

DOI: 10.47093/2218-7332.2020.11.2

ISSN 2218-7332 (Print)
ISSN 2658-3348 (Online)

Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова
(Сеченовский Университет)

СЕЧЕНОВСКИЙ SECHENOV MEDICAL JOURNAL ВЕСТНИК

Том/Volume 11
№ 2, 2020

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ

СПЕЦИАЛЬНЫЙ ВЫПУСК: COVID-19



СЕЧЕНОВСКИЙ ВЕСТНИК

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ
Sechenovskii vestnik



СЕЧЕНОВСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ
НАУК О ЖИЗНИ

Цели и задачи

К основным целям журнала относятся представление актуальных научных достижений российских и зарубежных ученых в области медико-биологических наук, фундаментальной и клинической медицины, увеличения значимости и авторитета российской медицинской науки за счет повышения качества научных публикаций.

Научно-практический медицинский журнал «Сеченовский вестник» публикует статьи по актуальным вопросам медико-биологических наук, клинической медицины. Издание предназначено для профессионалов в области здравоохранения.

Главный редактор

П.В. Глыбочко — д-р мед. наук, проф., академик РАН, ректор Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (Москва, Россия); <https://orcid.org/0000-0002-5541-2251>, Scopus Author ID: 26435273000

Заместитель главного редактора

Д.В. Бутнару — канд. мед. наук, доц., проректор по научно-исследовательской работе Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (Москва, Россия); <http://orcid.org/0000-0003-2173-0566>, Scopus Author ID: 15758889100

Научный редактор

М.Ю. Надинская — канд. мед. наук, доц., руководитель Издательского центра Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (Москва, Россия); <https://orcid.org/0000-0002-1210-2528>, Scopus Author ID: 6507949442

Ответственный секретарь

С.С. Кардашева — канд. мед. наук, доц. каф. пропедевтики внутренних болезней Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (Москва, Россия); <https://orcid.org/0000-0002-5116-2144>

Редакционный совет

• **Е. Айкава** — канд. мед. наук, доц. медицинской школы Гарвардского университета (Бостон, США); <http://orcid.org/0000-0001-7835-2135>, Scopus Author ID: 55303859000 • **В.Б. Аникин** — канд. мед. наук, проф. The Royal Brompton & Harefield NHS Foundation Trust (Лондон, Великобритания); Scopus Author ID: 7005592092 • **Г.Б. Белякович** — д-р мед. наук, проф. Нишского университета (Ниш, Сербия); <https://orcid.org/0000-0002-3796-9945>, Scopus Author ID: 34567603700 • **О.Б. Блюсс** — канд. физ.-мат. наук, науч. сотрудник Лондонского университета королевы Марии (Лондон, Великобритания); <https://orcid.org/0000-0002-0194-6389>, Scopus Author ID: 56020531500 • **Э. Грандоне** — д-р мед. наук, проф. госпиталь Casa Sollievo della Sofferenza (Сан-Джованни-Ротондо, Италия); <http://orcid.org/0000-0002-8980-9783>, Scopus Author ID: 7006391091 • **А.А. Заикин** — канд. физ.-мат. наук, проф. системной медицины Университетского колледжа Лондона (Лондон, Великобритания); <https://orcid.org/0000-0001-7540-1130>, Scopus Author ID: 7103103296 • **А.М. Казарян** — д-р мед. наук, проф. Университета Осло (Осло, Норвегия); <https://orcid.org/0000-0001-9960-0820>, Scopus Author ID: 7003922201 • **Д.Б. Мунблит** — канд. мед. наук, проф. Imperial College London (Лондон, Великобритания); <http://orcid.org/0000-0001-9652-6856>, Scopus Author ID: 55233686800 • **С. Петанидис** — канд. мед. наук, науч. сотрудник Университета имени Аристотеля в Салониках (Салоники, Греция); <https://orcid.org/0000-0001-7482-6559>, Scopus Author ID: 55362289600 • **Д. Риццо** — д-р мед. наук, проф. госпиталь Cristo Re (Рим, Италия); <https://orcid.org/0000-0002-5525-4353>, Scopus Author ID: 7102724281 • **Х.Э. Санер** — д-р мед. наук, проф., Бернский университет (Берн, Швейцария); <https://orcid.org/0000-0002-8025-7433>, Scopus Author ID: 55835032800 • **А.А. Свиштунов** — д-р мед. наук, проф., чл.-кор. РАН, первый проректор Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (Москва, Россия); Scopus Author ID: 55578030700 • **А. Спаллоне** — д-р мед. наук, проф., директор отделения клинических нейронаук нейроцентра Latium NCL (Рим, Италия); <https://orcid.org/0000-0002-7017-1513>; Scopus Author ID: 70055531516 • **В.В. Фомин** — д-р мед. наук, проф., чл.-кор. РАН, проректор по клинической

работе и дополнительному профессиональному образованию Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (Москва, Россия); Scopus Author ID: 34769949900

Редакционная коллегия

• **Ю.Н. Беленков** — д-р мед. наук, проф., академик РАН, зав. каф. госпитальной терапии № 1 Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (Москва, Россия); Scopus Author ID: 7006528098 • **Л.А. Бокерия** — д-р мед. наук, проф., академик РАН, президент НМИЦ сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева (Москва, Россия); <http://orcid.org/0000-0002-6180-2619>, Scopus Author ID: 6602537047 • **А.Н. Герасимов** — д-р физ.-мат. наук, проф., зав. каф. медицинской информатики и статистики Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (Москва, Россия); Scopus Author ID: 8203895400 • **С.В. Готье** — д-р мед. наук, проф., академик РАН, директор НМИЦ трансплантологии и искусственных органов им. академик В.И. Шумакова (Москва, Россия); Scopus Author ID: 6701401494 • **С.В. Грачев** — д-р мед. наук, проф., каф. патологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (Москва, Россия); Scopus Author ID: 16541638600 • **И.И. Дедов** — д-р мед. наук, проф., академик РАН, директор НМИЦ эндокринологии (Москва, Россия); <http://orcid.org/0000-0002-8175-7886>, Scopus Author ID: 7101843976 • **В.Т. Ивашкин** — д-р мед. наук, проф., академик РАН, зав. каф. пропедевтики внутренних болезней Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (Москва, Россия); <https://orcid.org/0000-0002-6815-6015>, Scopus Author ID: 57201595785 • **П.Ф. Литвицкий** — д-р мед. наук, проф., чл.-кор. РАН, зав. каф. патофизиологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (Москва, Россия); Scopus Author ID: 6602403952 • **А.Д. Макарадзе** — д-р мед. наук, проф., академик РАН, зав. каф. акушерства и гинекологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (Москва, Россия); <https://orcid.org/0000-0001-7415-4633>, Scopus Author ID: 6602363216 • **Д.А. Напалков** — д-р мед. наук, проф., каф. факультетской терапии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (Москва, Россия); <https://orcid.org/0000-0001-6241-2711>, Scopus Author ID: 7801384884 • **С.С. Павлов** — д-р мед. наук, проф., зав. каф. терапии, руководитель Центра доказательной медицины Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (Москва, Россия); <http://orcid.org/0000-0001-5031-9798>, Scopus Author ID: 57196355076 • **С.В. Пирожков** — д-р мед. наук, проф., каф. патофизиологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (Москва, Россия); <https://orcid.org/0000-0002-7116-3398>, Scopus Author ID: 7004383734 • **И.В. Решетов** — д-р мед. наук, проф., академик РАН, зав. каф. онкологии, радиотерапии и пластической хирургии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (Москва, Россия); <https://orcid.org/0000-0002-0909-6278>, Scopus Author ID: 6701353127 • **М.И. Секачева** — д-р мед. наук, проф., директор Института персонализированной медицины Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (Москва, Россия); <https://orcid.org/0000-0003-0015-7094>, Scopus Author ID: 24342526600 • **А.Н. Стрижаков** — д-р мед. наук, проф., академик РАН, зав. каф. акушерства, гинекологии и перинатологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (Москва, Россия); <https://orcid.org/0000-0001-7718-7465>, Scopus Author ID: 7005104683 • **А.А. Суфианов** — д-р мед. наук, проф., главный врач Федерального центра нейрохирургии (Тюмень, Россия); <http://orcid.org/0000-0001-7580-0385>, Scopus Author ID: 6603558501 • **Г.Т. Сухих** — д-р мед. наук, проф., академик РАН, директор НМИЦ акушерства, гинекологии и перинатологии им. академик В.И. Кулакова (Москва, Россия); <https://orcid.org/0000-0003-0214-1213>, Scopus Author ID: 7005776727 • **В.А. Хачатрян** — д-р мед. наук, проф., руководитель отделения нейрохирургии детского возраста РНКИ им. проф. А.Л. Поленова (Санкт-Петербург, Россия); <https://orcid.org/0000-0002-1635-6621>, Scopus Author ID: 55633841500 • **А.Ф. Черноусов** — д-р мед. наук, проф., академик РАН, директор клиники факультетской хирургии им. Н.Н. Бурденко Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (Москва, Россия); <https://orcid.org/0000-0001-8792-1459>, Scopus Author ID: 7102267678 • **В.И. Чиссов** — д-р мед. наук, проф., академик РАН, кафедра онкологии, радиотерапии и пластической хирургии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (Москва, Россия); Scopus Author ID: 7006207122 • **А.С. Шершевер** — д-р мед. наук, проф., Свердловский областной онкологический диспансер (Екатеринбург, Россия); <https://orcid.org/0000-0002-8515-6017>, Scopus Author ID: 7006207122

История издания журнала: издается с 2010 г.

Периодичность: выходит 4 раза в год.

Префикс DOI: 10.47093

Свидетельство о регистрации средства массовой информации: ПИ № ФС77-78884 от 28 августа 2020 года выдано Федеральной службой по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций (Роскомнадзор).

Условия распространения материалов: контент доступен под лицензией Creative Commons Attribution 4.0 License.

Учредитель, издатель, редакция: федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет).

Адрес: 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2.

Телефон редакции: +7 (905) 517-27-99

Сайт: <https://www.sechenovmedj.com/jour>

E-mail: vestnik@sechenov.ru

Выход в свет: 15.10.2020

Копирайт: © Сеченовский вестник, 2020

Индексирование: журнал входит в перечень изданий, рекомендованных ВАК, и библиографическую базу данных РИНЦ.

Журнал представлен в Федеральной электронной медицинской библиотеке: <http://www.femb.ru>

Подписной индекс: в каталоге агентства «Пресса России» — 29124

Цена: свободная

Заведующая редакцией: А.В. Седова

Редакторы-корректоры: И.С. Пигулевская, Л.А. Зелексон

Верстка: О.А. Юнина

Отпечатано: ООО «БЕАН»

Адрес: 603003, Нижегородская обл, Нижний Новгород, ул. Баррикад, д. 1

Формат 60×90 1/8

Печать офсетная. Тираж 1000 экз.

SECHENOV MEDICAL JOURNAL

SCIENTIFIC AND PRACTICAL MEDICAL JOURNAL

SECHENOV
UNIVERSITY
LIFE SCIENCES

Focus and Scope

The Sechenov Medical Journal is committed to presenting important scientific achievements in the field of biomedical sciences, fundamental and clinical medicine, increasing the authority of the Russian medical science by improving the quality of scientific publications.

The academic and clinical Sechenov Medical Journal publishes articles related to the issues of medical and biological sciences, clinical medicine. The information contained in Sechenov Medical Journal is intended for healthcare professionals only.

