрудник Государственного автономного учреждения здравоохранения города Москвы «Московский научно-практический центр медицинской реабилитации, восстановительной и спортивной медицины Департамента здравоохранения города Москвы»; тел.: (916) 544-96-27; e-mail: alexmschikota@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/orcid.org/0000-0001-8643-1829>)

Aleksey M. Shchikota — Candidate of Medicine, Leading Researcher of Moscow Centre for Research and Practice in Medical Rehabilitation, Restorative and Sports Medicine; tel.: (916) 544-96-27; e-mail: alexmschikota@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/orcid.org/0000-0001-8643-1829>)

Погонченкова Ирэна Владимировна — д. м. н., директор Государственного автономного учреждения здравоохранения города Москвы «Московский научно-практический центр медицинской реабилитации, восстановительной и спортивной медицины Департамента здравоохранения города Москвы»; тел.: (495) 917-11-64; e-mail: PogonchenkovaIV@zdrav.mos.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5123-5991>)

Irena V. Pogonchenkova — Doctor of Medicine, Director of Moscow Centre for Research and Practice in Medical Rehabilitation, Restorative and Sports Medicine; tel.: (495) 917-11-64; e-mail: PogonchenkovaIV@zdrav.mos.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5123-5991>)

Турова Елена Арнольдовна — д. м. н., заместитель директора по научной работе Государственного автономного учреждения здравоохранения города Москвы «Московский научно-практический центр медицинской реабилитации, восстановительной и спортивной меди-

цины Департамента здравоохранения города Москвы»; тел.: (495) 616-81-06; e-mail: TurovaEA1@zdrav.mos.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4397-3270>)

Elena A. Turova — Doctor of Medicine, Deputy Director on Scientific Research of Moscow Centre for Research and Practice in Medical Rehabilitation, Restorative and Sports Medicine; tel.: (495) 616-81-06; e-mail: TurovaEA1@zdrav.mos.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4397-3270>)

Рассулова Марина Анатольевна — д. м. н., первый заместитель директора Государственного автономного учреждения здравоохранения города Москвы «Московский научно-практический центр медицинской реабилитации, восстановительной и спортивной медицины Департамента здравоохранения города Москвы»; тел.: (495) 916-45-62; e-mail: RassulovaMA@zdrav.mos.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9566-9799>)

Marina A. Rassulova — Doctor of Medicine, First deputy Director of Moscow Centre for Research and Practice in Medical Rehabilitation, Restorative and Sports Medicine; tel.: (495) 916-45-62; e-mail: RassulovaMA@zdrav.mos.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9566-9799>)

Гуменюк Сергей Андреевич — к. м. н., заместитель директора по медицинской части Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Научно-практический центр экстренной медицинской помощи Департамента здравоохранения города Москвы»; тел.: (495) 608-75-55; e-mail: npcamp@zdrav.mos.ru

Sergey A. Gumenyuk — Candidate of Medicine, Deputy Director for Medical Work of Scientific Center of Emergency of Moscow Healthcare Department; tel.: (495) 608-75-55; e-mail: npcamp@zdrav.mos.ru

COVID-19 и дети

Л.С.Намазова-Баранова^{1, 2, ✉}, А.А.Баранов¹

¹ Научно-исследовательский институт педиатрии и охраны здоровья детей Федерального государственного бюджетного учреждения «Центральная клиническая больница Российской академии наук» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации: 119333, Москва, ул. Фотиевой, 10, стр. 1

² Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 117997, Москва, ул. Островитянова, 1

Резюме

В декабре 2019 г. началась эпидемия тяжелой инфекции, вызванной новым представителем семейства коронавирусов, позже объявленная Всемирной организацией здравоохранения пандемией. Педиатры приготовились к самому худшему — быстрому распространению новой коронавирусной инфекции (КВИ) среди самых уязвимых — детей, однако вскоре осознали, что впервые столкнулись с невероятной ситуацией, когда тяжело заболели и умирали люди взрослые, а дети оставались практически вне распространения инфекционного процесса. В течение 9 мес. жизни в новой реальности человечество училось реагировать на новый инфекционный вызов в процессе его развития, чаще эмпирически нащупывая возможные лечебные или диагностические интервенции и параллельно широким фронтом осуществляя клинические исследования. В результате иногда разрозненных, иногда консолидированных действий ученых и клиницистов на страновом, региональном и международном уровнях на некоторые вопросы уже получены ответы, однако большая часть информации, касающейся воздействия нового коронавируса на организм человека, в т. ч. ребенка, пока еще недоступна для внедрения в рутинную практику. В данном обзоре представлены современные представления о течении, лечении и исходах новой КВИ у детей.

Ключевые слова: дети, COVID-19, SARS-CoV-2, anosmia, hyposmia, ageusia, dysgeusia, decreased cognitive functions, ferritin, D-dimer, HsCRP, troponin, proBNP, creatinine.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Намазова-Баранова Л.С., Баранов А.А. COVID-19 и дети. *Пульмонология*. 2020; 30 (5): 609–628. DOI: 10.18093/0869-0189-2020-30-5-609-628

COVID-19 and children

Leyla S. Namazova-Baranova^{1, 2, ✉}, Aleksandr A. Baranov¹

¹ Pediatrics and Child Health Research Institute of the “Central Clinical Hospital of the Russian Academy of Sciences”, Ministry of Education and Science of Russia: ul. Fotieyev 10, buld. 1, Moscow, 119333, Russia

² N.I.Pirogov Federal Russian National Research Medical University, Healthcare Ministry of Russia: ul. Ostrovityanova 1, Moscow, 117997, Russia

Abstract

In December 2019, the world became aware of an epidemic of a very severe infection caused by a new coronavirus. Later, WHO declared a pandemic. The pediatricians were ready for the worst. The novel infection was expected to promptly spread among the most vulnerable population, children. But the clinicians soon understood that the situation is unbelievable: adults develop severe disease and die, while the children remain almost excluded from the infection spreading. 9 months have passed in the “new reality”. The humankind was learning to respond to the new infection challenge by empirical search for the potential therapeutic and diagnostic solutions and conducting wide clinical studies in parallel. A few questions have been answered because of consolidated and/or isolated actions of researchers and clinicians at the national, regional, and international levels. However, most aspects of how the new coronavirus affects the humans, including children, is still unclear and our knowledge of these aspects cannot be transferred in the routine practice. This review presents latest understanding of the course of the novel coronavirus infection in children, its treatment and outcomes.

Key words: children, COVID-19, SARS-CoV-2, anosmia, hyposmia, ageusia, dysgeusia, decreased cognitive functions, ferritin, D-dimer, HsCRP, troponin, proBNP, creatinine.

Conflict of interests. The authors declare the absence of conflict of interests.

For citation: Namazova-Baranova L.S., Baranov A.A. COVID-19 and children. *Pul'monologiya*. 2020; 30 (5): 609–628 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2020-30-5-609-628

Начать данный обзор следует с утверждения, что педиатры хорошо знакомы с коронавирусами как возбудителями сезонных вирусных инфекций у детей [1]. Однако это касается в основном подгруппы α-коронавирусов группы 1 (HCoV-229E, HCoV-NL63) или β-коронавирусов группы 2 линии A (HCoV-OC43, HCoV-NKU1). В литературе второй половины XX — начале XXI в. можно найти описания случаев заражения ими как детей, так и взрослых. Например, обнаружены публикации 1960-х гг., опи-

сывающие ребенка (мальчика) в Великобритании с симптомами острой респираторной инфекции (ОРИ), у которого выделен α-коронавирус группы 1, сначала описанный как изолят B814, но затем определенный как HCoV-229E; а также клиническое наблюдение группы студентов-медиков из США (Университет Иллинойса) со сходными симптомами ОРИ, у которых был выделен тот же возбудитель. Через 45 лет опубликовано описание бронхиолита у младенцев 7 и 8 мес. (Нидерланды), вызванно-

го коронавирусом HCoV-NL63 из той же подгруппы α-коронавирусов группы 1. В 1967–1972 гг. национальными институтами здоровья США зафиксирован ряд случаев ОРИ у взрослых, возбудителем которых оказался β-коронавирус HCoV-OC43 из группы 2 линии А. В 2004 г. появилось описание пневмонии у 71-летнего жителя Гонконга, вызванного HCoV-NKU1 линии А группы 2 β-коронавирусов. В целом течение заболевания во всех описанных случаях было среднетяжелым, летальных исходов не установлено, среди заболевших преобладали лица мужского пола [1].

В своей рутинной клинической практике отечественные и зарубежные педиатры сталкиваются, как правило, с несколькими случаями коронавирусной инфекции (КВИ) у детей за сезон, протекающих с незначительными симптомами ОРИ; однако часть эпизодов КВИ может иметь продолжение через 2–3 нед. в виде манифестации синдрома Кавасаки, чаще отмечающегося у лиц азиатского происхождения (примерно ⅓ заболевших) [2]. Наши коллеги-ветеринары также регулярно лечат домашних питомцев от КВИ, правда, у них она чаще проявляется симптомами поражения желудочно-кишечного тракта (но типы коронавирусов отличаются от присущих человеку) [3].

Таким образом, до начала 2000-х гг. человечество жило с представлением о том, что коронавирусы не представляют особой опасности для людей, в т. ч. для детей. Однако в 2003–2004 гг. в Китае отмечена вспышка атипичной пневмонии коронавирусной этиологии, вызванной SARS-CoV — β-коронавирусом группы 2 линии В, заставившая по-новому взглянуть на это семейство РНК-вирусов. А произошедшая через 8 лет в Саудовской Аравии новая вспышка ближневосточного дистресс-синдрома, вызванного MERS — β-коронавирусом группы 2 линии С, навсегда закрепила за КВИ статус жизнеопасной. Смертность пациентов (среди которых встречались и лица моложе 18 лет) во время первой вспышки была около 10 %, во время второй доходила до 40 %. Таким образом, данную пандемию можно назвать «третьим приходом» самых опасных разновидностей коронавируса (представителей β-коронавируса группы 2 линий В и С) в виде вспышки новой тяжелой инфекции.

Отмечается также некоторое отличие в отношении человечества к новой эпидемии. Степень уважения (или страха) перед новой инфекцией столь высока, что заставили изменить подходы к определению названия возбудителя и самой болезни [4]. Так, первая вспышка атипичной пневмонии получила название SARS (*Severe Acute Respiratory Syndrome* — тяжелый острый респираторный синдром), а коронавирус, ее вызвавший, — SARS-CoV. Второй была вспышка MERS (*Middle East Respiratory Syndrome* — Ближневосточный респираторный синдром), вызванная коронавирусом, названным MERS-CoV. На этот раз новый коронавирус получил наименование SARS-CoV-2 (*Severe Acute Respiratory Syndrome CoronaVirus-2*), и оно отличается от названия новой инфекционной болезни, вначале названной

nCoV-2019, а затем переименованной в COVID-19 — *COroNaVirus Disease-2019*), что само по себе является интересным фактом.

Кроме того, в первые месяцы вспышки новой болезни полагали, что основным проявлением COVID-19 является пневмония, поэтому использовали в виде синонима болезни термин «коронавирусная пневмония». Сегодня очевидно, что SARS-CoV-2 вызывает мультиорганное поражение, поэтому этот термин следует применять только для описания одной из пораженных систем или одного из проявлений болезни.

Роль рецептора для SARS-CoV-2 — ангиотензин-превращающего рецептора 2-го типа — ACE2, экспрессируемого клетками тканей различных органов и систем, — легких, кишечника, почек, сосудов, а также слизистой ротовой полости, детально описана в литературе [5]. Это объясняет и разнонаправленное действие вируса, и то, что запускаемое им иммунное воспаление поражает разные органы-мишени (как было указано, не только и не столько легкие).

В первые месяцы пандемии в литературе встречались публикации о том, что пациентам, принимающим ингибиторы АПФ (а также статины), возможно, следует поменять гипотензивные средства на другие группы, чтобы исключить ситуацию с облегчением проникновения новой КВИ в клетки хозяина [6]. Об этом можно прочитать и в публикациях отечественных кардиологов и терапевтов. Интересно другое: в мае 2020 г. вышел обзор данных, свидетельствующих о том, что принимаемые пожилыми пациентами с гипертензией ингибиторы АПФ, наоборот, могут защитить их от болезни и на 40 % снизить риск их госпитализации [7], а для молодых пациентов, в т. ч. младше 18 лет, такого защитного эффекта по непонятным причинам не обнаружено.

Еще одной группой риска тяжелого течения болезни с начала пандемии объявлены пациенты, страдающие бронхиальной астмой (БА) [8]. Но клиницисты, в т. ч. российские педиатры [9], не отмечали высокую подверженность детей с БА новой КВИ. Этому факту нашлось объяснение в публикации в журнале *Allergy Clinical Immunology* от конца апреля 2020 г. [10]. Показано, что у пациентов с аллергической БА выявлена сниженная экспрессия гена ACE2 в клетках дыхательных путей, при которой может снижаться восприимчивость к КВИ. К счастью, аллергическая (атопическая) природа болезни установлена у более чем 90 % детей с БА, по этой причине они действительно менее подвержены болезни.

Позже оказалось, что есть и другие рецепторы, участвующие в проникновении вируса в организм хозяина. Так, 07.05.20 в том же журнале *Allergy Clinical Immunology* [11] представлены результаты, подтверждающие, что медиаторы Т2-воспаления у пациентов с аллергическим ринитом или БА (с высокой продукцией Т2-цитокинов и экспрессией их генов) модулируют активность как ACE2, так и TMPRSS2, также облегчающих проникновение SARS-CoV-2 в клетку. Однако действия эти разнонаправленные. Так, один цитокин — IL-13 (но

не IL-4 и IL-5) *in vitro* (ex vivo) снижает экспрессию ACE2 и повышает экспрессию TMPRSS2 в эпителиальных клетках верхних и нижних дыхательных путей, полученных в результате проведения бронхоскопии у пациентов детского и взрослого возраста. Гены этих рецепторов представлены на разных хромосомах, что, возможно, и объясняет разнонаправленное действие цитокинов. В любом случае, результаты этого исследования частично также объясняют факт низкой заболеваемости COVID-19 детей и взрослых с atopическими аллергическими болезнями.

Гендерное неравенство при реализации болезни, когда среди заболевших и умерших мужчины явно преобладали, обратило на себя внимание еще до начала развития масштабной эпидемии в городе Ухань, других провинциях Китая, а также в соседних и отдаленных государствах. По данным клинических наблюдений КВИ, приведенных в начале статьи, в основном описывались пациенты мужского пола. Во время вспышки в Китае соотношение заболевших мужчин и женщин было примерно 2 : 1, а риск умереть был существенно выше у мужчин, чем у женщин (летальность в КНР среди заболевших была 1,7 % у женщин и 2,8 % у мужчин, среди госпитализированных в госпитали Гонконга вероятность попасть в реанимацию или умереть была у мужчин более чем в 2 раза выше, чем у женщин — 32 и 15 % соответственно). Это же гендерное неравенство было отмечено и в других регионах мира. Хотя отдаленные последствия у женщин, как обычно, в силу действия социальных и психологических факторов могут быть хуже, чем у мужчин, что диктует необходимость активного применения реабилитационных технологий после выздоровления и будет обсуждаться в конце статьи. В любом случае эти факты заставили *D. Gemmati et al.* провести исследование, в результате которого продемонстрировано, что двойные X-хромосомы у женщин являются своего рода защитой от нового коронавируса, ведь гены одного из рецепторов, ответственных за входение вируса в клетку (ACE2, но не TMPRSS2), находятся как раз на «женской» хромосоме [12]. Кроме того, именно на X-хромосомах находятся гены, ответственные за реализацию клеточного и гуморального иммунитета, а также за развитие воспаления.

Хотелось бы отметить еще одно исследование, разъясняющее различия в клинической симптоматике в момент манифестации болезни. Так, в статье *R. Zang et al.* представлено несколько важных положений, касающихся экспрессии рецепторов для SARS-CoV2 — ACE2 и TMPRSS2/TMPRSS4 — в энтероцитах тонкого кишечника [13]. Показано, что максимальная экспрессия ACE2 в организме человека имеет место именно в клетках тонкого кишечника (намного больше, чем в альвеолах легких). Это может объяснить частую манифестацию COVID-19, особенно у детей, именно с кишечных проявлений. С другой стороны, авторы подчеркнули, что в толстом кишечнике коронавирус дезактивируется. Это, с одной стороны, может говорить об отсутствии в фекалиях пациентов активных форм вируса, способных заражать,

хотя полностью фекально-оральный путь заражения по этой причине не может быть исключен, т. к. в эксперименте не изучались свойства выделяемого с фекалиями вируса в случае учащенного стула (успевает ли он инактивироваться в этом случае).

Эпидемиология КВИ подробнейшим образом разбиралась во многих публикациях, в т. ч. в российской литературе [14, 15]. Реплицируется возбудитель в 2–3 раза дольше, чем вирус сезонного гриппа, поэтому изоляция и физическое дистанцирование с соблюдением санитарно-гигиенических требований высокоэффективны, в т. ч. для детей («физическое дистанцирование» является предпочтительным термином по сравнению с «социальным», т. к. социального разобщения в новой реальности как раз и не происходит, ведь благодаря интернету и другим средствам коммуникации люди остаются социально связанными ничуть не меньше, а может и больше, чем до пандемии). При этом сегодня обсуждается, что должно считаться безопасным расстоянием — достаточно ли 1,5 м или все же лучше выдерживать расстояние в ≥ 5 м. Проведено научное исследование, доказывающее положение о минимальных 5–6 м, результаты даже были опубликованы, но затем публикация была подвергнута ретракции, поэтому здесь не цитируется.

Важный факт в отношении масок — детям до 3 лет **не рекомендуется надевать маски** вообще (очевидно, что малыши не смогут описать трудности с дыханием или отрегулировать свое затрудненное из-за применения маски дыхание)! Более того, все педиатры сходятся во мнении, что назначение масочного режима детям до 6 лет следует отложить [16].

COVID-19 быстро превратился в нозокомиальную инфекцию и сегодня опаснее всего для медработников (на начало сентября в мире умерли уже более 1 800 медиков из 64 стран), а также тех взрослых, особенно пожилых, которые находятся в организованных коллективах закрытого типа (дома престарелых, больницы и т. д.). При этом реальная вспышка в детском коллективе описана лишь одна — это случилось во французской средней школе еще в первые месяцы пандемии, других вспышек не описано.

Что касается детей, то в течение всех месяцев пандемии идет жаркая дискуссия — дети меньше заражаются, чем взрослые, или заражаются так же, но имеют значительно менее выраженные клинические проявления? С самого начала вспышки в КНР китайские коллеги писали о том, что дети заражаются и иногда болеют новой КВИ, но значительно реже и легче взрослых [16].

Предполагаемую относительную устойчивость детей к SARS-CoV-2 ученые пытаются объяснить целым рядом причин. Очевидно, что эпидемиологически дети имеют сниженный риск заражения вследствие меньшего числа поездок, общения и передвижений. Возможно, низкая заболеваемость детей связана с более высокими уровнями циркулирующих ACE2 или иными особенностями рецепторного аппарата [17]. Может быть, у детей существуют некие особенности врожденного иммунитета, которые исчезают в онтогенезе? [18, 19]. К другим

возможным причинам причисляют более благоприятное состояние слизистой дыхательных путей из-за отсутствия губительного активного воздействия сигаретного дыма и загрязнения воздуха и меньшее количество хронических заболеваний, в отличие от взрослых. Напротив, зрелость иммунитета может объяснить неблагоприятный тип запускаемого иммунного ответа, с которым связано развитие острого респираторного дистресс-синдрома у взрослых пациентов. Ну и наконец, дети регулярно прививаются, в т. ч. живыми ослабленными, вакцинами, которые как раз стимулируют врожденный иммунитет, возможно, разгадка именно в этом.

В любом случае этот факт пока не имеет однозначного научного объяснения.

Ранее считалось, что именно дети любого возраста должны быть в фокусе особого внимания, т. к. они играют огромную роль в распространении болезни, в т. ч. выделяя возбудителя с фекалиями [20]. Это положение привлекало внимание к фекально-оральному пути передачи возбудителя как не менее важному (по сравнению с воздушно-капельным и контактным) для SARS-CoV-2. Особенно этот факт представлялся актуальным в районах, в которых часто происходят вспышки гепатита А и ротавирусного гастроэнтерита, а сточные воды, смешиваясь с грунтовыми, легко могут стать и источником вспышки новой КВИ. Однако в дальнейшем установлено, что на уровне толстой кишки происходит инактивация вируса и он выделяется с фекалиями уже в неактивной форме [21], поэтому, скорее всего, фекально-оральный путь не может считаться основным в распространении инфекции, а лишь одним из вероятных.

Что касается возможности распространения КВИ детьми как бессимптомными носителями, то ситуация выглядит как раз обратной. Проведенные зарубежными и отечественными учеными исследования путей распространения COVID-19 указывают на то, что дети заражаются в семьях, в кластерных очагах, а не наоборот [9, 22–26]. Именно поэтому так важно соблюдать санитарно-гигиенические мероприятия в быту, в семьях, приучать к ним детей с самых ранних лет.

COVID-19 — тяжелая болезнь взрослых пациентов, по мнению ряда авторов [27], ассоциированная с ранним функциональным истощением активности клеток врожденного (NK-клеток) и приобретенного (CD8⁺-цитотоксических лимфоцитов) иммунитета, хотя и не все согласны с теорией вызванного вирусом угнетения врожденного иммунитета [28]. Однако на сегодняшний день достоверно установлено, что тяжелая болезнь у взрослых ассоциирована с т. н. «цитокиновым штормом», по аналогии с теми патологическими вариантами иммунного ответа, которые запускаются при некоторых ревматических болезнях (т. н. MAS — синдром активации макрофагов или secondary HLH — вторичный гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз, когда активируется системный воспалительный ответ, проявляющийся поражением многих органов и систем) [29]. Ключевым словом в этой фразе является «по аналогии», поэтому

невозможно рассматривать пациентов с COVID-19 в целом как больного ревматической болезнью, протекающей с гемофагоцитарным синдромом, например. Поэтому и применяемые терапевтические стратегии для лечения пациентов с COVID-19 имеют как сходства, так и отличия с таковыми, применяемыми во взрослой или детской ревматологии. На сегодняшний день очевидно, что среди взрослых болеют отнюдь не все, вернее, клинические проявления у людей одного возраста и образа жизни могут быть совершенно различными — от бессимптомного носительства до критически тяжелого состояния, и определяется вариант течения болезни какими-то пока не очень понятными факторами, часть которых уже описана (связанная с генетической предрасположенностью), а частично еще продолжает изучаться.

В пользу этой теории разыгрывающегося в организме у уязвимых для SARS-CoV-2 людей «цитокинового шторма» говорит и следующее наблюдение. Исследование уровня фекального кальпротектина у пациентов с диареей (но без воспалительных заболеваний кишечника — ВЗК) на фоне COVID-19 [30] свидетельствует о повышении его уровня у таких пациентов, диссоциированных с детекцией вируса в образцах стула. Авторы считают, что это свидетельствует, во-первых, в пользу системного воспалительного ответа, запускаемого SARS-CoV-2, который, по-видимому, протекает в 2 этапа (на 1-м происходит активное вирусывыделение, но симптоматика не выражена, на 2-м симптомы определяются воспалительными изменениями в разных органах и системах — «цитокиновым штормом», но вирусывыделение в этот момент уже практически прекращается), а во-вторых — в пользу применения антицитокиновой терапии. Кстати, у пациентов с ВЗК в фазе активного воспаления (без лечения) уровни ACE2 резко повышены, что делает их уязвимыми для SARS-CoV-2 [31], в отличие от пациентов с БА и аллергией.

Относительно детской популяции есть еще одна сложная ситуация. После нескольких месяцев относительного спокойствия в отношении детей, которые массово все же не болели COVID-19, внезапно появились пугающие сообщения. 27.04.20 Обществом педиатров-реаниматологов Великобритании разослан позиционный документ PICS Statement [32], по данным которого мировое педиатрическое и родительское сообщество информировано о возрастающем числе детей с новой мультисистемной воспалительной болезнью, ассоциированной с позитивными тестами на SARS-CoV-2 (хотя в момент госпитализации не у всех пациентов эта связь была подтверждена именно лабораторными тестами на наличие вируса). Болезнь протекала как синдром токсического шока и атипичная болезнь Кавасаки (с болями в животе, гастроинтестинальными симптомами и поражением сердца). Пациенты имели высокие уровни СРБ, ферритина, тропонина, *proBNP* и числа эритроцитов, а также изменения в коронарных артериях.

06.05.20 появилась публикация в журнале *Lancet* с описанием 8 наблюдений детей в возрасте 4–14 лет, преимущественно мальчиков, которые поступи-

ли в отделения реанимации Лондона в середине апреля с Кавасаки-подобным синдромом [33]. Из них 6 детей были афрокарибского, 2 — азиатского происхождения, каждый второй был из семейных очагов по COVID-19. Тесты при поступлении на SARS-CoV-2 из назофарингеальных swabов и бронхоальвеолярного лаважа были отрицательными. Дети поступили с высокой лихорадкой (до 40 °C), различными сыпями, отеками, конъюнктивитом, болями в конечностях и выраженными гастроинтестинальными симптомами, быстро приводившими к вазоплегическому шоку, рефрактерному к реанимационным мероприятиям и требовавшим применения норадреналина. У 7 из 8 пациентов потребовалась ИВЛ для кардиоваскулярной стабилизации (не для купирования дыхательной недостаточности). Из других проявлений отмечались признаки системного воспаления — перикардит, плеврит, асцит, уровень СРБ, прокальцитонина, ферритина, триглицеридов и D-димера. Иные возбудители (в виде адено- и энтеровирусов) были выделены только у 1 из 8 пациентов. ЭКГ были нормальными, но на ЭхоКГ отмечены признаки коронарной аневризмы через 1 нед. после выписки у одного из детей. Еще у 1 ребенка развилась выраженная аритмия с рефрактерным шоком, потребовавшим экстракорпоральной поддержки, позже пациент погиб от обширного цереброваскулярного инфаркта. Повышение миокардиальных энзимов свидетельствовало о вовлеченности сердечной мышцы в воспалительный процесс у всех пациентов. Все дети получали в/в иммуноглобулины (2 г / кг) в первые 24 ч, антибактериальные препараты (цефтриаксон и клиндамицин), 6 детей также получали 50 мг / кг ацетилсалициловой кислоты. За 7 последующих после этой публикации дней (в конце апреля) в разных частях Лондона в ОПИТ поступили еще 12 детей, вновь почти все первично негативные на SARS-CoV-2. Королевский колледж педиатрии и здоровья детей Великобритании оперативно выпустил клинические рекомендации по ведению этих детей (RCPCH Guidance) [34].

Через 1 нед. руководитель департамента здравоохранения Нью-Йорка (Daskalakis) также разослал уведомление о новой болезни — педиатрическом мультисистемном воспалительном синдроме (PMIS — *Pediatric Multisystem Inflammatory Syndrome*), потенциально ассоциированном с SARS-CoV-2 [35].

В последующие 3,5 мес. появилось достаточно большое число публикаций о мультисистемном воспалительном синдроме у детей [36–41]. Часть из них освещала расовые и этнические отличия среди заболевших. Так, в статье [39] показано, что 57 % госпитализированных в парижские госпитали с этим диагнозом детей (средний возраст — 7,9 года) были из африканских общин. В дебюте болезни у всех детей отмечены проявления со стороны ЖКТ, у 57 % — симптомы шока, у 76 % — миокардита. Все получили лечение внутривенным иммуноглобулином, 48 % — глюкокортикостероидами. Среднее время госпитализации составило 8 (5–17) дней, все дети выздоровели. Отсутствие РНК вируса в биологических локусах и на-

личие IgG-антител убедительно свидетельствовали о том, что болезнь развивается не в момент виремии, а спустя 2–3 нед. от момента заражения.

Эти межэтнические различия в группе детей с мультисистемным воспалительным синдромом не стали неожиданностью. Ранее в США уже были отмечены явные межэтнические различия в заболеваемости и смертности от COVID-19 [42]. Так, латиноамериканские общины составляют 39 % всех общин Калифорнии, но они представляют 56 % случаев болезни и составляют 46 % летальных исходов от COVID-19. Афроамериканцы (6 % населения штата) имеют больший вклад в структуру смертности — 8,5 %, при этом американцы-европеоиды (37 % населения Калифорнии) вносят меньший вклад в заболеваемость (17,5 %) и смертность (30 %).

Среди умерших от системного воспалительного синдрома детей выявлено много именно афроамериканцев, в т. ч. с ожирением, хотя в этом вопросе еще многое остается неясным. Ситуацию с худшими показателями заболеваемости и смертности среди афроамериканцев объясняют худшей экономической ситуацией для таких граждан, в т. ч. меньшей доступностью высококвалифицированной медицинской помощи, большим числом случаев ожирения именно у лиц афрокарибского и латиноамериканского происхождения по сравнению с европеоидами. Однако эти данные идут вразрез с мировой статистикой, ведь заболеваемость и смертность от COVID-19 несопоставимо выше именно в развитых государствах по сравнению со странами с развивающимися экономиками: в конце мая, когда во всем мире зарегистрировано > 5,3 млн случаев болезни, 350 000 смертей (> 100 000 — только в США), на всем Африканском континенте диагноз был подтвержден только у 80 000 пациентов, 2 000 из которых умерли! [43]. Хотя, по мнению авторов, «экономический шторм», вызванный новым коронавирусом в странах с развивающимися экономиками, привел к появлению гораздо большего числа проблем с ментальным здоровьем их граждан, чем с физическим, особенно у тех, у кого эти изменения имели место еще до начала эпидемии (тяжелой депрессией, требующей серьезной медикаментозной помощи, в доковидный период страдали 2 %, в настоящее время их число, по-видимому, существенно возросло). Это ярко подтверждает исследование *M. Taquet et al.*, опубликованное в *JAMA Psychiatry* 29.07.20, описывающее изменение настроения студентов 16,5–24 лет в Нидерландах во время карантина по сравнению с докарантинным периодом [44]. Авторами было отмечено достоверное снижение «гомеостаза настроения», усиление депрессии, особенно у тех студентов, в семьях которых ранее отмечались проблемы с психическим здоровьем. Это вновь привлекает внимание к необходимости серьезной реабилитации, в т. ч. психологической, детей, молодежи, лиц старших возрастных групп, переживших карантин, особенно переболевших COVID-19. Следует помнить и о том, что нынешняя ситуация, когда без элементарных средств к существованию осталось значительное число граждан разных стран мира, неминуемо приве-

дет к росту насилия, прежде всего в семьях, запертых в изоляции.

С нашей точки зрения, педиатрический системный воспалительный синдром и есть аналог болезни COVID-19 у взрослых, который у детей встречается в единичных случаях в мире (на сегодняшний день описаны чуть более 600 пациентов, летальность около 1–2 % – 300 пациентов в США, преимущественно 5–14 лет, несколько погибших и около 100 больных в Великобритании и других европейских странах). Болезнь в этой форме начинает появляться в детской популяции примерно через 2 мес. от начала вспышки в стране. В мае в обзоре на сайте Союза педиатров России (www.pediatr-russia.ru) есть сообщение о том, что, что в России будут наблюдаться такие случаи в грядущие дни / недели. Так и случилось. За прошедшие недели в стационары Москвы и других регионов поступили около 25 пациентов с системным воспалительным синдромом, подавляющее большинство которых были выписаны через 2–3 нед. домой, часть из них – с расширением коронарных сосудов / аневризмой.

Интересная калькуляция представлена F.P.Wilson из Йельского университета [45]. Зная невероятно низкую заболеваемость COVID-19 в популяции детей, он сделал следующий расчет: из 100 000 детей, которые могут инфицироваться SARS-CoV-2, теоретически госпитализация потребуется примерно 5 % (5 000). Среди них может быть 733 случая мультисистемного воспалительного синдрома (Кавасаки-подобного синдрома), среди которых, возможно, будет 20 летальных исходов (т. е. летальность от COVID-19 у детей была оценена как 0,02 %) – удивительно точный прогноз, полностью подтвержденный в течение следующих месяцев. При данном синдроме, в отличие от истинного синдрома Кавасаки, отсутствуют «малиновый» язык, двусторонняя инъектированность конъюнктив, реже наблюдается сыпь, сами пациенты примерно в 2 раза старше. К сожалению, в некоторых регионах России до сих пор используется неправильная формулировка диагноза – «мультисистемный воспалительный синдром у детей» (или «Кавасаки-подобный синдром»), «синдром Кавасаки» или «болезнь Кавасаки», и соответственно, используются неадекватные для данной клинической ситуации протоколы ведения детей с истинным синдромом Кавасаки.

Пути передачи возбудителя в детской популяции те же, что и во взрослой, – воздушно-капельный, контактно-бытовой, фекально-оральный.

Вирус сохраняется в аэрозольной форме около 2 ч, на пластиковых / металлических поверхностях – до 6–8 ч [46, 47], на волосах – до 3 дней [48], в помещении, где находился пациент, – несколько суток [49], хотя некоторые ученые в этом сомневаются и продолжают свои исследования [50].

Трансмиссия вируса начинается за 1–2 дня до появления клинических симптомов. Обнаружить РНК вируса в назофарингеальных swabax детей можно до 6–22-го дня болезни и даже дольше (!), в фекалиях – от 5 до 28 дней и дольше [51–57, 20], хотя и не всегда в активной форме. Основной вопрос – обнару-

жение вируса в биологическом локусе должно определяться как носительство или автоматически считаться болезнью? С одной стороны, очевидно – присутствие вируса без клинических проявлений – банальное существование микро- и макроорганизма. А с другой, если есть симптоматика, как отличить – это болезнь, вызванная другим возбудителем, протекающая в присутствии нового коронавируса, или это болезнь, вызванная самым коронавирусом? С учетом многочисленных потенциально опасных патогенов, окружающих ребенка, иммунитета к которым он еще не выработал, проведение дифференциальной диагностики должно быть обязательным для каждого педиатрического случая COVID-19.

Исследования свидетельствуют также, что маски имеют преимущества перед другими методами в предотвращении распространения SARS-CoV-2 [58]. Выделяемый при разговоре аэрозоль из частиц, в т. ч. содержащих коронавирус, находится в воздухе в подвешенном состоянии в течение 14 мин, за которые другие люди могут легко его вдохнуть [59]. Еще одной находкой группы исследователей является факт, что в тонком кишечнике SARS-CoV-2 продолжает реплицироваться, но уже на уровне толстой кишки наступает инактивация, поэтому (скорее всего) в фекалиях он неактивен [60], т. е. фекально-оральный путь вряд ли является основным, но пока окончательно списывать его со счетов не следует. Например, о подтвержденном в США фекально-оральном пути передачи КВИ пишут и американские ученые [61].

Вирусная нагрузка и продолжительность выделения вируса не коррелирует с тяжестью клинических проявлений COVID-19 [53, 54], хотя первоначально считалось, что дольше вирус выделяют более тяжело болеющие пациенты. В последних работах вновь вернулись к тому, что вирусывыделение имеет прямую связь с тяжестью клинических проявлений.

Вертикальная передача вируса не подтверждена – до сих пор в мировой литературе нет ни одного описания выделения РНК вируса от новорожденного, из околоплодных вод или тканей плаценты. Описания 2 случаев новорожденных с IgM к SARS-CoV-2 следует интерпретировать с осторожностью [62–64].

Отсутствуют доказательства передачи через женское молоко [22, 65].

Есть еще один важный аспект. Чаше КВИ распространяется **не детьми, а молодежью (!)**. Показано [66], что наибольший «вклад» в распространение КВИ среди разных возрастных групп вносит молодежь 15–34 лет (прежде всего лица 20–24 лет) по сравнению с лицами 35–49 лет и младшими подростками 10–14 лет, что определяет ряд мер, которые должны быть дифференцированно организованы именно в этих возрастных группах.

Инкубационный период у детей – все те же 4–6 дней, как и во взрослой популяции (≥ 1 –14 дней), хотя по данным работы [67] доказано, что у детей инкубационный период длится в среднем 3 дня (0–24 дня).

Данные о реальной заболеваемости детей COVID-19 немногочисленны. Так, с момента начала

эпидемии новой КВИ в КНР, по данным китайского Центра по контролю и профилактике заболеваний, среди подтвержденных случаев болезни диагноз у лиц младше 19 лет был установлен в 2,2 % случаев, чаще у детей старше 10 лет [68]. Это, конечно, немного больше, чем давалось в первых отчетах китайских коллег — 0,25 % для детей 0–18 лет [16], но все равно совсем незначительно по сравнению со взрослыми. В настоящее время в мире зафиксировано около 20 млн случаев и около 750 000 (3,75 %) смертельных исходов, среди заболевших и умерших дети упоминаются по-прежнему крайне редко [69].

Далее приводятся эпидемиологические данные из разных стран:

- Швейцария — заболеваемость детей до 10 лет — 0,4 %, 10–19 лет — 2,6 % всех пациентов с COVID-19;
- Швеция — до 10 лет — 0,5 %, 10–19 лет — 1,3 % всех случаев [70];
- Испания — дети (до 18 лет) — 0,8 % всех заболевших [71];
- Индия — дети (до 10 лет) — 2,5 %, 10–19 лет — 5 % [72];
- Исландия — скрининг населения не выявил детей младше 10 лет, среди лиц более старших возрастов — 0,8 % [73].

При этом заражение детей по большей части происходит все же в семьях [9, 23–25, 52, 53, 56, 57].

20.05.20 информационное агентство Reuters привлекло внимание к последним данным британских ученых [74], выявивших 2 новых факта:

- у детей реже развиваются симптомы (примерно 20 % случаев) по сравнению со взрослыми;
- иммунитет после перенесенной новой КВИ сохраняется недолго [75].

На сегодняшний день все исследователи и врачи признают, что у детей в основном наблюдается бессимптомное или малосимптомное течение болезни, в отличие от взрослых [76–90].

Научных публикаций по поводу COVID-19 у детей крайне мало. Так, эти данные подтверждаются результатами исследования [91] об эпидемиологической характеристике 2 143 педиатрических пациентов с COVID-19, сведения о которых поступили в CDC КНР 16.01–08.02.20. У > 94 % отмечено асимптоматическое, легкое или среднетяжелое течение болезни. Важный аспект — число пациентов с тяжелыми / критическими формами болезни и умерших: детей ($n = 2\ 143$) с тяжелым течением заболевания, 5,9 % из которых находились в критическом состоянии, было в 3 раза меньше, чем среди взрослых (18,5 %), умер лишь 1 ребенок (данные на конец февраля). Более тяжело протекала болезнь среди младенцев и детей до 5 лет с хронической патологией. Однако китайские коллеги подчеркивают, что большинство описанных тяжелых и критических случаев не имели лабораторного подтверждения именно КВИ и могли быть вызваны присоединением других патогенов (гриппа, RSV, RV и т. д.) на фоне основной болезни. Кроме того, отсутствуют данные о том, появлялась ли анемия у заболевших детей так

же часто, как и у взрослых пациентов, или в этом вопросе дети также имели свои особенности? И вообще — есть ли разница в COVID-19 у детей и взрослых?

Таким образом, дети составили очень незначительную часть заболевших, смертельных исходов среди них в КНР до середины февраля не зарегистрировано, заболевшие имели легкие симптомы, чаще являлись бессимптомными носителями [82, 90, 92, 93].

Ситуация с «детской эпидемией коронавируса» в КНР повторяется и в других странах. Например, по результатам анализа данных из США описана ситуация с заболеваемостью детей COVID-19 в период 12.02–02.04.20 [94]. За это время в мире зарегистрировано > 890 000 случаев болезни и > 45 000 смертей, в т. ч. > 239 000 заболевших и почти 5 500 умерших в США, при этом для американских коллег было важно проанализировать их собственную педиатрическую ситуацию. В настоящее время дети 0–17 лет составляют в США 22 % населения. Если бы дети заболевали так же часто, как взрослые, среди заболевших сохранялось бы такое же соотношение.

Однако в период 12.02–02.04.20 среди 149 760 лабораторно подтвержденных случаев коронавирусной болезни 2 572 описаны среди детей младше 18 лет (1,7 %), из них у $\frac{3}{4}$ установлены симптомы болезни — температура, кашель или затруднение дыхания (среди взрослых 18–64 лет — 93 %) и в 5,7 % потребовалась госпитализация (среди взрослых в 2 раза больше — 10 %). Отмечено 3 летальных исхода.

Согласно данным Федерального детского реанимационно-консультативного центра (оперативные данные Минздрава России) на конец июня 2020 г., в нашей стране COVID-19 переболели около 50 000 детей — примерно $\frac{1}{2}$ пациентов с кодом U (у остальных выявлена пневмония, код J) (из более чем 450 000 инфицированных россиян в 6,6 % случаев маркированы оба кода, 4,5 % — код U), в реанимационных отделениях находились около 50 детей с подтвержденным клинически или лабораторно диагнозом COVID-19. За июнь число детей в реанимационных отделениях страны несколько увеличилось (в среднем по стране в реанимации находилось до 60 детей, часть которых — на ИВЛ). В июле-августе число детей в реанимации вновь уменьшилось до 50–40, затем — 30. Всего летальных исходов установлено 42 (из 12 000 погибших дети составляют 0,35 %!).

Таким образом, следует отметить важные отличительные особенности течения COVID-19 в педиатрической популяции:

- в подавляющем большинстве случаев у детей отмечается легкое или среднетяжелое течение болезни;
- дети существенно чаще, чем взрослые, могут являться бессимптомными носителями (COVID-19 у детей часто протекает без таких симптомов, как лихорадка, кашель, затруднение дыхания). Несмотря на то что у большинства детей болезнь протекает легко, есть и такие, кто все-таки нуждается в госпитализации, среди них — пациенты с ожирением, диабетом и другими коморбид-

ностями, ассоциированными с гиперпродукцией факторов свертывания, но не с аллергией и БА);

- у детей после перенесенной COVID-19 очень редко, но все же может развиваться системная воспалительная реакция с «цитокиновым штормом» (к счастью, это совсем иная ситуация, чем классический «цитокиновый шторм» у пациентов с ревматическими болезнями). Как прогнозировалось, в мае 2020 г. у российских детей системный воспалительный синдром отмечен в конце мая — первые 2 мес. лета.

Что касается непосредственно детального описания клинической картины COVID-19 у заболевших детей, то и здесь есть несомненные отличия от взрослых. В первые месяцы пандемии (с января по апрель 2020 г.) в мире были опубликованы лишь единичные статьи, описывающие случаи COVID-19 в детской популяции, в основном из Китая, поэтому в данном обзоре вначале тоже будут упоминаться пациенты именно этой страны [83–90, 95].

Согласно китайским эпидемиологическим данным, инкубационный период у детей составлял 5–7 дней. Все заболевшие в КНР имели тесные контакты или были из кластеров, в т. ч. семейных. У небольшой части пациентов наблюдалась лихорадка, непродуктивный кашель и признаки «общей интоксикации», у других пациентов клиническая картина была асимптоматической. Очень незначительное число заболевших детей имели проявления со стороны верхних дыхательных путей (заложенность носа, ринорею) или со стороны ЖКТ (тошнота, рвота, боли или неприятные ощущения в животе, диарея). Единичные случаи зарегистрированы у лиц с симптомами поражения нижних дыхательных путей (бронхиты, единичные случаи вирусной пневмонии).

В целом КВИ протекала у детей легко, выздоровление наступало в течение 1–2 нед. Примечателен тот факт, что до конца февраля 2020 г. ни у одного новорожденного от матерей с установленным заболеванием COVID-19 не было положительного результата на возбудитель (это сразу же опровергло теорию о трансплацентарной передаче SARS-CoV-2), также не зарегистрировано ни одного случая болезни среди новорожденных. К началу апреля в одной из первых статей на эту тему представлены результаты лечения 55 беременных женщин, инфицированных COVID-19, и 46 новорожденных без четких признаков вертикальной передачи инфекции [96]. Позже появились публикации о положительном тесте на РНК возбудителя у 1 новорожденного через 36 ч после родов [97]. Но сами авторы статьи не склонны рассматривать этот факт как свидетельство внутриутробного заражения (слишком отсрочено по времени, да и ткани плаценты и пуповины РНК вируса не содержали). Та же интерпретация и у авторов, описавших 10 других новорожденных с положительными тестами на SARS-CoV-2 [98] и по данным газетной заметки [99], и в более поздних публикациях. Более того, имеется официальная позиция ВОЗ о необходимости продолжения грудного вскармливания младенцев даже матерями, переносящи-

ми COVID-19 (при условии соблюдения всех правил гигиены), т. к. вирус ни у кого из женщин, болеющих КВИ, из молока не выделен [100]. По данным публикации [101] (07.04.20), клинически подтвержденный диагноз КВИ установлен у 3 (9 %) из 33 новорожденных от матерей с клинической картиной COVID-19. Все трое появились на свет путем кесарева сечения, у них отмечены низкая оценка по шкале Апгар (3 / 4 / 5 баллов) на 1-й, 5-й и 10-й минутах соответственно, рентгенологические признаки пневмонии, разрешившейся к 14-му дню антибиотикотерапии, а также положительные результаты на SARS-CoV-2 в назофарингеальных и анальных swabs на 2-й и 4-й дни жизни и отрицательные — на 7-й. По мнению авторов, заражение произошло интранатально, но нельзя полностью исключить и вертикальную передачу. В более поздних публикациях, включая майские и июньские, сохранилась та же тональность описания ситуации.

Безусловно, клиническая картина новой инфекции в детской популяции должна внимательно мониториться с возможностью быстрого реагирования на новые факты. Примечательно, что в предыдущие эпидемии КВИ (SARS и MERS) летальные исходы в детской популяции наблюдались чаще, при этом уровень смертности заболевших всех возрастов был значительно выше нынешней эпидемии (примерно 30–40 % для MERS и 8,5–12 % — для SARS в сравнении с 3,5–5 % для COVID-19 в текущий момент).

Таким образом, при клинической манифестации COVID-19 у детей некоторые проявления встречаются существенно реже или существенно чаще, чем у взрослых, отдельные симптомы описаны у взрослых, не описаны у детей, а другие, наоборот, описаны у детей, но не встречались у взрослых.

1. К клиническим проявлениям, которые часто встречаются у детей, относятся:
 - асимптоматическое течение;
 - лихорадка (40–56 %);
 - кашель (примерно у каждого второго);
 - боль в горле / фарингит (40 % случаев);
 - легкая диарея;
 - коинфекции (грипп А и В, *Mycoplasma pneumoniae*, респираторный, респираторно-синцитиальный вирус и т. д.).
2. Клинические симптомы, редко встречающиеся у детей:
 - ринорея;
 - свистящее дыхание;
 - недомогание / головная боль / миалгии.
3. Симптоматика, которая часто встречается у взрослых (данные по детям отсутствуют):
 - аносмия / гипосмия (у взрослых отнесена к патогномичным симптомам);
 - конъюнктивит (положительный анализ, проведенный методом полимеразной цепной реакции в реальном времени);
 - острое поражение почек, требующее заместительной терапии, наблюдается у 36,6 % госпитализированных взрослых, среди находящихся на ИВЛ — у 90 %.

4. Проявления, часто встречающиеся у детей (о наличии таковых у взрослых данные отсутствуют):

- «ковидные пальцы» в отсутствие иных симптомов болезни (у детей в Испании, США описаны случаи болезненности пальцев или отдельных фаланг с признаками кожного васкулита, внешне похожего на отморожение). В 20-х числах мая 2020 г. появились новые публикации о наличии такого признака в Италии и Испании, накапливаются данные в других странах (США) о том, что данный симптом может использоваться как патогномоничный для установления диагноза COVID-19 у детей даже в лабораторно неподтвержденных случаях.

Из описанных позже симптомов можно отметить такие, как папуловезикулезная сыпь (как при ветряной оспе), которая встречалась у пациентов всех возрастов в Италии [102, 103], и неврологические осложнения (синдром Гийена–Барре, инсульты, полинейропатии, в т. ч. быстропроходящие), а также психиатрические осложнения (делирий, сменяемый депрессией, повышенной тревожностью, инсомнией и долгими последствиями посттравматического стресса). В США особое бремя COVID-19 для ментального здоровья отмечено у латиноамериканцев, прежде всего испытывающих языковые трудности [104].

В последние 2–2,5 мес. увеличилось число публикаций относительно неврологических проявлений новой КВИ. Эту корреляцию искали в связи с выраженными симптомами аносмии / гипосмии и агевзии / дисгевзии у заболевших, а также с доказанным ранее эффектом воздействия SARS и MERS на центральную (ЦНС) и периферическую нервную системы.

Так, в работе итальянских ученых [105] нейротропность SARS-CoV-2 описана на клиническом примере 25-летней женщины, работавшей с пациентами в одном из отделений госпиталя. У пациентки отмечался сухой кашель в течение 1 дня, потеря обоняния и вкуса. Лихорадки и иных симптомов COVID-19 не установлено. При проведении КТ легких и пазух, назальной эндоскопии изменения отсутствовали. Однако на МРТ головы, сделанной через 3 дня от начала симптомов, отмечены отчетливые изменения в виде гиперинтенсивных сигналов в районе правой прямой извилины и олифакторных ядер, исчезнувшие через 28 дней. На основании этого сделано предположение, что вирус попадает в ЦНС непосредственно через орган зрения / зрительный нерв, что означает, что для защиты от вируса именно очки или экраны имеют дополнительные преимущества.

То, что IgM-антитела к SARS-CoV-2 (но не РНК вируса) определяются в спинномозговой жидкости, может свидетельствовать о том, что возбудитель находится в ЦНС в момент болезни, а значит COVID-19 действительно может протекать в виде острого энцефалита / энцефаломиелита [106]. Исследования на животных подтвердили возможность проникновения вируса в головной мозг (если его вводили в носовые волокна). В описанной авторами серии из 3 случаев (все три пациента были афроамериканцами) 2 пациента с энцефалитом выздоровели и бы-

ли выписаны из больницы, женщина с энцефаломиелитом и сопутствующей серповидно-клеточной анемией умерла.

Китайские коллеги [107] ретроспективно изучили истории болезни 214 пациентов, получавших лечение в 3 специализированных центрах Ухани с 16.01 по 19.02.20 и описали неврологические изменения у 36,4 % больных, что выражалось в цереброваскулярных нарушениях, изменении сознания, повреждении скелетных мышц, наиболее выраженных при тяжелом течении COVID-19 у лиц пожилого возраста с коморбидными заболеваниями (артериальная гипертензия).

Обзор в *JAMA* от 29.05.20 привлекает внимание к тому, что вирус потенциально может попадать в ЦНС разными путями (транссинаптический трансфер непосредственно через инфицированные нейроны, проникновение через зрительный нерв или клетки эндотелия сосудов, миграция с лейкоцитами через гематоэнцефалический барьер). Наиболее часто описываемые неврологические симптомы поражения — аносмия / гипосмия, агевзия / дисгевзия, головная боль, а также инсульты, нарушение сознания, судороги, энцефалопатии и др. [108].

По данным публикации американских коллег из Университета Мериленда, опубликованной 31.07.20 в *JAMA Psychiatry* [109], подчеркивается, что воздействие самой болезни (вируса SARS-CoV-2) и те меры, которые предпринимались для снижения числа новых случаев (разобщение людей, карантин, когда семьи подчас длительное время находились в очень стесненных условиях, другие ограничения обычной жизнедеятельности, существенное падение экономических показателей во всех странах), привели к резкому росту числа острых (прежде всего делирий) и отсроченных (депрессии, повышенная тревожность, синдром посттравматического стресса) психиатрических состояний. Еще более малозаметными, но особенно актуальными для детей, например, являются нарушения когнитивных функций, вызванных прямым воздействием нового коронавируса на ЦНС и опосредованными психологическими механизмами (нарушение привычного миропорядка, боязнь смерти, страх перед «фантастическими существами в скафандрах» у госпитализированных детей и т. д.). В связи с этим еще раз подчеркивается мысль о том, что при любой активной или пассивной иммуномодуляции (вакцинация, введение пассивных антител, глюкокортикостероидов, биологических агентов и т. д.), снижающей степень иммунного воспаления, вызванного вирусом, будет существенно улучшаться и ментальное здоровье пациентов.

С самого начала пандемии встречались публикации о том, что лабораторная диагностика COVID-19 у детей сходна с таковой у взрослых. Однако более поздние данные свидетельствуют о том, что у детей в целом лейко-, лимфо- и тромбоцитопения встречаются нечасто [52, 53, 80], уровни СРБ и прокальцитонина (ПКТ) нормальные или умеренно повышены. В то же время у взрослых с тяжелым поражением легких отмечаются лимфопения (за счет

НК-клеток и CD8-лимфоцитов), повышение уровней IL-6 и ЛДГ, СРБ > 200 , ПКТ $> 0,5$, ферритина $> 2\,500$, D-димера $> 2\,500$ [110, 111]. У детей подобные изменения встречаются в основном при мульти-воспалительном синдроме.

19.05.20 в журнале *Lancet* опубликованы результаты нового исследования (самого крупного в США), представляющего собой проспективное наблюдение 1 150 пациентов 2 Пресвитерианских госпиталей Нью-Йорка [112]. Показано, что маркеры воспаления и тромбоза являлись предикторами возможных летальных исходов у 257 (22 %) пациентов с критически тяжелым течением COVID-19, нуждавшихся в интенсивной терапии (в этой когорте $\frac{2}{3}$ из них нуждались в ИВЛ, $\frac{1}{3}$ — в заместительной почечной терапии), при этом 10%-ный риск смерти отмечался при каждом повышении на 10 % концентраций IL-6 и D-димера. Это, во-первых, подтверждает патогенетическое значение системного воспаления с вовлечением в повреждение эндотелия сосудов, а во-вторых, определяет перспективы для исследования в будущем препаратов с иммуномодулирующим и антикоагулянтным действием. Еще одной находкой были гендерные, расовые и этнические различия. Среди пациентов в критическом состоянии (67 % — мужчины) 62 % являлись испаноязычными / латиноамериканцами, 19 % — афроамериканцами, еще 3 % — азиатами, и лишь 12 % — европеоидами; у 82 % больных (средний возраст — 62 года) отмечена хотя бы 1 коморбидность, чаще всего — гипертонзия (63 %) и сахарный диабет (36 %); 39 % пациентов в критическом состоянии умерли (на ИВЛ — 41 %). Это подтверждают ранее опубликованные данные из Великобритании (почти 11 300 больных) о высоких цифрах летальности среди пациентов, находящихся на ИВЛ — 50 % умирали в течение 1 мес. от начала интенсивной терапии. Многие исследователи подчеркивают также, что смертность высока у пациентов с сахарным диабетом обоих типов, при этом старший возраст, ожирение и неконтролируемый уровень сахара (A1c) являются факторами, усугубляющими эту ситуацию.

Инструментальная (лучевая) диагностика при COVID-19 у детей аналогична таковой у взрослых пациентов. Так, всем больным с подозрением или установленным диагнозом КВИ необходимо как можно раньше провести КТ грудной клетки (моно- или билатеральные, моно- или мультифокальные, периферические, чаще субплевральные характерные изменения легочной ткани в виде «матового стекла» или ногтей на пальцах рук в виде «часовых стекол», без признаков плеврального выпота и внутригрудной лимфаденопатии (данные в пользу неинфекционного, а иного механизма поражения легочной ткани). Рентгенография грудной клетки является малоинформативной [53, 87, 113].

Диагноз КВИ у детей устанавливается при положительном эпидемиологическом анамнезе КВИ в течение 14 дней, предшествовавших началу болезни (дети, контактировавшие с заболевшими с высокой температурой или респираторными симптомами людьми из очагов инфекции; дети из семейных или

иных очагов новой КВИ; новорожденные от инфицированных новой КВИ матерей) и при наличии любых 2 из следующих лабораторно подтвержденных клинических симптомов:

- лихорадка (хотя у многих пациентов детского возраста наблюдается субфебрильная или нормальная температура), непродуктивный кашель, боль в горле, диарея, папуловезикулезная сыпь, «ковидные пальцы»;
- типичные изменения на КТ легких;
- нормальные показатели клинического анализа крови при начале заболевания (возможны лейкопения и / или лимфопения);
- случаи, когда не определяются другие возбудители, которые могут вызвать сходную клиническую симптоматику.

Подтверждение диагноза проводится на основании положительных RT-PCR образцов из верхних отделов респираторного тракта (назофарингеальные или орофарингеальные swabs) или крови или тканей нижних отделов респираторного тракта на SARS-CoV-2 (мочу не исследуют!). Анализ методом ПЦР в реальном времени на SARS-CoV-2 материалов нижних отделов респираторного тракта, полученных при бронхоскопии, более информативен по сравнению с таковым назофарингеальных swabs, особенно у тяжелобольных пациентов [97], но у детей забор этих материалов выполняют крайне редко.

Следует отметить, что примерно в мае 2020 г. появились публикации на тему «клинической интуиции», когда отсутствие у пациента лабораторного подтверждения диагноза COVID-19 (которое американские коллеги наблюдают у 2–30 % пациентов) не должно вводить доктора в заблуждение. При этом необходимо продолжать следовать прописанным в протоколах схемам лечения больного. Кстати, FDA (США) тщательно отслеживает диагностикум, применяемый для тестирования населения и регулярно отзывает тест-системы даже весьма уважаемых производителей в связи с их частыми ложноотрицательными или ложноположительными результатами.

COVID-19 у детей может протекать по-разному:

- так, возможно **асимптоматическое** течение инфекции (часто встречается у пациентов всех возрастов) — у детей при положительном результате теста на SARS-CoV-2 и отсутствии симптомов;
- течение COVID-19 в виде **острой вирусной инфекции верхних дыхательных путей** (часто встречается у детей и здоровых взрослых) с лихорадкой, кашлем, болью в горле, заложенностью носа, головной болью, утомляемостью, миалгией, дискомфортом и т. д., но без рентгенологических признаков пневмонии или симптомов сепсиса;
- **легкая пневмония** (часто встречается в бессимптомной форме, легкой или средней тяжести) с лихорадкой или без, респираторными симптомами (кашель и т. д.), рентгенологическими признаками пневмонии, но без признаков тяжелой пневмонии;

- **тяжелая пневмония SARS-CoV-2-этиологии, требующая механической вентиляции, встречается крайне редко:**

- нарастающая одышка ≥ 70 в минуту у детей первого года жизни, ≥ 50 в минуту — для детей старше 1 года вне плача и не на высоте лихорадки;
- снижение сатурации артериальной крови кислородом $< 92\%$;
- гипоксия: респираторная поддержка (назальные канюли и пр.), цианоз, прерывистое дыхание с эпизодами апноэ;
- нарушение сознания;

- **критическое состояние**, в т. ч. в ходе развития системного мультивоспалительного синдрома (все дети, у которых отмечается нарушение дыхания, требующее механической вентиляции легких, шок или поражение других органов и систем, должны быть переведены в ОРИТ).

Смертельные исходы у SARS-CoV-2-позитивных младенцев и детей описаны, но в них не расшифрованы основные причины смерти. Первый детский летальный исход отмечен в Германии только 09.04.20. Госпитализации, переводы в ОРИТ и летальные исходы чаще описаны у грудных детей, проживающих в КНР, Испании, США, Германии. Последняя публикация в *J. Pediatrics* подтверждает это положение [114]. Проанализировав ситуацию со 177 педиатрическими пациентами, наблюдаемыми в Вашингтонском Национальном детском госпитале (33 госпитализированными и 144 наблюдавшимися амбулаторно), авторы пришли к выводу, что самые маленькие (младенцы первого года жизни) и самые взрослые (подростки старше 15 лет) госпитализируются чаще других. Именно эти две возрастные группы составили 64 % (по 32 % каждая) всех госпитализированных детей, 9 из которых были в критическом состоянии. В Российской Федерации из умерших детей примерно 25 % составляют новорожденные, в основном родившиеся раньше срока. Детали клинического течения их болезни пока неизвестны.

К настоящему времени появились интересные данные относительно некоторых особых групп пациентов детского возраста и беременных женщин. Оказалось, что страхи относительно высокой потенциальной летальности этих пациентов от SARS-CoV-2 сильно преувеличены.

Таким образом, что касается детей с иммунодефицитными состояниями разной этиологии и иммунокомпрометированных пациентов, то здесь можно сообщить следующее.

- **Первичные иммунодефицитные состояния** при COVID-19 редки, о смертельных исходах не сообщалось.
- **Онкологические пациенты** — несколько случаев болезни описаны коллегами из КНР, Италии, Испании, Швейцарии — результаты ожидаемые, смертельных исходов не отмечено.
- **Пациенты после трансплантации органов и тканей** — в сообщениях из Италии не описаны случаи тяжелого течения болезни у реципиентов солидных органов [115].

- **Аутоиммунные болезни** — доброкачественное течение болезни описано у 8 пациентов с ВЗК, получающих иммуномодулирующую терапию и биологические агенты.

- **Пациенты с БА** (при контролируемом течении болезни) болеют редко и нетяжело [116]. Рекомендовано продолжать ингаляционную терапию ИГКС (но не через небулайзеры!), а в виде дозированных ингаляторов, в т. ч., со спейсерами. Если пациент получает терапию системными глюкокортикостероидами, рекомендуется ее продолжить. При отсутствии короткодействующих β_2 -агонистов (сальбутамола) следует использовать глюкокортикостероиды *per os* коротким курсом.

Пациенты с ревматическими болезнями, получающие ингибиторы TNF- α , при инфицировании SARS-CoV-2 имеют существенно меньшие риски (60 %) тяжелого течения и госпитализации, как указано в Глобальном регистре COVID-19 Ревматологического альянса [117]. В то же время пациенты, которые получали ≥ 10 мг преднизолона в день, при заражении имели в 2 раза более высокий (105 %) риск госпитализации по сравнению с теми, кто не получал такого лечения. Регистр, начатый 24 марта 2020 г., к 12 мая содержал данные о более чем 1 300 пациентах, собранных 300 ревматологами из 40 стран. Анализ данных первых 600 пациентов, включенных в регистр, показал, что 46 % были госпитализированы и 9 % умерли. Факторы риска тяжелого течения и госпитализации были те же, что и в остальной популяции — возраст и коморбидности (сахарный диабет, ожирение, артериальная гипертензия, болезни сердечно-сосудистой системы, почек, легких), при этом применение гидроксихлорохина (или других противомаларийных средств) не влияло на частоту госпитализации. Следует отдельно подчеркнуть, что пациенты с системной красной волчанкой (СКВ), в отличие от больных ревматоидным артритом (РА), имели более высокий риск госпитализации (80 %).

В исследовании из Великобритании (анализ данных 17 млн жителей страны, в т. ч. 885 000 пациентов с РА, СКВ и псориазом) продемонстрирован риск повышения на 23 % случаев госпитализации пациентов с имеющимися коморбидностями [118].

В новой публикации приводится наблюдение 347 пациентов с **рассеянным склерозом** (РС) [119] из франкофонного регистра, переболевших COVID-19 (01.03–21.05.20), при этом только 248 пациентов получали болезнь-модифицирующую терапию (БМТ) по поводу РС; у 21 % пациентов отмечена средняя (были госпитализированы, но без ИВЛ) или тяжелая степень заболевания, 12 (3,5 %) умерли. Достоверно чаще это были пациенты без БМТ, с худшими показателями по шкале EDSS, более старшего возраста и с ожирением.

У беременных женщин можно отметить следующее:

- инфекция описана в основном у беременных в III триместре, без особых (характерных только для беременных) осложнений [120];

- по последним публикациям, тяжесть течения COVID-19 существенно ниже таковой при гриппе H1N1. По данным наблюдения 86 293 беременные в период с 1 марта по 15 апреля 2020 г. (из которых только 427 (0,5 %) госпитализированы по тяжести состояния, обусловленного COVID-19) показано, что коэффициент госпитализации по причине тяжелой инфекционной болезни составил 4,9 на 1 000 беременных (при гриппе в 2 раза больше — 8 на 1 000);

- **вертикальная передача вируса** до сих пор документального подтверждения не получила [121–125].

В случае COVID-19 у новорожденных описано следующее:

- асимптоматическое течение КВИ (с нормальной КТ-картиной легких) [113, 124, 126];
- 3 случая раннего, но быстро закончившегося вирусывыделения;
- осложнения в перинатальном / постнатальном периоде у неинфицированных новорожденных от болевших COVID-19 матерей [125].

Следует подчеркнуть еще раз: COVID-19 вирусная инфекция (в т. ч. пневмония) у детей в основном протекает легко, иногда — с характерными изменениями на КТ легких, за которыми наблюдают в динамике. Позитивные результаты ПЦР на РНК коронавируса в педиатрической популяции (по разным причинам) получают нечасто, поэтому именно изменения на КТ легких должны быть «отправной точкой» для ведения ребенка при COVID-19 с ранним началом адекватной терапии. С другой стороны, использование только данных КТ может вести к гипердиагностике COVID-19, особенно если имеется коинфекция или болезнь имеет сходную клиническую картину, но другую этиологию.

Как было отмечено выше, у детей с симптомами, сходными с COVID-19, в обязательном порядке проводится дифференциальный диагноз со следующими инфекциями:

- грипп;
- парагрипп;
- аденовирусная инфекция;
- респираторная синцитиально-вирусная инфекция;
- риновирусная инфекция;
- инфекция, вызванная человеческим метапневмовирусом;
- SARS-коронавирусная инфекция;
- другие вирусные инфекции;
- инфекции, вызванные *Mycoplasma pneumoniae* и *Chlamydia pneumoniae*;
- бактериальная пневмония.

В конце мая — начале июня вышли 2 важных документа, описывающих принципы диагностики, лечения, реабилитации пациентов как взрослого, так и детского возраста, заболевших новой КВИ. Так, 27.05.20 появился документ ВОЗ (<https://www.who.int/publications/i/item/clinical-management-of-covid-19>), 11 июня — Протокол CDC (<https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov>) [127].

В документе ВОЗ введена система «светофора» для рекомендаций, помогающая визуально быстро

осмыслить, что доказано и потому должно применяться в клинической практике («**зеленые галочки**»), чего не стоит делать («**красные крестики**») и что может иметь место, но лишь в определенных условиях («**желтые восклицательные знаки**»). Кроме того, в руководстве ВОЗ освещены принципы скрининга и сортировки, лабораторная диагностика, терапия пациентов с легкой, среднетяжелой, тяжелой пневмонией, острым дистресс-синдромом, септическим шоком, принципы профилактики тяжелых осложнений вентилиции, использование препаратов с противовирусным, иммуномодулирующим и антибактериальным действием, глюкокортикостероидов, лечение острых и хронических инфекций у пациентов с COVID-19, ведение пациентов с неврологическими и ментальными проблемами, хроническими неинфекционными болезнями, реабилитация переболевших, а также ведение женщин во время беременности и после родов, уход и кормление за новорожденными и младенцами от заболевших КВИ матерей, уход за пожилыми пациентами, паллиативная помощь, освещены этические вопросы оптимальной организации помощи во время пандемии и клинических исследований, принципы репортирования летальных исходов.

Подчеркнуто, что не следует применять такие препараты, как хлорохин / гидроксихлорохин (с азитромицином или без), противовирусные (лопинавир / ритонавир, ремдесивир, умифеновир, фавипиравир), иммуномодулирующие средства (тоцилизумаб, интерферон-β-1а), плазму крови от реконвалесцентов в рутинной практике для профилактики и лечения COVID-19 (вне клинических исследований!).

Не рекомендуется применять глюкокортикостероиды рутинно для лечения вирусной пневмонии. Их применение оставлено для особых случаев (септический шок, антенатальная профилактика при угрозе невынашивания и т. д.).

Антибактериальные препараты **категорически не рекомендованы** для профилактики, а также лечения болезни легкого или среднетяжелого течения (только для тяжелых случаев COVID-19), когда терапию надо начинать в течение 1-го часа после предваряющего старт антибактериальной терапии забора крови.

Подчеркнуто, что индивидуализированная реабилитация пациентов должна начинаться еще в стационаре (в т. ч. в реанимации), а **психологическая реабилитация** должна рассматриваться как приоритетная, особенно в случае появления признаков дезадаптации (нарушение сна и т. д.).

Способ родоразрешения беременных не должен увязываться с COVID-19-статусом женщины, а быть исключительно обусловленным состоянием матери и ее ребенка. При этом беременные или родившие женщины, состояние которых не страдает, не подлежат госпитализации, но должны находиться под наблюдением дома с возможностью госпитализироваться в специализированный стационар при первой необходимости. Инициировать и продолжать грудное вскармливание ребенка рекомендовано всем женщинам с подозрением или подтвержденным позитивным статусом на COVID-19.

Отсутствие профилактического эффекта от приема гидроксихлорохина в течение 4 дней после контакта с больным показано в рандомизированном плацебо-контролируемом клиническом исследовании с участием 821 пациента [128]. Кроме того, несколько одновременно появившихся исследований вновь подчеркнули потенциальную опасность гидроксихлорохина (особенно в комбинации с азитромицином) у пациентов с предсуществующим увеличением интервала QT.

В руководстве CDC опубликованы 3 важных обновления: выделен специальный раздел, посвященный детям, добавлены новости о противовирусной терапии, а также обновлена информация о поражениях почек при COVID-19, лабораторной диагностике болезни, оксигенотерапии и вентиляции, применении ингибиторов IL-1 и -6.

В разделе о детях основное внимание уделено мультисистемному воспалительному синдрому, для лечения которого пока нет официально рекомендованных схем терапии. В большинстве американских центров синдром предлагается лечить внутривенным введением Ig и ГКС, антикоагулянтными и антиагрегантными препаратами, другими иммуномодуляторами (ингибиторами IL-1 и -6).

Из других терапевтических стратегий (относительно ремдесивира) рекомендации разнятся. Есть рекомендации по его применению у госпитализированных тяжелых пациентов с COVID-19 с сатурацией < 94 % и непринудительной кислородной поддержкой (AI) на 5 дней (AI), на ИВЛ или экстракорпоральной мембранной оксигенации (ЭКМО) (BI), без улучшения в течение 5 дней — продлить до 10 дней (CPI), при легкой и среднетяжелой степени заболевания — не использовать. Что касается хлорохина / гидроксихлорохина (в т. ч. в комбинации с азитромицином), то для профилактики или лечения COVID-19 его рекомендуется **не применять** (AI–AIII).

Лопинавир / ритонавир и другие препараты для лечения ВИЧ / СПИД **не рекомендованы для применения** в лечении COVID-19 (AI, AIII).

Общие принципы лечения COVID-19 у детей

Постельный режим, достаточное по калорийности питание и адекватная гидратация, контроль электролитного баланса и гомеостаза, мониторинг витальных функций и сатурации кислорода, контроль над проходимость респираторного тракта и по показаниям — кислородотерапия (преимущественно неинвазивная), контрольные анализы крови и мочи (СРБ, электролиты, печеночные и миокардиальные ферменты, почечные показатели, коагулограмма). Анализ газового состава крови и повторная рентгенография легких по показаниям. **До настоящего времени результаты клинических исследований по эффективности и безопасности применения отдельных лекарственных средств у детей с COVID-19 отсутствуют!**

Симптоматическая терапия

Пациенты с лихорадкой > 38,5 °С, приносящей дискомфорт, следует использовать физические методы охлаждения, парацетамол в возрастных дозировках. Рекомендации не применять нестероидные противовоспалительные препараты (ибупрофен и др.) не поддерживаются ЕМА, ВОЗ и экспертным сообществом [129]. При выраженных судорогах следует применять антиконвульсанты (не путать с подергиванием мышц как симптомом болезни!).

Оксигенотерапия

При признаках гипоксии следует немедленно начать оксигенотерапию через назальный зонд или маску. Высокопоточная оксигенотерапия, неинвазивная или инвазивная механическая вентиляция применяется по показаниям, принудительная ИВЛ — в исключительных случаях.

Противовирусная терапия

В настоящее время **доказанной *in vitro*** противовирусной активностью против SARS-CoV-2 обладают 3 препарата: **ремдесивир** [130], комбинация **лопинавира / ритонавира** [131] и **гидроксихлорохин** [132]. Но и эти препараты из рекомендаций удалены. По результатам клинического исследования (КИ) применения **лопинавира / ритонавира** продемонстрирована **его неэффективность** [132].

Доступны результаты КИ [133] (без контрольной группы) применения **ремдесивира** у тяжелых пациентов, в ходе которого отмечено **улучшение дыхательной функции на 68 %**. Клинические исследования ремдесивира продолжаются.

В начале эпидемии появились сведения о высокой эффективности гидроксихлорохина (в т. ч. в сочетании с азитромицином) у пациентов с COVID-19 [134, 135], а также обзоры по возможностям его применения с учетом противовирусной активности в исследованиях *in vitro* и *in vivo* [136]. В последнее время увеличивается число работ, свидетельствующих **об отсутствии позитивных результатов** лечения COVID-19 гидроксихлорохином, более того, установлено утяжеление состояния больных и **нарастание сердечной недостаточности**, особенно среди получающих гидроксихлорохин в сочетании с азитромицином. Поэтому из последних рекомендаций (ВОЗ, CDC) гидроксихлорохин удален.

Осельтамивир и другие противогриппозные лекарственные средства рекомендованы только при лечении гриппа. Осельтамивир и другие противогриппозные средства могут применяться только у пациентов, инфицированных вирусом гриппа. У детей из Китая, заболевших COVID-19, чаще всего определялись вирусы гриппа А или В (в КНР вакцинированы от гриппа очень небольшая часть населения, в т. ч. детского).

Умифеновир и препараты интерферонов применялись у пациентов из Китая с COVID-19, однако отсутствуют доказательства их эффективности и безопасности в специально организованных клинических исследованиях.

Антибактериальные препараты

Следует избегать неоправданного применения антибактериальных препаратов, особенно широкого спектра действия. Необходимо мониторирование состояния ребенка с коинфекцией, признаками присоединения бактериальной или грибковой инфекции. При подтверждении патогена назначается антибактериальная или противогрибковая терапия. При применении азитромицина у пациентов с COVID-19 отмечено увеличение интервала QT, поэтому его с осторожностью используют только в стационарных условиях.

Глюкокортикостероиды

Решение о старте ГКС-терапии основывается на тяжести системного воспалительного ответа, степени одышки (с признаками респираторного дистресс-синдрома или без таковых), изменениях рентгенологической картины легких. ГКС назначаются коротким курсом на 3–5 дней, дозировка по метилпреднизолону — не более 1–2 мг / кг в сутки.

Рекомендация о применении ГКС в самом начале пандемии появилась в связи с тем, что у многих пациентов отмечались высокие уровни провоспалительных цитокинов в крови (IL-6, TNF-α и др.). На этом же основании представлена идея о применении у них биологических агентов, например тоцилизумаба. За прошедшие месяцы биологические агенты доказали свою эффективность и при лечении COVID-19 (купирование «цитокинового шторма»), и при снижении риска госпитализации и тяжелого течения у пациентов с различными иммуновоспалительными болезнями (ревматическими заболеваниями, ВЗК и др.). В России многие дети с системным воспалительным синдромом вылечены без применения биологической терапии.

Еще одной возможной опцией может стать применение цинка пиритиона, доказанно ингибирующего активность коронавируса в исследованиях *in vitro* [137]. А также применение витамина D, данные по которому пока сводятся к концепции снижения вероятности тяжелого течения и госпитализации у групп риска, в связи с этим препарат вошел во многие клинические рекомендации для взрослых пациентов.

Препараты гепарина

Показаны всем пациентам с нарушением свертывающей системы крови, а также со склонностью к тромбозам или тромбозами в семейном анамнезе.

Применять под контролем (при помощи коагулографии).

Иммуноглобулины

Применялись у тяжелых пациентов в начале пандемии, эффективность не определена, из последних рекомендаций удалены. Интерес вновь возник в последнее время, но уже в связи с педиатрическим системным воспалительным синдромом.

Респираторная поддержка

Неинвазивная или инвазивная (только жизнесберегающая) вентиляция легких, при неэффективности — ЭКМО. Появились многочисленные сведения о том, что летальные исходы чаще наблюдаются у лиц, получающих ИВЛ, причем в Российской Федерации — у детей.

Поддержка циркуляции

Следить за объемами вводимых жидкостей, улучшение микроциркуляции, вазоактивные препараты и мониторирование гемодинамики — по необходимости. Есть данные об ухудшении после введения неоправданно больших объемов жидкостей (!).

Психотерапия

Психологическое консультирование необходимо для скорейшего выздоровления. Для пациентов детского возраста (более старших возрастов), особенно с проявлениями фобий, тревожности, психологических расстройств, показана активная психологическая поддержка и лечение. В целом дети и подростки демонстрируют снижение когнитивных функций примерно в 30 % случаев, прежде всего при предшествующих проблемах. Именно поэтому психологическая реабилитация абсолютно необходима всем детям, перенесшим COVID-19, в т. ч. в легкой и бессимптомной форме. Методика реабилитации подробно описана в методических рекомендациях Минздрава РФ [15].

Профилактика

Плановые прививки детям не приостанавливаются! Напротив, необходимо продолжать первичную вакцинацию младенцев в соответствии с рутинными программами для предотвращения угрозы вспышек и эпидемий, как например, кори, полиомиелита (ВОЗ). Подробно вакцинация представлена в соответствующем разделе рекомендаций Минздрава РФ и на сайте Союза педиатров России. В США, например, еще 24.03.20 CDC разместило рекомендацию о строгом следовании схеме рутинной иммунизации.

ции детей, прежде всего первых 24 мес. жизни; 8 мая опубликован отчет CDC [138] о текущей ситуации с вакцинацией детей, в котором представлен анализ количества заказываемых врачами вакцин для иммунизации детей за период с начала января по конец апреля 2020 г. (по сравнению с аналогичным периодом 2019 г.). В анализ вошли все вакцины, рекомендованные для иммунизации детей (кроме противогриппозных, сезон введения которых закончился), в т. ч. отдельно — против кори, краснухи, паротита (применение которых рассчитано отдельно для детей младше 2 лет и для детей от 2 до 18 лет). Снижение числа заказанных вакцин за указанный период исчислялось сотнями тысяч и миллионами: в 2020 г. по сравнению с 2019 г. вакцинировано на 3 с лишним миллиона детей меньше, в т. ч. против кори, краснухи, паротита — на 400 000 меньше, прежде всего за счет более старших детей (2–18 лет). Данные из Индии свидетельствуют о 69%-ном снижении вакцинации детей против кори, краснухи, паротита [139].

Дополнительные неутешительные факты, свидетельствующие о существенном снижении (в среднем на 33 %) уровня вакцинации в 2020 г. по сравнению с 2019 г., приводят американские врачи, хотя в группе 19–49-летних отмечено снижение на 60,5 %, а среди лиц в возрасте 65 лет и старше — на 83,1 % [140]. В этих условиях привлекается внимание к необходимости использовать летние и осенние месяцы для широкого охвата населения вакцинацией. В приоритете должны быть прививки для беременных от дифтерии, коклюша, столбняка (Tdap) ацеллюлярными вакцинами, иммунопрофилактика кори, краснухи, паротита среди взрослых, вакцинация от сезонного гриппа в конце лета 2020 г., а также от пневмококка и гемофильной палочки типа b.

Конечно, иммунизацию следует проводить в условиях строгого соблюдения мер предупреждения распространения КВИ.

Первостепенная значимость для педиатрической популяции должна уделяться выполнению первичных схем иммунизации в младенческом возрасте, преимущественно с использованием комбинированных вакцин, в четком соответствии с национальным календарем профилактических прививок и стандартными рекомендациями. Восприимчивых лиц и пациентов из групп риска старше 18 лет важно успеть вакцинировать против пневмококковой инфекции, гемофильной инфекции типа b, сезонного гриппа до начала осеннего подъема респираторной заболеваемости.

Поддержание иммунитета

Сбалансированное питание, адекватная физическая нагрузка, регулярное медицинское наблюдение и избегание чрезмерных нагрузок — действенные меры предотвращения заражения, так же как и эмоциональная стабильность и ментальная активность. Последние работы [141] выдвигают гипотезу о защитном действии диет с включением «ферментированных овощей» (квашеной капусты, например)

и других продуктов ферментирования (домашние створоженные йогурты, кефир и квас с использованием домашних заквасок и др.) при снижении заболеваемости и смертности от COVID-19. Вакцинация — эффективный путь предотвращения заражения. Вакцины разрабатываются.

Источники информации и знания людей

Обработав *big data* по запросам в поисковой системе Google о вирусе SARS-CoV-2 и таких симптомах COVID-19, как аносмия / гипосмия и агевзия / дисгевзия, и наложив полученные кривые на таковые динамики появления новых случаев коронавирусной болезни в разных регионах мира, группа профессора Bousquet из Монпелье пришла к удивительному выводу, что вал запросов на несколько дней опережает волну случаев (неопубликованные данные). Таким образом, интернет-ресурсы могут служить своего рода подсказкой приближения «инфекционного цунами», каковым, безусловно, сегодня является COVID-19. И еще о масс-медиа. Индийские исследователи [142] провели опрос 1 246 респондентов (744 медицинских работника и 502 гражданина, не имеющих отношения к медицине). Среди опрошенных (более 94 % были этническими индусами) 80 % медиков и 82 % обывателей боялись заразиться новой КВИ, причем > 90 % опрошенных обеих групп предпринимали соответствующие меры для собственной защиты от вируса; 98 % медицинских работников и 97 % граждан считали затруднение дыхания основным симптомом COVID-19, об отсутствии таргетной противовирусной терапии знали 28,9 % медработников и 26,5 % граждан, при этом информацию респонденты черпали из совершенно разных источников: медики — на официальных медицинских сайтах (ВОЗ, CDC, NIH, NEJM и т. д.), остальные граждане — из средств массовой информации (телевидение, социальные сети — *WhatsApp*, *Instagram*, *Telegram*, *TikTok*). Таким образом, вопрос об источниках достоверной информации по теме COVID-19, в т. ч. у детей, особенно актуален.

Заключение

Итак, в данном обзоре рассмотрены современные представления о течении, особенностях проявления лечения, исходах и профилактике новой КВИ у детей и пациентов других категорий, однако в условиях продолжающейся пандемии следует внимательно отслеживать и анализировать появляющуюся новую информацию о данном заболевании.