Editor-in-Chief

Peter V. Glybochko — MD, PhD, DMSc, Professor, Academician of RAS, Rector of Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia); <https://orcid.org/0000-0002-5541-2251>, Scopus Author ID: 26435273000

Deputy Editor-in-Chief

Denis V. Butnaru — MD, PhD, Associate Professor, Vice-rector (Research) of Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia); <https://orcid.org/0000-0003-2173-0566>, Scopus Author ID: 15758889100

Scientific Editor

Maria Yu. Nadinskaia — MD, PhD, Associate Professor, Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia); <https://orcid.org/0000-0002-1210-2528>, Scopus Author ID: 6507949442

Executive Secretary

Svetlana S. Kardasheva — MD, PhD, Associate Professor, Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia); <https://orcid.org/0000-0002-5116-2144>

Editorial Council

• **Elena Aikawa** — MD, PhD, Associate Professor of Medicine Harvard Medical School (Boston, USA); <http://orcid.org/0000-0001-7835-2135>, Scopus Author ID: 55303859000 • **Vladimir B. Anikin** — MD, PhD, Professor of Thoracic Surgery and Consultant Thoracic Surgeon, The Royal Brompton & Harefield NHS Foundation Trust, Harefield Hospital (London, UK); Scopus Author ID: 7005592092 • **Goran B. Bjelaković** — MD, DMSc, Professor, University of Nis (Nis, Serbia); <https://orcid.org/0000-0002-3796-9945>, Scopus Author ID: 34567603700 • **Oleg B. Blyuss** — PhD, Research Associate, Queen Mary University of London (London, UK); <https://orcid.org/0000-0002-0194-6389>, Scopus Author ID: 56020531500 • **Elvira Grandone** — MD, PhD, Professor, Hospital Casa Sollievo della Sofferenza (San Giovanni Rotondo, Italy); <http://orcid.org/0000-0002-8980-9783>, Scopus Author ID: 7006391091 • **Alexey A. Zaikin** — PhD, Professor of Systems Medicine and Applied Mathematics, University College London (London, UK); <https://orcid.org/0000-0001-7540-1130>, Scopus Author ID: 7103103296 • **Airzat M. Kazaryan** — MD, PhD, Professor of Surgery, Oslo University Hospital (Oslo, Norway); <https://orcid.org/0000-0001-9960-0820>, Scopus Author ID: 7003922201 • **Daniel B. Munblit** — MD, MSc, PhD, Honorary Senior Lecturer, Imperial College London (London, UK); <http://orcid.org/0000-0001-9652-6856>, Scopus Author ID: 55233686800 • **Savvas Petanidis** — PhD, Research Assistant, Aristotle University of Thessaloniki (Thessaloniki, Greece); <https://orcid.org/0000-0001-7482-6559>, Scopus Author ID: 55362289600 • **Giuseppe Rizzo** — MD, DMSc, Professor, Hospital Cristo Re (Rome, Italy); <https://orcid.org/0000-0002-5525-4353>, Scopus Author ID: 7102724281 • **Hugo E. Saner** — MD, DMSc, Professor, University of Bern (Bern, Switzerland); <https://orcid.org/0000-0002-8025-7433>, Scopus Author ID: 55835032800 • **Andrey A. Svistunov** — MD, PhD, DMSc, Professor, Corresponding Member of RAS, First Vice-rector, Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia); Scopus Author ID: 55578030700 • **Aldo Spallone** — MD, PhD, Professor of Neurosurgery, Department Director, Neurological Centre of Latium NCL (Rome, Italy); <https://orcid.org/0000-0002-7017-1513>, Scopus Author ID: 7005531516 • **Victor V. Fomin** — MD, PhD, DMSc, Professor, Corresponding Member of RAS, Vice-rector for Healthcare and Continuing Education, Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia); Scopus Author ID: 34769949900

Editorial Board

• **Yuriy N. Belenkov** — MD, PhD, DMSc, Professor, Academician of RAS, Head of Hospital Therapy Department №1, Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia); Scopus Author ID: 7006528098 • **Leo A. Bockeria** — MD, PhD, DMSc, Professor, Academician of RAS, Director of Bakoulev Scientific Center for Cardiovascular Surgery (Moscow, Russia); <http://orcid.org/0000-0002-6180-2619>, Scopus Author ID: 6602537047 • **Andrey N. Gerasimov** — PhD, D.Sc, Professor, Head of Medical Computer Science and Statistics Department, Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia); Scopus Author ID: 8203895400 • **Sergey V. Gautier** — MD, PhD, DMSc, Professor, Academician of RAS, Director of Academician Shumakov Center of Transplantation and Artificial Organs (Moscow, Russia); Scopus Author ID: 6701401494 • **Sergey V. Grachev** — MD, PhD, DMSc, Academician of RAS, Professor, Pathology Department, Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia); Scopus Author ID: 16541638600 • **Ivan I. Dedov** — MD, PhD, DMSc, Professor, Academician of RAS, Director of Endocrinology Research Centre (Moscow, Russia); <http://orcid.org/0000-0002-8175-7886>, Scopus Author ID: 7101843976 • **Vladimir T. Ivashkin** — MD, PhD, DMSc, Professor, Academician of RAS, Head of Propedeutics of Internal Diseases Department, Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia); <https://orcid.org/0000-0002-6815-6015>, Scopus Author ID: 57201595785 • **Peter F. Litvitskiy** — MD, PhD, DMSc, Professor, Corresponding member of RAS, Head of Pathophysiology Department, Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia); Scopus Author ID: 6602403952 • **Alexander D. Makatsariya** — MD, PhD, DMSc, Professor, Academician of RAS, Head of Obstetrics and Gynaecology Department, Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia); <https://orcid.org/0000-0001-7415-4633>, Scopus Author ID: 6602363216 • **Dmitriy A. Napalkov** — MD, PhD, DMSc, Professor, Faculty Therapy Department, Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia); <https://orcid.org/0000-0001-6241-2711>, Scopus Author ID: 7801384884 • **Chavdar S. Pavlov** — MD, PhD, DMSc, Professor, Head of Therapy Department, Head of Center for Evidence-Based Medicine, Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia); <http://orcid.org/0000-0001-5031-9798>, Scopus Author ID: 57196355076 • **Sergey V. Pirozhkov** — MD, PhD, DMSc, Professor, Pathophysiology Department, Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia); <https://orcid.org/0000-0002-7116-3398>, Scopus Author ID: 7004383734 • **Igor V. Reshetov** — MD, PhD, DMSc, Professor, Academician of RAS, Head of Oncology, Radiotherapy and Plastic Surgery Department, Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia); <https://orcid.org/0000-0002-0909-6278>, Scopus Author ID: 6701353127 • **Marina I. Sekacheva** — MD, PhD, DMSc, Professor, Director of the Institute of Personalized Medicine of Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia); <https://orcid.org/0000-0003-0015-7094>, Scopus Author ID: 24342526600 • **Alexander N. Strizhakov** — MD, PhD, DMSc, Professor, Academician of RAS, Head of Obstetrics, Gynaecology and Perinatology Department, Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia); <https://orcid.org/0000-0001-7718-7465>, Scopus Author ID: 7005104683 • **Albert A. Sufianov** — MD, PhD, DMSc, Professor, Head of Federal Center of Neurosurgery (Tyumen, Russia); <http://orcid.org/0000-0001-7580-0385>, Scopus Author ID: 6603558501 • **Gennadiy T. Sukhikh** — MD, PhD, DMSc, Professor, Academician of RAS, Director of Kulakov Research Center for Obstetrics, Gynaecology and Perinatology (Moscow, Russia); <https://orcid.org/0000-0003-0214-1213>, Scopus Author ID: 7005776727 • **William A. Khachatryan** — MD, PhD, Professor, Head of Pediatric Neurosurgery Department, Polenov Russian Neurosurgical Institute (Saint Petersburg, Russia); <https://orcid.org/0000-0002-1635-6621>, Scopus Author ID: 55633841500 • **Alexander F. Chernousov** — MD, PhD, DMSc, Professor, Academician of RAS, Head of Burdenko Faculty Surgery Clinic, Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia); <https://orcid.org/0000-0001-8792-1459>, Scopus Author ID: 7102267678 • **Valeriy I. Chissov** — MD, PhD, DMSc, Professor, Academician of RAS, Department of Oncology, Radiotherapy and Plastic Surgery, Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia); Scopus Author ID: 7006207122 • **Alexander S. Shershever** — MD, PhD, DMSc, Professor, Sverdlovsk Regional Oncology Dispensary (Yekaterinburg, Russia); <https://orcid.org/0000-0002-8515-6017>, Scopus Author ID: 7006207122

Founded: the journal has been published since 2010.

Frequency: quarterly

DOI Prefix: 10.47093

Mass Media Registration Certificate: PI No FS77-78884 as of 28 August 2020 issued by the Federal Service for Supervision of Communications, Information Technology and Mass Media (Roskomnadzor).

Distribution: content is distributed under Creative Commons Attribution 4.0 License

Founder, Publisher, Editorial Office: Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).

Address: 8/2, Trubetskaya str., Moscow, 119991

Editorial office phone number: +7 (905) 517-27-99

Website: <https://www.sechenovmedj.com/jour>

E-mail: vestnik@sechenov.ru

Published: 15.10.2020

Copyright: © Sechenov Medical Journal, 2020

Indexing: the Journal is included in the index of periodical publications recommended by the State Commission for Academic Degrees and Titles, and in the Russian Science Citation Index database. The Journal is available in the Federal Electronic Medical Library: <http://www.femb.ru>

Subscription index in the Russian Press Agency catalog — 29124.

Price: flexible

Managing Editor: Alla V. Sedova

Editors-proofreaders: Irina S. Pigulevskaya, Lev A. Zelexon

Page layout: Olga A. Yunina

Printed by LLC BEAN

Address: 603003, Russian Federation, Nizhny Novgorod region, Nizhny Novgorod, Barrikad str., 1
Format 60×90 %. Off set print. Print run 1000 copies.

ОТ РЕДАКЦИИ

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ ВОЗМОЖНОСТИ
УЛЬТРАЗВУКОВОЙ ДИАГНОСТИКИ ИЗМЕНЕНИЙ
ЛЕГКИХ ПО СРАВНЕНИЮ С КОМПЬЮТЕРНОЙ
ТОМОГРАФИЕЙ ПРИ COVID-19

*С.С. Петриков, И.Е. Попова, В.М. Абучина,
Р.Ш. Муслимов, Л.Т. Хамидова, К.А. Попугаев, Л.С. Кокос*

КОРТИКОСТЕРОИДЫ В ЛЕЧЕНИИ ПАЦИЕНТОВ
С ПОРАЖЕНИЕМ ЛЕГКИХ, ОБУСЛОВЛЕННЫМ
ИНФЕКЦИЕЙ SARS-CoV-2

*В.Т. Ивашкин, О.Ю. Зольникова, А.А. Свистунов,
Н.И. Кокина, Н.Л. Джахая, Н.Д. Поцхверашвили,
Э.Р. Буклис, Т.В. Рощина, И.И. Комкова, М.Ю. Надинская*

ИССЛЕДОВАНИЕ КАРДИОТОКСИЧНОСТИ
У ГОСПИТАЛИЗИРОВАННЫХ ПАЦИЕНТОВ
С COVID-19, ПОЛУЧАЮЩИХ ГИДРОКСИХЛОРОХИН
В СОЧЕТАНИИ С АЗИТРОМИЦИНОМ

*Ю.Н. Беленков, И.В. Меньшикова, И.С. Ильгисонис,
Ю.И. Найманн, Ю.В. Пак, И.Р. Колосова, А.С. Раковская*

ЧАСТОТА РЕТИНАЛЬНЫХ ИЗМЕНЕНИЙ
У ПАЦИЕНТОВ, ПЕРЕНЕСШИХ ЗАБОЛЕВАНИЕ
COVID-19: ОБСЕРВАЦИОННОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

*А.Р. Илларионова, О.М. Потанова, О.А. Косарева,
Ю.Р. Кузнецова*

ОБЗОР

КОМПЛЕКСНЫЙ МЕХАНИЗМ РАЗВИТИЯ COVID-19

С.Б. Белевич, С.С. Белевич

ОСОБЕННОСТИ ВЕДЕНИЯ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ
ПАЦИЕНТОВ ВО ВРЕМЯ ПАНДЕМИИ
КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ COVID-19

*М.И. Секачева, А.С. Русанов, А.С. Фатьянова,
А.М. Борода, А.Л. Истранов, С.Н. Русанов, Ю.В. Бабаева,
Е.В. Поддубская*

СОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ ЗАКОНОДАТЕЛЬНОГО
РЕГУЛИРОВАНИЯ ОХРАНЫ ЗДОРОВЬЯ
В УСЛОВИЯХ ЭПИДЕМИИ COVID-19

*Д.А. Морозов, Д.В. Вторушин, А.А. Полуцыган,
Г.И. Селезнев*

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

НЕМАЯ ГИПОКСЕМИЯ У ПАЦИЕНТА
С ТЯЖЕЛОЙ SARS-CoV-2-ПНЕВМОНИЕЙ

А.Д. Пальман, Д.А. Андреев, С.А. Сучкова

ИЗОЛИРОВАННАЯ БИТЕМПОРАЛЬНАЯ
ГЕМИАНОПСИЯ У ПАЦИЕНТА С ИНФЕКЦИЕЙ
COVID-19

*М.С. Жаркова, И.Н. Тихонов, И.В. Ефремова, Ш.А. Ондос,
М.Ю. Надинская, В.Т. Ивашкин*

4 EDITORIAL

ORIGINAL ARTICLES

5 DIAGNOSTIC VALUE OF LUNG ULTRASOUND
VERSUS CHEST CT IN COVID-19

*Sergey S. Petrikov, Irina E. Popova, Vera M. Abuchina,
Rustam Sh. Muslimov, Layla T. Khamidova, Konstantin A.
Popugayev, Leonid S. Kokov*

19 CORTICOSTEROIDS IN THE TREATMENT
OF SARS-CoV-2 RELATED LUNG DISEASE

*Vladimir T. Ivashkin, Oxana Yu. Zolnikova, Andrey A.
Svistunov, Natiya L. Dzhakhaya, Nino D. Potskherashvili,
Nataliya I. Kokina, Elvira R. Buklis, Tatyana V. Roshchina,
Inna I. Komkova, Maria Yu. Nadinskaia*

29 THE STUDY OF CARDIOTOXICITY OF HYDROXY-
CHLOROQUINE AND AZITHROMYCINE COMBINA-
TION IN HOSPITALIZED PATIENTS WITH COVID-19

*Yuri N. Belenkov, Irina V. Menshikova, Irina S. Ilgisonis,
Yulia I. Naimann, Yulia V. Pak, Irina R. Kolosova,
Alina S. Rakovskaya*

40 FREQUENCY OF RETINAL CHANGES IN PATIENTS
WITH COVID-19: AN OBSERVATIONAL STUDY

*Alla R. Illarionova, Olga M. Potanova, Olga A. Kosareva,
Yulia R. Kuznetsova*

REVIEW

50 COMPLEX MECHANISM OF COVID-19 DEVELOPMENT

Sergei B. Bolevich, Stefani S. Bolevich

62 FEATURES OF THE MANAGEMENT OF CANCER
PATIENTS DURING THE COVID-19 PANDEMIC

*Marina I. Sekacheva, Alexander S. Rusanov, Anastasia S.
Fatyanova, Alexander M. Boroda, Andrey L. Istranov,
Sergey N. Rusanov, Yulia V. Babayeva, Elena V. Poddubskaya*

74 LEGISLATIVE REGULATION IMPROVEMENT
OF HEALTH PROTECTION IN THE CONTEXT
OF THE COVID-19 EPIDEMIC

*Dmitrii A. Morozov, Dmitrii V. Vtorushin, Anastasia A.
Polutsigan, Grigori I. Seleznev*

CLINICAL CASE

87 SILENT HYPOXEMIA IN A PATIENT
WITH SEVERE SARS-CoV-2 PNEUMONIA

Alexander D. Palman, Denis A. Andreev, Svetlana A. Suchkova

92 ISOLATED BITEMPORAL HEMIANOPIA IN A PATIENT
WITH COVID-19

*Maria S. Zharkova, Igor N. Tikhonov, Irina V. Efremova,
Shaiki A. Ondos, Maria Yu. Nadinskaia, Vladimir T. Ivashkin*

Уважаемые коллеги!

В конце 2019 года мир узнал о новой угрозе — COVID-19, вызываемой коронавирусом SARS-CoV-2, и уже 11 марта 2020 года Всемирная организация здравоохранения объявила о начале пандемии. В России максимальное число заболевших зарегистрировано в Москве: по данным на конец сентября 2020 года, их число превысило 300 тысяч.

В Сеченовском Университете, ведущем медицинском вузе России, с 19 марта 2020 года работает Федеральный дистанционный консультативный центр анестезиологии-реаниматологии для взрослых. В режиме 24/7 высококвалифицированные специалисты проводят консультации наиболее тяжелых пациентов с COVID-19 из всех субъектов Российской Федерации.

На базе четырех университетских клинических больниц с 8 апреля по 10 августа 2020 года пролечено 6009 пациентов с COVID-19; в оказании медицинской помощи участвовали 2919 сотрудников Сеченовского Университета.

Учитывая огромный опыт в диагностике и лечении COVID-19, накопленный Университетом и нашими коллегами за время пандемии, принято решение посвятить этой проблеме один из выпусков журнала «Сеченовский вестник».

Представленный номер охватывает широкий круг проблем COVID-19: патогенез заболевания, диагностические возможности ультразвукового исследования легких, особенности ведения пациентов с онкологическими

*Главный редактор —
д.м.н., профессор, академик РАН,
ректор Сеченовского Университета*

Dear colleagues,

In the end of 2019, the world faced a new threat — COVID-19 caused by the new coronavirus SARS-CoV-2. On March 11, 2020, the World Health Organization declared the beginning of the pandemic. In Russia, the maximum number of cases was registered in Moscow: as of the end of September 2020, their number exceeded 300 thousand.

Since the 19th of March 2020, a Federal Remote Advisory Center for Anesthesiology and Resuscitation for Adults has been functioning at Sechenov University, a leading medical HEI in Russia. Highly qualified specialists consult 24/7 the most severe COVID-19 patients from all regions of the Russian Federation.

2,919 staff members of Sechenov University participated in treatment of 6,009 COVID-19 patients on the bases of four University hospitals during the period from April 8 till August 10, 2020.

*Chief editor
Member of the Russian Academy of Sciences
Rector of Sechenov University*



заболеваниями, оценка кардиоваскулярной безопасности гидроксихлорохина в сочетании с азитромицином, эффективность применения кортикостероидов, особенности поражения органа зрения, законодательное регулирование охраны здоровья в условиях эпидемии.

Мы очень надеемся, что информация, представленная в этом выпуске журнала, поможет в борьбе с этой опасной инфекцией!

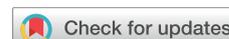
П.В. Глыбочко

Considering the vast experience in the diagnosis and treatment of COVID-19 accumulated by the University and our colleagues during the pandemic, a decision has been made to devote one of the Sechenov Medical Journal issues to this problem.

The issue covers a wide range of COVID-19 associated problems: the pathogenesis of the disease, diagnostic capabilities of ultrasound examination of lungs, treatment features for oncology patients, cardiovascular safety assessment of hydroxychloroquine combined with azithromycin, effectiveness of corticosteroids, features of damage to the organ of vision, legislative regulation of health protection in an epidemic.

We very much hope, the information in this issue will help fighting against this dangerous infection!

Prof. Petr Glybochko, M.D.



Диагностические возможности ультразвуковой диагностики изменений легких по сравнению с компьютерной томографией при COVID-19

С.С. Петриков^{1,2}, И.Е. Попова^{1,✉}, В.М. Абучина¹, Р.Ш. Муслимов¹,
Л.Т. Хамидова¹, К.А. Попугаев^{1,3}, Л.С. Коков^{1,4}

¹ ГБУЗ «Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского Департамента здравоохранения г. Москвы»

Большая Сухаревская площадь, д. 3, г. Москва, 129090, Россия

² ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Минздрава России

ул. Десятская, д. 20, стр. 1, г. Москва, 127473, Россия

³ ФГБУ «Государственный научный центр Российской Федерации — Федеральный медицинский биофизический центр имени А.И. Бурназяна» ФМБА России

ул. Живописная, д. 46, стр. 8, г. Москва, 123098, Россия

⁴ ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет)

ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2, г. Москва, 119991, Россия

Аннотация

Ультразвуковое исследование (УЗИ) легких демонстрирует высокую диагностическую ценность в оценке заболеваний легких.

Цель исследования. Определить диагностическую точность УЗИ легких по сравнению с компьютерной томографией (КТ) грудной клетки в диагностике изменений легких при COVID-19.

Материалы и методы. Проведено ретроспективное исследование 45 пациентов (28 мужчин) в возрасте от 37 до 90 лет, которым проведено полипозиционное УЗИ с оценкой 14 зон. Эхограммы легких сопоставлены с данными КТ по распространенности процесса и характеру структурных изменений. Определена диагностическая точность, чувствительность и специфичность УЗИ по сравнению с результатами КТ, вычислены 95% доверительные интервалы (ДИ).

Результаты. У 44 пациентов (98%) при КТ патологические изменения выявлены в обоих легких и имели субплевральную локализацию; в 30 случаях воспаление было ограничено только субплевральными отделами, в 14 — изменения распространялись в центральные отделы, при этом по УЗИ изменения выявлялись на глубине поражения не более 4 см. Поражение 10–11 зон по УЗИ соответствовало КТ 1–2-й степени, поражение 13–14 зон — КТ 3–4-й степени. Чувствительность УЗИ в выявлении изменений легких различного характера составила $\geq 92\%$. Наибольшая чувствительность 97,9% (95% ДИ: 92,8–99,8%) определена для мелких консолидаций на фоне интерстициальных изменений (степень 1a+, 1b+), что соответствовало «бульжной мостовой» по КТ. Специфичность зависела от характера изменений и варьировала от 46,7 до 70,0%. Диагностическая точность составила $\geq 81\%$, максимальные показатели 90,6% (95% ДИ: 85,6–94,2%) получены для умеренных интерстициальных изменений (степень 1a), соответствующих «матовому стеклу» (первый тип) по данным КТ.

Заключение. Чувствительность УЗИ в выявлении изменений легких при COVID-19 составляет более 90%. Ограничениями УЗИ служат отсутствие возможности четко определять распространенность процесса и выявлять центрально расположенные зоны изменения легочной ткани.

Ключевые слова: компьютерная томография грудной клетки, ультразвуковое исследование легких, пневмония COVID-19, чувствительность, специфичность, диагностическая точность

Рубрики MeSH:

ТЯЖЕЛЫЙ ОСТРЫЙ РЕСПИРАТОРНЫЙ СИНДРОМ — ДИАГНОСТИЧЕСКОЕ ИЗОБРАЖЕНИЕ

ЛЕГКИЕ — ДИАГНОСТИЧЕСКОЕ ИЗОБРАЖЕНИЕ

УЛЬТРАСОНОГРАФИЯ — МЕТОДЫ

ТОМОГРАФИЯ РЕНТГЕНОВСКАЯ КОМПЬЮТЕРНАЯ — МЕТОДЫ

Для цитирования: Петриков С.С., Попова И.Е., Абучина В.М., Муслимов Р.Ш., Хамидова Л.Т., Попугаев К.А., Коков Л.С. Диагностические возможности ультразвуковой диагностики изменений легких по сравнению с компьютерной томографией при COVID-19. Сеченовский вестник. 2020; 11(2): 5–18. <https://doi.org/10.47093/2218-7332.2020.11.2.5-18>

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ:

Попова Ирина Евгеньевна, канд. мед. наук, старший научный сотрудник отделения лучевой диагностики ГБУЗ «Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского Департамента здравоохранения г. Москвы»

Адрес: Большая Сухареvская площадь, д. 3, г. Москва, 129090, Россия

Тел.: + 7 (916) 174-60-75

E-mail: PopovaIE@sklif.mos.ru

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки (собственные ресурсы).

Статья поступила в редакцию: 13.07.2020

Статья принята к печати: 21.08.2020

Дата публикации: 15.10.2020

Diagnostic value of lung ultrasound versus chest CT in COVID-19

Sergey S. Petrikov^{1,2}, Irina E. Popova^{1,✉}, Vera M. Abuchina¹, Rustam Sh. Muslimov¹, Layla T. Khamidova¹, Konstantin A. Popugayev^{1,3}, Leonid S. Kokov^{1,4}

¹ N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine of the Moscow Health Department
3, Bolshaya Sukharevskaya sq., Moscow, 129090, Russia

² A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry
20/1, Delegatskaya str., Moscow, 127473, Russia

³ A.I. Burnazyan Federal Medical Biophysical Center of the Federal Medical and Biological Agency
of Russian Federation

46/8, Zhivopisnaya str., Moscow, 123098, Russia

⁴ Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University)
8/2, Trubetskaya str., Moscow, 119991, Russia

Abstract

Lung ultrasound demonstrates a high diagnostic value in the assessment of lung diseases.

Aim. To determine the diagnostic accuracy of lung ultrasound compared to chest computed tomography (CT) in the diagnosis of lung changes in COVID-19.

Materials and methods. The retrospective study included 45 patients (28 men) aged 37 to 90 years who underwent positional lung ultrasound with an assessment of 14 zones. The study compared lung echograms with chest CT data in assessing the prevalence of the process and the nature of structural changes. The diagnostic accuracy, sensitivity, and specificity of lung ultrasound in comparison with CT scans were determined, 95% confidence intervals (CI) were calculated.

Results. In 44 patients (98%), CT revealed pathological changes with subpleural localization in both lungs. Of these, in 30 cases, the inflammation was limited only to the subpleural parts, and in 14 cases, the changes spread to the basal parts of the lungs, while ultrasound revealed changes at the depth of the lesion no more than 4 cm. The lesion of 10–11 zones according to lung ultrasound corresponds to CT 1–2 degrees, the lesion of 13–14 zones — CT 3–4 degrees. The sensitivity of ultrasound to detect lung changes of various types was $\geq 92\%$. The highest sensitivity of 97.9% (95% CI: 92.8–99.8%) was determined for small consolidations on the background of interstitial changes (degree 1A+, 1B+), which corresponded to “crazy-paving” pattern on CT. The specificity depended on the nature of the changes and varied from 46.7 to 70.0%. Diagnostic accuracy was $\geq 81\%$, the maximum values of 90.6% (95% CI: 85.6–94.2%) were obtained for moderate interstitial changes (grade 1A) corresponding to ground-glass opacity (type one) according to CT data.

Conclusion. The sensitivity of ultrasound to detect lung changes in COVID-19 is more than 90%. Lung ultrasound has some limitations: inability to determine the prevalence of the process clearly and identify centrally located areas of changes in the lung tissue.

Keywords: chest computed tomography, ultrasound of lungs, COVID-19 pneumonia, sensitivity, specificity, diagnostic accuracy

MeSH terms:

SEVERE ACUTE RESPIRATORY SYNDROME — DIAGNOSTIC IMAGING

LUNG — DIAGNOSTIC IMAGING

ULTRASONOGRAPHY — METHODS

TOMOGRAPHY, X-RAY COMPUTED — METHODS

For citation: Petrikov S.S., Popova I.E., Abuchina V.M., Muslimov R.S., Khamidova L.T., Popugayev K.A., Kokov L.S. Diagnostic value of lung ultrasound versus chest CT in COVID-19. *Sechenov Medical Journal*. 2020; 11(2): 5–18. <https://doi.org/10.47093/2218-7332.2020.11.2.5-18>

CONTACT INFORMATION:

Irina E. Popova, MD, PhD, Senior Researcher, Department of Diagnostic Radiology, N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine of the Moscow Health Department

Address: 3, Bolshaya Sukharevskaya sq., Moscow, 129090, Russia

Tel.: + 7 (916) 174-60-75

E-mail: PopovaIE@sklif.mos.ru

Conflict of interests. The authors declare that there is no conflict of interests.

Financial support. The study was not sponsored (own resources).