Литература / References

1. Ogimi C., Kim Y.J., Martin E.T. et al. What's new with the old coronaviruses? *J. Pediatric Infect. Dis. Soc.* 2020; 9 (2): 210–217. DOI: 10.1093/jpids/piaa037.

2. Chang L.Y., Lu C.Y., Chao P.L. et al. Viral infection associated with Kawasaki disease. *J. Formos. Med. Assoc.* 2014; 113 (3): 148–154. DOI: 10.1016/j.jfma.2013.12.008.
Биоград. Часто задаваемые вопросы по коронавирусной инфекции кошек. Доступно на: <https://www.biograd.ru/content/часто-задаваемые-вопросы-по-коронавирусной-инфекции-кошек> / Biograd. [Frequently asked questions about coronavirus infection in cats]. Available at: <https://www.biograd.ru/content/часто-задаваемые-вопросы-по-коронавирусной-инфекции-кошек> (in Russian).
3. Jiang S., Shi Z., Shu Y. et al. A distinct name is needed for the new coronavirus. *Lancet.* 2020; 395 (10228): 949. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30419-0.
4. 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.
5. Zhou P., Yang X., Wang X. et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature.* 2020; 579 (7798): 270–273. DOI: 10.1038/s41586-020-2012-7.
6. Khera R., Clark C., Lu Y. et al. Association of angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers with the risk of hospitalization and death in hypertensive patients with coronavirus disease-19. *medRxiv* [Preprint. Posted: 2020, May 19]. DOI: 10.1101/2020.05.17.20104943.
7. WebMD. Coronavirus in kids and babies. Available at: <https://www.webmd.com/lung/coronavirus-covid-19-babies-children#1> [Accessed: May 19, 2020].
8. Русинова Д.С., Никонов Е.Л., Намазова-Баранова Л.С. и др. Первые результаты наблюдения за детьми, переболевшими COVID-19 в Москве. *Педиатрическая фармакология.* 2020; 17 (2): 95–102. DOI: 10.15690/pf.v17i2.2095 / Rusinova D.S., Nikonov E.L., Namazova-Baranova L.S. et al. [Primary observational results on children who have been exposed to COVID-19 in Moscow]. *Pediatricskaya farmakologiya.* 2020; 17 (2): 95–102. DOI: 10.15690/pf.v17i2.2095 (in Russian).
9. Jackson D.J., Busse W.W., Bacharier L.B. et al. Association of respiratory allergy, asthma, and expression of the SARS-CoV-2 receptor ACE2. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2020; 146 (1): 203–206.e3. DOI: 10.1016/j.jaci.2020.04.009.
10. Kimura H., Francisco D., Conway M. et al. Type 2 inflammation modulates ACE2 and TMPRSS2 in airway epithelial cells. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2020; 146 (1): 80–88.e8. DOI: 10.1016/j.jaci.2020.05.004.
11. Gemmati D., Bramanti B., Serino M.L. et al. COVID-19 and individual genetic susceptibility/receptivity: Role of ACE1/ACE2 genes, immunity, inflammation and coagulation. Might the double X-chromosome in females be protective against SARS-CoV-2 compared to the single X-chromosome in males? *Int. J. Mol. Sci.* 2020; 21 (10): 3474. DOI: 10.3390/ijms21103474.
12. Zang R., Gomez Castro M.F., McCune B.T. et al. TMPRSS2 and TMPRSS4 promote SARS-CoV-2 infection of human small intestinal enterocytes. *Sci. Immunol.* 2020; 5 (47): eabc3582. DOI: 10.1126/sciimmunol.abc3582.
13. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Временные методические рекомендации: Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 7. (03.06.2020). Доступно на: https://static-0.rosminzdrav.ru/system/attachments/attaches/000/050/584/original/03062020_%D0%9C%D0%9A%D0%92%D0%9A%D0%92%D0%9A_COVID-19_v7.pdf / Ministry of Health of the Russian Federation. [Temporary guidelines: Prevention, diagnosis and treatment of new coronavirus infection (COVID-19). Version 7. 03.06.2020]. Available at: https://static-0.rosminzdrav.ru/system/attachments/attaches/000/050/584/original/03062020_%D0%9C%D0%9A%D0%92%D0%9A%D0%92%D0%9A_COVID-19_v7.pdf (in Russian).
14. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Методические рекомендации: Особенности клинических проявлений и лечения заболевания, вызванного новой коронавирусной инфекцией (COVID-19) у детей. Версия 2 (03.07.2020). Доступно на: https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/050/914/original/03062020_%D0%B4%D0%B5%D1%82%D0%B8_COVID-19_v2.pdf / Ministry of Health of the Russian Federation. [Guidelines: Features of clinical manifestations and treatment of the disease caused by new coronavirus infection (COVID-19) in children. Version 2 (03.07.2020)]. Available at: https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/050/914/original/03062020_%D0%B4%D0%B5%D1%82%D0%B8_COVID-19_v2.pdf (in Russian).
15. Shen K., Yang Y. Diagnosis and treatment of 2019 novel coronavirus infection in children: a pressing issue. *World J. Pediatr.* 2020; 16 (3): 219–221. DOI: 10.1007/s12519-020-00344-6.
16. Lee P.I., Hu Y.L., Chen P.Y. et al. Are children less susceptible to COVID-19? *J. Microb. Immunol. Infect.* 2020; 53 (3): 371–372. DOI: 10.1016/j.jmii.2020.02.011.
17. Molloy E.J., Bearer C.F. COVID-19 in children and altered inflammatory responses. *Pediatr. Res.* 2020; 88 (3): 340–341. DOI: 10.1038/s41390-020-0881-y.
18. Cristiani L., Mancino E., Matera L. et al. Will children reveal their secret? The coronavirus dilemma. *Eur. Respir. J.* 2020; 55 (4): 2000749. DOI: 10.1183/13993003.00749-2020.
19. Ma X., Su L., Zhang Y. et al. Do children need a longer time to shed SARS-CoV-2 in stool than adults? *J. Microbiol. Immunol. Infect.* 2020; 53 (3): 373–376. DOI: 10.1016/j.jmii.2020.03.010.
20. Zhang J., Wang S., Xue Y. Fecal specimen diagnosis 2019 novel coronavirus-infected pneumonia. *J. Med. Virol.* 2020; 92 (6): 680–682. DOI: 10.1002/jmv.25742.
21. Saleem H., Rahman J., Aslam N. et al. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) in children: vulnerable or spared? A systematic review. *Cureus.* 2020; 12 (5): e8207. DOI: 10.7759/cureus.8207.
22. Ji L.N., Chao S., Wang Y.J. et al. Clinical features of pediatric patients with COVID-19: a report of two family cluster cases. *World J. Pediatr.* 2020; 16 (3): 267–270. DOI: 10.1007/s12519-020-00356-2.
23. Rahimzadeh G., Noghabi M.E., Elyaderani F.K. et al. COVID-19 infection in Iranian children: A case series of 9 patients. *J. Pediatr. Rev.* 2020; 8 (2): 139–144. DOI: 10.32598/jpr.8.2.139.
24. Park J.Y., Han M.S., Park K.U. et al. First pediatric case of coronavirus disease 2019 in Korea. *J. Korean Med. Sci.* 2020; 35 (1): e124. DOI: 10.3346/jkms.2020.35.e124.
25. Kam K.Q., Yung C.F., Cui L. et al. A well infant with coronavirus disease 2019 (Covid-19) with high viral load. *Clin. Infect. Dis.* 2020; 71 (15): 847–849. DOI: 10.1093/cid/ciaa201.
26. Zheng M., Gao Y., Wang G. et al. Functional exhaustion of antiviral lymphocytes in COVID-19 patients. *Cell. Mol. Immunol.* 2020; 17 (5): 533–535. DOI: 10.1038/s41423-020-0402-2.
27. Смирнов В.С., Тотолян А.А. Врожденный иммунитет при коронавирусной инфекции. *Инфекция и иммуни-*

- mem. 2020; 10 (2): 259–268. DOI: 10.15789/2220-7619-III-1440 / Smirnov V.S., Totolyan A.A. [Innate immunity in coronavirus infection]. *Infektsiya i immunitet*. 2020; 10 (2): 259–268. DOI: 10.15789/2220-7619-III-1440 (in Russian).
28. Mehta P., McAuley D.F., Brown M. et al. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet*. 2020; 395 (10229): 1033–1034. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30628-0.
 29. Ngu S.C., Tilg H. COVID-19 and the gastrointestinal tract: more than meets the eye. *Gut*. 2020; 69 (6): 973–974. DOI: 10.1136/gutjnl-2020-321195.
 30. Krzysztof N.J., Christoffer L.J., Rahul K. et al. (2020). Age, inflammation and disease location are critical determinants of intestinal expression of Sars-Cov-2 receptor Ace2 and Tmprss2 in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. 2020; 159 (3): 1151–1154. DOI: 10.1053/j.gastro.2020.05.030.
 31. Paediatric Intensive Care Society. PICS Statement regarding novel presentation of multi-system inflammatory disease. Available at: <https://pccsociety.uk/news/pics-statement-regarding-novel-presentation-of-multi-system-inflammatory-disease>
 32. Riphagen S., Gomez X., Gonzalez-Martinez C. et al. Hyperinflammatory shock in children during COVID-19 pandemic. *Lancet*. 2020; 395 (10237): 1607–1608. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)31094-1.
 33. Royal College of Paediatrics and Child Health. Guidance: Paediatric multisystem inflammatory syndrome temporally associated with COVID-19. Available at: <https://www.rcpch.ac.uk/sites/default/files/2020-05/COVID-19-Paediatric-multisystem-%20inflammatory%20syndrome-20200501.pdf> [Accessed: June 29, 2020].
 34. NYC Health. 2020 Health Alert #13: Pediatric multi-system inflammatory syndrome potentially associated with COVID-19. Available at: <https://www1.nyc.gov/assets/doh/downloads/pdf/han/alert/2020/covid-19-pediatric-multi-system-inflammatory-syndrome.pdf> [Accessed: June 29, 2020].
 35. Greene A.G., Saleh M., Roseman E., Sinert R. Toxic shock-like syndrome and COVID-19: A case report of multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C). *Am. J. Emerg. Med.* [Preprint. Posted: 2020, Jun. 6]. DOI: 10.1016/j.ajem.2020.05.117.
 36. Schnapp A., Abulhija H., Maly A. et al. Introductory histopathological findings may shed light on COVID-19 paediatric hyperinflammatory shock syndrome. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* [Preprint. Posted: 2020, Jun. 13]. DOI: 10.1111/jdv.16749.
 37. Waltuch T., Gill P., Zinns L.E. et al. Features of COVID-19 post-infectious cytokine release syndrome in children presenting to the emergency department. *Am. J. Emerg. Med.* [Preprint. Posted: 2020, May 23]. DOI: 10.1016/j.ajem.2020.05.058.
 38. Toubiana J., Poirault C., Corsia A. et al. Kawasaki-like multisystem inflammatory syndrome in children during the covid-19 pandemic in Paris, France: prospective observational study. *Br. Med. J.* 2020; 369: m2094. DOI: 10.1136/bmj.m2094.
 39. Grimaud M., Starck J., Levy M. et al. Acute myocarditis and multisystem inflammatory emerging disease following SARS-CoV-2 infection in critically ill children. *Ann. Intensive Care*. 2020; 10 (1): 69. DOI: 10.1186/s13613-020-00690-8.
 40. Jenco M., ed. CDC details COVID-19-related inflammatory syndrome in children. *AAP News*. 2020, May 14. Available at: <https://www.aappublications.org/news/2020/05/14/covid19inflammatory051420> [Accessed: June 29, 2020].
 41. Bernstein S. California latinos contracting COVID-19 at three times rate of whites. *Medscape*. 2020, Jul. 28. Available at: <https://www.medscape.com/viewarticle/934777>
 42. Vigo D., Thornicroft G., Gureje O. The differential outcomes of coronavirus disease 2019 in low- and middle-income countries vs high-income countries. *JAMA Psychiatry*. 2020, Jun. 11. DOI: 10.1001/jamapsychiatry.2020.2174.
 43. Taquet M., Quoiach J., Eiko I.F. et al. Mood homeostasis before and during the coronavirus disease 2019 (COVID-19) lockdown among students in The Netherlands. *JAMA Psychiatry*. [Preprint. Posted: 2020, Jul. 29]. DOI: 10.1001/jamapsychiatry.2020.2389.
 44. Willson F.P. Many people lack protective antibodies after COVID-19 infection. *Medscape*. 2020, Jun. 24. Available at: <https://www.medscape.com/viewarticle/932715>
 45. Kampf G., Todt D., Pfaender S., Steinmann E. Persistence of coronaviruses on inanimate surfaces and their inactivation with biocidal agents. *J. Hosp. Infect.* 2020; 104 (3): 246–251. DOI: 10.1016/j.jhin.2020.01.022.
 46. Van Doremalen N., Bushmaker T., Morris D.H. et al. Aerosol and surface stability of SARS-CoV-2 as compared with SARS-CoV-1. *N. Engl. J. Med.* 2020; 82 (16): 1564–1567. DOI: 10.1056/NEJMc2004973.
 47. van Doremalen N., Bushmaker T., Morris D.H. et al. Aerosol and surface stability of Sars-Cov-2 as compared with Sars-Cov-1. *N. Engl. J. Med.* 2020; 382 (16): 1564–1567. DOI: 10.1056/NEJMc2004973.
 48. Chia P.Y., Coleman K.K., Tan Y.K. et al. Detection of air and surface contamination by SARS-CoV-2 in hospital rooms of infected patients Singapore 2019 Novel Coronavirus Outbreak Research Team. *Nat. Commun.* 2020; 11 (1): 2800. DOI: 10.1038/s41467-020-16670-2.
 49. West R., Michie S., Rubin G.J., Amlôt R. Applying principles of behaviour change to reduce SARS-CoV-2 transmission. *Nat. Hum. Behav.* 2020; 4 (5): 451–459. DOI: 10.1038/s41562-020-0887-9.
 50. Kam K.Q., Yung C.F., Cui L. et al. A well infant with coronavirus disease 2019 (COVID-19) with high viral load. *Clin. Infect. Dis.* 2020; 71 (15): 847–849. DOI: 10.1093/cid/ciaa201.
 51. Cai J., Xu J., Lin D. et al. A case series of children with 2019 novel coronavirus infection: Clinical and epidemiological features. *Clin. Infect. Dis.* 2020; 71 (6): 1547–1551. DOI: 10.1093/cid/ciaa198.
 52. Qiu H., Wu J., Hong L. et al. Clinical and epidemiological features of 36 children with coronavirus disease 2019 (COVID-19) in Zhejiang, China: an observational cohort study. *Lancet Infect. Dis.* 2020; 20 (6): 689–696. DOI: 10.1016/S1473-3099(20)30198-5.
 53. Xu Y., Li X., Zhu B. et al. Characteristics of pediatric SARS-CoV-2 infection and potential evidence for persistent fecal viral shedding. *Nat. Med.* 2020; 26 (4): 502–505. DOI: 10.1038/s41591-020-0817-4.
 54. Young B.E., Ong S.W., Kalimuddin S. et al. Epidemiologic features and clinical course of patients infected with SARS-CoV-2 in Singapore. *JAMA*. 2020; 323 (15): 1488–1494. DOI: 10.1001/jama.2020.3204.
 55. Cao Q., Chen Y.C., Chen C.L. et al. SARS-CoV-2 infection in children: Transmission dynamics and clinical characteristics. *J. Formos. Med. Assoc.* 2020; 119 (3): 670–673. DOI: 10.1016/j.jfma.2020.02.009.
 56. Su L., Ma X., Yu H. et al. The different clinical characteristics of corona virus disease cases between children and their families in China – the character of children with COVID-19. *Emerg. Microbes. Infect.* 2020; 9 (1): 707–713. DOI: 10.1080/22221751.2020.1744483.

57. Stadnytskyi V., Bax C.E., Bax A. et al. The airborne lifetime of small speech droplets and their potential importance in SARS-CoV-2 transmission. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2020; 117 (22): 11875–11877. DOI: 10.1073/pnas.2006874117.
58. Zou L., Ruan F., Huang M. et al. Sars-Cov-2 viral load in upper respiratory specimens of infected patients. *N. Engl. J. Med.* 2020; 382 (12): 1177–1179. DOI: 10.1056/NEJMc2001737.
59. Xu Y., Li X., Zhu B. et al. Characteristics of pediatric SARS-CoV-2 infection and potential evidence for persistent fecal viral shedding. *Nat. Med.* 2020; 26 (4): 502–505. DOI: 10.1038/s41591-020-0817-4.
60. Holshue M.L., DeBolt C., Lindquist S. et al. First case of 2019 novel coronavirus in the United States. *N. Engl. J. Med.* 2020; 382 (10): 929–936. DOI: 10.1056/NEJMoa2001191.
61. Zeng H., Xu C., Fan J. et al. Antibodies in infants born to mothers with COVID-19 pneumonia. *JAMA*. 2020; 323 (18): 1848–1849. DOI: 10.1001/jama.2020.4861.
62. Dong L., Tian J., He S. et al. Possible vertical transmission of SARS-CoV-2 from an infected mother to her newborn. *JAMA*. 2020; 323 (18): 1846–1848. DOI: 10.1001/jama.2020.4621.
63. Hosier H., Farkadian S., Morotti R.A. et al. SARS-CoV-2 infection of the placenta. *MedRxiv*. [Preprint. Posted: 2020, May 12]. DOI: 10.1101/2020.04.30.20083907.
64. Lackey K.A., Pace R.M., Williams J.E. SARS-CoV-2 and human milk: What is the evidence? *Matern. Child Nutr.* 2020; e13032. [Preprint. Posted: 2020, May 30]. DOI: 10.1111/mcn.13032.
65. Goldstein E., Lipsitch M. Temporal rise in the proportion of younger adults and older adolescents among coronavirus disease (COVID-19) cases following the introduction of physical distancing measures, Germany, March to April 2020. *EuroSurveill.* 2020; 25 (17): 2000596. DOI: 10.2807/1560-7917.ES.2020.25.17.2000596.
66. Guan W.J., Ni Z.Y., Hu Y. et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N. Engl. J. Med.* 2020; 382 (18): 1708–1720. DOI: 10.1056/NEJMoa2002032.
67. Epidemiology Working Group for NCIP Epidemic Response, Chinese Center for Disease Control and Prevention. 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): 145–51. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2020.02.003 (in Chinese).
68. World Health Organization. Coronavirus disease (COVID-2019) situation reports. Available at: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/situation-reports>
69. Намазова-Баранова Л.С., Баранов А.А. Коронавирусная инфекция у детей (состояние на февраль 2020). *Педиатрическая фармакология*. 2020; 17 (1): 7–11. / Namazova-Baranova L.S., Baranov A.A. [Coronavirus infection in children (Situation on February 2020)]. *Pediatricheskaya farmakologiya*. 2020; 17 (1): 7–11. DOI: 10.15690/pf.v17i1.2076 (in Russian).
70. Tagarro A., Epalza C., Santos M. et al. Screening and severity of coronavirus disease 2019 (COVID-19) in children in Madrid, Spain. *JAMA Pediatr.* [Preprint. Posted: 2020, Apr. 8]. DOI: 10.1001/jamapediatrics.2020.1346.
71. Coronavirus (COVID-19) in India – statistics and facts. Published by Sandhya Keelery. *Statista*. 2020, Sep. 15. Available at: <https://www.statista.com/topics/6135/coronavirus-covid-19-outbreak-in-india/>
72. Gudbjartsson D.F., Helgason A., Jonsson H. et al. Spread of SARS-CoV-2 in the Icelandic population. *N. Engl. J. Med.* 2020; 382 (24): 2302–2315. DOI: 10.1056/NEJMoa2006100.
73. Oran D.P., Topol E.J. Prevalence of asymptomatic SARS-CoV-2 infection. *Ann. Intern. Med.* 2020; 173 (5): 362–367. DOI: 10.7326/M20-3012.
74. Faulconbridge G. Children with COVID-19 may be less contagious than adults, two UK epidemiologists say. *Medscape*. 2020, May 19. Available at: <https://www.medscape.com/viewarticle/930763>
75. Xia W., Shao J., Guo Y. et al. Clinical and CT features in pediatric patients with COVID-19 infection: Different points from adults. *Pediatr. Pulmonol.* 2020; 55 (5): 1169–1174. DOI: 10.1002/ppul.24718.
76. Chen Z.M., Fu J.F., Shu Q. et al. Diagnosis and treatment recommendations for pediatric respiratory infection caused by the 2019 novel coronavirus. *World J. Pediatr.* 2020; 16 (3): 240–246. DOI: 10.1007/s12519-020-00345-5.
77. Liu W., Zhang Q., Chen J. et al. Detection of COVID-19 in children in early January 2020 in Wuhan, China. *N. Engl. J. Med.* 2020; 382 (14): 1370–1371. DOI: 10.1056/NEJMc2003717.
78. Zheng F., Liao C., Fan Q.H. et al. Clinical characteristics of children with coronavirus disease 2019 in Hubei, China. *Curr. Med. Sci.* 2020; 40 (2): 275–280. DOI: 10.1007/s11596-020-2172-6.
79. Henry B.M., Lippi G., Plebani M. Laboratory abnormalities in children with novel coronavirus disease 2019. *Clin. Chem. Lab. Med.* 2020; 58 (7): 1135–1138. DOI: 10.1515/cclm-2020-0272.
80. Chen N., Zhou M., Dong X. et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet*. 2020; 395 (10223): 507–513. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30211-7.
81. Worcester S. COVID-19 characteristics differ in children vs adults. *Medscape*. 2020, Mar. 13. Available at: <https://www.medscape.com/viewarticle/926805>
82. Huang C., Wang Y., Li X. 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.
83. Zhu N., Zhang D., Wang W. 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.
84. Guan W., Ni Z., Hu Y. et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N. Engl. J. Med.* 2020; 382 (18): 1708–1720. DOI: 10.1056/NEJMoa2002032.
85. Baez D. Clinical findings of 6 children with COVID-19, risks factors associated with COVID-19 death, and detection of SARS-CoV-2 in different clinical specimens. 2020, Mar. 13. Available at: http://www.anmco.it/uploads/u_cms/media/2020/3/b0f67d369884729177067cdc663b497c.pdf
86. Lu X., Liqiong Z.L., Du H. et al. SARS-CoV-2 infection in children. *N. Engl. J. Med.* 2020; 382 (17): 1663–1665. DOI: 10.1056/NEJMc2005073.
87. Chan J.F., Yuan S., Kok K. 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.
88. Zhou F., Yu T., Du R. 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.
89. Zhang J., Dong X., Cao Y. et al. Clinical characteristics of 140 patients infected with SARS-CoV-2 in Wuhan, China. *Allergy*. 2020; 75 (7): 1730–1741. DOI: 10.1111/all.14238.

90. Dong Y., Mo X., Hu Y. et al. Epidemiology of COVID-19 among children in China. *Pediatrics*. 2020; 145 (6): e20200702. DOI: 10.1542/peds.2020-0702.
91. Davies N.G., Klepac P., Liu Y. et al. Age-dependent effects in the transmission and control of COVID-19 epidemics. *Nat. Med.* 2020; 26 (8): 1205–1211. DOI: 10.1038/s41591-020-0962-9.
92. Oran D.P., Topol E.J. Prevalence of asymptomatic SARS-CoV-2 infection: A narrative review. *Ann. Intern. Med.* 2020, Sep. DOI: 10.7326/M20-3012.
93. Shekerdemian L.S., Mahmood N.R., Wolfe K.K. et al. Characteristics and outcomes of children with coronavirus disease 2019 (COVID-19) infection admitted to US and Canadian pediatric intensive care units. *JAMA Pediatr.* 2020; 174 (9): 868–873. DOI: 10.1001/jamapediatrics.2020.1948.
94. Boulos M.N., Geraghty E.M. Geographical tracking and mapping of coronavirus disease COVID-19 / severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) epidemic and associated events around the world: how 21st century GIS technologies are supporting the global fight against outbreaks and epidemics. *Int. J. Health Geogr.* 2020; 19 (1): 8. DOI: 10.1186/s12942-020-00202-8.
95. Dashraath P., Jing Lin Jeslyn W., Mei Xian Karen L. et al. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic and pregnancy. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2020; 222 (6): 521–531. DOI: 10.1016/j.ajog.2020.03.021.
96. Wang W., Xu Y., Gao R. et al. Detection of SARS-CoV-2 in different types of clinical specimens. *JAMA*. 2020; 323 (18): 1843–1844. DOI: 10.1001/jama.2020.3786.
97. Chen H., Guo J., Wang C. et al. Clinical characteristics and intrauterine vertical transmission potential of COVID-19 infection in nine pregnant women: a retrospective review of medical records. *Lancet*. 2020; 395 (10226): 809–815. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30360-3.
98. Coronavirus suspicion: 7-month-old baby sent to Dhaka from isolation ward in Kushtia. *The Daily Star*. 2020, Mar. 26. Available at: <https://www.thedailystar.net/coronavirus-suspicion-in-kushtia-7-month-old-baby-isolation-ward-1886209>
99. World Health Organization. COVID-19 and breastfeeding. Available at: <https://www.who.int/news-room/commentaries/detail/breastfeeding-and-covid-19>
100. Zeng L., Xia S., Yuan W. et al. Neonatal early-onset infection with SARS-CoV-2 in 33 neonates born to mothers with COVID-19 in Wuhan, China. *JAMA Pediatrics*. 2020; 174 (7): 722–725. DOI: 10.1001/jamapediatrics.2020.0878.
101. Marzano A.V., Genovese G., Fabbrocini G. et al. Varicella-like exanthem as a specific COVID-19-associated skin manifestation: multicenter case series of 22 patients. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2020; 83 (1): 280–285. DOI: 10.1016/j.jaad.2020.04.044.
102. Genovese G., Colonna C., Marzano A.V. Varicella-like exanthem associated with COVID-19 in an 8-year-old girl: a diagnostic clue? *Pediatr. Dermatol.* 2020; 37 (3): 435–436. DOI: 10.1111/pde.14201.
103. Moore J.T., Ricaldi J.N., Rose C.E. et al. Disparities in incidence of COVID-19 among underrepresented racial/ethnic groups in counties identified as hotspots during June 5–18, 2020 – 22 States, February–June 2020. *MMWR. Morb. Mortal. Wkly Rep.* 2020; 69 (33): 1122–1126. DOI: 10.15585/mmwr.mm6933e1.
104. Politi L.S., Salsano E., Grimaldi M. Magnetic resonance imaging alteration of the brain in a patient with coronavirus disease 2019 (COVID-19) and anosmia. *JAMA Neurol.* 2020; 77 (8): 1028–1029. DOI: 10.1001/jamaneurol.2020.2125.
105. Benameur K., Agarwal A., Auld S.C. et al. Encephalopathy and encephalitis associated with cerebrospinal fluid cytokine alterations and coronavirus disease, Atlanta, Georgia, USA, 2020. *Emerg. Infect. Dis.* 2020; 26 (9): 2016–221. DOI: 10.3201/eid2609.202122.
106. Mao L., Jin H., Wang M. 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.
107. Zubair A.S., McAlpine L.S., Gardin T. et al. Neuro-pathogenesis and neurologic manifestations of the coronaviruses in the age of coronavirus disease 2019: A review. *JAMA Neurol.* 2020; 77 (8): 1018–1027. DOI: 10.1001/jamaneurol.2020.2065.
108. Postolashe T.T., Benros M.E., Brenner L.A. Targetable biological mechanisms implicated in emergent psychiatric conditions associated with SARS-CoV-2 infection. *JAMA Psychiatry*. [Preprint. Posted: 2020, Jul. 31]. DOI: 10.1001/jamapsychiatry.2020.2795.
109. Guo L., Ren L., Yang S. et al. Profiting early humoral response to diagnose novel coronavirus disease (COVID-19). *Clin. Infect. Dis.* 2020; 71 (15): 778–785. DOI: 10.1093/cid/ciaa310.
110. Gao Y., Li T., Han M. et al. Diagnostic utility of clinical laboratory data determinations for patients with the severe COVID-19. *J. Med. Virol.* 2020; 92 (7): 791–796. DOI: 10.1002/jmv.25770.
111. Cummings M.J., Baldwin M.R., Abrams D. et al. Epidemiology, clinical course, and outcomes of critically ill adults with COVID-19 in New York City: a prospective cohort study. *Lancet*. 2020; 395 (10239): 1763–1770. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)31189-2.
112. Li W., Cui H., Li K. et al. Chest computed tomography in children with COVID-19 respiratory infection. *Pediatr. Radiol.* 2020; 50 (6): 796–799. DOI: 10.1007/s00247-020-04656-7.
113. DeBiasi R.L., Song X., Delaney M. et al. Severe COVID-19 in children and young adults in the Washington, DC Metropolitan Region. *J. Pediatr.* 2020; 223: 199–203.e1. DOI: 10.1016/j.jpeds.2020.05.007.
114. D'Antiga L. Coronaviruses and immunosuppressed patients: The facts during the third epidemic. *Liver Transpl.* 2020; 26 (6): 832–834. DOI: 10.1002/lt.25756.
115. Shuang Liu, Yuxiang Zhi, Sun Ying. COVID-19 and asthma: Reflection during the pandemic. *Clin. Rev. Allergy Immunol.* 2020; 59 (1): 78–88. DOI: 10.1007/s12016-020-08797-3.
116. Gianfrancesco M., Hyrich K.L., Al-Adely S. et al. Characteristics associated with hospitalisation for COVID-19 in people with rheumatic disease: data from the COVID-19 Global Rheumatology Alliance physician-reported registry. *Ann. Rheum. Dis.* 2020; 79 (7): 859–866. DOI: 10.1136/annrheumdis-2020-217871.
117. Price E., MacPhie E., Kay L. et al. Identifying rheumatic disease patients at high risk and requiring shielding during the COVID-19 pandemic. *Clin. Med.* 2020; 20 (3): 290–291. DOI: 10.7861/clinmed.2020-0160.
118. Louapre C., Collongues N., Stankoff B. et al. Clinical characteristics and outcomes in patients with coronavirus disease 2019 and multiple sclerosis. *JAMA Neurol.* 2020; 77 (9): 1079. DOI: 10.1001/jamaneurol.2020.2581.
119. Rasmussen S.A., Smulian J.C., Lednický J.A. et al. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) and pregnancy: What obstetricians need to know. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2020; 222 (5): 415–426. DOI: 10.1016/j.ajog.2020.02.017.
120. Parazzini F., Bortolus R., Mauri P.A. et al. Delivery in pregnant women infected with SARS-CoV-2: A fast review. *Int. J. Gynaecol. Obstet.* 2020; 150 (1): 41–46. DOI: 10.1002/ijgo.13166.

121. Yang Z., Liu Y. vertical transmission of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2: A systematic review. *Am. J. Perinatol.* 2020; 37 (10): 1055–1060. DOI: 10.1055/s-0040-1712161.
122. Li Y., Zhao R., Zheng S. et al. Lack of vertical transmission of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2, China. *Emerg. Infect. Dis.* 2020; 26 (6): 1335–1336. DOI: 10.3201/eid2606.200287.
123. Lu Q., Shi Y. Coronavirus disease (COVID-19) and neonate: What neonatologist need to know. *J. Med. Virol.* 2020; 92 (6): 564–567. DOI: 10.1002/jmv.25740.
124. Zhu H., Wang L., Fang C. et al. Clinical analysis of 10 neonates born to mothers with 2019-nCoV pneumonia. *Transl. Pediatr.* 2020; 9 (1): 51–60. DOI: 10.21037/tp.2020.02.06.
125. Cui Y., Tian M., Huang D. et al. A 55-day-old female infant infected with COVID 19: Presenting with pneumonia, liver injury, and heart damage. *J. Infect. Dis.* 2020; 221 (11): 1775–1781. DOI: 10.1093/infdis/jiaa113.
126. COVID-19 Treatment Guidelines. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) treatment guidelines. Available at: <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov> [Accessed: June 29, 2020].
127. Boulware D.R., Pullen M.F., Bangdiwala A.S. et al. A randomized trial of hydroxychloroquine as postexposure prophylaxis for COVID-19. *N. Engl. J. Med.* 2020; 383 (6): 517–525. DOI: 10.1056/NEJMoa2016638.
128. FitzGerald G.A. Misguided drug advice for COVID-19. *Science.* 2020; 367 (6485): 1434. DOI: 10.1126/science.abb8034.
129. Sheahan T.P., Sims A.C., Leist S.R. et al. Comparative therapeutic efficacy of remdesivir and combination lopinavir, ritonavir, and interferon beta against MERS-CoV. *Nat. Commun.* 2020; 11 (1): 222. DOI: 10.1038/s41467-019-13940-6.
130. Martinez M.A. Compounds with therapeutic potential against novel respiratory 2019 coronavirus. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2020; 64 (5): e00399-20. DOI: 10.1128/AAC.00399-20.
131. Cao B., Wang Y., Wen D. et al. A trial of lopinavir-ritonavir in adults hospitalized with severe COVID-19. *N. Engl. J. Med.* 2020; 382 (19): 1787–1799. DOI: 10.1056/NEJMoa2001282.
132. Grein J., Ohmagari N., Shin D. et al. Compassionate use of remdesivir for patients with severe COVID-19. *N. Engl. J. Med.* 2020; 382 (24): 2327–2336. DOI: 10.1056/NEJMoa2007016.
133. Gautret P., Lagier J., Parola P. et al. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. *Int. J. Antimicrob. Agents.* 2020; 56 (1): 105949. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2020.105949.
134. Chang R., Sun W. Repositioning chloroquine as ideal antiviral prophylactic against COVID-19 – time is now. *Preprints.* [Preprint. Posted: 2020, Mar. 17]. DOI: 10.20944/preprints202003.0279.v1.
135. Advisory on the use of hydroxy-chloroquine as prophylaxis for SARS-CoV-2 infection. *Scribd.* Available at: <https://ru.scribd.com/document/452876030/Advisory-on-the-Use-of-Hydroxy-chloroquin-as-Prophylaxis-for-SARS-CoV-2-Infection-1>
136. Velthuis A.J., van den Worm S.H., Sims A.C. et al. Zn²⁺ Inhibits coronavirus and arterivirus RNA polymerase activity in vitro and zinc ionophores block the replication of these viruses in cell culture. *PLoS Pathog.* 2010; 6 (11): e1001176. DOI: 10.1371/journal.ppat.1001176.
137. Santoli J.M., Lindley M.C., DeSilva M.B. et al. Effects of the COVID-19 pandemic on routine pediatric vaccine ordering and administration – United States, 2020. *MMWR. Morb. Mortal. Weekly Rep.* 2020; 69 (19): 591–593. DOI: 10.15585/mmwr.mm6919e2.
138. Gellin B. Why vaccine rumours stick – and getting them unstuck. *Lancet.* 2020; 396 (10247): 303–304. DOI: 10.1016/s0140-6736(20)31640-8.
139. Bramer C.A., Kimmins L.M., Swanson R. et al. Decline in child vaccination coverage during the COVID-19 pandemic – Michigan Care Improvement Registry, May 2016 – May 2020. *Am. J. Transplant.* 2020; 20 (7): 1930–1931. DOI: 10.1111/ajt.16112.
140. Bousquet J., Anto J.M., Iaccarino G. et al. Is diet partly responsible for differences in COVID-19 death rates between and within countries? *Clin. Transl. Allergy.* 2020; 10 (1): 16. DOI: 10.1186/s13601-020-00323-0.
141. Parikh P.A., Shah B.V., Phatak A.G. et al. COVID-19 pandemic: Knowledge and perceptions of the public and healthcare professionals. *Cureus.* 2020; 12 (5): e8144. DOI: 10.7759/cureus.8144.

Поступила 15.08.20

Received: August 15, 2020

Информация об авторах / Author Information

Намазова-Баранова Лейла Сеймуровна – д. м. н., профессор, академик Российской академии наук, президент Союза педиатров России; руководитель Научно-исследовательского института педиатрии и охраны здоровья детей Федерального государственного бюджетного учреждения «Центральная клиническая больница Российской академии наук» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации; заведующая кафедрой факультетской педиатрии педиатрического факультета Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; главный внештатный детский специалист по профилактической медицине Министерства здравоохранения Российской Федерации; вице-президент Глобального педиатрического пульмонологического альянса; тел.: (499) 400-47-33; e-mail: leyla.s.namazova@gmail.com

Leyla S. Namazova-Baranova – Doctor of Medicine, Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, President of the Union of Pediatricians of Russia; Head of Pediatrics and Child Health Research Institute of the “Central Clinical Hospital of the Russian Academy of Sciences”, Ministry of Education and Science of Russia; Head of Faculty Pediatrics Department, Pediatric Faculty, N.I.Pirogov Federal Russian

National Research Medical University, Healthcare Ministry of Russia; Chief Pediatric Specialist in Preventive Medicine, Healthcare Ministry of Russia; Vice-President of the Global Pediatric Pulmonological Alliance; tel.: (499) 400-47-33; e-mail: leyla.s.namazova@gmail.com

Баранов Александр Александрович – д. м. н., профессор, академик Российской академии наук, Почетный президент Союза педиатров России; главный внештатный специалист-педиатр Министерства здравоохранения Российской Федерации; советник руководителя Научно-исследовательского института педиатрии и охраны здоровья детей Федерального государственного бюджетного учреждения «Центральная клиническая больница Российской академии наук» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации; тел.: (499) 137-01-97; e-mail: baranov@pediatr-russia.ru

Aleksandr A. Baranov – Doctor of Medicine, Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Honorary President of the Union of Russian Pediatricians; Chief Pediatrician of Healthcare Ministry of Russia; Advisor to the Head, Pediatrics and Child Health Research Institute of the “Central Clinical Hospital of the Russian Academy of Sciences”, Ministry of Education and Science of Russia; tel.: (499) 137-01-97; e-mail: baranov@pediatr-russia.ru

Коронавирусная болезнь-2019 (COVID-19): значение ингибиторов IL-6

Е.Л.Насонов^{1,2}

¹ Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А.Насоновой»: 115522, Россия, Москва, Каширское шоссе, 34а

² Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет): 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

Резюме

Пандемия коронавирусной болезни-2019 (COVID-19) привлекла внимание к новым клиническим и фундаментальным проблемам иммунопатологии заболеваний человека. Поскольку при COVID-19 именно гипериммунный ответ, получивший наименование синдром «цитокинового шторма», составляет основу патогенеза острого респираторного дистресс-синдрома и мультиорганной дисфункции при COVID-19. При этом особенно привлекательной является возможность репозиционирования (drug repurposing) некоторых широкоприменяемых для лечения иммуновоспалительных ревматических заболеваний (ИВРЗ) противовоспалительных лекарственных препаратов, включая глюкокортикостероиды, базисные противовоспалительные препараты, генно-инженерные биологические препараты и таргетные базисные противовоспалительные препараты. В спектре цитокинов, принимающих участие в патогенезе синдрома «цитокинового шторма» при ИВРЗ и COVID-19, большое значение придается провоспалительному цитокину интерлейкину (IL)-6. Разработка и внедрение в клиническую практику моноклональных антител (мАТ), ингибирующих активность IL-6, относится к числу крупных достижений в лечении ИВРЗ, а в последние годы — критических состояний в рамках синдрома «цитокинового шторма», в т. ч. при COVID-19. В обзоре обсуждаются материалы многочисленных исследований, посвященных проблемам эффективности и безопасности мАТ к рецептору IL-6 (тоцилизумаб) и других мАТ, ингибирующих активность этого цитокина при COVID-19. Несмотря на эффективность ингибирования IL-6 у пациентов с тяжелым течением COVID-19, требуется дальнейшее изучение многих теоретических и клинических проблем иммунопатологии и фармакотерапии этого заболевания.

Ключевые слова: COVID-19, иммуновоспалительные ревматические заболевания, интерлейкин-6, тоцилизумаб.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Насонов Е.Л. Коронавирусная болезнь-2019 (COVID-19): значение ингибиторов IL-6. *Пульмонология*. 2020; 30 (5): 629–644. DOI: 10.18093/0869-0189-2020-30-5-629-644

Coronavirus disease-2019 (COVID-19): value of IL-6 inhibitors

Evgeny L. Nasonov^{1,2}

¹ V.A.Nasonova Federal Research Rheumatology Institute: Kashirskoe shosse 34A, Moscow, 115522, Russia

² I.M.Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Healthcare Ministry of Russia: ul. Trubetskaya 8, build. 2, Moscow, 119991, Russia

Abstract

The coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic has drawn attention to new clinical and fundamental issues in the immunopathology of human diseases. Since in COVID-19 it is the “hyperimmune” response, called cytokine storm syndrome, which forms the basis of the pathogenesis of acute respiratory distress syndrome (ARDS) and multiorgan dysfunction in COVID-19, special attention is drawn to the possibility of “repurposing” (drug repurposing) of some widely used for treatment immune-mediated inflammatory rheumatic diseases (IMIRDs) anti-inflammatory drugs, including glucocorticoids (GC), disease-modified anti-rheumatic drugs (DMARDs), biologic agents and “targeted” DMARDs. In the spectrum of cytokines involved in the pathogenesis of cytokine storm syndrome in IMIRDs and COVID-19, great importance is attached to the pro-inflammatory cytokine, interleukin IL-6. The development and introduction into clinical practice of monoclonal antibodies (mAbs) that inhibit the activity of IL-6 are among the major advances in the treatment of IMIRDs, and in recent years, critical conditions within the framework of the cytokine storm syndrome, including in COVID-19. The review discusses the materials of numerous studies devoted to the problems of the efficacy and safety of mAbs to the IL-6 receptor (tocilizumab) and other mAbs that inhibit the activity of this cytokine in COVID-19. Despite the effectiveness of inhibiting IL-6 in patients with severe COVID-19, many theoretical and clinical problems of immunopathology and pharmacotherapy of this disease require further study.

Key words: COVID-19, immune-mediated inflammatory rheumatic diseases, interleukin 6, tocilizumab.

Conflict of interests. The author declares the absence of conflict of interests.

For citation: Nasonov E.L. Coronavirus disease-2019 (COVID-19): value of IL-6 inhibitors. *Pul'monologiya*. 2020; 30 (5): 629–644 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2020-30-5-629-644

Пандемия коронавирусной болезни 2019 (COVID-19) [1, 2] привлекла внимание к новым клиническим и фундаментальным проблемам иммунопатологии заболеваний человека. Уникальный опыт, накопленный ревматологами в процессе изучения патогенети-

ческих механизмов и фармакотерапии иммуновоспалительных ревматических заболеваний (ИВРЗ), имеет большое значение для расшифровки природы патологических процессов, составляющих основу тяжелых, потенциально смертельных осложнений COVID-19,

и способствует совершенствованию их терапии [3, 4]. Поскольку у пациентов с COVID-19 именно «гипериммунный» ответ, а не только цитопатическое действие самого вируса, составляет основу патогенеза острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС) и мультиорганной дисфункции при COVID-19 [5], особое внимание привлекает возможность «репозиционирования» (*drug repurposing*) некоторых широкоприменяемых в ревматологии противовоспалительных лекарственных препаратов [6], включая глюкокортикостероиды (ГКС), базисные, таргетные базисные и генно-инженерные биологические противовоспалительные препараты [3, 4, 7].

Патогенетические механизмы COVID-19 обобщены в серии обзоров [8, 9]. Напомним, что этиологическим фактором COVID-19 является вирус SARS-CoV-2 (*Severe Acute Respiratory Syndrome CoronaVirus-2*), в первую очередь инфицирующий пневмоциты типа II и другие клетки, экспрессирующие ангиотензинпревращающий фермент-2 (АПФ II), выполняющий функцию вирусного рецептора. Репликация SARS-CoV-2 оказывает цитопатическое действие на клетки-мишени, вызывая их пироптоз (провоспалительная форма программируемой гибели клеток – апоптоза), индуцирующий синтез интерлейкина (IL)-1 и других провоспалительных цитокинов миелоидными клетками в рамках координированной активации врожденного и приобретенного иммунного ответа. При этом SARS-CoV-2 подавляет синтез интерферона (IFN) типа I (IFN- α и - β), ослабляя тем самым противовирусный иммунный ответ [10]. Это, в свою очередь, способствует неконтролируемой репликации вируса и, как следствие, прогрессированию иммуновоспалительного процесса, кульминацией которого является развитие синдрома «цитокинового шторма» [11–14]. К клинко-патогенетическим вариантам этого синдрома относят первичный и вторичный гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз [15], синдром активации макрофагов [16–18] и синдром высвобождения цитокинов как осложнение CAR-T-клеточной терапии (*Chimeric Antigen Receptor T-Cell*) онкологических заболеваний [19]. Этот синдром, с одной стороны, относится к числу наиболее тяжелых осложнений некоторых ИВРЗ, а с другой – может быть следствием (стадией прогрессирования) COVID-19, проявляясь развитием ОРДС, коагулопатии и мультиорганной дисфункции [20–22].

Патогенетическую основу синдрома «цитокинового шторма» составляет дерегуляция синтеза широкого спектра цитокинов (как провоспалительных и иммунорегуляторных, так и противовоспалительных) и хемокинов, отражающая патологическую активацию врожденного и приобретенного (Th1- и Th17-типы) иммунитета. К ним относятся IL-1, -2, -6–10, -12, -17, -18, гранулоцитарный колониестимулирующий фактор (КСФ), гранулоцитарно-макрофагальный (ГМ) КСФ, фактор некроза опухоли- α (TNF- α), IFN- γ -индуцируемый белок-10, моноцитарный хемотаксический белок-1, макрофагальный воспалительный белок-1 α , хемокины (CCL1, CCL3, CCL5, CXCL8, CXCL9, CXCL10

и др.). При COVID-19 выраженное увеличение концентрации этих цитокинов (в различной степени и в разных сочетаниях) особенно характерно для тяжелой и критической форм этой патологии [23–26]. К характерным иммунопатологическим нарушениям при тяжелом течении COVID-19 относятся выраженная лимфопения, снижение числа CD4⁺ Т-клеток, CD8⁺ Т-клеток, Т-регуляторных клеток, В-клеток, моноцитов, эозинофилов и базофилов в периферической крови, гиперэкспрессия маркеров «истощения» и др. на мембране естественных киллерных клеток и CD8⁺ Т-клеток. Выявляются биомаркеры, свидетельствующие об активации Th17-типа иммунного ответа, а именно – экспансия в периферической крови патогенных CCR4⁺CCR6⁺ Th17-клеток [27, 28], а также Т-клеток, синтезирующих ГМ КСФ, который, активируя CD14⁺CD16⁺-моноциты, индуцирует продукцию IL-6 и других провоспалительных медиаторов [29].

В спектре цитокинов, принимающих участие в патогенезе синдрома «цитокинового шторма» при ИВРЗ [30, 31] и COVID-19 [32, 33], большое значение придается IL-6. Биологические эффекты и молекулярные механизмы действия IL-6, который функционирует как аутокринный, паракринный и гормоноподобный регулятор разнообразных «нормальных» и патологических биологических процессов (воспаление, метаболизм, психосоматические реакции и др.) (см. рисунок), определяются его способностью активировать гены-мишени, регулирующие дифференцировку, выживаемость, апоптоз и пролиферацию различных иммунных и неиммунных клеток организма человека [34–36]. Его плеiotропные характеристики определяются уникальной сигнальной системой, включающей IL-6-рецепторы (IL-6R) и нисходящие (downstream) сигнальные молекулы. IL-6R состоит из двух цепей: IL-6-связывающей цепи (IL-6R α) и трансмембранного белка gp130 (130 kDa *glycoprotein*; IL-6R β), который является сигнальным рецептором. Мембранный IL-6R α (mIL-6R α) экспрессируется только на некоторых клетках (макрофаги, нейтрофилы, CD4 Т-клетки, гепатоциты, подоциты, мегакариоциты и специализированные клетки эпителия кишечника), в то время как gp130 (IL-6R β) присутствует практически на всех клетках организма человека. Инициация сигнального каскада, индуцированного IL-6, начинается после связывания комплекса IL-6–6R с gp130, который, подвергаясь димеризации, приводит к активации янус-киназ (*Janus kinases*, JAK) -1 и -2 за счет фосфорилирования тирозиновых остатков цитоплазматического участка gp130. Как уже отмечалось, большинство клеток организма человека не экспрессируют mIL-6R α , а следовательно, устойчивы к биологическим эффектам IL-6. Однако в кровяном русле и тканях присутствует растворимая (r) форма IL-6R α , которая образуется за счет протеолитического расщепления, опосредуемого Zn²⁺ металлопротеиназой ADAM (*A Disintegrin and Metalloproteinase domain*) -10 и -17, и, в меньшей степени, «альтернативного сплайсинга» информационной (и) РНК. pIL-6R α предохраняет IL-6 от фер-

ментного расщепления, увеличивает продолжительность его жизни в сыворотке и, что самое главное, в комплексе с IL-6 обладает способностью связываться с gp130 и вызывать активацию клеток, которые не экспрессируют mIL-6R α . Этот процесс получил название «транс-сигнализация», в то время как активация клеток, опосредованная взаимодействием IL-6 с mIL-6R, определяется как классическая (цис-) сигнализация. Полагают, что транс-сигнализация определяет патогенные эффекты IL-6 в большей степени, чем классическая сигнализация. В то же время классическая сигнализация также участвует в индукции острофазового ответа, образовании патогенных Th17- и Th22-клеток и подавлении Т-регуляторных клеток. Недавно охарактеризован новый механизм сигнализации IL-6 — транспрезентация (*trans-presentation*), суть которой заключается в том, что IL-6 связывается IL-6R α на мембране специализированных дендритных клеток и презентуется гомодимеру gp130, который экспрессируется на поверхности близко расположенных Т-клеток. Именно этот механизм, как полагают, играет основную роль в реализации потенциала IL-6 в отношении формирования патогенной субпопуляции Th17-клеток [37].

Предположение о важной роли IL-6 в иммунопатогенезе COVID-19 подкрепляется данными многочисленных исследований, свидетельствующими об увеличении концентрации этого цитокина в сыворотке крови [23, 38–40]. По данным метаанализа, у пациентов ($n = 1\,302$) при тяжелом течении COVID-19 уровень IL-6 был в 3 раза выше такового при легком / среднетяжелом течении заболевания ($p < 0,001$); его базальная концентрация коррелирует с развитием двустороннего поражения легких

($p = 0,001$) и выраженностью лихорадки ($p = 0,001$) [41]. По данным метаанализа [42] ($n = 1\,426$) средняя базальная концентрация IL-6 при тяжелом течении COVID-19 была достоверно выше, чем при легком / среднетяжелом ($p < 0,001$), что достоверно ассоциируется с увеличением летальности ($p = 0,03$). При тяжелой COVID-19-пневмонии в сыворотках пациентов выявляется РНК SARS-CoV-2 (РНКмия) в сочетании с выраженным увеличением концентрации IL-6 [43]. Это соответствует концепции о «вирусном сепсисе» как ведущей причине развития синдрома «цитокинового шторма» при COVID-19 [44].

Разработка и внедрение в клиническую практику МАТ, ингибирующих все пути сигнализации IL-6, относится к числу крупных достижений в лечении ИВРЗ [31, 35, 45–47], а в последние годы — и критических состояний в рамках синдрома «цитокинового шторма» [48], в т. ч. при COVID-19 [39, 49, 50]. К ним относятся (табл. 1) тоцилизумаб (ТЦЗ; *Tocilizumab*, Актемра, *Roche*, Швейцария), сарилумаб (САР; *Sarilumab*, Кефзара, «Санофи-Авентис» Франция) и в последние годы — силтуксимаб (СЛТ). Недавно для лечения ревматоидного артрита (РА) зарегистрирован российский препарат — олокизумаб (Артлегия, «Р-Фарм»), блокирующий не IL-6R, а IL-6. Завершается фаза II рандомизированного контролируемого исследования российского препарата (Левилимаб, BCD-089, БИОКАД), представляющего собой человеческие МАТ к IL-6R при РА. Хотя в настоящее время ингибиторы IL-6 не получили официальной регистрации для использования при COVID-19, эти препараты (в первую очередь ТЦЗ) начали применять по незарегистрированным показаниям (off-label) для лечения пациентов с наи-

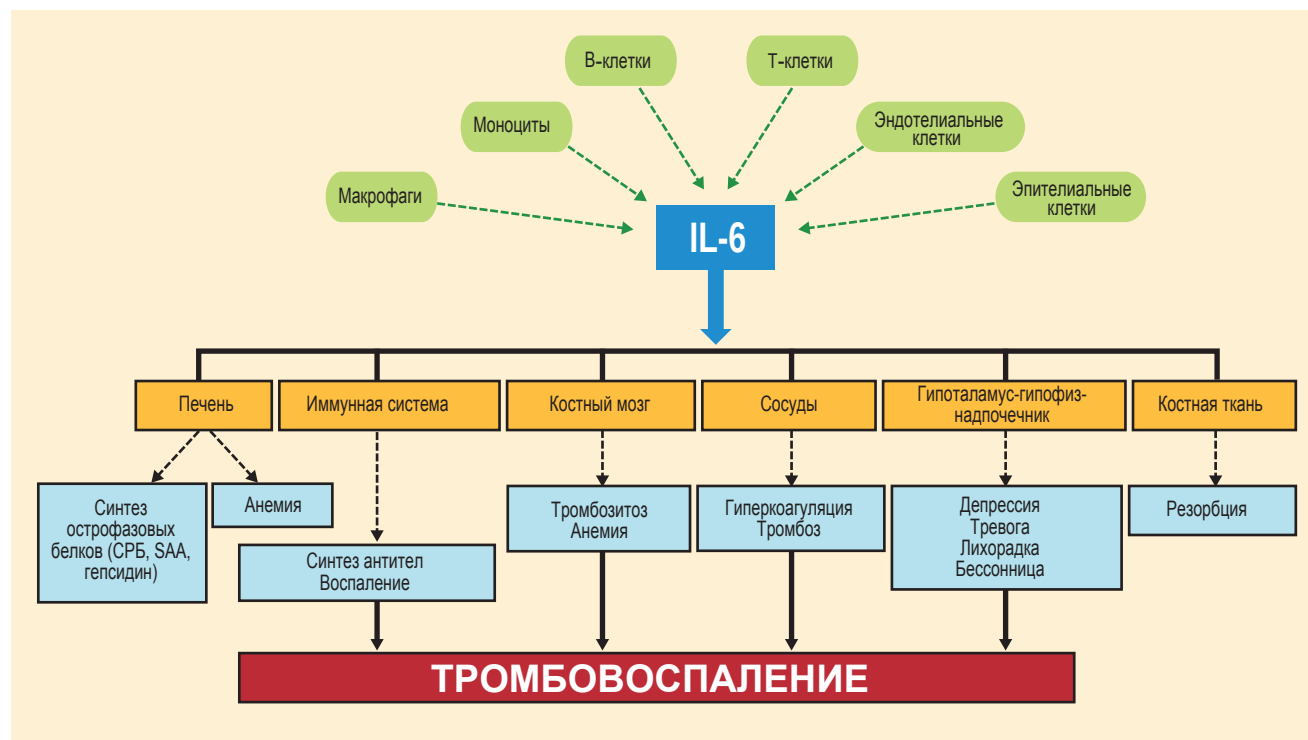


Рисунок. Основные эффекты интерлейкина-6
Figure. Main effects of interleukin-6

Таблица 1
Сравнительная характеристика ингибиторов IL-6
Table 1
Comparative characteristics of IL-6 inhibitors

Характеристики	Тоцилизумаб	Сарилумаб	Силтуксимаб
Тип антител	Гуманизированные, IgG1	Человеческие, IgG1	Гуманизированные, IgG1κ
Терапевтическая мишень	pIL-6P, mIL-6P	pIL-6P, mIL-6P	Циркулирующий IL-6
Блокирование сигнализации	Цис-, транс-сигнализация	Цис-, транс-сигнализация	Цис-сигнализация
Путь введения	Внутривенно и подкожно	Подкожно	Внутривенно
Стандартная доза	8 мг / кг / мес. внутривенно; 162 мг подкожно 1 раз в неделю	150 или 200 мг подкожно 1 раз в 2 нед.	11 мг / кг 1 раз в 3 нед.
Время достижения C_{max}	2,8 суток подкожно	2–4 суток подкожно	Нет данных
Объем распределения, л	6,4 подкожно	8,3 подкожно	4,5
Период полувыведения, дней	≤ 12	≤ 10	20,6
Официальные показания	Ревматоидный артрит, системный и полиартрикулярный ювенильный идиопатический артрит, гигантоклеточный артериит, синдром «высвобождения цитокинов» на фоне CAR-T-клеточной терапии	Ревматоидный артрит	Мультицентрическая болезнь Кастлемана (HIV-негативная и HHV-8-негативная)

более тяжелым течением этой патологии, нередко по жизненным показаниям.

Материалы, касающиеся оценки эффективности и безопасности ТЦЗ [51–89], САР [90–93] и СЛТ [94] при COVID-19, представлены в многочисленных проспективных и ретроспективных исследованиях.

Тоцилизумаб

Несравнительные (single arm) исследования тоцилизумаба

В исследование *P.Luo et al.* [51] были включены 15 пациентов. Дозы ТЦЗ варьировались от 80 до 600 мг (внутривенно однократно). Трое пациентов с критической формой COVID-19 умерли на 6-й ($n = 2$) и 7-й день ($n = 1$), у 1 отмечено нарастание тяжести заболевания. У остальных пациентов, в т. ч. у 3 из 7 в критическом и у всех — в тяжелом / умеренно тяжелом состоянии, отмечены стабилизация или клиническое улучшение. Интересно, что летальность ассоциировалась с отсутствием положительной динамики концентрации С-реактивного белка (СРБ) и IL-6. *X.Xu et al.* [52] представили материалы ретроспективного анализа результатов лечения ТЦЗ пациентов с COVID-19 ($n = 21$) — путем однократной ($n = 18$) и 2-кратной ($n = 3$) инфузии в пределах 12 ч. Уже в первый день после инфузии ТЦЗ у всех пациентов наблюдались нормализация температуры тела, снижение выраженности общих симптомов, уменьшение потребности в инвазивной вентиляции легких (ИВЛ) (в течение 5 дней — у 75 % пациентов), исчезновение признаков «матового стекла» по данным компьютерной томографии (КТ) ($n = 19$), а также нормализация уровня лимфоцитов и концентрации СРБ (84,2 %). В среднем через 15,1 дня пациенты были выписаны из стационара. По мнению авторов, лечение ТЦЗ следует начинать как можно раньше при наличии признаков трансформации среднетяжелой степени заболевания в тяжелую, обнаружении диффузных очагов «матового стекла» в легких

и повышении концентрации IL-6. *S.Scarscia et al.* [53] провели проспективное многоцентровое исследование ТЦЗ, в которое были включены 63 пациента с тяжелым течением COVID-19. Введение ТЦЗ привело к положительной динамике PaO_2 / FiO_2 (индекс оксигенации) со 152 ± 52 до $283,73 \pm 115,8$ через 7 дней и до $302,2 \pm 126$ через 14 дней ($p < 0,05$) соответственно. Общая летальность составила 11 % и ассоциировалась с высоким базальным уровнем D-димера, но не IL-6. Инициация терапии ТЦЗ в первые 6 дней от момента госпитализации увеличивала вероятность выживаемости (относительный риск (ОР) — 2,2; 95%-ный доверительный интервал (ДИ) — 1,3–6,7; $p < 0,05$). По данным ретроспективного исследования *R.Alattar et al.* [54], наблюдавших 25 пациентов с COVID-19, в целом по группе лечение ТЦЗ ассоциировалось с нормализацией температуры тела, снижением концентрации СРБ со 193 до < 6 мг / л ($p = 0,0001$), положительной динамикой патологии легких у 44 % через 7 дней и у 68 % пациентов — через 14 дней. Число пациентов, находившихся на ИВЛ, снизилось с 84 до 60 % через 7 дней и до 28 % через 16 дней ($p = 0,001$). За время наблюдения 9 (36 %) больных были выписаны из стационара, летальный исход зафиксирован в 3 случаях. *B.B.Uysal et al.* [55] отметили выраженную положительную динамику у 10 из 12 пациентов с COVID-19-пневмонией после инфузии ТЦЗ, проявляющуюся в нормализации показателя сатурации кислородом (с $87,58 \pm 3,12$ до $94,42 \pm 1,00$ %), нормализации температуры тела, концентрации СРБ. Эти больные были выписаны из стационара в течение 18 дней.

Интересные данные получены *R.Marfella et al.* [56], которые обнаружили достоверное ухудшение исходов на фоне лечения ТЦЗ у пациентов с COVID-19 с гипергликемией по сравнению с нормогликемией ($p < 0,009$). Эффективность ТЦЗ при тяжелой COVID-19-пневмонии (потребность в высокоскоростном назальном потоке или ИВЛ, СРБ > 40 мг / л; сатурация кислородом < 93 %) оценена *V.Morena et al.* [57], наблюдавшими 51 пациента. В течение 7 дней

после внутривенной инфузии ТЦЗ отмечено достоверное снижение выраженности лихорадки, концентрации СРБ и увеличение уровня лимфоцитов ($p < 0,001$). Через 3–4 дня у 67 % наблюдаемых отмечено снижение тяжести пневмонии, 31 – выписан из стационара, у 17 (33 %) имело место ухудшение, а у 14 (27 %) – летальный исход. Риск летальности был достоверно выше у пациентов, исходно нуждающихся в ИВЛ (83,3 %), по сравнению с больными, которым было достаточно неинвазивной кислородной поддержки (20 %) ($p = 0,0001$). Наиболее частыми нежелательными лекарственными реакциями (НЛР) были увеличение концентрации печеночных ферментов (29 %), тромбоцитопения (14 %) и грибковая инфекция (27 %). Эти данные привлекают внимание к ограниченной эффективности ТЦЗ у пациентов с критическим течением COVID-19-пневмонии, нуждающихся в ИВЛ и высоком риске инфекционных осложнений.

P.Toniati et al. [58] представили материалы проспективного наблюдения 100 человек с COVID-19 и тяжелым ОРДС, нуждающихся в ИВЛ: 43 пациента получили инфузии ТЦЗ в условиях отделения интенсивной терапии (ОИТ), а остальные 57 – в терапевтическом отделении. Из 57 больных у 37 (65 %) отмечено улучшение, позволившее перейти на неинвазивную вентиляцию легких, 7 оставались в стабильном состоянии, а у 13 (23 %) отмечено ухудшение (10 скончались, 3 переведены в ОИТ). В группе пациентов ($n = 43$), находившихся в ОИТ, у 32 (74 %) отмечено улучшение (у 17 была прекращена ИВЛ), 2 оставались в стабильном состоянии, а у 10 отмечен летальный исход. В целом по группе в течение 10 дней улучшение или стабилизация достигнуты у 77 (77 %) человек, у 66 из которых была явная положительная КТ-динамика, проявляющаяся в исчезновении признаков «матового стекла» в легких; 15 выздоровели и выписались из клиники. Ухудшение состояния отмечено у 33 (33 %) пациентов, из которых 20 скончались. По данным *C.C.Price et al.* [59], назначение ТЦЗ ($n = 153$) у пациентов с тяжелым COVID-19 ассоциировалось с улучшением выживаемости (83 %), которая не отличалась от таковой у больных (91 %) с нетяжелой формой заболевания ($p = 0,11$). У пациентов, получавших ТЦЗ и которым потребовалось проведение ИВЛ, выживаемость составила 75 %. Лечение ТЦЗ не сопровождалось развитием тяжелых НЛР.

Сравнительные (стандартная терапия) исследования тоцилизумаба

M.Roumier et al. [64] применили ТЦЗ у 30 пациентов с COVID-19-пневмонией, у которых имело место быстрое нарастание легочной недостаточности. Группу сравнения составили 29 больных, соответствующих основной группе по основным демографическим показателям и тяжести заболевания. Через 8 (6,0–9,75) дней в основной группе по сравнению с контролем отмечено снижение потребности в ИВЛ (отношение шансов (ОШ) – 0,42; 95%-ный ДИ – 0,20–0,89;

$p = 0,025$), а также летальности (ОШ – 0,25; 95%-ный ДИ – 0,05–0,95; $p = 0,04$). Среди пациентов, которым не требовалось пребывание в ОИТ (23 человека основной группы и 16 – группы сравнения), отмечено снижение риска последующего перевода в ОИТ (ОШ – 0,17; 95%-ный ДИ – 0,06–0,48; $p = 0,0001$). Переносимость ТЦЗ была хорошей. Только у 1 пациента отмечено увеличение концентрации печеночных ферментов, а еще у 1 развилась умеренная пневмония.

Представляют интерес материалы ретроспективного анализа 111 больных, из которых 42 получали лечение ТЦЗ, а 69 – стандартную терапию [65]. В группе, которой назначали ТЦЗ ($n = 42$), все получали противовирусную терапию и 40 % – ГКС. В группе ТЦЗ 62 % пациентов находились на ИВЛ, у 3 наступил летальный исход (в среднем в течение 17,8 дня наблюдения), 7 из 26 оставались на ИВЛ, а у 17 из 26 развилась бактериальная суперинфекция. В группе стандартной терапии летальных исходов и бактериальной инфекции не отмечено. В то же время у больных в группе ТЦЗ базальная концентрация СРБ, IL-6 ($p < 0,001$) и нейтрофилов ($p = 0,04$) была достоверно выше, а лимфоцитов ($p < 0,0001$) – достоверно ниже у тех, кто находился на ИВЛ, чем у не нуждающихся в ИВЛ.

В открытое исследование случай-контроль были включены 86 пациентов, среди которых 21 получал ТЦЗ. Установлено, что его применение ассоциировалось с 75%-ным снижением риска летальности (ОР – 0,25; 95%-ный ДИ – 0,07–0,90) [66]. *E.C.Somers et al.* [67] провели исследование эффективности ТЦЗ у пациентов с COVID-19, которые нуждались в ИВЛ ($n = 78$). В группу сравнения вошли 76 человек, не получавших лечение этим препаратом. Средняя длительность динамического наблюдения составила 47 (28–67) дней. У пациентов, пролеченных ТЦЗ, имело место достоверное снижение риска летальности (ОР – 0,54; 95%-ный ДИ – 0,029–1,00). Частота летальных исходов составила в сравниваемых группах 18 vs 36 % соответственно ($p = 0,01$). Важным свидетельством эффективности терапии ТЦЗ было увеличение числа выписанных из стационара (56 vs 40 %; $p = 0,04$), а также меньшее число больных, нуждающихся в ИВЛ в течение периода наблюдения (18 vs 47 %). В то же время у тех, кто получал ТЦЗ, отмечено 2-кратное нарастание риска суперинфекции (54 vs 26 %; $p < 0,001$), в первую очередь вентилятор-ассоциированной пневмонии (45 vs 20 %; $p < 0,001$), в обеих группах в большинстве случаев связанной с золотистым стафилококком. Примечательно, что в группе получавших ТЦЗ развитие суперинфекции не влияло на летальные исходы (22 vs 15 %; $p = 0,42$).

R.Carpa et al. [68] оценили исходы COVID-19-пневмонии у 85 пациентов, среди которых 62 получали лечение ТЦЗ в комбинации со стандартной терапией (ГКС, лопинавир и ритонавир), а 23 – только стандартную терапию. Лечение ТЦЗ (в среднем через 4 дня после поступления в стационар) приводило к существенному улучшению выживаемости по сравнению с контролем (ОР – 0,035; 95%-ный ДИ – 0,004–0,347; $p = 0,004$) с поправкой на ис-

ходную тяжесть состояния больных. Летальный исход наступил у 2 из 62 пациентов в группе ТЦЗ и 11 из 23 – в контроле, с выздоровлением выписаны из стационара 92 и 42 % пациентов соответственно. Положительная динамика функции легких отмечена у 64,8 % больных в группе ТЦЗ из продолжавших лечение в стационаре, в то время как в группе контроля у всех пациентов отмечено ухудшение функции легких, потребовавшее проведения ИВЛ. Развития инфекционных осложнений в сравниваемых группах не отмечено.

Важные данные получены *T.Klopfenstein et al.* [69], которые отметили снижение летальности и необходимости перевода в ОИТ у пациентов, получавших лечение ТЦЗ ($n = 20$), по сравнению с контролем ($n = 25$) (25 % vs 75 %; $p = 0,002$), несмотря на более тяжелое течение COVID-19 в группе ТЦЗ, – индекс коморбидности *Charlson* (5,3 vs 3,4; $p = 0,014$), интенсивность кислородной терапии (13 л / мин vs 6 л / мин; $p < 0,001$), лимфопения (676 на 1 мм³ vs 914 на 1 мм³; $p = 0,037$) и концентрация СРБ (158 мг / л vs 105 мг / л; $p = 0,017$).

Недавно были представлены результаты крупного наблюдательного исследования, включавшего 1 229 пациентов (10 673 пациенто-лет), наблюдавшихся в клиниках Испании, 260 (21 %) из которых получали лечение ТЦЗ в сравнении с 969 больными, не получавшими лечение ТЦЗ [70]. В группе с исходным увеличением концентрации СРБ > 150 мг / л применение ТЦЗ ассоциировалось со снижением летальности (ОР – 0,38, 95%-ный ДИ – 0,16–0,72; $p = 0,005$) и комбинированного показателя (потребность в переводе в ОИТ и летальность) (ОР – 0,38, 95%-ный ДИ – 0,19–0,81; $p = 0,011$), в то время как у пациентов с исходной концентрацией СРБ < 150 мг / л этой закономерности не отмечено. Однако по данным предварительного анализа исследования SMACORE (*SMAtteo COvid19 Registry*) [71], в котором были сопоставлены исходы (*propensity score matching*) у 21 человека с COVID-19, получавшего лечение ТЦЗ, и 21 находившегося на стандартной терапии, оказалось, что применение ТЦЗ не приводит к снижению необходимости в переводе в ОИТ (ОШ – 0,11; 95%-ный ДИ – 0,00–3,38; $p = 0,22$) и летальности в течение 7 дней после инфузии препарата (ОШ – 0,78, 95%-ный ДИ – 0,06–9,34; $p = 0,84$).

T.Kewan et al. [72] провели ретроспективный анализ исходов у 51 пациента с COVID-19, среди которых 28 (55 %) получили лечение ТЦЗ, а остальные – стандартную терапию. Следует отметить, что находившиеся на ИВЛ (независимо от лечения ТЦЗ) получали терапию системными ГКС (81 и 82 % соответственно) и ГКС в комбинации с азитромицином (93 и 96 % соответственно). Исходно в группу ТЦЗ вошли более тяжелые пациенты, чем в группу стандартной терапии, что проявлялось более высокой потребностью в проведении ИВЛ как исходно (68 % vs 22 % соответственно), так и в процессе госпитализации (75 % vs 48 % соответственно). Тем не менее у пациентов, находившихся на ИВЛ, лечение ТЦЗ быстрее приводило к улучшению клинического состояния (ОР – 1,83,

95%-ный ДИ – 0,57–5,84), чем в контроле, а также в целом по группе независимо от потребности в ИВЛ (ОР – 1,14, 95%-ный ДИ – 0,55–2,38) соответственно. Средняя длительность применения вазопрессорной терапии (2 дня) и ИВЛ (7 дней) составила в группе ТЦЗ 5 и 10 дней в контроле ($p = 0,039$ и $p = 0,11$ соответственно). Частота инфекционных осложнений (18 и 22 %) была сходной.

R.M.Petrac et al. [73] представили результаты ретроспективного анализа многоцентрового исследования, в которое вошли 145 пациентов, среди которых 123 (84,8 %) получили 1 инфузию ТЦЗ, а 22 (15,2 %) – 2 инфузии препарата. Общая частота летальных исходов составила 28,3 %. При этом каждый дополнительный день задержки в назначении ТЦЗ увеличивал риск необходимости в проведении ИВЛ на 21 % ($p = 0,002$) и не зависел от применения ГКС ($p = 0,965$). Раннее назначение ТЦЗ ассоциировалось со снижением летальности (13,5 %) по сравнению с проведением терапии в более поздние сроки (68,2 %) ($p < 0,001$), а также более высокой частотой выписки из стационара (59,5 % vs 18,2 %; $p < 0,001$). При позднем назначении ТЦЗ отмечена более высокая (в 17,8 раза) летальность, чем при раннем назначении препарата ($p < 0,001$). Таким образом, раннее назначение ТЦЗ приводило к снижению потребности в ИВЛ и увеличивало шансы выздоровления.

Предварительные результаты свидетельствуют о положительной динамике поражения легких на фоне лечения подкожной формой ТЦЗ у пациентов с тяжелой COVID-19-пневмонией ($n = 12$) и отсутствии развития тяжелых проявлений синдрома «цитокинового шторма» [74].

Большой интерес представляют материалы ретроспективного анализа исследования TESERO (*The Tocilizumab in Patients with Severe COVID-19 Pneumonia*) [75] с участием пациентов с COVID-19 ($n = 1\,351$), в т. ч. 544 (40 %) – с тяжелой COVID-19-пневмонией. Все получали стандартную терапию (кислородная поддержка, ГКС, азитромицин, противовирусная терапия, низкомолекулярный гепарин). Среди 544 больных с COVID-19-пневмонией 179 получали лечение ТЦЗ (91 подкожно, 88 внутривенно) в комбинации со стандартной терапией, а 365 – только стандартную терапию. Перевод на ИВЛ потребовался у 57 (16 %) из 365 пациентов на стандартной терапии и у 33 (18 %) из 179, получавших ТЦЗ ($p = 0,41$), независимо от формы препарата (18 % на внутривенной терапии и 19 % на подкожной). Летальные исходы отмечены у 20 % из находившихся на стандартной терапии и у 7 % из получавших ТЦЗ ($p < 0,0001$). В группе ТЦЗ летальность не зависела от лекарственной формы ТЦЗ и составила 7 % при применении препарата внутривенно и 8 % – подкожно. Лечение ТЦЗ ассоциировалось с достоверным снижением риска летальности (ОР – 0,61, 95%-ный ДИ – 0,40–0,92; $p = 0,02$) с поправкой на пол, возраст, длительность симптомов и значение индекса SOFA (*Subsequent Organ Failure Assessment Score*). Однако частота инфекционных осложнений у пациентов, получавших ТЦЗ (13 %), была выше таковой у получающих стандартную терапию (4 %) ($p < 0,0001$).

F. Perrone et al. [76]. представили предварительные результаты проспективного многоцентрового исследования TOCIVID-19 (фаза IIa), в которое был включен 301 пациент, в т. ч. 180 (59,8 %) получавших ТЦЗ (8 мг / кг, максимальная доза 800 мг). При сопоставлении с предполагаемой летальностью (нулевая гипотеза) – 20 % (через 14 дней) и 35 % (через 30 дней) лечение ТЦЗ приводило к снижению частоты этого исхода через 30 дней (22,4 %; $p < 0,001$), но не через 14 дней (18,4 %; $p = 0,52$), и его эффективность была выше у пациентов, исходно не нуждавшихся в ИВЛ.

R. Rossotti et al. [77] суммировали результаты ретроспективного сравнительного анализа эффективности ТЦЗ у 84 пациентов с COVID-19 (у 69,8 % отмечена критическая стадия заболевания) в сравнении с контрольной группой ($n = 184$) не получавших лечение этим препаратом, сопоставимой по полу, возрасту, тяжести, коморбидности (значение индекса *Charlson*). Лечение ТЦЗ ассоциировалось с улучшением выживаемости (ОР – 0,499, 95%-ный ДИ – 0,262–0,952, $p = 0,035$), но более длительным пребыванием пациентов в стационаре (ОР – 1,658, 95%-ный ДИ – 1,088–2,524, $p = 0,019$), что в первую очередь было связано с нарастанием частоты НЛР.

L. M. Canziani et al. [78] провели исследование, в которое были включены 64 пациента с COVID-19, получавших ТЦЗ, еще 64 человека составили группу контроля. Частота (27 и 38 % соответственно) и риск (ОР – 0,61, 95%-ный ДИ – 0,33–1,15) летальных исходов (в течение 30 дней) в сравниваемых группах не различались. Применение ТЦЗ ассоциировалось со снижением потребности в ИВЛ (ОР – 0,36, 95%-ный ДИ – 0,16–0,83, $p = 0,017$) и не влияло на риск тромбозов, кровотечений и инфекций.

N. De Rossi et al. [79] представили анализ когортного исследования, в которое были включены 158 пациентов с COVID-19-пневмонией на ранней стадии легочной недостаточности, 90 из которых наряду со стандартной терапией получали ТЦЗ (400 мг внутривенно или 324 мг подкожно). Летальность в группе ТЦЗ составила 7 (7,7 %) из 90, а в группе сравнения – 34 (50 %) из 68 больных. Лечение ТЦЗ ассоциировалось с достоверным снижением риска летальных исходов (ОР – 0,057, 95%-ный ДИ – 0,0170–0,0187), не зависело от лекарственной формы препарата и не сопровождалось развитием инфекционных осложнений и других НЛР.

C. Campochiaro et al. [80] оценили исходы у 65 пациентов с COVID-19-пневмонией, среди которых 32 получали терапию ТЦЗ. Через 28 дней клиническое улучшение отмечено у 69 % больных, получавших ТЦЗ, и 61 % получавших стандартную терапию ($p = 0,61$), а летальность составила 15 и 33 % соответственно ($p = 0,15$). В группе ТЦЗ предикторами летальности были пожилой возраст, а клинического улучшения – высокое базальное соотношение $\text{PaO}_2 / \text{FiO}_2$. Частота инфекционных осложнений в сравниваемых группах (13 и 12 % соответственно) не различалась.

V. Carvalho et al. [81] сравнили эффективность ТЦЗ у 28 пациентов с тяжелым COVID-19, находивших-

ся в ОИТ, 24 составили группу контроля. Несмотря на исходно более тяжелое состояние (потребность в назначении ГКС, ИВЛ, выраженное снижение газообмена), в группе ТЦЗ не было нарастания летальности ($p = 0,3$) и частоты инфекционных осложнений. Напротив, отмечалась более быстрая нормализация концентрации СРБ ($p = 0,009$), уровня лимфоцитов ($p = 0,02$) и функции легких.

M. Mikulska et al. [82] провели наблюдательное одноцентровое исследование, в которое были включены 196 пациентов с тяжелой COVID-19-пневмонией. 130 получали противовоспалительную терапию, в т. ч. 29 (22,3 %) – ТЦЗ (8 мг / кг внутривенно или 162 мг подкожно), 45 (34,6 %) – метилпреднизолон (1 мг / кг в течение 5 дней внутривенно) и 56 (43,1 %) – ТЦЗ и метилпреднизолон в сочетании со стандартной терапией, остальные – стандартную терапию. Установлено, что раннее (в течение 3 дней после госпитализации) назначение ТЦЗ и / или метилпреднизолона и ассоциировалось с 86,5- и 80,8%-ной (через 14 и 30 дней) выживаемостью пациентов по сравнению со стандартной терапией (64,1 %), что соответствовало достоверному снижению риска неэффективности терапии (ОР – 0,48, 95%-ный ДИ – 0,23–0,99, $p = 0,049$).

Представляют интерес материалы крупного наблюдательного исследования, результаты которого свидетельствуют о неэффективности ГКС (в виде монотерапии или в комбинации с азитромицином) в отношении летальности у пациентов с COVID-19 ($n = 2512$) [83]. Напротив, в группе больных, получавших ТЦЗ ($n = 134$), отмечена тенденция к улучшению выживаемости (ОР – 0,76, 95%-ный ДИ – 0,57–1,00) в течение 30 дней (46 %) в сравнении с 56 % в группе не получавших ТЦЗ.

По данным *N. Wadud et al.* [84], выживаемость пациентов с COVID-19, получивших лечение ТЦЗ ($n = 44$), была достоверно выше, чем в группе контроля ($n = 50$) (61,36 % vs 48,0 %; $p < 0,00001$).

G. Rojas-Marín et al. [85] сравнили частоту летальных исходов у 193 пациентов с COVID-19, среди которых 96 получали ТЦЗ, а 97 – стандартную терапию. В целом различий в частоте летальности в сравниваемых группах не выявлено (52 % vs 62 %; $p = 0,09$), однако при сопоставлении пациентов, не нуждающихся в ИВЛ, лечение ТЦЗ ассоциировалось с достоверным снижением летальности по сравнению с группой контроля (6 % vs 27 %; $p = 0,024$).

В проспективное исследование *S. Ramino et al.* [86] были включены 86 пациентов с COVID-19, получавших ТЦЗ, еще 86 составили группу контроля. Все больные получали высокие дозы метилпреднизолона (250 мг в первый день и по 80 мг на 2–5-й дни) и имели клинические и лабораторные проявления, указывающие на развитие синдрома «цитокинового шторма»: быстрое развитие дыхательной недостаточности и нарушение ≥ 2 из 3 лабораторных показателей (увеличение концентрации СРБ > 100 мг / л, ферритина > 900 мкг / л, D-димера > 150 мкг / л). Показанием для назначения ТЦЗ (8 мг / кг внутривенно) было прогрессирование нарушения функции легких в течение 2 дней, несмотря на применение ме-

тилпреднизолона. По сравнению с контролем лечение ТЦЗ ассоциировалось с улучшением показателя функции легких и выписки пациентов из стационара (ОР — 1,8, 95%-ный ДИ — 1,2–2,7) (на 7-й день), снижением летальности на 65 % (ОР — 0,35, 95%-ный ДИ — 0,19–0,65), потребности в ИВЛ (ОР — 0,29, 95%-ный ДИ — 0,14–0,65). Частота НЛР была сходной, за исключением тенденции к нарастанию частоты легочной эмболии в группе ТЦЗ ($p = 0,0590$).

E. Moreno-Garcia et al. [87] сопоставили результаты применения ТЦЗ у 77 пациентов с COVID-19 с ОРДС в сравнении с группой контроля ($n = 94$). Лечение ТЦЗ ассоциировалось со снижением потребности в переводе в ОИТ (10,3 % vs 27,6 %, $p = 0,005$), потребности в ИВЛ (0 % vs 13,8 %, $p = 0,001$), а также суммарного показателя (перевод в ОИТ и летальный исход) (ОШ — 0,03, 95%-ный ДИ — 0,007–0,100, $p = 0,0001$).