The article received: 13.07.2020

The article approved for publication: 21.08.2020

Date of publication: 15.10.2020

Список сокращений:

BLUE — Bedside Lung Ultrasound in Emergency, прикроватное ультразвуковое исследование легких в неотложных ситуациях

HU — Hounsfield unit, единица измерения по шкале Хаунсфилда

SARS-CoV-2 — Severe acute respiratory syndrome-related

coronavirus 2 (коронавирус тяжелого острого респираторного синдрома — 2)

ДИ — доверительный интервал

КТ — компьютерная томография

ПЦР — полимеразная цепная реакция

УЗИ — ультразвуковое исследование

Распространение коронавируса SARS-CoV-2, вызывающего заболевание COVID-19, началось в конце декабря 2019 года. Очагом инфекции стал китайский город Ухань. За несколько месяцев болезнь охватила более 210 стран мира. 11 марта 2020 года Всемирная организация здравоохранения объявила вспышку инфекции, вызванной новым коронавирусом, пандемией [1]. Инкубационный период COVID-19 колеблется от 1 до 14 дней, у большинства людей симптомы развиваются между 3–7-м днями; самый длительный инкубационный период может достигать 24 дней. Клиническая тяжесть COVID-19 сильно варьирует, от бессимптомного течения до летального исхода [1–4].

«Золотым стандартом» диагностики SARS-CoV-2 является обнаружение в мазке из носоглотки вирусной РНК с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР).

Многими авторами неоднократно отмечалась важность лучевой диагностики в обнаружении и мониторинге поражения легких при COVID-19 [5–8]. Компьютерная томография (КТ) легких обладает высокой чувствительностью в обнаружении патологических изменений легких при новой коронавирусной инфекции, поэтому для подтверждения заболевания

COVID-19 стала основным диагностическим инструментом, который используется в комбинации с клиническими симптомами и данными эпидемиологического анамнеза [9, 10].

По данным Fang Y. и др. [11], при диагностике COVID-19 чувствительность КТ (98%) была значительно выше, чем чувствительность ПЦР (71%).

Однако этот метод визуализации нельзя использовать в больничной палате, и в некоторых клиниках Китая, Европы и России стали использовать ультразвуковое исследование (УЗИ) легких в качестве альтернативного метода визуализации [12–16].

УЗИ легких демонстрирует высокую диагностическую ценность в оценке различных заболеваний легких и по чувствительности и специфичности превосходит рентгенологическое исследование органов грудной клетки [17].

С начала пандемии опубликовано несколько рекомендаций, разъясняющих, как наилучшим образом использовать УЗИ легких, чтобы выявить изменения, характерные для COVID-19 [18–20]. Тем не менее мало доступной информации в определении диагностической ценности УЗИ при COVID-19 в сравнении с КТ грудной клетки.

Цель исследования: определить диагностическую точность УЗИ легких по сравнению с КТ грудной клетки в диагностике изменений легких при COVID-19.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование выполнено на базе инфекционного отделения НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского. С 21 марта по 25 мая 2020 года во вновь открытом инфекционном отделении находилось на лечении 460 пациентов, КТ органов грудной клетки выполнена 397 пациентам с подозрением на COVID-19, УЗИ легких и плевральных полостей проведено 77 пациентам.

КТ грудной клетки выполнялась как стандартный метод диагностики и контроля за динамикой процесса, УЗИ легких и плевральных полостей проводили дополнительно пациентам с клиническими признаками дыхательной недостаточности, которым можно было выполнить полипозиционное исследование.

Для сравнения возможностей КТ и УЗИ в диагностике изменений легких при новой коронавирусной инфекции COVID-19 ретроспективно были проанализированы результаты исследований 45 пациентов.

Критерии включения в исследование:

- положительный результат теста на SARS-CoV-2, выполненный с использованием ПЦР;
- наличие данных КТ легких;
- наличие данных УЗИ легких с оценкой 14 зон;
- время между проведением КТ грудной клетки и УЗИ легких < 48 часов.

Среди заболевших было 28 (62%) мужчин и 17 (38%) женщин в возрасте от 37 до 90 лет; средний возраст $58,5 \pm 16,2$ года. Временной интервал между началом заболевания и госпитализацией был от 2 до 19 дней, в среднем 7 дней. КТ и УЗИ выполняли на 2–24-е сутки от начала заболевания, в среднем на 10-е сутки.

КТ грудной клетки проводилась в «красной зоне» инфекционного корпуса на томографе экспертного класса Philips Ingenuity CT (Philips, Нидерланды).

Был применен оптимальный вариант организации кабинета, когда обученный медперсонал отделения реанимации без помощи рентген-лаборанта укладывал и позиционировал пациента для исследования. В такой ситуации средний медицинский персонал и врач КТ работали в чистой, «зеленой зоне». Все КТ-исследования выполняли в любом удобном для пациента положении: на спине и лежа на животе (прон-позиция). Если у пациента лежа на спине отмечалось снижение сатурации O_2 до 80–84%, частота дыхательных движений была более 20 в минуту, то КТ-исследование выполняли лежа на животе (прон-позиция).

Все УЗИ легких выполнялись в «красной зоне» инфекционного отделения, на момент исследования врач, проводивший исследование, не владел информацией о результатах КТ. Во время работы в «красной зоне» использовали средства индивидуальной защиты, рекомендованные МЗ РФ [18].

УЗИ выполняли на приборе среднего класса ESAOTE MyLab 70 (ESAOTE, Италия). Для оценки глуболежащих отделов легкого использовали конвексный (абдоминальный) датчик с высокой разрешающей способностью с частотой ультразвука 2,5–5,0 МГц, для более детального исследования субплевральных изменений легкого использовали линейный датчик с частотой 7,5–10 МГц. В зависимости от тяжести состояния пациента исследование проводили в положении лежа на спине, сидя и лежа на животе (прон-позиция), используя в качестве акустического окна межреберные промежутки.

Для выявления изменений легких при COVID-19 использован специальный УЗИ-протокол с оценкой 14 зон легких [20].

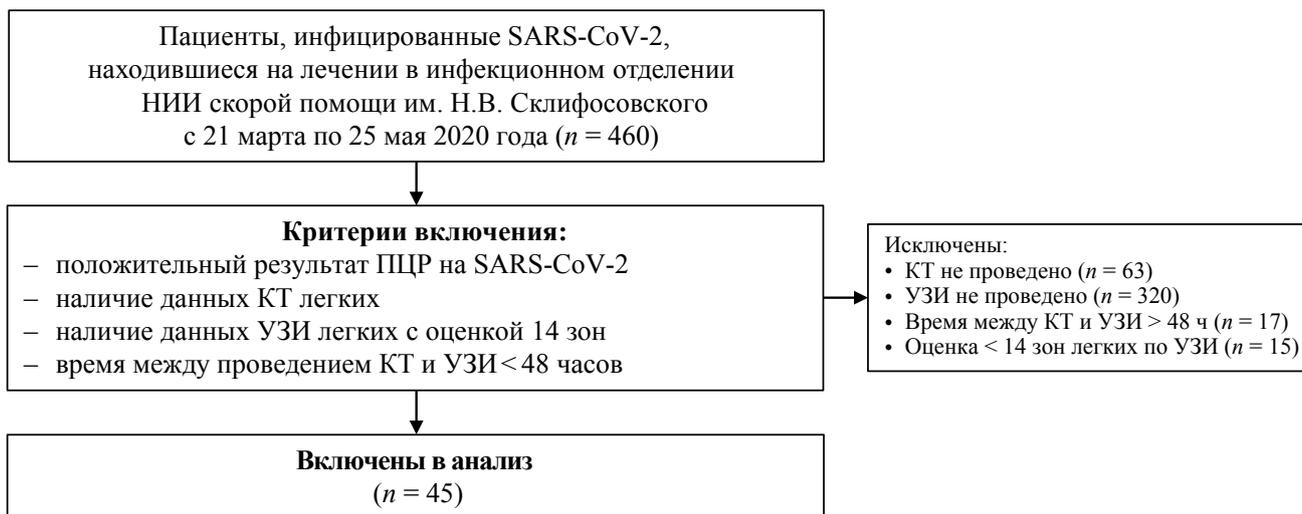


РИС. 1. Поточковая диаграмма включения пациентов в исследование
FIG. 1. Flowchart of the study inclusion

Таблица 1. УЗИ протокол оценки 14 зон легких и соответствие зон обследования при УЗИ сегментам легких при КТ
Table 1. Ultrasound protocol for assessment of 14 zones of the lung and correspondence of ultrasound zones to CT segments

Грудная клетка			УЗИ		КТ
сторона	поверхность	обозначение	зона	соответствие отделам легких	(сегменты легких)
Правая	Передняя	R1	передняя верхняя	верхняя доля спереди	S3
		R2	передняя нижняя	средняя доля спереди	S5
	Боковая	R3	средняя верхняя	верхняя доля сбоку	S4
		R4	средняя нижняя	нижняя доля сбоку	S2 (1–2–3)
		R5	задняя верхняя	верхняя доля сзади	S6
	Задняя	R6	задняя средняя	нижние отделы верхней доли и верхние отделы нижней доли сзади	S6
		R7	задняя нижняя	нижние отделы нижней доли сзади	S9–10
Левая	Передняя	L1	передняя верхняя	верхняя доля спереди	S3
		L2	передняя нижняя	язычковые сегменты спереди	S5
	Боковая	L3	средняя верхняя	верхняя доля сбоку	S2–3
		L4	средняя нижняя	нижняя доля сбоку	S8
		L5	задняя верхняя	верхняя доля сзади	S3
	Задняя	L6	задняя средняя	нижние отделы верхней доли и верхние отделы нижней доли сзади	S6
		L7	задняя нижняя	нижние отделы нижней доли сзади	S9–10

При проведении УЗИ легких датчик располагался в соответствии с BLUE-протоколом (рис. 2).

Представленную ультразвуковую методику обследования легких — Bedside Lung Ultrasound in Emergency (BLUE protocol) — ургентная сонография легких при острой респираторной недостаточности предложили Lichtenstein D.A. и Mezière G.A. в 2008 году [17], затем использовали и другие специалисты ультразвуковой диагностики [13, 20].

Все полученные при УЗИ результаты были проанализированы по следующим критериям:

- состояние плевральной линии;
- наличие А-линий;
- количество В-линий;
- наличие и объем консолидаций легочной ткани;
- наличие или отсутствие свободной жидкости в плевральных полостях.

Согласно консенсусному заявлению РАСУДМ (версия 2) по УЗИ легких при COVID-19 [20] полученные данные оценивали с учетом характера и степени поражения легких, где:

- 0: легочная ткань не изменена;
- 1а: умеренные интерстициальные изменения;
- 1б: выраженные интерстициальные изменения;
- 1а+ или 1б+: мелкие консолидации на фоне интерстициальных изменений;
- 2 или 2+: протяженная консолидация;
- 3: обширная консолидация (сегментарная или долевая).

Все изменения, выявленные по данным УЗИ легких, были сопоставлены с изменениями, обнаруженными по КТ, с учетом локализации воспалительного процесса и характера структурных изменений легочной ткани.

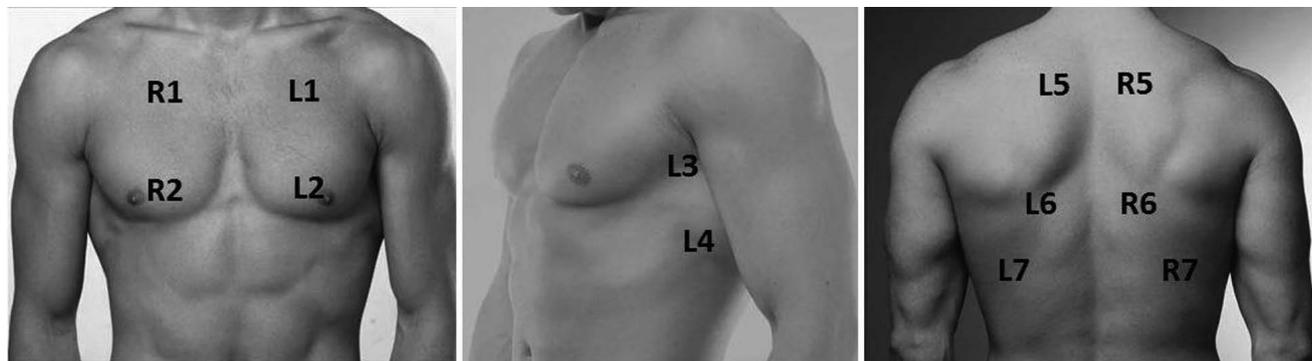


РИС. 2. Схема расположения датчика при ультразвуковом исследовании легких по BLUE-протоколу [20]
FIG. 2. The layout of the sensor for ultrasound examination of the lungs according to BLUE protocol [20]

Примечание. При исследовании зон R3 и R4 расположение датчика идентичное L3 и L4.

Note. When investigating zones R3 and R4, the sensor location is identical to L3 and L4.

Данные КТ оценивали согласно утвержденным критериям тяжести пневмонии, где КТ 0 — нет поражения легких; КТ 1 — легкая степень (вовлечено меньше 25% паренхимы); КТ 2 — среднетяжелая (поражено от 25 до 50% паренхимы); КТ 3 — тяжелая (поражено от 50 до 75%); КТ 4 — критическая (диффузное вовлечение паренхимы легких больше 75%) [21]. Дополнительно при КТ измеряли денситометрические показатели патологических изменений в легких.

Статистический анализ данных

Определена диагностическая точность, чувствительность и специфичность УЗИ по сравнению с результатами КТ, вычислены 95% доверительные интервалы (ДИ) [22]. Статистический анализ данных выполнен с помощью статистического пакета MedCalc v.16.8.4.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Сопоставление количества пораженных областей по УЗИ с объемом поражения по КТ

В нашем исследовании у 1 пациента (2%) с положительной ПЦР на SARS-CoV-2 воспалительных изменений в легких не было выявлено ни по КТ, ни по УЗИ. При УЗИ у него легочная ткань была не изменена, плевральная линия была тонкая, ровная, А-линии прослеживались, В-линии были единичные. С нарастанием степени тяжести КТ, по данным УЗИ, отмечалась тенденция к увеличению числа областей поражения: с 10 областей при КТ 1 до 14 областей при КТ 4 (табл. 2).

У 44 пациентов (98%) при КТ патологические изменения были в обоих легких и имели субплевральную локализацию. Патологические изменения только в нижних долях обоих легких были в 3 случаях (7%). Изолированное поражение только верхних долей было отмечено в 1 случае (2%). При этом в 30 (68%) случаях воспаление было ограничено только субплевральными отделами, а в 14 (32%) отмечено распространение изменений и в центральные отделы легких. При УЗИ в базальных отделах легких изменения выявлены не были.

Сопоставление характера пораженных областей по УЗИ с характером изменений на КТ

Особый интерес в исследовании представляло сопоставление характера пораженных областей по данным УЗИ с данными КТ.

Следует отметить, что у одного и того же пациента в зависимости от локализации (передняя, боковая и задняя поверхности легких) можно было наблюдать различные по структуре изменения легких как по УЗИ, так и по КТ.

При сопоставлении характера поражения легких по КТ с данными УЗИ были отмечены следующие характерные особенности. Так, уплотнение легкого по типу «матового стекла», которое на КТ определялось в виде диффузного повышения плотности легочной ткани при сохранении видимости стенок сосудов и бронхов, можно было четко разделить на два типа.

Первый тип — менее интенсивное и менее плотное «матовое стекло» — преимущественно интерстициальное поражение с незначительным альвеолярным компонентом в виде пропитывания (отека) паренхимы легкого с плотностью от –765 Hounsfield Unit (HU) до –468 HU, в среднем –655 HU — локализовался во всех отделах легких и выявлен у 28 пациентов в 179 областях анализа (рис. 3а, 3б). При УЗИ эти изменения соответствовали умеренным интерстициальным изменениям (ультразвуковая градация 1а) и характеризовались наличием в одном межреберье рассеянных В-линий, распространяющихся вертикально от плевральной линии на всю толщину визуализируемой легочной ткани, в количестве более 3, в среднем 6–8; В-линии всегда можно было посчитать (рис. 3с). Такие изменения выявлены у 28 пациентов в 168 зонах УЗИ (табл. 3).

Второй тип — более интенсивное и плотное «матовое стекло» — интерстициальное поражение с альвеолярным компонентом с плотностью от –358 HU до –150 HU, в среднем –267 HU; альвеолярная инфильтрация с преимущественным содержанием крупномолекулярной белковой жидкости (экссудат) — обнаружена у 23 пациентов

Таблица 2. Распределение пациентов в зависимости от объема воспалительных изменений в легких
Table 2. Distribution of patients depending on the volume of inflammatory changes in the lungs

	КТ		УЗИ	
объем воспалительных изменений легких, % (степень тяжести КТ)	количество пациентов, <i>n</i> (% от общего числа — 45)	среднее количество областей поражения, <i>n</i> (% от числа исследованных зон — 14)	количество пациентов, <i>n</i> (% от общего числа — 45)	
0 (КТ 0)	1 (2)	-	1 (2)	
< 25 (КТ 1)	7 (15)	10 (71)	8 (18)	
25–50 (КТ 2)	12 (27)	11 (79)	8 (18)	
50–75 (КТ 3)	22 (49)	13 (93)	25 (55)	
> 75 (КТ 4)	3 (7)	14 (100)	3 (7)	

в 100 зонах КТ. При УЗИ у этих пациентов были выраженные интерстициальные изменения, характеризующиеся множественными В-линиями, которые сливались между собой, их количество посчитать было невозможно (ультразвуковая градация 1б (рис. 3d)); такие изменения выявлены у 23 пациентов в 92 зонах УЗИ (табл. 3).

Видимые на КТ уплотнения легкого по типу «матового стекла» с наличием ретикулярных изменений («бульжная мостовая»), обусловленные утолщением внутридольковых перегородок, выявлены на КТ в 15 случаях (98 точек анализа). При УЗИ эти изменения лоцировались в виде субплевральных мелких консолидаций — участков сниженной воздушности, округлой либо неправильной формы размерами до 1,0 см, в среднем 0,4–0,6 см, на фоне интерстициальных изменений и фрагментированной плевральной линии (ультразвуковая градация 1а+ или 1б+ (рис. 3е)); такие изменения были выявлены в 16 случаях во всех отделах легких в 96 зонах анализа (табл. 3).

При КТ сочетание уплотнения легкого по типу «матового стекла» и консолидации, которая определялась в виде участков более высокой плотности, чем «матовое стекло» (от –80 до +100 HU, в среднем +23 HU) с отсутствием визуализации сосудов на фоне консолидации, отмечено в 18 случаях в 88 точках. При УЗИ протяженная консолидация лоцировалась в виде гетерогенной зоны сниженной воздушности толщиной более 1,0 см, расположенной вдоль висцеральной плевры, часто наблюдалась в сочетании с интерстициальными изменениями (ультразвуковая градация 2 или 2+); такие изменения были отмечены у 21 пациента в 84 зонах.

У 11 пациентов при УЗИ было отмечено наличие обширной консолидации, занимающей сегмент или долю легкого. Легкое было пониженной эхогенности, сопоставимой с эхогенностью ткани печени. В пораженном легком отмечался симптом «воздушной бронхограммы» и наличие кровотока (УЗ-градация 3). При этом в гипоехогенной консолидации отмечены линейные гиперэхогенные сигналы различной протяженности, радиально расходящиеся к периферии и ветвящиеся под острым углом, или последовательно расположенные цепочки коротких гиперэхогенных сигналов, перемежающихся с короткими гипоехогенными участками. Эти изменения возникали при отражении УЗ-волн от воспалительного экссудата в просвете бронхиального дерева. Наиболее выраженные и более плотные (консолидированные) изменения были обнаружены в задних отделах легких как по КТ, так и по УЗИ.

Характер изменений, полученных при УЗИ, полностью соответствовал характеру изменений при КТ (обширная консолидация), но распространенность выявленных изменений легких при КТ и УЗИ у 3 пациентов не совпала: при УЗИ была отмечена глубина поражения легких до 4 см, а при КТ изменения были на расстоянии 10 см и более (рис. 4а, б).

ОБСУЖДЕНИЕ

Из-за своей высокой чувствительности КТ в настоящее время является методом визуализации, выбранным для диагностики и мониторинга пациентов с COVID-19. Тем не менее выполнение КТ грудной клетки может представлять трудности

Таблица 3. Сопоставление характера изменений легких и числа зон поражения по данным ультразвукового исследования с данными компьютерной томографии

Table 3. Changes in lung ultrasound — features and number of affected areas — compared to computed tomography data

характер изменений	КТ		УЗИ			УЗИ		
	число пациентов, n*	количество зон поражения	характер изменений	число пациентов, n*	количество зон поражения	чувствительность, % (95% ДИ)	специфичность, % (95% ДИ)	диагностическая точность, % (95% ДИ)
Первый тип «матовое стекло»	28	179	1а (умеренные интерстициальные изменения)	28	168	93,9 (89,3–96,9)	63,6 (40,7–82,8)	90,6 (85,6–94,2)
Второй тип «матовое стекло»	23	100	1б (выраженные интерстициальные изменения)	23	92	92 (84,8–96,5)	70 (45,7–88,1)	88,3 (81,8–93,5)
«Бульжная мостовая»	15	98	1а+ или 1б+ (мелкие консолидации на фоне интерстициальных изменений)	16	96	97,9 (92,8–99,8)	53,9 (33,4–73,4)	88,71 (81,8–93,7)
«Матовое стекло» и консолидация	18	88	2 или 2+ (протяженная консолидация)	21	84	95,5 (88,8–98,8)	46,7 (28,3–65,7)	83,1 (75–89,3)
Обширная консолидация	11	51	3 (обширная консолидация)	11	48	94,1 (83,7–98,8)	56 (34,9–75,6)	81,6 (71–89,6)

Примечание. * У одного пациента могли наблюдаться несколько вариантов изменений по КТ и по УЗИ.

Note. * One patient may have had several variants of changes in CT and ultrasound.

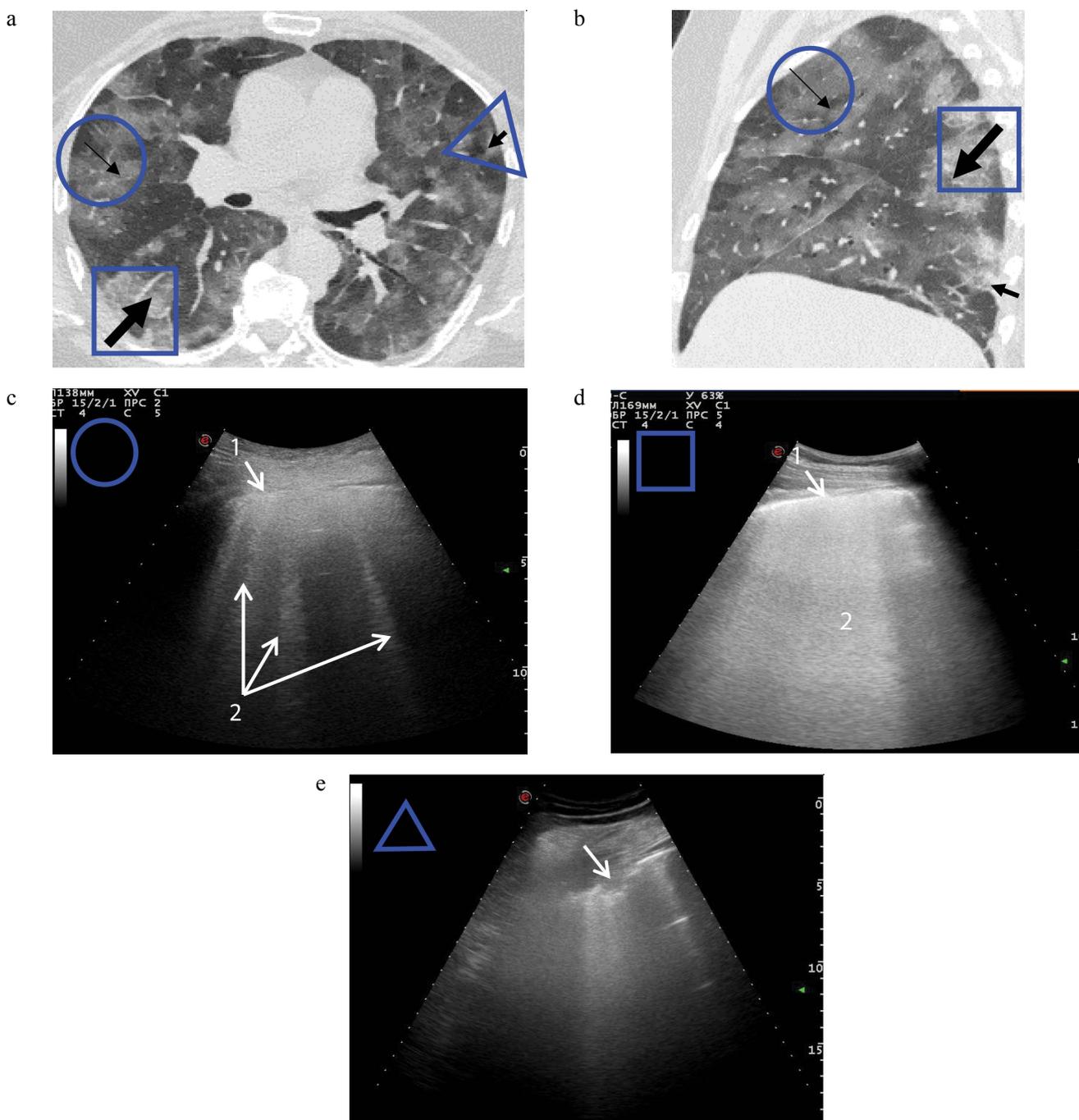


РИС. 3. Компьютерные томограммы и эхограммы легких мужчины 62 лет с COVID-19

а и б: компьютерные томограммы (а — аксиальная проекция, б — реформация в сагиттальной проекции на уровне правого легкого). Двусторонняя пневмония, КТ-3. В передних отделах обоих легких определяется уплотнение по типу «матового стекла» низкой интенсивности (тонкая стрелка), в задних отделах правого легкого — уплотнение по типу «матового стекла» высокой интенсивности (толстая стрелка), в субплевральных отделах левого легкого — уплотнение по типу консолидации (короткая стрелка);

с, d, e: эхограммы

с: градация 1а (умеренные интерстициальные изменения), датчик расположен в зоне R1 (на уровне 3 м/р по передней подмышечной линии). 1 — прерывистость плевральной линии, 2 — множественные рассеянные В-линии. Изменения соответствуют КТ-картине уплотнения по типу «матового стекла» низкой интенсивности в этих же зонах.

d: градация 1б (выраженные интерстициальные изменения), датчик расположен в зоне R6 (продольно лопаточной линии на уровне 6 м/р). 1 — утолщенная неровная плевральная линия; 2 — широкие сливающиеся В-линии — «белое легкое». Изменения соответствуют КТ-картине уплотнения по типу «матового стекла» высокой интенсивности в этих же зонах.

e: градация 1а+ (кортикальная консолидация). Стрелкой обозначена локальная субплевральная консолидация; плевральная линия не прослеживается по поверхности зоны консолидации; датчик расположен в зоне L3 вдоль 5 м/р

по средней подмышечной линии. На фоне умеренных интерстициальных изменений в прилежащей легочной ткани определяется локальная консолидация с отсутствием плевральной линии по поверхности, что соответствует мелкой консолидации по КТ в той же зоне.