Данные метаанализов применения толицизумаба

Представляют интерес материалы двух метаанализов, в которых обобщены материалы большинства представленных выше исследований, касающихся эффективности ТЦЗ у пациентов с COVID-19 [88, 89]. *A. Kaye et al.* проведен метаанализ [88] результатов 9 исследований [64, 68, 69, 71, 75, 80, 83–85], включавших группы сравнения; показано, что частота летальных исходов в группе получавших ТЦЗ ($n = 618$) составила 26,1 %, а в группе контроля ($n = 1\,057$) — 41,5 % (ОШ — 0,492; 95%-ный ДИ — 0,326–0,713; $p < 0,001$). По данным 12 исследований [51, 53–55, 57–61] ($n = 803$) при отсутствии групп контроля, летальность среди пациентов, получавших ТЦЗ, составила 13,5 %. По данным метаанализа [89], полученным на основании результатов 13 ретроспективных [64–66, 68–70, 72, 75, 80, 83–85, 87] и 3 проспективных [67, 71, 82] исследований с участием пациентов, получавших стандартную терапию ($n = 2\,488$) и ТЦЗ ($n = 1\,153$), установлено, что летальность в группе ТЦЗ (22,4 %) была достоверно ниже, чем в группе контроля (26,21 %) (ОШ — 0,57; 95%-ный ДИ — 0,36–0,92; $p = 0,02$).

Сарилумаб и силтуксимаб

E. Gremese et al. [90] представлены данные о применении САР у 53 пациентов с тяжелой COVID-19-пневмонией; 39 (66,7 %) из них 1 инфузия САР выполнялась в условиях терапевтического отделения, 14 (26,4 %) — в ОИТ (92,6 % получили 2 инфузии). У 89,7 % пациентов терапевтического отделения отмечена существенная положительная динамика клинических показателей (у 46,7 % — через 24 ч, у 61,5 % — через 3 дня), 85,7 % больных не нуждались в респираторной поддержке, 70,6 % были выписаны из стационара. В терапевтическое отделение из ОИТ были переведены 62,4 % больных, 35,8 % продолжали лечение в ОИТ. Общая летальность составила 5,7 %, в т. ч. 1 (2,5 %) пациент скончался в терапевтическом отделении, 2 (14,4 %) — в ОИТ.

В исследование *E. Della-Torre et al.* [91] вошли 28 пациентов с COVID-19-пневмонией, получавших САР (400 мг внутривенно), еще 28 составили группу сравнения. Через 28 дней в группе САР клиническое улучшение имело место у 61 %, летальность составила 7 %, и существенно не отличалась от исходов в контрольной группе (64 и 18 % соответственно) ($p > 0,05$). Предикторами клинического улучшения у пациентов, получавших САР, были базальное соотношение $\text{PaO}_2 / \text{FiO}_2 > 100$ мм рт. ст. и площадь поражения легких < 17 % по данным компьютерной томографии. Примечательно, что у больных с поражением легких < 17 % на фоне лечения САР клиническое улучшение развивалось быстрее (в среднем через 10 дней), чем у получавших стандартную терапию (в среднем через 24 дня) ($p = 0,01$).

M. Benucci et al. [92] отметили положительную динамику функции легких (соотношение $\text{SpO}_2 / \text{FiO}_2$) у 7 из 8 пациентов с COVID-19-пневмонией, получавших лечение ТЦЗ, что ассоциировалось с увеличением уровня лимфоцитов и снижением концентрации IL-6 и СРБ.

В то же время разочаровывают предварительные результаты многоцентрового рандомизированного контролируемого исследования (РКИ) (II / III фазы) САР, в которое включены 400 пациентов COVID-19, находившихся в тяжелом или критическом состоянии (потребность в ИВЛ, высокоскоростной назальный поток и / или госпитализация в ОИТ) [93]. Промежуточный анализ (в рамках фазы II) не выявил достоверных различий в эффективности терапии САР в дозе 400 мг внутривенно ($n = 145$) по сравнению с контролем ($n = 77$) в отношении всех анализируемых «конечных точек»: летальности (23 % vs 27 %), потребности в продолжении вентиляции легких (23 % vs 27 %), клинического улучшения (59 % vs 41 %), прекращения процедур высокоскоростного назального потока (58 % vs 41 %), выписки из стационара (53 % vs 41 %). Исключением было более выраженное снижение концентрации СРБ в группе САР, чем в контроле (–79 % vs –21 %).

Получены предварительные результаты, касающиеся эффективности и безопасности применения СЛТ у 21 пациента с COVID-19, осложненным ОРДС [94]. В целом эффективность терапии можно оценить как удовлетворительную. У всех больных наблюдалась нормализация (в пределах 5–7 дней) уровня СРБ, у 67 % — улучшение или стабилизация функции легких. Тем не менее у 5 пациентов отмечена отрицательная динамика (1 больной скончался), потребовавшая проведения ИВЛ.

Несмотря на многочисленные материалы неконтролируемых исследований, свидетельствующие об определенной эффективности ингибиторов IL-6 у пациентов с тяжелой COVID-19-пневмонией (с наличием «цитокинового шторма» и без такового), фундаментальные теоретические и клинические проблемы иммунопатологии, в первую очередь касающиеся истинного места IL-6 в сложной системе механизмов патогенеза, неоднородных на разных стадиях этого заболевания, требуют дальнейшего изучения

[95–97]. Вот некоторые из них. При тяжелом течении COVID-19, осложненном синдромом «цитокинового шторма», концентрация IL-6 в сыворотке крови существенно ниже (7–627 пг / мл) [98–102], чем при ОРДС, развивающемся при других вирусных инфекциях (578–1 618 пг / мл) [103–105], а у пациентов с синдромом высвобождения цитокинов как осложнения CAR-T-клеточной терапии (*Chimeric Antigen Receptor T-Cell*) достигает 10 000 пг / мл [106]. Увеличение концентрации IL-6 > 50 пг / мл часто наблюдается при активном воспалении у пациентов с ИВРЗ в отсутствие ОРДС и других проявлений «цитокинового шторма» [107–110]. Более того, введение рекомбинантного человеческого IL-6 пациентам с онкологической патологией в дозе 10–20 мкг / мл приводит к выраженному увеличению концентрации IL-6 в сыворотке (> 4 000 пг / мл), но не сопровождается развитием тяжелого поражения легких или мультиорганной недостаточности [111]. Это дает основание предположить, что развитие COVID-19-пневмонии в большей степени связано с тяжелым локальным воспалением (IL-6-зависимым?), чем с системным гипериммунным ответом, характерным для ОРДС на фоне других вирусных инфекций. С другой стороны, имеются данные о защитных антивирусном и антимикробном эффектах IL-6 в раннюю фазу инфекций [112], что соответствует материалам многочисленных исследований, свидетельствующих об увеличении риска инфекционных осложнений на фоне лечения РА ТЦЗ и САР [31, 34, 45–47].

Обсуждая перспективы применения ингибиторов IL-6 в лечении COVID-19, следует акцентировать внимание на данных исследования RECOVERY (*Randomised Evaluation of COVid-19 thERapy*), которые свидетельствуют об эффективности терапии дексаметазоном (6 мг в день в течение 10 дней) в отношении снижения летальности (в течение 28 дней) у пациентов с COVID-19 ($n = 2\,104$), находящихся на ИВЛ (с 40 до 28 %; $p = 0,0003$) или нуждающихся в кислородной поддержке (с 25 до 20 %; $p = 0,0021$) по сравнению с контролем ($n = 4\,321$). Примечательно, что у пациентов, не нуждающихся в кислородной поддержке, более высокая эффективность дексаметазона по сравнению с контролем не отмечена ($p = 0,14$) [113]. Эти данные, которые, вероятно, можно экстраполировать и на другие ГКС, заставляют обратить особое внимание на негативные результаты РКИ (фаза II / III), касающиеся применения САР при тяжелом COVID-19 [93].

Более того, совсем недавно были представлены предварительные результаты РКИ COVASTA, по данным которого лечение ТЦЗ (как и САР) не превосходит плацебо по эффективности у пациентов с тяжелым COVID-19 в отношении большинства первичных и вторичных конечных точек: динамики клинических показателей ($p = 0,36$), летальности в течение 4 нед. (19,7 vs 19,4 %; $p = 0,94$), числа дней без потребности в вентиляции легких (22 vs 16,5 дня; $p = 0,320$) и частоты инфекционных осложнений (38,3 vs 40,6 %) и тяжелых инфекций (21 vs 25,9 %). Хотя время до выписки из стационара (или готовно-

сти к выписке) было меньше (20 дней) в группе ТЦЗ, чем плацебо (28 дней) ($p = 0,03$), эти различия были расценены как статистически недостоверные [114]. Разумеется, с клинической точки зрения все эти результаты не являются окончательными в отношении выбора терапии у пациентов с COVID-19, но подчеркивают гетерогенность механизмов иммунопатологии критических состояний как проявления синдрома «цитокинового шторма». В связи с этим следует обратить внимание и на уникальную позицию ГКС в контроле воспаления, которые блокируют синтез не только IL-6, но более широкий спектр патогенетически значимых провоспалительных цитокинов (в т. ч. IL-1 α / β , -12, -17, IFN- γ , TNF- α и др.) [115], гиперпродукция которых, как уже отмечалось, ассоциируется с неблагоприятным прогнозом при COVID-19-пневмонии.

Разумеется, в XXI в. подавление «гипервоспаления» при COVID-19 (как и при других иммуновоспалительных заболеваниях человека) не может базироваться только на применении ГКС. Неудивительно, что в контексте разработки иммуномодулирующей персонифицированной терапии COVID-19 [116, 117], основанной на концепции «таксономии» цитокин-зависимых заболеваний [7, 118], проводятся многочисленные исследования, направленные на поиск новых терапевтических «мишеней». Наряду с IL-6 изучается (или обсуждается) эффективность ингибиции различных провоспалительных цитокинов: IL-1 [119, 120], TNF- α [121], ГМ КСФ [122], IL-17 [123], IL-18 [124], «цитотоксических» терминальных продуктов активации системы комплемента и др. [125]. Перспективное направление иммунофармакотерапии COVID-19 связано с «репозиционированием» ингибиторов JAK, в первую очередь барицитиниба (БАРИ) – «таргетного» базисного противовоспалительного препарата (широко применяется для лечения РА, а в последнее время – и других иммуновоспалительных заболеваний) [126–128]. Напомним, что БАРИ, ингибируя активность JAK1 и JAK2, подавляет сигнализацию широкого спектра провоспалительных цитокинов, в т. ч. IL-6 и ГМ КСФ. Наряду с противовоспалительным действием БАРИ обладает противовирусным эффектом, блокируя инфицирование SARS-CoV-2 клеток-мишеней и внутриклеточную сборку вируса [129, 130] (табл. 2).

Заключение

Таким образом, проблема синдрома «цитокинового шторма» при COVID-19 за короткое время аккумулировала в себе многие направления научных и клинических исследований, касающихся механизмов иммунопатогенеза и лечения иммуновоспалительных заболеваний человека, в первую очередь ревматических. Можно надеяться, что усилия ученых и врачей всего мира позволят не только улучшить прогноз при COVID-19 и получить новые знания для успешной борьбы с эпидемиями вирусных инфекций, с ко-

Таблица 2
Противовоспалительная терапия при COVID-19
Table 2
Anti-inflammatory therapy for COVID-19

Препараты	Механизм	Применение при COVID-19		Применение при иммуновоспалительных заболеваниях
		преимущества	недостатки	
Глюкокортикостероиды	Подавление воспаления и иммунного ответа [115]	Снижение летальности у пациентов COVID-19, находящихся на ИВЛ [113]	Замедление клиренса вирусной РНК [131]	РА, СКВ, ССД, ИБМ, СВ, другие иммуновоспалительные заболевания
Развитие НЛР [132]				
Аминохинолиновые препараты (хлорохин, гидроксихлорохин)	Умеренный противовоспалительный и иммуносупрессивный эффект: синтез IL-6 и TNF- α	Снижение вирусной нагрузки [133]	Эффективность не доказана; развитие НЛР [133]	РА, СКВ, ССД, ИБМ, СВ, другие ИВЗ
Ингибиторы IL-6	Подавление воспаления	Снижение летальности	Эффективность не подтверждена в РПКИ [113, 114]; развитие НЛР (риск инфекций и др.)	См. табл. 1
Ингибиторы IL-1	Подавление воспаления [119]	Снижение летальности, улучшение функции легких [120, 134–142]	Эффективность не подтверждена в РПКИ; развитие НЛР (риск инфекций и др.)	Аутовоспалительные заболевания [119]; сепсис [143], вторичный ГЛГ [144, 145] и САМ [146]
Колхицин	Подавление воспаления [147]	Эффективен в отношении, лихорадки, поражения кожи и миоперикардита [148, 149]	Эффективность не подтверждена в РПКИ, развитие НЛР (риск инфекций и др.)	Аутовоспалительные заболевания, подагрический артрит [147]
Ингибиторы янус-киназ (барицитиниб, руксолитиниб)	Подавление воспаления [126, 127], подавление инфицирования клеток легких SARS-CoV-2 [128, 129]	Улучшение течения COVID-19-пневмонии [150–152]	Эффективность не подтверждена в РПКИ; развитие НЛР (риск инфекций и др.)	РА, ПсА, ЯК, псориаз, вторичный ГЛГ (руксолитиниб) [153–155]
Ингибиторы комплемента: • МАТ к C5a (экулизумаб) • низкомолекулярный ингибитор C3a (AMI-101)	Подавление комплемент-зависимого воспаления [156]	Улучшение течения COVID-19-пневмонии [157, 158]	Эффективность не подтверждена в РПКИ; развитие НЛР (риск инфекций и др.)	Атипичный ГУС Пароксизмальная ночная гемоглобинурия Миастения Оптический нейромиеелит
Ингибиторы ГМ КСФ: • МАТ к ГМ КСФ	Подавление воспаления [159]	Улучшение течения COVID-19-пневмонии [160–162]	Эффективность не подтверждена в РПКИ; развитие НЛР (риск инфекций и др.)	РА (фаза III) [163]
Внутривенный иммуноглобулин	Модуляция иммунного ответа [164, 165]	Улучшение течения COVID-19-пневмонии [166, 167]	Эффективность не подтверждена в РПКИ; развитие НЛР (острое поражение легких, тромбоз)	ИБРЗ (по незарегистрированным показаниям)

Примечание: ИВЛ – искусственная вентиляция легких; НЛР – нежелательные лекарственные реакции; РПКИ – рандомизированное плацебо-контролируемое исследование; ГУС – гемолитико-уремический синдром; РА – ревматоидный артрит; ПсА – псориатический артрит; ЯК – язвенный колит; СКВ – системная красная волчанка; СВ – системный васкулит; ССД – системная склеродермия; ИБМ – идиопатические воспалительные миопатии; ГЛГ – гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз; ИБРЗ – иммуновоспалительные ревматические заболевания; ГМ – ранулоцитарно-макрофагальный; КСФ – колонистимулирующий фактор.

торыми человечество может столкнуться в будущем, но и будут способствовать совершенствованию фармакотерапии широко распространенных ИБРЗ.

Литература / References

- Wu Z., McGoogan J.M. Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: Summary of a report of 72 314 cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA*. 2020; 323 (13): 1239–1242. DOI: 10.1001/jama.2020.2648.
- Wu F., Zhao S., Yu B. et al. A new coronavirus associated with human respiratory disease in China. *Nature*. 2020; 579 (7798): 265–269. DOI: 10.1038/s41586-020-2008-3.
- Насонов Е.Л. Коронавирусная болезнь 2019 (COVID-19): размышления ревматолога. *Научно-практическая ревматология*. 2020; 58 (2): 123–132. DOI: 10.14412/1995-4484-2020-123-132. / Nasonov E.L. [Coronavirus disease 2019 (COVID-19): a rheumatologist's thoughts]. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2020; 58 (2): 123–132. DOI: 10.14412/1995-4484-2020-123-132 (in Russian).
- Schett G., Manger B., Simon D., Caporali R. COVID-19 revising inflammatory pathways of arthritis. *Nat. Rev. Rheumatol*. 2020; 16 (8): 465–470. DOI: 10.1038/s41584-020-0451-z.
- Li G., Fan Y., Lai Y. et al. Coronavirus infections and immune responses. *J. Med. Virol*. 2020; 92 (4): 424–432. DOI: 10.1002/jmv.25685.
- Kingsmore K.M., Grammer A.C., Lipsky P.E. Drug repurposing to improve treatment of rheumatic autoimmune

- inflammatory diseases. *Nat. Rev. Rheumatol.* 2020; 16 (1): 32–52. DOI: 10.1038/s41584-019-0337-0.
7. Schett G., Sticherling M., Neurath M.F. COVID-19: risk for cytokine targeting in chronic inflammatory diseases? *Nat. Rev. Immunol.* 2020; 20 (5): 271–272. DOI: 10.1038/s41577-020-0312-7.
 8. Tay M.Z., Poh C.M., Rénia L. et al. The trinity of COVID-19: immunity, inflammation and intervention. *Nat. Rev. Immunol.* 2020; 20 (6): 363–374. DOI: 10.1038/s41577-020-0311-8.
 9. Vabret N., Britton G.J., Gruber C. et al. Immunology of COVID-19: Current state of the science. *Immunity.* 2020; 52 (6): 910–941. DOI: 10.1016/j.immuni.2020.05.002.
 10. Hadjadj J., Yatim N., Barnabei L. et al. Impaired type I interferon activity and inflammatory responses in severe COVID-19 patients. *Science.* 2020; 369 (6504): 718–724. DOI: 10.1126/science.abc6027.
 11. Mehta P. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet.* 2020; 395 (10229): 1033–1034. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30628-0.
 12. Pedersen S.F., Ho Y.C. A storm is raging. *J. Clin. Invest.* 2020; 130 (5): 2202–2205. DOI: 10.1172/JCI137647.
 13. Henderson L.A., Canna S.W., Schults G.S. et al. On the alert for cytokine storm: Immunopathology in COVID-19. *Arthritis Rheum.* 2020; 72 (7): 1059–1063. DOI: 10.1002/art.41285.
 14. Moore J.B., June C.H. Cytokine release syndrome in severe COVID-19. *Science.* 2020; 368 (6490): 473–474. DOI: 10.1126/science.abb8925.
 15. Ramos-Casals M., Brito-Zeron P., Lopez-Guillermo A. et al. Adult haemophagocytic syndrome. *Lancet.* 2014; 383 (9927): 1503–1516. DOI: 10.1016/S0140-6736(13)61048-X.
 16. Carter S.J., Tattersall R.S., Ramanan A.V. Macrophage activation syndrome in adults: recent advances in pathophysiology, diagnosis and treatment. *Rheumatology (Oxford).* 2019; 58 (1): 5–17. DOI: 10.1093/rheumatology/key006.
 17. Crayne C.B., Albeituni S., Nichols K.E., Cron R.Q. The immunology of macrophage activation syndrome. *Front. Immunol.* 2019; 10: 119. DOI: 10.3389/fimmu.2019.00119.
 18. Behrens E.M., Koretzky G.A. Review: Cytokine storm syndrome: looking toward the precision medicine era. *Arthritis Rheumatol.* 2017; 69 (6): 1135–1143. DOI: 10.1002/art.40071.
 19. Shimabukuro-Vornhagen A., Gödel P., Subklewe M. et al. Cytokine release syndrome. *J. Immunother. Cancer.* 2018; 6 (1): 56. DOI: 10.1186/s40425-018-0343-9.
 20. Henry B.M., Vikse J., Benoit S. et al. Hyperinflammation and derangement of renin-angiotensin-aldosterone system in COVID-19: A novel hypothesis for clinically suspected hypercoagulopathy and microvascular immunothrombosis. *Clin. Chim. Acta.* 2020; 507: 167–173. DOI: 10.1016/j.cca.2020.04.027.
 21. Connors J.M., Levy J.H. Thromboinflammation and the hypercoagulability of COVID-19. *J. Thromb. Haemost.* 2020; 18 (7): 1559–1561. DOI: 10.1111/jth.14849.
 22. Jose R.J., Manuel A. COVID-19 cytokine storm: the interplay between inflammation and coagulation. *Lancet Respir. Med.* 2020; 8 (6): e46–47. DOI: 10.1016/S2213-2600(20)30216-2.
 23. Huang C., Wang Y., Li X. 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.
 24. Chen N., Zhou M., Dong X. et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: A descriptive study. *Lancet.* 2020; 395 (10223): 507–513. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30211-7.
 25. Liu J., Li S., Liu J. et al. Longitudinal characteristics of lymphocyte responses and cytokine profiles in the peripheral blood of SARS-CoV-2 infected patients. *EBioMedicine.* 2020; 55: 102763. DOI: 10.1016/j.ebiom.2020.102763.
 26. Wang J., Jiang M., Chen X., Montaner L.J. Cytokine storm and leukocyte changes in mild versus severe SARS-CoV-2 infection: Review of 3939 COVID-19 patients in China and emerging pathogenesis and therapy concepts. *J. Leukoc. Biol.* 2020; 108 (1): 17–41. DOI: 10.1002/JLB.3COVR0520-272R.
 27. Xu Z., Shi L., Wang Y. et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *Lancet Respir. Med.* 2020; 8 (4): 420–422. DOI: 10.1016/S2213-2600(20)30076-X.
 28. Pacha O., Sallman M.A., Evans S.E. COVID-19: a case for inhibiting IL-17? *Nat. Rev. Immunol.* 2020; 20 (6): 345–346. DOI: 10.1038/s41577-020-0328-z.
 29. Zhou Y., Fu B., Zheng X. et al. Aberrant pathogenic GM-CSF+T cells and inflammatory CD14+CD16+ monocyte in severe pulmonary syndrome patients of a new coronavirus. *bioRxiv* [Preprint. Posted: 2020, Feb. 20]. DOI: 10.1101/2020.02.12.945576.
 30. Tanaka T., Narazaki M., Kishimoto T. Immunotherapeutic implications of IL-6 blockade for cytokine storm. *Immunotherapy.* 2016; 8 (8): 959–970. DOI: 10.2217/imt-2016-0.
 31. Choy E.H., De Benedetti F., Takeuchi T. et al. Translating IL-6 biology into effective treatments. *Nat. Rev. Rheumatol.* 2020; 16 (6): 335–345. DOI: 10.1038/s41584-020-0419-z.
 32. McGonagle D., Sharif K., O'Regan A., Bridgewood C. The role of cytokines including interleukin-6 in COVID-19 induced pneumonia and macrophage activation syndrome-like disease. *Autoimmun. Rev.* 2020; 19 (6): 102537. DOI: 10.1016/j.autrev.2020.102537.
 33. Zhang C., Wu Z., Li J.W. et al. The cytokine release syndrome (CRS) of severe COVID-19 and Interleukin-6 receptor (IL-6R) antagonist. Tocilizumab may be the key to reduce the mortality. *Int. J. Antimicrob. Agents.* 2020; 55 (5): 105954. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2020.105954.
 34. Calabrese L.H., Rose-John S. IL-6 biology: implications for clinical targeting in rheumatic disease. *Nat. Rev. Rheumatol.* 2014; 10 (12): 720–727. DOI: 10.1038/nrrheum.2014.127.
 35. Насонов Е.Л., Лиля А.М. Ингибция интерлейкина 6 при иммуновоспалительных ревматических заболеваниях: достижения, перспективы и надежды. *Научно-практическая ревматология.* 2017; 55 (6): 590–599. DOI: 10.14412/1995-4484-2017-590-599 / Nasonov E.L., Lila A.M. [Inhibition of interleukin 6 in immune inflammatory rheumatic diseases: achievements, prospects, and hopes]. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya.* 2017; 55 (6): 590–599. DOI: 10.14412/1995-4484-2017-590-599 (in Russian).
 36. Kang S., Tanaka T., Narazaki M., Kishimoto T. Targeting Interleukin-6 signaling in clinic. *Immunity.* 2019; 50 (4): 1007–1023. DOI: 10.1016/j.immuni.2019.03.026.
 37. Heink S., Yorgev N., Garbers C. et al. Trans-presentation of IL-6 by dendritic cells is required for the priming of pathogenic TH17 cells. *Nat. Immunol.* 2017; 18 (1): 74–85. DOI: 10.1038/ni.3632.

38. Tian W., Jiang W., Yao J. et al. Predictors of mortality in hospitalized COVID-19 patients: A systematic review and meta-analysis. *J. Med. Virol.* 2020; 92 (10): 1875–1883. DOI: 10.1002/jmv.26050.
39. Насонов Е.Л. Иммунопатология и иммунофармакотерапия коронавирусной болезни 2019 (COVID-19): фокус на интерлейкин 6. *Научно-практическая ревматология.* 2020; 58 (3): 245–261. DOI: 10.14412/1995-4484-2020-245-261. / Nasonov E.L. [Immunopathology and immunopharmacotherapy of coronavirus disease 2019 (COVID-19): focus on interleukin 6]. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya.* 2020; 58 (3): 245–261. DOI: 10.14412/1995-4484-2020-245-261 (in Russian).
40. Henry B.M., de Oliveira M.H.S., Benoit S. et al. Hematologic, biochemical and immune biomarker abnormalities associated with severe illness and mortality in coronavirus disease 2019 (COVID-19): a meta-analysis. *Clin. Chem. Lab. Med.* 2020; 58 (7): 1021–1028. DOI: 10.1515/cclm-2020-0369.
41. Coomes E.A., Haghbayan H. Interleukin-6 in COVID-19: A systemic review and meta-analysis. *Rev. Med. Virol.* 2020; e2141. DOI: 10.1002/rmv.2141.
42. Aziz M., Fatima R., Assaly R. Elevated interleukin-6 and severe COVID-19: A meta-analysis. *J. Med. Virol.* 2020; 92 (11): 2283–2285. DOI: 10.1002/jmv.25948.
43. Chen X., Zhao B., Qu Y. et al. Detectable serum SARS-CoV-2 viral load (RNAemia) is closely correlated with drastically elevated interleukin 6 (IL-6) level in critically ill COVID-19 patients. *Clin. Infect. Dis.* 2020; ciaa449. DOI: 10.1093/cid/ciaa449.
44. Li H., Liu L., Zhang D. et al. SARS-CoV-2 and viral sepsis: observations and hypotheses. *Lancet.* 2020; 395 (10235): 1517–1520. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30920-X.
45. Насонов Е.Л., ред. Генно-инженерные биологические препараты в лечении ревматоидного артрита. М.: ИМА-ПРЕСС; 2013. / Nasonov E.L., ed. [Genetically engineered biologicals in the treatment of rheumatoid arthritis]. Moscow: IMA-PRESS; 2013 (in Russian).
46. Насонов Е.Л. Применение тоцилизумаба при ревматоидном артрите: новые данные. *Научно-практическая ревматология.* 2011; 49 (6): 46–56. DOI: 10.14412/1995-4484-2011-521. / Nasonov E.L. Use of tocilizumab for rheumatoid arthritis: new evidence. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya.* 2011; 49 (6): 46–56. DOI: 10.14412/1995-4484-2011-521 (in Russian).
47. Насонов Е.Л., Лиля А.М. Эффективность и безопасность сарилумаба (полностью человеческие моноклональные антитела к рецептору интерлейкина 6) при ревматоидном артрите: новые данные. *Научно-практическая ревматология.* 2019; 57 (5): 564–577. DOI: 10.14412/1995-4484-2019-564-57. / Nasonov E.L., Lila A.M. The efficacy and safety of sarilumab, fully human monoclonal antibodies against interleukin 6 receptor, in rheumatoid arthritis: new evidence. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya.* 2019; 57 (5): 564–577. DOI: 10.14412/1995-4484-2019-564-57 (in Russian).
48. Koch C., Barrett D., Teachey T. Tocilizumab for the treatment of chimeric antigen receptor T cell-induced cytokine release syndrome. *Exp. Rev. Clin. Immunol.* 2019; 15 (8): 813–822. DOI: 10.1080/1744666X.2019.1629904.
49. Liu B., Li M., Zhou Z. et al. Can we use interleukin-6 (IL-6) blockade for coronavirus disease 2019 (COVID-19)-induced cytokine release syndrome (CRS)? *J. Autoimmun.* 2020; 10: 102452. DOI: 10.1016/j.jaut.2020.102452.
50. González-Gay M.A., Mayo J., Castañeda S. et al. Tocilizumab: from the rheumatology practice to the fight against COVID-19, a virus infection with multiple faces. *Expert Opin. Biol. Ther.* 2020; 20 (7): 717–723. DOI: 10.1080/14712598.2020.1770222.
51. Luo P., Liu Y., Qiu L. et al. Tocilizumab treatment in COVID-19: a single center experience. *J. Med. Virol.* 2020; 92 (7): 814–818. DOI: 10.1002/jmv.25801.
52. Xu X., Han M., Li T. et al. Effective treatment of severe COVID-19 patients with tocilizumab. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2020; 117 (20): 10970–10975. DOI: 10.1073/pnas.2005615117.
53. Sciascia S., Aprà F., Baffa A. et al. Pilot prospective open, single-arm multicentre study on off-label use of tocilizumab in severe patients with COVID-19. *Clin. Exp. Rheumatol.* 2020; 38 (3): 529–532.
54. Alattar R., Ibrahim T.B.H., Shaar S.H. et al. Tocilizumab for the treatment of severe coronavirus disease 2019. *J. Med. Virol.* 2020; 92 (10): 2042–2049. DOI: 10.1002/jmv.25964.
55. Uysal B., Ikitimur H., Yavuzer S. et al. Tocilizumab challenge: A series of cytokine storm therapy experiences in hospitalized COVID-19 pneumonia patients. *J. Med. Virol.* 2020; 92 (11): 2648–2656. DOI: 10.1002/jmv.26111.
56. Marfella R., Paolisso P., Sardù C. et al. Negative impact of hyperglycaemia on tocilizumab therapy in COVID-19 patients. *Diabetes Metab.* [Preprint. Posted: 2020, May 21]. DOI: 10.1016/j.diabet.2020.05.005.
57. Morena V., Milazzo L., Oreni L. et al. Off-label use of tocilizumab for the treatment of SARS-CoV-2 pneumonia in Milan, Italy. *Eur. J. Intern. Med.* 2020; 76: 36–42. DOI: 10.1016/j.ejim.2020.05.011.
58. Toniati P., Piva S., Cattalini M. et al. Brescia International Research and Training HUB (BIRTH). Tocilizumab for the treatment of severe COVID-19 pneumonia with hyperinflammatory syndrome and acute respiratory failure: A single center study of 100 patients in Brescia, Italy. *Autoimmun. Rev.* 2020; 19 (7): 102568. DOI: 10.1016/j.autrev.2020.102568.
59. Price C.C., Altice F.L., Shyr Y. et al. Tocilizumab treatment for cytokine release syndrome in hospitalized COVID-19 patients. *Chest* [Preprint. Posted: 2020, Jun. 15]. DOI: 10.1016/j.chest.2020.06.006.
60. Issa N., Dumery M., Guisset O. et al. Feasibility of tocilizumab in ICU patients with COVID-19. *J. Med. Virol.* [Preprint. Posted: 2020, Jun. 2]. DOI: 10.1002/jmv.26110.
61. Campins L., Boixeda R., Perez-Cordon L. et al. Early tocilizumab treatment could improve survival among COVID-19 patients. *Clin. Exp. Rheumatol.* 2020; 38 (3): 578.
62. Hassoun A., Thottacherry E.D., Muklewicz J. et al. Utilizing tocilizumab for the treatment of cytokine release syndrome in COVID-19. *J. Clin. Virol.* 2020; 128: 104443. DOI: 10.1016/j.jcv.2020.104443.
63. Alberici F., Delbarba E., Manenti C. et al. A single center observational study of the clinical characteristics and short-term outcome of 20 kidney transplant patients admitted for SARS-CoV2 pneumonia. *Kidney Int.* 2020; 97 (6): 1083–1088. DOI: 10.1016/j.kint.2020.04.002.
64. Roumier M., Paule R., Groh M. et al. Interleukin-6 blockade for severe COVID-19. *medRxiv* [Preprint. Posted: 2020, Apr. 22]. DOI: 10.1101/2020.04.20.20061861.

65. Quartuccio L., Sonaglia A., McGonagle D. et al. Profiling COVID-19 pneumonia progressing into the cytokine storm syndrome: results from a single Italian Centre study on tocilizumab versus standard of care. *medRxiv* [Preprint. Posted: 2020, May 10]. DOI: 10.1101/2020.05.01.20078360.
66. Ramaswamy M., Mannam P., Comer R. et al. Off-label real world experience using tocilizumab for patients hospitalized with COVID-19 disease in a regional community health system: A Case-control study. *medRxiv* [Preprint. Posted: 2020, May 19]. DOI: 10.1101/2020.05.14.20099234.
67. Somers E.C., Eschenauer G.A., Troost J.P. et al. Tocilizumab for treatment of mechanically ventilated patients with COVID-19. *Clin. Infect. Dis.* 2020; ciaa954. DOI: 10.1093/cid/ciaa954.
68. Capra R., De Ross N., Mattioli F. et al. Impact of low dose tocilizumab on mortality rate in patients with COVID-19 related pneumonia. *Eur. J. Intern. Med.* 2020; 76: 31–35. DOI: 10.1016/j.ejim.2020.05.009.
69. Klopfenstein T., Zayet S., Lohse A. et al. Tocilizumab therapy reduced intensive care unit admissions and/or mortality in COVID-19 patients. *Med. Mal. Infect.* 2020; 50 (5): 397–400. DOI: 10.1016/j.medmal.2020.05.001.
70. Martinez-Sanz J., Muriel A., Ron R. et al. Effects of tocilizumab on mortality in hospitalized patients with COVID-19: A multicenter cohort study. *medRxiv* [Preprint. Posted: 2020, Jun. 09]. DOI: 10.1101/2020.06.08.20125245.
71. Colaneri M., Bogliolo L., Valsecchi P. et al. the COVID IRCCS San Matteo Pavia Task Force. Tocilizumab for treatment of severe COVID-19 patients: Preliminary results from SMAtteo COvid19 Registry (SMACORE). *Microorganisms*. 2020; 8 (5): 695. DOI: 10.3390/microorganisms8050695.
72. Kewan T., Covut F., Al-Jaghbeer M.J. et al. Tocilizumab for treatment of patients with severe COVID-19: A retrospective cohort study. *EClinicalMedicine*. 2020; 24: 100418. DOI: 10.1016/j.eclinm.2020.100418.
73. Petrak R., Skorodin N., Van Hise N. et al. Tocilizumab as a therapeutic agent for critically ill patients infected with SARS-CoV-2. *medRxiv* [Preprint. Posted: 2020, Jun. 8]. DOI: 10.1101/2020.06.05.20122622.
74. Mastroianni A., Greco S., Apuzzo G. et al. Subcutaneous tocilizumab treatment in patients with severe COVID-19-related cytokine release syndrome: An observational cohort study. *EClinicalMedicine*. 2020; 24: 100410. DOI: 10.1016/j.eclinm.2020.100410.
75. Guaraldi G., Meschiari M., Cozzi-Lepri A. et al. Tocilizumab in patients with severe COVID-19: a retrospective cohort study. *Lancet Rheumatol.* 2020; 2 (8): e474–484. DOI: 10.1016/S2665-9913(20)30173-9.
76. Perrone F., Piccirillo M.C., Ascierto P.A. et al. Tocilizumab for patients with COVID-19 pneumonia. The TOCIVID-19 prospective phase 2 trial. *medRxiv* [Preprint. Posted: 2020, Jul. 2]. DOI: 10.1101/2020.06.01.20119149.
77. Rossotti R., Travi G., Ughi N. et al. Safety and efficacy of anti-IL-6-receptor tocilizumab use on severe and critical patients affected by coronavirus disease 2019: a comparative analysis. *J. Infect.* 2020; 81 (4): e11–17. DOI: 10.1016/j.jinf.2020.07.008.
78. Canziani L.M., Trovati S., Brunetta E. et al. Interleukin-6 receptor blocking with intravenous tocilizumab in COVID-19 severe acute respiratory distress syndrome: A retrospective case-control survival analysis of 128 patients. *J. Autoimmun.* [Preprint. Posted: 2020, Jul. 8]. DOI: 10.1016/j.jaut.2020.102511.
79. De Rossi N., Scarpazza C., Filippini C. et al. Early use of low dose tocilizumab in patients with COVID-19: A retrospective cohort study with a complete follow-up. *EClinical Medicine*. 2020; 25: 100459. DOI: 10.1016/j.eclinm.2020.100459.
80. Campochiaro C., Della-Torre E., Cavalli G. et al. for the TOCI-RAF Study Group. Efficacy and safety of tocilizumab in severe COVID-19 patients: a single-centre retrospective cohort study. *Eur. J. Intern. Med.* 2020; 76: 43–49. DOI: 10.1016/j.ejim.2020.05.021.
81. Carvalho V., Turon R., Goncalves B. et al. Effects of tocilizumab in critically ill Patients with COVID-19: A quasi-experimental study. *medRxiv* [Preprint. Posted: 2020, Jul. 15]. DOI: 10.1101/2020.07.13.20149328.
82. Mikulska M., Nicolini L.A., Signori A. et al. Tocilizumab and steroid treatment in patients with severe COVID-19 pneumonia. *medRxiv* [Preprint. Posted: 2020, Jun. 26]. DOI: 10.1101/2020.06.22.20133413.
83. Ip A., Berry D.A., Hansen E. et al. Hydroxychloroquine and tocilizumab therapy in COVID-19 patients – An observational study. *medRxiv* [Preprint. Posted: 2020, May 25]. DOI: 10.1101/2020.05.21.20109207.
84. Wadud N., Ahmed N., Shergil M.M. et al. Improved survival outcome in SARs-CoV-2 (COVID-19) acute respiratory distress syndrome patients with tocilizumab administration. *medRxiv* [Preprint. Posted: 2020, May 16]. DOI: 10.1101/2020.05.13.20100081.
85. Rojas-Marte G.R., Khalid M., Mukhtar O. et al. Outcomes in patients with severe COVID-19 disease treated with tocilizumab – A case-controlled study. *QJM*. 2020; 113 (8): 546–550. DOI: 10.1093/qjmed/hcaa206.
86. Ramiro S., Mostard R.L.M., Magro-Checa C. et al. Historically controlled comparison of glucocorticoids with or without tocilizumab versus supportive care only in patients with COVID-19-associated cytokine storm syndrome: results of the CHIC study. *Ann. Rheum. Dis.* 2020; 79 (9): 1143–1151. DOI: 10.1136/annrheumdis-2020-218479.
87. Moreno Garcia E., Caballero V.R., Albiach L. et al. Tocilizumab is associated with reduction of the risk of ICU admission and mortality in patients with SARS-CoV-2 infection. *medRxiv* [Preprint. Posted: 2020, May 16]. DOI: 10.1101/2020.06.05.20113738.
88. Kaye A.G., Siegel R. The efficacy of IL-6 inhibitor tocilizumab in reducing severe COVID-19 mortality: A systematic review. *medRxiv* [Preprint. Posted: 2020, Sep. 3]. DOI: 10.1101/2020.07.10.20150938.
89. Boregowda U., Perisetti A., Nanjappa A. et al. Addition of tocilizumab to the standard of care reduces mortality in severe COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *medRxiv* [Preprint. Posted: 2020, Sep. 3]. DOI: 10.1101/2020.07.10.20150680.
90. Gremese E., Cingolani A., Bosello S.L. et al. Sarilumab use in severe SARS-CoV-2 pneumonia. *medRxiv* [Preprint. Posted: 2020, May 18]. DOI: 10.1101/2020.05.14.20094144.
91. Della-Torre E., Campochiaro C., Cavalli G. et al. Interleukin-6 blockade with sarilumab in severe COVID-19 pneumonia with systemic hyperinflammation: an open-label cohort study. *Ann. Rheum. Dis.* 2020; 79 (10): 1277–1285. DOI: 10.1136/annrheumdis-2020-218122.

92. Benucci M., Giannasi G., Cecchini P. et al. COVID-19 pneumonia treated with Sarilumab: A clinical series of eight patients. *J. Med. Virol.* [Preprint. Posted: 2020, May 30]. DOI: 10.1002/jmv.26062.
93. Regeneron/Sanofi. Regeneron and Sanofi Begin Global Kevzara (Sarilumab) clinical trial program in patients with severe COVID-19. Available at: <https://investor.regeneron.com/news-releases/news-release-details/regeneron-and-sanofi-begin-global-kezarar-sarilumab-clinical>
94. Gritti G., Raimondi F., Ripamonti D. et al. Use of siltuximab in patients with COVID-19 pneumonia requiring ventilatory support. *medRxiv* [Preprint. Posted: 2020, Jun. 20]. DOI: 10.1101/2020.04.01.20048561.
95. Sinha P., Matthay M.A., Calfee C.S. Is a “cytokine storm” relevant to COVID-19? *JAMA Intern. Med.* 2020; 180 (9): 1152–1154. DOI: 10.1001/jamainternmed.2020.3313.
96. Scherger S., Henao-Martinez A., Franco-Parades C., Shapiro L. Rethinking interleukin-6 blockade for treatment of COVID-19. *Med. Hypothesis.* 2020; 144: 110053. DOI: 10.1016/j.methy.2020.110553.
97. Jamilloux Y., Henry T., Belot A. et al. Should we stimulate or suppress immune responses in COVID-19? Cytokine and anti-cytokine interventions. *Autoimmun. Rev.* 2020; 19 (7): 102567. DOI: 10.1016/j.autrev.2020.102567.
98. Wu C., Chen X., Cai Y. 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; 180 (7): 934–943. DOI: 10.1001/jamainternmed.2020.0994.
99. Qin C., Zhou L., Hu Z. et al. Dysregulation of immune response in patients with COVID-19 in Wuhan, China. *Clin. Infect. Dis.* 2020; 71 (15): 762–768. DOI: 10.1093/cid/ciaa 248.
100. Zhou F., Yu T., Du R. 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.
101. Mo P., Xing Y., Xiao Y. et al. Clinical characteristics of refractory COVID-19 pneumonia in Wuhan, China. *Clin. Infect. Dis.* 2020; ciaa270. DOI: 10.1093/cid/ciaa270.
102. Cummings M.J., Baldwin M.R., Abrams D. et al. Epidemiology, clinical course, and outcomes of critically ill adults with COVID-19 in New York City: a prospective cohort study. *Lancet.* 2020; 395 (10239): 1763–1770. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)31189-2.
103. Calfee C.S., Delucchi K., Parsons P.E. et al. Subphenotypes in acute respiratory distress syndrome: latent class analysis of data from two randomised controlled trials. *Lancet Respir. Med.* 2014; 2 (8): 611–620. DOI: 10.1016/S2213-2600(14) 70097-9.
104. Famous K.R., Delucchi K., Ware L.B. et al. Acute respiratory distress syndrome subphenotypes respond differently to randomized fluid management strategy. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2017; 195 (3): 331–338. DOI: 10.1164/rccm.201603-0645OC.
105. Sinha P., Delucchi K.L., Thompson B.T. et al. Latent class analysis of ARDS subphenotypes: a secondary analysis of the statins for acutely injured lungs from sepsis (SAILS) study. *Intensive Care Med.* 2018; 44 (11): 1859–1869. DOI: 10.1007/s00134-018-5378-3.
106. Maude S., Barrett D.M. Current status of chimeric antigen receptor therapy for haematological malignancies. *Br. J. Haematol.* 2016; 172 (1): 11–22. DOI: 10.1111/bjh.13792.
107. Shimamoto K., Ito T., Ozaki Y. et al. Serum interleukin 6 before and after therapy with tocilizumab is a principal biomarker in patients with rheumatoid arthritis. *J. Rheumatol.* 2013; 40 (7): 1074–1081. DOI: 10.3899/jrheum.121389.
108. Diaz-Torne C., Ortiz M.D.A., Moya P. et al. The combination of IL-6 and its soluble receptor is associated with the response of rheumatoid arthritis patients to tocilizumab. *Semin. Arthritis Rheum.* 2018; 47 (6): 757–764. DOI: 10.1016/j.semarthrit.2017.10.022.
109. Berti A., Cavalli G., Campochiaro C. et al. Interleukin-6 in ANCA-associated vasculitis: Rationale for successful treatment with tocilizumab. *Semin. Arthritis Rheum.* 2015; 45 (1): 48–54. DOI: 10.1016/j.semarthrit.2015.02.002.
110. Umare V., Nadkarni A., Nadkar M. et al. Do high sensitivity C-reactive protein and serum interleukin-6 levels correlate with disease activity in systemic lupus erythematosus patients? *J. Postgrad. Med.* 2017; 63 (2): 92–95. DOI: 10.4103/0022-3859.188550.
111. van Gasteren M.M., Willemse P.H., Mulder N.H. et al. Effects of recombinant human interleukin-6 in cancer patients: a phase I–II study. *Blood.* 1994; 84 (5): 1434–1441.
112. Velazquez-Salinas L., Verdugo-Rodriguez A., Rodriguez L.L., Borca M.V. The role of interleukin 6 during viral infections. *Front. Microbiol.* 2019; 10: 1057. DOI: 10.3389/fmicb.2019.01057.
113. Horby P., Lim W.S., Emberson J.R. Dexamethasone in hospitalized patients with Covid-19 – Preliminary report. *New Engl. J. Med.* [Preprint. Posted: 2020, Jul. 17]. DOI: 10.1056/NEJMoa2021436.
114. Roche provides an update on the phase III COVACTA trial of Actemra/RoActemra in hospitalised patients with severe COVID-19 associated pneumonia. Available at: <https://www.roche.com/investors/updates/inv-update-2020-07-29.htm>
115. Cain D.W., Cidlowski J.A. Immune regulation by glucocorticoids. *Nat. Rev. Immunol.* 2017; 17 (4): 233–247. DOI: 10.1038/nri.2017.1.
116. Ingraham N.E., Lotfi-Emran S., Thielen B.K. et al. Immunomodulation in COVID-19. *Lancet Respir. Med.* 2020; 8 (6): 544–546. DOI: 10.1016/S2213-2600(20)30226-5.
117. Lu L., Zhang H., Zhan M. et al. Preventing mortality in COVID-19 patients: which cytokine to target in a raging storm. *Front. Cell Develop. Biol.* 2020; 8: 677. DOI: 10.3389/fcell.2020.00677.
118. Schett G., Elewaut D., McInnes I.B. et al. How cytokine networks fuel inflammation: Toward a cytokine-based disease taxonomy. *Nat. Med.* 2013; 19 (7): 822–824. DOI: 10.1038/nm.3260.
119. Насонов Е.Л. Роль интерлейкина 1 в развитии заболеваний человека. *Научно-практическая ревматология.* 2018; 56 (Прил. 1): 19–27. DOI: 10.14412/1995-4484-2018-19-27. / Nasonov E.L. The role of interleukin 1 in the development of human diseases]. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya.* 2018; 56 (Suppl. 1): 19–27. DOI: 10.14412/1995-4484-2018-19-27 (in Russian).
120. van de Veerdonk F.L., Netea M.G. Blocking IL-1 to prevent respiratory failure in COVID-19. *Crit. Care.* 2020; 24 (1): 445. DOI: 10.1186/s13054-020-03166-0.
121. Feldmann M., Maini R.N., Woody J.N. et al. Trials of anti-tumour necrosis factor therapy for COVID-19 are urgently needed. *Lancet.* 2020; 395 (10234): 1407–1409. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30858-8.

122. Lang F.M., Lee K.M., Tejjaro J.R. et al. GM-CSF-based treatments in COVID-19: reconciling opposing therapeutic approaches. *Nat. Rev. Immunol.* 2020; 20 (8): 507–514. DOI: 10.1038/s41577-020-0357-7.
123. Pacha O., Sallman M.A., Evans S.E. COVID-19: a case for inhibiting IL-17? *Nat. Rev. Immunol.* 2020; 20 (6): 345–346. DOI: 10.1038/s41577-020-0328-z.
124. McClain K.L., Allen C.E. Fire behind the fury: IL-18 and MAS. *Blood.* 2018; 131 (13): 1393–1394. DOI: 10.1182/blood-2018-02-828186.
125. Risitano A.M., Mastellos D.C., Huber-Lang M. et al. Complement as a target in COVID-19? *Nat. Rev. Immunol.* 2020; 20 (6): 343–344. DOI: 10.1038/s41577-020-0320-7.
126. Schwartz D.M., Kanno Y., Villarino A. et al. JAK inhibition as a therapeutic strategy for immune and inflammatory diseases. *Nat. Rev. Drug Discov.* 2017; 16 (12): 843–862. DOI: 10.1038/nrd.2017.201.
127. Насонов Е.Л., Лиля А.М. Ингибиторы Янус-киназ при иммуновоспалительных ревматических заболеваниях: новые возможности и перспективы. *Научно-практическая ревматология.* 2019; 57 (1): 8–16. DOI: 10.14412/1995-4484-2019-8-16 / Nasonov E.L., Lila A.M. [Janus kinase inhibitors in immuno-inflammatory rheumatic diseases: new opportunities and prospects]. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya.* 2019; 57 (1): 8–16. DOI: 10.14412/1995-4484-2019-8-16 (in Russian).
128. Насонов Е.Л., Лиля А.М. Барicitиниб: новые возможности фармакотерапии ревматоидного артрита и других иммуновоспалительных ревматических заболеваний. *Научно-практическая ревматология.* 2020; 58 (3): 304–316. DOI: 10.14412/1995-4484-2020-304-316. / Nasonov E.L., Lila A.M. [Baricitinib: new pharmacotherapy options for rheumatoid arthritis and other immune-mediated inflammatory rheumatic diseases]. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya.* 2020; 58 (3): 304–316. DOI: 10.14412/1995-4484-2020-304-316 (in Russian).
129. Richardson P., Griffin I., Tucker C. et al. Baricitinib as potential treatment for 2019-nCoV acute respiratory disease. *Lancet.* 2020; 395 (10223): e30–31. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30304-4.
130. Stebbing J., Phelan A., Griffin I. et al. COVID-19: combining antiviral and anti-inflammatory treatments. *Lancet Infect. Dis.* 2020; 20 (4): 400–402. DOI: 10.1016/S1473-3099(20)30132-8.
131. Russell C.D., Millar J.E., Baillie J.K. Clinical evidence does not support corticosteroid treatment for 2019-nCoV lung injury. *Lancet.* 2020; 395 (10223): 473–475. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30317-2.
132. Oray M., Abu Samra K., Ebrahimiadib N. et al. Long-term side effects of glucocorticoids. *Expert Opin. Drug Saf.* 2016; 15 (4): 457–465. DOI: 10.1517/14740338.2016.1140743.
133. Meyerowitz E.A., Vannier A.G.L., Friesen M.G.N. et al. Rethinking the role of hydroxychloroquine in the treatment of COVID-19. *FASEB J.* 2020; 34 (5): 6027–6037. DOI: 10.1096/fj.202000919.
134. Aouba A., Baldolli A., Geffray L. et al. Targeting the inflammatory cascade with anakinra in moderate to severe COVID-19 pneumonia: case series. *Ann. Rheum. Dis.* 2020; 79 (10): 1381–1382. DOI: 10.1136/annrheumdis-2020-217706.
135. Cavalli G., De Luca G., Campochiaro C. et al. Interleukin-1 blockade with high-dose anakinra in patients with COVID-19, acute respiratory distress syndrome, and hyperinflammation: a retrospective cohort study. *Lancet Rheumatol.* 2020; 2 (6): e325–331. DOI: 10.1016/S2665-9913(20)30127-2.
136. Navarro-Millán I., Sattui S.E., Lakhanpal A. et al. Use of anakinra to prevent mechanical ventilation in severe COVID-19: A case series. *Arthritis Rheumatol.* [Preprint. Posted: 2020, Jun. 30]. DOI: 10.1002/art.41422.
137. Franzetti M., Pozzetti U., Carugati M. et al. Interleukin-1 receptor antagonist anakinra in association with remdesivir in severe coronavirus disease 2019: A case report. *Int. J. Infect. Dis.* 2020; 97: 215–218. DOI: 10.1016/j.ijid.2020.05.050.
138. Dimopoulos G., de Mast Q., Markou N. et al. Favorable anakinra responses in severe covid-19 patients with secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Cell Host Microbe.* 2020; 28 (1): 117–123.e1. DOI: 10.1016/j.chom.2020.05.007.
139. Day J.W., Fox T.A., Halsey R. et al. Interleukin-1 blockade with Anakinra in acute leukaemia patients with severe COVID-19 pneumonia appears safe and may result in clinical improvement. *Br. J. Haematol.* 2020; 190 (2): e80–83. DOI: 10.1111/bjh.16873.
140. Pontali E., Volpi S., Antonucci G. et al. Safety and efficacy of early high-dose IV anakinra in severe COVID-19 lung disease. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2020; 146 (1): 213–215. DOI: 10.1016/j.jaci.2020.05.002.
141. Huet T., Beaussier H., Voisin H. et al. Anakinra for severe forms of COVID-19: a cohort study. *Lancet Rheumatol.* 2020; 2 (7): e393–400. DOI: 10.1016/S2665-9913(20) 30164-8.
142. Cauchois R., Koubi M., Delarbre D. et al. Early IL-1 receptor blockade in severe inflammatory respiratory failure complicating COVID-19. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2020; 117 (32): 18951–18953. DOI: 10.1073/pnas.2009017117.
143. Shakoory B., Carcillo J.A., Chatham W.W. et al. Interleukin-1 receptor blockade is associated with reduced mortality in sepsis patients with features of macrophage activation syndrome: reanalysis of a prior phase iii trial. *Crit. Care Med.* 2016; 44 (2): 275–281. DOI: 10.1097/CCM.0000000000001402.
144. Eloiseily E.M., Weiser P., Crayne C.B. et al. Benefit of Anakinra in treating pediatric secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Arthritis Rheum.* 2020; 72 (2): 326–334. DOI: 10.1002/art.41103.
145. Mehta P., Cron R.Q., Hartwell J. et al. Silencing the cytokine storm: the use of intravenous anakinra in haemophagocytic lymphohistiocytosis or macrophage activation syndrome. *Lancet Rheumatol.* 2020; 2 (6): e358–367. DOI: 10.1016/S2665-9913(20)30096-5.
146. Monteagudo L.A., Boothby A., Gertner E. Continuous intravenous Anakinra infusion to calm the cytokine storm in macrophage activation syndrome. *ACR Open Rheumatol.* 2020; 2 (5): 276–282. DOI: 10.1002/acr2.11135.
147. Алекберова З.С., Насонов Е.Л. Перспективы применения колхицина в медицине: новые данные. *Научно-практическая ревматология.* 2020; 58 (2): 183–190. DOI: 10.14412/1995-4484-2020-183-190. / Alekberova Z.S., Nasonov E.L. [Prospects for using colchicine in medicine: new evidence]. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya.* 2020; 58 (2): 183–190. DOI: 10.14412/1995-4484-2020-183-190 (in Russian).

148. Recalcati S., Piconi S., Franzetti M. et al. Colchicin treatment of COVID-19 presenting with cutaneous rash and myopericarditis. *Dermatol. Ther.* 2020; e13891. DOI: 10.1111/dth.13891.
149. Della-Torre E., Della-Torre F., Kusanovic M. et al. Treating COVID-19 with colchicine in community healthcare setting. *Clin. Immunol.* 2020; 217: 108490. DOI: 10.1016/j.clim.2020.108490.
150. Cantini F., Niccoli L., Matarrese D. et al. Baricitinib therapy in COVID-19: A pilot study on safety and clinical impact. *J. Infect.* 2020; 81 (2): 318–356. DOI: 10.1016/j.jinf.2020.04.017.
151. Cao Y., Wei J., Zou L. et al. Ruxolitinib in treatment of severe coronavirus disease 2019 (COVID-19): A multicenter, single-blind, randomized controlled trial. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2020; 146 (1): 137–146.e3. DOI: 10.1016/j.jaci.2020.05.019.
152. La Rosée F., Bremer H.C., Gehrke I. et al. The Janus kinase 1/2 inhibitor ruxolitinib in COVID-19 with severe systemic hyperinflammation. *Leukemia.* 2020; 34 (7): 1805–1815. DOI: 10.1038/s41375-020-0891-0.
153. Wang J., Wang Y., Wu L. et al. Ruxolitinib for refractory/relapsed hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Haematologica.* 2019; 105 (5): e210–212. DOI: 10.3324/haematol.2019.222471.
154. Ahmed A., Merrill S.A., Alsawah F. et al. Ruxolitinib in adult patients with secondary haemophagocytic lymphohistiocytosis: an open-label, single-centre, pilot trial. *Lancet Haematol.* 2019; 6 (12): e630–637. DOI: 10.1016/S2352-3026(19)30156-5.
155. Goldsmith S.R., Saif Ur Rehman S., Shirai C.L. et al. Resolution of secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis after treatment with the JAK1/2 inhibitor ruxolitinib. *Blood Adv.* 2019; 3 (23): 4131–4135. DOI: 10.1182/bloodadvances.2019000898.
156. Wong E.K.S., Kavanagh D. Diseases of complement dysregulation – an overview. *Semin. Immunopathol.* 2018; 40 (1): 49–64. DOI: 10.1007/s00281-017-0663-8.
157. Diurno F., Numis F.G., Porta G. et al. Eculizumab treatment in patients with COVID-19: preliminary results from real life ASL Napoli 2 Nord experience. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* 2020; 24 (7): 4040–4047. DOI: 10.26355/eurrev_202004_20875.
158. Mastaglio S., Ruggeri A., Risitano A.M. et al. The first case of COVID-19 treated with the complement C3 inhibitor AMY-101. *Clin. Immunol.* 2020; 215: 108450. DOI: 10.1016/j.clim.2020.108450.
159. Hamilton J.A. GM-CSF in inflammation. *J. Exp. Med.* 2020; 217 (1): e20190945. DOI: 10.1084/jem.20190945.
160. Temesgen Z., Assi M., Vergidis P. et al. First clinical use of lenzilumab to neutralize GM-CSF in patients with severe COVID-19 pneumonia. *medRxiv* [Preprint. Posted: 2020, Jun. 14]. DOI: 10.1101/2020.06.08.20125369.
161. Melody M., Nelson J., Hastings J. et al. Case report: use of lenzilumab and tocilizumab for the treatment of coronavirus disease 2019. *Immunotherapy.* 2020; 12 (15): 1121–1126. DOI: 10.2217/imt-2020-0136.
162. De Luca G., Cavalli G., Campochiaro C. et al. GM-CSF blockade with marvilimumab in severe COVID-19 pneumonia and systemic hyperinflammation: a single-centre, prospective cohort study. *Lancet Rheumatol.* 2020; 2 (8): 3465–3473. DOI: 10.1016/S2665-9913(20)30170-3.
163. Crotti C., Agape E., Becciolini A. et al. Targeting granulocyte-monocyte colony-stimulating factor signaling in rheumatoid arthritis: Future prospects. *Drugs.* 2019; 79 (16): 1741–1755. DOI: 10.1007/s40265-019-01192-z.
164. Perez E.E., Orange J.S., Bonilla F. et al. Update on the use of immunoglobulin in human disease: a review of evidence. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2017; 139 (3, Suppl.): S1–46. DOI: 10.1016/j.jaci.2016.09.023.
165. Nguyen A.A., Habiballah S.B., Platt C.D. et al. Immunoglobulins in the treatment of COVID-19 infection: Proceed with caution! *Clin. Immunol.* 2020; 216: 108459. DOI: 10.1016/j.clim.2020.108459.
166. Xie Y., Cao S., Dong H. et al. Effect of regular intravenous immunoglobulin therapy on prognosis of severe pneumonia in patients with COVID-19. *J. Infect.* 2020; 81 (2): 318–356. DOI: 10.1016/j.jinf.2020.03.044.
167. Cao W., Liu X., Bai T. et al. High-dose intravenous immunoglobulin as a therapeutic option for deteriorating patients with coronavirus disease 2019. *Open Forum Infect. Dis.* 2020; 7 (3): ofaa102. DOI: 10.1093/ofid/ofaa102.

Поступила 25.07.20

Received: July 25, 2020

Информация об авторах / Author Information

Насонов Евгений Львович — д. м. н., профессор, академик Российской академии наук, президент Общероссийской общественной организации «Ассоциация ревматологов России»; научный руководитель Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А.Насоновой»; главный внештатный специалист-ревматолог Министерства здравоохранения Российской Федерации; профессор кафедры внутренних, профессиональных болезней и ревматологии Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет);

главный редактор журнала «Научно-практическая ревматология»; тел.: (495) 109-29-11; e-mail: nasonov@iramn.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1598-8360>)

Evgeny L. Nasonov — Doctor of Medicine, Professor, Academician of Russian Academy of Sciences, President of the Association of Rheumatologists of Russia; Scientific Director, V.A.Nasonova Federal Research Rheumatology Institute; Chief Specialist-Rheumatologist of Healthcare Ministry of Russia; Professor of the Department of Internal, Occupational Diseases and Rheumatology, I.M.Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Healthcare Ministry of Russia; Chief Editor of the Journal “Scientific and Practical Rheumatology”; tel.: (495) 109-29-11; e-mail: nasonov@iramn.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1598-8360>)

Коагулопатия при COVID-19

Г.М.Галстян

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 125167, Россия, Москва, Новый Зыковский проезд, 4

Резюме

Нарушения гемостаза играют важную роль в патогенезе и клинических проявлениях COVID-19. Целью работы явилось подробное рассмотрение патогенеза, клинических проявлений, методов диагностики и лечения коронавирус-индуцированной коагулопатии (КИК). При дебюте COVID-19 выявляется гиперкоагуляция, а коагулопатия потребления, синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС) регистрируются обычно на поздних стадиях заболевания. В патогенезе гиперкоагуляции при COVID-19 играют роль провоспалительные цитокины, гиперфибриногенемия, повышенное содержание в крови фактора Виллебранда, фактора VIII, нейтрофильных внеклеточных ловушек, активация тромбоцитов, выработка антифосфолипидных антител, микровезикулы. В лабораторных показателях выявляются повышенные плазменные концентрации D-димера, фибриногена, увеличение протромбинового времени и уменьшение количества тромбоцитов. Кумулятивная частота тромботических осложнений колеблется от 21 до 31 %. Факторами риска тромбозов являются пребывание в отделении интенсивной терапии, лейкоцитоз и высокая концентрация D-димера в плазме. Дифференциальный диагноз КИК следует проводить с ДВС-синдромом, сепсис-индуцированной коагулопатией, антифосфолипидным, гемофагоцитарным синдромами, тромботической микроангиопатией, гепарин-индуцированной тромбоцитопенией. Возможно сочетание КИК с сепсисом, антифосфолипидным синдромом, гемофагоцитарным синдромом, тромботической микроангиопатией, гепарин-индуцированной тромбоцитопенией.

Основной терапией является лечение низкомолекулярными гепаринами. Приводятся рекомендации по лечению.

Ключевые слова: коронавирусная инфекция 2019, гепарин, коагуляция, D-димер, фибриноген, протромбиновое время.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Галстян Г.М. Коагулопатия при COVID-19. *Пульмонология*. 2020; 30 (5): 645–657. DOI: 10.18093/0869-0189-2020-30-5-645-657

Coagulopathy in COVID-19

Gennady M. Galstyan

National Research Center for Hematology: Novozykovskiy pr. 4, Moscow, 125167, Russia

Abstract

Hemostatic disorders play an important role in the pathogenesis and clinical manifestations of COVID-19. The purpose of the research was a detailed consideration of the pathogenesis, clinical manifestations, and methods of diagnosing and treatment of coronavirus-induced coagulopathy (CIC). At the onset of COVID-19, hypercoagulability is detected, and consumption coagulopathy and disseminated intravascular coagulation (DIC) syndrome are usually observed at later stages of the disease. In the pathogenesis of hypercoagulation in patients with COVID-19, pro-inflammatory cytokines, hyperfibrinogenemia, increased blood levels of von Willebrand factor, factor VIII, neutrophilic extracellular traps, platelet activation, production of antiphospholipid antibodies, microvesicles are of importance. Laboratory findings show increased plasma concentrations of D-dimer, fibrinogen, a longer prothrombin time and a decrease in the number of platelets. The cumulative incidence of thrombotic complications ranges from 21 to 31%. Thrombosis risk factors are intensive care unit stay, leukocytosis, and a high plasma D-dimer concentration. Differential diagnosing of CIC should be carried out with disseminated intravascular coagulation, sepsis-induced coagulopathy, antiphospholipid, hemophagocytic syndromes, thrombotic microangiopathy, and heparin-induced thrombocytopenia. CIC may be complicated by sepsis, antiphospholipid syndrome, hemophagocytic syndrome, thrombotic microangiopathy, and heparin-induced thrombocytopenia.

The main therapy is low molecular weight heparins treatment. Treatment recommendations are provided.

Key words: coronavirus infection 2019, heparin, coagulation, D-dimer, fibrinogen, prothrombin time.

Conflict of interests. The author declares the absence of conflict of interests.

For citation: Galstyan G.M. Coagulopathy in COVID-19. *Pul'monologiya*. 2020; 30 (5): 645–657 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2020-30-5-645-657

Новая коронавирусная инфекция (*COroNaVirus Disease 2019* — COVID-19) — инфекция, вызываемая коронавирусом SARS-CoV-2 (*Severe Acute Respiratory Syndrome-related CoronaVirus-2*). Это оболочечный РНК-вирус, относящийся к роду *Betacoronavirus*, который является рекомбинантным вирусом между коронавирусом летучих мышей и неизвестным по происхождению коронавирусом. Генетическая последовательность SARS-CoV-2 сходна с последовательностью SARS-CoV на 79 % [1, 2]. Впервые

вспышка этой инфекции зарегистрирована в г. Ухань (Китай) в декабре 2019 г., а уже 11 марта 2020 г. ВОЗ объявила эту вспышку пандемией. Мир вступил, по образному выражению авторов из Италии, в *War to the knife* — в «войну не на жизнь, а на смерть» [3], причем не в переносном, а в прямом смысле слова. Начальным этапом заражения является проникновение SARS-CoV-2 в клетки-мишени, имеющие рецепторы ангиотензинпревращающего фермента II типа (АПФ-2). Рецепторы АПФ-2 представлены на клет-

ках дыхательного тракта, почек, пищевода, мочевого пузыря, подвздошной кишки, сердца, центральной нервной системы. Однако основной и быстро достижимой мишенью являются альвеолоциты II типа, поражение которых вирусом приводит к диффузному альвеолярному повреждению, которое клинически проявляется развитием острого респираторного дистресс-синдрома у 41,8 % заболевших, при этом более чем в 50 % случаев наступил летальный исход [4]. Однако если продолжить сравнение борьбы с COVID-19 с войной, то можно сказать, что это война как минимум на два фронта: легочное поражение является наиболее ярким клиническим проявлением COVID-19, но есть и второй, нередко «невидимый фронт» в этой войне — это нарушения коагуляции, которые часто бывают скрыты и не распознаны. Нарушения коагуляции не только приводят к возникновению клинически значимых тромботических осложнений, но и играют роль в патогенезе коронавирусной инфекции, в т. ч. при поражении легких. Нарушения микроциркуляции вследствие микротромбозов могут значительно усугубить течение острой дыхательной недостаточности у пациентов с COVID-19. Поэтому лечение COVID-19 обязательно должно включать мероприятия, направленные на коррекцию нарушений гемостаза. Изучение механизмов коронавирус-индуцированной коагулопатии (КИК) позволяет не только лучше понять патогенез заболевания, но и улучшить диагностику, открывает новые горизонты его лечения.

Цель настоящей работы — рассмотреть патогенез, клинические проявления и методы диагностики и методы лечения КИК.

Патогенез коронавирус-индуцированной коагулопатии

Чтобы попасть в клетку, SARS-CoV-2 использует белок-«шип» (*spike*, S-белок), которым он прикрепляется к рецептору на поверхности клетки-хозяина. Этим рецептором является АПФ-2 на поверхности альвеолоцитов II типа. Методом секвенирования РНК одиночных клеток показано, что экспрессия гена АПФ-2 ограничена небольшой популяцией альвеолоцитов II типа и АПФ-2 отсутствует в эндотелиальных клетках и альвеолярных макрофагах [5]. Рецептор-опосредованный эндоцитоз завершается проникновением вирусного нуклеокапсида в цитоплазму клетки, где вирусная РНК выступает в качестве мРНК для синтеза полипротеинов pp1a и pp1ab. В следующий проход репликации / трансляции из них формируется копия РНК вируса, а также 8 отдельных мРНК-шаблонов для белков вирусов, которые бесконечно их генерируют [6]. Высвободившиеся цитокины провоцируют интерстициальное воспаление, эндотелиальное повреждение и активацию коагуляции, в патогенезе которой ключевая роль принадлежит тканевому фактору. Он выделяется моноцитами, а также поврежденными либо активированными вследствие действия цитокинов эндотели-

альными клетками. В результате образуется тромбин, что приводит к тромбозам альвеолярных капилляров [7]. Несмотря на то что при КИК воспаление и коагуляция являются ключевыми звеньями патогенеза, механизмы нарушений гемостаза отличаются от тех, которые наблюдаются при диссеминированном внутрисосудистом свертывании (ДВС) и сепсис-индуцированной коагулопатии [8].

В прокоагулянтном ответе при сепсисе участвуют молекулярные фрагменты, ассоциированные с повреждениями (*damage-associated molecular patterns*), и патоген-ассоциированные молекулярные фрагменты молекул (*pathogen-associated molecular patterns*) [8]. При сепсисе происходит выброс провоспалительных цитокинов, таких как интерлейкин-1 β , интерлейкин-6, фактор некроза опухоли, компоненты системы комплемента, которые индуцируют коагулопатию [9]. Кроме того, экспрессия тканевого фактора на моноцитах и макрофагах, активация нейтрофилов и выброс нейтрофильных внеклеточных ловушек (*Neutrophil extracellular traps*) также вызывают активацию свертывания и тромбозы [10, 11]. Нетоз — вид программируемой клеточной гибели нейтрофилов. Сопровождается выбросом из погибающих нейтрофилов смеси нитей, состоящих в основном из ДНК, белков гистонов и нуклеосом, которые также обладают прокоагулянтной активностью и повышают риск тромбозов. Этот тромбовоспалительный процесс приводит к эндотелиальному повреждению, увеличению генерации тромбина [12]. При сепсис-индуцированной коагулопатии / ДВС происходит угнетение фибринолиза вследствие повышенной продукции ингибитора активатора плазминогена 1-го типа, что сопровождается тромбообразованием и органной дисфункцией [13]. Для выявления этих нарушений в критерии ДВС включены: выраженность тромбоцитопении, повышенная плазменная концентрация продуктов деградации фибрина (в т. ч. D-димера), увеличение показателя протромбинового времени и гипофибриногенемия [14]. В критерии сепсис-индуцированной коагулопатии входят увеличение показателя протромбинового времени, выраженность тромбоцитопении и тяжесть состояния пациента по шкале SOFA [15]. При ДВС / сепсис-индуцированной коагулопатии снижается плазменная активность естественных антикоагулянтов — антитромбина III, протеина С [16].

При КИК реализуются иные механизмы. Сразу несколько групп исследователей указали, что коагуляционный профиль у пациентов с COVID-19 отражает выраженную гиперкоагуляцию, но не коагулопатию потребления или ДВС [17, 18]. Коагулопатия потребления — типичное проявление ДВС / сепсис-индуцированной коагулопатии, однако она не встречается в дебюте COVID-19. Интерлейкин-1 β и интерлейкин-6 при COVID-19 могут вызывать тромбоцитоз и гиперфибриногеномию у пациентов с ОРДС, вызванным коронавирусом SARS-CoV [19]. При COVID-19 воспаление и гиперкоагуляция на ранних стадиях болезни

преимущественно локализованы в легких, и лишь в случае прогрессии заболевания и возникновении полиорганной дисфункции возникает ДВС. Выраженное повышение плазменной концентрации D-димера обусловлено нарушением регуляции локального фибринолиза в альвеолах урокиназным активатором плазминогена, высвобождаемого из альвеолярных макрофагов, что способствует развитию вирусной интерстициальной пневмонии, ОРДС и смерти при коронавирусной инфекции [19]. Поражение SARS-CoV-2 эндотелиальных клеток, поверхность которых обильно экспрессирует АПФ2 (рецептор для SARS-CoV-2), ведет к массивному высвобождению активатора плазминогена [20]. В норме АПФ2 способствует антикоагулянтному действию сосудистого эндотелия. Связывание SARS-CoV-2 с АПФ2 вызывает экспрессию тканевого фактора и подавляет систему протеина С [20]. При утяжелении течения COVID-19 со временем прокоагуляционная активность приводит к образованию фибрина, повышению концентрации фибриногена крови, активации тромбоцитов. Вследствие повреждения эндотелиальных клеток из них высвобождаются фактор Виллебранда и ингибитор активатора плазминогена 1-го типа, что усиливает образование тромбов в легочных капиллярах. Концентрация антигена фактора Виллебранда превышает таковую у здоровых лиц более чем в 5 раз, активность фактора свертывания VIII как белка острой фазы также повышается в плазме крови в 3 раза по сравнению со здоровыми лицами [18].

Как и при сепсисе, при COVID-19 установлено участие нейтрофильных внеклеточных ловушек. При обследовании 50 пациентов с COVID-19 и 30 здоровых лиц выявлено, что у пациентов по сравнению со здоровыми повышено содержание в крови 3 основных маркеров нетоза: внеклеточной ДНК, миелопероксидазы, связанной с ДНК, и цитруллинированного гистона H3. Причем большая концентрация внеклеточной ДНК в крови ассоциировалась с повышенным количеством тромбоцитов. Добавление плазмы крови пациентов с COVID-19 к нейтрофилам *in vitro* вызывало гибель последних путем нетоза [21]. Нейтрофильные внеклеточные ловушки через электростатическое взаимодействие активируют контактный внутренний путь свертывания [22]. У пациентов с COVID-19 и тромбозами обнаружено высокое содержание в крови маркеров нейтрофильных внеклеточных ловушек по сравнению с контролем. В ретроспективном исследовании случай-контроль сравнили количество маркеров нейтрофильных внеклеточных ловушек у 11 пациентов с COVID-19 с тромбозами с контрольной группой, состоящей также из пациентов с COVID-19, соответствующей по возрасту и полу, у которых тромбозы не были выявлены [23]. Пациенты с тромбозами имели значительно более высокое содержание в крови маркеров нейтрофильных внеклеточных ловушек (внеклеточной ДНК, миелопероксидазы, связанной с ДНК, и цитруллинированного гистона H3), чем в контрольной группе. Имелась сильная корреляция между

маркерами нейтрофильных внеклеточных ловушек и концентрацией D-димера.

Еще один механизм вовлечения гемостаза в патогенез COVID-19 — это выработка антифосфолипидных антител. Китайскими авторами [24] описаны 3 пациента с COVID-19, у которых тромботические осложнения, проявившиеся тромбозами артерий конечностей, ишемическими инсультами, возникли на 3, 10 и 18-й дни заболевания. При детальном обследовании у всех были обнаружены антитела к β_2 -гликопротеину-I, относящиеся к иммуноглобулинам (Ig) классов G и A, а также антикардиолипиновые антитела, относящиеся к IgA. Французскими авторами [25] при обследовании 56 пациентов с доказанным диагнозом COVID-19 у 25 (45 %) обнаружен волчаночный антикоагулянт, в то время как антитела к β_2 -гликопротеину и антикардиолипиновые антитела выявлены только у 5 (10 %). В другом исследовании волчаночный антикоагулянт обнаружен у 50 (87,7 %) из 57 обследованных с COVID-19 [26]. Коварство волчаночного антикоагулянта при COVID-19 заключается в том, что, с одной стороны, у людей определяется увеличение показателя активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ), а с другой — течение заболевания осложняется при этом тромбозами. Более того, при наличии волчаночного антикоагулянта нельзя ориентироваться на показатель АЧТВ при назначении гепарина.

Некоторые авторы [18] придают большое значение в развитии гиперкоагуляции при COVID-19 микровезикулам. Эти частицы являются цитоплазматическими микрочастицами, происходящими из тромбоцитов и моноцитов, и обладают прокоагулянтными свойствами.

Изменения параметров гемостаза при коронавирус-индуцированной коагулопатии

Очевидно, что знание патогенеза необходимо для понимания процессов, происходящих при КИК. Однако в условиях пандемии клиницистам при лечении пациентов с COVID-19 нужны простые диагностические критерии, которые позволяют установить диагноз КИК и определить исходя из этого тактику лечения.

Плазменная концентрация D-димера. Степень повышения концентрации D-димера в крови отражает тяжесть состояния больных. В исследовании, включающем данные о 1 099 пациентах с лабораторно подтвержденным диагнозом COVID-19 из более чем 550 госпиталей Китая, показано, что плазменная концентрация D-димера превышала 0,5 мг / л у 260 (46,4 %) из 560 человек. Причем повышенные концентрации D-димера наблюдались только у 43 % пациентов с нетяжелым течением заболевания у 60 % — с тяжелым течением [27]. C.Huang et al. [28] установили, что плазменная концентрация D-димера при поступлении у пациентов с COVID-19, нуждавшихся в лечении в отделении интенсивной терапии (медиана 2,4 (0,6—14,4) мг / л), была выше, чем у лю-

дей с COVID-19, которые не нуждались в интенсивной терапии (медиана 0,5 (0,3–0,8) мг / л) ($p = 0,0042$). *N. Tang et al.* [29] показали, что повышенная концентрация D-димера в плазме больных COVID-19 является предиктором летального исхода: у умерших средняя концентрация D-димера составила 2,12 мкг / мл (межквартильный интервал – 0,77–5,27 мкг / мл), в то время как у выживших – 0,61 мкг / мл (межквартильный интервал – 0,35–1,29 мкг / мл) ($p < 0,001$) при нормальных значениях до 0,50 мкг / мл.

Такое же значение имел и другой маркер активации свертывания и фибринолиза – продукты деградации фибрина (ПДФ). У умерших с COVID-19 средняя концентрация ПДФ в плазме составила 7,6 мкг / мл (межквартильный интервал – 4,0–23,4 мкг / мл), в то время как у выживших – 4,0 мкг / мл (межквартильный интервал – 4,0–4,3 мкг / мл) ($p < 0,001$) при нормальных значениях $< 5,0$ мкг / мл.

По данным итальянских авторов [30], исследовавших плазменную концентрацию D-димера у 388 пациентов с COVID-19 каждые 3 дня (в 1–3-й, затем 4–6-й и 7–9-й дни госпитализации), отмечалась тенденция к нарастанию по мере утяжеления состояния пациентов, причем в большей степени у переведенных в отделения интенсивной терапии. Эта концентрация всегда была выше у умерших, чем у выживших, что отражало большую тяжесть их состояния. Если среди пациентов, не переведенных в отделения интенсивной терапии, увеличение концентрации D-димера было не очень выражено: медиана у выживших повысилась с 329 до 472 нг / мл, а у умерших – с 868 до 1 093 нг / мл, то в отделении интенсивной терапии были цифры уже другого порядка: у выживших повысилась с 615 до 3 137 нг / мл и у умерших – с 1 022 до 7 746 нг / мл.

По данным *N. Tang et al.* [29], значимо более высокие плазменные концентрации D-димера и ПДФ наблюдались у пациентов уже в первые заболевания COVID-19, но особенно большой разницы становилась начиная с 10-х суток. С помощью регрессионного анализа Кокса на основании данных обследования 201 больного COVID-19 показано, что повышенная плазменная концентрация D-димера является фактором риска развития ОРДС (отношение рисков (ОР) – 1,03, 95%-ный доверительный интервал (ДИ) – 1,01–1,04, $p < 0,001$) и летального исхода (ОР – 1,02, 95%-ный ДИ – 1,01–1,04, $p < 0,002$) [4]. С помощью ROC-анализа на основании обследования 343 пациентов показано, что концентрация D-димера в плазме ≥ 2 мкг / мл при поступлении в стационар, т. е. в 4 раза выше нормальных значений, становится предиктором внутригоспитальной летальности с чувствительностью 92,3 % и специфичностью 83 % [31]. В то же время повышение плазменной концентрации D-димера не является патогномоничным признаком только COVID-19: при сравнении параметров гемостаза у 449 пациентов с пневмониями, вызванными SARS-CoV-2 и протекающими с острой дыхательной недостаточностью, и 104 пациента с пневмониями такой же степени тяжести и дыхательной недостаточностью, но другой

этиологии, показано, что концентрация D-димера у них значимо не различалась [32].

Активированное частичное тромбопластиновое время. Этот показатель мало изменяется при COVID-19. Однако увеличение показателя АЧТВ у пациентов с COVID-19, как уже упоминалось выше, может быть вызвано наличием волчаночного антикоагулянта. При COVID-19 оно значимо не различалось у пациентов, переведенных в отделение интенсивной терапии, и тех, кому не понадобилась интенсивная терапия: 26,2 (22,5–33,9) с vs 27,7 (24,8–34,1) с, $p = 0,57$ [33], у выживших и умерших пациентов с COVID-19 41,2 (36,9–44,0) с vs 44,8 (40,2–51,0) с, $p = 0,096$ [29]. АЧТВ не было значимым фактором риска развития ОРДС (ОР – 0,97, 95%-ный ДИ – 0,94–1,01, $p = 0,13$) и летального исхода (ОР – 0,96, 95%-ный ДИ – 0,91–1,01, $p = 0,06$) [4].