FIG. 3. Computer tomograms and lung echograms of a 62-year-old man with COVID-19

a and b: computer tomograms (a — axial projection, b — reformation in sagittal projection at the level of the right lung).

Bilateral pneumonia, CT-3. In the anterior parts of both lungs, a low — intensity ground-glass opacity (thin arrow) is determined, in the posterior parts of the right lung, a high-intensity ground-glass opacity (thick arrow) is determined, and in the subpleural parts of the left lung — air space consolidation (short arrow);

c, d, e: echogram of the lungs

c: ultrasound grade 1a (moderate interstitial changes), the sensor is located in the R1 area (the 3rd intercostal space along the anterior axillary line). 1 — discontinuity of the pleural line, 2 — multiple scattered B-lines. The changes correspond to the CT picture of low intensity ground-glass opacity in the same areas.

d: ultrasound grade 1b (severe interstitial changes), the sensor is located in the R6 area (the 6th intercostal space along the scapular line). 1 — thickened uneven pleural line; 2 — wide merging B-lines — “white lung”. The changes correspond to the CT picture of high-intensity ground-glass opacity in the same areas.

e: ultrasound grade 1a + (cortical consolidation). The arrow indicates the local subpleural consolidation; the pleural line is not traced along the surface of the consolidation zone; the sensor is located in the L3 area (the 5th intercostal space along the mid axillary line). Against the background of moderate interstitial changes in the adjacent lung tissue, local consolidation is determined with the absence of a pleural line along the surface, which corresponds to slight consolidation on CT in the same area.

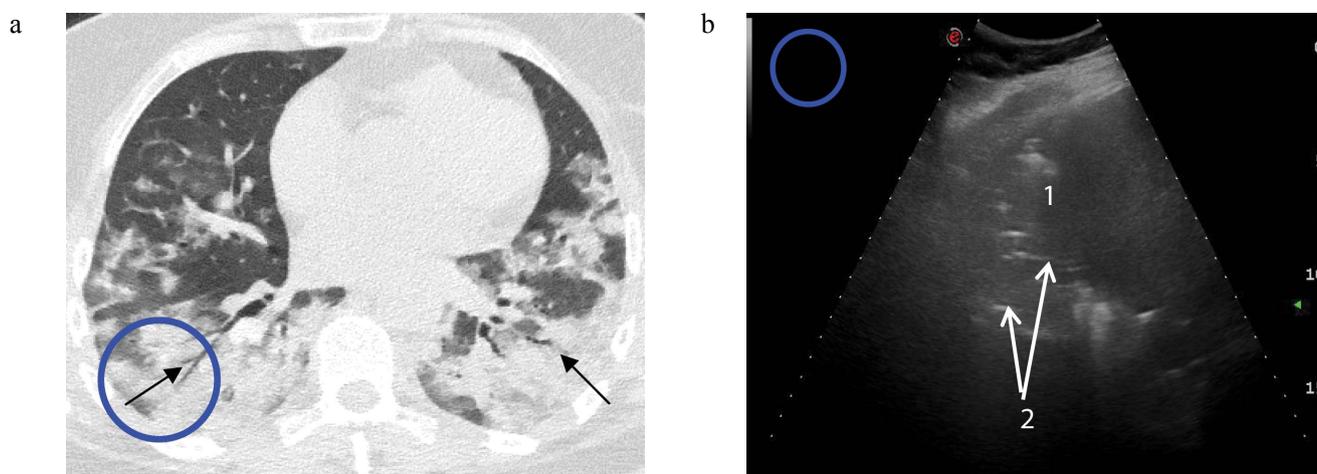


РИС. 4. Компьютерная томограмма и эхограмма легких женщины 57 лет с COVID-19

a: компьютерная томограмма, двусторонняя пневмония — КТ-2. В задних отделах обоих легких определяется уплотнение по типу консолидации легочной ткани с визуализацией просвета бронхов — симптом «воздушной» бронхограммы (тонкие стрелки).

b: эхограмма, градация 3. Датчик расположен в зоне R3 (вдоль 7 м/р по средней подмышечной линии). 1 — обширная консолидация с воздушной эхобронхограммой, 2 — плевральная линия по поверхности консолидации не визуализируется, что соответствует изменениям КТ-консолидации легочной ткани с визуализацией просвета бронхов в той же зоне.

FIG. 4. Chest computer tomogram and lung echogram of a 57-year-old woman with COVID-19

a: Chest computer tomogram. Bilateral pneumonia, CT-2. In the posterior parts of both lungs, the consolidation of lung tissue is determined with visualization of the lumen of the bronchi — an air bronchogram sign (thin arrows).

b: echogram, ultrasound grade 3. The sensor is located in the R3 area (the 7th intercostal space along the mid axillary line). 1 — extensive consolidation with an air echobronchogram, 2 — the pleural line along the consolidation surface is not visualized. The changes correspond to the CT data of the consolidation of the lung tissue with air bronchogram sign in the same areas.

для реанимационных пациентов с дыхательной и гемодинамической недостаточностью.

Все чаще УЗИ используется для оценки поражения легких у тяжелых пациентов в условиях реанимационного отделения [23]. В таких ситуациях УЗИ может быть оптимальным выбором для пациентов, находящихся в критическом состоянии.

УЗИ легких имеет большое значение для диагностики COVID-19 благодаря своей безопасности, доступности, отсутствию лучевой нагрузки, низкой

стоимости и возможности использования у постели пациента в отделении интенсивной терапии. Отсутствие воздействия ионизирующего излучения дает преимущество в использовании УЗИ при лечении пневмонии COVID-19 у беременных [21].

Несмотря на теоретическую возможность проникновения УЗ-волн на большую глубину, существуют факторы, влияющие на проведение УЗИ легких.

1. Воздушность легочной ткани. Патологические изменения в легких, не прилежащие к висцеральной

плевре, в условиях сохраненной воздушности легочной ткани сложно оценить с помощью УЗИ, так как происходит отражение УЗ-волн от воздуха в субплевральных альвеолах. Вместе с этим в фазе консолидации при COVID-19 происходит уплотнение содержимого альвеол за счет большого содержания фибрина, клеточного детрита, что снижает воздушность легочной ткани [24]. В этом случае появляется возможность УЗ-сканирования глубоких базальных отделов легкого.

2. Костные структуры (грудина, ребра). Высокая эхоплотность костных структур и их смещение при дыхании затрудняют визуализацию подлежащих участков.
3. Эмфизема мягких тканей либо пневмоторакс. При эмфиземе происходит полное рассеивание УЗ-волн от пузырьков воздуха на уровне подкожно-жировой клетчатки, появляется сплошной фон неинформативных шумовых сигналов; при пневмотораксе — из-за воздушной среды визуализируются множественные реверберации эхосигнала, исходящие от поверхности легкого.
4. Конституциональные особенности пациента (толщина и структура подкожно-жировой клетчатки). У тучных пациентов происходит рассеивание и поглощение УЗ-волн, что приводит к их затуханию в мягких тканях грудной стенки и не позволяет достоверно осмотреть глубокие отделы.

По данным УЗИ можно выявить следующий признак, указывающий на наличие интерстициальных изменений, которые в условиях пандемии COVID-19 могут быть расценены в пользу коронавирусной пневмонии: появление артефактов в виде рассеянных или сливающихся В-линий в сочетании с утолщенной прерывистой плевральной линией.

Отсутствие масштабных исследований применения УЗИ при COVID-19 и у других авторов [25] в настоящее время не позволяет достоверно определить диагностическую значимость метода, что требует продолжения исследования по этой теме.

В представленном исследовании мы впервые проводили сравнение структурных изменений легких при УЗИ с данными КТ. При УЗ-исследовании легкие оценивали полипозиционно с учетом 14 зон.

По нашим данным, воспалительные изменения в легких при COVID-19 имеют периферическое субплевральное расположение, что совпадает с данными литературы [8, 9], при этом в 68% случаев воспаление было ограничено только этими отделами.

Отмечена тенденция к увеличению числа областей поражения по данным УЗИ с нарастанием объема поражения по КТ. Однако отчетливую

стадийность по данным УЗИ проследить не удалось. Так, поражение от 10 до 11 зон по УЗИ соответствовало двум степеням тяжести по КТ — 1-й и 2-й, а поражение от 13 до 14 зон по УЗИ — 3-й и 4-й степени тяжести по КТ.

Чувствительность в выявлении изменений легких различного характера составила 92% и более. Наибольшая чувствительность — 97,9% (95% ДИ: 92,8–99,8%) определена для мелких консолидаций на фоне интерстициальных изменений (степень 1a+ или 1b+), что соответствовало «булыжной мостовой» по данным КТ.

Специфичность УЗИ зависела от характера изменений и варьировала от 46,7 до 70,0%. Диагностическая точность была более 81%, максимальные показатели точности составили 90,6% для умеренных интерстициальных изменений (степень 1a), соответствующих «матовому стеклу» (первый тип) по данным КТ.

Следует отметить, что в 32% случаев отмечено распространение изменений в центральные отделы легких. При этом по УЗИ выявлялась обширная консолидация, но распространенность изменений не совпадала с данными КТ и определялась на глубине поражения не более 4 см.

Ограничениями представленного исследования являются ретроспективный дизайн и отсутствие достаточного числа пациентов без исходных изменений в легких, что привело к низкой специфичности. В то же время чувствительность УЗИ оказалась на высоком уровне, что более значимо в условиях массового поступления больных с COVID-19.

Для точного определения диагностической значимости УЗИ в выявлении изменений легких при COVID-19 необходимы масштабные проспективные исследования.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Субплевральная локализация изменений при COVID-19 и чувствительность УЗИ более 90% в выявлении этих изменений позволяют рассматривать УЗИ как скрининговый метод перед направлением на КТ в условиях массового поступления пациентов. Отсутствие ионизирующего излучения и возможность проведения исследования в «красной зоне» дает УЗИ ряд преимуществ перед КТ, в частности в обследовании нетранспортабельных реанимационных пациентов, беременных.

Вместе с этим УЗИ не позволяет четко разделять стадии заболевания по распространенности процесса и выявлять центрально расположенные зоны изменения легочной ткани, для визуализации которых необходимо проведение КТ.

ВКЛАД АВТОРОВ

С.С. Петриков, К.А. Попугаев и Л.С. Коков внесли основной вклад в организацию и разработку дизайна исследования. Л.Т. Хамидова внесла существенный вклад в разработку дизайна исследования, анализировала результаты УЗИ. И.Е. Попова выполнила и анализировала КТ-исследования, написала значительную часть текста статьи, подготовила иллюстрации, провела статистический анализ данных, утвердила окончательную версию статьи. В.М. Абучина выполнила и анализировала УЗИ легких, написала часть текста, подготовила иллюстрации. Р.Ш. Муслимов выполнил и анализировал КТ-данные, подготовил иллюстрации, написал часть текста статьи.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Sergey S. Petrikov, Konstantin A. Popugaev and Leonid S. Kokov made the major contribution to the organization and design of the study. Laila T. Khamidova made the significant contribution to the development of the study design, analyzed the results of the ultrasound. Irina E. Popova performed and analyzed the CT studies, wrote a significant part of the text of the article, prepared illustrations, conducted statistical analysis of the data, approved the final version of the article. Vera M. Abuchina performed and analyzed ultrasound of the lungs, wrote the text, prepared the illustrations. Rustam Sh. Muslimov performed and analyzed CT data, prepared illustrations, and wrote part of the article text.