Протромбиновое время. Увеличение показателя протромбинового времени нехарактерно только для COVID-19 [26]. Этот показатель значимо не различался у пациентов с пневмонией, вызванной SARS-CoV-2, и пневмониями другой этиологии [32]. В то же время при COVID-19 увеличение показателя протромбинового времени ассоциируется с тяжестью состояния. Увеличение показателя протромбинового времени является фактором риска развития ОРДС (ОР – 1,56, 95%-ный ДИ – 1,32–1,87, $p < 0,001$) [4]. При COVID-19 увеличение показателя протромбинового времени отмечалось у пациентов, которые нуждались в интенсивной терапии, по сравнению с теми, кому она не понадобилась (12,2 (11,2–13,4) с vs 10,7 (9,8–12,1) с, $p = 0,012$), а также у умерших по сравнению с выжившими (15,5 (14,4–16,3) с vs 13,6 (13,0–14,3) с, $p < 0,001$). Но надо понимать, хотя эти различия и статистически значимы, они составляют всего несколько секунд, и если оценивать не протромбиновое время, а международное нормализованное отношение, эти различия могут быть не замечены. При исследовании в динамике увеличение показателя протромбинового времени у умерших по сравнению с выжившими пациентами с COVID-19 отмечалось с 10-го дня госпитализации [29].

Плазменная концентрация фибриногена. В отличие от ДВС, при котором одним из диагностических критериев является гипофибриногенемия [14], при COVID-19 чаще встречается гиперфибриногенемия. В исследовании *N. Tang et al.* [29] при обследовании 183 пациентов с COVID-19 медиана концентрации фибриногена плазмы была 4,55 г/л (3,676–5,17 г/л), в то время как нормальные значения составляли 2,0–4,0 г / л. В целом значимо концентрация фибриногена у выживших и умерших пациентов не различалась, однако при оценке по дням на 10-й и 14-й дни заболевания концентрация фибриногена у умерших была выше, чем у выживших [29]. Фибриноген – это «белок острой фазы», содержание которого повышается при воспалении. Этим фактом можно объяснить сильную корреляцию ($R^2 = 0,506$) между концентрациями фибриногена плазмы и интерлейкина-6, обнаруженную у пациентов с COVID-19 [34].

Антитромбин III. В отличие от воспаления при сепсисе, при COVID-19 не наблюдалось уменьшения плазменной активности антитромбина III и у большинства пациентов она оставалась в пределах референсных значений либо уменьшалась незначительно [18, 26, 29]. Активность антитромбина III в целом значительно не отличалась у умерших и выживших [29]. Хотя при ежедневном мониторинге спустя неделю после госпитализации в стационар у умерших, даже оставаясь в целом в пределах нормальных значений, активность антитромбина III была ниже, чем у выживших [29]. Причем это может быть объяснено не только потреблением вследствие инфекции, но и проводимой гепаринотерапией, которая сама по себе приводит к истощению антитромбина III.

Фактор свертывания крови VIII. Он, по сути, является белком острой фазы, и поэтому его плазменная активность повышена у большинства пациентов с COVID-19 по сравнению с нормой в 3–4 раза [18, 26].

Фактор Виллебранда. Концентрация антигена фактора Виллебранда повышена у большинства пациентов с COVID-19 в 4–6 раз по сравнению с нормой [18, 26], что отражает тяжесть эндотелиального повреждения, вследствие которого он и выделяется.

Тромбоциты. Для COVID-19 характерна умеренная тромбоцитопения в начале заболевания. При обследовании 1 099 пациентов с COVID-19 медиана количества тромбоцитов крови у них была $168 \times 10^9 / \text{л}$. На момент госпитализации тромбоцитопения, определяемая как уровень тромбоцитов менее $150 \times 10^9 / \text{л}$, наблюдалась у 36,2 % [27]. Тромбоцитопения при пневмонии, вызванной SARS-CoV-2, менее выражена, чем при пневмониях другой этиологии [32]. При метаанализе 9 исследований, включавших 1 779 пациентов с COVID-19 [35], установлено, что у больных с тяжелым течением COVID-19 тромбоцитопения была более выражена, чем у тех, у кого заболевание протекало легко: взвешенная разность средних (*weighted mean difference*, WMD) составила $31 \times 10^9 / \text{л}$, т. е. на такую величину количество тромбоцитов было меньше. При сравнении подгрупп выживших и умерших взвешенная разность средних составила $48 \times 10^9 / \text{л}$. Более того, тромбоцитопения ассоциировалась с 5-кратным увеличением риска летального исхода (отношение шансов (ОШ) – 5,1; 95%-ный ДИ – 1,8–14,6) [35].

Таким образом, у всех пациентов с COVID-19 целесообразно измерять плазменные концентрации D-димера, протромбиновое время и количество тромбоцитов, плазменную концентрацию фибриногена (показатели расположены в порядке убывания прогностической значимости). Кратность определения концентраций D-димера и фибриногена, протромбинового времени и количества тромбоцитов зависит от тяжести течения COVID-19. Важна динамика, в сторону как повышения, так и понижения показателей. У госпитализированных больных при легком варианте течения рекомендуется проводить исследование 1 раз в 4–5 дней, при средней тяжести – 1 раз в 2 дня, при тяжелом – ежедневно. Внеочередной анализ вышеперечисленных

показателей проводится при усугублении тяжести COVID-19 [36]. Это может помочь в стратификации пациентов по тяжести. Результаты имеют прогностическое значение [37].

Еще одним подходом является использование интегральных тестов для диагностики нарушений гемостаза у пациентов с COVID-19. Описано применение тромбоэластографии (ТЭГ), которая, наряду с клоттинговыми тестами, позволяет выявлять гиперкоагуляцию [18]. Может быть использована и ротационная тромбоэластометрия (РОТЭМ), при которой гиперкоагуляция выявляется в тестах INTEM, EXTEM, FIBTEM. Причем умершие имели наиболее выраженные гиперкоагуляционные изменения по данным РОТЭМ [17]. Кроме того, ТЭГ и РОТЭМ могут быть использованы для мониторинга терапии гепарином [38].

Клинические проявления коронавирус-индуцированной коагулопатии

Каковы бы ни были признаки нарушений гемостаза по данным лабораторных исследований, наибольший интерес представляют их клинические проявления. Среди 92 пациентов с COVID-19, госпитализированных в отделение интенсивной терапии, тромботические осложнения были выявлены у 40 %. Причем возникали как венозные (79 %), так и артериальные (21 %) тромбозы. Геморрагические осложнения были обнаружены у 19 (21 %) из 92 пациентов [39]. Геморрагические осложнения при COVID-19 могут быть обусловлены как действием SARS-CoV-2, проявляющимся при тяжелых случаях тромбоцитопенией и ДВС-синдромом, так и с проводимой антикоагулянтной терапией. В одном из исследований [40] среди тех, кто получал антикоагулянты, они встречались с частотой 3 %, а у тех, кто не получал антикоагулянты, – в 1,9 % наблюдений ($p = 0,2$).

Данные о частоте выявляемости тромботических осложнений у разных авторов неодинаковы, поскольку они во многом зависят от объема обследования. Очевидно, что сложно диагностировать тромбоэмболию легочной артерии (ТЭЛА) у пациентов с ОРДС, бессимптомные тромбозы глубоких вен или ишемический инсульт у пациентов, которым проводится искусственная вентиляция легких (ИВЛ) и которые находятся в бессознательном состоянии вследствие медикаментозной седации.

По данным обследования 184 пациентов с подтвержденным диагнозом COVID-19 тромбоэмболия легочной артерии была выявлена у 13,6 %, тромбозы глубоких вен и катетер-ассоциированные тромбозы – у 1,6 %, ишемические инсульты – также у 1,6 % пациентов. Кумулятивная частота тромбозов составила 31 % [41]. F.A. Klok *et al.* особо отмечают сложность диагностики тромботических осложнений у больных, которым проводится искусственная вентиляция легких [41].

Несмотря на то что все пациенты с первого дня получали тромбопрофилактику низкомолекуляр-

ными гепаринами (НМГ), частота тромботических осложнений у 362 пациентов с COVID-19, лечившихся в академическом госпитале в Милане, составила 7,7 %, кумулятивная частота — 21 %. При этом кумулятивная частота тромбоэмболических осложнений была значительно больше среди пациентов, переведенных в отделение интенсивной терапии (27,6 %), чем среди получавших лечение в терапевтических отделениях (6,6 %). Большинство тромботических осложнений выявлялись в первые 24 ч госпитализации. В целом ТЭЛА выявлена у 1,2 % пациентов, тромбозы глубоких вен — у 1,4 %, катетер-ассоциированные тромбозы глубоких вен — у 2,1 %, ишемические мозговые инсульты — у 2,5 %, острый коронарный синдром — у 1,1 %. Однако эти данные получены только у тех больных, которым выполнили исследования, позволяющие выявить эти осложнения, а не у всей популяции госпитализированных с COVID-19. Этим можно объяснить большие различия в частоте выявления тромботических осложнений, поскольку их диагностика во многом зависела от принятой в стационаре тактики обследования. При выполнении всем 106 пациентам с COVID-19 компьютерной томографии (КТ) с внутривенным контрастированием (КТ-ангиография) ТЭЛА обнаружили у 32 (30 %) обследуемых [42]. При выполнении УЗИ всем пациентам с COVID-19, которым проводилась ИВЛ, частота тромботических осложнений составила 22,2 %, среди них у 14,8 % — тромбозы глубоких вен, три четверти из которых были катетер-ассоциированными, у 1,9 % — тромбы на трикуспидальном клапане [43]. Таким образом, если всем пациентам, находящимся на лечении по поводу COVID-19, регулярно выполнять КТ-ангиографию и УЗИ, будут больше выявляться тромботические осложнения, причем их частота увеличивается по мере нахождения в стационаре. Это подтверждается и результатами исследования *S.Middeldorp et al.* [44], согласно которым у 39 (20 %) из 198 пациентов, госпитализированных с COVID-19, были выявлены тромбоэмболические осложнения, несмотря на проводимую антитромботическую профилактику. Общая кумулятивная инцидентность тромбозов на 7, 14 и 21-й дни госпитализации составила 16, 33 и 42 % соответственно, в то время как тромботические осложнения, протекавшие с клиническими проявлениями, встречались с частотой лишь 10, 21 и 25 %, т. е. почти в 1,5 раза реже. Это еще раз свидетельствует о необходимости обследовать всех пациентов с COVID-19 на предмет возможных тромботических осложнений, вне зависимости от наличия клинических проявлений. Тромбозы значительно чаще встречались у пациентов в отделении интенсивной терапии, чем у пациентов в терапевтических отделениях (на 7, 14 и 21-е сутки лечения — 26, 47 и 59 % vs 5,8, 9,2 и 9,2 % соответственно). Помимо пребывания в отделении интенсивной терапии факторами риска возникновения тромботических осложнений являлись лейкоцитоз и высокая концентрация D-димера в плазме. При тромботических осложнениях риск летального

исхода увеличивался в 2,4 раза (ОР — 2,4; 95%-ный ДИ — 1,02–5,5) [44].

В исследовании французских авторов сравнивались результаты КТ-ангиографии у 106 пациентов с ОРДС вследствие COVID-19 и 54 больных с ОРДС без COVID-19. Установлено, что у 32 (30 %) больных с ОРДС, вызванным COVID-19, выявлена ТЭЛА, в то время при ОРДС, но без COVID-19, ТЭЛА отмечена лишь у 6 (11 %) из 54 человек, т. е. в 3 раза реже [42]. Таким образом, при ОРДС, вызванном COVID-19, ТЭЛА возникает значительно чаще, чем при ОРДС другой этиологии.

При COVID-19 и концентрации D-димера плазмы > 5 000 мкг / л ТЭЛА выявляется у 82 % пациентов, в 78 % наблюдений без ТЭЛА концентрация D-димера была < 5 000 мкг / л [42].

При КТ-перфузии легких показано, что уже на ранней стадии COVID-19 при концентрации D-димера < 500 нг / мл выявляются множественные билатеральные дефекты перфузии вследствие микросудистой обструкции. ТЭЛА весьма вероятна при поздних стадиях заболевания, ее следует заподозрить, если у пациента появляются кровохарканье, необъяснимая тахикардия, симптомы тромбоза глубоких вен, увеличение концентрации D-димера > 50 нг / мл [45].

По данным аутопсии у 7 (58 %) из 12 умерших от COVID-19 пациентов выявлены тромбы в венах нижних конечностей, не обнаруженные при жизни, ТЭЛА стала причиной смерти 4 (33 %) больных [46].

Дифференциальная диагностика коронавирус-индуцированной коагулопатии

Прежде всего КИК следует дифференцировать от ДВС и септической коагулопатии. В отличие от КИК при ДВС и септической коагулопатии чаще возникают и более выражены тромбоцитопения, потребление естественных антикоагулянтов (протеина С, антитромбина III), гипофибриногенемия, увеличение показателя АЧТВ, протромбинового времени (см. таблицу). Означает ли это, что при COVID-19 не возникает ДВС-синдрома? Исследования показали, что, хотя в дебюте заболевания у большинства пациентов развивается гиперкоагуляционное состояние, отличное от ДВС, по мере прогрессии поражения, развития полиорганной дисфункции, присоединения инфекционных осложнений и сепсиса может развиваться ДВС. Поэтому если у выживших пациентов с COVID-19 ДВС регистрировали лишь в 0,6 % наблюдений, то у умерших — уже в 71,4 % случаев [29].

Антифосфолипидный синдром может осложнить течение COVID-19 и тем самым добавить к его клиническим и лабораторным проявлениям не только венозные, но и артериальные тромбозы, увеличение показателя АЧТВ (см. таблицу).

Гемофагоцитарный синдром (ГФС) характеризуется избыточной активацией иммунных клеток (макрофагов, натуральных киллеров и цитотоксических

Т-клеток), развитием «цитокинового шторма», что напоминает патогенез COVID-19 [47, 48]. ГФС может быть вызван различными факторами, в том числе и вирусной инфекцией, и иметь сходные клинические проявления (см. таблицу) [47]. В одном из исследований у 35 пациентов с COVID-19 были обнаружены признаки гемофагоцитоза в аспиратах костного мозга, двухлинейная цитопения и гиперферритинемия, что позволило авторам ошибочно интерпретировать это как ГФС [48]. Это вызвало возмущения других исследователей, которые считают, что в острой фазе тяжелого течения COVID гипервоспаление и гиперцитокинемия не являются следствием ГФС, а отражают тяжесть ОРДС и повреждения легких [49].

Атипичный гемолитико-уремический синдром (аГУС) и тромбоцитическая тромбоцитопеническая пурпура (ТТП) относятся к тромбоцитическим микроангиопатиям и представляют собой группу заболеваний, имеющих различный патогенез, но сходные клинические проявления в виде поражения сосудов микроциркуляторного русла, неиммунной микроангиопатической гемолитической анемии, тромбоцитопении потребления и ишемического повреждения органов (см. таблицу). Обусловлен аГУС дисрегуляцией системы комплемента, следствием чего является ее неконтролируемая активация [50, 51]. В основе патогенеза ТТП лежит недостаточная активность металлопротеазы ADAMTS13 (*A Disintegrin And Metalloprotease with ThromboSpondin type 1 motif*) — плазменного белка, регулирующего взаимодействие тромбоцитов с фактором Виллебранда. Отсутствие или низкая активность ADAMTS13 является причиной потребления тромбоцитов в образующихся микротромбах, вызывающих обструкцию артериол и капилляров, внутрисосудистый механический гемолиз и клинические проявления ТТП [52]. Для названных состояний нехарактерны нарушения плазменного звена гемостаза, в крови циркулируют мультимеры фактора Виллебранда, при этом количество самого антигена Виллебранда в плазме остается нормальным, в крови выявляется большое количество шистоцитов, образующихся в результате механического гемолиза. Микротромбозы при ТТП образуются часто в таких органах, как сердце, поджелудочная железа, почки, мозг, в то время как при аГУС чаще поражаются почки [52].

В одной из работ [53] описано 5 наблюдений микровазкулярных повреждений и тромбозов вследствие активации комплемента у пациентов с COVID-19 и дыхательной недостаточностью. У всех пациентов выявлена тромбоцитопения, при гистологическом исследовании в просвете сосудов обнаружены отложения фибрина, а в тканях кожи и легких — депозиция терминальных компонентов комплемента C5b-9 (мембраноатакующий комплекс), C4d, C3d7, что сходно с ГУС. В то же время авторы не описывают неиммунной гемолитической анемии, шистоциты в крови. Считают, что SARS-CoV-2 действует на проксимальный комплемент через лектиновый и классический пути, а также на терминальный от-

дел системы комплемента через воспаление, активацию тромбоцитов, эндотелиальных клеток, рекруитмент лейкоцитов [54]. При обследовании пациентов с COVID-19 выявить у них шистоцитоз и признаки гемолиза не удалось [54], а плазменная активность ADAMTS13 у всех пациентов была > 10 %.

Гепарин-индуцированная тромбоцитопения II типа (ГИТ II) (см. таблицу) возникает вследствие образования антител против комплекса гепарина с тромбоцитарным фактором 4, содержащимся в α -гранулах тромбоцитов. Образующийся комплекс, состоящий из IgG, тромбоцитов и тромбоцитарного фактора 4, взаимодействует с тромбоцитарными Fc-рецепторами, что приводит к активации, агрегации и деструкции тромбоцитов, вследствие чего выделяются прокоагулянтные фосфолипиды [55]. Клинически ГИТ II проявляется через 5–14 дней после начала гепаринотерапии и проявляется тромбоцитами и тромбоцитопенией. Диагноз ГИТ II устанавливается на основании выявления тромбоцитопении менее $100 \times 10^9 / \text{л}$ или уменьшения количества тромбоцитов крови на 50 % от исходного уровня, которые возникают на 5–10-е сутки от начала гепаринотерапии, артериальных или венозных тромбозов, исключения других причин тромбоцитопении [55]. Частота ГИТ при применении нефракционированного гепарина (НФГ) составляет 4,8 на 1 000 пациентов и 0,48 на 1 000 пациентов, получающих НМГ [56]. Коагуляционные нарушения для ГИТ II нехарактерны. В то же время, поскольку большинство пациентов с COVID-19 получают гепарин, нельзя исключить у них возникновения ГИТ II. По данным американских исследователей [57], на 25-й день терапии кумулятивная частота обнаружения антител к комплексу гепарин-тромбоцитарный фактор 4 составила 12 %, у всех у них гепаринотерапия была заменена на терапию аргатробаном.

Таким образом, следует отличать КИК от других синдромов и заболеваний, протекающих с тромбоцитическими осложнениями. В то же время не следует забывать о том, что COVID-19 может, с одной стороны, возникать на фоне других имеющихся заболеваний, например у пациентов с АФС, ТТП и т. д., а с другой — эти заболевания способны осложнить течение COVID-19, например, могут появиться волчаночный антикоагулянт, ГИТ II, развиться сепсис и т. д., и тогда происходит сочетание КИК с другими нарушениями гемостаза.

Лечение коронавирус-индуцированной коагулопатии

Основной и доступной терапией КИК является лечение НМГ [37]. Имеется целый ряд «точек приложения» гепарина при КИК. Помимо того что гепарин является антикоагулянтом, в легких он снижает воспаление и тромбообразование, выраженность ОРДС, улучшает оксигенацию; в сердце уменьшает образование тромбов в коронарных артериях и полостях сердца, выраженность миокардиопатии и карди-

Таблица
Изменения параметров гемостаза при различных заболеваниях и синдромах
Table
Changes in hemostatic parameters in patients with various diseases and syndromes

Параметры	КИК	ДВС / СИК	АФС	ГФС	ГУС	ТТП	ГИТ II
Тромбозы	микротромбозы, венозные тромбозы	микротромбозы	венозные / артериальные тромбозы	микротромбозы, венозные тромбозы	микротромбозы, венозные / артериальные тромбозы	микротромбозы, венозные / артериальные тромбозы	венозные / артериальные тромбозы
Тромбоциты	→↓	↓↓	↓	↓	↓	↓↓	↓↓
D-димер	↑↑	↑	↑	→	→	→	↑
АЧТВ	→	↑	↑↑	→			→
ПВ	↑	↑	→	→			→
ФГН	↑	↓↓	→	→	→	→	→
Антитромбин III	→	↓↓	→	→	→	→	→
АФС-антитела	+	Нет	++	Нет	Нет	Нет	Нет
Активация комплемента	+	Нет	Нет	Нет	+++	Нет	Нет
Мультимеры фактора Виллебранда	Нет	Нет	Нет	Нет	+++	+++	Нет
Шизоциты	Нет	Нет	Нет	Нет	+++	+++	Нет
ADAMTS13, %	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10	<10	> 10
ГИТ-антитела	Нет	Нет	Нет	Нет	Нет	Нет	++

Примечание: КИК – коронавирус-индуцированная коагулопатия, ДВС – диссеминированное внутрисосудистое свертывание; СИК – сепсис-индуцированная коагулопатия; АФС – анти-фосфолипидный синдром; ГФС – гемофагocитарный синдром; ГУС – гемолитико-уремический синдром; ТТП – тромботическая тромбоцитопеническая пурпура; ГИТ – гепарин-индуцированная тромбоцитопения; АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время; ПВ – протромбиновое время; ФГН – фибриноген; АТ – антитромбин.

альной дисфункции вследствие ишемической гипоксии субэндотелиального слоя; в остальных органах также уменьшает выраженность микрососудистой ишемии, полиорганной дисфункции, выраженность отека и капиллярной утечки. Гепарин, являясь анионом, связывает протеины и ингибирует тем самым присоединение вируса [58]. Применение гепарина в концентрации 100 мкг / мл в экспериментальной модели вдвое снизило количество инфицированных клеток в мокроте у больных с SARS-CoV-2 пневмонией [59]. Кроме того, SARS-CoV-2 S1 протеиновый рецептор-узнающий домен взаимодействует с гепарином [60].

Согласно рекомендациям Международного общества тромбозов и гемостаза (*International Society Thrombosis and Hemostasis – ISTH*) гепаринотерапия показана всем пациентам в профилактической дозе (включая пациентов вне критического состояния), которым требуется госпитализация по поводу инфекции COVID-19, при отсутствии каких-либо противопоказаний (активное кровотечение и количество тромбоцитов менее $25 \times 10^9 / л$) [37].

Если суммировать рекомендации по гепаринотерапии различных обществ (ISTH [37], китайских экспертов [38], экспертов швейцарского Общества гематологов [61], а также отечественные методические рекомендации [36]), то лечение КИК можно свести к следующей схеме.

- При оценке нарушений гемостаза у пациентов с тяжелой COVID-19 инфекцией необходимо учитывать данные анамнеза (врожденные нару-

шения свертывания, тромбофилия, дисфункция тромбоцитов, прием антикоагулянтов или дезагрегантов и т. д.).

- Профилактику тромбоза глубоких вен нижних конечностей / ТЭЛА стоит рассматривать для пациентов с COVID-19, которые в условиях карантина лечатся дома и имеют высокий риск венозных тромбозомболических осложнений, низкий риск кровотечений и не получают антикоагулянтного лечения по другим показаниям. Это относится прежде всего к пациентам с ограниченной подвижностью, тромботическими осложнениями в анамнезе, злокачественными новообразованиями, особенно при наличии дополнительных факторов риска тромбозов.
- Назначение низкомолекулярных гепаринов (НМГ) как минимум в профилактических дозах показано **всем** госпитализированным пациентам и должно продолжаться по крайней мере до выписки. Нет доказанных преимуществ какого-либо одного НМГ по сравнению с другими. При недоступности НМГ или противопоказаниях к ним возможно использование НФГ.
- Рутинное мониторирование анти-Ха активности в крови при парентеральном введении антикоагулянтов не требуется. Оно может быть рассмотрено у пациентов с повышенным риском кровотечений и / или тромбоза. Целевые значения для профилактического применения – 0,2–0,6 анти-Ха ед. / л, для лечебных доз – 0,6–1,0 анти-Ха ед. / мл. При применении НМГ кровь для

определения анти-Ха активности берется через 4–6 ч после введения препарата (оптимально после 3–4 инъекций), при подкожном введении НФГ – посередине между инъекциями, при внутривенной инфузии НФГ – через 6 ч после каждого изменения дозы.

- Продленная профилактика у больных с COVID-19 после выписки (предпочтительно с помощью НМГ) может быть рассмотрена при сохраняющемся повышенном риске венозных тромбоэмболических осложнений и низком риске кровотечений в случаях, когда не требуются лечебные дозы антикоагулянта по другим показаниям.
 - Противопоказания для использования профилактических доз НМГ / НФГ: продолжающееся кровотечение, уровень тромбоцитов в крови ниже $25 \times 10^9 / \text{л}$, выраженная почечная недостаточность (для НМГ). Повышенное протромбиновое время и АЧТВ не относятся к противопоказаниям к назначению НМГ / НФГ.
 - При тромбоцитических осложнениях следует использовать лечебные дозы НМГ / НФГ. Применение лечебных доз НМГ / НФГ может рассматриваться у больных с клиническим подозрением на тромбоцитические осложнения, когда нет возможности верифицировать диагноз. У пациентов в отделениях интенсивной терапии со значительным повышением концентрации D-димера плазмы, тяжелым воспалением, печеночной или почечной дисфункцией или дыхательной недостаточностью должны применяться лечебные дозы НМГ / НФГ. Возможными причинами гепаринорезистентности могут быть большое количество белков острой фазы (С-реактивный белок, фибриноген, фактор VIII), фактора Виллебранда, низкая плазменная активность антитромбина III, ГИТ II.
 - Необходимо исключить ГИТ II у пациентов с колебаниями количества тромбоцитов и / или резистентностью к гепарину. У пациентов с ГИТ II для профилактики и лечения венозных тромбоэмболических осложнений рекомендуется использовать фондапаринукс натрия. Фондапаринукс натрия, в отличие препаратов НМГ / НФГ, лишен потенциально благоприятных плеiotропных эффектов, однако, с другой стороны, он не вызывает ГИТ.
 - НМГ, фондапаринукс натрия не рекомендуется использовать у пациентов с выраженной почечной недостаточностью или быстро меняющейся функцией почек.
 - При COVID-19 нет данных о применении прямых пероральных антикоагулянтов. Пациентам, получающим пероральные антикоагулянты по другим показаниям, при нетяжелых проявлениях COVID-19 их прием можно продолжить. При непереносимости лекарственных взаимодействиях с препаратами для лечения COVID-19 (прием лопинавира / ритонавира), а также при тяжелой форме COVID-19 рекомендуется переход на лечебные дозы гепарина (предпочтительно НМГ).
 - У пациентов с коагулопатией потребления при отсутствии кровотечений следует поддерживать количество тромбоцитов $> 20 \times 10^9 / \text{л}$, плазменную концентрацию фибриногена $> 2,0 \text{ г} / \text{л}$. У пациентов с кровотечениями следует поддерживать количество тромбоцитов $> 20 \times 10^9 / \text{л}$, плазменную концентрацию фибриногена $> 2,0 \text{ г} / \text{л}$, показатель протромбинового отношения $< 1,5$. При концентрации фибриногена $< 1,5 \text{ г} / \text{л}$ или FFMA $< 10 \text{ мм}$ (по ТЭГ) или MCFFIBTEM $\leq 6 \text{ мм}$ – криопреципитат. При тромбоцитопении и отсутствии кровотечения порог переливания тромбоцитов – $20 \times 10^9 / \text{л}$, перед люмбальной пункцией или при кровотечении – порог $50 \times 10^9 / \text{л}$. Если кровотечение продолжается, может быть использован комбинационный активированный фактор свертывания VII.
 - Больные с клиренсом креатинина $> 30 \text{ мл} / \text{мин}$ должны получать НМГ. Предусмотреть увеличение дозы при массе тела $> 100 \text{ кг}$.
 - Больные с клиренсом креатинина $< 30 \text{ мл} / \text{мин}$ должны получать НФГ 2 или 3 раза в день п/к либо в виде непрерывной в/в инфузии.
 - У пациентов с почечной недостаточностью при терапии НМГ должна мониторироваться анти-Ха активность.
 - Нет необходимости мониторировать плазменную активность антитромбина III, но в индивидуальных случаях это должно выполняться при ДВС-синдроме, сепсисе или резистентности к гепарину.
 - Для мониторинга действия НФГ у пациентов с COVID-19 могут использоваться ТЭГ с гепариной или РОТЭМ (тесты INTEM, HEPTEM). Сравнение ТЭГ и РОТЭМ с гепариной и без таковой позволяет оценить действие гепарина. Рекомендуется оценивать отношение показателя R с гепариной и без таковой (R / Rh) или РОТЭМ (CTINTEM / CTHEPTEM).
 - У пациентов с COVID-19, которым проводится заместительная почечная терапия, для системной антикоагуляции рекомендуется использовать НФГ / НМГ. При антикоагуляции с помощью НФГ – использовать ТЭГ и R / Rh или РОТЭМ (CTINTEM / CTHEPTEM) соотношение для титрования дозы. При НМГ болюсно вводят в/в $60\text{--}80 \text{ МЕ} / \text{кг}$ за $20\text{--}30 \text{ мин}$ до начала процедуры, дополнительные дозы – $30\text{--}40 \text{ МЕ} / \text{кг}$ каждые $4\text{--}6 \text{ ч}$. Активность анти-Ха поддерживают на уровне $0,3 \text{ МЕ} / \text{мл}$. При цитратном диализе антикоагулянты системно не вводят.
 - У пациентов, которым проводится экстракорпоральная мембранная оксигенация, используется НФГ, цель – активированное время свертывания $180\text{--}220 \text{ с}$, или АЧТВ $1,5$ нормы, или отношение R / Rh на ТЭГ, анти-Ха $0,3\text{--}0,7 \text{ МЕ} / \text{мл}$.
- Гепаринотерапия способна улучшить результаты лечения COVID-19. При сравнении результатов лечения 449 пациентов с COVID-19, из которых только 99 человек получали гепарин (преимущественно НМГ) в течение 7 дней и более, не выявили различий в 28-дневной смертности между получавшими и не

получавшими гепарин (30,3 % vs 29,7 %, $p = 0,910$). Однако 28-дневная смертность была ниже такой среди больных, получавших гепарин, у которых COVID-19 сочетался с сепсисом и септической коагулопатией (≥ 4 баллов по шкале сепсис-индуцированной коагулопатии) (40,0 % vs 64,2 %, $P = 0,029$), а также у пациентов, у которых D-димер более чем в 6 раз превышал верхнюю границу нормы (32,8 % vs 52,4 %, $p = 0,017$) [62].

В исследование *L.Ayerbe et al.* [63] были включены пациенты с COVID-19, госпитализированные в 17 больниц Испании, из которых 1 734 получали гепарин, 285 — не получали. Среди получавших гепарин умерли 242 (14,0 %) человека, среди не получавших гепарин умерли 59 (20,7 %). Когда пациенты были скорректированы по возрасту и полу, отмечено, что терапия гепарином ассоциируется с меньшей смертностью (ОШ — 0,55; 95%-ный ДИ — 0,37–0,82, $p = 0,003$). Эта закономерность сохранялась при гипоксемии ($\text{SaO}_2 < 90$ %) и лихорадке $> 37^\circ\text{C}$ (ОШ — 0,54; 95%-ный ДИ — 0,36–0,82, $p = 0,003$).

В исследование *I.Paranjpe et al.* [40] были включены 2 773 пациента с подтвержденным диагнозом COVID-19, из которых лишь 786 (28 %) получали системную антикоагуляцию. Внутрибольничная смертность у получавших и не получавших антикоагуляцию значимо не различалась (22,5 % vs 22,8 %). Пациенты, которым проводилась антикоагуляция, достоверно чаще переводились на ИВЛ (29,8 % vs 8,1 %, $p < 0,01$), что можно объяснить их более тяжелым состоянием. В то же время среди пациентов, которым проводилась ИВЛ, антикоагуляция ассоциировалась с лучшим прогнозом (у получавших антикоагулянты смертность — 29,1 %, медиана выживаемости — 21 день, у не получавших антикоагулянты смертность — 62,7 %, медиана выживаемости — 9 дней, ОР — 0,86; 95%-ный ДИ — 0,82–0,89, $p < 0,001$).

Однако помимо системной терапии гепарином предпринимаются и другие попытки лечения КИК.

Запланировано исследование HOPE (*nebulized Heparin-N-acetylcysteine in COVID-19 Patients by Evaluation of pulmonary function*) по изучению ингаляционной терапии гепарином и N-ацетилцистеином у пациентов с COVID-19, которым проводится ИВЛ. Теоретическим обоснование для подобного рода терапии является тот факт, что SARS-CoV-2 с помощью Spike-протеина взаимодействует с 3 молекулами на поверхности клеток легких: гепарин сульфатом, фурином (белком, необходимым для процессинга) и рецепторами АПФ-2 [64]. Эти взаимодействия необходимы для проникновения вируса в клетку. Сочетание гепарина и N-ацетилцистеина нарушает это взаимодействие. Лабораторно гепарин и N-ацетилцистеин препятствуют SARS-CoV-2 *in vitro*. Оба препарата одобрены для лечения в виде инъекций, а N-ацетилцистеин одобрен также в виде ингаляций. Цель исследования HOPE — показать улучшение функции легких и возможности прекращения ИВЛ в результате ингаляции гепарина и N-ацетилцистеина [64].

Еще одной попыткой воздействовать на гемостаз при КИК является применение антифибрино-

литиков. Описано применение тканевого активатора плазминогена альтеплазы для лечения острой дыхательной недостаточности у пациентов с COVID-19 [65]. У всех пациентов была исходно выраженная острая дыхательная недостаточность (коэффициент оксигенации $\text{PaO}_2 / \text{FiO}_2$ соответственно 72, 73 и 82), приводилась ИВЛ. У всех показанием к назначению альтеплазы явилось значительное повышение концентрации D-димера в плазме ($> 50\ 000$, 20 293 и $> 33\ 328$ нг / мл соответственно). Препарат вводился в режиме 25 мг за 2 ч, затем 25 мг за 22 ч. У всех пациентов после тромболизиса отмечено увеличение коэффициента оксигенации соответственно до 150, 135 и 125, однако несмотря на проводимую терапию, позже пациенты скончались.

Другим подходом к лечению является назначение экулизумаба — препарата, использующегося для лечения ГУС, при котором также отмечаются тромботические осложнения и вознижающая вследствие этого полиорганная дисфункция. Описано применение экулизумаба у 4 пациентов с подтвержденной SARS-CoV-2-пневмонией. Экулизумаб вводили по 900 мг 1 раз в неделю, пациенты также получали эноксапарин по 4 000 МЕ в сутки подкожно, лопинавир 800 мг в сутки + ритонавир 200 мг в сутки, гидроксихлорохин 400 мг в сутки, цефтриаксон 2 г в сутки в/в, витамин С 6 г в сутки в течение 4 суток; им проводилась неинвазивная вентиляция легких с постоянным положительным давлением в дыхательных путях. Все пациенты выжили, отмечена положительная динамика в пораженных легких. Назначение всем пациентам цефтриаксона было обусловлено тем, что перед назначением экулизумаба полагается проводить вакцинацию против менингококка [66], однако поскольку при быстро протекающем COVID-19 это было невозможно, больные профилактически получали цефтриаксон. При этом следует понимать, что назначение экулизумаба в данных наблюдениях было вызвано не лечением ГУС в рамках COVID-19, а подавлением системы комплемента в рамках инфекции, т. е., по сути, применением его как противовоспалительного препарата.

На сайте *ClinicalTrials.gov* анонсировано несколько планируемых исследований по применению экулизумаба при COVID-19. Первое из них — открытое мультицентровое исследование — организуется компанией *Alexion*. В него будут включены пациенты с подтвержденной SARS-CoV-2-инфекцией и тяжелой пневмонией. Лечение — до 7 доз экулизумаба (обязательно 5 доз). Общая длительность программы — 4,5 мес.

Второе исследование, опубликованное на *ClinicalTrials.gov*, проводит *Hudson medical*. В нем все пациенты с SARS-CoV-2-инфекцией будут получать стандартную дозу экулизумаба 900 мг в/в каждые 7 дней в течение 30 мин, а также в/в цефтриаксон в качестве альтернативной профилактики инфекции, вызываемой *Neisseria meningitidis*. Кровь на параметры системы комплемента будут исследовать каждые 72 ч. Длительность терапии определит иссле-

дователь, наблюдение продолжат на 7, 14 и 28-й дни после выписки из стационара. Планируется оценить смертность, длительность пребывания в отделении интенсивной терапии, длительность ИВЛ.

Наконец, третье исследование — применение равулизумаба (ултомира) для лечения COVID-19. Равулизумаб — новый препарат компании *Alexion* для лечения ГУС. Он представляет собой гуманизированное моноклональное антитело, специфически с высокой аффинностью связывающееся с белком комплемента C5, ингибируя его. Фактически равулизумаб — усовершенствованная версия экулизумаба, но с большей специфичностью и продолжительностью действия. Планируется провести рандомизированное контролируемое исследование, в которое будут включены 270 пациентов с COVID-19. Будут оцениваться выживаемость на 29-е сутки, дни без ИВЛ к 29-м суткам, изменения от исходного показателя SpO_2 / FiO_2 к 29-м суткам, длительность пребывания в отделении интенсивной терапии на 29-е сутки, изменение количества баллов по шкале SOFA к 29-м суткам, выживаемость на 60-е и 90-е сутки, длительность госпитализации.

Заключение

Таким образом, лечение КИК является составной и необходимой частью комплексного лечения COVID-19. Эффективность терапии КИК оказывает влияние на тяжесть и прогноз пациентов с COVID-19.

Литература / References

- Uddin M., Mustafa F., Rizvi T.A. et al. SARS-CoV-2/COVID-19: Viral genomics, epidemiology, vaccines, and therapeutic interventions. *Viruses*. 2020; 12 (5): 526. DOI: 10.3390/v12050526.
- Ashour H.M., Elkhatib W.F., Rahman M. et al. Insights into the recent 2019 novel coronavirus SARS-CoV-2 in light of past human coronavirus outbreaks. *Pathogens*. 2020; 9 (3): 1–15. DOI: 10.3390/pathogens9030186.
- Guglielmetti G., Quaglia M., Sainaghi P.P. et al. “War to the knife” against thromboinflammation to protect endothelial function of COVID-19 patients. *Crit. Care*. 2020; 24 (1): 1–4. DOI: 10.1186/s13054-020-03060-9.
- Wu C., Chen X., Cai Y. 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; 180 (7): 934. DOI: 10.1001/jamainternmed.2020.0994.
- Zhao Y., Zhao Z., Wang Y. et al. Single-cell RNA expression profiling of ACE2, the receptor of SARS-CoV-2. *bioRxiv*. [Preprint. Posted: 2020, Apr. 9]. DOI: 10.1101/2020.01.26.919985.
- Udugama B., Kadhiresan P., Kozlowski H.N. et al. Diagnosing COVID-19: The disease and tools for detection. *ACS Nano*. 2020; 14 (4): 3822–3835. DOI: 10.1021/acsnano.0c02624.
- Marongiu F., Grandone E., Barcellona D. Pulmonary thrombosis in 2019-nCoV pneumonia? *J. Tromb. Haemost.* 2020; 18 (6): 1511–1513. DOI: 10.1111/jth.14818.
- Iba T., Levy J.H., Connors J.M. et al. The unique characteristics of COVID-19 coagulopathy. *Crit. Care*. 2020; 24 (1): 360. DOI: 10.1186/s13054-020-03077-0.
- Chang J.C. Sepsis and septic shock: endothelial molecular pathogenesis associated with vascular microthrombotic disease. *Thromb. J.* 2019; 17 (1): 10. DOI: 10.1186/s12959-019-0198-4.
- Iba T., Miki T., Hashiguchi N. et al. Is the neutrophil a “prima donna” in the procoagulant process during sepsis? *Crit. Care*. 2014; 18 (4): 230. DOI: 10.1186/cc13983.
- Yang S., Qi H., Kan K. et al. Neutrophil extracellular traps promote hypercoagulability in patients with sepsis. *Shock*. 2017; 47 (2): 132–139. DOI: 10.1097/SHK.0000000000000741.
- Østerud B., Bjørklid E. The tissue factor pathway in disseminated intravascular coagulation. *Semin. Thromb. Hemost.* 2001; 27 (6): 605–617. DOI: 10.1055/s-2001-18866.
- Галстян Г.М., Кречетова А.В., Васильев С. и др. Система фибринолиза при сепсисе у больных в состоянии миелотоксического агранулоцитоза. *Анестезиология и реаниматология*. 2012; 57 (2): 41–47. / Galstyan G.M., Krechetova A.V., Vasil'ev S. [System of fibrinolysis in sepsis in patients with myelotoxic agranulocytosis]. *Anesteziologiya i reanimatologiya*. 2012; 57 (2): 41–47 (in Russian).
- Wada H., Thachil J., Di Nisio M. et al. Guidance for diagnosis and treatment of disseminated intravascular coagulation from harmonization of the recommendations from three guidelines. *J. Thromb. Haemost.* 2013; 11 (4): 761–767. DOI: 10.1111/jth.12155.
- Iba T., Di Nisio M., Levy J.H. et al. New criteria for sepsis-induced coagulopathy (SIC) following the revised sepsis definition: A retrospective analysis of a nationwide survey. *BMJ Open*. 2017; 7 (9): e017046. DOI: 10.1136/bmjopen-2017-017046.
- Takeda M., Moroi R., Harada T. et al. Relationship between protein C and antithrombin III deficiencies in sepsis without disseminated intravascular coagulation status. *Crit. Care*. 2008; 12 (Suppl. 5): P40. DOI: 10.1186/cc7073.
- Spiezia L., Boscolo A., Poletto F. et al. COVID-19-related severe hypercoagulability in patients admitted to intensive care unit for acute respiratory failure. *Thromb. Haemost.* 2020; 120 (6): 998–1000. DOI: 10.1055/s-0040-1710018.
- Panigada M., Bottino N., Tagliabue P. et al. Hypercoagulability of COVID-19 patients in intensive care unit. A report of thromboelastography findings and other parameters of hemostasis. *J. Thromb. Haemost.* 2020; 18 (7): 1738–1742. DOI: 10.1111/jth.14850.
- Yang M., Ng M.H.L., Li C.K. et al. Thrombopoietin levels increased in patients with severe acute respiratory syndrome. *Thromb. Res.* 2008; 122 (4): 473–477. DOI: 10.1016/j.thromres.2007.12.021.
- Varga Z., Flammer A.J., Steiger P. et al. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *Lancet*. 2020; 395 (10234): 1417–1418. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30937-5.
- Zuo Y., Yalavarthi S., Shi H. et al. Neutrophil extracellular traps in COVID-19. *JCI Insight*. 2020; 5 (11): e138999. DOI: 10.1172/jci.insight.138999.
- Gould T.J., Vu T.T., Swystun L.L. et al. Neutrophil extracellular traps promote thrombin generation through plate-

- let-dependent and platelet-independent mechanisms. *Arter. Thromb. Vasc. Biol.* 2014; 34 (9): 1977–1984. DOI: 10.1161/ATVBAHA.114.304114.
23. Zuo Y., Zuo M., Yalavarthi S. et al. Neutrophil extracellular traps and thrombosis in COVID-19. *medRxiv*. [Preprint. Posted: 2020, May 29]. DOI: 10.1101/2020.04.30.20086736.
 24. Zhang Y., Xiao M., Shulan Zhang S. et al. Coagulopathy and antiphospholipid antibodies in patients with Covid-19. *N. Engl. J. Med.* 2020; 38 (1): 1–3. DOI: 10.1056/nejmc2007575.
 25. Harzallah I., Debliquis A., Drénou B. Lupus anticoagulant is frequent in patients with Covid-19. *J. Thromb. Haemost.* 2020; 18 (8): 2064–2065. DOI: 10.1111/JTH.14867.
 26. Helms J., Tacquard C., Severac F. et al. High risk of thrombosis in patients with severe SARS-CoV-2 infection: a multicenter prospective cohort study. *Intensive Care Med.* 2020; 46 (6): 1089–1098. DOI: 10.1007/s00134-020-06062-x.
 27. Guan W.J., Ni Z.Y., Hu Y. et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N. Engl. J. Med.* 2020; 382 (18): 1708–1720. DOI: 10.1056/NEJMoa2002032.
 28. Huang C., Wang Y., Li X. 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.
 29. Tang N., Li D., Wang X. et al. 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.
 30. Lodigiani C., Iapichino G., Carenzo L. et al. Venous and arterial thromboembolic complications in COVID-19 patients admitted to an academic hospital in Milan, Italy. *Thromb. Res.* 2020; 191: 9–14. DOI: 10.1016/j.thromres.2020.04.024.
 31. Zhang L., Yan X., Fan Q. et al. D-dimer levels on admission to predict in-hospital mortality in patients with Covid-19. *J. Thromb. Haemost.* 2020; 18 (6): 1324–1329. DOI: 10.1111/jth.14859.
 32. Yin S., Huang M., Li D., Tang N. Difference of coagulation features between severe pneumonia induced by SARS-CoV2 and non-SARS-CoV2. *J. Thromb. Thrombolysis*. [Preprint. Posted: 2020, Apr. 3]. DOI: 10.1007/s11239-020-02105-8.
 33. Huang C., Wang Y., Li X. 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.
 34. Ranucci M., Ballotta A., Di Dedda U. et al. The procoagulant pattern of patients with COVID-19 acute respiratory distress syndrome. *J. Thromb. Haemost.* 2020; 18 (7): 1747–1751. DOI: 10.1111/jth.14854.
 35. Lippi G., Plebani M., Henry B.M. Thrombocytopenia is associated with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19) infections: A meta-analysis. *Clin. Chim. Acta.* 2020; 506: 145–148. DOI: 10.1016/j.cca.2020.03.022.
 36. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Временные методические рекомендации: Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 7 (03.06.2020). Доступно на: https://static-0.rosminzdrav.ru/system/attachments/attaches/000/050/584/original/03062020_%D0%9CR_COVID-19_v7.pdf / Ministry of Health of the Russian Federation. [Temporary guidelines: Prevention, diagnosis and treatment of new coronavirus infection (COVID-19). Version 7 (03.06.2020)]. Available at: https://static-0.rosminzdrav.ru/system/attachments/attaches/000/050/584/original/03062020_%D0%9CR_COVID-19_v7.pdf
 37. Thachil J., Tang N., Gando S. et al. ISTH interim guidance on recognition and management of coagulopathy in COVID-19. *J. Thromb. Haemost.* 2020; 18 (5): 1023–1026. DOI: 10.1111/jth.14810.
 38. Jing-Chun S., Gang W., Wei Z. et al. Chinese expert consensus for diagnosis and treatment of coagulation dysfunction in COVID-19. *Mil. Med. Res.* 2020; 7 (1): 335–344. DOI: 10.1186/s40779-020-00247-7.
 39. Fraissé M., Logre E., Pajot O. et al. Thrombotic and hemorrhagic events in critically ill COVID-19 patients: A French monocenter retrospective study. *Crit. Care.* 2020; 24 (1): 1–4. DOI: 10.1186/s13054-020-03025-y.
 40. Paranjpe I., Fuster V., Lala A. et al. Association of treatment dose anticoagulation with in-hospital survival among hospitalized patients with COVID-19. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2020; 76 (1): 122–124. DOI: 10.1016/j.jacc.2020.05.001.
 41. Klok F.A., Kruip M.J.H.A., van der Meer N.J.M. et al. Confirmation of the high cumulative incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19: An updated analysis. *Thromb. Res.* 2020; 191: 148–150. DOI: 10.1016/j.thromres.2020.04.041.
 42. Leonard-Lorant I., Delabranche X., Severac F. et al. Acute pulmonary embolism in COVID-19 patients on CT angiography and relationship to D-Dimer levels. *Radiology.* 2020; 296 (3): e189–191. DOI: 10.1148/radiol.2020201561.
 43. Tavazzi G., Cividini L., Caneva L. et al. Thrombotic events in SARS-CoV-2 patients: an urgent call for ultrasound screening. *Intensive Care Med.* 2020; 46 (6): 1121–1123. DOI: 10.1007/s00134-020-06040-3.
 44. Middeldorp S., Coppens M., van Haaps T.F. et al. Incidence of venous thromboembolism in hospitalized patients with COVID-19. *J. Thromb. Haemost.* 2020; 18 (8): 1995–2002. DOI: 10.1111/jth.14888.
 45. Oudkerk M., Büller H.R., Kuijpers D. et al. Diagnosis, prevention, and treatment of thromboembolic complications in COVID-19: Report of the National Institute for Public Health of the Netherlands. *Radiology.* 2020; 297 (1): e216–222. DOI: 10.1148/radiol.2020201629.
 46. Wichmann D., Sperhake J.P., Lütgehetmann M. et al. Autopsy findings and venous thromboembolism in patients with COVID-19. *Ann. Intern. Med.* 2020; 173 (4): 268–277. DOI: 10.7326/m20-2003.
 47. Ramachandra S., Zaid F., Aggarwal A. et al. Recent advances in diagnostic and therapeutic guidelines for primary and secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Blood Cells Mol. Dis.* 2017; 64: 53–57. DOI: 10.1016/j.bcmd.2016.10.023.
 48. Mehta P., McAuley D.F., Brown M. et al. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet.* 2020; 395 (10229): 1033–1034. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30628-0.
 49. Loscocco G.G. Secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis, HScore and COVID-19. *Int. J. Hematol.* 2020; 112 (1): 125–126. DOI: 10.1007/s12185-020-02895-w.
 50. Azoulay E., Knoebel P., Garnacho-Montero J. et al. Expert statements on the standard of care in critically ill adult

- patients with atypical hemolytic uremic syndrome. *Chest*. 2017; 152 (2): 424–434. DOI: 10.1016/j.chest.2017.03.055.
51. Козловская Н.Л., Галстян Г.М., Степанюк В.Н. Сложные вопросы диагностики атипичного гемолитико-уремического синдрома в отделении реанимации и интенсивной терапии. *Вестник анестезиологии и реаниматологии*. 2019; 16 (4): 65–76. DOI: 10.21292/2078-5658-2019-16-4-65-76. / Kozlovskaya N.L., Galstyan G.M., Stepanyuk V.N. [Difficulties in diagnostics of atypical hemolytic uremic syndrome in the intensive care unit]. *Vestnik anesteziologii i reanimatologii*. 2019; 16 (4): 65–76. DOI: 10.21292/2078-5658-2019-16-4-65-76 (in Russian).
 52. Sadler J.E. Pathophysiology of thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood*. 2017; 130 (10): 1181–1188. DOI: 10.1182/blood-2017-04-636431.
 53. Magro C., Mulvey J.J., Berlin D. et al. Complement associated microvascular injury and thrombosis in the pathogenesis of severe COVID-19 infection: A report of five cases. *Transl. Res.* 2020; 220: 1–13. DOI: 10.1016/j.trsl.2020.04.007.
 54. Gavrilaki E., Brodsky R.A. Severe COVID-19 infection and thrombotic microangiopathy: success does not come easily. *Br. J. Haematol.* 2020; 189 (6): e227–230. DOI: 10.1111/bjh.16783.
 55. Selleng K., Warkentin T.E., Greinacher A. Heparin-induced thrombocytopenia in intensive care patients. *Crit. Care Med.* 2007; 35 (4): 1165–1176. DOI: 10.1097/01.CCM.0000259538.02375.A5.
 56. Al-Eidan F. Is the incidence trend of heparin-induced thrombocytopenia decreased by the increased use of low-molecular-weight-heparin? *Mediterr. J. Hematol. Infect. Dis.* 2015; 7 (1): e2015029. DOI: 10.4084/MJHID.2015.029.
 57. Patell R., Khan A., Bogue T. et al. Heparin induced thrombocytopenia antibodies in COVID-19. *Am. J. Hematol.* 2020; 95 (10): e295–296. DOI: 10.1002/ajh.25935.
 58. Thachil J. The versatile heparin in COVID-19. *J. Thromb. Haemost.* 2020; 18 (5): 1020–1022. DOI: 10.1111/jth.14821.
 59. Vicenzi E., Canducci F., Pinna D. et al. Coronaviridae and SARS-associated coronavirus strain HSR1. *Emerg. Infect. Dis.* 2004; 10 (3): 413–418. DOI: 10.3201/eid1003.030683.
 60. Mycroft-West C., Su D., Elli S. The 2019 coronavirus (SARS-CoV-2) surface protein (Spike) S1 receptor binding domain undergoes conformational change upon heparin binding. *bioRxiv*. [Preprint. Posted: 2020, Mar. 2]. DOI: 10.1101/2020.02.29.971093.
 61. Casini A., Alberio L., Angelillo-Scherrer A. et al. Thromboprophylaxis and laboratory monitoring for in-hospital patients with COVID-19 – a Swiss consensus statement by the Working Party Hemostasis. *Swiss Med. Wkly.* 2020; 150: w20247. DOI: 10.4414/smw.2020.20247.
 62. Tang N., Bai H., Chen X., et al. Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy. *J. Thromb. Haemost.* 2020; 18 (5): 1094–1099. DOI: 10.1111/jth.14817.
 63. Ayerbe L., Risco C., Ayis S. The association between treatment with heparin and survival in patients with COVID-19. *J. Thromb. Thrombolysis.* 2020; 50 (2): 298–301. DOI: 10.1007/s11239-020-02162-z.
 64. New COVID-19 HOPE clinical trial recommendations introduced today may reduce or eliminate mechanical ventilation for coronavirus patients. *BioSpace*. Available at: <https://www.biospace.com/article/releases/new-covid-19-hope-clinical-trial-recommendations-introduced-today-may-reduce-or-eliminate-mechanical-ventilation-for-coronavirus-patients/?keywords=new+covid+19+hope+clinical+trial+recommendations+introduced+today+may+reduce+or+eliminate+mechanical+ventilation+for+coronavirus+patients>
 65. Wang J., Hajizadeh N., Moore E.E. et al. Tissue plasminogen activator (tPA) treatment for COVID-19 associated acute respiratory distress syndrome (ARDS): A case series. *J. Thromb. Haemost.* 2020; 18 (7): 1752–1755. DOI: 10.1111/jth.14828.
 66. Benamu E., Montoya J.G. Infections associated with the use of eculizumab: Recommendations for prevention and prophylaxis. *Curr. Opin. Infect. Dis.* 2016; 29 (4): 319–329. DOI: 10.1097/QCO.0000000000000279.

Поступила 17.07.20

Received: July 17, 2020

Информация об авторах / Author Information

Галстян Геннадий Мартинович — д. м. н., заведующий отделением реанимации и интенсивной терапии федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (495) 612-48-59; e-mail: gengalst@gmail.com (ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-8818-8949>)

Gennady M. Galstyan — Doctor of Medicine, Head of the Division of Resuscitation and Intensive Care, National Research Center for Hematology; tel.: (495) 612-48-59; e-mail: gengalst@gmail.com (ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-8818-8949>)

Визуализация изменений в легких при коронавирусной инфекции (обзор литературы и собственные данные)

И.Е.Тюрин , А.Д.Струтынская

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, 2 / 1, стр. 1

Резюме

Одним из главных проявлений новой коронавирусной инфекции (КВИ) является поражение легочной ткани, при этом для выявления изменений в легких и их дифференциальной диагностики с другими заболеваниями (преимущественно иными вирусными пневмониями) большую роль играют методы визуализации, в первую очередь – обзорная рентгенография и компьютерная томография. В начале заболевания в большинстве случаев определяется уплотнение легочной ткани по типу «матового стекла» или консолидации, симптом «бульжной мостовой». Данные изменения при динамическом исследовании могут уменьшиться в объеме с постепенным восстановлением воздушности легочной паренхимы или нарастанием консолидации и формированием типичной картины организуемой пневмонии. Они могут сохраняться и даже увеличиваться с нарастанием консолидации, появлением типичной картины или отдельных признаков организуемой пневмонии. Однако при высокой чувствительности методов лучевой диагностики на сегодняшний день их специфичность и прогностическая способность остаются не столь высокими. Осложнениями КВИ являются тромбоэмболия легочной артерии, развитие тромбозов легочных сосудов *in situ*, острая сердечная недостаточность с развитием кардиогенного отека легких, бактериальная суперинфекция, обострение или ухудшение хронического заболевания легких и последствия проводимой терапии (пневмоторакс, пневмомедиастинум, гематомы).

Ключевые слова: новая коронавирусная инфекция, компьютерная томография, диффузное альвеолярное повреждение, организуемая пневмония, осложнение.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Тюрин И.Е., Струтынская А.Д. Визуализация изменений в легких при коронавирусной инфекции (обзор литературы и собственные данные). *Пульмонология*. 2020; 30 (5): 658–670. DOI: 10.18093/0869-0189-2020-30-5-658-670

Imaging of lung pathology in COVID-19 (literature review and own data)

Igor E. Tyurin , Anastasia D. Strutynskaya

Russian Federal Academy of Continued Medical Education, Healthcare Ministry of Russia: ul. Barrikadnaya 2/1, build. 1, Moscow, 123995, Russia

Abstract

Novel coronavirus infection is predominantly manifests as lung tissue damage. Imaging methods, particularly, chest X-Ray and computed tomography, are of great importance for detecting pulmonary changes and differentiate them with other diseases (mainly other viral pneumonias). In the early disease stages the disease presents on CT with ground glass opacities, consolidations, crazy paving symptom. With time course, they can gradually decrease, evolve into organizing pneumonia or stay stable and even increase in volume with the spread of consolidation and formation of several signs of organizing pneumonia. Although radiological methods show high sensitivity in the detection of pulmonary changes, their specificity and prognostic ability are not so good today. Novel coronavirus infection can be complicated with pulmonary embolism, development thrombosis *in situ* in pulmonary small vessels, acute heart failure and subsequent development of cardiogenic pulmonary edema, bacterial superinfection, exacerbation or worsening of chronic lung disease and several iatrogenic issues (pneumothorax, pneumomediastinum, hematomas).

Key words: novel coronavirus disease, computed tomography, diffuse alveolar damage, organizing pneumonia, complication.

Conflict of interests. The authors declare the absence of conflict of interests.

For citation: Tyurin I.E., Strutynskaya A.D. Imaging of lung pathology in COVID-19 (literature review and own data). *Pul'monologiya*. 2020; 30 (5): 658–670 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2020-30-5-658-670

Новая коронавирусная инфекция (КВИ) известна миру с декабря 2019 года, когда коронавирус SARS-CoV-2 был впервые выделен у пациентов в китайском городе Ухань. С этого момента число заболевших по всему миру неуклонно растет. Основным и почти постоянным проявлением инфекции является поражение легочной ткани, которое часто определяется как «вирусная пневмония». Не вызывает сомнений необходимость своевременной и точной оценки из-

менений в грудной полости, адекватной оценки динамики изменений и определения прогностической значимости основных рентгенологических признаков поражения органов. Методы визуализации имеют большое значение для выявления изменений в легких, вызванных SARS-CoV-2, и их дифференциальной диагностики с другими заболеваниями, определения степени выраженности и динамики изменений, оценки эффективности проводимой терапии.

Методы визуализации

К методам визуализации патологии легких при коронавирусной инфекции относят обзорную рентгенографию (РГ) и компьютерную томографию (КТ) органов грудной клетки (ОГК), а также, в ряде случаев, ультразвуковое исследование (УЗИ) легких и плевральных полостей. Магнитно-резонансная томография и радионуклидная диагностика не имеют самостоятельного значения в диагностике острой инфекционной патологии органов дыхания и не применяются для диагностики поражения легких при КВИ.

Стандартная РГ в первые дни заболевания имеет относительно низкую чувствительность в выявлении начальных изменений в легких по типу «матового стекла» и не может применяться для исключения заболевания в это время [1, 2]. Вместе с тем информативность РГ значительно повышается при длительном течении заболевания, по мере распространения процесса и выраженности консолидации. Метод позволяет уверенно выявлять тяжелые формы вирусного поражения легких и их отек различной природы. Рентгенография с использованием передвижных (палатных) аппаратов является основным методом лучевой диагностики патологии органов грудной клетки в отделениях реанимации и интенсивной терапии. Этот вид рентгенографии отмечен в большинстве клинических рекомендаций как наиболее доступный и эпидемиологически безопасный способ визуализации.

Компьютерная томография (КТ) обладает наиболее высокой чувствительностью в выявлении рентгенологических признаков КВИ. Применение КТ целесообразно для первичной оценки органов грудной полости у пациентов с тяжелыми прогрессирующими формами заболевания, а также при клинической картине ОРВИ и очевидных факторах риска тяжелого течения инфекции. Кроме того, КТ необходима для дифференциальной диагностики выявленных изменений и, в ряде случаев, для оценки динамики процесса. Основным недостатком КТ является низкая специфичность, которая редко превышает 60 % в силу выявления многочисленных неопределенных изменений, например небольших участков «матового стекла» или ретикулярных изменений. Специфичность КТ также зависит от распространенности инфекции на данной территории [1, 3–6]. Чем больше доля заболевшего населения, тем выше специфичность метода, и наоборот. Специфичность КТ также существенно зависит от вероятности заболевания у конкретного пациента. Чем ниже клиническая вероятность заболевания, тем менее специфичными оказываются результаты КТ.

В силу низкой специфичности ни один из методов визуализации не рекомендован для скрининга патологии органов дыхания у лиц с бессимптомным или малосимптомным течением заболевания. Методы визуализации не применяются при этиологической диагностике инфекции и не могут заменить стандартные лабораторные тесты.

Ультразвуковое исследование (УЗИ) является дополнительным методом визуализации, который не заменяет и не исключает проведение РГ и КТ. При соблюдении правильной методики и наличии подготовленного врачебного персонала это исследование отличается высокой чувствительностью в выявлении интерстициальных изменений и участков консолидации легочной ткани при субплевральном их расположении, а также плеврального выпота и пневмоторакса [7–10].

Значение УЗИ в оценке изменений в легких у больных с КВИ оценивается противоречиво. Несмотря на высокую чувствительность, данные УЗИ не позволяют определить действительную распространенность изменений в легочной ткани. Данные УЗИ не всегда коррелируют с результатами РГ и КТ [7–10]. Наконец, УЗИ не является стандартной процедурой в диагностике пневмоний, оно не включено в клинические рекомендации по диагностике и лечению внебольничной пневмонии. В связи с этим результативность исследований в значительной степени зависит от имеющегося опыта и квалификации врачебного персонала в конкретной медицинской организации.

Рентгеноморфологические сопоставления

Известно, что SARS-CoV-2 связывается с рецептором ангиотензинпревращающего фермента II (АПФ-II), который преимущественно выделяется эпителиоцитами носовой полости, клетками нижних дыхательных путей, в особенности альвеолоцитами II типа, а также верхней трети пищевода, энтероцитами ободочной кишки, холангиоцитами, кардиомиоцитами, эпителием проксимальных почечных канальцев и мочевого пузыря. Таким образом, обычными воротами инфекции служит эпителий дыхательных путей, откуда вирус проникает в кровь и поражает наиболее восприимчивые органы и ткани [11–13].

Воздействие вируса на легочную ткань обычно запускает процесс диффузного альвеолярного повреждения (ДАП). Этот термин отражает наличие характерного повреждения всех слоев альвеолярно-капиллярной мембраны, включая ее базальную мембрану [13–17]. Известно, что ДАП характеризуется двумя фазами: экссудативной (отечной) и пролиферативной.

Экссудативная стадия протекает в первые несколько суток и представляет собой воспаление в месте вирусного повреждения. При этом нарушается целостность альвеолярного эпителия, возможна отслойка альвеолоцитов от базальной мембраны. Вследствие ряда гистохимических реакций и нарушения целостности альвеолярно-капиллярного барьера нарастает интерстициальный отек, альвеолы начинают заполняться богатой белками, в особенности фибрином, жидкостью. Важным компонентом этого процесса является формирование в просвете альвеол гиалиновых мембран, одного из основных морфологических маркеров ДАП.

При визуализации частичное заполнение альвеол экссудатом, клеточным детритом и гиалиновыми мембранами лежит в основе наиболее раннего и характерного симптома вирусного повреждения легких — симптома «матового стекла». При продолжающемся накоплении патологического содержимого в просвете альвеол на снимках появляются полностью безвоздушные участки легочной ткани по типу консолидации, обычно окруженные по периферии зоной «матового стекла» (симптом ободка, *halo sign*).

Вирусное повреждение альвеолярно-капиллярной мембраны может распространяться на всю глубину легочного интерстиция, включая эндотелиоциты легочных капилляров. При разрушении эндотелия легочных капилляров и базальной мембраны отмечаются два важных эффекта — повреждение сосудистой стенки (базальной мембраны) капилляров и выход геморрагического экссудата непосредственно в просвет альвеол и интерстиций; с другой стороны, развиваются тромбозы мелких легочных сосудов [17].

При рентгенологическом исследовании накопление геморрагического экссудата в альвеолах также сопровождается появлением участков «матового стекла» с относительно быстрой их трансформацией в консолидации. Внутри участков «матового стекла» нередко выявляют ретикулярные изменения в виде полигональных структур диаметром 5–15 мм, представляющие собой утолщенные внутридольковые или междольковые перегородки (рис. 1). Этот хорошо известный симптом *crazy paving sign* в отечественных источниках часто обозначается как «булыжная мостовая» [18], но более корректным переводом является «хаотичное мощение». Этот симптом неспецифичен для вирусного повреждения легких. Он наблюдается при ряде инфекционных, опухолевых и интерстициальных заболеваний, отеках легких, а также кровоизлияниях (геморрагиях) в легочную ткань и аспирации крови в случаях легочного кровотечения [18–20]. В ряде исследований показано, что появление симптома «булыжной мостовой» является неблагоприятным прогностическим признаком течения коронавирусной инфекции, что нашло отражение во многих методических рекомендациях последнего времени [5].

В рентгенологическом отображении кровоизлияние в альвеолы или накопление в них крови, с одной стороны, клеточный детрит с гиалиновыми мембранами внутри альвеол — с другой представлены одними и теми же симптомами — «матовое стекло» и консолидация. Достоверных различий между этими морфологическими типами изменений при рентгенологическом исследовании обнаружить не удастся. Однако клинические проявления и прогностическое значение этих визуальных признаков, даже при совершенно одинаковом объеме поражения, оказываются совершенно различными. Геморрагическое пропитывание легочной ткани нередко является предвестником развивающегося острого респираторного дистресс-синдрома. Именно в развитии ге-

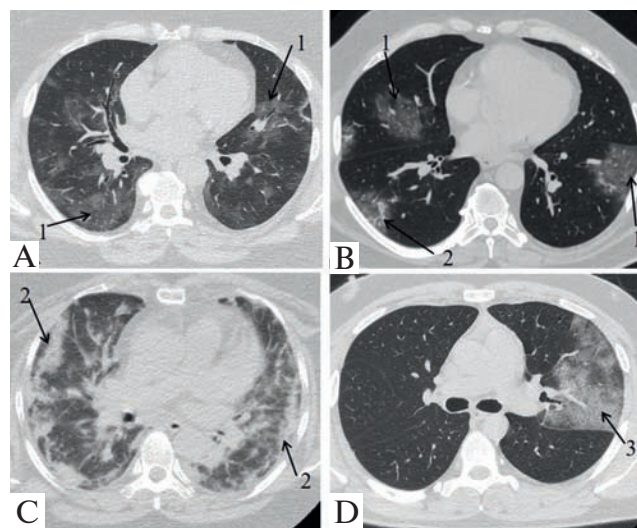


Рис. 1. Варианты манифестации COVID-19 (компьютерная томография выполнена на 5–7-е сутки от начала заболевания): А — билатеральные субплевральные и перибронховаскулярные участки «матового стекла» (1) неправильной формы; В — билатеральные участки «матового стекла» (1) в сочетании с небольшими участками консолидации (2) округлой формы, расположенные субплеврально и в центральных отделах легких; С — билатеральные сливные участки консолидации (2), расположенные преимущественно субплеврально; D — симптом «булыжной мостовой» (3) в верхней доле левого легкого

Figure 1. Variants of manifestation of COVID-19 (computed tomography on the 5 – 7th days of the disease): A, bilateral subpleural and peribronchovascular ground glass foci (1) of irregular shape; B, bilateral ground glass foci (1) with small consolidation areas (2) located subpleurally and in the central areas of lungs; C, bilateral subpleural confluent round areas of consolidation (2); D, crazy paving sign (3) in the upper left lobe

моррагического отека ряд авторов видят причину исключительно быстрой отрицательной динамики изменений в легких при изначально небольшой площади поражения [21–24].

Рентгенологическим признаком тромбоза мелких легочных сосудов является их расширение в зонах уплотнения по типу «матового стекла» (но не консолидации, где сосуды не видны на фоне безвоздушной легочной ткани). Наиболее демонстративно этот симптом выявляется в кортикальных отделах легких в первые дни поражения (рис. 1).

Пролиферативная фаза ДАП обычно начинает преобладать на второй или третьей неделе заболевания. В этот период наблюдается рассасывание гиалиновых мембран, формирование незрелой соединительной ткани в просвете альвеол и респираторных бронхиолах, гиперплазия альвеолоцитов II типа, миграция в поврежденные альвеолы фибробластов, моноцитов и макрофагов. Морфологически это процесс часто определяется как вариант организуемой пневмонии (ОП). Течение этой фазы зависит от объема и глубины повреждения легочной паренхимы, в т. ч. от целостности альвеолярно-капиллярной мембраны [18, 20]. При вовлечении в патологический процесс всех компонентов и разрушении базальной мембраны, что типично для COVID-19, процесс восстановления почти неизбежно протекает по типу ОП. При отсутствии такого глубокого повреждения возможно полное вос-

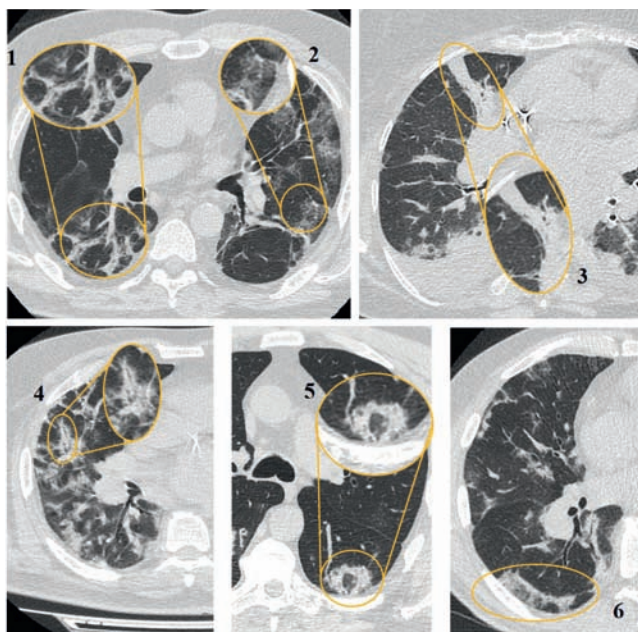


Рис. 2. Типичные компьютерно-томографические признаки организуемой пневмонии: 1 — перилобулярный ретикулярный паттерн; 2 — ретикулярный паттерн; 3 — линейная консолидация; 4 — перибронхиальный участок консолидации; 5 — симптом обратного ободка («симптом атолла»); 6 — фиброзный тяж, параллельный плевре

Figure 2. Common computed tomography signs of organizing pneumonia: 1, perilobular reticular pattern; 2, reticulation; 3, linear consolidation; 4, peribronchovascular consolidation; 5, atoll sign (reversed halo sign); 6, fibrous band parallel to pleura

становление легочной ткани и без элементов ОП, по аналогии с обычной бактериальной пневмонией [18, 20].

Рентгенологические проявления ОП хорошо известны и многократно описаны в литературе (рис. 2). Наиболее часто они относятся к криптогенной ОП, а также к ОП известной природы: при лекарственных поражениях, других, в т. ч. вирусных, инфекциях, радиационных повреждениях, системных заболеваниях соединительной ткани [24–27]. Типичными визуальными признаками являются многочисленные рассеянные (*patchy*) участки уплотнения легочной ткани по типу «матового стекла» в сочетании с консолидацией. Они могут располагаться субплеврально, перилобулярно, перибронхиально. Обязательным признаком является симптом воздушной бронхографии, или видимость воздушных просветов бронхов внутри уплотненных участков. Но ключевым, хотя и не патогномоничным, признаком ОП является симптом обратного ободка (*reversed halo sign*), когда зона консолидации в виде полосы окружает участок «матового стекла». Раньше его часто называли «симптомом атолла» за внешнее сходство с этим природным феноменом. Другим характерным признаком является динамика изменений: постепенное оттеснение зон уплотнения от висцеральной плевры, вглубь легочной ткани, и кажущееся вздутие легочной ткани вдоль грудной стенки [26]. Иногда это создает иллюзию формирования полостей распада или эмфизематозных булл в кортикальных отделах легких.

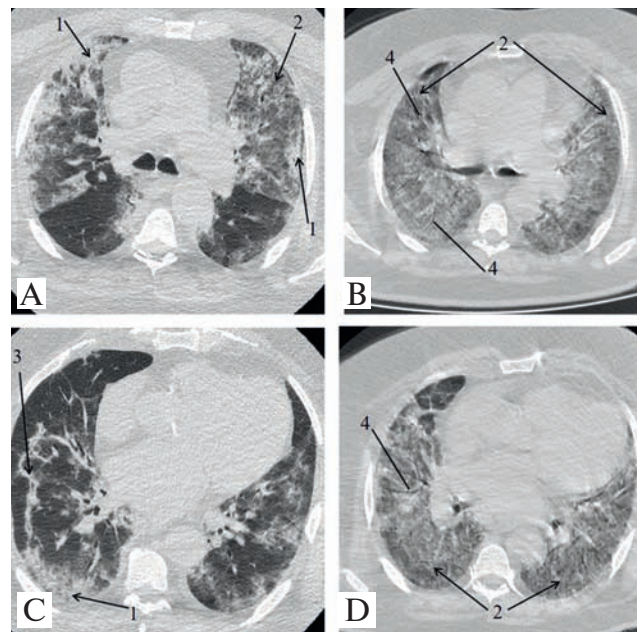


Рис. 3. Пациент С., 67 лет. Тяжелое течение COVID-19 с развитием острого респираторного дистресс-синдрома на 20-е сутки заболевания. Аксиальные компьютерно-томографические срезы на: А, В — 14-е сутки заболевания; С, D — 20-е сутки заболевания; А, В — двусторонние участки консолидации (1) и «матового стекла» (2), линейный участок консолидации вдоль плевры (3); суммарная площадь поражения легочной паренхимы > 50 %; С, D — тотальное распространение «матового стекла» (2) с симптомом «воздушной бронхографии» (4); суммарная площадь поражения легочной паренхимы достигает 100 %

Figure 3. Patient S. 67 years old. Severe COVID-19 complicated by ARDS on the 20th day of the disease. Computed tomography, axial slices, 14th (A, B) and 20th (C, D) days of the disease; A, B, bilateral consolidation (1) and ground glass (2) foci and linear consolidation parallel to pleura (3); total lung involvement is more than 50%; C, D, total bilateral ground glass (2) spread with air bronchogram (4); damaged pulmonary area reaches 100%

До сих пор не установлено четкого временного разграничения отдельных фаз ДАП при коронавирусной инфекции. Часто можно говорить лишь о преобладании того или иного патологического процесса в определенный временной промежуток. Более того, особенностью данной инфекции является парадоксальное удлинение любой из них до нескольких недель. В этой связи точная характеристика выявленных при рентгенологическом исследовании изменений имеет большое практическое, в т. ч. прогностическое, значение.

У некоторых пациентов SARS-CoV-2 оказывает специфическое воздействие на иммунную систему, вызывая развитие неконтролируемой и в большинстве случаев необратимой аутовоспалительной реакции. В таком случае стремительно прогрессирует экссудативная фаза повреждения легких [22, 28, 29]. При рентгенологическом исследовании быстро увеличивается объем поражения легких с быстрым нарастанием консолидации вплоть до субтотального поражения легочной ткани (рис. 3) [30]. Частым сопутствующим признаком является плевральный выпот. Клинически данным изменениям соответствует развитие острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС).

Частота основных рентгенологических признаков

Рентгенологические проявления поражения легких при COVID-19 представлены в многочисленных исследованиях последних месяцев, в т. ч. и в больших систематических анализах [31, 32]. Изучение результатов КТ > 1 000 пациентов с верифицированным диагнозом коронавирусной инфекции выявило наиболее характерные закономерности: изменения по типу «матового стекла» (88,0 %), двустороннее вовлечение легких (87,5 %), периферическое распределение в легочной паренхиме (76,0 %) и мультилобарное (более одной доли) поражение (78,8 %) (табл. 1). Изолированные изменения по типу «матового стекла» или их комбинация с консолидацией были наиболее распространенными проявлениями болезни. Другие, менее частые симптомы включали утолщение междольковых и внутривдольковых перегородок, бронхоэктазии, утолщение плевры. Плевральный выпот, перикардиальный выпот, лимфаденопатия, полости, симптом ободка и пневмоторакс встречались значительно реже (табл. 2).

Особенности рентгенологических признаков в динамике заболевания

В исследовании *Ying-Hui Jin et al.* [34] описаны изменения при КТ в течение пяти временных интервалов развития COVID-19, обозначенные ими как ультрананное, ранние, стадии прогрессирования, консолидации и разрешения. На ультрананной стадии, обычно бессимптомной, через 1–2 недели после инфицирования, КТ позволяла выявить единичные или множественные очаги «матового стекла»,

Таблица 1
Частые симптомы и распределение компьютерно-томографических изменений у пациентов (n = 919) с коронавирусной инфекцией [32]
Table 1
Frequent symptoms and distribution of changes on computed tomography Images of patients (n = 919) with coronavirus infection [32]

Симптомы	Число публикаций	Число случаев, n (%)	Общее число пациентов
Двусторонние изменения	12	435 (87,5)	497
Периферическое распределение	12	92 (76,0)	121
Преобладание в задних сегментах	1	41 (80,4)	51
Мультилобарное поражение	5	108 (78,8)	137
Симптом «матового стекла»	22	346 (88,0)	393
Симптом консолидации	10	65 (31,8)	204

Таблица 2
Варианты рентгенологической картины новой коронавирусной инфекции [33]
Table 2
Variants of radiological manifestation of novel coronavirus infection [33]

Типичная	Сомнительная	Нетипичная
Многочисленные двусторонние периферические (субплевральные) уплотнения легочной ткани по типу «матового стекла», в т. ч.:	–	Долевая консолидация
• в сочетании с консолидацией		
и / или		Очаги (в т. ч. симптом «дерево в почках»)
• симптомом «булыжной мостовой» (<i>crazy paving sign</i>)		Объемные образования
Многочисленные двусторонние округлые участки уплотнения по типу «матового стекла» в глубине легочной ткани, в т. ч.:	–	Полости в легких и участках консолидации
• в сочетании с консолидацией		Равномерное утолщение междольковых перегородок с жидкостью в плевральных полостях (картина отека легких)
и / или		Субплевральные ретикулярные (сетчатые) изменения
• симптомом «булыжной мостовой» (<i>crazy paving sign</i>)		
Участки уплотнения легочной ткани в виде сочетания «матового стекла» и консолидации в сочетании с симптомом «обратного ободка» (<i>reverse halo sign</i>) как признаки ОП	–	Лимфаденопатия без изменений в легких

рассеянные участки консолидации или очаги, окруженные «матовым стеклом». На ранней стадии (ранние клинические симптомы, 54 % случаев в данном исследовании) результаты КТ включали одиночные или множественные участки «матового стекла», в т. ч. в сочетании с симптомом «булыжной мостовой». На стадии прогрессирования (3–7 дней наличия клинической симптоматики) результаты КТ включали крупные участки консолидации с воздушной бронхографией. На стадии консолидации (вторая неделя клинических проявлений) может наблюдаться уменьшение плотности и размера участков консолидации. Приблизительно через 2–3 недели после начала симптоматики КТ может демонстрировать рассеянные участки консолидации, линейные уплотнения, утолщение стенок бронхов и утолщение междольковых перегородок.

В исследовании *F.Song et al.* [35] показано, что результаты КТ связаны с прогрессированием заболевания, в т. ч. увеличением частоты консолидации. *Y.Pan*

et al. [36] оценивали результаты КТ пациентов ($n = 63$) в динамике, которые были получены через 3–14 дней после первоначального исследования. Они обнаружили, что более 85 % больных имели рентгенологические признаки, связанные с прогрессированием заболевания, такие как увеличение размеров участков «матового стекла» и консолидации и утолщение междольковых перегородок. У некоторых пациентов с очагами в легких при первичной КТ последующее исследование показало увеличение их количества и размеров или слияние отдельных очагов.

В исследовании *F.Pan et al.* [37] изменения КТ-картины во времени изучены у пациентов с подтвержденным COVID-19 ($n = 21$). На ранних стадиях у большинства обследованных выявляли больше участков «матового стекла» и меньшее количество вовлеченных долей по сравнению с более поздними контрольными исследованиями. Тем не менее с течением времени у большинства происходило нарастание ретикулярных изменений (симптом «булыжной мостовой»), увеличение количества вовлеченных долей и объема и количества участков консолидации. В среднем изменения при КТ были наиболее выраженными на 10-й день клинической манифестации заболевания. После 14-го дня положительная динамика была отмечена у 75 % пациентов, включая уменьшение количества вовлеченных долей, исчезновение симптома «булыжной мостовой» и участков консолидации.

Эволюция рентгенологической картины вирусного поражения легких после первичного исследования может происходить в нескольких направлениях (табл. 3) [3–5, 33, 38–42]:

- уменьшение объема поражения с восстановлением воздушности легочной паренхимы, переход консолидации в «матовое стекло» с последующим полным восстановлением воздушности легочной ткани. Этот процесс напоминает обычное разрешение внебольничной пневмонии;
- уменьшение объема поражения с нарастанием консолидации и формированием типичной картины ОП;
- сохранение или даже увеличение объема поражения с нарастанием консолидации, появлением типичной картины или отдельных признаков ОП.

Наиболее благоприятным является первый вариант, поскольку он свидетельствует о разрешении вирусного поражения легких, обычно без каких-либо остаточных изменений. Второй вариант свидетельствует о типичных репаративных изменениях по типу ОП, возникающих во вторую фазу ДАП. Этот процесс оказывается более длительным и потенциально может сопровождаться формированием остаточных изменений в легких. Долгосрочный прогноз таких изменений на сегодняшний день затруднен в силу отсутствия достаточного количества объективных сведений и требует дальнейшего изучения. Важно, что эти изменения не следует трактовать как «фиброз» или «склероз» в смысле завершения болезни и неполного выздоровления, пока наблюдается положительная их динамика при рентгенологическом

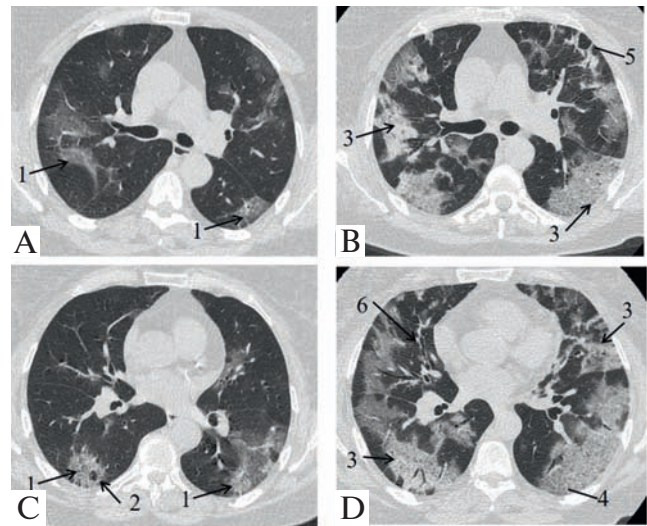


Рис. 4. Пациентка Н., 61 год. Среднетяжелое течение COVID-19. Компьютерно-томографические аксиальные срезы: А, В – 8-е, С, D – 15-е сутки заболевания. Клинически состояние пациентки стабильное. А, В – немногочисленные субплевральные неомогенные участки «матового стекла» (1) с единичными вторичными дольками с сохраненной воздушностью (2) в их структуре. Площадь поражения легочной паренхимы – около 40 %; С, D – множественные сливные фокусы снижения воздушности легочной паренхимы (3), преимущественно в периферических отделах легких; симптом «булыжной мостовой» (4), уплотнение перилобулярной интерстиции (5), расширенные просветы сегментарных бронхов (6). Площадь поражения легочной паренхимы – около 70 %

Figure 4. Patient N., 61 years. Moderate COVID-19. Computed tomography, axial slices; A, B, 8th, and C, D, 15th days of the disease. Clinically the patient is stable. A, B, few subpleural inhomogeneous ground glass foci (1) with sporadic secondary lobules with preserved aeration (2). Damaged pulmonary area is about 40%; C, D, multiple confluent areas of increased attenuation (3) predominantly on the periphery; crazy paving symptom (4), peribronchovascular pattern (5), dilated segmental bronchi (6). The lung involvement is about 70%

исследовании. Как и при внебольничной пневмонии, длительность разрешения изменений в легких не ограничена во времени и не имеет корреляции с клинической картиной заболевания.

Третий вариант течения процесса может вызывать трудности в разграничении положительной и отрицательной динамики (рис. 4). Если предыдущее исследование было проведено до наступления пика заболевания, при котором объем поражения максимальный, при контрольном исследовании может создаться ложное впечатление о прогрессировании процесса. Ключом к оценке изменений является клиническая картина, без учета которой интерпретация рентгенологических данных невозможна. Отсутствие нарастания дыхательной недостаточности свидетельствует о наступлении регресса заболевания даже при кажущейся отрицательной динамике рентгенологических данных. Определенное значение имеют и рентгенологические признаки. При наличии картины ОП возможно предположить регресс заболевания. Если же отмечается нарастание «матового стекла» и консолидации, ретикулярных изменений и нередко плеврального выпота в отсутствие признаков ОП, то более вероятна отрицательная динамика.

Таблица 3

Типичные изменения рентгенографической и томографической картины легких в динамике развития пневмонии, обусловленной COVID-19 [33]

Table 3

Typical dynamics of pulmonary X-Ray and Computed tomography changes COVID-19 pneumonia [33]

Динамика процесса	Признаки (рентгенография и компьютерная томография)
Начальные проявления в первые дни заболевания	Многочисленные двусторонние периферические (субплевральные) уплотнения легочной ткани по типу «матового стекла», в т. ч. в сочетании с консолидацией и / или с симптомом «булыжной мостовой»
	Многочисленные двусторонние округлые участки уплотнения по типу «матового стекла» в глубине легочной ткани, в т. ч. в сочетании с консолидацией и / или симптомом «булыжной мостовой»
	Участки уплотнения легочной ткани в виде сочетания «матового стекла» и консолидации в сочетании с симптомом «обратного ореола»
Положительная динамика изменений (стабилизация)	Преобразование участков «матового стекла» в уплотнения по типу консолидации (нарастание плотности измененных участков легочной ткани) без видимого увеличения объема (протяженности) поражения легких
	Формирование картины ОП
	Уменьшение размеров уплотнений в легочной ткани
Отрицательная динамика изменений (прогрессирование)	Нарастание изменений:
	- увеличение размеров (протяженности, объема поражения) участков уплотнения по типу «матового стекла» - появление новых участков «матового стекла» - слияние отдельных участков «матового стекла» в более крупные уплотнения, вплоть до субтотального поражения легких - выраженность участков «матового стекла» по-прежнему значительно преобладает над консолидацией
	Появление новых признаков других патологических процессов:
	- левожелудочковая недостаточность (гидростатический кардиогенный отек легких, двухсторонний плевральный выпот) - респираторный дистресс-синдром (отек легких) - бактериальная пневмония - абсцесс легкого и множественные септические эмболии - пневмоторакс и пневмомедиастинум - другие
Картина респираторного дистресс-синдрома	Обычно выявляются:
	- двухсторонние субтотальные уплотнения легочной ткани по типу консолидации и «матового стекла» - расположение в средних и верхних отделах легких - вздутие базальных сегментов - градиент уплотнений в зависимости от положения пациента (на спине, на животе) - симптом воздушной бронхографии
	Обычно не наблюдаются (при отсутствии недостаточности кровообращения):
	- линии Керли, перибронхиальные муфты - расширение левых камер сердца, сосудистой ножки сердца - жидкость в плевральных полостях
Разрешение	Признаки:
	- уменьшение размеров участков консолидации и «матового стекла» (возможно, без картины ОП) - появление типичных КТ-признаков ОП и при изменении размеров и конфигурации участков «матового стекла» и консолидации
	Дополнительно:
	- картина разрешения изменений в легких должна соответствовать клинической динамике процесса - длительность существования изменений в легких может существенно превышать сроки клинических проявлений инфекции - наличие остаточных уплотнений в легочной ткани не влияет на длительность терапии инфекционного заболевания и не является показанием к ее продолжению в отсутствие клинических проявлений острого воспалительного процесса

Примечание: ОП – организирующаяся пневмония; КТ – компьютерная томография.

Таблица 4
Шкала степени поражения легких Lung Severity Score [42]
Table 4
Lung Severity Score scale [42]

Поражение легких, %	Сумма баллов
0	0
1–25	1
26–50	2
51–75	3
76–100	4

Таблица 5
Шкала тяжести поражения легких Chest CT severity score [43]
Table 5
Chest CT severity score scale [43]

Тип изменений	Сумма баллов
Нет	0
«Матовое стекло»	1
Консолидация	2
20 сегментов (модифицированное деление из 19 сегментов легких – 1 сегмент разделен на 2)	
Общий счет – до 40 баллов (20 × 2)	
Применение:	
При сумме баллов ≥ 19,5 предполагается тяжелое течение с чувствительностью 83,3 % и специфичностью 94 %	

Оценка объема поражения легочной ткани

С прогностической точки зрения важно оценить не только характер рентгенологических изменений, но и их протяженность. Оценка степени выраженности изменений в легких у пациентов с КВИ может основываться на 1) визуальной оценке, 2) применении различных полуколичественных шкал, 3) на основании компьютерных программ оценки плотности легких и составления карт плотности легочной паренхимы, включая компьютер-ассистированные программы (CAD) и программы искусственного интеллекта (AI).

В литературе представлен ряд аналогичных шкал, созданных в попытке повысить эффективность ранней диагностики КВИ и уточнить определение степени тяжести заболевания (табл. 4, 5). Данные шкалы идентичны практически по содержанию, отличаясь главным образом конечной суммой баллов [36, 38, 40, 42, 43]. Следует отметить, что в этих шкалах обычно не учитывается характер поражения легочной ткани («матовое стекло», консолидация), кроме 64-балльной шкалы, предложенной F.Feng et al. [44]. Однако

их практическое применение затруднительно, поскольку на сегодня возрастающее число работ свидетельствует об отсутствии прямой корреляции между клинической тяжестью заболевания и характером и объемом изменений при КТ [45, 46]. Стоит также подчеркнуть, что представленные шкалы основаны на опыте отдельных исследователей, а это обуславливает определенную степень неточности при применении их в общей популяции.

Данная полуколичественная оценка степени выраженности (объема, протяженности) выявленных при КТ изменений в легких у пациентов с КВИ возможна, однако она не является обязательной. Представленные шкалы могут применяться в медицинской организации как составная часть согласованного и утвержденного протокола лечения больных COVID-19.

Вероятностный подход оценке изменений в легких у пациентов с подозрением на КВИ предложила группа ученых из Нидерландов, презентовав на сайте *Radiology Assistant* [47] классификацию CO-RADS (табл. 6). Она была создана по аналогии с уже имеющимися классификационными системами (PI-RADS, BI-RADS и т. д.), которые направлены на стандартизацию оценки вероятности того или иного диагноза. Однако поскольку шкала CO-RADS мало известна врачам-клиницистам и не применяется массово в стационарах, ее использование не имеет преимуществ перед шкалами полуколичественной оценки изменений в легких.

Связь между результатами визуализации и тяжестью течения инфекции

КТ не является методом определения тяжести течения заболевания и лишь косвенно может свидетельствовать о прогнозе его развития [33]. Несмотря на широко распространенную терминологию: «тяжесть КТ» и «степени тяжести КТ картины», градации «тяжести» изменений в виде КТ-0–4 и иногда КТ-5, эти данные отражают прежде всего распространенность изменений в легких. Они имеют слабую корреляцию с клинической оценкой тяжести состояния пациента на момент проведения КТ, в т. ч. таких ключевых показателей, как степень выраженности дыхательной недостаточности и уровень снижения сатурации [45, 46].

В многочисленных работах показано, что у пациентов с тяжелым течением заболевания чаще наблюдаются более распространенные изменения в легких и чаще выявляются некоторые симптомы, например ретикулярные изменения или плевральный выпот. Однако это не означает, что пациенты с распространенными изменениями на РГ и при КТ находятся в тяжелом состоянии. Важно, что среди пациентов с бессимптомным течением заболевания изменения в легких также могут быть обнаружены в значительной части случаев. Так, в исследовании S.Inui et al. коронавирусной инфекции ($n = 104$) у 76 (73 %) пациентов она протекала бессимптомно, но у 41 (54 %) —

Таблица 6
Шкала категориальной схемы компьютерной
томографии для пациентов с подозрением
на COVID-19 (CO-RADS) [47, 48]
Table 6
CO-RADS scale [47, 48]

Значение по шкале CO-RADS	Степень вероятности	Изменения на КТ
1	Крайне низкая	Норма или КТ-симптомы неинфекционного патологического процесса
2	Низкая	КТ-симптомы инфекции, вызванной не SARS-CoV-2
3	Средняя	КТ-симптомы, вероятнее всего, не соответствуют КВИ
4	Высокая	КТ-симптомы могут соответствовать течению КВИ
5	Очень высокая	Типичные КТ-признаки КВИ
6	Положительный результат ПЦР	

Примечание: КТ – компьютерная томография; КВИ – коронавирусная инфекция; ПЦР – полимеразная цепная реакция.

из них выявлены изменения в легких при КТ [49]. В проведенном авторами пилотном анализе клинико-рентгенологической картины пациентов с КВИ ($n = 92$) у 2 (6,9 %) пациентов с легким течением КВИ при динамической КТ поражение легких было распространенным, с вовлечением в патологический процесс > 50 % легочной паренхимы, при этом клинически они не демонстрировали признаков дыхательной недостаточности.

Кроме того, наши собственные неопубликованные данные показывают, что единственным признаком, обладающим стойкой взаимосвязью со степенью тяжести КВИ ($p < 0,001$), ухудшением клинического состояния ($p < 0,001$) и увеличением объема поражения легочной паренхимы ($p < 0,001$), явилось наличие дилатации бронхов при первичной КТ ($6,7 \pm 2,8$ суток от начала заболевания). Другие КТ-симптомы («матовое стекло», консолидация, симптом «бульжной мостовой») при первичном исследовании не показали связи с тяжестью клинического состояния, а также не обладали предсказательной способностью прогнозирования ухудшения клинического состояния. Это косвенно подтверждается рядом клинических наблюдений, когда пациенты со схожими изменениями и их распространенностью имели различное клиническое течение COVID-19.

Относительно прогностической значимости распространенности отдельных КТ симптомов имеются неоднозначные данные литературы. *P.Lyu et al.* показали, что объем консолидации и распространенность симптома «бульжной мостовой» были статистически значимо больше у пациентов с тяжелой COVID-19 по сравнению с легкой формой заболевания [50]. Исследование *F.Liu et al.* продемонстрировало значимость распространенности «матового стекла» для прогнозирования ухудшения клинического состояния пациентов. При этом наиболее часто встречающимся признаком в данном исследовании был соче-

танный паттерн (одновременное наличие «матового стекла» и консолидации в любом соотношении) [51].

Связь между результатами анализа методом полимеразной цепной реакции и компьютерной томографии грудной клетки

Результаты КТ и ПЦР были в целом сопоставимы в большинстве проведенных исследований [1, 4–6, 52]. Тем не менее было несколько публикаций о положительных результатах КТ, несмотря на первоначальный отрицательный результат скрининга ПЦР. В исследовании *X.Xie et al.* [52] у 5 из 167 пациентов с первоначально отрицательными результатами ПЦР имелись типичные КТ-признаки пневмонии COVID-19. Результаты ПЦР стали положительными у всех этих пяти пациентов через 2–8 дней после КТ. Напротив, у 7 из 167 пациентов при первичном КТ изменения не определялись, несмотря на первоначальный положительный результат ПЦР. У одного из этих пациентов в течение 5 дней после первоначальной КТ развились визуальные проявления, соответствующие вирусной пневмонии, и судьба остальных шести не была сообщена. Точно так же в исследовании *M.Chung et al.* [40] сообщалось об отсутствии «матового стекла» или консолидации при первичном КТ-исследовании у 3 из 21 подтвержденного пациента, причем контрольная КТ показала положительные результаты у двух пациентов. Подробности их подтверждающих лабораторных испытаний не представлены.

В исследовании *H.Kim et al.* [53] был проведен метаанализ для оценки диагностической эффективности КТ и ПЦР. Для КТ органов грудной клетки положительный предсказательный уровень (ППУ) варьировался – 1,5–30,7 %, а отрицательный предсказательный уровень (ОПУ) – 95,4–99,8 %. Для ПЦР значение ППУ составляло 47,3–96,4 %, а ОПУ достигал 96,8–99,9 %. В работе [53] сообщалось также о совокупной чувствительности 94 % для КТ грудной клетки и 89 % для ПЦР. Совокупная специфичность КТ составила всего 37 % (95 % ДИ: 26–50). Также выдвинуто предположение, что с учетом низкой специфичности КТ существует большой разрыв значений ППУ для КТ грудной клетки и для ПЦР в регионах с низкой распространенностью инфекции, особенно если распространенность заболевания была менее 10 %.

Эти результаты показывают, что использование КТ грудной клетки может привести к большому количеству ложноположительных результатов. Поэтому очевидным становится необходимость продолжения обследования лиц с выявленной патологией и, следовательно, увеличения медицинских расходов и нагрузки на систему здравоохранения, а также рост тревожности населения и конкретного пациента. Кроме того, пациенты с всего лишь подозрением на COVID-19 при КТ органов клетки могут быть изолированы в условиях карантина, что может приводить к бытовым проблемам, трудностям в уходе

за детьми, инвалидами или лицами старшего возраста и к задержке оказания плановой медицинской помощи.

Визуализация и этиологический диагноз

Методы визуализации демонстрируют высокую чувствительность к изменениям в легких у пациентов с подозрением на КВИ. Однако все они, включая КТ, обладают низкой специфичностью, поскольку одни и те же признаки могут отражать течение различных инфекций в легочной ткани. Рентгенологическое исследование в зависимости от присутствия тех или иных признаков и их сочетания (табл. 2) дает возможность с той или иной степенью вероятности предположить наличие у пациента COVID-19 [33]. В дифференциально-диагностическом ряду на первом месте стоят другие вирусные пневмонии, вызванные иными представителями семейства коронавирусов (SARS, MERS), аденовирусами [2, 54, 55].

Пневмонии, вызванные вирусами гриппа, аденовирусами и пневмовирусами (респираторно-синцитиальным, человеческим метапневмовирусом), могут демонстрировать сходную с КВИ КТ-картину. Однако для них нехарактерна субплевральная локализация. Кроме того, в связи с патогенетическими особенностями возможно наличие центрилобулярных очагов «матового стекла» или консолидации [55].

Осложнения новой коронавирусной инфекции COVID-19

Осложнениями COVID-19, о которых необходимо помнить, анализируя КТ органов грудной клетки, являются тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА), развитие тромбозов легочных сосудов *in situ*, острая сердечная недостаточность с развитием кардиогенного отека легких, бактериальная суперинфекция (рис. 5), обострение или ухудшение хронического за-

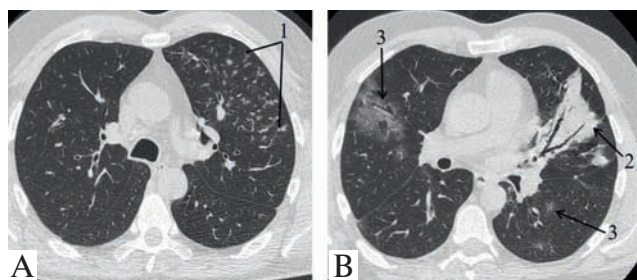


Рис. 5. Пациент А., 48 лет. Среднетяжелое течение COVID-19, осложнившееся присоединением бактериальной инфекции. Компьютерная томограмма, аксиальные срезы, 14-е сутки заболевания: признаки бронхопневмонии — симптом «дерево в почках» (1) в верхней доле левого легкого; участок консолидации с воздушной бронхограммой (2). Признаки COVID-19 — билатеральные участки «матового стекла» округлой формы (3)

Figure 5. Patient A. 48 years. Moderate COVID-19, complicated by bacterial superinfection. Computed tomography, axial slices, 14th day of the disease. Bronchopneumonia features: tree-in-bud sign (1) in the upper left lobe, segmental consolidation with air bronchogram (2). COVID-19 features: bilateral round-shaped foci of ground glass (3)

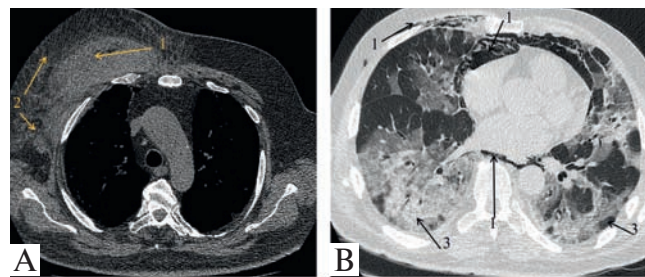


Рис. 6. Последствия проводимой терапии у некоторых пациентов с тяжелым течением COVID-19: А — пациент Т., 74 лет, находится в отделении реанимации и интенсивной терапии, проводится искусственная вентиляция легких в prone-позиции. Объективно у пациента определяется обширная гематома правой половины грудной клетки. Компьютерная томограмма, аксиальный срез, 9-е сутки от начала заболевания: правые грудные мышцы увеличены в объеме (1); подкожно-жировая клетчатка переднелатеральной поверхности правой половины грудной клетки отекает, тяжиста (2); В — пациент К., 74 лет, находится в отделении реанимации и интенсивной терапии, проводится искусственная вентиляция легких. Компьютерная томограмма, аксиальный срез, 2-е сутки от начала заболевания. Пневмомедиастинум (1), эмфизема мягких тканей (2). Субтотальное уплотнение легочной паренхимы (3) по типу «матового стекла» и консолидации

Figure 6. Consequences of the therapy in several patients with severe COVID-19: A, patient T. 74 years, in the intensive care unit department, mechanical ventilation in prone-position. Clinically there is a hematoma at the anterior wall of the right hemithorax. CT, axial slices, 9th day of the disease. Right thoracic muscles are increased in volume (1); stranding and oedema of the anteriolateral subcutaneous fat tissue (2); B, patient K. 74 years, in the intensive care unit department on the mechanical ventilation. CT, axial slices, 2nd day of the disease. Pneumomediastinum (1), subcutaneous emphysema (2). Subtotal increased attenuation of the lung parenchyma (3)

болевания легких и последствия проводимой терапии (пневмоторакс, пневмомедиастинум, гематомы) (рис. 6).

ТЭЛА и тромбозы *in situ* связаны с развитием эндотелиального повреждения, синдрома системной воспалительной реакции и, как следствие, состояния гиперкоагуляции [24, 56]. Подозрение на ТЭЛА является абсолютным показанием к проведению КТ-ангиографии. Однако при отсутствии типичной клинической картины заподозрить течение тромбоэмболии непросто, поскольку маркеры тромбообразования повышены за счет течения COVID-19.

Кардиогенный отек легких является еще одним осложнением течения COVID-19. Его манифестация может быть связана как с прямым цитотоксическим действием вируса на миокард и эндотелий сосудов, так и обострением хронической сердечной недостаточности [57–59]. На КТ определяются двухсторонние субтотальные уплотнения легочной ткани по типу консолидации и «матового стекла» с симптомом воздушной бронхограммы, расположенные в средних и верхних отделах легких, утолщение элементов внутридолькового, междолькового и перибронховаскулярного интерстиция. Отмечается градиент уплотнений в зависимости от положения пациента (на спине, на животе), а также вздутие базальных сегментов легких. При прогрессировании недостаточности кровообращения изменения нарастают, появляется выпот в плевральной полости (односторонний или двухсторонний), становится визуализируемым расширение левых камер сердца [33, 60].

Заключение

Итак, несмотря на высокую чувствительность методов лучевой диагностики, на сегодняшний день их специфичность и прогностическая способность не столь высоки. Осложнениями коронавирусной инфекции являются ТЭЛА, развитие тромбозов легочных сосудов *in situ*, острая сердечная недостаточность с развитием кардиогенного отека легких, бактериальная суперинфекция, обострение или ухудшение хронического заболевания легких и последствия проводимой терапии (пневмоторакс, пневмомедиастинум, гематомы).

Литература / References

1. Ai T., Yang Z., Hou H. et al. Correlation of chest CT and RT-PCR testing in coronavirus disease 2019 (COVID-19) in China: A report of 1014 cases. *Radiology*. 2020; 296 (2): e32–40. DOI: 10.1148/radiol.20200642.
2. Franquet T. Imaging of pulmonary viral pneumonia. *Radiology*. 2011; 260 (1): 18–39. DOI: 10.1148/radiol.11092149.
3. Rubin G.D., Ryerson C.J., Haramati L.B. et al. The role of chest imaging in patient management during the COVID-19 pandemic: A multinational consensus statement from the Fleischner Society. *Radiology*. 2020; 296 (1): 172–180. DOI: 10.1148/radiol.202001365.
4. Nair A., Rodrigues J.C.L., Hare S. et al. A British Society of Thoracic Imaging statement: considerations in designing local imaging diagnostic algorithms for the COVID-19 pandemic. *Clin Radiol*. 2020; 75 (5): 329–334. DOI: 10.1016/j.crad.2020.03.008.
5. Revel M.P., Parkar A.P., Prosch H. et al. COVID-19 patients and the radiology department – advice from the European Society of Radiology (ESR) and the European Society of Thoracic Imaging (ESTI). *Eur. Radiol*. 2020; 30 (9): 4903–4909. DOI: 10.1007/s00330-020-06865-y.
6. Simpson S., Kay F.U., Abbara S. et al. Radiological Society of North America expert consensus statement on reporting chest CT findings related to COVID-19. Endorsed by the Society of Thoracic Radiology, the American College of Radiology, and RSNA – Secondary Publication. *J. Thorac. Imaging*. 2020; 35 (4): 219–227. DOI: 10.1097/RTI.0000000000000524.
7. Soldati G., Smargiassi A., Inchingolo R. et al. Proposal for international standardization of the use of lung ultrasound for patients with COVID-19: A simple, quantitative, reproducible method. *J. Ultrasound Med*. 2020; 39 (7): 1413–1419. DOI: 10.1002/jum.15285.
8. Митьков В.В., Сафонов Д.В., Митькова М.Д. и др. Консенсусное заявление РАСУДМ об ультразвуковом исследовании легких в условиях COVID-19 (версия 1). Ультразвуковая и функциональная диагностика. 2020; (1): 24–45. DOI: 10.24835/1607-0771-2020-1-24-45. / Mit'kov V.V., Safonov D.V., Mit'kova M.D. et al [RASUDM consensus statement: lung ultrasound in the context of COVID-19 (version 1)]. *Ul'trazukovaya i funktsional'naya diagnostika*. 2020; (1): 24–45. DOI: 10.24835/1607-0771-2020-1-24-45 (in Russian).
9. Abramowicz J.S., Bassea I.J. Заявление о позиции WFUMB: как безопасно проводить ультразвуковое исследование и обеззараживать ультразвуковое оборудование в условиях COVID-19. Ультразвуковая и функциональная диагностика. 2020; (1): 12–23. DOI: 10.24835/1607-0771-2020-1-12-23. / Abramowicz J.S., Bassea I.J. [WFUMB Position Statement: how to safely perform ultrasonography and to disinfect ultrasound equipment in the presence of COVID-19]. *Ul'trazukovaya i funktsional'naya diagnostika*. 2020; (1): 12–23. DOI: 10.24835/1607-0771-2020-1-12-23 (in Russian).
10. Piscaglia F., Stefanini F., Cantisani V. et al. Benefits, open questions and challenges of the use of ultrasound in the COVID-19 pandemic era. The views of a panel of worldwide international experts. *Ultraschall Med*. 2020; 41 (3): 228–236. DOI: 10.1055/a-1149-9872.
11. Astuti I., Ysrafil. Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2): An overview of viral structure and host response. *Diabetes Metab. Syndr*. 2020; 14 (4): 407–412. DOI: 10.1016/j.dsx.2020.04.020.
12. Chan P.K.S., Tang J.W., Hui D.S. SARS: clinical presentation, transmission, pathogenesis and treatment options. *Clin. Sci*. 2006; 110 (2): 193. DOI: 10.1042/CS20050188.
13. Harapan H., Itoh N., Yufika A. et al. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): A literature review. *J. Infect. Public Heal*. 2020; 13 (5): 667–673. DOI: 10.1016/j.jiph.2020.03.019.
14. Obadina E.T., Torrealba J.B., Kanne J.P. Acute pulmonary injury: high-resolution CT and histopathological spectrum. *Brit. J. Radiol*. 2013; 86 (1027): 614. DOI: 10.1259/bjr.20120614.
15. Urer H.D., Ersoy G., Yilmazbayhan E.D. Diffuse alveolar damage of the lungs in forensic autopsies: Assessment of histopathological stages and causes of death. *Sci. World J*. 2012; 2012: 657316. DOI: 10.1100/2012/657316.
16. Cardinal-Fernández P., Lorente J.A., Ballén-Barragán A. et al. Acute respiratory distress syndrome and diffuse alveolar damage. new insights on a complex relationship. *Ann. Am. Thorac. Soc*. 2017; 14 (6): 844–850. DOI: 10.1513/AnnalsATS.201609-728PS.
17. Beasley MB. The pathologist's approach to acute lung injury. *Arch. Pathol. Lab. Med*. 2010; 134 (5): 719–727. DOI: 10.1043/1543-2165-134.5.719.
18. Kligerman S.J., Franks T.J., Galvin J.R. From the radiologic pathology archives: Organization and fibrosis as a response to lung injury in diffuse alveolar damage, organizing pneumonia, and acute fibrinous and organizing pneumonia. *RadioGraphics*. 2013; 33 (7): 1951–1975. DOI: 10.1148/rg.337130057.
19. Hansell D.M., Bankier A.A., MacMahon H. et al. Fleischner Society: Glossary of terms for thoracic imaging. *Radiology*. 2008; 246 (3): 697–722. DOI: 10.1148/radiol.2462070712.
20. Leslie K.O. My approach to interstitial lung disease using clinical, radiological and histopathological patterns. *J. Clin. Pathol*. 2009; 62 (5): 387–401. DOI: 10.1136/jcp.2008.059782.
21. Gardenghi G. Pathophysiology of worsening lung function in COVID-19. *Rev. Bras. Fisiol. Exerc*. 2020; 19 (2): S15–S21. DOI: 10.33233/rbfe.v19i2.4058.
22. Mehta P., McAuley D.F., Brown M. et al. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet*. 2020; 395 (10229): 1033–1034. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30628-0.

23. Lin L., Lu L., Cao W. et al. Hypothesis for potential pathogenesis of SARS-CoV-2 infection — a review of immune changes in patients with viral pneumonia. *Emerg. Microbes Infectec.* 2020; 9 (1): 727–732. DOI: 10.1080/22221751.2020.1746199.
24. Lorenzo C., Francesca B., Francesco P. et al. Acute pulmonary embolism in COVID-19 related hypercoagulability. *J. Thromb. Thrombolysis.* 2020; 50 (1): 223–326. DOI: 10.1007/s11239-020-02160-1.
25. Baque-Juston M., Pellegrin A., Leroy S. et al. Organizing pneumonia: what is it? A conceptual approach and pictorial review. *Diagn. Interv. Imaging.* 2014; 95 (9): 771–777. DOI: 10.1016/j.diii.2014.01.004.
26. Mehrjardi M.Z., Kahkouee S., Pourabdollah M. Radiopathological correlation of organizing pneumonia (OP): a pictorial review. *Br. J. Radiol.* 2017; 90 (1071): 20160723. DOI: 10.1259/bjr.20160723.
27. Faria I.M., Zanetti G., Barreto M.M. et al. Organizing pneumonia: chest HRCT findings. *J. Bras. Pneumol.* 2015; 41 (3): 231–237. DOI: 10.1590/S1806-37132015000004544.
28. Tisoncik J.R., Korth M.J., Simmons C.P. et al. Into the eye of the cytokine storm. *Microbiol. Mol. Biol. R.* 2012; 76 (1): 16–32. DOI: 10.1128/MMBR.05015-11.
29. Henderson L.A., Canna S.W., Schuler G.S. et al. On the alert for cytokine storm: Immunopathology in COVID-19. *Arthritis Rheumatol.* 2020; 72 (7): 1059–1063. DOI: 10.1002/art.41285.
30. Lomoro P., Verde F., Zerboni F. et al. COVID-19 pneumonia manifestations at the admission on chest ultrasound, radiographs, and CT: single-center study and comprehensive radiologic literature review. *Eur. J. Radiol. Open.* 2020; 7: 100231. DOI: 10.1016/j.ejro.2020.100231.
31. Wynants L., Van Calster B., Collins G.S. et al. Prediction models for diagnosis and prognosis of covid-19 infection: systematic review and critical appraisal. *Br. Med. J.* 2020; 369: m1328. DOI: 10.1136/bmj.m1328.
32. Salehi S., Abedi A., Balakrishnan S., Gholamrezanezhad A. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): A systematic review of imaging findings in 919 patients. *Am. J. Roentgenol.* 2020; 215 (1): 87–93. DOI: 10.2214/AJR.20.23034.
33. Синицын В.Е., Тюрин И.Е., Митьков В.В. Временные согласительные методические рекомендации Российского общества рентгенологов и радиологов (РОПР) и Российской ассоциации специалистов ультразвуковой диагностики в медицине (РАСУДМ) «Методы лучевой диагностики пневмонии при новой коронавирусной инфекции COVID-19» (версия 2). *Вестник рентгенологии и радиологии.* 2020; 101 (2): 72–89. DOI: 10.20862/0042-4676-2020-101-2-72-89. / Sinitsyn V.E., Tyurin I.E., Mit'kov V.V. [Interim consensus guidelines of the Russian Society of Radiologists and the Russian Association of Ultrasound Diagnostic Specialists in Medicine “Radiological methods for pneumonia diagnosis in new Coronavirus Infection COVID-19”]. *Vestnik rentgenologii i radiologii.* 2020; 101 (2): 72–89. DOI: 10.20862/0042-4676-2020-101-2-72-89 (in Russian).
34. Jin Y.H., Cai L., Cheng Z.C. et al. A rapid advice guideline for the diagnosis and treatment of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) infected pneumonia (standard version). *Mil. Med. Res.* 2020; 7 (1): 41. DOI: 10.1186/s40779-020-00270-8.
35. Song F., Zhang X., Zha Y. et al. COVID-19: Recommended sampling sites at different stages of the disease. *J. Med. Virol.* 2020, Apr. 16. DOI: 10.1002/jmv.25892.
36. Pan Y., Guan H., Zhou S. et al. Initial CT findings and temporal changes in patients with the novel coronavirus pneumonia (2019-nCoV): a study of 63 patients in Wuhan, China. *Eur. Radiol.* 2020; 30 (6): 3306. DOI: 10.1007/s00330-020-06731-x.
37. Pan F., Ye T., Sun P. et al. Time course of lung changes at chest CT during recovery from coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Radiology.* 2020; 295 (3): 715–721. DOI: 10.1148/radiol.20200370.
38. Li K., Fang Y., Li W. et al. CT image visual quantitative evaluation and clinical classification of coronavirus disease (COVID-19). *Eur. Radiol.* 2020; 30 (8): 4407–4416. DOI: 10.1007/s00330-020-06817-6.
39. Hosseiny M., Kooraki S., Gholamrezanezhad A. et al. Radiology perspective of coronavirus disease 2019 (COVID-19): Lessons from severe acute respiratory syndrome and middle east respiratory syndrome. *Am. J. Roentgenol.* 2020; 214 (5): 1078–1082. DOI: 10.2214/AJR.20.22969.
40. Chung M., Bernheim A., Mei X. et al. CT imaging features of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV). *Radiology.* 2020; 295 (1): 202–207. DOI: 10.1148/radiol.20200230.
41. Liang T., Liu Z., Wu C.C. et al. Evolution of CT findings in patients with mild COVID-19 pneumonia. *Eur. Radiol.* 2020; 30 (9): 4865–4873. DOI: 10.1007/s00330-020-06823-8.
42. Bernheim A., Mei X., Huang M. et al. Chest CT findings in coronavirus disease-19 (COVID-19): Relationship to duration of infection. *Radiology.* 2020; 295 (3): 200463. DOI: 10.1148/radiol.20200463.
43. Yuan M., Yin W., Tao Z. et al. Association of radiologic findings with mortality of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *PLoS One.* 2020; 15 (3): e0230548. DOI: 10.1371/journal.pone.0230548.
44. Feng F., Jiang Y., Yuan M. et al. Association of radiologic findings with mortality in patients with avian influenza H7N9 pneumonia. *PLoS One.* 2014; 9 (4): e93885. DOI: 10.1371/journal.pone.0093885.
45. Zhang B., Zhang J., Chen H. et al. Unmatched clinical presentation and chest CT manifestation in a patient with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Quant. Imaging Med. Surg.* 2020; 10 (4): 871–873. DOI: 10.21037/qims.2020.03.12.
46. Hu X., Hu C.J., Hu J.X. et al. CT imaging of two cases of one family cluster 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) pneumonia: inconsistency between clinical symptoms amelioration and imaging sign progression. *Quant. Imaging Med. Surg.* 2020; 10 (2): 508–510. DOI: 10.21037/qims.2020.02.10.
47. Radiology Assistant. Available at: <https://radiologyassistant.nl> [Accessed: August 07, 2020].
48. Prokop M., Everdingen W., Rees Vellinga T. et al. CO-RADS: A categorical CT assessment scheme for patients suspected of having COVID-19 — definition and evaluation. *Radiology.* 2020; 296 (2): e97–104. DOI: 10.1148/radiol.202001473.
49. Inui S., Fujikawa A., Jitsu M. et al. Chest CT findings in cases from the cruise ship “Diamond Princess” with coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Radiol. Cardiothorac. Imaging.* 2020; 2 (2): e200110. DOI: 10.1148/ryct.202000110.
50. Lyu P., Liu X., Zhang R. et al. The performance of chest CT in evaluating the clinical severity of COVID-19 pneumonia:

- Identifying critical cases based on CT characteristics. *Invest. Radiol.* 2020; 55 (7): 412–421. DOI: 10.1097/RLI.0000000000000689.
51. Liu M., Zhang H., Yu N. et al. Association of CT findings with clinical severity in patients with COVID-19, a multi-center cohort observational study. *Research Square*. [Preprint. Posted: 2020, Apr. 17]. DOI: 10.21203/rs.3.rs-22920/v1.
 52. Xie X., Zhong Z., Zhao W. et al. Chest CT for typical 2019-nCoV pneumonia: Relationship to negative RT-PCR testing. *Radiology*. 2020; 296 (2): e41–45. DOI: 10.1148/radiol.2020200343.
 53. Kim H., Hong H., Yoon S.H. Diagnostic performance of CT and reverse Transcriptase-Polymerase chain reaction for coronavirus disease 2019: A meta-analysis. *Radiology*. 2020; 296 (3): e145–155. DOI: 10.1148/radiol.2020201343.
 54. Koo H.J., Lim S., Choe J. et al. Radiographic and CT features of viral pneumonia. *Radiographics*. 2018; 38 (3): 719–739. DOI: 10.1148/rg.2018170048.
 55. Hani C., Trieu N.H., Saab I. et al. COVID-19 pneumonia: A review of typical CT findings and differential diagnosis. *Diagn. Interv. Imag.* 2020; 101 (5): 263–268. DOI: 10.1016/j.diii.2020.03.014.
 56. Prompetchara E, Ketloy C, Palaga T. Immune responses in COVID-19 and potential vaccines: Lessons learned from SARS and MERS epidemic. *Asian Pac. J. Allergy. Immunol.* 2020; 38 (1): 1–9. DOI: 10.12932/AP-200220-0772.
 57. Fox S.E., Akmatbekov A., Harbert J.L. et al. Pulmonary and cardiac pathology in COVID-19: The first autopsy series from New Orleans. *medRxiv*. [Preprint. Posted: 2020, Apr. 10]. DOI: 10.1101/2020.04.06.20050575.
 58. Long B., Brady W.J., Koyfman A. et al. Cardiovascular complications in COVID-19. *Am. J. Emerg. Med.* 2020; 38 (7): 1504–1507. DOI: 10.1016/j.ajem.2020.04.048.
 59. Ranard L.S., Fried J.A., Abdalla M. et al. Approach to acute cardiovascular complications in COVID-19 infection. *Circ. Heart Fail.* 2020; 13 (7): e007220. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.120.007220.
 60. Tsuchiya N., Griffin L., Yabuuchi H. et al. Imaging findings of pulmonary edema: Part 1. Cardiogenic pulmonary edema and acute respiratory distress syndrome. *Acta Radiol.* 2019; 61 (2): 184–194. DOI: 10.1177/0284185119857433.

Поступила 09.08.20

Received: August 09, 2020

Информация об авторах / Author Information

Тюрин Игорь Евгеньевич — д. м. н., заведующий кафедрой рентгенологии и радиологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (903) 758-46-52; e-mail: igortyurin@gmail.com
Igor E. Tyurin — Doctor of Medicine, Professor, Head of the Department of X-Ray and Radiology, Russian Federal Academy of Continued Medical Education, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (903) 758-46-52; igortyurin@gmail.com

Струтынская Анастасия Дмитриевна — аспирант кафедры рентгенологии и радиологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (909) 685-75-38; e-mail: strutynskaya@yandex.ru
Anastasia D. Strutynskaya — Postgraduate student, Russian Federal Academy of Continued Medical Education, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (909) 685-75-38; strutynskaya@yandex.ru

Ультразвуковое исследование легких: актуальный метод в условиях новой коронавирусной инфекции SARS-CoV-2

Е.А.Праскурничий¹, Ю.В.Стефаненкова^{2,✉}, М.А.Тураева²

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, 2 / 1, стр. 1

² Федеральное государственное бюджетное учреждение «Государственный научный центр Российской Федерации – Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И.Бурназяна» Федерального медико-биологического агентства: 123098, Россия, Москва, ул. Маршала Новикова, 23

Резюме

Представлен обзор литературы по основным аспектам проведения ультразвукового исследования легких у больных в период пандемии коронавирусной инфекции SARS-CoV-2, основанным на опыте ведущих научных центров разных стран. Продемонстрирована перспективность применения данного метода у больных с патологией легких, особенно в условиях подобной пандемии.

Ключевые слова: ультразвуковая диагностика, коронавирусная инфекция, ультразвуковое исследование легких, COVID-19, пневмония, пандемия.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Праскурничий Е.А., Стефаненкова Ю.В., Тураева М.А. Ультразвуковое исследование легких: актуальный метод в условиях новой коронавирусной инфекции SARS-CoV-2. *Пульмонология*. 2020; 30 (5): 671–678. DOI: 10.18093/0869-0189-2020-30-5-671-678

Ultrasound of the lungs as an actual research method in the conditions of a new coronavirus infection SARS-CoV-2

Evgeniy A. Praskurnichiy¹, Yuliya V. Stefanenkova^{2,✉}, Mariya A. Turaeva²

¹ Russian Federal Academy of Continued Medical Education, Healthcare Ministry of Russia: ul. Barrikadnaya 2/1, build. 1, Moscow, 123995, Russia

² A.I.Burnazyan State Scientific Center of the Russian Federation – Federal Medical Biophysical Center, Federal Medical and Biological Agency of Russia: ul. Marshala Novikova 23, Moscow, 123098, Russia

Abstract

A literature review of the main issues of ultrasound diagnosis during the period of the SARS-CoV-2 coronavirus infection pandemic. The review shows the key aspects of ultrasound, the experience of foreign colleagues, reflecting the basic principles of ultrasound diagnostics when working with infected patients, the methodology of the distribution of people into the streams with their increased admission to hospitals in a pandemic.

Key words: ultrasound diagnostics, coronavirus infection, ultrasound of the lungs, COVID-19, pneumonia, pandemic.

Conflict of interests. The authors declare the absence of conflict of interests.

For citation: Praskurnichiy E.A., Stefanenkova Yu.V., Turaeva M.A. Ultrasound of the lungs as an actual research method in the conditions of a new coronavirus infection SARS-CoV-2. *Pul'monologiya*. 2020; 30 (5): 671–678 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2020-30-5-671-678

Современную реальную клиническую практику сложно представить без широкого использования лучевых методов диагностики, и в частности ультразвукового исследования (УЗИ). В последние годы показаниями для его проведения стали рассматриваться патологические изменения легких. Доступность, неинвазивность, безболезненность, простота предварительной подготовки и выполнения, отсутствие прямых противопоказаний, безопасность и безвредность, доказанная испытаниями, — вот что обращает на себя внимание при выборе метода обследования. В силу указанных особенностей УЗИ легких может использоваться у широкого контингента обследуемых: беременных и кормящих женщин, взрослых, детей, пациентов с имплантированными кардиостимуляторами, металлическими конструкциями и про-

чими инородными телами. Особенно актуален этот метод сегодня, когда весь мир охватила «новая» инфекция и существенно возросло число госпитализированных больных.

Как известно, с декабря 2019 года в Китае, в городе Ухань, были зарегистрированы первые случаи массовых заболеваний пневмонией неизвестного происхождения у жителей, работающих на рынке мясной и рыбной продукции. 01.12.19 власти Китая проинформировали Всемирную организацию здравоохранения (ВОЗ) о распространении неизвестной пневмонии. 30.01.20 ВОЗ признала массовые случаи коронавирусной инфекции чрезвычайной ситуацией, имеющей международное значение. 11.02.20 заболевание получило название инфекции, вызванной коронавирусом COVID-19 (*CORonaVirus Disease-2019*).

Международный комитет по таксономии вирусов присвоил возбудителю инфекции официальное название SARS-CoV-2 [1].

Коронавирусная инфекция — острое вирусное заболевание с преимущественным поражением верхних дыхательных путей, вызываемое одноцепочечным «+» РНК вирусом рода *Betacoronavirus* семейства *Coronaviridae*, охватившее весь мир в 2019–2020 годах, унесшее огромное число жизней и нанесшее колоссальные экономические убытки [2].

Важно отметить, что выделенный источник инфекции был впервые описан еще в середине прошлого века. К январю 2020 года коронавирусы (лат. *Coronaviridae*) рассматриваются уже в качестве целого семейства 40 видов РНК-содержащих вирусов, имеющих суперкапсид. Оно объединяет два подсемейства, которые поражают человека и животных. Название связано со строением вируса: из суперкапсида выдаются большие шиповидные отростки в виде булав, которые напоминают корону. Последняя способна проникать через мембрану клетки путем имитации молекул, с которыми связываются трансмембранные рецепторы клеток [1, 2].

В настоящее время известно о циркуляции среди населения четырех коронавирусов (НСо-229Е, -ОС43, -NL63, -НКУ1), которые постоянно присутствуют в структуре возбудителей острых респираторных вирусных инфекций (ОРВИ) и зачастую вызывают поражение дыхательных путей легкой и средней степени тяжести. Вирус отнесен ко II группе патогенности. Входными воротами возбудителя служат эпителий верхних дыхательных путей и эпителиоциты желудка и кишечника. В основе патогенеза лежит процесс повышения проницаемости клеточных мембран и усиленный транспорт жидкости, богатой альбумином, в просвет альвеол под действием вируса. В результате происходит разрушение сурфактанта, что приводит к коллапсу альвеол и развитию острого респираторного дистресс-синдрома. Сопутствующее иммуносупрессивное состояние больного содействует развитию оппортунистических бактериальных и микотических инфекций респираторного тракта [2].

Наиболее информативным, высокоточным методом, позволяющим полнее всего визуализировать органы грудной клетки и определить стадийность процесса (5 стадий), является компьютерная томография (КТ). Это второй этап в диагностике и установлении более точного диагноза после рентгенографии органов грудной клетки [3].

Ввиду высокой частоты инфицирования людей на территории Российской Федерации (на 08.06.20 зарегистрировано 476 658 случаев заболевания) [4] и, как следствие, колоссальной нагрузки на систему здравоохранения становится актуальной необходимостью разработки дополнительных рациональных алгоритмов диагностики пневмонии. В Российских клинических рекомендациях о лечении пневмонии от 2019 г. в перечне обязательных инструментальных методов диагностики метод УЗИ не указан. Тем не менее в сложившейся ситуации разработаны вре-

менные рекомендации о целесообразности проведения УЗИ с целью диагностики пневмонии в условиях COVID-19 [5]. Преимуществом данного метода является возможность его проведения непосредственно у постели больного, выполнение в условиях реанимации, отсутствие лучевой нагрузки, простота дезинфекции прибора.

Принято считать, что из-за существенного рассеивания ультразвука в воздушной среде альвеол метод УЗИ неприемлем для оценки состояния легочной паренхимы. Однако такое утверждение справедливо для нормального легкого. Однако при патологии, например отеке легких, сопротивление легочной ткани меняется, поэтому создаются условия для появления характерных структур, визуализируемых с помощью УЗИ [6].

Первые работы по визуализации легочной ткани при пневмонии были опубликованы еще пятьдесят лет назад советским ученым Ю.Н.Богинным [7]. Тогда визуально осмотреть грудную клетку было возможно только при наложении датчиков по стандартным линиям. Эхографические изменения при пневмонии отмечались как неоднородные очаги уплотнения в легочной ткани [7]. В современных условиях УЗИ дает возможность легко дифференцировать тканевые и жидкостные структуры, при рентгенологическом исследовании (РИ) отображаемые как «сплошная тень».

УЗИ-диагностика позволяет уточнить следующие клинически важные вопросы:

- наличие плеврального выпота, его количество, локализация уровня жидкости по отношению к грудной стенке, выбор оптимальной точки для проведения пункции плевральной жидкости;
- выявление эмпиемы плевральной полости (локализация, размер);
- выявление пневманий (определение локализации, протяженности, структуры пневмонического фокуса; обнаружение возможных осложнений; оценка остаточных изменений в легких и плевре после клинического излечения);
- динамический контроль за течением заболеваний легких и плевры и оценка эффективности проводимой терапии;
- проведение дифференциальной диагностики между злокачественными и доброкачественными образованиями легких и плевры;
- контроль состояния плевральной полости, степени расправления легкого, формирования фибротракса после оперативных вмешательств на легких и плевре и оценка эффективности хирургического лечения [8].

Основным методом УЗИ-диагностики пневмонии является BLUE-протокол. В названии представлен акроним от следующих слов: В — *bedside*, L — *lung*, U — *ultrasound*, E — *emergency*. Фактически метод представляет собой вариант прикроватного УЗИ легких в экстренных ситуациях, который был предложен D.A.Lichtenstein в 2008 г. Целью создания данного протокола был диагностический скрининг причин острой дыхательной недостаточности у пациентов,

находящихся в ОРИТ, с возможностью выполнения его в течение 3 мин. При этом предоставляется возможность выявлять и дифференцировать следующие патологические состояния: пневмоторакс, отек легких, легочную эмболию, пневмонию, хроническую обструктивную болезнь легких, бронхиальную астму [6].

Чтобы на УЗИ визуализировать патологически измененную легочную ткань, необходимо иметь четкие представления о нормальной ультразвуковой картине легких. Использовать этот метод имеют право врачи УЗИ-диагностики [9], врач — анестезиолог-реаниматолог [10], врач скорой помощи [11], врач-кардиолог [12]. Корректность исследования требует правильного выбора датчика для предстоящей исследуемой области. Выделяют три их основных вида: линейный 5–15 МГц до 10 см, конвексный 2–7,5 МГц до 25 см, секторный 1,5–5 МГц. У каждого абсолютно разное соотношение частоты и глубины сканирования. Для визуализации глубоких структур подойдут конвексный и секторный, а для плевры — линейный [13].

Чаще всего пациента осматривают в положении лежа (возможно также полулежа и лежа на боку). Каждое легкое делится на три области (переднюю, боковую и заднюю), которые включают в себя парастермальную, передне- и заднеподмышечную линии и паравертебральную.

Ультразвуковой зонд располагают продольно над межреберным пространством. Оценка начинается с передней области по парастеральной линии сверху в каждом межреберном пространстве до диафрагмы. Таким же образом осматриваются переднеподмышечная, заднеподмышечная и паравертебральная области. Если изменения выявляются в каком-либо межреберном пространстве, в нем проводится более углубленное исследование.

Ключевые ориентиры исследования

При проведении УЗИ следует применять следующие **ключевые ориентиры**: *плевральная линия* (рис. 1) — тонкая линия плевры, имеющая вид гиперэхогенной, которая расположена под ребрами и подвижна при дыхании; *А-линии* — повторяющиеся горизонтальные линейные артефакты, располагающиеся позади плевральной линии, ассоциированные со «скольжением легкого» и повторяющиеся через одинаковые промежутки, являются признаками здорового легкого. А-линии, ассоциированные с отсутствием «скольжения легкого», — признак пневмоторакса (рис. 2).

Скольжение легкого (Lung Sliding) (просмотр в В-режиме) отображает движение висцеральной плевры. Является признаком нормального легкого с отсутствием пневмоторакса.

В-линии — единичные (не более 3 в одном межреберном промежутке) гиперэхогенные линейные вертикальные артефакты типа «хвост кометы», отходящие от плевральной линии. Они движутся синхронно со «скольжением легкого», напоминая лазер-

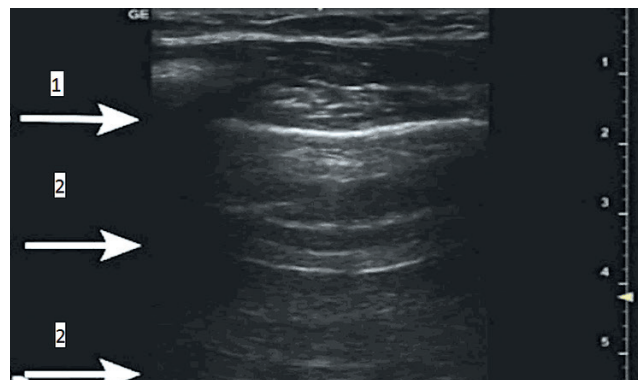


Рис. 1. Плевральная и А-линии: 1 — плевральная, 2 — А-линии (с изм., [14])

Figure 1. Pleural and A-lines: 1, pleural line; 2, A-line (changes, [14])

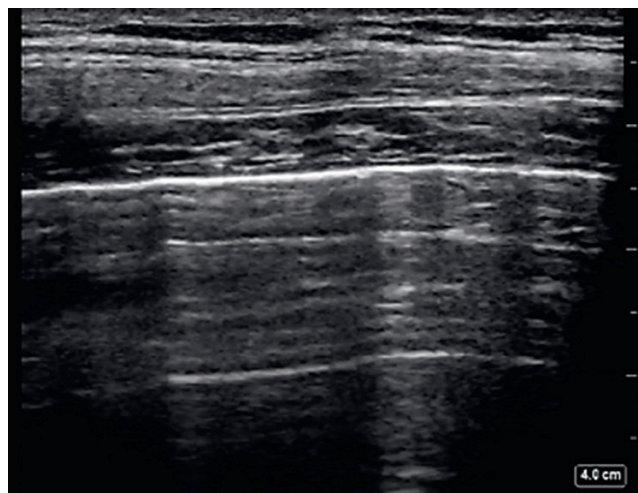


Рис. 2. Признак пневмоторакса легкого [14]

Figure 2. Symptom of pneumothorax of the lung [14]



Рис. 3. Нормальное легкое [14]

Figure 3. Normal lung [14]

ный луч. Являются признаком нормального легкого (рис. 3), но если В-линий > 3 в одном межреберном промежутке, то это маркер отека легкого (интерстициального синдрома) (рис. 4, 5). Заметим, что определение В-линий на 100 % не отображает специфичность пневмонии при COVID-19 [5].

Признак морского берега Seashore Sign (М-режим) указывает на нормальное «скольжение легкого» и исключает пневмоторакс (рис. 6).

Признак штрихкода Barcode Sign (просматривается в М-режиме) указывает на отсутствие «скольжения» легкого и означает наличие пневмоторакса (рис. 7).

Признак четырехугольника (The Quad Sign) — признак плеврального выпота в В-режиме (рис. 8). Фор-



Рис. 4. Признак интерстициального отека легкого. Стрелками указаны В-линии [14]
Figure 4. A sign of interstitial pulmonary edema. The arrows indicate B-lines [14]

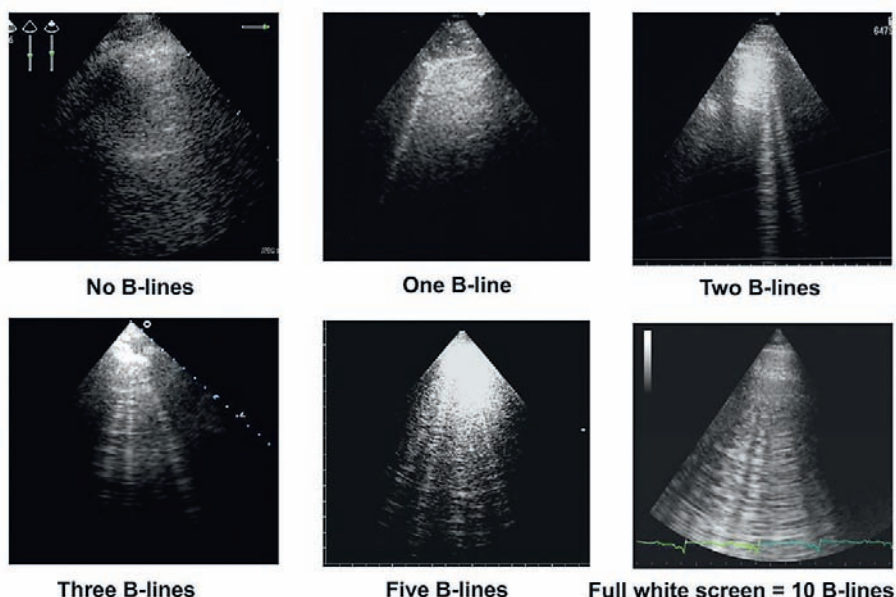


Рис. 5. Единичные и множественные В-линии при ультразвуковом исследовании легкого [14]
Figure 5. Single and multiple presence of B-lines in the ultrasound picture of the lung [14]

мируется между плевральной линией (париетальная плевра), линией легкого (висцеральная плевра) и тенями от ребер по бокам.

Синусоидальный признак (признак плеврального выпота в М-режиме) (рис. 9). При вдохе линия легкого движется к плевральной линии.

Тканевой признак (признак гепатизации ткани легкого) — признак консолидации легкого (рис. 10). Изображение на УЗИ будет напоминать ткань печени.

Признак неровной, рваной линии (неровная, рваная нижняя граница зоны консолидации) (рис. 11). Она имеет гиперэхогенный вид, так как обозначает зону консолидации на границе со здоровой тканью.

Основные признаки пневмонии при COVID-19 на УЗИ следующие:

- неровность, утолщение, прерывистость плевральной линии, ее отсутствие по поверхности консолидации;
- появление В-линий в различных вариациях — единичные, множественные, сливающиеся («белое легкое»);
- появление А-линий на стадии выздоровления;
- плевральный выпот. Он может определяться нечасто и, как правило, в небольших количествах. Также может иметь различную форму и размеры
- в зависимости от объема и распределения жидкости в плевральной полости;
- консолидация в различных вариантах — кортикальные локальные, кортикальные распространенные, сегментарные долевые [15].

Ультрасонографические особенности пневмонии SARS-CoV-2 связаны со стадией заболевания, тяжестью повреждения легких и сопутствующими заболеваниями. Преобладающей моделью является различная степень интерстициального синдрома и альвеолярной консолидации, которая коррелирует с тяжестью повреждения легких. Признанным недостатком ультрасонографии легких является то,

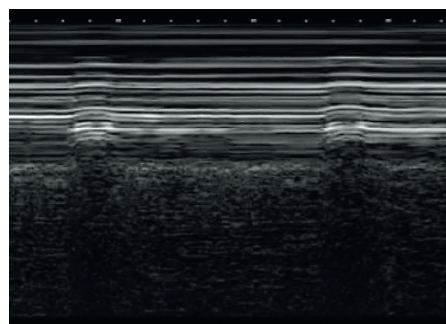


Рис. 6. Признак «морского берега» в М-режиме [14]
Figure 6. Sign of the “sea coast” in M-mode [14]

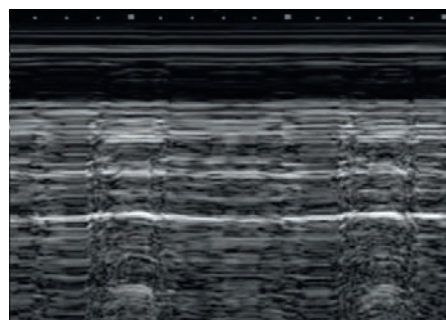


Рис. 7. Признак «штрихкода» в М-режиме [14]
Figure 7. Barcode sign in M-mode [14]

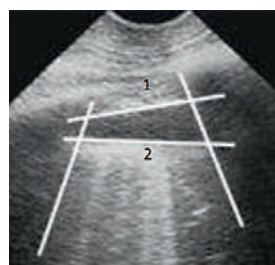


Рис. 8. Плевральный выпот в В-режиме: 1 — плевральная линия, 2 — линия легкого (с изм., [14])
Figure 8. Pleural effusion in B-mode: 1, pleural line; 2, line of the lung (changes, [14])

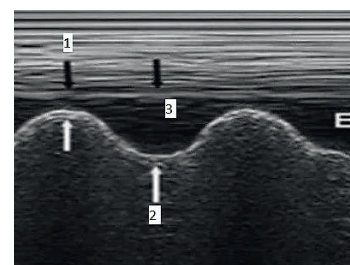


Рис. 9. Плевральный выпот в М-режиме: 1 — плевральная линия, 2 — линия легкого, 3 — жидкость (с изм., [14])
Figure 9. Pleural effusion in M-mode: 1, pleural line; 2, line of the lung; 3, fluid (changes, [14])



Рис. 10. Консолидация легкого [14]
Figure 10. Lung consolidation [14]



Рис. 11. Стрелками указана неровная, рваная линия (с изм., [14])
Figure 11. The arrows indicate an uneven, torn line (changes, [14])

что она не может обнаружить поражения, которые находятся глубоко в легких, несмотря на возможности современных датчиков. Таким образом, чтобы быть видимой при обследовании, аномалия должна распространяться на плевральную поверхность. КТ грудной клетки требуется для обнаружения пневмонии, которая не распространяется на плевральную поверхность [15].

Использование ультразвукового исследования легких в разных странах

В Италии разработан протокол первичной оценки состояния здоровья людей с подозрением на коронавирусную инфекцию, согласно которому оцениваются 14 областей легких, на каждую приходится по 10 с [16]. Это позволяет обследовать большое пространство. Каждой зоне присваивалась оценка от 0 до 3. Так, 0 — плевральная линия непрерывна и регулярна. Присутствуют горизонтальные артефакты (обычно именуемые А-линиями). 1 — плевральная линия неровная. Ниже границы линии видны вертикальные области белого цвета. 2 — плевральная линия «разорвана». Ниже точки разрыва появляются малые или большие консолидированные области

(более темные) с соответствующими белыми пятнами ниже консолидированного пространства («белое легкое»). 3 — сканируемая область показывает плотное и сильно вытянутое «белое легкое» с более крупными уплотнениями или без них.

При ускоренном УЗИ на месте установлена необходимость своевременной госпитализации и исключения пневмонии более чем у 60 тыс. пациентов с симптомами воспаления (повышенная температура тела, кашель).

В исследовании [17] ($n = 12$: 9 мужчин, 3 женщины; возраст — 13 лет — 63 года) с подозрением на COVID-19 принимали участие лица, поступившие в больницу *Guglielmo da Saliceto* с гриппоподобными симптомами в течение 4–10 дней. С помощью УЗИ у 2 пациентов обнаружена эмфизема легких без сопутствующей дыхательной недостаточности, у 3 — задние субплевральные уплотнения. При проведении КТ органов грудной клетки у всех пациентов отмечена сильная корреляция с УЗИ. У 5 из 12 больных — картина «бульжной мостовой», что сочетает в себе симптом «матового стекла» и утолщение междольковых перегородок. У 4 больных подтвердилась организуемая пневмония. УЗИ легких проводилось двумя врачами: один выполнял техническую часть исследования, второй интерпретировал данные полученного изображения, что также ускоряло процесс выявления патологии [17].

Подобным образом врачом-педиатром отделения педиатрии и его ассистентом проведено обследование детей с подозрением на COVID-19. Первый сначала настраивал карманное ультразвуковое устройство, состоявшее из беспроводного зонда и планшета. Они помещались в отдельные одноразовые пластиковые чехлы. Затем врач с помощью зонда выполнял УЗИ легких, помощник держал планшет и получал изображения, не касаясь ни пациента, ни окружающих материалов. С целью исключения вероятности контакта со слизистыми больного стетоскоп при осмотре не использовался. Таким образом, данный метод исследования заменил аускультацию и позволил значительно снизить риск заражения врача [18].

В официальном докладе Национальной организации здравоохранения Великобритании в числе клинических рекомендаций по распределению пациентов с коронавирусной инфекцией УЗИ легких не упомянуто. В качестве первой линии диагностики в сомнительных случаях в этой стране используются рентгенография и КТ легких [16].

Перед возникновением клинических симптомов для скрининга подозреваемых пациентов китайские специалисты рекомендовали использовать раннюю КТ грудной клетки, однако высокая контагиозность SARS-CoV-2 и риск транспортировки нестабильных пациентов с гипоксемией и гемодинамической недостаточностью ограничили возможность применения этого метода у пациентов с подозрением или установленным диагнозом COVID-19. В связи с этим было разрешено использовать УЗИ легких, несмотря на недостаточную изученность этого метода [15].

Специалисты КНР отметили, что УЗИ легких показывает результаты, которые схожи с КТ органов грудной клетки, и при этом превосходят стандартную рентгенографию грудной клетки по возможностям выявления признаков пневмонии и / или респираторного дистресс-синдрома взрослых. Метод также обладает дополнительными преимуществами: возможность использования в месте оказания первичной помощи, возможность многократного повторения, отсутствие радиационного облучения и низкая стоимость. Он позволяет быстро выявить признаки прогрессирования заболевания, оценить тяжесть пневмонии SARS-CoV-2 и необходимость в экстракорпоральной мембранной оксигенации и искусственной вентиляции легких.

Сравнительное исследование с участием 20 больных COVID-19, проведенное с помощью УЗИ легких и КТ органов грудной клетки, продемонстрировало присущие этим методам особенности синдромологии (см. таблицу) [15].

Таблица
Особенности пневмонии COVID-19
при компьютерной томографии
и ультразвуковом исследовании легких [15]
Table
Computed tomography and ultrasonographic features of
COVID-19 pneumonia [15]

КТ легких	УЗИ легких
Утолщенная плевра	Утолщенная плевральная линия (возможна при интерстициальном синдроме вследствие возникновения артефактов, которые образуются в начальной стадии пневмонии)
«Матовое стекло» (снижение воздушности легочной ткани, частичное спадение альвеол) и выпот	В-линии (мультифокальные или сливающиеся)
Инфильтрация легкого (уплотнение легкого, обусловленное накоплением жидкости)	Слияние В-линий (возникают при развитии и усилении альвеолярного отека)
Субплевральное уплотнение легкого	Малое уплотнение легочной ткани
Транслобарное уплотнение	Нетранслобарная и транслобарная консолидация
Плевральный выпот встречается редко	Плевральный выпот встречается редко
Затронута более двух долей легкого	Мультилобарное распределение аномалий
На начальной стадии заболевания изображения на КТ легких нетипичные, по мере прогрессирования заболевания появляется картина диффузно рассеянных очагов в легких, в дальнейшем консолидация легкого	В-линии – основной признак на ранней стадии и при легкой инфекции, а также в период выздоровления; основной особенностью на прогрессивной стадии и у тяжелобольных является альвеолярный интерстициальный синдром; утолщенная плевральная линия с неравномерными В-линиями наблюдается у пациентов с легочным фиброзом

Заключение

Таким образом, накопленный клинический опыт применения УЗИ легких позволяет его рассматривать как весьма перспективный и информативный метод, позволяющий оперативно верифицировать структурные изменения. Оценивая опыт специалистов из разных стран, следует отметить следующее. Проведенные исследования доказывают, что метод УЗИ легких становится важным элементом первичной диагностики их поражения при инфекции, вызванной COVID-19: он доступен, прост в использовании, информативен, способствует уменьшению числа медицинских работников, работающих в условиях COVID-инфекции, времени непосредственного контакта с пациентом.

Безусловно, необходимы дополнительные исследования возможностей использования данного метода в разных клинических ситуациях.

Литература

1. Романов Б.К. Коронавирусная инфекция COVID-2019. *Безопасность и риск фармакотерапии*. 2020; 8 (1): 3–8. DOI: 10.30895/2312-7821-2020-8-1-3-8.
2. Никифоров В.В., Суранова Т.Г., Забозлаев Ф.Г. и др. Новая коронавирусная инфекция (COVID-19): этиология, эпидемиология, клиника, диагностика, лечение и профилактика. М.; 2020. Доступно на: <http://webmed.irkutsk.ru/doc/pdf/covid2019msk.pdf>
3. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Временные методические рекомендации: Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 6 (28.04.2020). Доступно на: https://static-1.rosminzdrav.ru/system/attachments/attaches/000/050/116/original/28042020_%D0%9C%D0%9A_%D0%9A_%D0%9A.pdf
4. Ministry of Health of the Russian Federation. Доступно на: <https://www.rosminzdrav.ru>
5. Митьков В.В., Сафонов Д.В., Митькова М.Д. и др. Консенсусное заявление РАСУДМ об ультразвуковом исследовании легких в условиях COVID-19 (версия 1). *Ультразвуковая и функциональная диагностика*. 2020; (1): 24–45. DOI: 10.24835/1607-0771-2020-1-24-45.
6. Кобалава Ж.Д., Сафарова А.Ф., Кохан Е.В. и др. Статус и перспективы использования ультразвукового исследования легких в оптимизации ведения пациентов с хронической сердечной недостаточностью. *Российский кардиологический журнал*. 2020; 25 (1): 3666. DOI: 10.15829/560-4071-2020-1-3666.
7. Богин Ю.Н., Мутин Е.С., Богданов А.В. Ультразвуковая диагностика пневмоний. *Клиническая медицина*. 1970; (48): 123–128.
8. Досаханов А.Х. Роль ультразвукового исследования в алгоритме диагностики округлых образований легких в поликлинических условиях. *Клиническая медицина Казахстана*. 2011; (3–4): 60–61. Доступно на: <https://cyberleninka.ru/article/n/rol-ultrazukovogo-issledovaniya-v-algoritme-dagnostiki-okruglyh-obrazovaniy-legkih-v-poliklinicheskikh-usloviyah>

- Поступила 08.06.20

References

- Received: June 08, 2020

Информация об авторах / Author Information

Праскурничий Евгений Аркадьевич — д. м. н., профессор кафедры авиационной и космической медицины Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (916) 524-84-81; e-mail: praskurnichey@mail.ru

Evgeniy A. Praskurnichiy — Doctor of Medicine, Professor, Department of Aviation and Space Medicine, Russian Federal Academy of Continued Medical Education, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (916) 524-84-81; e-mail: praskurnichey@mail.ru

Стефаненкова Юлия Васильевна — клинический ординатор кафедры терапии Федерального государственного бюджетного учреждения «Государственный научный центр Российской Федерации — Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И.Бурназяна» Федерального медико-биологического агентства; тел.: (966) 110-73-76; e-mail: jull_95@mail.ru

Yuliya V. Stefanenkova — Resident Physician, Department of Therapy, A.I.Burnazyan State Scientific Center of the Russian Federation — Federal Medical Biophysical Center, Federal Medical and Biological Agency of Russia; tel.: (966) 110-73-76; e-mail: jull_95@mail.ru

Тураева Мария Александровна — клинический ординатор кафедры терапии Федерального государственного бюджетного учреждения «Государственный научный центр Российской Федерации — Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И.Бурназяна» Федерального медико-биологического агентства; тел.: (927) 178-86-88; e-mail: turaeva-marya@mail.ru

Mariya A. Turaeva — Resident Physician, Department of Therapy, A.I.Burnazyan State Scientific Center of the Russian Federation — Federal Medical Biophysical Center, Federal Medical and Biological Agency of Russia; tel.: (927) 178-86-88; e-mail: turaeva-marya@mail.ru

Неинвазивная вентиляция легких при новой коронавирусной инфекции COVID-19

С.Н.Авдеев^{1,2}

¹ Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет): 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

² Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства: 115682, Россия, Москва, Ореховый бульвар, 28

Резюме

На начальных этапах пандемии COVID-19 во многих руководствах по ведению пациентов с новой коронавирусной инфекцией отсутствовали рекомендации по использованию неинвазивной вентиляции легких (НВЛ) из опасений, что последняя может сопровождаться высокими дыхательными объемами, способными вызвать повреждение легких. Кроме того, существовало мнение, что при НВЛ повышается риск распространения биоаэрозоля, содержащего вирус SARS-CoV-2. В то же время НВЛ достаточно широко используется в реальной клинической практике при ведении тяжелых пациентов с COVID-19 (в некоторых странах — до 60 % всех методов респираторной поддержки). Накопленный опыт показывает, что при работе с НВЛ риск контаминации вирусными инфекциями сводится к минимуму при адекватном использовании средств индивидуальной защиты. К настоящему времени доступны результаты небольшого числа исследований, посвященных эффективности НВЛ при гипоксемической острой дыхательной недостаточности у пациентов с COVID-19. По результатам большинства исследований показано, что потребность в интубации трахеи и госпитальная летальность в среднем составляют 20–30 %. Это позволяет сделать вывод о достаточно высокой эффективности НВЛ при острой дыхательной недостаточности у пациентов с COVID-19.

Ключевые слова: коронавирусная инфекция SARS-CoV-2, COVID-19, острая дыхательная недостаточность, неинвазивная вентиляция легких, СРАР.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Авдеев С.Н. Неинвазивная вентиляция легких при новой коронавирусной инфекции COVID-19. *Пульмонология*. 2020; 30 (5): 679–687. DOI: 10.18093/0869-0189-2020-30-5-679-687

Non-invasive ventilation in patients with novel coronavirus infection COVID-19

Sergey N. Avdeev^{1,2}

¹ I.M.Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Healthcare Ministry of Russia: ul. Trubetskaya 8, build. 2, Moscow, 119991, Russia

² Federal Pulmonology Research Institute, Federal Medical and Biological Agency of Russia: Orekhovyy bul'var 28, Moscow, 115682, Russia

Abstract

In the early stages of the COVID-19 pandemic, many guidelines for the management of patients with new coronavirus infection did not include recommendations for the use of non-invasive ventilation (NIV) due to the concerns that NIV could be accompanied by high tidal volumes that could cause lung damage. In addition, there was an opinion that NIV increases the risk of spreading bioaerosol containing the SARS-CoV-2 virus. At the same time, NIV was widely used in real clinical practice in the management of severe patients with COVID-19 (in some countries, up to 60% of all respiratory support methods). The accumulated experience demonstrates that when applying NIV, the risk of contamination with viral infections is minimized with adequate use of personal protective equipment. To date, the results of a limited number of studies about effectiveness of NIV in hypoxemic acute respiratory failure (ARF) in patients with COVID-19 are available. In most studies, the need for tracheal intubation and hospital mortality, were on average, 20 – 30%, that suggests a fairly high effectiveness of NIV in ARF in patients with COVID-19.

Key words: coronavirus infection SARS-CoV-2, COVID-19, acute respiratory failure, non-invasive ventilation, CPAP.

Conflict of interests. The author declares the absence of conflict of interests.

For citation: Avdeev S.N. Non-invasive ventilation in patients with novel coronavirus infection COVID-19. *Pul'monologiya*. 2020; 30 (5): 679–687 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2020-30-5-679-687

Наиболее частыми осложнениями новой коронавирусной инфекции (COVID-19), вызванной вирусом SARS-CoV-2, являются вирусная пневмония и острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС), приводящие к развитию гипоксемической острой дыхательной недостаточности (ОДН). В большинстве случаев она требует кислородотерапии и респираторной поддержки (РП) [1–3]. Гипоксемическая ОДН является

ведущей причиной смерти пациентов с тяжелыми формами COVID-19, госпитализированных в отделения реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ): по данным исследования *Q.Ruan et al.*, ОДН указана как основная причина смерти 88 % пациентов с COVID-19 [4].

Традиционно считалось, что при ОРДС ранняя интубация и искусственная вентиляция легких (ИВЛ)

способны улучшить выживаемость пациентов [5]. Однако по данным недавних исследований, проведенных в Великобритании, США и Китае, при COVID-19 летальность пациентов, у которых проводилась ИВЛ, чрезвычайно высока — 65–92 % [6–8]. В настоящее время все большее внимание уделяется методам неинвазивной РП — высокопоточной кислородотерапии (ВПКТ) и неинвазивной вентиляции легких (НВЛ).

При НВЛ основные интерфейсы (маска или шлем) могут быть легко наложены и так же легко отсоединены от дыхательных путей пациента [9]. НВЛ обладает значимыми достоинствами перед традиционной ИВЛ — не требуется наложения искусственных дыхательных путей (интубационная трубка, трахеостомы), улучшается комфорт пациента, уменьшается потребность в седативных препаратах, сохраняется функция приема пищи и глотания и самое важное — существенно снижается риск развития прямых повреждений дыхательных путей и нозокомиальных инфекций [10, 11].

Наиболее часто у больных ОДН применяются следующие режимы НВЛ: СРАР (*Continuous Positive Airway Pressure* — спонтанное дыхание с положительным давлением в дыхательных путях) и поддержка давлением на вдохе (PS — *Pressure Support* или близкий к нему режим BiPAP — *Bilevel Positive Airway Pressure*) [11, 12]. При использовании режима СРАР обеспечивается постоянный поток кислорода при заданном давлении, который остается неизменным во время вдоха и выдоха [11, 12]. Режим PS является вспомогательным: в ответ на дыхательное усилие пациента в фазу вдоха в дыхательных путях создается заданный уровень положительного давления [11, 12].

Место НВЛ при гипоксемической ОДН у пациентов с COVID-19 является предметом бурных споров и обсуждений. В совместном руководстве, выпущенном Обществом интенсивной терапии, Ассоциацией анестезиологов и Королевским колледжем анестезиологов (Великобритания), указано:

«...следует избегать использования НВЛ или аналогичных устройств». Отмечено также, что «...нет никаких преимуществ в выживаемости по сравнению с обычной кислородотерапией, а риск заражения вирусом может быть выше» [13]. В руководстве *Surviving Sepsis Campaign* попытка НВЛ рекомендована только в том случае, если «...высокопоточная оксигенотерапия недоступна и нет срочных показаний для интубации трахеи», при тщательном мониторинге и частой оценке на предмет прогрессирования дыхательной недостаточности [14]. Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) рекомендовано использовать НВЛ только у пациентов с гипоксемической дыхательной недостаточностью, а также чтобы контроль за пациентами осуществлялся опытным персоналом, способным выполнять интубацию трахеи в случае быстрого ухудшения или отсутствия улучшения после короткого пробного периода [15]. В рекомендациях *National Health Service* (Великобритания) при COVID-19 НВЛ рассматривается как первая линия РП при гипоксемической ОДН [16]. Подобный подход был также принят в рекомендациях Италии, Испании и России [17–20].

В то же время в реальной клинической практике при тяжелых формах COVID-19 почти повсеместно используется НВЛ. Доля пациентов, нуждающихся в неинвазивной РП, сильно варьирует — от 11 до 96 %. РП наиболее часто используется в Китае (в среднем — 62 %), реже — в Северной Америке (20 %) [21]. По результатам опроса 1 215 итальянских врачей, большинство из них (62 %) использовали НВЛ (СРАР и BiPAP) как терапию первой линии при ведении пациентов с гипоксемической ОДН на фоне COVID-19, 60 % врачей рассматривали показания к интубации трахеи (ИТ) и ИВЛ только через 1–8 ч после безуспешной терапии с помощью НВЛ [22]. Сводные данные об использовании неинвазивной РП представлены в табл. 1 [21].

Таблица 1
Респираторная поддержка в когортных исследованиях по инфекции SARS-CoV2
Table 1
Respiratory support in cohort studies of SARS-CoV2 infection

Исследование		Страна	Дизайн	Популяция пациентов с SARS-CoV2, n	Респираторная поддержка, n (%)	Неинвазивные методы поддержки, n (%)		
Автор	Издание, год					ВПКТ	НВЛ	НМРП
Wang D.	JAMA, 2020	Китай	Ретроспективное ОЦ	138	36 (26)	4 (11)	15 (42)	—
Arentz M.	JAMA Netw. Open, 2020	США	Ретроспективное ОЦ	21	20 (95)	1 (5)	4 (20)	—
Grasselli G.	JAMA, 2020	Италия	Ретроспективное МЦ	1 591	1 287 (99)	—	137 (11)	—
Huang C.	Lancet, 2020	Китай	Проспективное	41	14 (34)	—	—	10 (71)
Wang K.	Ann. Intensive Care, 2020	Китай	Ретроспективное	318	27 (8)	17 (63)	9 (3)	—
Zhou F.	Lancet, 2020	Китай	Ретроспективное МЦ	191	99 (52)	41 (41)	26 (26)	—
Guan W.	NEJM, 2020	Китай	Ретроспективное МЦ	1 099	67 (6,1)	—	56 (83)	—
Liao X.	MedRxiv, 2020	Китай	Ретроспективное МЦ	81	63 (77)	31 (49)	22 (35)	—
Zheng Y.	MedRxiv, 2020	Китай	Ретроспективное ОЦ	34	34 (100)	18 (53)	1 (3)	—
Xu Yang	MedRxiv, 2020	Китай	Ретроспективное МЦ	69	5 (7)	—	3 (60)	—
Xu Yonghao	MedRxiv, 2020	Китай	Ретроспективное МЦ	45	39 (86)	13 (33)	6 (15)	—

Примечание: ОЦ — одноцентровое; МЦ — мультицентровое; НВЛ — неинвазивная вентиляция легких; ВПКТ — высокопоточная кислородотерапия; НМРП — неинвазивные методы респираторной поддержки.

Биоаэрозоли и защита медицинских работников

Считается, что SARS-CoV-2 распространяется в основном воздушно-капельным путем или при прямом контакте, поэтому внутрибольничная передача вируса от пациента медицинскому персоналу является серьезной проблемой [23]. Биологически опасные аэрозоли обычно образуются в результате так называемых аэрозоль-генерирующих процедур, таких как небулайзерная терапия, кислородотерапия, в т. ч. и высокопоточная, НВЛ, трахеотомия [24]. Поэтому медработники подвержены высокому риску воздействия вирусных патогенов, вызывающих острые респираторные инфекции. По сообщениям, 3,8 % китайских медицинских работников были инфицированы вирусом SARS-CoV-2 [25], 63 % этих случаев зарегистрированы в городе Ухань. В Италии данные еще тревожнее – инфицированы 14 % медицинских работников [26]. Как же уменьшить этот риск? Эффективной мерой является применение средств индивидуальной защиты (СИЗ), таких как респираторы FFP2/N95, медицинские костюмы, перчатки, защитные экраны для глаз и лица [27].

Как отмечалось в исследовании *K.E.Remy et al.*, риск распространения вируса от пациентов при НВЛ фактически не изучался [28]. Проведен только ряд исследований на здоровых добровольцах: с помощью дымового лазерного освещения и симуляторов пациента анализировалось изменение дисперсии капель с увеличением скорости потока НВЛ [29]. В этих экспериментах капли представляли собой падающие на землю с небольшой высоты (≤ 1 м) частицы диаметром > 5 мкм. В реальности же микробы находятся в ядрах капель диаметром < 5 мкм, способных оставаться в воздухе длительное время и переноситься на расстояние > 1 м [30].