ЛИТЕРАТУРА/ REFERENCES

- 1 WHO World Health Organization: Director-General's opening remarks at the media briefing on COVID-19 — 11 March 2020. URL: <https://www.who.int/dg/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19—11-march-2020> (accessed 14.06.2020).
- 2 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): 727–33. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2001017> PMID: 31978945
- 3 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. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30183-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5) PMID: 31986264
- 4 Li Q., Guan X., Wu P., et al. Early transmission dynamics in Wuhan, China, of novel coronavirus-infected pneumonia. *N Engl J Med.* 2020; 382(13): 1199–207. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2001316> PMID: 31995857
- 5 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. *Chest.* 2020; 158(1): 106–16. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2020.04.003> PMID: 32275978
- 6 Diagnosis and treatment protocol for novel coronavirus pneumonia (Trial Version 7). *Chin Med J (Engl).* 2020; 133(9): 1087–95. <https://doi.org/10.1097/CM9.0000000000000819> PMID: 32358325
- 7 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): 4903–9. <https://doi.org/10.1007/s00330-020-06865-y> PMID: 32314058
- 8 Терновой С.К., Серова Н.С., Беляев А.С., Беляева К.А. COVID19: первые результаты лучевой диагностики в ответе на новый вызов. *REJR.* 2020; 10(1): 8–15. <https://doi.org/10.21569/2222-7415-2020-10-1-8-15>
- 9 Петриков С.С., Попова И.Е., Муслимов Р.Ш. и др. Возможности компьютерной томографии в оценке степени поражения легких у больных COVID-19 в условиях динамического наблюдения. *REJR.* 2020; 10(2): 14–26. <https://doi.org/10.21569/2222-7415-2020-10-2-14-26>
- 10 Fang Y., Zhang H., Xie J., et al. Sensitivity of chest CT for COVID-19: comparison to RT-PCR. *Radiology.* 2020 Aug; 296(2): E115–7. <https://doi.org/10.1148/radiol.2020200432> PMID: 32073353
- 1 WHO World Health Organization: Director-General's opening remarks at the media briefing on COVID-19 — 11 March 2020. URL: <https://www.who.int/dg/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19—11-march-2020> (accessed 14.06.2020).
- 2 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): 727–33. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2001017> PMID: 31978945
- 3 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. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30183-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5) PMID: 31986264
- 4 Li Q., Guan X., Wu P., et al. Early transmission dynamics in Wuhan, China, of novel coronavirus-infected pneumonia. *N Engl J Med.* 2020; 382(13): 1199–207. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2001316> PMID: 31995857
- 5 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. *Chest.* 2020; 158(1): 106–16. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2020.04.003> PMID: 32275978
- 6 Diagnosis and treatment protocol for novel coronavirus pneumonia (Trial Version 7). *Chin Med J (Engl).* 2020; 133(9): 1087–95. <https://doi.org/10.1097/CM9.0000000000000819> PMID: 32358325
- 7 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): 4903–9. <https://doi.org/10.1007/s00330-020-06865-y> PMID: 32314058
- 8 Ternovoi S.K., Serova N.S., Belyaev A.S., Belyaeva K.A. COVID19: pervye rezul'taty luchevoi diagnostiki v otvete na novyi vyzov [COVID-19: first results of radiology in response to a new challenge]. *REJR.* 2020; 10(1): 8–15 (In Russian). <https://doi.org/10.21569/2222-7415-2020-10-1-8-15>
- 9 Petrikov S.S., Popova I.E., Muslimov R.Sh., et al. Vozmozhnosti komp'yuternoj tomografii v otsenke stepeni porazheniya legkikh u bol'nykh COVID-19 v usloviyakh dinamicheskogo nablyudeniya. [Computer tomography in assessing and monitoring the degree of lung injury due to COVID-19]. *REJR.* 2020; 10(2): 14–26 (In Russian). <https://doi.org/10.21569/2222-7415-2020-10-2-14-26>
- 10 Fang Y., Zhang H., Xie J., et al. Sensitivity of chest CT for COVID-19: comparison to RT-PCR. *Radiology.* 2020 Aug; 296(2): E115–E117 <https://doi.org/10.1148/radiol.2020200432> PMID: 32073353

- 11 Кармазановский Г.Г., Замятина К.А., Сташкив В.И. и др. Компьютерно-томографическая диагностика и мониторинг течения вирусной пневмонии, обусловленной вирусом SARS-CoV-2, при работе «Госпиталя COVID-19» на базе Федерального специализированного медицинского научно-го центра. Медицинская визуализация. 2020; 24(2): 11–36. <https://doi.org/10.24835/1607-0763-2020-2-11-36>
- 12 Yasukawa K., Minami T. Point-of-Care Lung Ultrasound Findings in Patients with Novel Coronavirus Disease (COVID-19) Pneumonia. *Am J Trop Med Hyg.* 2020; 102(6): 1198–202. <https://doi.org/10.4269/ajtmh.20-0280> PMID: 32333544
- 13 Петриков С.С., Попугаев К.А., Хамидова Л.Т. и др. Первый опыт применения ультразвукового исследования легких у пациентов с острой вирусной инфекцией, вызванной SARS-CoV-2. Медицинская визуализация. 2020; 24(2): 50–62. <https://doi.org/10.24835/1607-0763-2020-2-50-62>
- 14 Smith M.J., Hayward S.A., Innes S.M., Miller A. Point-of-care lung ultrasound in patients with COVID-19 — a narrative review. *Anaesthesia.* 2020; 75(8): 1096–104. <https://doi.org/10.1111/anae.15082> PMID: 32275766
- 15 Kalafat E., Yaprak E., Cinar G., et al. Lung ultrasound and computed tomographic findings in pregnant woman with COVID-19. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2020; 55(6): 835–37. <https://doi.org/10.1002/uog.22034> PMID: 32249471
- 16 Soldati G., Smargiassi A., Inchingolo R., et al. Proposal for international standardization of the use of lung ultrasound for COVID-19 patients; a simple, quantitative, reproducible method. *J Ultrasound Med.* 2020; 39(7): 1413–19. <https://doi.org/10.1002/jum.15285> PMID: 32227492
- 17 Lichtenstein D.A., Mezière G.A. Relevance of Lung Ultrasound in the Diagnosis of Acute Respiratory Failure: The BLUE Protocol. *Chest* 2008 Jul; 134(1): 117–25. <https://doi.org/10.1378/chest.07-2800> PMID: 18403664
- 18 Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Временные методические рекомендации. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Версия 6. (28.04.2020). М.; 2020:164. URL: https://static-1.rosminzdrav.ru/system/attachments/attaches/000/050/116/original/28042020_%D0%9CR_COVID-19_v6.pdf (дата обращения: 28.05.2020).
- 19 Синицын В.Е., Тюрин И.Е., Митьков В.В. Российское общество рентгенологов и радиологов (РОПР), Российская ассоциация специалистов ультразвуковой диагностики в медицине (РАСУДМ). 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 1). URL: <http://www.rasudm.org/files/RSR-RASUDM-2020-v1-appendix1&2.pdf> (дата обращения: 10.07.2020).
- 11 Karmazanovskii G.G., Zamyatina K.A., Stashkiv V.I., et al. Komp'yuterno-tomograficheskaya diagnostika i monitoring tehneniya virusnoi pnevmonii, obuslovennoi virusom SARS-COV-2, pri rabote "Gospitalya COVID-19" na baze Federal'nogo spetsializirovannogo meditsinskogo nauchnogo tsentra. [CT diagnostics and monitoring of the course of viral pneumonia caused by the SARS-CoV-2 virus during the work of the "COVID-19 Hospital", based on the Federal Specialized Medical Scientific Center]. *Medical Visualization.* 2020; 24(2): 11–36 (In Russian). <https://doi.org/10.24835/1607-0763-2020-2-11-36>
- 12 Yasukawa K., Minami T. Point-of-Care Lung Ultrasound Findings in Patients with Novel Coronavirus Disease (COVID-19) Pneumonia. *Am J Trop Med Hyg.* 2020; 102(6): 1198–202. <https://doi.org/10.4269/ajtmh.20-0280> PMID: 32333544
- 13 Petrikov S.S., Popugaev K.A., Khamidova L.T., et al. Pervyi opyt primeneniya ul'trazvukovogo issledovaniya legkikh u patsientov s ostroi virusnoi infektsiei, vyzvannoi SARS-CoV-2. [First experience of lung ultrasound application in patients with acute viral infection caused by SARS-CoV-2]. *Medical Visualization.* 2020; 24(2): 50–62 (In Russian). <https://doi.org/10.24835/1607-0763-2020-2-50-62>
- 14 Smith M.J., Hayward S.A., Innes S.M., Miller A. Point-of-care lung ultrasound in patients with COVID-19 — a narrative review. *Anaesthesia.* 2020; 75(8): 1096–104. <https://doi.org/10.1111/anae.15082> PMID: 32275766
- 15 Kalafat E., Yaprak E., Cinar G., et al. Lung ultrasound and computed tomographic findings in pregnant woman with COVID-19. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2020; 55(6): 835–37. <https://doi.org/10.1002/uog.22034> PMID: 32249471
- 16 Soldati G., Smargiassi A., Inchingolo R., et al. Proposal for international standardization of the use of lung ultrasound for COVID-19 patients; a simple, quantitative, reproducible method. *J Ultrasound Med.* 2020; 39(7): 1413–19. <https://doi.org/10.1002/jum.15285> PMID: 32227492
- 17 Lichtenstein D.A., Mezière G.A. Relevance of Lung Ultrasound in the Diagnosis of Acute Respiratory Failure: The BLUE Protocol. *Chest* 2008 Jul; 134(1): 117–25. <https://doi.org/10.1378/chest.07-2800> PMID: 18403664
- 18 Profilaktika, diagnostika i lechenie novoi koronavirusnoi infektsii (COVID-19). Vremennyye metodicheskie rekomendatsii. Ministerstvo zdavoookhraneniya Rossiiskoi Federatsii. Versiya 6. [Prevention, diagnosis and treatment of new coronavirus infection (COVID-19). The provisional guidelines. Ministry of health of the Russian Federation. Version 6. (28.04.2020)]. Moscow; 2020:164 (In Russian). URL: https://static-1.rosminzdrav.ru/system/attachments/attaches/000/050/116/original/28042020_%D0%9CR_COVID-19_v6.pdf (accessed 28.05.20).
- 19 Sinitsyn V.E., Tyurin I.E., Mit'kov V.V. Rossiiskoe obshchestvo rentgenologov i radiologov (RORR), Rossiiskaya assotsiatsiya spetsialistov ul'trazvukovoi diagnostiki v meditsine (RASUDM). Vremennyye soglasitel'nyye metodicheskie rekomendatsii Rossiiskogo obshchestva rentgenologov i radiologov (RORR) i Rossiiskoi assotsiatsii spetsialistov ul'trazvukovoi diagnostiki v meditsine (RASUDM) "Metody luchevoi diagnostiki pnevmonii pri novoi koronavirusnoi infektsii COVID-19" (versiya 1). [Russian society of roentgenologists and radiologists (of RSR), Russian Association of specialists in ultrasound diagnostics in medicine (RASUDM). Temporary consensual guidelines of the Russian society of radiologists and radiologists (RORR) and the Russian Association of specialists in ultrasound diagnostics in medicine (RASUDM) "Methods of radiation diagnosis of pneumonia in new coronavirus infection COVID-19" (version 1)] (In Russian). URL: <http://www.rasudm.org/files/RSR-RASUDM-2020-v1-appendix1&2.pdf> (accessed 10.07.20).

- 20 Митьков В.В., Сафонов Д.В., Митькова М.Д. и др. Консенсусное заявление РАСУДМ об ультразвуковом исследовании легких в условиях пандемии COVID-19 (версия 2). Ультразвуковая и функциональная диагностика. 2020; 1: 46–77. <https://doi.org/10.24835/1607-0771-2020-1-46-77>
- 21 Приказ Департамента здравоохранения г. Москвы от 08.04.2020 № 373 «Об утверждении алгоритма действий врача при поступлении в стационар пациента с подозрением на внебольничную пневмонию, коронавирусную инфекцию (COVID-19), порядка выписки из стационара пациентов с внебольничной пневмонией, коронавирусной инфекцией (COVID-19), для продолжения лечения в амбулаторных условиях (на дому)». М.; 2020. URL: <http://docs.cntd.ru/document/564644474> (дата обращения: 14.06.2020).
- 22 Власов В.В. Эффективность диагностических исследований. М.: Медицина; 1998:256.
- 23 Lichtenstein D.A. Lung Ultrasound in the Critically Ill. The BLUE Protocol. Cham: Springer; 2016:376. <https://doi.org/10.1186/2110-5820-4-1>
- 24 Забозлаев Ф.Г., Кравченко Э.В., Галлямова А.Р., Летуновский Н.Н. Патологическая анатомия легких при новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Предварительный анализ аутопсийных исследований. Клиническая практика 2020; 11(2): 21–37. <https://doi.org/10.17816/clinpract34849>
- 25 Yang, Y., Huang, Y., Gao, F., et al. Lung ultrasonography versus chest CT in COVID-19 pneumonia: a two-centered retrospective comparison study from China. Intensive Care Med. 2020; 46(9): 1761–3. <https://doi.org/10.1007/s00134-020-06096-1> PMID: 32451581
- 20 Mit'kov V.V., Safonov D.V., Mit'kova M.D., et al. Konsensusnoe zayavlenie RASUDM ob ul'trazvukovom issledovanii legkikh v usloviyakh pandemii COVID-19 (versiya 2). [RASUDM consensus statement on lung ultrasound in the context of the COVID-19 pandemic (version 2)] Ul'trazvukovaya i funktsional'naya diagnostika. 2020; 1: 46–77 (In Russian). <https://doi.org/10.24835/1607-0771-2020-1-46-77>
- 21 Prikaz Departamenta zdравookhraneniya g. Moskvy ot 08.04.2020 No 373 "Ob utverzhdenii algoritma deistvii vracha pri postuplenii v statsionar patsienta s podozreniem na vnebol'nichnyuyu pnevmoniyu, koronavirusnyuyu infektsiyu (COVID-19), poryadka vypiski iz statsionara patsientov s vnebol'nichnoi pnevmoniei, koronavirusnoi infektsiei (COVID-19), dlya prodolzheniya lecheniya v ambulatornykh usloviyakh (na domu)". [The order of Department of health of Moscow from 08.04.2020 No 373 "On approval of the actions of the physician in the admission to hospital of a patient with suspected community-acquired pneumonia, coronavirus infection (COVID-19), about the discharge from hospital of patients with community-acquired pneumonia, coronavirus infection (COVID-19), to continue treatment as an outpatient (at home)". Moscow; 2020 (In Russian). URL: <http://docs.cntd.ru/document/564644474> (accessed 14.06.20).
- 22 Vlasov V.V. Ehhfektivnost' diagnosticheskikh issledovaniy [Effectiveness of diagnostic studies]. Moscow: Meditsina; 1998:256 (In Russian).
- 23 Lichtenstein D.A. Lung Ultrasound in the Critically Ill. The BLUE Protocol. Cham: Springer; 2016:376. <https://doi.org/10.1186/2110-5820-4-1>
- 24 Zabozaev F.G., Kravchenko E.V., Gallyamova A.R., Letunovskiy N.N. Patologicheskaya anatomiya legkikh pri novoi koronavirusnoi infektsii (COVID-19). Predvaritel'nyi analiz autopsiynykh issledovaniy. [Pulmonary Pathology of the New Coronavirus Disease (COVID-19). The preliminary analysis of post-mortem findings]. Journal of Clinical Practice. 2020; 11(2): 21–37 (In Russian). <https://doi.org/10.17816/clinpract34849>
- 25 Yang, Y., Huang, Y., Gao, F., et al. Lung ultrasonography versus chest CT in COVID-19 pneumonia: a two-centered retrospective comparison study from China. Intensive Care Med. 2020; 46(9): 1761–3. <https://doi.org/10.1007/s00134-020-06096-1> PMID: 32451581