В работе *D.S.Hui et al.* [31] оценивалось распространение струи выдыхаемого воздуха с маркером-дымом для различных устройств кислородной терапии: носовой канюли, маски Вентури и маски с резервуаром. В результате продемонстрировано существенное отличие защитных свойств вентилируемых масок от невентилируемых. Отмечено, что шлем является предпочтительным интерфейсом НВЛ для уменьшения утечки аэрозоля от пациента (конфигурация НВЛ с двойным контуром) [32]. Теми же авторами также показано, что рассеяние выдыхаемого воздуха во время НВЛ через различные интерфейсы, включая ороназальную маску, значительно уменьшается при хорошей подгонке маски к лицу пациента [33]. В исследовании *A.K.Simonds et al.* на примере реальной модели (контрольная группа здоровых добровольцев, пациенты с катаральными явлениями и пациенты с инфекционным обострением хронической обструктивной болезни легких) сделан вывод, что при НВЛ с использованием вентилируемой маски образуются капли с фракцией большого размера (> 10 мкм) по сравнению с исходным состоянием (т. е. без какого-либо внешнего воздействия) [34]. Подобное явление не отмечалось при применении НВЛ с невентилируемой маской и фильтром в контуре.

Данные экспериментов с измерением дистанции распространения выдыхаемого воздуха представлены в табл. 2.

В отделениях медицинских учреждений, не оборудованных комнатами с отрицательным давлением, вероятно более сильное рассеяние и загрязнение выдыхаемого воздуха. Если помещения с отрицательным давлением недоступны, рекомендуется использовать естественную вентиляцию с потоком воздуха ≥ 160 л / с на 1 пациента, а также фильтр-аккумулятор высокой энергии (HEPA) [35].

В наблюдательном исследовании *M.Oranger et al.* доля медицинских работников, заразившихся SARS-CoV-2, была аналогичной до и после внедрения CPAP-терапии в работу отделения, занимавшегося ведением пациентов с COVID-19 (6 % против 10 %) [36]. Как показано в работе [23], уровень заражения SARS-CoV-2 в городе Ухань составил всего 1,1 % для всего медперсонала. При этом большинство случаев инфицирования медицинских работников произошло на ранней стадии вспышки COVID-19, поскольку в то время еще отсутствовала информация о высокой контагиозности коронавирусной инфекции и, следовательно, индивидуальная защита являлась недостаточной. При использовании СИЗ инфицирования медицинских работников можно избежать даже при работе с пациентами с НВЛ, о чем свидетельствовали лишь единичные случаи заражения медицинских работников в более поздний период пандемии [37].

Таблица 2
Максимальная дистанция распространения
выдыхаемого воздуха при различных процедурах
и использовании тех или иных устройств
Table 2

Maximum distance of spread of exhaled air when using various procedures and devices

Метод	Максимальная дистанция распространения выдыхаемого воздуха, см
Кислород через носовые канюли 5 л / мин	100
Кислород через лицевую маску 4 л / мин	40
Кислород через маску Вентури FiO ₂ 40 %	33
Кислород через маску с резервуаром 12 л / мин	< 10
CPAP через ороназальную маску 20 см вод. ст.	Минимальная
CPAP через носовые конусы	33
ВПКТ 60 л / мин	17
НВЛ через полнолицевую маску: IPAP 18 см вод. ст., EPAP 5 см вод. ст.	92
НВЛ через шлем без плотного крепления: IPAP 20 см вод. ст., EPAP 10 см вод. ст.	27
НВЛ через шлем с плотным креплением: IPAP 20 см вод. ст., EPAP 10 см вод. ст.	Минимальная

Примечание: НВЛ – неинвазивная вентиляция легких; ВПКТ – высокопоточная кислородотерапия; CPAP (continuous positive airway pressure) – постоянное положительное давление в дыхательных путях; IPAP (inspiratory positive airway pressure) – инспираторное положительное давление в дыхательных путях; EPAP (expiratory positive airway pressure) – экспираторное положительное давление в дыхательных путях.

Таким образом, при работе с НВЛ риск контаминации вирусными инфекциями сводится к минимуму при адекватном использовании СИЗ.

Преимущества неинвазивной вентиляции легких при гипоксемической острой дыхательной недостаточности

Несмотря на спорные рекомендации, НВЛ регулярно используется при гипоксемической ОДН [38]. По данным исследования *G. Bellani et al.* показано, что НВЛ применялось у 436 (14,4 %) из 3 022 пациентов с ОРДС, у 300 (69 %) из указанных 436 — исключительно НВЛ [39].

Основными целями гипоксемической ОДН являются улучшение оксигенации, снижение работы дыхания, уменьшение одышки [40]. Первой из них обычно можно достичь путем использования более высоких уровней положительного давления в конце выдоха (РЕЕР) для вовлечения (рекрутирования) в процесс вентиляции невентилируемых или плохо вентилируемых альвеол [41]. Повышение РЕЕР способно поддерживать альвеолы в открытом состоянии, увеличивая функциональную остаточную емкость, снижая вентиляционно-перфузионный дисбаланс и шунт и тем самым улучшая оксигенацию [40]. Кроме того, применение РЕЕР стабилизирует дыхательные пути и уменьшает неоднородность распределения легочных объемов [42]. НВЛ также приводит к снижению нагрузки на дыхательную мускулатуру. При этом основным компонентом в снижении работы дыхания является положительное давление на вдохе (*pressure support* — поддержка давлением) [40, 43].

Относительно недавно в ходе физиологического рандомизированного перекрестного исследования сделаны выводы, что у пациентов с $\text{PaO}_2 / \text{FiO}_2 < 200$ мм рт. ст. применение НВЛ с помощью шлема предпочтительнее ВПКТ с точки зрения оптимизации оксигенации и снижения инспираторного усилия, особенно у пациентов с более тяжелой гипоксемией и высокой работой дыхания [44].

У больных с тяжелой внебольничной пневмонией НВЛ значимо улучшала оксигенацию артериальной крови по сравнению со стандартной кислородотерапией [45]. Кроме того, показано, что применение СРАР-терапии у пациентов с пневмонией и тяжелой гипоксемической ОДН приводит к снижению риска интубации трахеи и ИВЛ [46].

Использование НВЛ у пациентов с некоторыми формами ОДН, в т. ч. ОРДС, снижает потребность в интубации трахеи и проведении ИВЛ. Метаанализ *R. Agarwal et al.* показал, что НВЛ может улучшить оксигенацию и снизить частоту интубаций трахеи у пациентов с нетяжелыми формами ОРДС ($\text{PaO}_2 / \text{FiO}_2 \geq 150$ мм рт. ст.) [47]. В недавнем метаанализе *B.L. Ferreiro et al.*, включавшем 25 исследований с участием 3 804 пациентов с гипоксемической ОДН, показано, что по сравнению со стандартной кислородотерапией использование НВЛ с помощью шлемов (отношение риска (ОР) — 0,26) и лицевых масок

(ОР — 0,76) было ассоциировано с более низким риском ИТ [48]. НВЛ с использованием обоих интерфейсов — шлема (ОР — 0,40) и лицевых масок (ОР — 0,83) также была связана с более низким риском госпитальной летальности.

Недостатки неинвазивной вентиляции легких при гипоксемической острой дыхательной недостаточности

В отличие от пациентов на инвазивной ИВЛ, для которых разработаны протективные протоколы вентиляции, для НВЛ в настоящее время отсутствуют аналогичные документы в отношении снижения риска вентилятор-ассоциированного повреждения легких. Это, возможно, одна из главных трудностей использования НВЛ у пациентов с гипоксемической ОДН. В результате обычно применяются небезопасные настройки. Например, дыхательный объем больше 10 мл / кг от должной массы тела использовался более чем у половины пациентов, включенных в недавнюю европейскую когорту больных с гипоксемической ОДН [49]. В этом исследовании дыхательный объем $> 9,5$ мл / кг являлся сильным предиктором неудачи НВЛ, показывая, что необходим пристальный мониторинг дыхательного объема. У пациентов с постоянно высоким дыхательным объемом ранняя инвазивная вентиляция может быть разумной опцией для снижения риска вентилятор-индуцированного повреждения легких.

При проведении НВЛ у пациентов с тяжелыми формами ОРДС нередко используется слишком высокое давление на вдохе, что приводит к повышению транспульмонального давления — разницы между конечным инспираторным и внутригрудным давлением. Повышенное транспульмональное давление, с одной стороны, может привести к чрезмерному перерастягиванию альвеол в негравитационно-зависимых зонах легких, с другой — способен вызвать значительное увеличение мертвого пространства. Чрезмерная поддержка давлением может привести к баротравме и биотравме легких [50]. В недавно опубликованном исследовании *R. Tonelli et al.* показано, что пациенты с гипоксемической ОДН, у которых НВЛ не была успешной, имели более высокие уровни транспульмонального давления (39,5 см вод. ст. vs 30,5 см вод. ст.), а снижение колебаний давления в пищеводе (DP_{es}) во время НВЛ было четким показателем ее успеха и улучшения рентгенологической картины легких [51].

Главный риск использования НВЛ при гипоксемической ОДН может быть связан с отсрочкой интубации при наличии показаний к ней [52]. К ранним признакам неэффективности НВЛ относятся более высокий балл при оценке тяжести состояния с помощью шкал (например, АРАСНЕ или SAPS II) и отсутствие улучшения состояния больного через 1 ч после начала НВЛ [53]. Показано также, что неэффективность НВЛ является самостоятельным фактором риска летального исхода в данной популяции, хотя при тщательном отборе больных для НВЛ, вероятно, этот риск может снизиться [54].

Первые данные о применении неинвазивной вентиляции легких при COVID-19

К настоящему времени доступны результаты лишь небольшого числа исследований, посвященных эффективности НВЛ при гипоксемической ОДН у пациентов с COVID-19 [36, 55–61] (табл. 3).

Среди опубликованных работ все исследования являются открытыми наблюдательными (обсерваци-

онными) и пока нет ни одного рандомизированного контролируемого, что можно объяснить небольшими сроками использования НВЛ в клинической практике при COVID-19.

Обращает на себя внимание то, что лишь одно из представленных исследований включало пациентов, находящихся в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) [61], все остальные были выполнены вне ОРИТ — в отделениях неотложной те-

Таблица 3
Исследования по эффективности неинвазивной вентиляции легких при COVID-19
Table 3
Studies on the effectiveness of non-invasive ventilation in COVID-19

Исследование	Дизайн	Пациенты	Отделение	PaO ₂ / FiO ₂	Респираторы	Интерфейсы	Режимы	Длительность	Исходы
Oranger et al.	Обсервационное, исторический контроль	38 (НВЛ) 14 (контроль)	Пульмонологическое отделение	?	Портативные респираторы для НВЛ	Лицевые маски	CPAP: 10 см вод. ст.	5 (2–7,5) дней	ИТ – 23 Умерли – 0
Duca et al.	Обсервационное ретроспективное	78	Отделение неотложной терапии	131 мм рт. ст. (CPAP) 87 мм рт. ст. (НВЛ)	NA	Шлемы	CPAP (n = 71) НВЛ (n = 7)	NA	Неудачи – 88 ИТ – 33 Умерли – 74
Pagano et al.	Обсервационное проспективное	18	Отделение COVID-19	153 мм рт. ст.	NA	Шлемы	CPAP: 10 см вод. ст.	NA	Умерли – 61
Burns et al.	Обсервационное ретроспективное	28	Отделение COVID-19	NA	NA	Маски	CPAP (n = 23): 12,7 ± 2,1 см вод. ст. BiPAP (n = 5): IPAP 22,4 ± 6,0 см вод. ст. / PEEP 10,2 ± 2,9 см вод. ст.	5 дней	Умерли – 50
Nightingale et al.	Обсервационное ретроспективное	24	Отделение COVID-19	122 мм рт. ст.	Портативные респираторы для НВЛ	Невентилируемые маски	CPAP: 8,75 (7,5–10) см вод. ст.	4,5 дня	ИТ – 38 Умерли – 21
Aliberti et al.	Обсервационное проспективное	157	HDU	142 мм рт. ст.	Генераторы потока	Шлемы	CPAP: 10,8 ± 2,3 см вод. ст.	6 (3–10) дней	Неудачи – 44,6 ИТ – 21,7 Умерли – 22,9
Franco et al.	Обсервационное ретроспективное	330 (CPAP) 177 (НВЛ)	Специализированное респираторное	151 мм рт. ст. (CPAP) 138 мм рт. ст. (НВЛ)	Генераторы потока, портативные респираторы для НВЛ	Шлемы, маски	CPAP: 10,2 ± 1,6 см вод. ст. НВЛ: IPAP 17,3 ± 3,0 см вод. ст. / PEEP 9,5 ± 2,2 см вод. ст.	NA	ИТ – 24,8 (CPAP), 27,7 (НВЛ) Умерли – 30,3 (CPAP), 30,5 (НВЛ)
Mukhtar et al.	Обсервационное ретроспективное	39	ОРИТ	170 мм рт. ст.	NA	NA	NA	2 (2–5) дней	ИТ – 23 Умерли – 26
Собственные данные	Обсервационное ретроспективное	61	Отделение COVID-19	164 мм рт. ст.	Респираторы для НВЛ	Невентилируемые маски	CPAP (n = 55): 10,0 (10,0–12,2) см вод. ст. НВЛ (n = 6): PS 10,0 (8,0–12,1) см вод. ст. / PEEP 10,0 (10,0–10,3) см вод. ст.	8,0 (6,3–11,0) дней	ИТ – 27,9 Умерли – 24,6

Примечание: НВЛ – неинвазивная вентиляция легких; ОРИТ – отделение реанимации и интенсивной терапии; HDU (high dependency unit) – отделение респираторной поддержки; CPAP (continuous positive airway pressure) – постоянное положительное давление в дыхательных путях; IPAP (inspiratory positive airway pressure) – инспираторное положительное давление в дыхательных путях; PS (pressure support) – поддержка давлением; PEEP (positive end-expiratory pressure) – конечное экспираторное положительное давление в дыхательных путях; ИТ – интубация трахеи; NA – данные не представлены.

рапии, пульмонологии, специализированных отделениях для пациентов с COVID-19 и в отделениях промежуточной помощи (для проведения неинвазивной РП). Подобная практика отражает современные тенденции, согласно которым по мере накопления опыта использование НВЛ возможно не только в ОРИТ, но и на «ступени ниже», т. е. отделениях, располагающих меньшими возможностями мониторинга и меньшим соотношением числа медсестер к числу пациентов [62]. Кроме того, сегодня использование НВЛ в острых ситуациях не ограничивается только стационарными условиями, но с успехом применяется и на более ранних этапах, например в отделениях неотложной терапии (приемных отделениях) [63].

В опубликованных исследованиях в подавляющем большинстве случаев при COVID-19 использовался режим СРАР (средние значения около 10 см вод. ст.), что объясняется его достаточно высокой эффективностью при гипоксемической ОДН и, кроме того, тем, что данный режим может быть реализован с помощью более простого оборудования — генераторов потока (а не респираторов). Примером такого генератора потока является аппарат *UCL-Ventura Breathing Aid*, разработанный компанией *Mercedes AMG High Performance Powertrains* специально для проведения СРАР-терапии у тяжелых пациентов с COVID-19 [64].

В качестве основных интерфейсов в приведенных исследованиях были использованы либо лицевые (ороназальные маски), либо шлемы (*helmet*). Потенциальными преимуществами шлема являются возможность герметичного крепления данного интерфейса у пациентов практически с любым контуром лица, отсутствие повреждений кожи лица и больший комфорт [65]. В исследовании *B.K.Patel et al.* использование шлема у пациентов с ОРДС по сравнению с лицевыми масками было ассоциировано с более низкой потребностью в ИТ (18,2 % vs 61,5 %) [66]. Еще одно преимущество шлема в условиях работы с COVID-19 — минимальный уровень распространения биоаэрозоля [27, 32]. С учетом того, что шлемы пока еще редко используются в отечественных медицинских учреждениях, необходимо подчеркнуть, что лицевые невентилируемые (*non-vented*) маски также являются эффективными интерфейсами для проведения НВЛ у пациентов с тяжелыми формами COVID-19.

Во все указанные исследования были включены пациенты с COVID-19 и тяжелой гипоксемической ОДН, которые соответствовали тяжелому или среднетяжелому ОРДС по Берлинской классификации [67]: средние исходные значения соотношения $\text{PaO}_2 / \text{FiO}_2$ варьировались от 87 до 170 мм рт. ст., т. е., согласно классическим канонам, имелись показания для проведения ИВЛ. Об эффективности НВЛ при гипоксемической ОДН у пациентов с COVID-19 позволяют судить данные о доле интубированных и умерших. Безусловно, представленные результаты довольно неоднородны — летальность варьировала от 0 до 74 %, а потребность в ИТ — от 22 до 38 %. Самая высокая летальность (74 %) была отмечена в отделении не-

отложной помощи в Бергамо (Италия) у пациентов с очень выраженной гипоксемией ($\text{PaO}_2 / \text{FiO}_2$ 87 мм рт. ст.), однако такие результаты объясняются крайней нехваткой мест в ОРИТ Италии в период взрывного роста заболеваемости COVID-19 [55]. В целом в большинстве исследований потребность в ИТ и показатели госпитальной летальности составили в среднем 20–30 %, что позволяет говорить о высокой эффективности НВЛ при ОДН у пациентов с COVID-19.

Интересно, что предшествующий опыт использования НВЛ при гипоксемической ОДН на фоне тяжелой внебольничной пневмонии и ОРДС сложно переносить на пациентов с COVID-19. Например, согласно классическим представлениям, отношение $\text{PaO}_2 / \text{FiO}_2 < 150$ мм рт. ст. обычно рассматривается как надежный предиктор неудачи НВЛ, т. е. практически сигнализирует о показании к немедленной ИТ [47, 53]. В то же время у пациентов с COVID-19, скорее всего, исходное отношение $\text{PaO}_2 / \text{FiO}_2$ не является предиктором успеха или неуспеха НВЛ. Например, в исследовании *S.Aliberti et al.*, включавшем 157 пациентов, исходные значения $\text{PaO}_2 / \text{FiO}_2$ в группе успеха были даже ниже, чем в группе неуспеха (136 мм рт. ст. vs 152 мм рт. ст.) [59], а в исследовании *C.Franco et al.*, включавшем 507 пациентов с COVID-19, различий по летальности при исходном значении $\text{PaO}_2 / \text{FiO}_2$ 201–250, 151–200 и 101–150 мм рт. ст. (20,3, 25,2 и 24,2 % соответственно) также не показано, и лишь при $\text{PaO}_2 / \text{FiO}_2 < 50$ мм рт. ст. летальность была выше — 45,5 % [60].

Опыт, приобретенный при ведении пациентов с COVID-19, показывает, что НВЛ не может быть достаточным методом РП абсолютно для всех пациентов с тяжелым COVID-19 тяжелого течения. У некоторых из них НВЛ может временно улучшить оксигенацию и работу дыхания, но не меняет естественное прогрессирование заболевания и в итоге не предотвращает ИТ и инвазивную ИВЛ. К сожалению, сегодня нет надежных маркеров прогрессирования заболевания на фоне проведения НВЛ. В исследовании *W.Wang et al.*, описывающем общенациональную когорту критически больных COVID-19 в Китае, повышенный уровень D-димера ($> 1,5$ мг / л) при поступлении был индикатором высокой вероятности подключения к ИВЛ [37]. Эти результаты согласуются с данными о том, что повышение уровня D-димера у пациентов с COVID-19 связано с прогрессированием заболевания [68].

В настоящее время проводятся крупные рандомизированные контролируемые исследования по оценке эффективности НВЛ у тяжелых пациентов с COVID-19 [69, 70], и, безусловно, их результаты расширят знания об оптимальных методах РП при новой коронавирусной инфекции.

Заключение

На начальных этапах пандемии COVID-19 многие руководства по ведению пациентов с новой коронавирусной инфекцией не содержали рекомендаций

по использованию НВЛ. Это было связано с опасениями, что НВЛ может сопровождаться высокими дыхательными объемами, способными вызвать повреждение легких. Кроме того, существовало мнение, что при НВЛ повышается риск распространения биоаэрозоля, в котором содержится вирус SARS-CoV-2. В то же время НВЛ широко используется в реальной клинической практике при ведении тяжелых пациентов с COVID-19 (в некоторых странах — до 60 % среди всех методов РП).

Накопленный опыт показывает, что при работе с НВЛ риск контаминации вирусными инфекциями сводится к минимуму при адекватном использовании СИЗ. К настоящему времени доступны результаты небольшого числа исследований, посвященных эффективности НВЛ при гипоксемической ОДН у пациентов с COVID-19. В большинстве исследований потребность в интубации трахеи и госпитальная летальность в среднем составили 20–30 %, что позволяет говорить о высокой эффективности НВЛ при ОДН у пациентов с COVID-19.

Литература / References

1. Zhu N., Zhang D., Wang W. 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. Huang C., Wang Y., Li X. 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.
3. Wu Z., McGoogan J.M. Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China. *JAMA.* 2020; 323 (17): 1239–1242. DOI: 10.1001/jama.2020.2648.
4. Ruan Q., Yang K., Wang W. et al. Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China. *Intensive Care Med.* 2020; 46 (6): 1294–1297. DOI: 10.1007/s00134-020-06028-z.
5. Bellani G., Laffey J.G., Pham T. et al. Noninvasive ventilation of patients with acute respiratory distress syndrome: Insights from the LUNG SAFE study. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2017; 195 (1): 67–77. DOI: 10.1164/rccm.201606-1306OC.
6. Intensive Care National Audit & Research Centre (ICNARC). ICNARC report on COVID-19 in critical care, 10 April 2020. Available at: <https://www.icnarc.org/Our-Audit/Audits/Cmp/Reports>
7. Richardson S., Hirsch J.S., Narasimhan M. et al. Presenting characteristics, comorbidities, and outcomes among 5700 patients hospitalized with COVID-19 in the New York City area. *JAMA.* 2020; 323 (20): 2052. DOI: 10.1001/jama.2020.6775.
8. Hua J., Qian C., Luo Z. et al. Invasive mechanical ventilation in COVID-19 patient management: the experience with 469 patients in Wuhan. *Crit. Care.* 2020; 24 (1): 348. DOI: 10.1186/s13054-020-03044-9.
9. Rochwerg B., Brochard L., Elliott M.W. et al. Official ERS/ATS clinical practice guidelines: noninvasive ventilation for acute respiratory failure. *Eur. Respir. J.* 2017; 50 (2): 1602426. DOI: 10.1183/13993003.02426-2016.
10. Авдеев С.Н. Неинвазивная вентиляция легких при острой дыхательной недостаточности: от клинических рекомендаций — к реальной клинической практике. *Пульмонология.* 2018; 28 (1): 32–35. DOI: 10.18093/0869-0189-2018-28-1-32-35. / Avdeev S.N. [Noninvasive ventilation in acute respiratory failure: from clinical guidelines to the real clinical practice: Commentary on Clinical guidelines on use of noninvasive ventilation in patients with acute respiratory failure]. *Pul'monologiya.* 2018; 28 (1): 32–35. DOI: 10.18093/0869-0189-2018-28-1-32-35 (in Russian).
11. Авдеев С.Н. Неинвазивная вентиляция легких при острой дыхательной недостаточности. *Пульмонология.* 2005; (6): 37–54. / Avdeev S.N. [Non-invasive ventilation in acute respiratory failure]. *Pul'monologiya.* 2005; (6): 37–54 (in Russian).
12. Авдеев С.Н. Неинвазивная вентиляция легких у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких в стационаре и домашних условиях. *Пульмонология.* 2017; 27 (2): 232–249. DOI: 10.18093/0869-0189-2017-27-2-232-249. / Avdeev S.N. [Non invasive ventilation in patients with chronic obstructive pulmonary disease in a hospital and at home]. *Pul'monologiya.* 2017; 27 (2): 232–249. DOI: 10.18093/0869-0189-2017-27-2-232-249 (in Russian).
13. Faculty of Intensive Care Medicine, Intensive Care Society, Association of Anaesthetists and Royal College of Anaesthetists. Critical care preparation and management in the COVID-19 pandemic. Available at: <https://www.icman-aesthesiacovid-19.org/critical-care-preparation-and-management-in-the-covid-19-pandemic> (Accessed: March 25, 2020).
14. World Health Organization. Clinical management of severe acute respiratory infection (SARI) when COVID-19 disease is suspected: interim guidance, 13 March 2020. Available at: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/331446?show=full>
15. Alhazzani W., Muller M.H., Arabi Y.M. et al. Surviving sepsis campaign: Guidelines on the management of critically ill adults with coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Crit. Care Med.* 2020; 48 (6): e440–469. DOI: 10.1097/ccm.0000000000004363.
16. NHS. Guidance for the role and use of non-invasive respiratory support in adult patients with COVID-19 (confirmed or suspected). 6 April 2020, Version 3. Available at: <https://www.england.nhs.uk/coronavirus/wp-content/uploads/sites/52/2020/03/specialty-guide-NIV-respiratory-support-and-coronavirus-v3.pdf>
17. Vitacca M., Nava S., Santus P. et al. Early consensus management for non-ICU ARF SARS-CoV-2 emergency in Italy: From ward to trenches. *Eur. Respir. J.* 2020; 55 (5): 2000632. DOI: 10.1183/13993003.00632-2020.
18. Troosters T. Managing the respiratory care of patients with COVID-19: Italian recommendations. European Respiratory Society; 2020, Mar. 23. Available at: <https://www.ersnet.org/covid-19-blog/sharing-italian-recommendations>
19. Cinesi Gómez C., Peñuelas Rodríguez Ó., Luján Torné M. et al. Recomendaciones de consenso respecto al soporte respiratorio no invasivo en el paciente adulto con insuficiencia respiratoria aguda secundaria a infección por SARS-CoV-2. *Arch. Bronconeumol.* 2020; 56 (2): 11–18. DOI: 10.1016/j.arbres.2020.03.005.
20. Авдеев С.Н., Царева Н.А., Мерзоева З.М. и др. Практические рекомендации по кислородотерапии и респираторной поддержке пациентов с COVID-19 на дореанимационном этапе. *Пульмонология.* 2020; 30

- (2): 151–163. DOI: 10.18093/0869-0189-2020-30-2-151-163. / Avdeev S.N., Tsareva N.N., Merzhoeva Z.M. et al. [Practical guidance for oxygen treatment and respiratory support of patients with COVID-19 infection before admission to intensive care unit]. *Pul'monologiya*. 20; 30 (2): 151–163. DOI: 10.18093/0869-0189-2020-30-2-151-163 (in Russian).
21. Crimi C., Noto A., Cortegiani A. et al. Noninvasive respiratory support in acute hypoxemic respiratory failure associated with COVID-19 and other viral infections. *medRxiv* [Preprint. Posted: 2020, May 26]. DOI: 10.1101/2020.05.24.20111013.
22. Attanasi M., Pasini S., Caronni A., Pellegrino G.M. et al. Inpatient care during the COVID-19 pandemic: A survey of Italian physicians. *Respiration*. 2020; 99 (8): 667–677. DOI: 10.1159/000509007.
23. Lai X., Wang M., Qin C. et al. Coronavirus disease 2019 (COVID-2019) infection among health careworkers and implications for prevention measures in a tertiary hospital in Wuhan, China. *JAMA Netw. Open*. 2020; 3 (5): e209666. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2020.9666.
24. Tran K., Cimon K., Severn M. et al. Aerosol generating procedures and risk of transmission of acute respiratory infections to healthcare workers: A systematic review. *PLoS One*. 2012; 7 (4): e35797. DOI: 10.1371/journal.pone.0035797.
25. Wu Z., McGoogan J.M. Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: summary of a report of 72314 cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA*. 2020; 323 (13): 1239. DOI: 10.1001/jama.2020.2648.
26. Niederman M.S., Richeldi L., Chotirmall S.H., Bai C. Rising to the challenge of COVID-19: Advice for pulmonary and critical care and an agenda for research. *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 2020; 201 (9): 1019–1022. DOI: 10.1164/rccm.202003-0741ED.
27. Ferioli M., Cisternino C., Leo V. et al. Protecting healthcare workers from SARS-CoV-2 infection: practical indications. *Eur. Respir. Rev*. 2020; 29 (155): 200068. DOI: 10.1183/16000617.0068-2020.
28. Remy K.E., Lin J.C., Verhoef P.A. High-flow nasal cannula may be no safer than non-invasive positive pressure ventilation for COVID-19 patients. *Crit. Care*. 2020; 24 (1): 169. DOI: 10.1186/s13054-020-02892-9.
29. Lyons C., Callaghan M. The use of high-flow nasal oxygen in COVID-19. *Anaesthesia*. 2020; 75 (7): 843–847. DOI: 10.1111/anae.15073.
30. Stetzenbach L.D., Buttner M.P., Cruz P. Detection and enumeration of airborne biocontaminants. *Curr. Opin. Biotechnol*. 2004; 15 (3): 170–174. DOI: 10.1016/j.copbio.2004.04.009.
31. Hui D.S., Chan M.T.V., Chow B. Aerosol dispersion during various respiratory therapies: a risk assessment model of nosocomial infection to health care workers. *Hong Kong Med. J*. 2014; 20 (Suppl. 4): 9–13.
32. Hui D.S., Chow B.K., Lo T. et al. Exhaled air dispersion during noninvasive ventilation via helmets and a total face-mask. *Chest*. 2015; 147 (5): 1336–1343. DOI: 10.1378/chest.14-1934.
33. Hui D.S., Chow B.K., Lo T. et al. Exhaled air dispersion during high-flow nasal cannula therapy versus CPAP via different masks. *Eur. Respir. J*. 2019; 53 (4): 1802339. DOI: 10.1183/13993003.02339-2018.
34. Simonds A.K., Hanak A., Chatwin M. et al. Evaluation of droplet dispersion during non-invasive ventilation, oxygen therapy, nebuliser treatment and chest physiotherapy in clinical practice: implications for management of pandemic influenza and other airborne infections. *Health Technol. Assess*. 2010; 14 (46): 131–172. DOI: 10.3310/hta14460-02.
35. Raoof S., Nava S., Carpati C. et al. High flow, non-invasive ventilation and awake (non-intubation) proning in patients with COVID-19 with respiratory failure. *Chest*. [Preprint. Posted: 2020, Jul. 15]. DOI: 10.1016/j.chest.2020.07.013.
36. Oranger M., Gonzalez-Bermejo J., Dacosta-Noble P. et al. Continuous positive airway pressure to avoid intubation in SARS-CoV-2 pneumonia: a two-period retrospective case-control study. *Eur. Respir. J*. 2020; 56 (2): 2001692. DOI: 10.1183/13993003.01692-2020.
37. Wang T., Tang C., Chen R. et al. Clinical features of coronavirus disease 2019 patients with mechanical ventilation: A nationwide study in China. *Crit. Care Med*. 2020; 48 (9): e809–812. DOI: 10.1097/CCM.0000000000004473.
38. Schnell D., Timsit J.F., Darmon M. et al. Noninvasive mechanical ventilation in acute respiratory failure: trends in use and outcomes. *Intensive Care Med*. 2014; 40 (4): 582–591. DOI: 10.1007/s00134-014-3222-y.
39. Bellani G., Laffey J.G., Pham T. et al. Epidemiology, patterns of care, and mortality for patients with acute respiratory distress syndrome in intensive care units in 50 countries. *JAMA*. 2016; 315 (8): 788–800. DOI: 10.1001/jama.2016.0291.
40. L'Her E., Deye N., Lellouche F. et al. Physiologic effects of noninvasive ventilation during acute lung injury. *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 2005; 172 (9): 1112–1118. DOI: 10.1164/rccm.200402-226oc.
41. Morais C.C.A., Koyama Y., Yoshida T. et al. High positive end-expiratory pressure renders spontaneous effort non-injurious. *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 2018; 197 (10): 1285–1296. DOI: 10.1164/rccm.201706-1244OC.
42. Navalesi P., Maggiore S.M. Positive end-expiratory pressure. In: Tobin M.J., ed. *Principles and practice of mechanical ventilation*. 3rd ed. New York: McGraw Hill Medical; 2013: 253–302.
43. Olivieri C., Costa R., Spinazzola G. et al. Bench comparative evaluation of a new generation and standard helmet for delivering non-invasive ventilation. *Intensive Care Med*. 2013; 39 (4): 734–738. DOI: 10.1007/s00134-012-2765-z.
44. Grieco D.L., Menga L.S., Raggi V. et al. Physiological comparison of high-flow nasal cannula and helmet noninvasive ventilation in acute hypoxemic respiratory failure. *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 2020; 201 (3): 303–312. DOI: 10.1164/rccm.201904-0841oc.
45. Cosentini R., Brambilla A.M., Aliberti S. et al. Helmet continuous positive airway pressure vs oxygen therapy to improve oxygenation in community-acquired pneumonia: A randomized, controlled trial. *Chest*. 2010; 138 (1): 114–120. DOI: 10.1378/chest.09-2290.
46. Brambilla A.M., Aliberti S., Prina E. et al. Helmet CPAP vs. oxygen therapy in severe hypoxemic respiratory failure due to pneumonia. *Intensive Care Med*. 2014; 40 (7): 942–949. DOI: 10.1007/s00134-014-3325-5.
47. Agarwal R., Aggarwal A.N., Gupta D. Role of noninvasive ventilation in acute lung injury/acute respiratory distress syndrome: a proportion meta-analysis. *Respir. Care*. 2010; 55 (12): 1653–1660.
48. Ferreyro B.L., Angriman F., Munshi L. et al. Association of noninvasive oxygenation strategies with all-cause mortality in adults with acute hypoxemic respiratory failure. A systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2020; 324 (1): 57. DOI: 10.1001/jama.2020.9524.
49. Carteaux G., Millan-Guilarte T., De Prost N. et al. Failure of noninvasive ventilation for de novo acute hypoxemic respira-

- tory failure: Role of tidal volume. *Crit. Care Med.* 2016; 44 (2): 282–290. DOI: 10.1097/CCM.0000000000001379.
50. Frat J.P., Ragot S., Coudroy R. et al. Predictors of intubation in patients with acute hypoxemic respiratory failure treated with a noninvasive oxygenation strategy. *Crit. Care Med.* 2018; 46 (2): 208–215. DOI: 10.1097/ccm.0000000000002818.
 51. Tonelli R., Fantini R., Tabbi L. et al. Inspiratory effort assessment by esophageal manometry early predicts noninvasive ventilation outcome in de novo respiratory failure: A pilot study. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2020; 202 (4): 558–567. DOI: 10.1164/rccm.201912-2512OC.
 52. Brochard L., Lefebvre J.C., Cordoli R.L. et al. Noninvasive ventilation for patients with hypoxemic acute respiratory failure. *Semin. Respir. Crit. Care Med.* 2014; 35 (4): 492–500. DOI: 10.1055/s-0034-1383863.
 53. Antonelli M., Conti G., Moro M.L. et al. Predictors of failure of noninvasive positive pressure ventilation in patients with acute hypoxemic respiratory failure: a multi-center study. *Intensive Care Med.* 2001; 27 (11): 1718–1728. DOI: 10.1007/s00134-001-1114-4.
 54. Demoule A., Chevret S., Carlucci A. et al. Changing use of noninvasive ventilation in critically ill patients: trends over 15 years in francophone countries. *Intensive Care Med.* 2016; 42 (1): 82–92. DOI: 10.1007/s00134-015-4087-4.
 55. Duca A., Memaj I., Zanardi F. et al. Severity of respiratory failure and outcome of patients needing a ventilatory support in the emergency department during Italian novel coronavirus SARS-CoV-2 outbreak: Preliminary data on the role of helmet CPAP and non-invasive ventilation. *EClinical-Medicine.* 2020; 24: 100419. DOI: 10.1016/j.eclinm.2020.100419.
 56. Pagano A., Porta G., Bosso G. et al. Non-invasive CPAP in mild and moderate ARDS secondary to SARS-CoV-2. *Respir. Physiol. Neurobiol.* 2020; 280: 103489. DOI: 10.1016/j.resp.2020.103489.
 57. Nightingale R., Nwosu N., Kutubudin F. et al. Is continuous positive airway pressure (CPAP) a new standard of care for type 1 respiratory failure in COVID-19 patients? A retrospective observational study of a dedicated COVID-19 CPAP service. *BMJ Open Resp. Res.* 2020; 7 (1): e000639. DOI: 10.1136/bmjresp-2020-000639.
 58. Burns G.P., Lane N.D., Tedd H.M. et al. Improved survival following ward-based non-invasive pressure support for severe hypoxia in a cohort of frail patients with COVID-19: retrospective analysis from a UK teaching hospital. *BMJ Open Resp. Res.* 2020; 7 (1): e000621. DOI: 10.1136/bmjresp-2020-000621.
 59. Aliberti S., Radovanovic D., Billi F. et al. Helmet CPAP treatment in patients with COVID-19 pneumonia: a multicenter, cohort study. *Eur. Respir. J.* 2020; 2001935. [Preprint. Posted: 2020, Aug. 3]. DOI: 10.1183/13993003.01935-2020.
 60. Franco C., Facciolo N., Tonelli R. et al. Feasibility and clinical impact of out-of-ICU non-invasive respiratory support in patients with COVID-19 related pneumonia. *Eur. Respir. J.* 2020; 2002130. [Preprint. Posted: 2020, Jan.]. DOI: 10.1183/13993003.02130-2020.
 61. Mukhtar A., Lotfy A., Hasanin A. et al. Outcome of non-invasive ventilation in COVID-19 critically ill patients: A retrospective observational study. *Anaesth. Crit. Care Pain Med.* [Preprint. Posted: 2020, Jul. 28]. DOI: 10.1016/j.accpm.2020.07.012.
 - McLaughlin K.M., Murray I.M., Thain G. et al. Ward-based noninvasive ventilation for hypercapnic exacerbations of COPD: a “real-life” perspective. *QJM.* 2010; 103 (7): 505–510. DOI: 10.1093/qjmed/hcq063.
 62. Hess D.R., Pang J.M., Camargo C.A. Jr. A survey of the use of noninvasive ventilation in academic emergency departments in the United States. *Respir. Care.* 2009; 54 (10): 1306–1312.
 63. COVID-19 Research. UCL-Ventura breathing aid (CPAP) – Design and manufacturing package. Available at: <https://covid19research.uclb.com/product/ucl-cpap>
 64. Antonelli M., Conti G., Pelosi P. et al. New treatment of acute hypoxemic respiratory failure: noninvasive pressure support ventilation delivered by helmet: a pilot controlled trial. *Crit. Care Med.* 2002; 30 (3): 602–608. DOI: 10.1097/00003246-200203000-00019.
 65. Patel B.K., Wolfe K.S., Pohlman A.S. et al. Effect of noninvasive ventilation delivered by helmet vs face mask on the rate of endotracheal intubation in patients with acute respiratory distress syndrome: A randomized clinical trial. *JAMA.* 2016; 315 (22): 2435–2441. DOI: 10.1001/jama.2016.6338.
 66. Force A.D.T., Ranieri V.M., Rubenfeld G.D. et al. Acute respiratory distress syndrome: The Berlin definition. *JAMA.* 2012; 307 (23): 2526–2533. DOI: 10.1001/jama.2012.5669.
 67. Wu C., Chen X., Cai Y. 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; 180 (7): 934. DOI: 10.1001/jamaintern.2020.0994.
 68. ClinicalTrials.gov. HFNC and NIV for COVID-19 complicated by respiratory failure. Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT04452708?view=results>
 69. Perkins G.D., Couper K., Connolly B. et al. RECOVERY – respiratory support: Respiratory strategies for patients with suspected or proven COVID-19 respiratory failure; Continuous positive airway pressure, high-flow nasal oxygen, and standard care: A structured summary of a study protocol for a randomised controlled trial. *Trials.* 2020; 21 (1): 687. DOI: 10.1186/s13063-020-04617-3.

Поступила 11.08.20

Received: August 11, 2020

Информация об авторе / Author Information

Авдеев Сергей Николаевич — д. м. н., профессор, член-корр. Российской академии наук, заведующий кафедрой пульмонологии федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); руководитель клинического отдела федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства; тел.:

(495) 708-35-76; e-mail: serg_avdeev@list.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5999-2150>)

Sergey N. Avdeev — Doctor of Medicine, Professor, Corresponding Member of Russian Academy of Sciences, Head of Pulmonology Department, I.M.Sechenov First Moscow State Medical University, Healthcare Ministry of Russia (Sechenov University); Head of the Clinical Department, Federal Pulmonology Research Institute, Federal Medical and Biological Agency of Russia; tel.: (495) 708-35-76; e-mail: serg_avdeev@list.ru (ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-5999-2150>)

COVID-19 и сердечно-сосудистые заболевания: от эпидемиологии до реабилитации

М.Г.Бубнова[✉], Д.М.Аронов

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр профилактической медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 101990, Россия, Москва, Петроверигский пер., 10

Резюме

Статья посвящена обзору данных о распространенности и влиянии сердечно-сосудистых заболеваний на течение и исходы новой коронавирусной инфекции COVID-19. В обзоре разбирается связь между COVID-19 и функционированием ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, патофизиологические механизмы их взаимного влияния. Приведены результаты анализа последних данных литературы о безопасности приема ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента и блокаторов рецепторов к ангиотензину II. Обсуждаются причины и патофизиологические механизмы развития острого миокардиального повреждения при COVID-19. Рассматривается вопрос организации реабилитационной помощи больным, перенесшим COVID-19. Представлены основные компоненты и особенности программы реабилитации при COVID-19.

Ключевые слова: коронавирус, COVID-19, SARS-CoV-2, сердечно-сосудистые заболевания, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, антагонисты рецепторов ангиотензина, артериальная гипертензия, острое миокардиальное повреждение, реабилитация.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Бубнова М.Г., Аронов Д.М. COVID-19 и сердечно-сосудистые заболевания: от эпидемиологии до реабилитации. *Пульмонология*. 2020; 30 (5): 688–699. DOI: 10.18093/0869-0189-2020-30-5-688-699

COVID-19 and cardiovascular diseases: from epidemiology to rehabilitation

Marina G. Bubnova[✉], David M. Aronov

National Research Center for Preventive Medicine, Healthcare Ministry of Russian Federation: Petroverigskiy per. 10, build. 3, Moscow, 101000, Russia

Abstract

The article is devoted to a review of data on the prevalence and impact of cardiovascular diseases on the course and outcomes of the new coronavirus infection COVID-19. The review examines the relationship between COVID-19 and the functioning of the renin-angiotensin-aldosterone system, the pathophysiological mechanisms of their mutual influence. The analysis of the latest literature data on the safety of taking angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor blockers is presented. The causes and pathophysiological mechanisms of the development of acute myocardial damage in COVID-19 are discussed. The issue of organizing rehabilitation assistance for patients who have undergone COVID-19 is being considered. The main components and features of the COVID-19 rehabilitation program are presented.

Key words: coronavirus, COVID-19, SARS-CoV-2, cardiovascular diseases, angiotensin-converting enzyme inhibitors, angiotensin receptor antagonists, arterial hypertension, acute myocardial injury, rehabilitation.

Conflict of interests. The authors declare the absence of conflict of interests.

For citation: Bubnova M.G., Aronov D.M. COVID-19 and cardiovascular diseases: from epidemiology to rehabilitation. *Pul'monologiya*. 2020; 30 (5): 688–699 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2020-30-5-688-699

Пандемия коронавирусной инфекции COVID-19 (CoRoNaVirus Disease-2019), которую вызывает новый штамм коронавируса – SARS-CoV-2 (severe acute respiratory syndrome coronavirus-2), явилась причиной стремительного роста числа заболевших и высокой смертности во всем мире [1]. Несмотря на тропизм SARS-CoV-2 к легким, при COVID-19 имеется высокий риск развития полиорганной недостаточности, в т. ч. из-за поражения сердечно-сосудистой системы (ССС).

Эпидемиологические аспекты

Примерно у 50 % больных, инфицированных SARS-CoV-2, выявляется мультиморбидность, частота ко-

торой увеличивается до 72 % при тяжелом течении COVID-19 [2, 3]. У больных COVID-19 часто регистрируются сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) и такие кардиоваскулярные факторы риска, как ожирение и сахарный диабет (СД).

По данным ретроспективного анализа данных ($n = 1\,590$), полученных в 575 госпиталях Китая, у 25 % больных COVID-19 выявлены сопутствующие заболевания [4]. Артериальная гипертензия (АГ) встречалась у 16,9 % больных, другие ССЗ – у 53,7 % и СД – у 8,2 %. В итальянской когорте больных COVID-19 ($n = 22\,512$, из них умерли 355) сопутствующая ишемическая болезнь сердца (ИБС) была у 30 %, фибрилляция предсердий – у 24,5 %, перенесенный инсульт – у 9,6 % и СД – у 35,5 % [5]. Анализ базы данных 5 700 больных COVID-19, помещенных

в 12 госпиталей Нью-Йорка, показал наличие АГ у 56,6 %, ИБС — у 11,1 %, ожирения — у 41,7 % и СД — у 33,8 % [6].

Ретроспективный анализ клинико-демографических показателей 1 007 больных COVID-19, госпитализированных в стационары (в отделение реанимации и интенсивной терапии, ОРИТ) Российской Федерации с острым респираторным дистресс-синдромом (ОРДС), обнаружил ССЗ у 61,4 % [7]. Часто встречались АГ (у 56,3 % больных) и ИБС (у 16,3 %); реже — перенесенный инсульт (у 7,1 %) и фибрилляция предсердий (у 9,3 %). Страдали ожирением 26,1 % и СД 2-го типа — 25 % больных. Частота ССЗ увеличивалась с возрастом, достигая 80 % в группе старше 60 лет.

Влияние сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваний на течение и исходы COVID-19

Больные с сопутствующими ССЗ и / или традиционными кардиоваскулярными факторами риска (пожилой возраст, мужской пол, АГ, СД, ожирение) относятся к особо уязвимой когорте, отличающейся тяжелым течением COVID-19 и высокой госпитальной летальностью [8, 9]. Метаанализ 6 исследований ($n = 1\,558$) установил независимые предикторы тяжелого течения COVID-19 (с развитием ОРДС) [9]. Это следующие сопутствующие заболевания: АГ (отношение шансов (ОШ) — 2,29, $p < 0,001$), другие ССЗ (ОШ — 2,93; $p < 0,001$), цереброваскулярная болезнь (ОШ — 3,89; $p = 0,002$), СД (ОШ — 2,47; $p < 0,001$) и хроническая обструктивная болезнь легких (ОШ — 5,97; $p < 0,001$). При наличии ИБС вероятность развития тяжелых форм COVID-19 увеличивалась в 2,5 раза [10].

В исследовании *S. Tai et al.* изучалось влияние ССЗ на риск появления тяжелых форм COVID-19 у больных ($n = 332$, средний возраст — 51 год) со среднетяжелым течением инфекции [11]. Сравнение 2 групп: «с ССЗ» ($n = 48$, 14,5 %) и «без ССЗ» ($n = 284$, 85,5 %) показало, что больные «с ССЗ» были старше (средний возраст 56 лет vs 50 лет; $p = 0,007$), чаще жаловались на слабость (28,3 % vs 11,1 %; $p = 0,002$), дискомфорт за грудиной (40,0 % vs 6,0 %; $p < 0,001$) и миалгию (13,0 % vs 2,6 %; $p = 0,001$), чаще страдали СД (8,3 % vs 2,5 %; $p < 0,05$) и заболеваниями легких (8,3 % vs 1,1 %; $p < 0,05$), а также чаще госпитализировались в ОРИТ (47,9 % vs 12,4 %; $p < 0,001$). В интенсивной помощи особенно нуждались пациенты с АГ (44,7 % vs 13,9 %; $p < 0,001$) и ИБС (90,9 % vs 15,0 %; $p < 0,001$) по сравнению с лицами, имеющими другие ССЗ. По данным многофакторного анализа определено, что сопутствующие ССЗ — независимый фактор развития тяжелых форм COVID-19 (ОШ — 2,652, 95%-ный доверительный интервал (ДИ) — 1,019–6,899) [11].

Вирусная инфекция может дестабилизировать состояние ССС, что значимо повышает риск летальности при сопутствующих ССЗ. В исследовании [12] показано, что риск смерти при ССЗ увеличивался в 2,4 раза ($p = 0,019$). Анализ 44 672 случаев с под-

твержденным диагнозом COVID-19 из *Chinese Center for Disease Control and Prevention* констатировал высокую летальность у больных с ССЗ (10,5 %), АГ (6,0 %) и СД (7,3 %), тогда как общий показатель летальности составил 2,3 % [13].

Согласно многофакторному анализу 1 590 больных, госпитализированных с COVID-19, предикторами летальных исходов были: возраст — 75 лет и старше (ОШ — 7,86; 95%-ный ДИ — 2,44–25,35) и от 65 до 74 лет (ОШ — 3,43; 95%-ный ДИ — 1,24–9,50), ИБС (ОШ — 4,28; 95%-ный ДИ — 1,14–16,13), цереброваскулярные заболевания (ОШ — 3,1; 95%-ный ДИ — 1,07–8,94), диспноэ (ОШ — 3,96; 95%-ный ДИ — 1,42–11,00), уровень прокальцитонина $> 0,5$ нг / мл (ОШ — 8,72; 95%-ный ДИ — 3,42–22,28) и активность аспаратаминотрансферазы > 40 ед. / л (ОШ — 2,2; 95%-ный ДИ — 1,10–6,73) [14].

Итак, при сопутствующих ССЗ часто развиваются тяжелые формы COVID-19, требующие госпитализации больного в ОРИТ и ухудшающие его прогноз. В связи с этим у всех пациентов, в т. ч. со среднетяжелым и даже легким течением COVID-19, необходимо оценивать состояние ССС исходно и контролировать его в дальнейшем.

COVID-19, артериальная гипертензия и ренин-ангиотензин-альдостероновая система

По результатам разных исследований АГ выявляется у 15–40 % больных COVID-19 [15, 16]. В настоящее время можно говорить о преобладании АГ у больных с тяжелыми формами COVID-19. Так, в исследовании *W.J. Guan et al.* этот показатель составил 23,7 % vs 13,4 % — у пациентов с относительно легким течением болезни [17]. Сообщается, что больные с АГ в 2,6 раза чаще умирают при COVID-19 [10]. Вероятные механизмы взаимосвязи АГ с худшим исходом при COVID-19 соотносят с ролью ангиотензинпревращающего фермента II типа (АПФ2) [18].

АПФ2 — важное звено ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), вовлекаемой в патогенез АГ и других ССЗ. Известно, что АПФ2 представляет собой трансмембранный белок I типа, который экспрессируется в легких (высокий уровень экспрессии АПФ2 на поверхности альвеолярных клеток II типа), сердце, почках, сосудистом эндотелии, печени, яичках и кишечнике [19]. АПФ2 может присутствовать и в свободной форме (в крови).

Физиологическая роль АПФ2 первично связана с расщеплением ангиотензина (АТ) I до неактивного пептида АТ1–9, превращающегося в дальнейшем в АТ1–7 с помощью АПФ или других пептидаз, и с деградацией АТII в АТ1–7, связывающегося с Mas-рецепторами (рис. 1). АТ1–7 обеспечивает вазо- и кардиопротекцию, антипролиферативный, противовоспалительный и натрийуретический эффекты. АПФ2; расщепляя АТII, ослабляет негативные эффекты последнего (вазоконстрикцию, цитокиноподобную активность, задержку натрия и развитие фиброза).

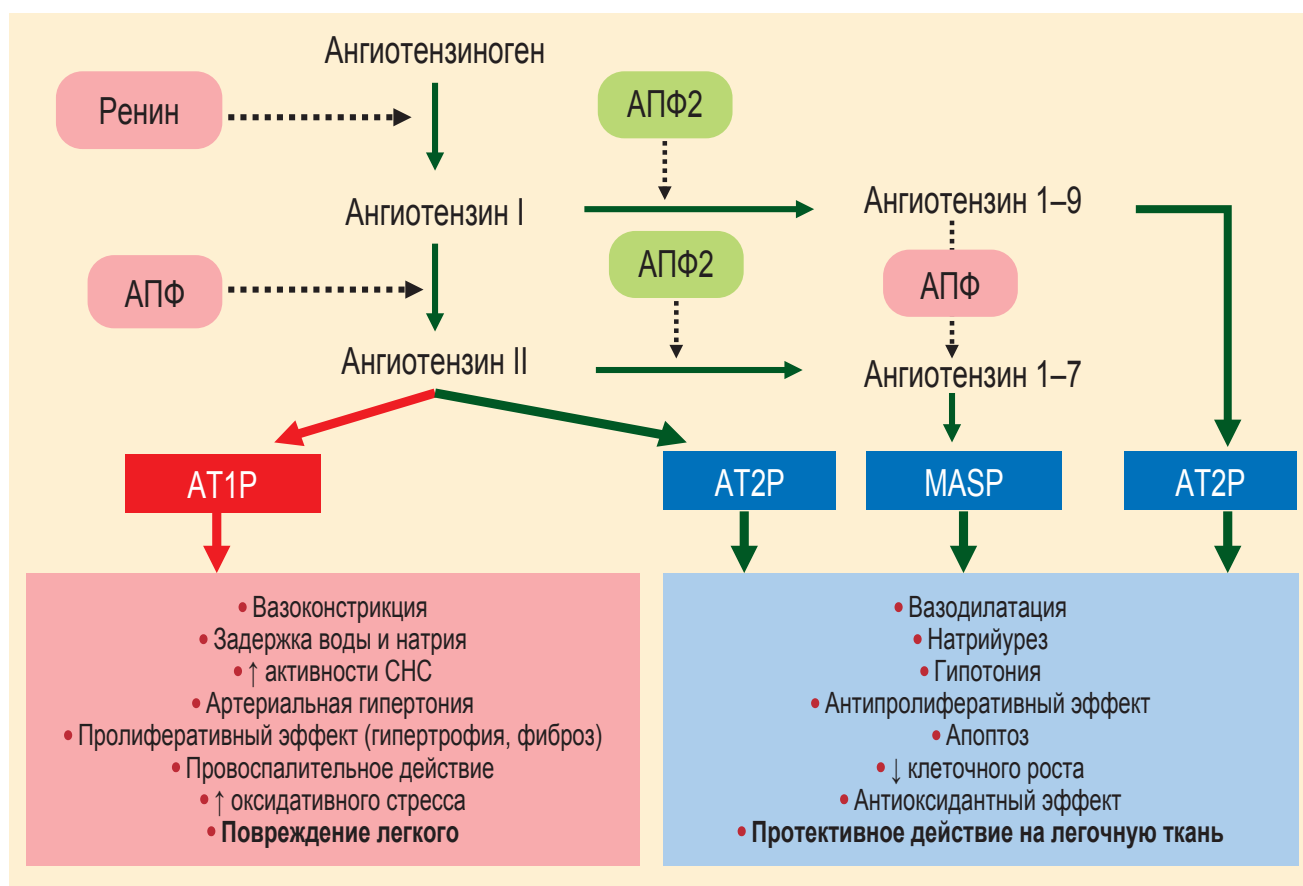


Рис. 1. Роль ангиотензинпревращающего фермента-2 в ренин-ангиотензин-альдостероновой системе

Примечание: АПФ – ангиотензинпревращающий фермент; АТР – ангиотензиновые рецепторы, ↓ – снижение; ↑ – повышение.

Figure 1. The role of angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) in the rennin-angiotensin-aldosterone system

Note: ↓ – decrease; ↑ – increase.

Вирус SARS-CoV-2 связывается с рецепторами к АПФ2 на поверхности клеток-мишеней посредством гликопротеина (пепломера), известного как шиповидный S-белок (*spike protein*) [20]. S-белок короны вируса SARS-CoV-2 по структуре имитирует АПФ2. Далее вирус и трансмембранный домен АПФ2 проникают внутрь клетки путем эндоцитоза. Вирус SARS-CoV-2 вызывает дисбаланс в системе АПФ2, сопровождающийся снижением уровня АТ1–7 на фоне роста количества АТII и активации пути АПФ–АТII–АТ₁-рецептор. В результате первоначально вызванное коронавирусом SARS-CoV-2 острое повреждение легких, миокарда, сосудов и других органов может усиливаться.

Другой предполагаемый механизм ассоциации АГ с тяжелым течением COVID-19 связан со взаимопотенцирующим иммунным ответом [16]. Плохой контроль над уровнем артериального давления (АД) содействует чрезмерной активации иммунной системы, поддерживающей состояние хронического воспаления в сосудистой стенке и тканях почек. В исследовании с «менделевской рандомизацией» у больных с АГ была обнаружена связь уровня АД с количеством циркулирующих лимфоцитов и моноцитов [21]. В экспериментальных, проспективных и интервенционных исследованиях было выявлено взаимодействие некоторых цитокинов с системами (РААС, симпатической нервной системой), регулирующими

АД, и развитием АГ. Например, интерлейкин-6, рассматриваемый в качестве предиктора неблагоприятных исходов при COVID-19, – один из ключевых цитокинов в инициации иммунновоспалительного ответа при АГ [18]. В другом исследовании на моделях животных определена связь АГ с циркулирующими иммуносенесцентными CD8⁺ Т-клетками [22]. В условиях SARS-CoV-2-инфекции чрезмерно высокий уровень циркулирующих CD8⁺-цитотоксичных Т-клеток содействует гиперпродукции провоспалительных цитокинов [18].

Можно полагать, что ингибиторы РААС, обеспечивая лучший контроль АД, частично помогут сдерживать дисбаланс иммунной системы при АГ [16]. У больных с АГ в период вирусной инфекции необходимо контролировать уровни АД и мониторировать сердечно-сосудистый риск.

COVID-19 и ингибиторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы

Основное действие ингибиторов АПФ (иАПФ) связано со снижением образования АТII, а блокаторов рецепторов к АТII (БРА) – с подавлением взаимодействия АТII с ангиотензиновыми рецепторами 1-го типа (АТ₁-рецепторы). АПФ2 не является целью действия блокаторов РААС, хотя в эксперименте

на животных показано, что прием ингибиторов РААС может повышать экспрессию АПФ2 на поверхности клеток [23, 24]. В этой связи возникла гипотеза: применение ингибиторов РААС будет содействовать интернализации вируса SARS-CoV-2 в клетки легких, сердца и т. д., а значит, увеличивать риск инфицирования и тяжесть COVID-19 [25]. Это вызвало бурную дискуссию.

В отличие от экспериментальных исследований, у больных COVID-19 не получено убедительных доказательств повышения экспрессии АПФ2 на поверхности клеток-мишеней, а следовательно, и вирусной нагрузки при приеме иАПФ / БРА [26]. Очевидно, повышение активности АПФ2 на терапии ингибиторами РААС автоматически не означает увеличения восприимчивости больного к инфекции [18, 27]. Для входа внутрь клетки-хозяина вирус SARS-CoV-2 использует и другие рецепторы, например трансмембранный гликопротеин CD147, трансмембранную сериновую протеазу типа 2 (*transmembrane protease serine 2* – TMPRSS2), выступающую в роли кофактора активации S-белка для эффективной клеточной инвазии вируса [28]. После интернализации вируса внутрь клетки и высвобождения вирусной РНК в цитоплазму клетки экспрессия АПФ2 на поверхности клетки (в т. ч. и альвеолярной клетки) снижается. Потеря функционального АПФ2 (следовательно, и снижение образования АТ1–7) на фоне избыточного накопления АТII содействует повреждению легких [29]. В исследованиях обнаружена прямая корреляционная зависимость между уровнем АТII в крови, вирусной нагрузкой и тяжестью поражения легких [30]. Протективное действие АПФ2 при остром повреждении легких и миокарда ранее было подтверждено на моделях животных [31].

Можно полагать, что повышение экспрессии АПФ2 в сочетании с подавлением провоспалительной активности АТII и активацией сигнального пути «АПФ2 / АТ1–7 – Mas-рецептор» на фоне приема ингибиторов РААС, напротив, будет играть защитную роль при инфекции, вызванной SARS-CoV-2 [32].

В работе *J.Li et al.* показано, что у больных, госпитализированных с COVID-19 в Китае ($n = 1\,178$), отсутствовала связь приема иАПФ / БРА с тяжелым течением инфекции и высокой летальностью [33]. В исследовании *G.Mancia et al.* при анализе «случай–контроль» на итальянской когорте больных COVID-19 ($n = 6\,272$, средний возраст – 68 ± 13 лет) не было выявлено отрицательного влияния иАПФ / БРА на риск осложнений, в т. ч. при тяжелых формах [34].

Появились первые доказательства снижения госпитальной летальности на фоне приема ингибиторов РААС у больных COVID-19 [35, 36]. По данным ретроспективного анализа [36], 29,5 % из 2 877 госпитализированных с COVID-19 пациентов с АГ по сравнению с таковыми без АГ чаще умирали (4,0 % vs 1,1 %; ОШ – 2,12, 95%-ный ДИ – 1,17–3,82; $p = 0,013$) и нуждались в инвазивной вентиляции легких (4,6 % vs 1,3 %; $p < 0,001$). Госпитальная летальность при АГ в отсутствие антигипертензивной терапии

была в 2,17 раза выше, чем при проведении таковой (95%-ный ДИ – 1,03–4,57; $p = 0,041$). Не выявлено различий в показателях госпитальной летальности на фоне приема ингибиторов РААС и других препаратов (β -блокаторов, антагонистов кальция и диуретических препаратов).

На современном этапе позиция международных сообществ однозначна: отмена приема ингибиторов АПФ или БРА больными с COVID-19 может увеличить риск сердечно-сосудистых осложнений, особенно у больных с АГ, хронической сердечной недостаточностью (СН) и / или перенесенным инфарктом миокарда (ИМ) [37, 38]. Дальнейшие научные исследования позволят уточнить некоторые механизмы активации и ингибирования РААС на фоне COVID-19.

Кардиологические проявления COVID-19

Сегодня имеются доказательства негативного влияния COVID-19 на развитие сердечно-сосудистой патологии *de novo* [12]. *N.S.Hendren et al.* предложено для обозначения кардиологических проявлений COVID-19 ввести новое понятие: **острый COVID-19-ассоциированный сердечно-сосудистый синдром** (*acute COVID-19 cardiovascular syndrome*, ACovCS), описывающий широкий спектр сердечно-сосудистых и тромботических осложнений коронавирусной инфекции [39]. Острый COVID-19-ассоциированный сердечно-сосудистый синдром представлен аритмиями (фибрилляцией предсердий, желудочковой тахикардией и фибрилляцией желудочков), острым миокардиальным повреждением, фульминантным миокардитом (что значимо для развития СН), выпотным перикардитом, тампонадой сердца, артериальными и венозными тромботическими нарушениями в виде острого коронарного синдрома (ОКС), инсульта, тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА), тромбоза глубоких вен (см. таблицу). У большинства больных выявляются признаки легочной гипертензии.

Кардиальные проявления могут быть первичным феноменом при COVID-19 (по мнению ряда исследователей, это «сердечный фенотип» заболевания), но они также могут быть вторичными по отношению к легочному повреждению (смешанный легочно-сердечный фенотип) [41]. Важно отметить, что симптомы ССЗ встречаются в любой период госпитализации пациента, но, как правило, их риск возрастает с 15-го дня от начала лихорадки (или появления других симптомов вирусной инфекции). Развитие сердечно-сосудистых осложнений нередко развивается после стабилизации и / или улучшения респираторного статуса больного [41].

Нет четких объяснений вариабельности кардиологических проявлений COVID-19 и неизвестно, почему у части больных поражается ССС. Возможные механизмы SARS-CoV-2-индуцированного повреждения миокарда соотносят с повышенной экспрессией АПФ2 в сердце и сосудистом эндотелии (рис. 2) [20]. Обсуждаются разные патофизиологические ме-

Таблица
Кардиальные проявления COVID-19 (острый COVID-19-ассоциированный сердечно-сосудистый синдром)
и возможные механизмы развития (адапт. из [39, 40])

Table
Cardiac manifestations in COVID-19 (acute COVID-19 cardiovascular syndrome) and possible mechanisms (ad. [39, 40])

Патология	Проявления	Механизмы / Комментарии
Острое миокардиальное повреждение (без внутрикоронарного тромба)	Повышение сердечного тропонина I, в т. ч. с дополнительными клиническими симптомами и инструментальными данными	Механизмы:
		• прямое вирусное повреждение миокарда
		• системный воспалительный процесс
		• дисбаланс потребности миокарда в кислороде и его доставки
		Имеет прогностическое значение
Острый коронарный синдром (ИМпST и ИМбпST)	Загрудинная боль, повышение уровня тропонина, характерные изменения на ЭКГ	Механизмы:
		• разрыв (надрыв) атероматозной бляшки (в т. ч. из-за воспаления)
		• интракоронарный тромбоз; интрамуральная гематома в поврежденной атероме
		• обострение предшествующей ИБС
Сердечная недостаточность	Систолическая дисфункция левого желудочка <i>de novo</i> , миокардит или перикардит, цитокин- / стресс-индуцированная кардиомиопатия	Механизмы:
		• гипоксемия, дегидратация, гипоперфузия
		• патологический ответ на «цитокиновый шторм»
		• прямое действие вируса
		Любые причины миокардиальной дисфункции, приводящие к острой СН
		Декомпенсация хронической СН вследствие повышения метаболической потребности
Аритмия	Суправентрикулярная аритмия, желудочковая тахикардия или нарушение проводимости	Механизмы:
		• гипоксия
		• гипокалиемия
		• нарушение метаболизма
		• активация симпатической нервной системы и повышение катехоламинов в крови

Примечание: ИМпST – инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST; ИМбпST – инфаркт миокарда без подъема сегмента ST; ИБС – ишемическая болезнь сердца; ЭКГ – электрокардиография; СН – сердечная недостаточность.

механизмы развития сердечно-сосудистых осложнений при COVID-19 [8, 39]:

- прямое повреждающее воздействие вируса SARS-CoV-2 на перициты (на их поверхности высокий уровень экспрессии АПФ2), кардиомиоциты и фибробласты [42];
- опосредованное влияние вируса SARS-CoV-2 на миокард в условиях «цитокинового шторма» (выброса избыточного количества воспалительных медиаторов и цитокинов / хемокинов) [42, 43];
- прямое повреждающее действие вируса SARS-CoV-2 на сосудистый эндотелий, приводящее к его дисфункции [44, 45];
- гиперкоагуляция вследствие эндотелиальной дисфункции, повышения активности тромбоцитов и фактора Виллебранда, увеличения выработки ингибитора тканевого активатора плазминогена I-го типа и снижения продукции тканевого активатора плазминогена, вызывающего фибринолиз, в результате чего нарушается кровоток и формируются микро- и макротромбозы [44];

- выраженная гипоксемия, приводящая к усилению анаэробных процессов, внутриклеточному ацидозу и оксидативному стрессу (обсуждается прямое воздействие вируса на гемоглобин, ведущее к уменьшению кислородной емкости крови) [44];
- дисбаланс между потребностью миокарда в кислороде и его доставкой на фоне вирус-индуцированного воспаления, гипоксии, оксидативного стресса, эндотелиального повреждения и гиперкоагуляции, что вызывает острое повреждение миокарда, нестабильность атеромы и ее разрыв с тромбозом коронарной артерии [16];
- активация симпатической системы со стресс-индуцированным выбросом в кровь катехоламинов, ведущая к вазоспазму, гипоперфузии / ишемии миокарда и жизнеугрожающим аритмиям [46];
- электролитный дисбаланс (при тяжелом течении COVID-19), содействующий развитию тахикардии; причина частого развития гипокалиемии – взаимодействие SARS-CoV-2 с ПААС [44].

Однако точный механизм развития острого повреждения миокарда при COVID-19 требует уточне-

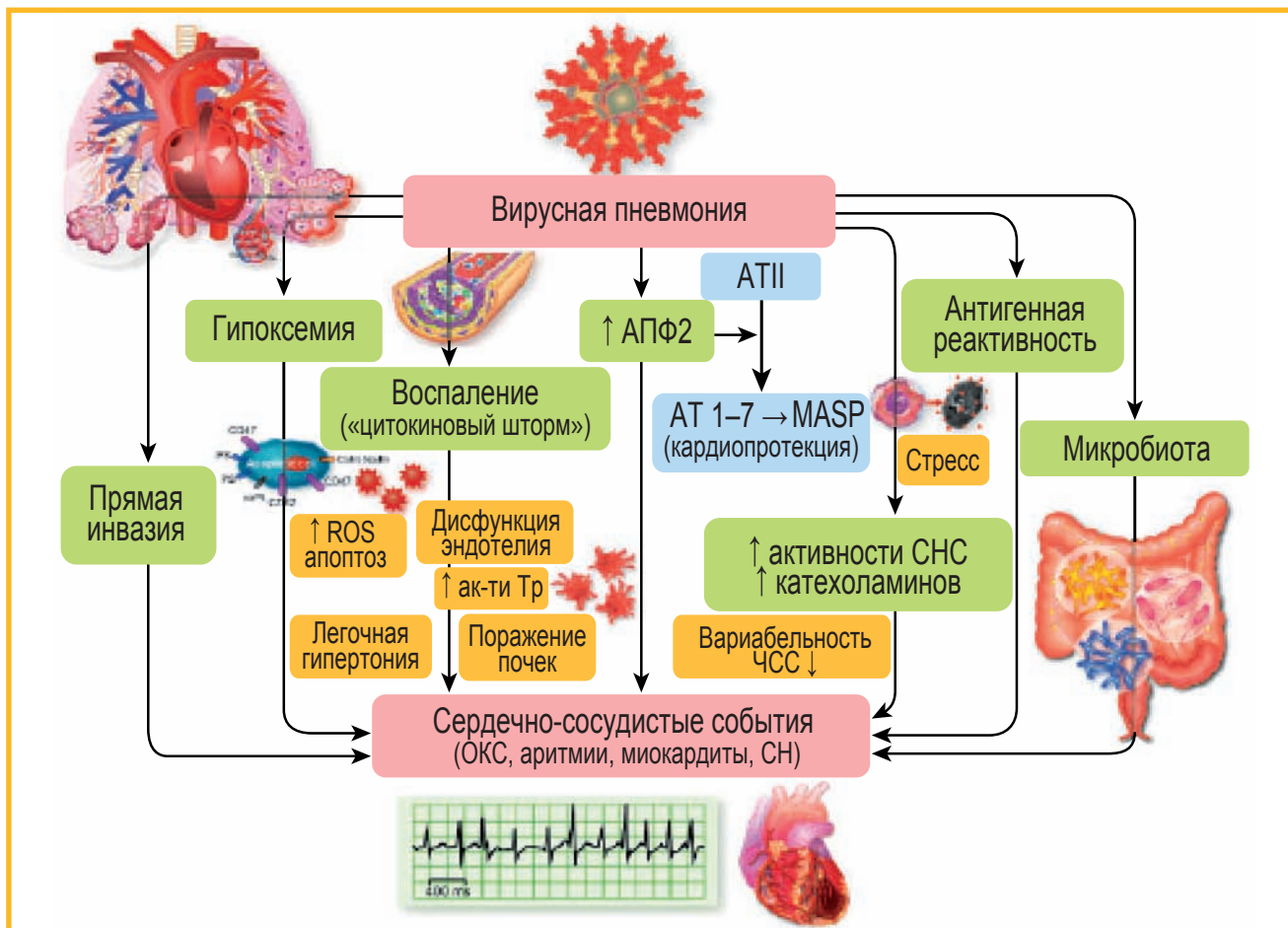


Рис. 2. Возможные механизмы воздействия COVID-19 на сердечно-сосудистую систему (адапт. из [20])

Примечание: АТI — ангиотензин; АПФ — ангиотензинпревращающий фермент; Тр — тромбоциты; ОКС — острый коронарный синдром; СН — сердечная недостаточность; СНС — симпатическая нервная система; ЧСС — частота сердечных сокращений; MAS — Mas-рецепторы; ROS — свободные радикалы кислорода; ↓ — снижение; ↑ — повышение.

Figure 2. Possible mechanisms for the effect COVID-19 disease on the cardiovascular system (ad. [20])

Note: ↓ — decrease; ↑ — increase.

ния. Итак, COVID-19 может провоцировать острое поражение миокарда, ухудшающее прогноз жизни больного. Большое значение имеет своевременная диагностика острого миокардиального повреждения в момент госпитализации больного и в период его пребывания в стационаре. Ранее по данным аутопсии установлено, что кардиотропные вирусы, подобные SARS-CoV-1, могут сохраняться в тканях миокарда в течение нескольких недель и даже месяцев [47]. На основании сведений о предыдущей инфекции, вызванной вирусом SARS-CoV-1, у больных, перенесших COVID-19, в будущем можно ожидать рост сердечно-сосудистых осложнений.

COVID-19 и миокардиальное / кардиальное повреждение. Острое миокардиальное повреждение при COVID-19 может быть связано с процессом неинфекционного генеза (миокардит, цитокин- или стресс-индуцированная кардиомиопатия и т. д.) или с миокардиальной ишемией вследствие атеротромбоза коронарных артерий [40].

Острое миокардиальное повреждение проявляется повышением специфических сердечных биомаркеров, характерными патологическими изменениями на электрокардиограмме (ЭКГ) или при

инструментальном обследовании. Тропонины Т и I — известные факторы риска неблагоприятных исходов при острой сердечно-сосудистой патологии. Уровень высокочувствительного сердечного тропонина I, превышающий 99-й перцентиль верхней референсной границы, отражает острое миокардиальное повреждение при COVID-19 [8, 40].

В серии наблюдений за больными COVID-19 в Китае острое поражение миокарда встречалось в 10–30 % [2, 10, 48]. Острое повреждение миокарда в 20–40 % случаев манифестируется как сердечная боль в грудной клетке (в виде ишемии миокарда), нарастание СН (в т. ч. по причине развития миокардита), аритмия, или сердечная смерть [16, 49]. Повышение маркеров повреждения миокарда при COVID-19 — предиктор тяжелого течения заболевания и неблагоприятного исхода [2]. По данным метаанализа 6 исследований ($n = 1\,527$) установлена высокая вероятность тяжелого течения COVID-19 (с развитием ОРДС) при остром миокардиальном поражении (ОШ — 13,48, 95%-ный ДИ — 3,60–50,47; $p = 0,0001$) [50].

По данным исследования *T.Guo et al.*, у 35 % из 187 больных, госпитализированных с COVID-19, выяв-

лены сопутствующие ССЗ (АГ, ИБС или кардиомиопатия), при этом после контакта с вирусом у 28 % установлено острое повреждение миокарда (тропонин Т > 99-го перцентиля верхней границы) [51]. Госпитальная летальность (самая высокая в этой группе) составляла при нормальном уровне тропонина Т у больных без ССЗ 7,62 %, при сопутствующих ССЗ – 13,33 %, а при повышенном уровне тропонина Т – 37,50 и 69,44 % соответственно.

По данным исследования *S.Shi et al.*, острое повреждение миокарда выявлено у 671 умершего (в 75,8 % vs 9,7 % случаев – у выживших после COVID-19; $p < 0,001$) [52]. При уровне тропонина I > 0,026 нг / мл (определенном как отрезная точка) риск госпитальной летальности возрастал в 4,56 раза (95%-ный ДИ – 1,28–16,28; $p = 0,019$). По данным многофакторного анализа, риск развития острого миокардиального повреждения при COVID-19 увеличивался на каждые 10 лет повышения возраста в 1,64 раза (95%-ный ДИ – 1,28–2,10; $p < 0,001$), при сопутствующей АГ – в 3,3 раза (95%-ный ДИ – 1,77–6,14; $p < 0,001$), при хронической ИБС – в 2,92 раза (95%-ный ДИ – 1,32–6,48; $p = 0,008$), хронической обструктивной болезни легких – в 4,01 раза (95%-ный ДИ – 1,28–12,61; $p = 0,018$).

В ряде исследований у больных COVID-19 при остром миокардиальном повреждении определялись высокие уровни D-димера, N-терминального про-B-типа натрийуретического пептида (NT-proBNP), С-реактивного белка и интерлейкина-6 [42, 48, 51, 52]. Это подтверждает связь острого повреждения миокарда при COVID-19 с выраженным воспалением и кардиальной дисфункцией.

COVID-19 и сердечная недостаточность. Вирусная инфекция может провоцировать декомпенсацию хронической СН при наличии ССЗ с последующим развитием шокового состояния. Частота СН у умерших от COVID-19 составляла 52 %, а среди выживших – 12 % ($p < 0,0001$) [10], частота новых случаев СН у госпитализированных с COVID-19 составила в среднем 23 % [10].

Острая СН на фоне вирусной инфекции, очевидно, является следствием предшествующей систолической дисфункции, ОРДС и сердечно-сосудистой патологии *de novo* (острой ишемии миокарда, ИМ, тахикардий, миокардитов или кардиомиопатий). В США при первом описании больных COVID-19, госпитализированных в ОРИТ, указывалось на развитие кардиомиопатии в 33 % случаев [49]. В исследовании *E.Argulian et al.* обнаружено, что дилатация правого желудочка, выявленная при выполнении эхокардиографии (ЭхоКГ), связана с высоким риском госпитальной смерти больных COVID-19 [53]. Развивающаяся при COVID-19 легочная гипертензия из-за повреждения легких и гипоксии или вследствие тромбоэмболии легочных артерий увеличивает нагрузку на правый желудочек, приводя к повреждению кардиомиоцитов.

У больных COVID-19 при декомпенсации хронической СН важно ежедневно контролировать диурез, соблюдать рациональный питьевой режим, продол-

жать прием плановой базовой терапии, включая иАПФ или БРА [8].

COVID-19 и миокардиты. Встречаемость миокардита при COVID-19 находится в пределах 8–12 % [16]. В условиях высокой вирусной нагрузки описаны случаи развития фульминантного миокардита (примерно у 7 % пациентов) [54]. Миокардиты могут манифестировать жалобами больных на умеренно выраженный дискомфорт в грудной клетке и сердцебиение, а клинически проявляются систолической дисфункцией сердца, нарушениями проводимости и тахикардиями [16]. Клинически миокардит фиксируют через 2 нед. после появления симптомов коронавирусной инфекции.

COVID-19, острый и хронический коронарный синдром. COVID-19 может быть триггером нестабильности атероматозной бляшки с последующим развитием ИМ [39, 51], при этом значимо повышается риск смерти инфицированных больных. Смертность от острого ИМ составляет 40 % общей смертности при COVID-19 [2].

У больных COVID-19-ассоциированной пневмонией может развиваться острый ИМ 1-го типа (вследствие коронарного атеротромбоза на фоне разрыва / надрыва атеромы, окклюзии эпикардиальных коронарных артерий), но чаще – острый ИМ 2-го типа (по причине дисбаланса между потребностями миокарда в кислороде и его доставкой, метаболического стресса) [39, 40]. Острое повреждение миокарда, которое интерпретируется как острый ИМ 2-го типа, установлен у 7–30 % больных COVID-19 [2].

Развитие ОКС при SARS-CoV-2-инфекции патогенетически связывают с выраженным микроваскулярным воспалением, эндотелиальной дисфункцией, тромботическими нарушениями и гемодинамическими изменениями [39]. Известно, что уровень циркулирующего интерлейкина-6, рассматривающийся в качестве биомаркера высокой летальности при COVID-19, – один из ключевых воспалительных факторов атеротромбоза [16]. Содействовать развитию ОКС может неадекватный контроль сопутствующих кардиоваскулярных факторов риска. Для подтверждения диагноза ОКС на фоне COVID-19 требуется тщательное обследование [8].

У пациентов с хронической ИБС присоединение SARS-CoV-2-инфекции утяжеляет течение болезни вследствие дестабилизации имеющейся атеромы и высокого риска ее разрыва [8, 39, 51]. У больных COVID-19, ранее перенесших инвазивные или оперативные вмешательства на сосудах сердца, увеличивается риск развития тромбоза стентов и шунтов.

В исследовании *L.N.Fovino et al.* [55] ретроспективно изучалось влияние COVID-19 на клинические исходы (комбинированная конечная точка – госпитальная летальность и потребность в интенсивной терапии) больных ($n = 45$; средний возраст – $65,3 \pm 14,6$ года) с субклинической коронарной болезнью сердца. С этой целью оценивалось содержание коронарного кальция (КК) по данным мультиспиральной компьютерной томографии. Комбинированная

конечная точка выявлялась у 75 % больных с выраженным атеросклерозом (содержание КК > 400 ед. Агатстона) vs 20 % пациентов ($p = 0,004$) с минимальными / умеренными признаками атеросклероза (содержание КК ≤ 400 ед. Агатстона), госпитальная летальность составила 50 % vs 8,9 % соответственно ($p = 0,003$). Значение КК > 400 ед. Агатстона явилось маркером худших исходов у госпитализированных больных COVID-19: отношение рисков (ОР) – 7,86 (95%-ный ДИ – 1,16–53,01; $p = 0,034$) в модели с поправкой на возраст и пол, ОР – 10,7 (95%-ный ДИ – 1,19–68,01; $p = 0,035$) в модели, включающей возраст и оксигенацию кислорода.

В условиях пандемии не следует нарушать четкую маршрутизацию и транспортировку больных с подозрением на ОКС. В целом желательно придерживаться общепринятой тактики ведения таких пациентов [8]. В случае тяжелого течения COVID-19 и серьезного поражения легких, требующих наблюдения в условиях ОРИТ и респираторной поддержки, первоначально предпочтительна консервативная стратегия, в т. ч. и при ИМ 1-го типа (если нет возможности выполнить инвазивное вмешательство).

COVID-19 и аритмии. В серии наблюдений за больными ($n = 138$) с COVID-19, проведенных в Китае, аритмии (суправентрикулярные и желудочковые) выявлялись у 16,7 % [2]. При тяжелом течении COVID-19 аритмии регистрировались примерно в 5 раз чаще, чем при нетяжелом. Рецидивы пароксизмальной фибрилляции предсердий фиксировались у 23–33 % пациентов с тяжелым течением COVID-19 (сепсисом или ОРДС), а впервые возникшие пароксизмы – у 10 % [2]. По недавнему сообщению из Италии, из 355 умерших больных (средний возраст – 79,5 года, 30 % – женщины) фибрилляция предсердий в анамнезе отмечена у 24,5 % [56].

Прогноз зависит от вида нарушений сердечного ритма и тяжести течения COVID-19 (более благоприятный прогноз при легком и среднетяжелом течении инфекции) [8]. Сообщается о возможном развитии аритмий у пациентов с COVID-19 вследствие проаритмогенного эффекта лекарственной терапии (об удлинении интервала QT и повышенном риске появления желудочковой тахикардии типа «пируэт») [8]. В связи с этим обязательно проведение стандартной ЭКГ в 12 отведениях и трансторакальной ЭхоКГ, определение уровня калия в биохимическом анализе крови.

Мониторирование ЭКГ следует начинать уже на следующий день после первого приема противовирусных препаратов. При исходном врожденном или приобретенном синдроме удлиненного QT, исходной брадикардии (< 50 уд. / мин) контроль ЭКГ необходим через 4 ч после первого приема противовирусных препаратов. До назначения противовирусной терапии уровень калия в плазме крови не должен быть < 3,5 ммоль / л. У больных с фибрилляцией предсердий следует контролировать ритм сердца, частоту желудочковых сокращений и проводить профилактику тромбоэмболических осложнений посредством назначения антикоагулянтов, учитывая

вероятность взаимодействия пероральных антикоагулянтов с противовирусной терапией.

Аспекты сердечно-легочной реабилитации при COVID-19

Больные, перенесшие COVID-19, особенно в среднетяжелой и тяжелой формах, с осложнениями со стороны ССС, нуждаются в проведении медицинской реабилитации. В настоящее время идет процесс формирования реабилитационных программ для таких больных. В дальнейшем эти программы должны пройти апробацию в рандомизированных клинических исследованиях. Учитывая, что COVID-19 – это мультисистемное заболевание, при создании реабилитационных программ лучше исходить из синдрома-патогенетического подхода. Это позволит применить максимально необходимое количество реабилитационных методов / технологий для коррекции патологических изменений у конкретного больного.

Целью реабилитации людей, перенесших COVID-19, является восстановление функций внешнего дыхания, транспорта и утилизации кислорода работающими тканями / органами, снижение выраженности одышки, поддержание ССС и снижение риска сердечно-сосудистых осложнений, улучшение качества жизни, нормализация психологического статуса, восстановление повседневной активности и возвращение человека к активной жизни.

Ключевые принципы медицинской реабилитации больных COVID-19: этапность, персонализированный подход, раннее начало (по завершении острой фазы COVID-19 и после стабилизации клинического состояния пациента), мультидисциплинарность, непрерывный мониторинг состояния больного на протяжении всего реабилитационного процесса (в первую очередь параметров дыхательной и сердечно-сосудистой систем), комплексный подход к построению программ реабилитации.

При любом реабилитационном вмешательстве следует учитывать тяжесть заболевания, степень кардиореспираторной декомпенсации и поражения других органов (почки, нейрокогнитивный, психиатрический, скелетно-мышечный аппарат), утомляемость, астению; риск тромбоэмболических осложнений, сопутствующие заболевания. У больных, перенесших COVID-19 в тяжелой форме, в период реабилитации важно обращать внимание на нутритивный статус, общую массу тела и мышечную массу. Наиболее перспективными для легочной реабилитации будут 2 первых месяца после острого периода коронавирусной инфекции – «терапевтическое окно» [57]. Больные COVID-19 в период физической реабилитации должны иметь доступ к кислородотерапии (по требованию), особенно те, кто имеет к этому клинические показания или кому ранее предоставлялась респираторная поддержка.

При новой коронавирусной инфекции реабилитация должна начинаться уже в ОРИТ и продолжаться

ся в профильном отделении стационара — это первый этап ранней реабилитации. Этот этап важен для больного, поскольку его реализация позволяет предотвратить или минимизировать осложнения вирусного заболевания и повреждающий эффект иммобилизации, обеспечить профилактику полимионейропатии критических состояний, тугоподвижности суставов и контрактур, тромботических осложнений и, по возможности, восстановить физическое и психическое состояние больного. У пациентов с тяжелыми формами COVID-19 реабилитация на ранних сроках не рекомендуется, она может рассматриваться только по завершении острого периода, стабилизации витальных функций, при положительной динамике изменений в легких при компьютерной томографии или ультразвуковом исследовании [58].

Первоначально следует акцентировать внимание на тренировке мышц наиболее ослабленных и функционально значимых для обеспечения вертикального положения и локомоций пациента. Методы физической реабилитации включают позиционирование больного (лечение «положением», в т. ч. использование про-позиции), раннюю мобилизацию (пассивные, частично пассивные и активные движения во всех суставах с постепенным расширением двигательной активности), вертикализацию, дыхательные упражнения, нейромышечную электростимуляцию нижних конечностей (для определенной категории больных), динамические физические упражнения низкой интенсивности, малой амплитуды и в медленном темпе (с возможным применением прикроватного велотренажера); резистивные упражнения в щадящем режиме (для уменьшения потери мышечной массы и укрепления скелетной мускулатуры), физические упражнения для тренировки равновесия в случае его нарушения [59].

В ОРИТ длительность 1 занятия лечебной гимнастикой (в пассивном или пассивно-активном режиме) составляет от 5 до 15 мин ≥ 3 раз в день (общая продолжительность ежедневных реабилитационных мероприятий ≥ 30 мин). После перевода в стационарное отделение I этапа реабилитации лечебная гимнастика проводится 2–3 раза в день по 10–15 мин.

Второй этап реабилитации (ранняя стационарная реабилитация в специализированном стационарном отделении медицинской реабилитации) должен быть организован с соблюдением противоэпидемических требований. Они включают: изолирование больных в палатах, отказ от групповых занятий, вовлечение в реабилитационный процесс минимального количества персонала, перевод на дистанционную форму общения с больным членом междисциплинарной команды, применение для обучения видеороликов, брошюр и других технологий телереабилитации [60]. Продолжительность реабилитационных мероприятий на II этапе составляет ≥ 3 ч 5 раз в неделю.

Физическая реабилитация на II этапе предусматривает раннюю активизацию режима двигательной активности, применение разнообразных методов легочной и кардиологической реабилитации:

диафрагмального дыхания, упражнений с тренировкой мышц вдоха (возможно использование инспираторных тренажеров), вибрационно-компрессионной терапии и звуковых упражнений в сочетании с дренажными положениями (по показаниям), общеукрепляющих упражнений, динамических физических упражнений низкой интенсивности (в т. ч. аэробные тренировочные занятия на велотренажере); резистивные нагрузки низкой интенсивности (для формирования силовой выносливости основных групп мышц).

Программа физических тренировок у больных с ССЗ и COVID-19 имеет свои особенности:

- начинается с нагрузок малой интенсивности (интенсивность физического напряжения ≤ 3 баллов по модифицированной 10-балльной шкале Борга или затрудненное дыхание ≤ 3 по шкале Борга);
- темп увеличения нагрузки — постепенный, исходя из экспозиции (длительности), далее за счет повышения интенсивности (при адекватных физиологических реакциях больного на нагрузку);
- строгий контроль состояния во время тренировки;
- при выборе режима силовых нагрузок при COVID-19 желательно ориентироваться на результаты Шкалы оценки мышечной силы Британского совета медицинских исследований (MRC, UK Medical Research Council).

Осторожно надо подходить к назначению и выбору режима физических тренировок больным, у которых течение коронавирусной инфекции осложнилось развитием острого миокардита, кардиомиопатии, постинфекционной сердечной недостаточности [61]. В таких ситуациях начинать реабилитационные мероприятия (с учетом противопоказаний) следует только после завершения острого периода болезни, стабилизации клинического состояния, при положительной динамике на КТ, ЭКГ и ЭхоКГ.

Третий этап реабилитации — это поздняя амбулаторная реабилитация (в условиях отделения поликлиники). Физическая реабилитация на данном этапе у больных с ССЗ, перенесших COVID-19, предусматривает продолжение лечебной физкультуры с целью восстановления работы дыхательной и сердечно-сосудистой систем, переход к длительным физическим тренировкам (на велотренажере и / или к степ-нагрузкам). Физические тренировки осуществляются под контролем медперсонала (в т. ч. с применением методов телереабилитации). В дальнейшем больным рекомендуется тренироваться самостоятельно в домашних условиях. В качестве домашней тренировки может быть предложена дозированная ходьба по ровной местности, ходьба по лестнице и т. д. На этом этапе важно обучить больного самоконтролю состояния и безопасности физических тренировок.

Важным аспектом реабилитации больных COVID-19 на всех 3 этапах является обучение их здоровому образу жизни (отказ от вредных привычек, правила антиатеросклеротической диеты и устойчивости к стрессу); разъяснение важности выполнения рекомендации врача, принимать лекарственную те-

рапию и участвовать в программе реабилитации. Психологическая помощь должна оказываться практически всем больным с коронавирусной инфекцией [62]. При необходимости — проводиться лечение тревожно-депрессивных расстройств.

При выполнении трехэтапной кардиореабилитации больным с COVID-19, осложненной ОКС (ИМ) или проведением коронарного шунтирования, необходимо ориентироваться на рекомендации Российского общества кардиосоматической реабилитации и вторичной профилактики [63, 64].

Заключение

Воздействие вируса SARS-CoV-2 и других патогенных факторов, обладающих токсическим, провоспалительным и прокоагулянтным эффектами, может привести к декомпенсации сопутствующих ССЗ и увеличить госпитальную летальность. Новая роль АПФ2 в качестве рецептора для вируса SARS-CoV-2 в определенной степени объясняет патофизиологическую связь между вирусной инфекцией, иммунной системой и ССЗ. Новое коронавирусная инфекция может провоцировать острое поражение миокарда и другие новые кардиологические осложнения. Поскольку ряд лекарственных препаратов, используемых при COVID-19, оказывают кардиотоксическое влияние, необходим постоянный контроль над гемодинамическими параметрами, ЭКГ и ЭхоКГ (по показаниям).

Связь приема блокаторов РААС (иАПФ и БРА) с повышенным риском инфицирования больных и ухудшением течения COVID-19 на современном этапе не подтверждена, поэтому пациенты с ССЗ должны продолжать их прием. Выживших после COVID-19 целесообразно вовлекать в программы медицинской реабилитации для более быстрого и качественного восстановления функций разных систем (в первую очередь дыхательной и сердечно-сосудистой), улучшения качества жизни и снижения риска инвалидизации.

Литература / References

- World Health Organization. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) situation report — 48. Available at: https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200308-sitrep-48-covid-19.pdf?sfvrsn=16f7ccef_4 [Accessed: March 9, 2020].
- Wang D., Hu B., Hu C. et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*. 2020; 323 (11): 1061–1069. DOI: 10.1001/jama.2020.1585.
- Ruan Q., Yang K., Wang W. et al. Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China. *Intensive Care Med*. 2020; 46 (5): 846–848. DOI: 10.1007/s00134-020-05991-x.
- Guan W.J., Liang W.H., Zhao Y. et al. Comorbidity and its impact on 1590 patients with Covid-19 in China: A Nationwide analysis. *Eur. Respir. J.* 2020; 55 (5): 2000547. DOI: 10.1183/13993003.00547-2020.
- Onder G., Rezza G., Brusaferro S. Case-fatality rate and characteristics of patients dying in relation to COVID-19 in Italy. *JAMA*. 2020; 323 (18): 1775–1776. DOI: 10.1001/jama.2020.4683.
- Richardson S., Hirsch J.S., Narasimhan M. et al. Presenting characteristics, comorbidities, and outcomes among 5700 patients hospitalized with COVID-19 in the New York City area. *JAMA*. 2020; 323 (20): 2052–2059. DOI: 10.1001/jama.2020.6775.
- Глыбочко П.В., Фомин В.В., Авдеев С.Н. и др. Клиническая характеристика 1007 больных тяжелой SARS-CoV-2 пневмонией, нуждавшихся в респираторной поддержке. *Клиническая фармакология и терапия*. 2020; 29 (2): 21–29. DOI: 10.32756/0869-5490-2020-2-21-29. / Glybochko P. V., Fomin V.V., Avdeev S.N. et al. [Clinical characteristics of 1007 intensive care unit patients with SARS-CoV-2 pneumonia]. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya*. 2020; 29 (2): 21–29. DOI: 10.32756/0869-5490-2020-2-21-29 (in Russian).
- ESC European Society of Cardiology. ESC guidance for the diagnosis and management of CV disease during the COVID-19 pandemic. Available at: <https://www.escardio.org/Education/COVID-19-and-Cardiology/ESC-COVID-19-Guidance>
- Wu C., Chen X., Cai Y. 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; 180 (7): 934–943. DOI: 10.1001/jamainternmed.2020.0994.
- Zhou F., Yu T., Du R. et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult in patients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*. 2020; 395 (10229): 1054–1062. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30566-3.
- Tai S., Tang J., Yu B. et al. Association between cardiovascular burden and requirement of intensive care among patients with mild COVID-19. *Cardiovasc. Ther.* 2020; 2020: 9059562. DOI: 10.1155/2020/9059562.
- Inciardi R.M., Adamo M., Lupi L. et al. Characteristics and outcomes of patients hospitalized for COVID-19 and cardiac disease in Northern Italy. *Eur. Heart J.* 2020; 41 (19): 1821–1829. DOI: 10.1093/eurheartj/ehaa388.
- Wu Z., McGoogan J.M. Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: Summary of a report of 72314 cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA*. 2020; 323 (13): 1239–1242. DOI: 10.1001/jama.2020.2648.
- Chen R., Liang W., Jiang M. et al. Risk factors of fatal outcome in hospitalized subjects with coronavirus disease 2019 from a nationwide analysis in China. *Chest*. 2020; 158 (1): 97–105. DOI: 10.1016/j.chest.2020.04.010.
- Huang C., Wang Y., Li X. 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.
- Guzik T., Mohiddin S.A., Dimarco A. et al. COVID-19 and the cardiovascular system: implications for risk assessment, diagnosis, and treatment options. *Cardiovasc. Res.* 2020; 116 (10): 1666–1687. DOI: 10.1093/cvr/cvaa106.

17. Guan W.J., Ni Z.Y., Hu Y. et al. China Medical Treatment Expert Group for COVID-19. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N. Engl. J. Med.* 2020; 382 (18): 1708–1720. DOI: 10.1056/NEJMoa2002032.
18. Kreutz R., Algharably E.A., Azizi M. et al. Hypertension, the renin–angiotensin system, and the risk of lower respiratory tract infections and lung injury: implications for COVID-19. *Cardiovasc. Res.* 2020; 116 (10): 1688–1699. DOI: 10.1093/cvr/cvaa097.
19. Tipnis S.R., Hooper N.M., Hyde R. et al. A human homolog of angiotensin-converting enzyme. Cloning and functional expression as a captoprilin sensitive carboxypeptidase. *J. Biol. Chem.* 2000; 275 (43): 33238–33243. DOI: 10.1074/jbc.M002615200.
20. Zhang H., Penninger J.M., Li Y. et al. 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.
21. Siedlinski M., Jozefczuk E., Xu X. et al. White blood cells and blood pressure: a mendelian randomization study. *Circulation.* 2020; 141 (16): 1307–1317. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.119.045102.
22. Youn J.C., Yu H.T., Lim B.J. et al. Immunosenescent CD8+ T cells and C-X-C chemokine receptor type 3 chemokines are increased in human hypertension. *Hypertension.* 2013; 62 (1): 126–133. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.113.00689.
23. Ferrario C.M., Jessup J., Chappell M.C. 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.
24. Hanff T.C., Harhay M.O., Brown T.S. et al. Is there an association between COVID-19 mortality and the renin-angiotensin system? A call for epidemiologic investigations. *Clin. Infect. Dis.* 2020; 71 (15): 870–874. DOI: 10.1093/cid/ciaa329.
25. Sommerstein R., Grani C. 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: 10.1136/bmj.m810.
26. Danser A.H.J., 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.
27. Nicin L., Abplanalp W.T., Mellentin H. et al. Cell type-specific expression of the putative SARS-CoV-2 receptor ACE2 in human hearts. *Eur. Heart J.* 2020; 41 (19): 1804–1806. DOI: 10.1093/eurheartj/ehaa311.
28. Hoffmann M., Kleine-Weber H., Schroeder 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.e8. DOI: 10.1016/j.cell.2020.02.052.
29. Kuba K., Imai Y., Rao S. et al. A crucial role of angiotensin converting enzyme 2 (ACE 2) in SARS coronavirus-induced lung injury. *Nat. Med.* 2005; 11 (8): 87587–87589. DOI: 10.1038/nm1267.
30. Liu Y., Yang Y., Zhang C. 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.
31. Imai Y., Kuba K., Rao S. et al. Angiotensin-converting enzyme 2 protects from severe acute lung failure. *Nature.* 2005; 436 (7047): 112–116. DOI: 10.1038/nature03712.
32. Yang G., Tan Z., Zhou L. et al. Effects of ARBs and ACEIs on virus infection, inflammatory status and clinical outcomes in COVID-19 patients with hypertension: A single center retrospective study. *Hypertension.* 2020; 76 (1): 51–58. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.15143.
33. Li J., Wang X., Chen J. et al. 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. *JAMA Cardiol.* 2020; 5 (7): 825–830. DOI: 10.1001/jamacardio.2020.1624.
34. Mancía G., Rea F., Ludergrani M. et al. Renin-angiotensin-aldosterone system blockers and the risk of COVID-19. *N. Engl. J. Med.* 2020; 382 (25): 2431–2440. DOI: 10.1056/NEJMoa2006923.
35. Zhang P., Zhu L., Cai J. et al. Association of inpatient use of angiotensin converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor blockers with mortality among patients with hypertension hospitalized with COVID-19. *Circ. Res.* 2020; 126 (12): 1671–1681. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.120.317134.
36. Gao C., Cai Y., Zhang K. et al. Association of hypertension and antihypertensive treatment with COVID-19 mortality: a retrospective observational study. *Eur. Heart J.* 2020; 41 (22): 2058–2066. DOI: 10.1093/eurheartj/ehaa433.
37. ESC European Society of Cardiology. Position statement of the ESC Council on Hypertension on ACE-inhibitors and angiotensin receptor blockers. 2020, Mar. 13. Available at: [https://www.escardio.org/Councils/Council-on-Hypertension-\(CHT\)/News/position-statement-of-the-esc-council-on-hypertension-on-ace-inhibitors-and-ang](https://www.escardio.org/Councils/Council-on-Hypertension-(CHT)/News/position-statement-of-the-esc-council-on-hypertension-on-ace-inhibitors-and-ang)
38. American Colledge of Cardiology. COVID-19 clinical guidance for the cardiovascular care team. Available at: <https://www.acc.org/~media/665AFA1E710B4B3293138D-14BE8D1213.pdf> [Accessed: March 12, 2020].
39. Hendren N.S., Drazner M.H., Bozkurt B., Cooper L.T. Description and proposed management of the acute COVID-19 cardiovascular syndrome. *Circulation.* 2020; 141 (23): 1903–1914. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047349.
40. Bansal M. Cardiovascular disease and COVID-19. *Diabetes Metab. Syndr.* 2020; 14 (3): 247–250. DOI: 10.1016/j.dsx.2020.03.013.
41. Hendren N.S., Grodin J.L., Drazner M.H. Unique patterns of cardiovascular involvement in COVID-19. *J. Card. Fail.* 2020; 26 (6): 466–469. DOI: 10.1016/j.cardfail. 2020. 05.006.
42. Jaffe A.S., Cleland J.G.F., Katus H.A. Myocardial injury in severe COVID-19 infection. *Eur. Heart J.* 2020; 41 (22): 2080–2082. DOI: 10.1093/eurheartj/ehaa447.
43. Babapoor-Farrokhran S., Gill D., Walker J. et al. Myocardial injury and COVID-19: Possible mechanisms. *Life Sci.* 2020; 253: 117723. DOI: 10.1016/j.lfs.2020.117723.
44. Sardu C., Gambardella J., Morelli M.B. et al. Hypertension, thrombosis, kidney failure, and diabetes: Is COVID-19 an endothelial disease? A comprehensive evaluation of clinical and basic evidence. *J. Clin. Med.* 2020; 9 (5): 1417. DOI: 10.3390/jcm9051417.

45. Smeda M., Chlopicki S. Endothelial barrier integrity in COVID-19-dependent hyperinflammation: does the protective facet of platelet function matter? *Cardiovasc. Res.* 2020; 116 (10): e118–121. DOI: 10.1093/cvr/cvaa190.
46. Xiong T.Y., Redwood S., Prendergast B. et al. Coronaviruses and the cardiovascular system: acute and long-term implications. *Eur. Heart J.* 2020; 41 (19): 1798–1800. DOI: 10.1093/eurheartj/ehaa231.
47. Cooper L.T.Jr. Myocarditis. *N. Engl. J. Med.* 2009; 360 (15): 1526–1538. DOI: 10.1056/NEJMra0800028.
48. Shi S., Qin M., Shen B. et al. Association of cardiac injury with mortality in hospitalized patients with COVID-19 in Wuhan, China. *JAMA Cardiol.* 2020; 5 (7): 802–810. DOI: 10.1001/jamacardio.2020.0950.
49. Arentz M., Yim E., Klaff L. et al. Characteristics and outcomes of 21 critically ill patients with COVID-19 in Washington State. *JAMA.* 2020; 323 (16): 1612–1614. DOI: 10.1001/jama.2020.4326.
50. Li B., Yang J., Zhao F. et al. Prevalence and impact of cardiovascular metabolic diseases on COVID-19 in China. *Clin. Res. Cardiol.* 2020; 109 (5): 531–538. DOI: 10.1007/s00392-020-01626-9.
51. Guo T., Fan Y., Chen M. et al. Cardiovascular implications of fatal outcomes of patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol.* 2020; 5 (7): 811–818. DOI: 10.1001/jamacardio.2020.1017.
52. Shi S., Qin M., Cai Y. et al. Characteristics and clinical significance of myocardial injury in patients with severe coronavirus disease 2019. *Eur. Heart J.* 2020; 41 (22): 2070–2079. DOI: 10.1093/eurheartj/ehaa408.
53. Argulian E., Sud K., Vogel B. et al. Right ventricular dilation in hospitalized patients with COVID-19 infection. *JACC Cardiovasc. Imaging.* [Preprint. Posted 2020, May 15]. DOI: 10.1016/j.jcmg.2020.05.010.
54. Chen C., Zhou Y., Wang D.W. SARS-CoV-2: a potential novel etiology of fulminant myocarditis. *Herz.* 2020; 45 (3): 230–232. DOI: 10.1007/s00059-020-04909-z.
55. Fovino L.N., Cademartiri F., Tarantini G. Subclinical coronary artery disease in COVID-19 patients. *Eur. Heart J. Cardiovas. Imaging.* 2020; 21 (9): 1055–1056. DOI: 10.1093/ehjci/jeaa202.
56. Onder G., Rezza G., Brusaferro S. Case-fatality rate and characteristics of patients dying in relation to COVID-19 in Italy. *JAMA.* 2020; 323 (18): 1775–1776. DOI: 10.1001/jama.2020.4683.
57. Bartlo P., Bauer N. Pulmonary rehabilitation post-acute care for Covid-19 (PACER). Available at: https://youtu.be/XjY_703Qpd8
58. Zhao H.M., Xie Y.X., Wang C. Recommendations for respiratory rehabilitation in adults with COVID-19. *Chin. Med. J. (Engl).* 2020; 133 (13): 1595–1602. DOI: 10.1097/CM9.0000000000000848.
59. Thomas P., Baldwin C., Bissett B. et al. Physiotherapy management for COVID-19 in the acute hospital setting: clinical practice recommendations. *J. Physiother.* 2020; 66 (2): 73–82. DOI: 10.1016/j.jphys.2020.03.011.
60. Sheehy L.M. Considerations for postacute rehabilitation for survivors of COVID-19. *JMIR Public Health Surveill.* 2020; 6 (2): e19462. DOI: 10.2196/19462.
61. Barker-Davies R.M., O'Sullivan O., Senaratne K.P. et al. The Stanford Hall consensus statement for post-COVID-19 rehabilitation. *J. Sports Med.* 2020; 54 (16): 949–959. DOI: 10.1136/bjsports-2020-102596.
62. Xiang Y.T., Zhao Y.J., Liu Z.H. et al. The COVID-19 outbreak and psychiatric hospitals in China: managing challenges through mental health service reform. *Int. J. Biol. Sci.* 2020; 16 (10): 1741–1744. DOI: 10.7150/ijbs.45072.
63. Аронов Д.М., Бубнова М.Г., Барбараш О.Л. и др. Национальные российские рекомендации по острому инфаркту миокарда с подъемом сегмента ST ЭКГ: реабилитация и вторичная профилактика. *Российский кардиологический журнал.* 2015; 20 (1): 6–52. DOI: 10.15829/1560-4071-2015-1-6-52. / Aronov D.M., Bubnova M.G., Barbarash O.L. et al. [Acute ST elevation myocardial infarction: rehabilitation and secondary prevention: National Russian Guidelines]. *Rossiyskiy kardiologicheskiy zhurnal.* 2015; 20 (1): 6–52. DOI: 10.15829/1560-4071-2015-1-6-52 (in Russian).
64. Бокерия Л.А., Аронов Д.М., Бубнова М.Г. и др. Российские клинические рекомендации. Коронарное шунтирование больных ИБС: реабилитация и вторичная профилактика. *Кардиосоматика.* 2016; 7 (3–4): 5–71. / Bokeriya L.A., Aronov D.M., Bubnova M.G. et al. [Russian clinical guidelines Coronary artery bypass grafting in patients with ischemic heart disease: rehabilitation and secondary prevention]. *Cardiosomatica.* 2016; 7 (3–4): 5–71 (in Russian).

Поступила 03.08.20

Received: August 03, 2020

Информация об авторах / Author Information

Бубнова Марина Геннадьевна — д. м. н., профессор; руководитель отдела реабилитации и вторичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (495) 790-71-72; e-mail: mbubnova@gnicpm.ru (SPIN-код: 6733-1430, ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-2250-5942>)

Marina G. Bubnova — Doctor of Medicine, Professor, Head of Department of rehabilitation and secondary prevention for Cardiovascular Disease, National Research Center for Preventive Medicine, Healthcare Ministry of Russian Federation; tel.: (495) 790-71-72; e-mail: mbubnova@gnicpm.ru (SPIN: 6733-1430; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-2250-5942>)

Аронов Давид Меерович — д. м. н., профессор, главный научный сотрудник Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (495) 790-71-72; e-mail: aronovdm@mail.ru (SPIN-код: 5094-6509, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0484-9805>)

David M. Aronov — Doctor of Medicine, Professor; Chief Scientific Researcher, National Research Center for Preventive Medicine, Healthcare Ministry of Russian Federation; tel.: (495) 790-71-72; e-mail: aronovdm@mail.ru (SPIN: 5094-6509, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0484-9805>)

Иммунные механизмы SARS-CoV-2 и потенциальные препараты для профилактики и лечения COVID-19

М.П.Костинов^{1,2}, Е.В.Маркелова³, О.А.Свитич¹, В.Б.Полищук¹, ✉

¹ Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток им. И.И.Мечникова»: 105064, Россия, Москва, Малый Казенный переулок, 5а

² Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет): 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

³ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 690002, Россия, Владивосток, пр-т Острякова, 2

Резюме

Отсутствие специфических вакцин против SARS-CoV-2, как и химиопрепаратов, в значительной степени сказалось на распространении инфекции и количестве неблагоприятных исходов COVID-19. С раскрытием патогенеза коронавирусной инфекции, особенно иммунных механизмов, очевидна важная роль системы врожденного иммунитета при взаимодействии с вирусом. Коморбидные состояния, так же как и старение организма, приводят к нарушениям механизмов иммунного ответа, снижению интерфероноиндукции, истощению CD8⁺-лимфоцитов и естественных киллеров и подавлению эффективности как врожденного, так и адаптивного иммунитета. В обзоре рассматриваются различные механизмы противовирусного действия, связанные с индукцией выработки интерферона (IFN), использованием прямой IFN-терапии, применением противовирусных препаратов, а также иммуотропной терапии (синтетических иммуномодуляторов) как перспективных средств для профилактики и лечения COVID-19.

Ключевые слова: SARS-CoV-2, патогенез, COVID-19, врожденный иммунитет, приобретенный иммунитет, интерферонотерапия.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Костинов М.П., Маркелова Е.В., Свитич О.А., Полищук В.Б. Иммунные механизмы SARS-CoV-2 и потенциальные препараты для профилактики и лечения COVID-19. *Пульмонология*. 2020; 30 (5): 700–708. DOI: 10.18093/0869-0189-2020-30-5-700-708

Immune mechanisms of SARS-CoV-2 and potential drugs in the prevention and treatment of COVID-19

Mikhail P. Kostinov^{1,2}, Elena V. Markelova³, Oksana A. Svitich¹, Valentina B. Polishchuk¹, ✉

¹ I.I.Mechnikov Research Institute of Vaccines and Sera: Malyy Kazennyy per. 5A, Moscow, 105064, Russia

² I.M.Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Healthcare Ministry of Russia: ul. Trubetskaya 8, build. 2, Moscow, 119991, Russia

³ Pacific State Medical University, Healthcare Ministry of Russia: Ostryakova pr. 2, Vladivostok, 690002, Russia

Abstract

The lack of specific vaccines against SARS-CoV-2, as well as chemotherapy, significantly affected the spread of infection and the number of adverse outcomes of COVID-19. With the discovery of the pathogenesis of coronavirus infection, especially immune mechanisms, the important role of the innate immunity system in interacting with the virus is obvious. The presence of comorbid conditions, as well as the aging of the body, lead to disturbances in the immune response mechanism, low interferon induction, depletion of CD8⁺-lymphocytes and natural killers and suppression of the effectiveness of both innate and adaptive immunity. The review discusses various mechanisms of antiviral activity associated with the induction of interferon (IFN) production, the use of direct IFN therapy, the use of antiviral drugs, and immunotropic therapy (synthetic immunomodulators), as promising in the prevention and treatment of COVID-19.

Key words: SARS-CoV-2, pathogenesis, COVID-19, innate immunity, adaptive immunity, interferon therapy.

Conflict of interests. The authors declare the absence of conflict of interests.

For citation: Kostinov M.P., Markelova E.V., Svitich O.A., Polishchuk V.B. Immune mechanisms of SARS-CoV-2 and potential drugs in the prevention and treatment of COVID-19. *Pul'monologiya*. 2020; 30 (5): 700–708 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2020-30-5-700-708

Особенность эпидемиологической и клинической картины новой коронавирусной инфекции COVID-19 заставляет анализировать информацию о патогенезе данной инфекции, что важно при отсутствии в настоящее время этиотропной терапии и вынужденном применении патогенетического лечения. При взаимодействии вируса и иммунной системы человека можно выделить следующие стадии:

- проникновение вируса в клетку, размножение вируса, сопровождающееся подавлением продукции интерферонов (IFN);
- провокация системной воспалительной реакции и «цитокинового шторма».

Для каждой стадии существуют свои ключевые механизмы, определяющие течение заболевания. Клиническая картина COVID-19 складывается

не только из прямого вирусного влияния, но и из особенностей ответа организма человека, что обуславливает ее разнообразие в популяции — от бессимптомных форм или бессимптомного носительства до тяжелого течения с высокой вероятностью летального исхода.

Целью настоящей работы явился анализ современных взглядов на патогенез новой коронавирусной инфекции COVID-19 для оценки перспектив включения иммуотропной терапии для специфической профилактики и лечения пациентов с COVID-19.

Подобно другим респираторным коронавирусам, преимущественный путь передачи COVID-19 — воздушно-капельный, но не исключается и фекально-оральный путь. Для проникновения в клетку вирус взаимодействует с рецептором ангиотензинпревращающего фермента II (АПФ II) и мембраносвязанной сериновой протеазой-2 (TMPRSS2), необходимой для прайминга белка S. После связывания протеина S с АПФ II происходит прямое слияние мембраны вируса и клетки, после чего белок подвергается частичному расщеплению и становится активным. Вирусная РНК попадает в цитоплазму, где после трансляции начинается активная репликация вирусного генома. Его взаимодействие с аппаратом Гольджи позволяет вирусным частицам высвободиться в плазму, что продолжает цикл распространения вируса по организму [1].

Учитывая снижение экспрессии АПФ II на фоне COVID-19, можно предполагать последующее нарушение в работе ренин-ангиотензиновой системы, что способно нарушить регуляцию артериального давления, водно-электролитного баланса. В то же время нельзя исключать, что это изменение экспрессии рецепторов АПФ II играет важную роль и в патогенезе самой COVID-19 [2]. При анализе статистики случаев COVID-19 у лиц, проживающих в высокогорной местности, отмечено более легкое течение заболевания в сравнении с жителями равнинных территорий. По мнению авторов [3], это может быть связано как с уменьшением периода жизни вируса в условиях пониженного атмосферного давления, так и с индуцированным спадом уровня АПФ II на фоне гипоксии.

Исследователи демонстрируют отсутствие единого мнения о роли АПФ II рецепторов в патогенезе заболевания. На основании экспериментальных данных у мышей, мутантных по АПФ II, выявлено снижение вирусной нагрузки и репликации [2]. С другой стороны, исходя из схожести поражения легких при COVID-19 и вирусе «птичьего гриппа» H5N1, можно предполагать протективный эффект экзогенного введения АПФ II на развитие острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС).

С АПФ II связывают и половой диморфизм смертности при COVID-19 (более низкая смертность отмечена у женщин). Это, предположительно, обусловлено или генетическим диморфизмом, т. к. ген АПФ II расположен на X-хромосоме, или различным иммунорегуляторным действием эстрогенов и тестостерона [4].

На этапе проникновения вируса в клетку происходит презентация вирусного антигена антиген-презентирующим клеткам и распознавание вируса рецепторами врожденного иммунитета. В случае РНК-содержащих вирусов, к которым относятся и SARS-CoV-2, патоген-ассоциированные молекулярные паттерны (PAMP) распознаются эндосомальными РНК-рецепторами, Toll-подобными рецепторами (TLR3 и TLR7), а также цитоплазматическими рецепторами из семейства RIG-I (*Retinoic-Acid-Inducible Gene I*) и цитоплазматической хеликазы MDA-5 (*Melanoma-Differentiation-Associated Protein-5* — белок-5, связанный с дифференцировкой меланомы) [5]. Активация рецепторов должна вести к каскадной реакции через фактор транскрипции NF- κ B и IRF3 (регуляторный фактор транскрипции IFN) с последующей экспрессией IFN I типа и иных провоспалительных цитокинов. Кроме PAMP большую роль играют и ассоциированные с повреждением молекулярные паттерны (DAMP), реагирующие на фрагменты поврежденных клеток. Они образуются вследствие выраженного пироптоза, характерного для манифестации COVID-19. С ролью DAMP также связывают различную реакцию клеток легочного эндотелия на повреждение [2]. В эксперименте на мышах продемонстрирован различный ответ на белок из группы ядерных негистоновых белков HMGB1 (*high-mobility group protein B1*). Он является маркером повреждения, способным активировать рецептор RAGE (*receptor for advanced glycation endproducts*), активно экспрессируемый в легочной ткани. Зафиксировано развитие некроза в лабораторных условиях у клеток, полученных от мужской особи, и апоптоза — от женской. В настоящее время представлены экспериментальные работы об эффективности антагонистов HMGB1 / RAGE и TLR4 (функционального рецептора для HMGB1) в терапии заболеваний, связанных с сильным повреждением легких [6].

Успешная активация каскада интерферон-продуцирующих реакций должна привести к контролю репликации вируса и супрессии диссеминации SARS-CoV-2 в период дебюта заболевания [7]. Однако, учитывая ингибирующее влияние вирусных белков NSP1 (*nonstructural RNA-binding protein*) и р6 (*ribosomal protein S6*), можно предполагать низкую эффективность интерфероноиндукции, особенно на стадии активной репликации вируса, в то время как прямая IFN-терапия должна продемонстрировать адекватный терапевтический эффект [8]. В работе [9] представлена гипотеза об активации IFN-продукции, ассоциированной с уровнем внутриклеточного АТФ (аденозинтрифосфат), снижению которого, по мнению авторов, принадлежит одна из ключевых ролей в патогенезе COVID-19.

Одной из наиболее вероятных причин недостаточной и несвоевременной работы врожденного иммунитета при заболевании, вызванном COVID-19, может быть особенность иммунной эвазии (ускользания), характерной для данного вируса. Репликация вируса, происходящая внутри клеточных органелл,

предотвращает распознавание вируса цитоплазматическими рецепторами. Также существуют данные о длительном «лаг-периоде» (начальная фаза роста микроорганизмов), что ведет к активации IFN-каскада в слишком поздний период для предотвращения вирусной диссеминации. В то же время позднее повышение уровня IFN I типа способно потенцировать развитие «цитокинового шторма», что актуализирует рассмотрение роли других IFN, обладающих противовирусной активностью, — IFN- λ . Об их роли существуют различные мнения. С одной стороны, опубликованы данные [3], что мутация гена IFNL4 (TT-тип), приводящая к отсутствию данного субтипа, ведет к более быстрому и полному устранению вирусной нагрузки. Этот факт авторами связывается с деактивацией механизма десенситизации, снижающего активность IFN- α . С другой стороны, IFN- λ в силу органоспецифичности своих эффектов не вызывают столь выраженного провоспалительного ответа, как IFN I типа, и их присутствие на ранних этапах способно подавить репликацию вируса без развития «лаг-синдрома» в отношении IFN- α и без провокации «цитокинового шторма» [10]. Если механизмы врожденного иммунитета оказываются неэффективными, в защиту включаются элементы адаптивной иммунной системы с формированием антител и специфического клеточного иммунного ответа.

Важным элементом в патогенезе инфекции является гиперактивация врожденного иммунного ответа без сопутствующего перехода к адаптивному иммунному ответу. Известно, что у пациентов с тяжелым течением заболевания наблюдается превалирование нейтрофилов, в отличие от ожидаемого повышения уровня лимфоцитов. Вероятно, это может быть связано с тем, что вирус способен повышать экспрессию мембранного рецептора НК-клеток 2-го типа (NKG2A), что приводит к функциональному истощению CD8⁺-лимфоцитов и естественных киллеров и подавлению эффективности как врожденного, так и адаптивного иммунитета [1]. Возраст-ассоциированный характер диморфизма симптомов может быть связан с изменением в функциональной активности иммунитета. Связанная со старением Т-клеточная лимфопения, снижение активности нейтрофилов, макрофагов, смещение цитокинового баланса в сторону провоспалительного ответа — все эти факторы усугубляют течение коронавирусной инфекции. Кроме этого, существование феномена антителозависимого усиления инфекции (ADE) предполагает, что в случае пролонгированного периода нарастания титра антител (характерно для пожилых людей) вирус способен произвести генетический сдвиг и изменить структуру антигена, что приводит к накоплению непротективных антител, способствующих проникновению вируса в клетки. Эти данные говорят в пользу того, что вирус, приводя к снижению числа АПФ II рецепторов, продолжает свое распространение через иные механизмы и пути, не зависящие от основного входного рецептора [11].

При адекватном Т-клеточном ответе рекрутированные к очагу инфекции Т-клетки оказывают протективное влияние и ограничивают рост и распространение вируса. Однако в случае иммунной эвазии данное накопление Т-лимфоцитов в ткани ведет к гиперактивной реакции, преимущественно по 1-му типу, с последующим повреждением тканей органа и возможным развитием «цитокинового шторма» [4]. Он характеризуется избыточной продукцией провоспалительных цитокинов, таких как TNF- α , IL-6, IL-1 β . С повышенной вирусной нагрузкой и потерей функции легких связывают выявление повышенного уровня хемокинов CXCL10, CCL7, антагониста рецептора к IL-1 [12]. С учетом того что «цитокиновый шторм», вероятно, является одной из основных причин повреждения организма и летального исхода, рассматривается ряд терапевтических стратегий, связанных с ингибированием данного процесса. Первоочередными агентами, вероятно, являются моноклональные антитела, однако такой фактор, как адекватный уровень витамина D, также может быть немаловажным в контроле данной инфекции [6].

Существенное значение в патогенезе COVID-19 имеют расстройства гемодинамики, ассоциированные как с системным воспалительным ответом, так и с гипоксией. На фоне снижения уровня функционирующих АПФ II, ответственных за вазодилатацию, в легких развивается вазоконстрикция и, как следствие, гипоксия. Она, в свою очередь, влияет на эндотелий и провоцирует провоспалительную реакцию. На фоне данных процессов запускается гиперкоагуляция, связанная с освобождением фактора Виллебранда и высокой экспрессией тканевого фактора (TF). В итоге совместно с активацией нетоза (формирование внеклеточных нейтрофильных ловушек — мощная функция нейтрофилов, которая, как предполагается, может способствовать развитию полиорганной недостаточности и приводить к летальному исходу) происходит инициация коагуляции, активация пути TF VIIa. Последующий микротромбоз в легких, развивающийся на фоне гиперкоагуляции, повреждения эндотелия и замедления кровотока, становится патофизиологическим субстратом для развития ОРДС [13]. Данными в подтверждение расстройства коагуляции также служат результаты вскрытий пациентов, погибших от COVID-19: более чем у 70 % был выявлен синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания [6].

Следовательно, в патогенезе COVID-19 активация механизмов врожденного иммунитета, каскада интерферон-продуцирующих реакций может привести к контролю репликации вируса и супрессии диссеминации SARS-CoV-2 в период дебюта заболевания и способствовать вовлечению адаптивной иммунной системы с формированием антител. По ряду терапевтических стратегий существуют различные мнения, однако в качестве профилактики и лечения COVID-19 иммунотропная стратегия рассматривается как перспективная.

Синтетические иммуномодуляторы

На ранних этапах развития COVID-19 одним из потенциальных препаратов может являться синтетический иммуномодулятор азоксимера бромид благодаря комплексному механизму действия — иммуномодулирующему, детоксицирующему и противовоспалительному. На основании клинических исследований можно выделить 3 его основные роли в иммунопатогенезе воспалительных заболеваний:

- повышение эффективности врожденного иммунитета;
- в качестве адъюванта в развитии гуморального иммунного ответа;
- способность оказывать выраженный патогенетический и клинический эффект у пациентов с тяжелыми воспалительными заболеваниями.

По результатам исследований [14–17] показано, что инкубация клеток при воздействии азоксимера бромида вызывает повышение экспрессии рецепторов врожденного иммунитета, в т. ч. MDA-5. Высокая экспрессия MDA-5 обеспечивает распознавание вируса на ранней стадии инфицирования — это стратегия профилактики, на более поздней стадии реализуется стратегия активации специфического иммунного ответа. Известно, что распространению вируса в организме, в частности вирусемии, значительно препятствуют циркулирующие плазматцитоидные дендритные клетки (пДК), которые при активации продуцируют IFN 1-го типа, блокируя репликацию вируса. Установлено, что вакцина, содержащая азоксимера бромид, значительно превосходила безадъювантные вакцины по повышению численности пДК в плазме крови [18]. Кроме того, препарат повышал активность NK-клеток и CTL, основных клеток, обеспечивающих «киллинг» зараженных вирусом клеток. Азоксимера бромид индуцирует созревание ДК с повышением экспрессии костимулирующих молекул CD80⁺ / 86⁺, ICOSL, необходимых для последующей активации Т-фолликулярных клеток, которые являются ключевым звеном в продукции специфических высокоаффинных антител В-клетками [19, 20]. Следовательно, азоксимера бромид обеспечивает процессы фазного перехода от врожденного к адаптивному иммунному ответу, которые нарушены у пациентов с тяжелой формой COVID-19. Включение препарата в комплексную терапию у больных с тяжелой инфекционной патологией (пневмонией, острым панкреонекрозом, сепсисом и т. д.) сопровождалось уменьшением тяжести течения заболевания и снижением смертности, приводило к снижению концентрации IL-6, повышению уровня лимфоцитов, усилению активности фагоцитоза^{1,2} [21–25].

Снижение тяжести течения заболевания в описанных исследованиях может быть обусловлено также способностью азоксимера бромида подавлять некроз, что приводило к ограничению очага воспаления

и предупреждению развития гемодинамических нарушений, связанных с тромбообразованием и повреждением эндотелия сосудов. Таким образом, есть основания полагать, что азоксимера бромид является эффективным компонентом терапии пациентов с COVID-19 как на начальной стадии инфицирования, так и на стадии развития системного воспаления. В настоящее время препарат уже клинически опробован при новой коронавирусной инфекции и внесен в клинические рекомендации Словакии для лечения пациентов с COVID-19 в возрасте 65 лет и старше [26].

Пациенты преклонного возраста относятся к группе высокого риска по инфицированию с неблагоприятным исходом COVID-19. Процесс физиологического старения касается и функционирования иммунной системы. При старении замедляется оперативность своевременного реагирования неспецифических защитных механизмов распознавания и удаления чужеродных агентов. Исследования, проведенные у людей пожилого и старческого возраста, показали, что включение азоксимера бромида у таких пациентов приводит к увеличению относительного и абсолютного содержания Т-лимфоцитов с фенотипом CD3⁺, CD4⁺, повышению соотношения CD4⁺ / CD8⁺-лимфоцитов, увеличению содержания сывороточных уровней иммуноглобулинов А и G, нормализации показателей лейкоцитов крови [27–30], т. е. препарат может снизить клинические проявления вторичной иммунной недостаточности посредством модуляции иммунных механизмов, которые крайне важны во избежание лимфопении, подавления продукции INF I типа, «цитокинового шторма», системной воспалительной реакции.

Интерфероны. В настоящее время у человека выделяют 9 видов IFN, а по способности взаимодействовать с 3 типами рецепторов их объединяют в 3 семейства:

- I — IFN- α , - β , - ϵ , - κ , - ω ;
- II — IFN- γ ;
- III — IFN- λ_1 , - λ_2 , - λ_3 .

В медицинской практике широко используется IFN- α благодаря его выраженному противовирусному, иммуномодулирующему и опосредованному антибактериальному действию. IFN- α , будучи регуляторным белком, усиливает выработку молекул главного комплекса гистосовместимости антиген-презентирующими клетками, обеспечивая нормальный процесс презентации антигена иммунокомпетентным клеткам. Интерферон обеспечивает экспрессию CD4⁺ / CD8⁺-молекул на Т-клетки, что дает им возможность распознать антиген и включиться в иммунный ответ. IFN- α как фактор, усиливающий экспрессию не только молекул МНС, но и других поверхностных молекул, увеличивает количество Fc-рецепторов на поверхности иммунокомпетентных клеток, делая возможным нормальное течение процесса фагоцитоза [31–33]. В России

¹ Решетников Д.И. Диагностика и лечение печеночной недостаточности при остром деструктивном панкреатите: Дис. ... канд. мед. наук. Якутск; 2009.

² Боровкова Н.В. Вторичный иммунодефицит при гнойно-септических осложнениях хирургических заболеваний: Дис. ... д-ра мед. наук. М.; 2011.

на практике применяется достаточно много препаратов IFN- α [34–40]. Также в настоящее время рассматривается возможность применения инъекционных форм IFN- β в сочетании с противовирусными препаратами, однако результаты данных исследований еще не опубликованы [41]. Кроме IFN- α рассматривается возможность применения IFN- λ , которые обладают независимым от IFN I типа противовирусным эффектом. В отличие от IFN I типа, IFN- λ оказывают более органоспецифическое действие, участвуя в поддержании защитной функции эпителиальных клеток, в частности респираторного тракта [42]. Учитывая небольшое число побочных эффектов от применения данной терапии в сравнении с IFN типа I и II, возможность ее использования выглядит потенциально приемлемой при профилактике COVID-19.

Индукторы интерферонов — это вещества природного или синтетического происхождения, способные индуцировать в организме продукцию IFN типа I и II, характеризующиеся иммуномодулирующей, противовирусной и противовоспалительной активностью [43, 44]. Основными продуцентами IFN в ответ на введение индукторов IFN являются клетки эпителия кишечника, гепатоциты, Т-лимфоциты, нейтрофилы и гранулоциты. Механизм противовирусного действия связан с индукцией выработки IFN и, как следствие, ингибированием трансляции вирус-специфических белков в инфицированных клетках, в результате чего подавляется репродукция вирусов. Природные и синтетические индукторы IFN способны индуцировать продукцию других цитокинов — TNF- α , IL-1, -6, -8, -10, колониестимулирующих факторов. Показано их назначение при различных инфекционных заболеваниях, в первую очередь вирусных [45, 46].

Потенциальным профилактическим эффектом при COVID-19 могут обладать иммуномодулирующие препараты (например, содержащие в своем составе полисахаридный комплекс из очищенного экстракта побегов *Solanum tuberosum*). В экспериментальном исследовании на животных была продемонстрирована его активность в отношении коронавируса как с позиции улучшения клинической картины заболевания, так и в вопросе снижения определяемой вирусной нагрузки. Иммуномодулирующий эффект Панавира связан с воздействием на систему макрофагов, индукцией синтеза IFN, что снижает инфекционную активность вируса и повышает жизнеспособность пораженных клеток [47–49]. Очень ждем доказательств в клинических исследованиях.

Противовирусные препараты. Имидазолилэтанамид пентандиовой кислоты (ИПК) — оригинальный противовирусный препарат, применяемый в России в качестве лечебного и профилактического средства при гриппе и других острых респираторных вирусных заболеваниях. Установлено, что ИПК, не являясь интерфероногеном, повышает синтез IFN-рецепторов (IFNAR) и способствует усилению чувствительности клеток к сигналам IFN, которые подавляются фактором патогенности вируса гриппа — неструктурным белком NS1. Препарат способен стимулировать вы-

работку противовирусных эффекторных белков PKR и Mx в зараженных клетках, противодействуя супрессорному действию вируса гриппа в отношении системы IFN. Теоретическое обоснование клинической эффективности ИПК может быть подтверждено полученными данными о влиянии на систему врожденного иммунитета в условиях вирусной инфекции [50, 51]. Для оценки его эффективности при новой коронавирусной инфекции необходимо проведение клинических испытаний. В данном случае теоретических обоснований недостаточно.

Многочисленные исследования, проведенные как в Российской Федерации, так и в ряде зарубежных лабораторий, показали, что препарат Умифеновир действует на ранних стадиях вирусной репродукции и ингибирует слияние вирусной липидной оболочки с внутриклеточными мембранами, предотвращая проникновение вируса внутрь клетки, но не влияет на вирусную транскрипцию и трансляцию, а также на активность нейраминидазы (NA) и адсорбцию вируса [52–54]. Умифеновир по механизму вирус-специфического действия отличается от применяемых противогриппозных препаратов — блокаторов ионных каналов Амантадина и Ремантадина и ингибиторов NA Занамивира и Осельтамивира. Противовирусная активность его подтверждена в многочисленных исследованиях *in vitro* и *in vivo*, выполненных в ведущих научных центрах России, независимых лабораториях США, Великобритании, Австралии, Франции, Китая и других стран [55, 56]. В начале февраля 2020 года китайские специалисты сообщали о возможной эффективности препарата в борьбе с коронавирусом, однако все это еще не подтверждено в клинических исследованиях.

Следующее противовирусное и иммуномодулирующее средство — натриевая соль сополимера (1 $\rightarrow$ 4)-6-0-карбоксиметил- β -D-глюкозы, (1 $\rightarrow$ 4)- β -D-глюкозы и (21 $\rightarrow$ 24)-2,3,14,15,21,24,29,32-октагидрокси-23-(карбоксиметоксиметил)-7,10-диметил-4,13-ди(2-пропил)-19,22,26,30,31-пентаоксагептацикло[23.3.2.1^{6,7}.2.0^{5,6}.28.08.27.09.18.012.17]дотриаконта-1,3,5(28),6,8(27),9(18),10,12(17),13,15-декаена. Основным механизмом действия препарата является способность индуцировать продукцию IFN. При этом он вызывает образование в организме человека т. н. позднего IFN, являющегося смесью IFN- α и IFN- β , обладающих высокой противовирусной активностью. Препарат вызывает продукцию IFN практически во всех популяциях клеток, принимающих участие в противовирусном ответе организма: Т- и В-лимфоцитах, макрофагах, гранулоцитах, фибробластах, эндотелиальных клетках [57, 58]. Эффективность данного препарата до настоящего времени не подтверждена в клинических исследованиях у пациентов с COVID-19.

Потенциальной эффективностью обладает препарат боцепревир, являющийся ингибитором важной для жизнеспособности вируса протеазы 3CL (основная протеаза M^{pro}). Данный препарат ингибирует репликацию вируса в экспериментальных исследованиях наравне с другими противовирусными

препаратами со схожим действием: GC-376, ингибиторами кальпаина II и XII. Однако вопрос клинического применения данных средств в настоящее время остается дискуссионным [59].

Спорным является применение ингибиторов янус-киназы (JAKi). В ряде рандомизированных исследований была подтверждена эффективность данных препаратов для лечения пациентов с COVID-19 с тяжелым течением, однако, учитывая возможность усугубления расстройств коагуляции, характерных для данных пациентов, назначение их должно проводиться с осторожностью, основываясь на оценке рисков нежелательных последствий терапии [60, 61].

Однако блокировать проникновение вируса способны не только JAKi, но и ингибиторы рецептора CD147, которые наравне с JAKi являются «входными воротами» для COVID-19. На данный механизм направлено в т. ч. и действие азитромицина, противовирусный эффект которого был ранее описан в ряде работ. В то же время возможно применение циклоспорина, взаимодействующего с CD147, или его аналогов, лишенных иммуносупрессивной активности, таких как циклофилин А [62, 63].

Заключение

Пандемия, вызванная SARS-CoV-2, явилась причиной для поиска в короткие сроки медикаментозных средств для терапии и неспецифической профилактики с целью снижения частоты случаев неблагоприятных исходов заболевания. Накопленные знания об иммунопатогенезе инфекции, вызванной SARS-CoV-2, и проводимые отечественными учеными исследования по разработке эффективных иммуномодулирующих лекарственных средств и изучению их действия могут служить теоретической базой для экспериментальных и клинических исследований с последующей разработкой программ терапии пациентов с COVID-19.

Литература / References

1. Yaqinuddin A., Kashir J. Innate immunity in COVID-19 patients mediated by NKG2A receptors, and potential treatment using Monalizumab, Cholroquine, and antiviral agents. *Med. Hypotheses*. 2020; 140: 109777. DOI: 10.1016/j.mehy.2020.109777.
2. Kai H., Kai M. Interactions of coronaviruses with ACE2, angiotensin II, and RAS inhibitors-lessons from available evidence and insights into COVID-19. *Hypertens. Res*. 2020; 43 (7): 648–654. DOI: 10.1038/s41440-020-0455-8.
3. Arias-Reyes C., Zubieta-DeUrioste N., Poma-Machicao L. et al. Does the pathogenesis of SARS-CoV-2 virus decrease at high-altitude? *Respir. Physiol. Neurobiol*. 2020; 277: 103443. DOI: 10.1016/j.resp.2020.103443.
4. Tay M.Z., Poh C.M., Rénia L. et al. The trinity of COVID-19: immunity, inflammation and intervention. *Nat. Rev. Immunol*. 2020; 20 (6): 363–374. DOI: 10.1038/s41577-020-0311-8.
5. Kato H., Takeuchi O., Sato S. et al. Differential roles of MDA5 and RIG-I helicases in the recognition of RNA viruses. *Nature*. 2006; 441 (7089): 101–105. DOI: 10.1038/nature04734.
6. Cao W., Li T. COVID-19: towards understanding of pathogenesis. *Cell Res*. 2020; 30 (5): 367–369. DOI: 10.1038/s41422-020-0327-4.
7. de Lucena T.M.C., da Silva Santos A.F., de Lima B.R. et al. Mechanism of inflammatory response in associated comorbidities in COVID-19. *Diabetes Metab. Syndr*. 2020; 14 (4): 597–600. DOI: 10.1016/j.dsx.2020.05.025.
8. Mihm S. COVID-19: Possible impact of the genetic background in IFNL genes on disease outcomes. *J. Innate Immun*. 2020; 12 (3): 273–274. DOI: 10.1159/000508076.
9. Taghizadeh-Hesary F., Akbari H. The powerful immune system against powerful COVID-19: A hypothesis. *Med. Hypotheses*. 2020; 140: 109762. DOI: 10.1016/j.mehy.2020.109762.
10. Andreaskos E., Tsiodras S. COVID-19: lambda interferon against viral load and hyperinflammation. *EMBO Mol. Med*. 2020; 12 (6): e12465. DOI: 10.15252/emmm.202012465.
11. Jin Y., Yang H., Ji W. et al. Virology, epidemiology, pathogenesis, and control of COVID-19. *Viruses*. 2020; 12 (4): 372. DOI: 10.3390/v12040372.
12. Vaninov N. In the eye of the COVID-19 cytokine storm. *Nat. Rev. Immunol*. 2020; 20 (5): 277. DOI: 10.1038/s41577-020-0305-6.
13. Joly B.S., Siguret V., Veyradier A. Understanding pathophysiology of hemostasis disorders in critically ill patients with COVID-19. *Intensive Care Med*. 2020; 46 (8): 1603–1606. DOI: 10.1007/s00134-020-06088-1.
14. Соколова Т.М., Полосков В.В., Шувалов А.Н. Вакцины «Гриппол» и «Ваксигрип» — активаторы экспрессии генов системы врожденного иммунитета в клетках острой моноцитарной лейкемии ТНР-1. *Евразийский союз ученых*. 2016; 5 (26): 61–63. Доступно на: <https://cyberleninka.ru/article/n/vaktsiny-grippol-i-vaksigrip-aktivatory-ekspressii-genov-sistemy-vrozhdennogo-immuniteta-v-kletkah-ostroy-monotsitarnoy-leykemii-tnr1/viewer> / Sokolova T.M., Poloskov V.V., Shuvalov A.N. [Grippol and Vaxigrip vaccines — activators of gene expression of the innate immunity system in acute monocytic leukemia cells TNP-1]. *Evraziyskiy soyuz uchenykh*. 2016; 5 (26): 61–63. Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/vaktsiny-grippol-i-vaksigrip-aktivatory-ekspressii-genov-sistemy-vrozhdennogo-immuniteta-v-kletkah-ostroy-monotsitarnoy-leykemii-tnr1/viewer> (in Russian).
15. Соколова Т.М., Шувалов А.Н., Полосков В.В. и др. Вакцины «Гриппол», «Ваксигрип» и «Инфлювак» — индукторы генов факторов врожденного и адаптивного иммунитета в клетках крови человека. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*. 2014; (5): 37–43. / Sokolova T.M., Shuvalov A.N., Poloskov V.V. et al. [Grippol, Vaxigrip and Influvac vaccines — inducers of innate and adaptive immunity factor genes in human blood cells]. *Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunobiologii*. 2014; (5): 37–43 (in Russian).
16. Соколова Т.М., Шувалов А.Н., Полосков В.В. и др. Стимуляция экспрессии генов сигнальных рецепторов и индукция синтеза цитокинов в клетках крови человека при действии препарата рибонуклеат натрия и его

- комбинаций с гриппозными вакцинами *in vitro*. *Молекулярная медицина*. 2015; (1): 12–17. / Sokolova T.M., Shuvalov A.N., Poloskov V.V. et al. [Simulation of signaling receptors gene expression and induction of synthesis of cytokines in human blood cells by drug Ribonucleat sodium and its combination with inactivated influenza vaccines]. *Molekulyarnaya meditsina*. 2015; (1): 12–17 (in Russian).
17. Kostinov M.P., Akhmatova N.K., Khromova E.A. et al. The impact of adjuvanted and nonadjuvanted influenza vaccines on the innate and adaptive immunity effectors. In: Saxena S.K., ed. *Influenza – therapeutics and challenges*. Chapter 5. London: IntechOpen; 2018: 83–109. DOI: 10.5772/intechopen.77006.
 18. Хромова Е.А., Ахматова Э.А., Сходова С.А. и др. Влияние противогриппозных вакцин на субпопуляции дендритных клеток крови. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии*. 2016; (5): 23–28. DOI: 10.36233/03729311-2016-5-23–28. / Khromova E.A., Akhmatova E.A., Skhodova S.A. et al. [Effect of influenza vaccines on subpopulations of blood dendritic cells]. *Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunobiologii*. 2016; (5): 23–28. DOI: 10.36233/03729311-2016-5-23–28 (in Russian).
 19. Alexia C., Cren M., Louis-Pence P. et al. Polyoxidonium® activates cytotoxic lymphocyte responses through dendritic cell maturation: Clinical effects in breast cancer. *Front. Immunol.* 2019; 10: 2693. DOI: 10.3389/fimmu.2019.02693.
 20. Талаев В.Ю., Матвейчев А.В., Заиченко И.Е. и др. Вакцинный адъювант Полиоксидоний® усиливает иммунный ответ на низкую дозу антигенов гриппа. В кн.: *Научное обеспечение противоэпидемической защиты населения: актуальные проблемы и решения: сборник научных трудов*. Н. Новгород: Ремедиум Приволжье; 2019: 363–365. / Talaev V.Yu., Matveichev A.V., Zaichenko I.E. et al. [Polyoxidonium® vaccine adjuvant enhances the immune response to low dose of influenza antigens]. In: [Scientific support of anti-epidemic protection of the population: urgent problems and solutions: Collected scientific papers]. N. Novgorod: Remedium Privolzh'e; 2019: 363–365 (in Russian).
 21. Мавзютова Г.А., Мухамадиева Л.Р., Фазлыева Р.М. и др. Рациональная иммунокоррекция в комплексной терапии внебольничной пневмонии. *Медицинский совет*. 2015; (16): 68–73. / Mavzyutova G.A., Mukhamadieva L.R., Fazlyeva R.M. et al. [Rational immunotherapy in the combination treatment of community-acquired pneumonia]. *Meditsinskiy sovet*. 2015; (16): 68–73 (in Russian).
 22. Иллек Я.Ю., Галанина А.В., Зайцева Г.А. Эффективность Полиоксидония при тяжелом течении пневмонии у детей раннего возраста. *Terra Medica Nova*. 2005; (3): 12–14. / Illek Ya.Yu., Galanina A.V., Zaytseva G.A. [The effectiveness of polyoxidonium in severe pneumonia in young children]. *Terra Medica Nova*. 2005; (3): 12–14 (in Russian).
 23. Аверкиев В.Л., Тарасенко В.С., Латышева Т.В., Аверкиева Л.В. Коррекция иммунологических нарушений у больных панкреонекрозом. *Иммунология*. 2002; 23 (6): 359–363. / Averkiev V.L., Tarasenko V.S., Latysheva T.V., Averkiewa L.V. [Correction of immunological disorders in patients with pancreatic necrosis]. *Immunologiya*. 2002; 23 (6): 359–363 (in Russian).
 24. Гаврилюк В.П., Конопля А.И. Влияние иммуномодулирующих препаратов на течение аппендикулярного перитонита у детей. *Детская хирургия*. 2012; (4): 36–38. / Gavriluk V.P., Konoplya A.I. [Effect of immunomodulators on the clinical course of appendicular peritonitis in children]. *Detskaya khirurgiya*. 2012; (4): 36–38 (in Russian).
 25. Гординская Н.А., Пылаева С.И., Сидоркин В.Г., Аминев В.А. Влияние Полиоксидония на уровень интоксикации у ожоговых больных. *Иммунология*. 2002; (6): 363–365. / Gordinskaya N.A., Pylaeva S.I., Sidorkin V.G., Aminev V.A. [Effect of Polyoxidonium on the level of intoxication in burn patients]. *Immunologiya*. 2002; (6): 363–365 (in Russian).
 26. [Vyšetrovací algoritmus a medikamentózna liečba pacientov nad 65 rokov, pacientov so závažným priebehom a polymorbídnych pacientov počas hospitalizácie na infekčnom oddelení]. Available at: <https://korona.gov.sk/wp-content/uploads/2020/04/COVID-19-hospitalizovan%C3%AD-pacientiv-nad-65-rokov-lie%C4%8Dba-infekcne-oddelenia-verzia-2.0.pdf> (in Slovak). / [Examination algorithm and drug treatment of patients over 65 years of age, patients with severe course and polymorbid patients during hospitalization in the infection department]. Available at: <https://korona.gov.sk/wp-content/uploads/2020/04/COVID-19-hospitalizovan%C3%AD-pacientiv-nad-65-rokov-lie%C4%8Dba-infekcne-oddelenia-verzia-2.0.pdf> (in Slovak).
 27. Лусс Л.В., Мартынов-Радужинский А.А. Роль и место иммуномодулирующей терапии в лечении инфекционно-воспалительных заболеваний, протекающих на фоне вторичной иммунной недостаточности. *Медицинский совет*. 2013; (11): 78–81. / Luss L.V., Martynov-Radushinskiy A.A. [Role and place of immunomodulation therapy in the treatment of infectious inflammatory diseases in combination with secondary immune deficiency]. *Meditsinskiy sovet*. 2013; (11): 78–81 (in Russian).
 28. Мастернак Ю.А., Лусс Л.В. Влияние Полиоксидония на показатели иммунного статуса лиц пожилого возраста. *Иммунология*. 2002; (6): 343–346. / Masternak Yu.A., Luss L.V. [The effect of Polyoxidonium on the parameters of the immune status of elderly people]. *Immunologiya*. 2002; (6): 343–346 (in Russian).
 29. Парохонский А.П. Клинико-иммунологическая характеристика иммунной недостаточности у пожилых людей и ее коррекция. *Современные наукоемкие технологии*. 2008; (7): 89–90. / Parahonskiy A.P. [Clinical and immunological characteristics of immune deficiency and its correction in the elderly patients]. *Sovremennye naukoemkie tekhnologii*. 2008; (7): 89–90 (in Russian).
 30. Сербин А.С., Фомичев Е.В., Афанасьева О.Ю., Алешанов К.А. Иммунный статус больных пожилого возраста с одонтогенной флегмоной челюстно-лицевой области на фоне иммунокорректирующей терапии. *Медицинский алфавит*. 2016; 2 (9 (272)): 65–67. / Serbin A.S., Fomichev E.V., Afanas'eva O.Yu., Aleshanov K.A. [Immune status of elderly patients with odontogenic phlegmon of maxillofacial region along with taking immuno-modulatory therapy]. *Meditsinskiy alfavit*. 2016; 2 (9 (272)): 65–67 (in Russian).
 31. Нестерова И.В. Препараты интерферона альфа в клинической практике: когда и как. *Лечащий врач*. 2017; (9): 66–76. / Nesterova I.V. [Interferon alpha preparations in clinical practice: when and how]. *Lechashchiy vrach*. 2017; (9): 66–76 (in Russian).
 32. Нестерова И.В. Врожденные и приобретенные интерферопатии: дифференцированные подходы к интерферон-корректирующей терапии. *Детские инфекции*. 2017; 2 (16): 50–53. DOI: 10.22627/2072-8107-2017-16-2-50-53. / Nesterova I.V. [Congenital and acquired interferonopathies: differentiated approaches to the interferon-

- corrective therapy]. *Detskie infektsii*. 2017; 2 (16): 50–53. DOI: 10.22627/2072-8107-2017-16-2-50-53 (in Russian).
33. Al-Herz W, Bousfiha A, Casanova J.L. et al. Primary immunodeficiency diseases: an update on the classification from the international union of immunological societies expert committee for primary immunodeficiency. *Front. Immunol.* 2014; 5: 162. DOI: 10.3389/fimmu.2014.00162.
 34. Чучалин А.Г., Александровский Ю.А., Аметова А.С. и др., ред. Федеральное руководство по использованию лекарственных средств (формулярная система). М.: Эхо; 2015. Вып. XVI. / Chuchalin A.G., Aleksandrovskiy Ju.A., Ametova A.S. et al., eds. [Federal guidelines for the use of drugs (formulary system). Moscow: Ekho; 2015. Is. XVI (in Russian).
 35. Костинов М.П., ред. Иммунокоррекция в педиатрии: Практическое руководство для врачей. М.: Медицина для всех; 1997. / Kostinov M.P., ed. [Immunocorrection in Pediatrics: A Practical Guide for Physicians]. Moscow: Meditsina dlya vseh; 1997 (in Russian).
 36. Мешерякова А.К., Костинов М.П., Магаршак О.О. и др. Показатели местного иммунитета у беременных с острой респираторной инфекцией на фоне интерферонотерапии. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. 2014; 13 (2): 44–48. / Meshcheryakova A.K., Kostinov M.P., Magarshak O.O. et al. [Local immunity levels in pregnant women with acute respiratory infection against the background of interferon therapy]. *Voprosy ginekologii, akusherstva i perinatologii*. 2014; 13 (2): 44–48 (in Russian).
 37. Мешерякова А.К., Костинов М.П., Магаршак О.О. и др. Влияние препарата рекомбинантного интерферона α -2b в форме геля на течение ОРВИ и состояние мукозального иммунитета у женщин в периоде гестации от 14 недель. *Вестник оториноларингологии*. 2014; (6): 50–53. DOI: 10.17116/otorino2014650-53. / Meshcheryakova A.K., Kostinov M.P., Magarshak O.O. et al. [The influence of gel-like recombinant interferon α -2b on the clinical course of acute respiratory infection and the state of mucosal immunity in the pregnant women]. *Vestnik otorinolaringologii*. 2014; (6): 50–53. DOI: 10.17116/otorino2014650-53 (in Russian).
 38. Костинов М.П., Лукачев И.В., Мешерякова А.К. и др. Индукция эффекторов врожденного и адаптивного иммунитета в процессе лечения топической формой рекомбинантного интерферона- α 2b при респираторных инфекциях у беременных. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*. 2017; (2): 38–45. DOI: 10.36233/0372-9311-2017-2-38-45. / Kostinov M.P., Lukachev I.V., Meshcheryakova A.K. et al. [Induction of effectors of innate and adaptive immunity in the process of therapy of topical form of recombinant interferon- α 2b during respiratory infections in pregnant]. *Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunobiologii*. 2017; (2): 38–45. DOI: 10.36233/0372-9311-2017-2-38-45 (in Russian).
 39. Костинов М.П., Лукачев И.В., Мешерякова А.К. и др. Профилактика осложнений у беременных с легкой и средней тяжестью течения острых респираторных инфекций. *Эпидемиология и вакцинопрофилактика*. 2018; 17 (1): 62–73. / Kostinov M.P., Lukachev I.V., Meshcheryakova A.K. et al. [Preventing complications in pregnant women with mild and moderate severity of acute respiratory infections]. *Epidemiologiya i vaktsinoprofilaktika*. 2018; 17 (1): 62–73 (in Russian).
 40. Краснов В.В. Грипп и ОРВИ: использование рекомбинантного интерферона для лечения и профилактики у детей. *Практика педиатра*. 2019; (1): 24–29. / Krasnov V.V. [Influenza and acute respiratory infections: the use of recombinant interferon for treatment and prevention in children]. *Praktika pediatria*. 2019; (1): 24–29 (in Russian).
 41. Sallard E., Lescure F.-X., Yazdanpanah Y. et al. Type 1 interferons as a potential treatment against COVID-19. *Antiviral Res.* 2020; 178: 104791. DOI: 10.1016/j.antiviral.2020.104791.
 42. Prokunina-Olsson L., Alphonse N., Dickenson R.E. et al. COVID-19 and emerging viral infections: The case for interferon lambda. *J. Exp. Med.* 2020; 217 (5): e20200653. DOI: 10.1084/jem.20200653.
 43. Соколова Т.М., Урываев Л.В., Тазулахова Э.Б. и др. Индивидуальные изменения экспрессии генов системы интерферона в клетках крови человека под влиянием амиксина и циклоферона. *Вопросы вирусологии*. 2005; 50 (2): 32–36. / Sokolova T.M., Uryvaev L.V., Tazulakhova E.B. et al. [Individual changes of gene expression in the interferon system in human blood cells due to amixin and cycloferon]. *Voprosy virusologii*. 2005; 50 (2): 32–36 (in Russian).
 44. Бажанова Е.Д. Циклоферон: механизм действия, функции и применение в клинике: обзор литературы. *Экспериментальная и клиническая фармакология*. 2012; 75 (7): 40–44. / Bazhanova E.D. [Cycloferon: mechanism of action, functions and application]. *Ekspperimental'naya i klinicheskaya farmakologiya*. 2012; 75 (7): 40–44 (in Russian).
 45. Шульдяков А.А., Ляпина Е.П., Соболева Л.А. и др. Использование индукторов интерферонов в клинике инфекционных болезней. *Антибиотики и химиотерапия*. 2018; 63 (3–4): 28–36. / Shul'dyakov A.A., Lyapina E.P., Soboleva L.A. et al. [The use of interferon inducers in an infectious disease clinic]. *Antibiotiki i khimioterapiya*. 2018; 63 (3–4): 28–36 (in Russian).
 46. Терешин В.А., Соцкая Я.А., Круглова О.В. Эффективность циклоферона при лечении и профилактике гриппа и ОРВИ у детей и подростков. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2014; 59 (2): 103–108. / Tereshin V.A., Sotskaya Ya.A., Kruglova O.V. [Efficacy of cycloferon in the treatment and prevention of influenza and acute respiratory infections in children and teenagers]. *Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii*. 2014; 59 (2): 103–108 (in Russian).
 47. Yin M., Zhang Y., Li H. Advances in research on immunoregulation of macrophages by plant polysaccharides. *Front. Immunol.* 2019; 10: 145. DOI: 10.3389/fimmu.2019.00145.
 48. Shim E.H., Choung S.Y. Inhibitory effects of *Solanum tuberosum* L. var. vitelotte extract on 2,4-dinitrochlorobenzene-induced atopic dermatitis in mice. *J. Pharm. Pharmacol.* 2014; 66 (9): 1306–1316. DOI: 10.1111/jphp.12254.
 49. Kang M.A., Choung S.Y. Solanum tuberosum L. cv Hongyoung extract inhibits 2,4-dinitrochlorobenzene-induced atopic dermatitis in NC/Nga mice. *Mol. Med. Rep.* 2016; 14 (4): 3093–3103. DOI: 10.3892/mmr.2016.5595.
 50. Ашахер Т., Крохин А., Кузнецова И. и др. Влияние препарата Ингавирин® (имидазолилэтанамид пентандиовой кислоты) на интерфероновый статус клеток в условиях вирусной инфекции. *Эпидемиология и инфекционные болезни*. 2016; 21 (4): 196–205. DOI: 10.18821/1560-9529-201621-4-196-205. / Ashakher T., Krokhin A., Kuznetsova I. et al. [Effect of the preparation Ingavirin® (imidazolyl ethanamide pentandioic acid) on the interferon status of cells under conditions of viral infection]. *Epidemiologiya i infektsionnye bolezni*. 2016; 21 (4): 196–205. DOI: 10.18821/1560-9529-201621-4-196-205 (in Russian).

51. Фарбер И.М., Геппе Н.А., Рейхарт Д.В. и др. Терапия гриппа и прочих ОРВИ у детей младшего и среднего школьного возраста: влияние препарата Ингавирин® на интоксикационный, лихорадочный и катаральный синдромы. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2016; 61 (2): 115–120. / Farber I.M., Geppe N.A., Reykhart D.V. et al. [Therapy for influenza and acute respiratory viral infection in young and middle-aged schoolchildren: Effect of Ingavirin® on intoxication, fever, and catarrhal syndromes]. *Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii*. 2016; 61 (2): 115–120 (in Russian).
52. Leneva I.A., Russell R.J., Boriskin Y.S., Hay A.J. Characteristics of Arbidol-resistant mutants of influenza virus: Implications for the mechanism of anti-influenza action of Arbidol. *Antiviral Res.* 2009; 81 (2): 132–140. DOI: 10.1016/j.antiviral.2008.10.009.
53. Boriskin Y., Leneva I., Pecheur E., Polyak S.J. Arbidol: a broad-spectrum antiviral compound that blocks viral fusion. *Curr. Med. Chem.* 2008; 15 (10): 997–1005. DOI: 10.2174/092986708784049658.
54. Delogu I., Pastorino B., Baronti C. et al. In vitro antiviral activity of Arbidol against Chikungunya virus and characteristics of a selected resistant mutant. *Antiviral Res.* 2011; 90 (3): 99–107. DOI: 10.1016/j.antiviral.2011.03.182.
55. Brooks M.J., Burtseva E.I., Ellery P.J. et al. Antiviral activity of Arbidol, a broad-spectrum drug for use against respiratory viruses, varies according to test conditions. *J. Med. Virol.* 2012; 84 (1): 170–181. DOI: 10.1002/jmv.22234.
56. Бурцева Е.И., Шевченко Е.С., Белякова Н.В. и др. Мониторинг чувствительности выделенных в России эпидемических штаммов вирусов гриппа к этиотропным химиопрепаратам. *Вопросы вирусологии*. 2009; (2): 24–28. / Burtseva E.I., Shevchenko E.S., Belyakova N.V. et al. [Monitoring of the sensitivity of epidemic influenza virus strains isolated in Russia to etiotropic chemical agents]. *Voprosy virusologii*. 2009; (2): 24–28 (in Russian).
57. Вартанян Р.В., Чешик С.Г., Колобухина Л.В., Малышев Н.А. Лечение острых респираторных вирусных инфекций и гриппа у детей дошкольного возраста препаратом Кагоцел®. *Медицинские новости*. 2015; 12 (255): 29–31. / Vartanyan R.V., Cheshik S.G., Kolobukhina L.V., Malyshev N.A. [Treatment of acute respiratory viral infections and influenza in preschool children by Kagocel®]. *Meditsinskie novosti*. 2015; 12 (255): 29–31 (in Russian).
58. Зуйкова И.Н., Шульженко А.Е., Шубелко Р.В. Индуктор интерферона Кагоцел® в комплексной терапии герпес-вирусных заболеваний. *Фарматека*. 2014; 3 (276): 23–29. / Zuykova I.N., Shul'zhenko A.E., Shchubelko R.V. [Interferon inducer Kagocel® in the complex treatment of herpes virus diseases]. *Farmateka*. 2014; 3 (276): 23–29 (in Russian).
59. Ma C., Sacco M.D., Hurst B. et al. Boceprevir, GC-376, and calpain inhibitors II, XII inhibit SARS-CoV-2 viral replication by targeting the viral main protease. *Cell Res.* 2020; 30 (8): 678–692. DOI: 10.1038/s41422-020-0356-z.
60. Scott I.C., Hider S.L., Scott D.L. Thromboembolism with Janus Kinase (JAK) inhibitors for rheumatoid arthritis: How real is the risk? *Drug Saf.* 2018; 41 (7): 645–653. DOI: 10.1007/s40264-018-0651-5.
61. Mehta P., Ciurtin C., Scully M. et al. JAK inhibitors in COVID-19: the need for vigilance regarding increased inherent thrombotic risk. *Eur. Respir. J.* 2020; 56 (3): 2001919. DOI: 10.1183/13993003.01919-2020.
62. Ulrich H., Pillat M.M. CD147 as a target for COVID-19 treatment: Suggested effects of Azithromycin and stem cell engagement. *Stem Cell Rev. Rep.* 2020; 16 (3): 434–440. DOI: 10.1007/s12015-020-09976-7.
63. Liu C., Zhu D. Cyclophilin A and CD147: novel therapeutic targets for the treatment of COVID-19. *Med. Drug Discov.* 2020; 7: 100056. DOI: 10.1016/j.medidd.2020.100056.

Поступила 16.06.20

Received: June 16, 2020

Информация об авторах / Author Information

Костинов Михаил Петрович — д. м. н., профессор, заведующий лабораторией вакцинопрофилактики и иммунотерапии Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток им. И.И.Мечникова»; профессор кафедры эпидемиологии и современных технологий вакцинации Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); тел.: (495) 917-41-49; e-mail: monolit.96@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1382-9403>)

Mikhail P. Kostinov — Doctor of Medicine, Professor, Head of Vaccine Prophylaxis and Immunotherapy of Allergic Diseases Laboratory, I.I.Mechnikov Research Institute of Vaccines and Sera Professor; Professor at the Department of Epidemiology and Modern Vaccination Technologies, I.M.Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Healthcare Ministry of Russia; tel.: (495) 917-41-49; e-mail: monolit.96@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1382-9403>)

Маркелова Елена Владимировна — д. м. н., профессор, заведующая кафедрой нормальной и патологической физиологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (423) 245-07-00; e-mail: markev2010@mail.ru

Elena V. Markelova — Doctor of Medicine, Professor, Head of the Department of Normal and Pathological Physiology, Federal State Budgetary

Educational Institution of Higher Education 'Pacific State Medical University', Healthcare Ministry of Russia; tel.: (423) 245-07-00; e-mail: markev2010@mail.ru

Свитич Оксана Анатольевна — д. м. н., член-корр. Российской академии наук, директор, заведующая лабораторией молекулярной иммунологии Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток им. И.И.Мечникова»; тел.: (495) 917-49-00; e-mail: svitichoa@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1757-8389>)

Oksana A. Svitich — Doctor of Medicine, Corresponding Member of Russian Academy of Sciences, Director, Head of Molecular Immunology Laboratory, I.I.Mechnikov Research Institute of Vaccines and Sera; tel.: (495) 917-49-00; e-mail: svitichoa@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1757-8389>)

Полищук Валентина Борисовна — к. м. н., ведущий научный сотрудник лаборатории вакцинопрофилактики и иммунотерапии аллергических заболеваний Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток им. И.И.Мечникова»; тел.: (495) 917-41-49; e-mail: polischook@mail.ru; (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0533-0909>)

Valentina B. Polishchuk — Candidate of Medicine, Lead Researcher of Vaccine Prophylaxis and Immunotherapy of Allergic Diseases Laboratory, I.I.Mechnikov Research Institute of Vaccines and Sera; tel.: (495) 917-41-49; e-mail: polischook@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0533-0909>)

Нетипичное течение новой коронавирусной инфекции COVID-19 с поздним повышением уровня С-реактивного белка (клинические наблюдения)

С.Ю. Чикина , М.Ю. Бровко, В.В. Роюк, С.Н. Авдеев

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет): 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

Резюме

Клинические проявления COVID-19 неспецифичны, при этом основу диагностики составляет комплексная оценка данных. Одним из характерных лабораторных признаков, отражающих тяжесть течения COVID-19, является повышение уровня С-реактивного белка (СРБ). Однако в некоторых случаях уровень СРБ в течение длительного времени может оставаться в пределах нормальных значений, несмотря на присутствие других признаков тяжелого течения заболевания. В статье представлены два клинических наблюдения тяжелого течения двусторонней пневмонии, ассоциированной с COVID-19, у пациентов с поздним повышением уровня СРБ. Такие больные могут представлять определенные трудности при оценке тяжести течения и подборе патогенетической терапии.

Ключевые слова: COVID-19, С-реактивный белок, «цитокиновый шторм», коронавирусная инфекция.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Чикина С.Ю., Бровко М.Ю., Роюк В.В., Авдеев С.Н. Нетипичное течение новой коронавирусной инфекции COVID-19 с поздним повышением уровня С-реактивного белка (клинические наблюдения). *Пульмонология*. 2020; 30 (5): 709–714. DOI: 10.18093/0869-0189-2020-30-5-709-714

An unusual course of COVID-19 infection with late increase in C-reactive protein (clinical case reports)

Svetlana Yu. Chikina , Mikhail Yu. Brovko, Valeriy V. Royuk, Sergey N. Avdeev

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Healthcare Ministry of Russia: ul. Trubetskaya 8, build. 2, Moscow, 119991, Russia

Abstract

Clinical signs of COVID-19 infection are non-specific and diagnosis is typically based on comprehensive evaluation of the patient's history, clinical status, radiological and laboratory findings. A common finding in COVID-19 patients is increased C-reactive protein (CRP), though in some patients, CRP remains within normal range notwithstanding the presence of other criteria of severe disease. We describe two clinical cases of COVID-19 with severe bilateral pneumonia and late increase in CRP. Similar cases are quite challenging for making the diagnosis and indicating the antiinflammatory therapy.

Key words: COVID-19, C-reactive protein, “cytokine storm”, coronavirus infection.

Conflict of interests. The authors declare the absence of conflict of interests.

For citation: Chikina S.Yu., Brovko M.Yu., Royuk V.V., Avdeev S.N. An unusual course of COVID-19 infection with late increase in C-reactive protein (clinical case reports). *Pul'monologiya*. 2020; 30 (5): 709–714 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2020-30-5-709-714

С декабря 2019 г. во всем мире активно изучается новая болезнь — коронавирусная инфекция-2019 (COVID-19), вызванная вирусом SARS-CoV-2. Клинические проявления COVID-19 неспецифичны, и диагностика основывается на комплексной оценке клинических, лабораторных и компьютерно-томографических данных. Одним из характерных лабораторных признаков, ассоциированных с COVID-19, является повышение С-реактивного белка (СРБ). Уровень СРБ, по данным многих исследователей из разных стран, тесно коррелирует с тяжестью течения, объемом пораженной легочной ткани по данным компьютерной томографии (КТ), прогрессированием и прогнозом COVID-19 [1–4]. СРБ вырабатывается в печени и, по мнению *G. Ponti et al.*, может ассоциироваться с системным васкулитом

при COVID-19 [1]. Другими лабораторными маркерами заболевания являются лимфопения [5, 6], которая может отражать дефекты в иммунной защите [6], тромбоцитопения, связанная с развитием диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови [5, 6], повышение D-димера, связанное с активацией коагуляции [5, 6], и повышение интерлейкина-6 (IL-6) и ферритина в сыворотке крови, отражающее степень выраженности системного воспаления. Высвобождение большого количества цитокинов (IL-6, -1β, -18, интерферона-γ, фактора некроза опухоли-α) получило название «цитокинового шторма». В реальной клинической практике основными маркерами «цитокинового шторма» служат СРБ и ферритин [1, 7]. СРБ повышается у 75–93 % больных COVID-19 уже с первых дней болезни [8]

и используется практическими врачами как один из важных критериев тяжести заболевания [9]. Тем не менее у отдельных больных COVID-19 СРБ повышается медленнее и может оставаться в пределах нормальных значений длительное время, несмотря на присутствие других критериев тяжелого течения заболевания. Такие пациенты могут представлять определенные трудности при оценке тяжести течения и подборе патогенетической терапии. В данной статье приводятся 2 клинических случая течения COVID-19 с поздним повышением СРБ.

Клиническое наблюдение № 1

Пациент 32 лет, житель Москвы, поступил в стационар на 5-е сутки от начала заболевания. Дебют болезни сопровождался повышением температуры тела до 38–39 °С без других симптомов. Больной принимал парацетамол, ацетилсалициловую кислоту. На 3-и сутки присоединились водянистый жидкий стул 2 раза в сутки и однократная рвота. В анамнезе — гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, поллиноз (аллергический ринит и аллергический конъюнктивит в период цветения березы) и однократный эпизод ангионевротического отека при употреблении в пищу орехов. В последние 3–4 года мужчина курил кальян почти ежедневно, других вредных привычек и неблагоприятных профессиональных воздействий не имел. Выездов за рубеж и контакта с лицами, инфицированными вирусом SARS-CoV-2, в предшествующие 2 нед. не отмечено. Лекарственной непереносимости ранее не наблюдалось.

При госпитализации состояние средней тяжести. Сознание ясное, активен. Температура 38,3 °С. Кожные покровы обычной окраски и влажности, чистые, цианоза нет. Рост 182 см, масса тела 94 кг, ИМТ 28,4 кг / м². Частота дыхательных движений (ЧДД) 18 в минуту. Частота пульса 90 / мин, ритм правильный. Артериальное давление (АД) 130 / 80 мм рт. ст. Сатурация крови кислородом (SpO₂) 95 % в покое при дыхании атмосферным воздухом. Аускультация легких не выполнялась. Живот мягкий, безболезненный. Печень и селезенка не увеличены. Симптомов раздражения брюшины нет. Периферических отеков нет.

В анализах крови при поступлении — лимфопения $0,92 \times 10^9$ / л при нормальном количестве лейкоцитов ($5,79 \times 10^9$ / л) незначительное повышение аспартат- (АСТ) и аланинаминотрансферазы (АЛТ) (62 и 84 ед. / л соответственно), креатинина (133 мкмоль / л). СРБ — 2 мг / л, остальные показатели клинического и биохимического анализов крови без отклонений. На КТ легких определялись двусторонние множественные участки уплотнения легочной ткани по типу «матового стекла», расположенные преимущественно перибронхиально; общий объем поражения правого легкого < 25 %; левого легкого — 25–50 % (КТ-2 по [9]) (рис. 1А). Мазок из носа и ротоглотки на вирус SARS-CoV-2 — результат положительный.

С момента поступления начата терапия мефлохином по стандартной схеме в течение 7 дней, азитромицином 500 мг в сутки перорально, лопинавиром / ритонавиром в суточной дозе 400 / 100 мг перорально, парацетамолом, фраксипарином 0,4 мг в сутки подкожно. На этом фоне сохранялась лихорадка до 38,5 °С. На третий день стационарного лечения усилилась диарея, резко повысились печеночные трансаминазы (АСТ — 233 ед. / л, АЛТ — 234 ед. / л, ГГТ — 112 ед. / л) и лактатдегидрогеназы (ЛДГ) (до 1 069 ед. / л), в связи с чем азитромицин, мефлохин и ритонавир / лопинавир были отменены. С 5-го дня стационарного лечения (на 10-й день заболевания) температура снизилась до 37,5 °С, но стала нарастать гипоксемия со снижением SpO₂ до 94 %, а еще через сутки — до 91 %, что потребовало добавления кислородотерапии, сначала через назальные канюли, затем через лицевую маску с возвратным мешком в связи с увеличением потребности в кислороде до 8–10 л в минуту. К лечению также был добавлен дексаметазон 24 мг в сутки внутривенно. На повторной КТ легких на 10-й день заболевания увеличилось количество и площадь участков «матового стекла», появились участки консолидации в обоих легких с увеличением объема поражения каждого легкого до 50–75 % (рис. 1В).

СРБ в первые 12 дней заболевания сохранялся на низком уровне (1,9–5,27 мг / л) и только на 13-й день повысился до 42,7 мг / л. Ферритин сыворотки крови в течение этого периода также не выходил за пределы нормальных значений (127–166 мкг / л при норме до 200 мкг / л). IL-6 впервые был измерен на 13-й день от начала заболевания и был повышен в 2,5 раза (15,4 пг / мл при норме до 6 пг / мл).

К 13-му дню заболевания у пациента сохранялись субфебрильная температура и дыхательная недостаточность (SpO₂ — 80–84 % при дыхании атмосферным воздухом с повышением до 96 % при дыхании кислородом 6 л / мин через лицевую маску).

Сразу при повышении СРБ больному был введен препарат моноклональных антител к рецептору IL-6 сарилумаб 200 мг подкожно. Через 1 сутки после этого СРБ вновь снизился до 10–16 мг / л и сохранялся на этом уровне вплоть до выписки пациента, температура нормализовалась до 36,4 °С, улучшилось общее состояние, хотя параметры оксигенации оставались прежними. В дальнейшем на фоне физической реабилитации и продолжения кислородотерапии показатели газообмена постепенно улучшались; к 21-му дню болезни SpO₂ при дыхании атмосферным воздухом составляла 92 %, потребность в дополнительном кислороде снизилась до 3 л / мин через назальные канюли. Динамика основных показателей системного воспаления — СРБ, фибриногена, IL-6, а также лимфоцитов представлена на рис. 2. Уровни АСТ, АЛТ, ГГТ и ЛДГ постепенно снижались, но оставались повышенными вплоть до выписки из стационара.

Пациент выписан на 20-й день стационарного лечения (25-й день от начала заболевания) в удовлетворительном состоянии с нормальной температурой и SpO₂ при дыхании атмосферным воздухом 95 %. На контрольной КТ легких через 1 месяц после выписки во всех полях обоих легких сохраняются слабовыраженные участки «матового стекла»; консолидация полностью разрешилась (рис. 1С).

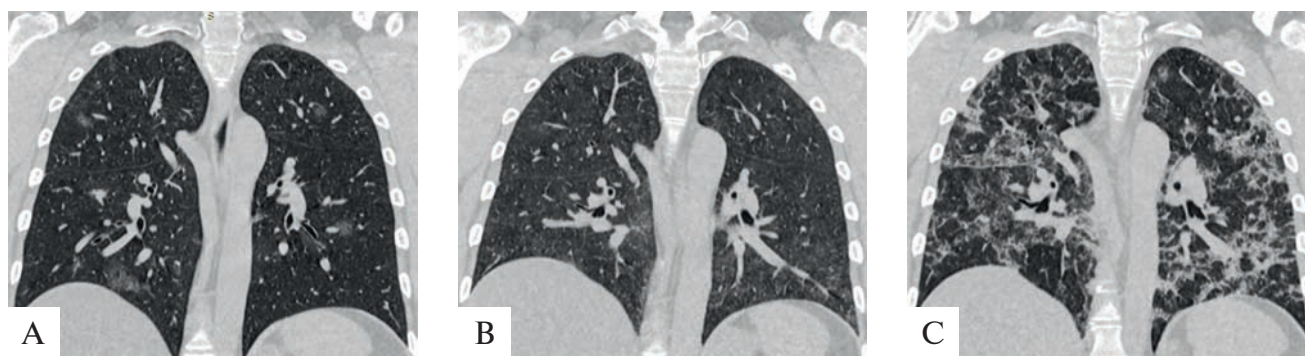


Рис. 1. Компьютерная томограмма легких больного (клиническое наблюдение № 1): А — на 5-е сутки от начала заболевания (при поступлении в стационар); В — на 22-е сутки от начала заболевания (при выписке из стационара); С — через 1 мес. после выписки из стационара

Figure 1. Computer tomogram of the patient's lungs (clinical observation No.1): A, on the 5th day from the onset of the disease (upon admission to the hospital); B, on the 22nd day from the onset of the disease (upon discharge from the hospital); C, 1 month after discharge from hospital

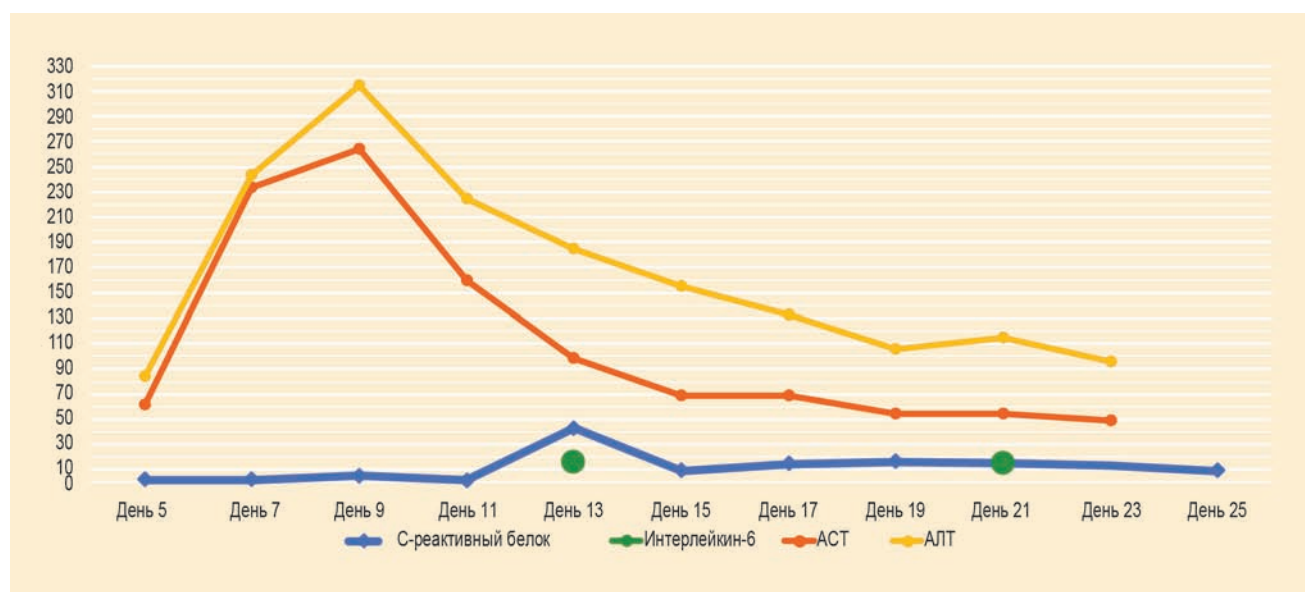


Рис. 2. Основные лабораторные показатели в динамике (клиническое наблюдение № 1)
Figure 2. Dynamics of the main laboratory parameters (clinical observation No.1)

Клиническое наблюдение № 2

Пациент 39 лет, житель Москвы, поступил в стационар 30.04.20, на 6-е сутки от начала заболевания, с жалобами на повышение температуры тела до 39 °С, однократный жидкий стул, першение в горле. Амбулаторно принимал гидроксихлорохин 200 мг 2 раза в сутки с 3-го дня болезни и азитромицин 500 мг в сутки с 6-го дня болезни — без улучшения.

В анамнезе хронические заболевания отсутствуют. Вредных привычек и неблагоприятных профессиональных воздействий не имел. Аллергических реакций и эпизодов лекарственной непереносимости в анамнезе не установлено.

При госпитализации состояние средней тяжести. Сознание ясное, активен. Температура 38,7 °С. Кожные покровы обычной окраски и влажности, чистые, цианоза нет. Рост — 193 см, масса тела — 115 кг, ИМТ — 30,9 кг / м². ЧДД — 19 в минуту Частота пульса — 101 / мин, ритм правильный. АД — 108 / 66 мм рт. ст. SpO₂ — 96 % в покое при дыхании атмосферным воздухом. Аускультация легких не выполнялась. Живот мягкий, безболезненный. Печень и селезенка не увеличены. Симптомов раздражения брюшины нет. Периферических отеков нет.

В анализах крови при поступлении лейкопения $3,1 \times 10^9$ / л, лимфопения — $0,7 \times 10^9$ / л, незначительная тромбоцитопения (118×10^9 / л), уровень СРБ — 32 мг / л. На КТ при поступлении в обоих легких определялись множественные участки уплотнения легочной ткани по типу «матового стекла», расположенные диффузно, преимущественно округлой формы, различной протяженности, с нечеткими контурами; ретикулярные изменения на фоне зон «матового стекла» с общим объемом поражения 25–50 % в каждом легком (КТ-2 по [9]). Мазок из носа и ротоглотки на вирус SARS-CoV-2 положительный.

Начата терапия лопинавиром / ритонавиром 800 / 200 мг в сутки, гидроксихлорохином 400 мг в сутки, интерфероном-β-1b, энкосапарин в профилактической дозе. На этом фоне сохранялась лихорадка до 39 °С, SpO₂ на 4-й день стационарного лечения снизилась до 92 % при дыхании комнатным воздухом, что потребовало назначения дополнительного кислорода с потоком 6 л / мин через назальные канюли; в крови сохранялись лимфопения, лейкопения, СРБ повысился с 32 до 48 мг / л. На фоне кислородотерапии SpO₂ повысилась до 96 %.

На 5-й день пребывания в стационаре (11-е сутки заболевания) при снижении температуры до субфебрильной усилилась

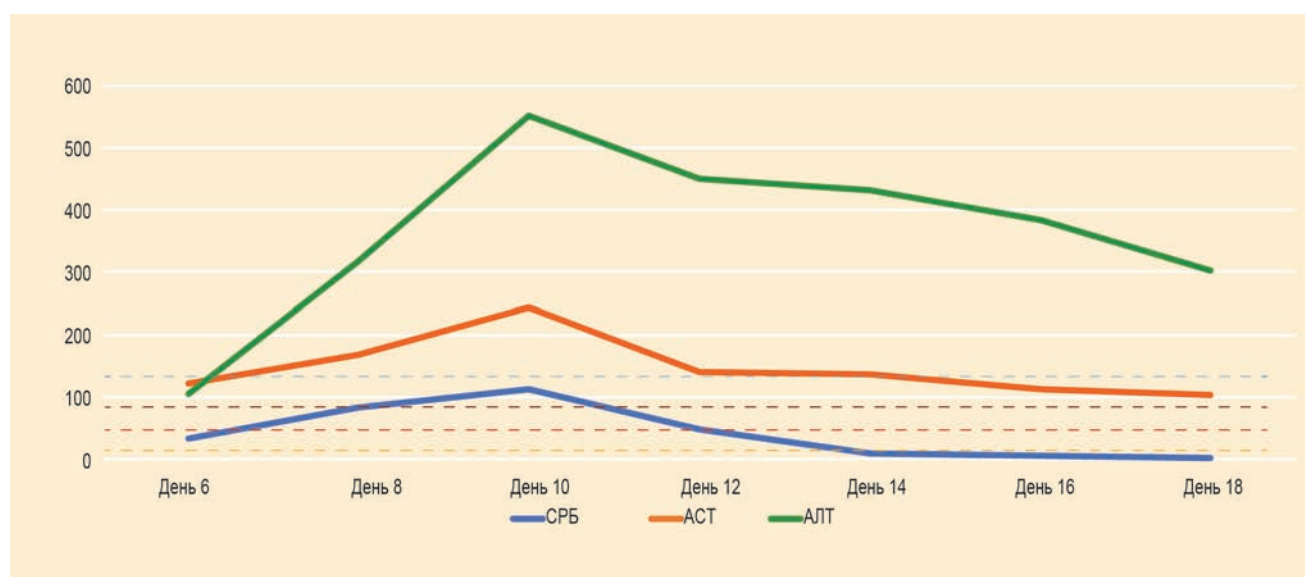


Рис. 3. Основные лабораторные показатели в динамике (клиническое наблюдение № 2)
Figure 3. Dynamics of the main laboratory parameters (clinical observation No.2)

одышка, SpO_2 снизилась до 87–88 % при дыхании атмосферным воздухом; увеличение потока кислорода через назальные канюли до 10 л / мин позволило повысить SpO_2 только до 91–92 %. Уровень СРБ повысился до 82 мг / л, а еще через сутки — до 113 мг / л, прогрессировали лейкопения до $2,9 \times 10^9$ / л и лимфопения до $0,34 \times 10^9$ / л. Уровень ЛДГ возрос до 1 253 ед. / л, АСТ — до 244 ед. / л, АЛТ — до 552 ед. / л, общий билирубин — до 21,8 мкмоль / л, фибриноген повысился с 3,94 до 5,73 г / л при норме до 4,00 г / л. На КТ увеличилась площадь инфильтративных изменений до 50–75 % в каждом легком (КТ-3).

В связи с нарастанием дыхательной недостаточности пациент переведен в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ), начата неинвазивная вентиляция легких (НИВЛ) в режиме СРАР 10 см вод. ст. с FiO_2 50 %, пациенту введен тоцилизумаб 480 мг однократно, доза клексана повышена до 0,8 мл 2 раза в сутки, лопинавир / ритонавир и гидроксихлорохин отменены.

Через несколько часов после введения тоцилизумаба температура снизилась до 37,4 °С, а еще через 1 сутки полностью нормализовалась, СРБ снизился до 47 мг / л. SpO_2 на фоне НИВЛ стабильно сохранялась на уровне 95–96 %. В последующие дни СРБ продолжал снижаться до 8–5–2 мг / л. Уровень печеночных трансаминаз также снизился, хотя к моменту выписки еще не достиг нормальных значений (рис. 2).

Через 8 дней НИВЛ заменена на кислород через лицевую маску 10 л / мин, пациент переведен из ОРИТ в общую палату. 18 мая 2020 г. после достижения стабильного клинического и лабораторного улучшения, на 19-й день стационарного лечения выписан. На контрольной КТ легких накануне выписки на фоне прежних участков «матового стекла» описаны участки линейных уплотнений и консолидации, общий объем поражения легких уменьшился до 25 % справа и 25–50 % слева (КТ-2 по [9]).

Обсуждение

В данной статье описаны клинические случаи двусторонней вирусной пневмонии COVID-19, вызванной коронавирусной инфекцией SARS-CoV-2 тяжелого течения, с развитием дыхательной недостаточности. Особенностью данных клинических случаев стало отсроченное повышение СРБ, несмотря на длительный период высокой лихорадки. Одновременно с нарастанием СРБ усугублялась дыхательная недостаточность.

Развитие «цитокинового шторма» требует использования моноклональных антител к интерлейкинам и рецепторам интерлейкинов. Клиническими показаниями к назначению этих препаратов являются значительный объем поражения легочной ткани (50–75 %) плюс как минимум два следующих признака: снижение SpO_2 , СРБ > 60 мг / л или рост уровня СРБ в 3 раза на 8–14-й дни заболевания, лихорадка > 38 °С в течение 5 дней, лейкопения < $3,0 \times 10^9$ / л, лимфопения < 1×10^9 / л и / или < 15 % [9]. Тем не менее в реальной клинической практике врачи нередко ориентируются в большей степени на показатели уровня СРБ, а клиническим критериям придают второстепенное значение.

У представленных в данной статье пациентов отмечены лимфопения, лихорадка, по данным клинического наблюдения № 2 у больного также выявлена лейкопения, однако у обоих больных исходно объем поражения легких не достигал требуемого масштаба, а при увеличении объема поражения легочной ткани исчез критерий лихорадки: температура снизилась до субфебрильной. СРБ у пациента № 1 так

и не достиг порогового значения 60 мг / л и только на 13-й день болезни повысился более чем в 3 раза (с 5,27 до 42,7 мг / л). Введение дексаметазона не оказало существенного влияния на клиническую картину. По данным клинического наблюдения № 2 у пациента уровень СРБ превысил порог 60 мг / л на 11-е сутки от начала заболевания, а повышение в 3 раза от исходного наблюдалось еще позднее (рис. 3).

Таким образом, в реальной клинической практике развитие «цитокинового шторма» не всегда сопровождается одновременным повышением СРБ до значительных цифр. Помимо СРБ, другим ориентиром «цитокинового шторма» может служить IL-6, но в клинической практике этот маркер малодоступен; в частности, по данным клинического наблюдения № 2, уровень IL-6 не измерялся, а по данным клинического наблюдения № 1, пациенту данный показатель впервые удалось измерить на 13-й день от начала заболевания.

Еще одной особенностью представленных наблюдений стало выраженное повышение уровня печеночных трансаминаз, что отмечается у 20–35 % больных COVID-19 и может отражать вирусное повреждение печени [10–12], которое, в свою очередь, может быть связано с непосредственным влиянием вируса, который связывается с рецептором ангиотензин-превращающего фермента (АПФ II) для входа внутрь эпителиальной клетки. Рецепторы АПФ II экспрессируются на эпителиальных клетках желчных протоков в печеночной ткани и в меньшей степени — на гепатоцитах [10, 11]. Показано, что повышение печеночных трансаминаз прямо коррелирует с тяжестью течения COVID-19 [10, 12]. В то же время большинство лекарственных препаратов, применяемых для лечения новой коронавирусной инфекции COVID-19, в частности ритонавир / лопинавир, гидроксихлорохин, могут оказывать гепатотоксический эффект.

Оба представленных пациента с первого дня госпитализации получали аминохинолины (мефлохин или гидроксихлорохин) и лопинавир / ритонавир. В связи с этим трудно судить, связано ли повышение трансаминаз с тяжестью течения инфекции COVID-19 (в этом случае высокий уровень АСТ и АЛТ можно расценивать как критерий тяжести заболевания наряду с СРБ), либо с гепатотоксическими эффектами назначенных лекарственных препаратов. В пользу первого предположения могут косвенно свидетельствовать факты, что печеночные трансаминазы начали повышаться уже через 3 дня терапии и сохранялись на достаточно высоком уровне в течение 2–3 нед. после отмены препаратов.

Было бы логичным предположить, что, поскольку СРБ синтезируется в печени [1], вирус-индуцированное повреждение печени может нарушить синтетическую функцию печени и стать причиной более низкого уровня СРБ. Однако по данным некоторых авторов, повышение печеночных трансаминаз ассоциировалось с более высоким уровнем системного воспаления [13, 14]. По мнению Q. Cai et al., у госпитализированных в стационар больных COVID-19 отмечается более высокий риск лекарственного по-

ражения печени, особенно за счет применения лопинавира / ритонавира, который повышает этот риск в 4 раза [15]. Многие авторы также отмечают прямую взаимосвязь повышения печеночных трансаминаз и тяжести течения заболевания [13, 15, 16].

Заключение

Таким образом, пациенты с COVID-19 при повышении уровня печеночных трансаминаз должны рассматриваться как больные с потенциально тяжелым течением заболевания даже при нормальном или незначительно повышенном уровне СРБ. Вероятно, повышение уровня печеночных трансаминаз у больного с типичной для COVID-19 КТ-картиной поражения легких и длительно сохраняющейся лихорадкой также должно рассматриваться как показание к назначению препаратов моноклональных антител к интерлейкинам / рецепторам интерлейкинов.

Литература

- Ponti G., Maccaferri M., Ruini C. et al. Biomarkers associated with COVID-19 disease progression. *Crit. Rev. Clin. Lab. Sci.* 2020; 57 (6): 389–399. DOI: 10.1080/10408363.2020.1770685.
- Tan C., Huang Y., Shi F. et al. C-reactive protein correlates with computed tomographic findings and predicts severe COVID-19 early. *J. Med. Virol.* 2020; 92 (7): 856–862. DOI: 10.1002/jmv.25871.
- Gao Y., Li T., Han M. et al. Diagnostic utility of clinical laboratory data determinations for patients with the severe COVID-19. *J. Med. Virol.* 2020; 92 (7): 791–796. DOI: 10.1002/jmv.25770.
- Liu F., Li L., Da Xu M. et al. Prognostic value of interleukin-6, C-reactive protein, and procalcitonin in patients with COVID-19. *J. Clin. Virol.* 2020; 127: 104370. DOI: 10.1016/j.jcv.2020.104370.
- Sorayaa G.V., Ulhaq Z.S. Crucial laboratory parameters in COVID-19 diagnosis and prognosis: An updated meta-analysis. *Med Clin (Barc.)*. 2020; 155 (4): 143–151. DOI: 10.1016/j.medcli.2020.05.017.
- Frater J.L., Zini G., d'Onofrio G. et al. COVID-19 and the clinical hematology laboratory. *Int. J. Lab. Hematol.* 2020; 42 (1): 11–18. DOI: 10.1111/ijlh.13229.
- McGonagle D., Sharif K., O'Regan A. et al. COVID-19 induced pneumonia and macrophage activation syndrome-like disease. *Autoimmun. Rev.* 2020; 19 (6): 102537. DOI: 10.1016/j.autrev.2020.102537.
- Lippi G., Plebani M. Laboratory abnormalities in patients with COVID-2019 infection. *Clin. Chem. Lab. Med.* 2020; 58 (7): 1131–1134. DOI: 10.1515/cclm-2020-0198.
- Министерство здравоохранения Российской Федерации. Временные методические рекомендации: Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 7 (03.06.2020). Доступно на: https://static-0.rosminzdrav.ru/system/attachments/attaches/000/050/584/original/03062020_%D0%9C_R_COVID-19_v7.pdf
- Xie H., Zhao J., Lian N. et al. Clinical characteristics of non-ICU hospitalized patients with coronavirus disease 2019 and liver injury: A retrospective study. *Liver Int.* 2020; 40 (6): 1321–1326. DOI: 10.1111/liv.14449.
- Zhang Ch., Shi L., Wang F.Sh. Liver injury in COVID-19: management and challenges. *Lancet Gastroenterol. Hepatol.* 2020; 5 (5): 428–430. DOI: 10.1016/S2468-1253(20)30057-1.
- Agarwal A., Chen A., Ravindran N. et al. gastrointestinal and liver manifestations of COVID-19. *J. Clin. Exp. Hepatol.* 2020; 10 (3): 263–265. DOI: 10.1016/j.jceh.2020.03.001.
- Fan Zh., Chen L., Li J. et al. Clinical features of COVID-19-related liver functional abnormality. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2020; 18 (7): 1561–1566. DOI: 10.1016/j.cgh.2020.04.002.
- Duan P., Chen Y., Zhang J. et al. Clinical characteristics and mechanism of liver injury in patients with severe acute respiratory syndrome. *Zhonghua Gan Zang Bing Za Zhi.* 2003; 11: 493–496.
- Cai Q., Huang D., Yu H. et al. COVID-19: Abnormal liver function tests. *J. Hepatol.* 2020; 73 (3): 566–574. DOI: 10.1016/j.jhep.2020.04.006.
- Garrido I., Liberal R., Macedo G. Review article: COVID-19 and liver disease-what we know on 1st May 2020. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2020; 52 (2): 267–275. DOI: 10.1111/apt.15813.

Поступила 03.08.2020

References

- Ponti G., Maccaferri M., Ruini C. et al. Biomarkers associated with COVID-19 disease progression. *Crit. Rev. Clin. Lab. Sci.* 2020; 57 (6): 389–399. DOI: 10.1080/10408363.2020.1770685.
- Tan C., Huang Y., Shi F. et al. C-reactive protein correlates with computed tomographic findings and predicts severe COVID-19 early. *J. Med. Virol.* 2020; 92 (7): 856–862. DOI: 10.1002/jmv.25871.
- Gao Y., Li T., Han M. et al. Diagnostic utility of clinical laboratory data determinations for patients with the severe COVID-19. *J. Med. Virol.* 2020; 92 (7): 791–796. DOI: 10.1002/jmv.25770.
- Liu F., Li L., Da Xu M. et al. Prognostic value of interleukin-6, C-reactive protein, and procalcitonin in patients with COVID-19. *J. Clin. Virol.* 2020; 127: 104370. DOI: 10.1016/j.jcv.2020.104370.
- Sorayaa G.V., Ulhaq Z.S. Crucial laboratory parameters in COVID-19 diagnosis and prognosis: An updated meta-analysis. *Med Clin (Barc.)*. 2020; 155 (4): 143–151. DOI: 10.1016/j.medcli.2020.05.017.
- Frater J.L., Zini G., d'Onofrio G. et al. COVID-19 and the clinical hematology laboratory. *Int. J. Lab. Hematol.* 2020; 42 (1): 11–18. DOI: 10.1111/ijlh.13229.
- McGonagle D., Sharif K., O'Regan A. et al. COVID-19 induced pneumonia and macrophage activation syndrome-like disease. *Autoimmun. Rev.* 2020; 19 (6): 102537. DOI: 10.1016/j.autrev.2020.102537.
- Lippi G., Plebani M. Laboratory abnormalities in patients with COVID-2019 infection. *Clin. Chem. Lab. Med.* 2020; 58 (7): 1131–1134. DOI: 10.1515/cclm-2020-0198.

9. Ministry of Health of the Russian Federation. [Temporary guidelines: Prevention, diagnosis and treatment of new coronavirus infection (COVID-19). Version 7 (03.06.2020)]. Available at: https://static-0.rosminzdrav.ru/system/attachments/attach/000/050/584/original/03062020_%D0%99CR_COVID-19_v7.pdf (in Russian).
10. Xie H., Zhao J., Lian N. et al. Clinical characteristics of non-ICU hospitalized patients with coronavirus disease 2019 and liver injury: A retrospective study. *Liver Int.* 2020; 40 (6): 1321–1326. DOI: 10.1111/liv.14449.
11. Zhang Ch., Shi L., Wang F.Sh. Liver injury in COVID-19: management and challenges. *Lancet Gastroenterol. Hepatol.* 2020; 5 (5): 428–430. DOI: 10.1016/S2468-1253(20)30057-1.
12. Agarwal A., Chen A., Ravindran N. et al. gastrointestinal and liver manifestations of COVID-19. *J. Clin. Exp. Hepatol.* 2020; 10 (3): 263–265. DOI: 10.1016/j.jceh.2020.03.001.
13. Fan Zh., Chen L., Li J. et al. Clinical features of COVID-19-related liver functional abnormality. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2020; 18 (7): 1561–1566. DOI: 10.1016/j.cgh.2020.04.002.
14. Duan P., Chen Y., Zhang J. et al. Clinical characteristics and mechanism of liver injury in patients with severe acute respiratory syndrome. *Zhonghua Gan Zang Bing Za Zhi.* 2003; 11: 493–496.
15. Cai Q., Huang D., Yu H. et al. COVID-19: Abnormal liver function tests. *J. Hepatol.* 2020; 73 (3): 566–574. DOI: 10.1016/j.jhep.2020.04.006.
16. Garrido I., Liberal R., Macedo G. Review article: COVID-19 and liver disease-what we know on 1st May 2020. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2020; 52 (2): 267–275. DOI: 10.1111/apt.15813.

Received: August 03, 2020

Информация об авторах / Author Information

Чикина Светлана Юрьевна — к. м. н., ассистент кафедры пульмонологии Института клинической медицины им. Н.В.Склифосовского Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (916) 116-04-03; e-mail: svch@list.ru (SPIN-код: 4463-8203, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5536-9388>)
Svetlana Yu. Chikina — Candidate of Medicine, Assistant Lecturer, Department of Pulmonology, N.V.Sklifosovskiy Institute of Clinical Medicine, I.M.Sechenov First Moscow State Medical University, Healthcare Ministry of Russia (Sechenov University); tel.: (916) 116-04-03; e-mail: svch@list.ru (SPIN: 4463-8203, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5536-9388>)

Бровко Михаил Юрьевич — к. м. н., заместитель главного врача по медицинской части Клиники ревматологии, внутренних и профессиональных болезней им. Е.М.Тареева Университетской клинической больницы № 3 Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); заместитель руководителя Центра профессиональной патологии Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (499) 248-69-66; e-mail: mikhail.brovko@gmail.com (SPIN-код: 3389-8477)

Mikhail Yu. Brovko — Candidate of Medicine, Deputy Director for Clinical Care, E.M.Tareev Clinics University Teaching Hospital No.3, I.M.Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Healthcare Ministry of Russia; Deputy Director at Center of Occupational Diseases, Healthcare Ministry of Russia, tel.: (499) 248-69-66; e-mail: mikhail.brovko@gmail.com (SPIN: 3389-8477)

Роюк Валерий Валерьевич — к. м. н., главный врач Университетской клинической больницы № 1 Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); тел.: (926) 457-78-78; e-mail: Vvroyuk@mail.ru

Valeriy V. Royuk — Candidate of Medicine, Hospital Chief Executive Officer, University Teaching Hospital No.1, I.M.Sechenov First Moscow State Medical University, Healthcare Ministry of Russia (Sechenov University); tel.: (499) 248-69-66; e-mail: mikhail.brovko@gmail.com

Авдеев Сергей Николаевич — д. м. н., член-корр. Российской академии наук, профессор, заведующий кафедрой пульмонологии Института клинической медицины им. Н.В.Склифосовского Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); тел.: (495) 708-35-76; e-mail: serg_avdeev@list.ru (SPIN-код: 1645-5524; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5999-2150>)

Sergey N. Avdeev — Doctor of Medicine, Professor, Corresponding Member of Russian Academy of Sciences, Head of Department of Pulmonology, N.V.Sklifosovskiy Institute of Clinical Medicine, I.M.Sechenov First Moscow State Medical University, Healthcare Ministry of Russia (Sechenov University); tel.: (495) 708-35-76; e-mail: serg_avdeev@list.ru (SPIN: 1645-5524, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5999-2150>)

Легочная реабилитация пациентов, перенесших коронавирусную инфекцию COVID-19 (клинические примеры)

Н.Н.Мещерякова^{1,2,✉}, А.С.Белевский¹, А.В.Кулешов²

¹ Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, 1

² Клиника респираторной медицины «ИнтеграМед»: 107023, Россия, Москва, Мажоров переулок, 7

Резюме

В конце 2019 года в Китайской Народной Республике произошла вспышка новой коронавирусной инфекции с эпицентром в городе Ухань. Всемирная организация здравоохранения 11.02.20 присвоила официальное название инфекции, вызванной новым коронавирусом, COVID-19 (*COroNaVirus Disease-2019*). Международный комитет по таксономии вирусов 11.02.20 присвоил название возбудителю инфекции SARS-CoV-2. В настоящее время известно, что наиболее распространенным клиническим проявлением варианта коронавирусной инфекции является двусторонняя пневмония, у 3–4 % пациентов зарегистрировано развитие острого респираторного дистресс-синдрома. При пневмонии у пациентов развиваются вентиляционно-перфузионные нарушения, слабость скелетной мускулатуры. Для восстановления пациентов после вирусной пневмонии необходима легочная реабилитация. В данной статье приведены методы легочной реабилитации, направленные на улучшение кровообращения в легких, вентиляционно-перфузионных отношений, восстановление работы скелетной мускулатуры.

Ключевые слова: новая коронавирусная инфекция COVID-19, инфекция SARS-CoV-2, внебольничная пневмония, легочная реабилитация. **Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Мещерякова Н.Н., Белевский А.С., Кулешов А.В. Легочная реабилитация пациентов, перенесших коронавирусную инфекцию COVID-19 (клинические примеры). *Пульмонология*. 2020; 30 (5): 715–722. DOI: 10.18093/0869-0189-2020-30-5-715-722

Pulmonary rehabilitation of patients with coronavirus infection COVID-19, clinical examples

Natalya N. Meshcheryakova^{1,2,✉}, Andrey S. Belevsky¹, Andrey V. Kuleshov²

¹ N.I.Pirogov Federal Russian National Research Medical University, Healthcare Ministry of Russia: Ostrovityanova 1, Moscow, 117997, Russia

² “IntegraMed” Respiratory Medicine Clinic: Mazhorov per. 7, Moscow, 107023, Russia

Abstract

At the end of 2019, an outbreak of a new coronavirus infection was identified in the People's Republic of China centered in the city of Wuhan. The official name COVID-19 (*COroNaVirus Disease 2019*) was assigned to the infection caused by the novel coronavirus by the World Health Organization on February 11, 2020. The International Committee on Taxonomy of Viruses assigned the name to the causative agent of the infection — SARS-CoV-2 on February 11, 2020. The bilateral pneumonia is currently known to be the most common clinical manifestation of the variant of coronavirus infection. The development of acute respiratory distress syndrome was found in 3–4% of patients. As a result of pneumonia, patients develop ventilation and perfusion disorders, weakness of skeletal muscles. To recover patients after viral pneumonia, methods of pulmonary rehabilitation should be applied. This article represents the methods of pulmonary rehabilitation aimed to improve the blood circulation in the lungs, the ventilation-perfusion ratios, and to the restoration of the skeletal muscles.

Key words: new coronavirus infection COVID-19, SARS-CoV-2 infection, community-acquired pneumonia, pulmonary rehabilitation.

Conflict of interests. The authors declare the absence of conflict of interests.

For citation: Meshcheryakova N.N., Belevsky A.S., Kuleshov A.V. Pulmonary rehabilitation of patients with coronavirus infection COVID-19, clinical examples. *Pul'monologiya*. 2020; 30 (5): 715–722 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2020-30-5-715-722

В конце 2019 г. в Китайской Народной Республике произошла вспышка новой коронавирусной инфекции с эпицентром в городе Ухань.

Всемирная организация здравоохранения 11.02.20 присвоила официальное название инфекции, вызванной новым коронавирусом, — COVID-19 (*COroNaVirus Disease 2019*). Международный комитет по таксономии вирусов присвоил название возбудителю инфекции SARS-CoV-2 [1].

В настоящее время известно, что наиболее распространенным клиническим проявлением коронавирусной инфекции является двусторонняя пневмония, при которой в 3–4 % случаев развивается острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС) [1].

«Входными воротами» возбудителя являются эпителий верхних дыхательных путей и эпителиоциты кишечника. Начальным этапом заражения является проникновение SARS-CoV-2 в клетки-ми-

шени, имеющие рецепторы ангиотензинпревращающего фермента II типа, которые находятся на клетках дыхательного тракта, почек, пищевода, мочевого пузыря, подвздошной кишки, сердца, ЦНС. Однако основной и быстро достижимой мишенью являются альвеолярные клетки II типа легких, что определяет развитие пневмонии. На ранней стадии заболевания преобладают признаки острого бронхоолита, альвеолярно-геморрагического синдрома (внутриальвеолярного кровоизлияния) — отек как составной части диффузного альвеолярного повреждения. При гистологическом исследовании данного патологического процесса выявляются внутриальвеолярный отек, гиалиновые мембраны, выстилающие контуры альвеолярный ходов и альвеол, десквамированные пласты клеток альвеолярного эпителия, в части полостей альвеол можно обнаружить скопления фибрина, в значительной части полостей альвеол — скопление эритроцитов, имеются признаки интерстициального воспаления в виде лимфоцитарной инфильтрации. Начиная с 7-х суток от начала заболевания, в более позднюю стадию, можно наблюдать единичные гиалиновые мембраны, в просветах альвеол — фибрин и полиповидную фибробластическую ткань. То же — и в части респираторных и терминальных бронхоол (облитерирующий бронхоолит с организующейся пневмонией), плоскоклеточную метаплазию альвеолярного эпителия, в просветах альвеол — скопления сидерофагов. Могут встречаться ателектазы, иногда — фиброателектазы [2, 3]. Характерно утолщение межальвеолярных перегородок за счет лимфоидной инфильтрации и пролиферации альвеолоцитов II типа, что приводит к дальнейшей патологии легких [4].

Важным фактором в развитии заболевания становится тромбообразование и изменение реологических свойств крови, приводящее к патологии сердечно-сосудистой системы. Это очень важный аспект в лечении и разработке реабилитационных мероприятий. Кроме того, у пациентов развивается адинамия, в стационаре они практически не двигаются, многие находятся в проп-позиции для улучшения дыхания. Проп-позиция необходима для увеличения поверхности легких, вовлекаемых в дыхание. В данной позиции легкие расправляются, и кислород попадает в те отделы, которые до этого плохо вентилировались. Однако такое положение тела приводит к еще большей адинамии, поражению скелетной и, что очень важно, дыхательной мускулатуры [5, 6]. Указанные проблемы помогает решить легочная реабилитация (ЛР), проводимая методами, принятыми согласно клиническим рекомендациям [7].

Понятие легочной реабилитации

Для пациентов, перенесших внебольничную пневмонию, обусловленную новой коронавирусной инфекцией, необходимы реабилитационные мероприятия для восстановления последствий перенесенного заболевания [8].

В последние годы методы ЛР стали стандартным дополнением к медикаментозной терапии у людей с заболеваниями легких. При ЛР улучшается качество пациентов, уменьшается одышка, сокращается число госпитализаций и их продолжительность (уровень доказательности А); улучшается толерантность к физической нагрузке и увеличивается выживаемость, наблюдается бронходилатационный эффект (уровень доказательности В). Изначально методы ЛР разрабатывались для пациентов, страдающих хронической обструктивной болезнью легких, однако при дальнейшем изучении методов ЛР установлено, что те же самые принципы применимы и при других заболеваниях легких. В настоящее время невозможно представить оказание полноценной медицинской помощи при заболеваниях легких без применения ЛР [9, 10].

Определение ЛР, представленное Советом директоров Американского торакального общества (*American Thoracic Society* — ATS) в декабре 2005 г. и исполнительным комитетом Европейского респираторного общества (*European Respiratory Society* — ERS) в ноябре 2005 г., является основополагающим: «Легочная реабилитация сопровождается основными методами лечения пациентов, включает образование, изменение образа жизни пациента, улучшает физическое и психическое состояние пациента с хроническими респираторными заболеваниями и способствует долгосрочному улучшению здоровья. Программа легочной реабилитации включает оценку состояния пациента, физическую тренировку, обучение больного, коррекцию питания и психологическую поддержку. В более широком смысле легочная реабилитация представляет собой спектр лечебных стратегий для пациентов с хроническими заболеваниями легких на протяжении всей их жизни и подразумевает активное сотрудничество между больным, его семьей и работниками здравоохранения» [11].

Легочная реабилитация для пациентов, перенесших внебольничную пневмонию, обусловленную COVID-19

Целью ЛР у пациентов, перенесших внебольничную пневмонию, обусловленную новой коронавирусной инфекцией COVID-19, является улучшение дыхательной функции, облегчение симптомов, снижение возможной тревожности, депрессии и вероятности осложнений, нормализация работы дыхательной и скелетной мускулатуры, нутритивного статуса.

Критерием оценки состояния пациента перед ЛР является его общее клиническое состояние, особенно функциональное, включая функцию дыхания, кардиологический статус, физическую активность. Необходимо обращать внимание на состояние дыхательной системы — функциональную активность легких, амплитуду работы диафрагмы. Важно оценивать патологию сердечно-сосудистой системы, систему кровообращения и нутритивный статус пациента.

Методы легочной реабилитации

Инспираторный тренинг

При коронавирусной пневмонии происходит повреждение альвеол, поэтому для улучшения вентилиционной способности легких, уменьшения перфузионных нарушений и снижения дыхательных объемов необходимо оказать влияние на инспираторную мускулатуру. Главное в тренировочных упражнениях — влияние на все механизмы респираторной системы. Инспираторные мышцы принимают активное участие в акте дыхания, влияют на все аспекты легочной вентилиции. Воздействуя на паттерн дыхания, можно уменьшить нагрузку на альвеолы за счет снижения сопротивления в бронхах и улучшения вентилиции. Особенно это важно для пациентов, которым приходится находиться в прон-позиции, при которой страдает инспираторная мускулатура. Для восстановления дыхательных мышц можно использовать упражнения, направленные на тренировку диафрагмы: диафрагмальное дыхание, упражнения с тренировкой вдоха, который необходимо делать достаточно длинным (на раз-два-три) для улучшения вентилиции, и выдох с небольшим сопротивлением через сомкнутые губы (на раз-два-три-четыре) [11–13].

При использовании тренажеров (*Threshold IMT*, *Respironics*, США, *Powerbreathe Classic* и *Plus*, *Gaiam Ltd*, Великобритания), при помощи которых развивается инспираторная мускулатура (ИМ), улучшается и восстанавливается функция легких, оказывается более интенсивное влияние на восстановление вентилиционной способности легких [14–16].

Наиболее распространенный подход к тренировке дыхательных мышц — использование ИМ с пороговой нагрузкой на инспираторные мышцы.

При использовании устройства, оснащенного пружиной и клапаном, дается дозированная нагрузка. Клапан открывается только тогда, когда создаваемое пациентом инспираторное давление превышает сопротивление пружины, выдох происходит беспрепятственно через экспираторный подвижный клапан. В тренажерах создается ступенчатое сопротивление, которое постепенно, по мере тренировки, можно усиливать. При выполнении упражнений увеличивается жизненная емкость легких и улучшается их функция [17–19].

При проведении различных исследований по изучению эффективности применения ИМ использовался либо только тренинг ИМ, либо он дополнялся тренировкой тела. Метаанализ исследований ИМ у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) при сравнении с плацебо или низким (< 30 %) сопротивлением демонстрирует существенное увеличение силы и выносливости дыхательной мускулатуры [20–24]. Кроме того, в исследованиях показаны существенные и клинически значимые снижение одышки в быту и увеличение показателей пикового дыхательного потока. Улучшения также

продемонстрированы по данным 6-минутного шагового теста [20–24].

При ЛР происходит воздействие не только на ИМ, но и на экспираторную мускулатуру, которая начинает активизироваться вслед за инспираторными мышцами. Для усиления отхождения мокроты при развитии бронхита можно использовать дыхательные тренажеры с отрицательным давлением при выдохе — флаттеры, шекеры, акапеллы. Данные тренажеры не тренируют мышцы, но за счет положительного экспираторного давления при выдохе создают дополнительное сопротивление, которое позволяет активнее откашливать мокроту за счет раскрытия дыхательных путей. Например, тренажер *Threshold PEP* имеет пружинный клапан, который создает положительное давление при выдохе, это давление пациент преодолевает путем напряжения экспираторных мышц. Однако при развитии пневмонии, связанной с коронавирусной инфекцией, обструкция дыхательных путей и мокрота, как правило, у пациентов отсутствуют (за исключением лиц с диагностированными до заболевания бронхиальной астмой или ХОБЛ). Кашель появляется в ответ на поражение альвеол, а не на развитие гнойного бронхита, поэтому применение данных тренажеров при COVID-19 неактуально.

Вибрационно-перкуSSIONная терапия

Из-за патологического воспалительного процесса в результате развития вирусной пневмонии и отложения фибрина в альвеолах использования одного инспираторного тренинга недостаточно. Патологический процесс затрагивает многочисленные структуры легких, при этом для восстановления их вентилиционной способности и уменьшения фиброзных изменений эффективно использовать высокочастотную осцилляцию грудной клетки совместно с компрессией. Данный метод сочетает в себе механическое воздействие высокочастотной вибрацией и компрессией, в результате чего происходит восстановление дренажной функции легких и улучшение кровоснабжения [25, 26]. Данное воздействие осуществляется при помощи устройства, при этом не только усиливается отхождение мокроты за счет вибрационного воздействия, но и улучшаются функциональные и объемные показатели легких за счет компрессионного воздействия положительным давлением, наблюдается влияние на вентилицию в альвеолах, что показано в исследованиях *A. Nicoloni et al.* и *R. Gloeck et al.* [27, 28]. В Российской Федерации применяются 2 типа аппаратов, обладающих такими характеристиками, — *Hill-Rom Vest / Vest Airway Inc.* (США) и *Ventum Vest Vibration YK-800* (Китай). По данным нескольких международных исследований, получены положительные результаты при воздействии на дренажную функцию легких за счет улучшения мукоцилиарного клиренса и функциональных изменений легких, безопасность данного устройства оценена также у больных с дыхательной недостаточностью.

Вибрационно-компрессионный аппарат состоит из жилета, соединенного двумя трубками с генера-

тором воздушного давления. Генератор быстро нагнетает и выпускает воздух из жилета. За счет этой внешней силы грудная клетка последовательно сжимается и расслабляется. Частота цикла задается с помощью ручной настройки прибора, но для пациентов с коронавирусной пневмонией важна значимая компрессия и вибрация (хотя максимальные показатели в приборах достаточно безопасны), а при другой патологии легких в первую очередь важна вибрация. Противопоказанием для назначения вибрационно-компрессионной терапии является подозрение на наличие тромбоэмболии и буллезной эмфиземы легких, поэтому перед реализацией реабилитационной программы обязательно должна быть выполнена компьютерная томография (КТ) легких. Кроме того, очень важно комфортное ощущение процедуры для пациента, т. к. он испытывает дискомфорт при дыхании и одышку. Устройство позволяет использовать различные настройки. В одних частота регулируется в диапазоне 1–20 Гц, компрессия — 1–12 Бар, а время — 1–30 мин, в других устройствах частота вибрации составляет 1–20 Гц, компрессия — 1–30 Бар, время — 1–99 мин.

Тренировка верхней и нижней групп мышц

Важным этапом реабилитации является восстановление двигательной активности скелетной мускулатуры, особенно верхней группы, взаимодействующей с работой дыхательной мускулатуры. Кроме того, при тяжелом течении пневмонии или длительном пребывании в стационаре (> 10 дней) возникает необходимость в восстановлении силы скелетной мускулатуры [29, 30]. Пациенты стремительно теряют мышечную силу. Для восстановления необходимо тренировать скелетную мускулатуру. При этом можно использовать гантели, утяжелители, степперы, велоэргометры и тредмил. Во время тренировки необходимо делать акцент на паттерн дыхания, а все упражнения проводить медленно, с длительным вдохом и выдохом с сопротивлением. Так, например, при наблюдении за тем, как пациент переносит нагрузку, используют степпер. Однако не следует забывать о правильном дыхании при выполнении упражнений: длительный вдох — через нос, выдох — через сомкнутые губы.

В респираторной клинике «ИнтеграМед» все рассмотренные методы реабилитации применяются с положительным эффектом. Начиная с марта 2020 г., программа ЛР выполнена полностью (≥ 10 сеансов) у 62 пациентов с коронавирусной инфекцией, осложненной пневмонией. В дальнейшем все продолжили тренировку верхней и нижней групп мышц и инспираторный тренинг. После выписки из стационара пациенты начинали курс терапии в разное время, что было связано с различным сроком карантина, желанием самим выйти из болезни. Кроме 3 пациентов (2 — с синдромом ожирения и гиповентиляцией, 1 пациентка — с гипервентиляционным синдромом), проблем с органами дыхания и сердечно-сосудистой системой не отмечено. Независимо от сроков окон-

чания карантина, у всех пациентов были аналогичные жалобы — на ощущение заложенности в груди и затруднение дыхания, сухой кашель, боли в груди и спине мигрирующего характера, боли в области трахеи, страх смерти. После окончания курса ЛР эти жалобы регрессировали.

Без сомнения, реабилитацию необходимо начинать уже в стационаре. Чем раньше будут начаты занятия, тем меньше следует ожидать проявления нарушений со стороны бронхолегочной системы и быстрее произойдет восстановление.

По данным исследования функции внешнего дыхания, нарушений бронхиальной проходимости по обструктивному типу у данных пациентов не выявлено, однако у 53 человек отмечалось снижение показателя форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ). Провести бодиплетизмографию и диффузионное исследование легких в тот момент было невозможно. Данные исследования стали проводить только с июля. Далее приводятся 2 клинических наблюдения за пациентами, у которых проводилась ЛР различными методами.

Клиническое наблюдение № 1

Пациент К., 39 лет. Заболел остро 28.02.20 после возвращения из Италии (20.02.20). Поднялась температура до 37,4–38,0 °С, которая снижалась при приеме парацетамола. На 4-й день заболевания температура поднялась до 39 °С. С 03.03.20 по назначению терапевта начал принимать амоксициллин. 04.03.20 в связи с резким ухудшением состояния (сохранялась температура до 39 °С, сухой надсадный кашель, затрудненное дыхание, слабость) обратился в частную клинику. По данным КТ легких диагностирована двусторонняя полисегментарная пневмония.

Пациент был сразу госпитализирован по скорой помощи в один из стационаров Москвы; 04.03.20 при анализе на РНК SARS-CoV-2, получен положительный результат.

После курса терапии с положительной динамикой по клиническому состоянию и двумя отрицательными результатами на РНК SARS-CoV-2, последний из которых датирован 13.03.20, больной 24.03.20 был выписан с рекомендациями проведения реабилитационных мероприятий. По анализам крови наблюдалось резкое снижение числа лейкоцитов и лимфоцитов.

По данным КТ органов грудной клетки (ОГК) от 10.03.20 — картина двусторонней полисегментарной пневмонии вирусного генеза. Поражение легких — 65 %.

КТ ОГК от 13.03.20 — положительная динамика в виде уменьшения участков поражения до 50 % (рис. 1).

При ультразвуковом исследовании (УЗИ) плевральных полостей от 09.03.20 — минимальный гидроторакс слева на фоне локального снижения воздушности нижней доле левого легкого.

В анамнезе: пациент активно занимается спортом — большой теннис 5 раз в неделю. Не курит. Аллергическая реакция в виде отека Квинке на фенотербитал, другой аллергии не отмечает.

По данным спирометрии от 25.03.20, — нарушения бронхиальной проходимости не выявлено. Объем форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ₁) — 99 %, ФЖЕЛ — 103 %, ОФВ₁ / ФЖЕЛ — 78 %, максимальная объемная скорость выдоха на уровне 25 % ФЖЕЛ (МОС₂₅) — 86 %, МОС₅₀ — 109 %, МОС₇₅ — 47 %, МОС_{25–75} — 86 %.

По данным УЗИ плевральной полости от 25.03.20, признаков наличия жидкости в плевральных полостях не обнаружено.

После выписки из стационара — жалобы на сухой кашель, ощущение стеснения в грудной клетке, которое очень беспокоило пациента.

По данным клинического анализа крови от 28.03.20, выявлено повышение тромбоцитов до 397 г / л, лимфоцитов — до 43 %, абсолютные показатели — 2,24 тыс. / мкл.

С 25.03.20 пациенту рекомендована терапия азитромицином (сумамедом) 250 мг по 1 таблетке 1 раз в день 3 раза в неделю (по-

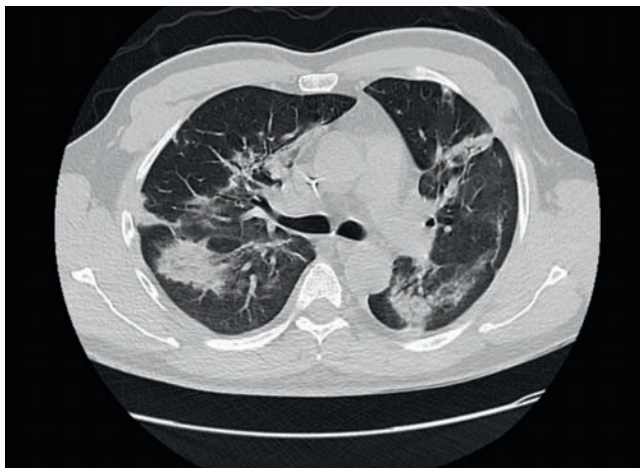


Рис. 1. Компьютерная томограмма пациента К. 39 лет от 13.03.20
Figure 1. Computer tomogram, patient K. 39 years old, 13.03.20



Рис. 3. Компьютерная томограмма пациента А. 52 лет от 01.05.20
Figure 3. Computer tomogram, patient A. 52 years old, 01.05.20



Рис. 2. Компьютерная томограмма пациента К. 39 лет от 15.04.20
Figure 2. Computer tomogram, patient K. 39 years old, 15.04.20

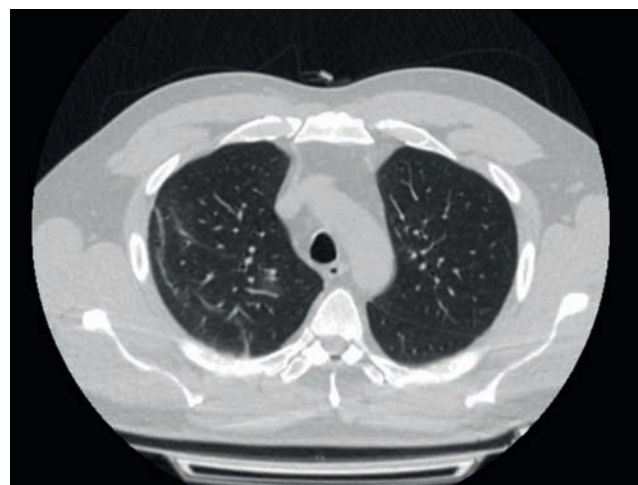


Рис. 4. Компьютерная томограмма пациента А. 52 лет от 10.06.20
Figure 4. Computer tomogram, patient A. 52 years old, 10.06.20

недельник, среда, пятница) в течение 1 мес., в качестве антиоксидантной терапии назначен прием флуимуцила по 600 мг 2 раза в день.

Реабилитационные мероприятия начались 01.04.20, когда пациенту стало удобно посещать клинику.

Назначена тренировка ИМ при помощи дыхательного тренажера с начальным сопротивлением в 40 мм вод. ст. по 20 дыхательных движений 3 раза в день.

Высокочастотная осцилляция грудной клетки осуществлялась при помощи вибрационно-компрессионной терапии с компрессией 10 Бар и частотой 13 Гц в течение 30 мин.

Результаты

После 3 сеансов высокочастотной осцилляции грудной клетки у пациента купировался кашель, прошло ощущение заложенности в грудной клетке. Однако когда по семейным обстоятельствам он 2 дня не смог посещать сеансы терапии, кашель и стеснение в грудной клетке возобновились, и пациент вновь стал посещать сеансы терапии (всего 10 сеансов).

После всех сеансов терапии при помощи высокочастотной осцилляции грудной клетки, использования инспираторного тренажера, ингаляций флуимуцила и приема сумамеда состояние стабилизировалось. Кашель был купирован, ощущение стеснения в грудной клетке не беспокоит.

По данным КТ ОГК от 15.04.20, отмечается резко положительная динамика в виде значительного уменьшения в размерах и интенсивности очагов воспаления и «матового стекла» (рис. 2).

По данным спирометрии от 16.04.20, улучшения бронхиальной проходимости не выявлено (ОФВ₁ – 103 %, ФЖЕЛ – 98 %, ОФВ₁ / ФЖЕЛ – 85 %, МОС₂₅ – 111 %, МОС₅₀ – 101 %, МОС₇₅ – 92 %, МОС_{25–75} – 107 %).

По результатам клинического анализа крови от 23.04.20, установлена полная нормализация всех показателей, в т. ч. лейкоцитарной формулы.

В результате проведенных реабилитационных мероприятий отмечается значительное улучшение состояния пациента, а также дренажной и вентиляционной функций легких.

Клиническое наблюдение № 2

Пациент А., 52 года. 27.04.20 появились признаки острой респираторной вирусной инфекции – миалгия, озноб, повышение температуры тела до 38,2 °С, общая слабость. На 3-й день появился сухой кашель.

30.05.20 пациент обратился в частную клинику, где проведена КТ ОГК и выявлена верхнедолевая пневмония.

По данным КТ ОГК от 01.05.20, в верхней доле правого легкого выявлены инфильтративные изменения и участки «матового стекла». По визуальной шкале соответствует III степени тяжести (рис. 3).

В анализах крови от 03.05.20 уровень С-реактивного белка составил 19,3 мг / л, ферритина – 886 нг / мл, лейкоцитов – $3,6 \times 10^9$ / л, фибриногена – 4,7 г / л.

КТ-картина расценена как пневмония, вызванная вирусной инфекцией (COVID-19). Назначен азитромицин 500 мг в сутки в течение 7 дней, гидроксихлорохин 200 мг: 1-й день – 400 мг 2 раза в день, затем – по 200 мг 2 раза в день в течение 7 дней. Назначен флуимуцил в дозе 1 800 мг в сутки. На фоне лечения температура тела изменялась от 36,8 до 38 °С в течение 5 дней, затем нормализовалась. Сохранился сухой кашель и быстрая утомляемость.

09.05.20 проведены качественные тесты на антитела IgM / IgG к SARS-CoV-2 (положительный результат). Пациент продолжил лечение флуимуцилом в дозе 1 800 мг в сутки в течение 3 нед.

По данным спирометрии от 28.05.20, нарушений бронхиальной проходимости не выявлено. ОФВ₁ – 120 %, ФЖЕЛ – 116 %, ОФВ₁ / ФЖЕЛ – 83 %, МОС₂₅ – 114 %, МОС₅₀ – 114 %, МОС₇₅ – 98 %, МОС_{25–75} – 115 %.

Реабилитационные мероприятия начались 28.05.20.

Пациенту назначили тренировку ИМ при помощи дыхательного тренажера с начальным сопротивлением в 50 мм вод. ст. по 30 дыхательных движений 2 раза в день.

Высокочастотная осцилляция грудной клетки осуществлялась при помощи вибрационно-компрессионной терапии с компрессией в 11 Бар и частотой 13 Гц в течение 30 мин.

После 5 сеансов высокочастотной осцилляции грудной клетки пациент отметил легкость дыхания, снижение утомляемости, перестал беспокоить кашель. Занятия проводились ежедневно, с перерывом на субботу и воскресенье. Всего проведено 10 сеансов.

После всех сеансов комплексной терапии общее самочувствие, по мнению пациента, соответствовало прежнему качеству.

По данным КТ ОГК от 10.06.20, отмечена положительная динамика (по сравнению с 01.05.20) – интерстициально-инфильтративные изменения в верхней доле правого легкого с преобладанием тяжистых фиброзных изменений (рис. 4).

В анализах крови от 04.06.20 отмечена полная нормализация всех показателей.

В результате проведенных реабилитационных мероприятий качество жизни и общее физическое состояние значительно улучшились, перестал беспокоить кашель.

Заключение

Использование методов ЛР, направленных на улучшение кровообращения, вентиляционно-перфузионных отношений и восстановление работы скелетной мускулатуры, чрезвычайно важно для пациентов, которые перенесли пневмонию, связанную с коронавирусной инфекцией SARS-CoV-2. При этом чем раньше начинаются реабилитационные мероприятия, тем меньше последствий для больного [31, 32]. Такие жалобы, как мигрирующие боли в груди и спине, жжение, ощущение затрудненного дыхания при нормальных показателях функции дыхания, могут сопровождать людей довольно долго. При применении различных методов ЛР улучшается вентиляционно-перфузионная способность легких, купируются симптомы. Однако для предупреждения осложнений заболевания и с учетом разнообразия патологических процессов как в легких, так и в других органах и системах пациенту необходимо наблюдение в течение 1 года [31–33].

Литература

1. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Временные методические рекомендации: Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 7 (03.06.2020). Доступно на: https://static-0.rosminzdrav.ru/system/attachments/attaches/000/050/584/original/03062020_%D0%9C%D0%9A_COVID-19_v7.pdf
2. Baig A.M., Khaleeq A., Ali U. et al. Evidence of the COVID-19 virus targeting the CNS: tissue distribution, host–virus interaction, and proposed neurotropic mechanisms. *ACS Chem. Neurosci.* 2020; 11 (7): 995–998. DOI: 10.1021/acscchemneuro.0c00122.
3. Behzadi M.A., Leyva-Grado V.H. Overview of current therapeutics and novel candidates against influenza, respiratory syncytial virus, and Middle East respiratory syndrome coronavirus infections. *Front. Microbiol.* 2019; 10: 1327. DOI: 10.3389/fmicb.2019.01327.
4. Government of Canada. Coronavirus disease (COVID-19): Symptoms and treatment. Available at: <https://www.canada.ca/en/public-health/services/diseases/2019-novel-coronavirus-infection/symptoms.html>
5. CDC: Center for Disease Control and Prevention. Coronavirus disease 2019. Available at: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/index.html>
6. Chen N., Zhou M., Dong X. et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet.* 2020; 395 (10223): 507–513. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30211-7.
7. Nici L., Donner C., Wouters E. et al. American Thoracic Society/European Respiratory Society statement on pulmonary rehabilitation. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2006; 173 (12): 1390–1413. DOI: 10.1164/rccm.200508-1211st.
8. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Update 2013. Available at: <https://goldcopd.org/>
9. Исаев Г.Г. Физиология дыхательных мышц. В кн.: Бреслав И.С., Исаев Г.Г., ред. Физиология дыхания. СПб: Наука; 1994: 178–197.
10. McConnell A. Breathe Strong Perform Better. Human Kinetics; 2011.
11. American Thoracic Society/European Respiratory Society. ATS/ERS statement on respiratory muscle testing. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2002; 166 (4): 518–624. DOI: 10.1164/rccm.166.4.518.
12. Black L.F., Hyatt R.E. Maximal inspiratory pressures: normal values and relationship to age and sex. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1969; 99: 696–702.
13. Caine M.P., McConnell A.K. Development and evaluation of a pressure threshold inspiratory muscle trainer for use in the context of sports performance. *J. Sports Engineer.* 2000; 3 (3): 149–159. DOI: 10.1046/j.1460-2687.2000.00047.x.
14. Edwards A.M., Wells C., Butterly R. Concurrent inspiratory muscle and cardiovascular training differentially improves both perceptions of effort and 5000 m running performance compared with cardiovascular training alone. *Br. J. Sports Med.* 2004; 42 (10): 523–527. DOI: 10.1136/bjsm.2007.045377.
15. Enright S.J., Unnithan V.B., Heward C. et al. Effect of high-intensity inspiratory muscle training on lung volumes, diaphragm thickness, and exercise capacity in subjects who are healthy. *Phys. Ther.* 2006; 86 (3): 345–354. DOI: 10.1093/ptj/86.3.345.
16. Epstein S.K. An overview of respiratory muscle function. *Clin. Chest. Med.* 1994; 15 (4): 619–639.
17. Gregory C.M., Bickel C.S. Recruitment pattern in human skeletal muscle during electrical stimulation. *Phys. Ther.* 2005; 85 (4): 358–364. DOI: 10.1093/ptj/85.4.358.
18. Requena Sánchez B., Padial Puche P., Gonzalez-Badillo J.J. Percutaneous electrical stimulation in strength training: an update. *J. Strength Cond. Res.* 2005; 19 (2): 438–441.

19. Geddes E.L., O'Brien K., Reid W.D. et al. Inspiratory muscle training in adults with chronic obstructive pulmonary disease: an update of a systematic review. *Respir. Med.* 2008; 102 (12): 1715–1729. DOI: 10.1016/j.rmed.2008.07.005.
20. Gosselink R., De Vos J., van den Heuvel S.P. et al. Impact of inspiratory muscle training in patients with COPD: what is the evidence? *Eur. Respir. J.* 2011; 37 (2): 416–425. DOI: 10.1183/09031936.00031810.
21. O'Brien K., Geddes E.L., Reid W.D. et al. Inspiratory muscle training compared with other rehabilitation interventions in chronic obstructive pulmonary disease: A systematic review update. *J. Cardiopulm. Rehabil. Prev.* 2008; 28 (2): 128–141. DOI: 10.1097/01.hcr.0000314208.40170.00.
22. Lötters F., van Tol B., Kwakkel G. et al. Effects of controlled inspiratory muscle training in patients with COPD: a meta-analysis. *Eur. Respir. J.* 2002; 20 (3): 570–576. DOI: 10.1183/09031936.02.00237402.
23. Hill K., Jenkins S.C., Philippe D.L. et al. High-intensity inspiratory muscle training in COPD. *Eur. Respir. J.* 2006; 27 (6): 1119–1128.
24. Meshcheriakova N., Belevskiy A., Cherniak A. et al. Threshold PEP and IMT devices (PID) for COPD patient respiratory training. *Eur. Respir. J.* [Abstracts 16th ERS Annual Congress. Munich, Germany, 2–6 September, 2006]. 2006; 28 (Suppl. 50): S553.
25. Kempainen R.R., Milla C., Duniz J. et al. Comparison of setting used for high-frequency chest-wall compression in cystic fibrosis. *Respir. Care.* 2010; 55 (6): 782–783.
26. Allan J.S., Garrity G.M., Donahue D.M. High-frequency chest-wall compression during the 48 hours following thoracic surgery. *Respir. Care.* 2009; 54 (3): 340–343.
27. Nicolini A., Cardini F., Landucci N. et al. Effectiveness of treatment with high-frequency chest wall oscillation in patients with bronchiectasis. *BMC Pulm. Med.* 2013; 13 (1): 21. DOI: 10.1186/1471-2466-13-21.
28. Gloeck R., Heinzeimann I., Baeuerle S. et al. Effects of whole body vibration in patients with chronic obstructive pulmonary disease: A randomized controlled trial. *Respir. Med.* 2012; 106 (1): 75–83. DOI: 10.1016/j.rmed.2011.10.021.
29. Brugliera L., Spina A., Castellazzi P. et al. Rehabilitation of COVID-19 patients. *J. Rehabil. Med.* 2020; 52 (4): jrmo00046. DOI: 10.2340/16501977-2678.
30. Bryant M.S., Fedson S.E., Sharafkhaneh A. Using telehealth cardiopulmonary rehabilitation during the COVID-19 pandemic. *J. Med. Syst.* 2020; 44 (7): 125. DOI: 10.1007/s10916-020-01593-8.
31. De Biase S., Cook L., Skelton D.A. et al. The COVID-19 rehabilitation pandemic. *Age Ageing.* 2020; 49 (5): 696–700. DOI: 10.1093/ageing/afaa118.
32. Bettger J.P., Thoumi A., Marguevich W. et al. COVID-19: maintain essential rehabilitation services across the care continuum. *BMJ Glob. Health.* 2020; 5 (5): e002670. DOI: 10.1136/bmjgh-2020-002670.
33. Carda S., Invernizzi M., Bavikatte G. The role of physical and rehabilitation medicine in the COVID-19 pandemic: The clinician's view. *Ann. Phys. Rehabil. Med.* 2020; 99 (6): 459–463. DOI: 10.1097/phm.0000000000001452.

References

1. Ministry of Health of the Russian Federation. [Temporary guidelines: Prevention, diagnosis and treatment of new coronavirus infection (COVID-19). Version 7 (03.06.2020)]. Available at: https://static-0.rosminzdrav.ru/system/attachments/attaches/000/050/584/original/03062020_%D0%9C_R_COVID-19_v7.pdf (in Russian).
2. Baig A.M., Khaleeq A., Ali U. et al. Evidence of the COVID-19 virus targeting the CNS: tissue distribution, host–virus interaction, and proposed neurotropic mechanisms. *ACS Chem. Neurosci.* 2020; 11 (7): 995–998. DOI: 10.1021/acschemneuro.0c00122.
3. Behzadi M.A., Leyva-Grado V.H. Overview of current therapeutics and novel candidates against influenza, respiratory syncytial virus, and Middle East respiratory syndrome coronavirus infections. *Front. Microbiol.* 2019; 10: 1327. DOI: 10.3389/fmicb.2019.01327.
4. Government of Canada. Coronavirus disease (COVID-19): Symptoms and treatment. Available at: <https://www.canada.ca/en/public-health/services/diseases/2019-novel-coronavirus-infection/symptoms.html>
5. CDC: Center for Disease Control and Prevention. Coronavirus disease 2019. Available at: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/index.html>
6. Chen N., Zhou M., Dong X. et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet.* 2020; 395 (10223): 507–513. DOI: 10.1016/S0140-6736(20) 30211-7.
7. Nici L., Donner C., Wouters E. et al. American Thoracic Society/European Respiratory Society statement on pulmonary rehabilitation. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2006; 173 (12): 1390–1413. DOI: 10.1164/rccm.200508-1211st.
8. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Update 2013. Available at: <https://goldcopd.org/>
9. Isaev G.G. [Respiratory muscle physiology]. In: Breslav I.S., Isaev G.G., eds. [Respiratory Physiology]. St. Petersburg: Nauka; 1994: 178–197 (in Russian).
10. McConnell A. Breathe Strong Perform Better. Human Kinetics; 2011.
11. American Thoracic Society/European Respiratory Society. ATS/ERS statement on respiratory muscle testing. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2002; 166 (4): 518–624. DOI: 10.1164/rccm.166.4.518.
12. Black L.F., Hyatt R.E. Maximal inspiratory pressures: normal values and relationship to age and sex. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1969; 99: 696–702.
13. Caine M.P., McConnell A.K. Development and evaluation of a pressure threshold inspiratory muscle trainer for use in the context of sports performance. *J. Sports Engineer.* 2000; 3 (3): 149–159. DOI: 10.1046/j.1460-2687.2000.00047.x.
14. Edwards A.M., Wells C., Butterly R. Concurrent inspiratory muscle and cardiovascular training differentially improves both perceptions of effort and 5000 m running performance compared with cardiovascular training alone. *Br. J. Sports Med.* 2004; 42 (10): 523–527. DOI: 10.1136/bjsm.2007.045377.
15. Enright S.J., Unnithan V.B., Heward C. et al. Effect of high-intensity inspiratory muscle training on lung volumes, diaphragm thickness, and exercise capacity in subjects who

Поступила 23.07.2020

- are healthy. *Phys. Ther.* 2006; 86 (3): 345–354. DOI: 10.1093/ptj/86.3.345.
16. Epstein S.K. An overview of respiratory muscle function. *Clin. Chest. Med.* 1994; 15 (4): 619–639.
17. Gregory C.M., Bickel C.S. Recruitment pattern in Human skeletal muscle during electrical stimulation. *Phys. Ther.* 2005; 85 (4): 358–364. DOI: 10.1093/ptj/85.4.358.
18. Requena Sánchez B., Padial Puche P., Gonzalez-Badillo J.J. Percutaneous electrical stimulation in strength training: an update. *J. Strength Cond. Res.* 2005; 19 (2): 438–441.
19. Geddes E.L., O'Brien K., Reid W.D. et al. Inspiratory muscle training in adults with chronic obstructive pulmonary disease: an update of a systematic review. *Respir. Med.* 2008; 102 (12): 1715–1729. DOI: 10.1016/j.rmed.2008.07.005.
20. Gosselink R., De Vos J., van den Heuvel S.P. et al. Impact of inspiratory muscle training in patients with COPD: what is the evidence? *Eur. Respir. J.* 2011; 37 (2): 416–425. DOI: 10.1183/09031936.00031810.
21. O'Brien K., Geddes E.L., Reid W.D. et al. Inspiratory muscle training compared with other rehabilitation interventions in chronic obstructive pulmonary disease: A systematic review update. *J. Cardiopulm. Rehabil. Prev.* 2008; 28 (2): 128–141. DOI: 10.1097/01.hcr.0000314208.40170.00.
22. Lötters F., van Tol B., Kwakkel G. et al. Effects of controlled inspiratory muscle training in patients with COPD: a meta-analysis. *Eur. Respir. J.* 2002; 20 (3): 570–576. DOI: 10.1183/09031936.02.00237402.
23. Hill K., Jenkins S.C., Philippe D.L. et al. High-intensity inspiratory muscle training in COPD. *Eur. Respir. J.* 2006; 27 (6): 1119–1128.
24. Meshcheriakova N., Belevskiy A., Cherniak A. et al. Threshold PEP and IMT devices (PID) for COPD patient respiratory training. *Eur. Respir. J.* [Abstracts 16th ERS Annual Congress. Munich, Germany, 2–6 September, 2006]. 2006; 28 (Suppl. 50): S553.
25. Kempainen R.R., Milla C., Duniz J. et al. Comparison of setting used for high-frequency chest-wall compression in cystic fibrosis. *Respir. Care.* 2010; 55 (6): 782–783.
26. Allan J.S., Garrity G.M., Donahue D.M. High-frequency chest-wall compression during the 48 hours following thoracic surgery. *Respir. Care.* 2009; 54 (3): 340–343.
27. Nicolini A., Cardini F., Landucci N. et al. Effectiveness of treatment with high-frequency chest wall oscillation in patients with bronchiectasis. *BMC Pulm. Med.* 2013; 13 (1): 21. DOI: 10.1186/1471-2466-13-21.
28. Gloeck R., Heinzeimann I., Baeuerle S. et al. Effects of whole body vibration in patients with chronic obstructive pulmonary disease: A randomized controlled trial. *Respir. Med.* 2012; 106 (1): 75–83. DOI: 10.1016/j.rmed.2011.10.021.
29. Brugliera L., Spina A., Castellazzi P. et al. Rehabilitation of COVID-19 patients. *J. Rehabil. Med.* 2020; 52 (4): jrm00046. DOI: 10.2340/16501977-2678.
30. Bryant M.S., Fedson S.E., Sharafkhaneh A. Using telehealth cardiopulmonary rehabilitation during the COVID-19 pandemic. *J. Med. Syst.* 2020; 44 (7): 125. DOI: 10.1007/s10916-020-01593-8.
31. De Biase S., Cook L., Skelton D.A. et al. The COVID-19 rehabilitation pandemic. *Age Ageing.* 2020; 49 (5): 696–700. DOI: 10.1093/ageing/afaa118.
32. Bettger J.P., Thoumi A., Marguevich W. et al. COVID-19: maintain essential rehabilitation services across the care continuum. *BMJ Glob. Health.* 2020; 5 (5): e002670. DOI: 10.1136/bmjgh-2020-002670.
33. Carda S., Invernizzi M., Bavikatte G. The role of physical and rehabilitation medicine in the COVID-19 pandemic: The clinician's view. *Ann. Phys. Rehabil. Med.* 2020; 99 (6): 459–463. DOI: 10.1097/phm.0000000000001452.

Received: July 23, 2020

Информация об авторах / Author Information

Мещерякова Наталья Николаевна — к. м. н., доцент кафедры пульмонологии факультета дополнительного профессионального образования Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; врач-пульмонолог Клиники респираторной медицины «ИнтеграМед»; тел.: (903) 744-24-63; e-mail: m_natalia1967@inbox.ru

Natalya N. Meshcheryakova — Candidate of Medicine, Associate Professor of the Department of Pulmonology, Faculty of Postgraduate Physician Training, N.I.Pirogov Russian National Research Medical University, Healthcare Ministry of Russia; pulmonologist at "IntegraMed" Respiratory Medicine Clinic; tel.: (903) 744-24-63; e-mail: m_natalia1967@inbox.ru

Белевский Андрей Станиславович — д. м. н., профессор, заведующий кафедрой пульмонологии факультета дополнительного профессиона-

льного образования Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (495) 963-24-67; e-mail: pulmobas@yandex.ru

Andrey S. Belevsky — Doctor of Medicine, Professor, Head of the Department of Pulmonology, Faculty of Postgraduate Physician Training, N.I.Pirogov Russian National Research Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (495) 963-24-67; e-mail: pulmobas@yandex.ru

Кулешов Андрей Владимирович — к. м. н., главный врач Клиники респираторной медицины «ИнтеграМед»; тел.: (903) 130-59-02; e-mail: kuleshov@integrated.info

Andrey V. Kuleshov — Candidate of Medicine, Chief Physician of "IntegraMed" Respiratory Medicine Clinic; tel.: (903) 130-59-02; e-mail: kuleshov@integrated.info