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Петриков Сергей Сергеевич, д-р. мед. наук, профессор, член-корр. РАН, директор ГБУЗ «Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского Департамента здравоохранения г. Москвы»; профессор кафедры нейрохирургии и нейрореанимации ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Минздрава России.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3292-8789>

Попова Ирина Евгеньевна , канд. мед. наук, старший научный сотрудник отделения лучевой диагностики ГБУЗ «Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского Департамента здравоохранения г. Москвы».
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5798-1407>

Sergey S. Petrikov, MD, PhD, DMSc, Professor, Corresponding Member of RAS, Director of N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine of the Moscow Health Department; Professor, Department of Neurosurgery and Neuroresuscitation, A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3292-8789>

Irina E. Popova , MD, PhD, Senior Researcher, Department of Diagnostic Radiology, N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine of the Moscow Health Department.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5798-1407>

Абучина Вера Михайловна, врач отделения ультразвуковых и функциональных методов исследований ГБУЗ «Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского Департамента здравоохранения г. Москвы».

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5207-3194>

Муслимов Рустам Шахизмоилович, канд. мед. наук, ведущий научный сотрудник отделения лучевой диагностики ГБУЗ «Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского Департамента здравоохранения г. Москвы».

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5430-8524>

Хамидова Лайла Тимарбековна, канд. мед. наук, руководитель научного отделения ультразвуковых и функциональных методов исследований ГБУЗ «Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского Департамента здравоохранения г. Москвы».

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6299-4077>

Попугаев Константин Александрович, д-р. мед. наук, заместитель директора, руководитель регионального сосудистого центра ГБУЗ «Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского Департамента здравоохранения г. Москвы»; заведующий кафедрой анестезиологии-реаниматологии и интенсивной терапии Медико-биологического университета инноваций и непрерывного образования ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6240-820X>

Кокков Леонид Сергеевич, д-р. мед. наук, профессор, академик РАН, заведующий отделением лучевой диагностики ГБУЗ «Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского Департамента здравоохранения г. Москвы»; заведующий кафедрой лучевой диагностики ФGAOY BO «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет).

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3167-3692>

Vera M. Abuchina, Physician, Department of Ultrasound and Functional Methods of Examination, N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine of the Moscow Health Department.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5207-3194>

Rustam Sh. Muslimov, MD, PhD, Leading Researcher, Department of Diagnostic Radiology, N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine of the Moscow Health Department.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5430-8524>

Laila T. Khamidova, MD, PhD, Head of the Department of Ultrasound and Functional Diagnostics N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine of the Moscow Health Department.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6299-4077>

Konstantin A. Popugayev, MD, PhD, DMSc, Deputy Director, Head of the regional vascular center of the N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine of the Moscow Health Department; Head of the Department of Anesthesiology, Resuscitation Intensive Care, A.I. Burnazyan Medical and Biological University of Innovations and Continuing Education Federal Medical Biophysical Center.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6240-820X>

Leonid S. Kokov, MD, PhD, DMSc, Professor, Academician of the RAS, Head of the Department of Diagnostic Radiology, N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine of the Moscow Health Department; Head of the Department of Diagnostic Radiology, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3167-3692>

УДК [616.98:578.834.1]-085.357.175.553

<https://doi.org/10.47093/2218-7332.2020.11.2.19-28>

Кортикостероиды в лечении пациентов с поражением легких, обусловленным инфекцией SARS-CoV-2

В.Т. Ивашкин, О.Ю. Зольникова✉, А.А. Свистунов, Н.И. Кокина, Н.Л. Джахая, Н.Д. Поцхверашвили, Э.Р. Буклис, Т.В. Рощина, И.И. Комкова, М.Ю. Надинская
ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет)
ул. Трубевская, д. 8, стр. 2, г. Москва, 119991, Россия

Аннотация

Цель. Изучить эффективность применения кортикостероидов в лечении пациентов с поражением легких, обусловленным SARS-CoV-2.

Материалы и методы. В ретроспективное исследование включены пациенты с подтвержденной инфекцией SARS-CoV-2, наличием изменений на компьютерной томографии (КТ) органов грудной клетки, получавшие низкомолекулярный гепарин (НМГ). В группу 1 включены 56 пациентов, получавших дополнительно к основной терапии дексаметазон в суточной дозе 4–12 мг в течение 8–10 дней после поступления, в группу 2 (контроль) — 30 пациентов, не получавших дексаметазон. Проведено сравнение лабораторно-инструментальных данных на 8–10-й день лечения с данными при поступлении. Госпитальная летальность изучена с помощью метода Каплана — Майера; для прогнозирования развития летального исхода применен метод логистической регрессии.

Результаты. К 8–10-му дню госпитализации только в группе 1 отмечено статистически значимое уменьшение объема поражения легочной ткани по КТ ($p = 0,027$), концентрации фибриногена ($p = 0,001$). В обеих группах отмечено статистически значимое снижение концентрации С-реактивного белка. Потребность в кислородотерапии чаще наблюдалась в группе 2: у 87% пациентов против 64% в группе 1 ($p = 0,028$). Госпитальная летальность в группе 1 составила 3,6%, в группе 2 — 13,3% ($p = 0,177$). Выявлена тенденция к увеличению выживаемости пациентов в группе 1 между 18-м и 28-м днями госпитализации (тест Mantel — Cox, $p = 0,095$). В уравнение логистической регрессии вошли: возраст ($p = 0,012$), процент поражения по КТ на момент поступления ($p = 0,020$) и отнесение к группе дексаметазона ($p = 0,080$).

Заключение. У пациентов, инфицированных SARS-CoV-2, с наличием КТ-изменений легких и получающих НМГ, назначение дексаметазона в дозе 4–12 мг в течение первых дней от момента поступления в стационар способствует достижению положительной динамики КТ на 8–10-й день и тенденции к снижению госпитальной летальности.

Ключевые слова: коронавирусная инфекция, «цитокиновый шторм», кортикостероиды, низкомолекулярный гепарин, интерлейкин-6, С-реактивный белок, компьютерная томография

Рубрики MeSH:

ТЯЖЕЛЫЙ ОСТРЫЙ РЕСПИРАТОРНЫЙ СИНДРОМ — ДИАГНОСТИКА

ТЯЖЕЛЫЙ ОСТРЫЙ РЕСПИРАТОРНЫЙ СИНДРОМ — ЛЕКАРСТВЕННАЯ ТЕРАПИЯ

НАДПОЧЕЧНИКОВ КОРЫ ГОРМОНЫ — ТЕРАПЕВТИЧЕСКОЕ ПРИМЕНЕНИЕ

Для цитирования: Ивашкин В.Т., Зольникова О.Ю., Свистунов А.А., Кокина Н.И., Джахая Н.Л., Поцхверашвили Н.Д., Буклис Э.Р., Рощина Т.В., Комкова И.И., Надинская М.Ю. Кортикостероиды в лечении пациентов с поражением легких, обусловленным инфекцией SARS-CoV-2. Сеченовский вестник. 2020; 11(2): 19–28. <https://doi.org/10.47093/2218-7332.2020.11.2.19-28>

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ:

Зольникова Оксана Юрьевна, канд. мед. наук, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет)

Адрес: ул. Трубевская, д. 8, стр. 2, г. Москва, 119991, Россия

Тел.: +7 (916) 391-69-56

E-mail: ks.med@mail.ru

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки (собственные ресурсы).

Статья поступила в редакцию: 30.06.2020

Статья принята к печати: 07.08.2020

Дата публикации: 15.10.2020

Corticosteroids in the treatment of SARS-CoV-2 related lung disease

Vladimir T. Ivaschkin, Oxana Yu. Zolnikova✉, Andrey A. Svistunov, Natiya L. Dzhakhaya, Nino D. Potskhverashvili, Nataliya I. Kokina, Elvira R. Buklis, Tatyana V. Roshchina, Inna I. Komkova, Maria Yu. Nadinskaia

*Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University)
8/2, Trubetskaya str., Moscow, 119991, Russia*

Abstract

Aim. To explore the effectiveness of corticosteroids in patients with lung damage caused by SARS-CoV-2.

Materials and methods. The retrospective study included patients with confirmed SARS-CoV-2 infection and lung damage diagnosed by computed tomography (CT), who was receiving low molecular weight heparin (LMWH). 56 patients included in Group 1 received dexamethasone 4–12 mg/day for 8–10 days after admission to the hospital. 30 patients included in Group 2 (control group) had no dexamethasone treatment. The laboratory and instrumental data obtained from the patients under admission and for the 8–10th day of the treatment were analyzed. Hospital mortality was evaluated by Kaplan — Meier method. To predict a lethal outcome, we have used the logistic regression method.

Results. By the 8–10th day of hospitalization, only in the Group 1, there was a statistically significant decrease in the volume of lung tissue lesions by CT ($p = 0.027$), fibrinogen concentration ($p = 0.001$). A statistically significant decrease of the C-reactive protein concentration was noted for the both groups. Oxygen therapy was more often needed in Group 2 (26 patients — 87%) in opposite to Group 1 (36 patients — 64%) ($p = 0.028$). Hospital mortality was 3.6% in Group 1 and 13.3% in Group 2 ($p = 0.177$). There was a trend towards an increase in patient survival in Group 1 between 18 and 28 days of hospitalization (Mantel — Cox test, $p = 0.095$). Age ($p = 0.012$), percentage of CT lesions at the time of admission ($p = 0.020$) and assignment to the dexamethasone group ($p = 0.080$) were included in the logistic regression equation.

Conclusion. For the patients with SARS-CoV-2 lung damage, treatment with dexamethasone 4–12 mg, started from the first day of hospitalization additionally to LMWH, contributes to positive CT dynamics on the 8–10th day and decreases hospital mortality.

Keywords: coronavirus infection, cytokine storm, corticosteroids, low molecular weight heparin, interleukin 6, C-reactive protein, computed tomography

MESH terms:

SEVERE ACUTE RESPIRATORY SYNDROME — DIAGNOSIS

SEVERE ACUTE RESPIRATORY SYNDROME — DRUG THERAPY

ADRENAL CORTEX HORMONES — THERAPEUTIC USE

For citation: Ivaschkin V.T., Zolnikova O.Yu., Svistunov A.A., Dzhakhaya N.L., Potskhverashvili N.D., Kokina N.I., Buklis E.R., Roshchina T.V., Komkova, I.I., Nadinskaia M.Yu. Corticosteroids in the treatment of SARS-CoV-2 related lung disease. *Sechenov Medical Journal*. 2020; 11(2): 19–28. <https://doi.org/10.47093/2218-7332.2020.11.2.19-28>

CONTACT INFORMATION:

Oxana Yu. Zolnikova, MD, PhD, Associate Professor, Department of Internal Medicine Propaedeutics, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).

Address: 8/2, Trubetskaya str., Moscow, 119991, Russia

Tel.: +7 (916) 391-69-56

E-mail: ks.med@mail.ru

Conflict of interests. The authors declare that there is no conflict of interests.

Financial support. The study was not sponsored (own resources).

The article received: 30.06.2020

The article approved for publication: 07.08.2020

Date of publication: 15.10.2020

Список сокращений:

SARS-CoV-2 — Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus 2 (коронавирус тяжелого острого респираторного синдрома — 2)

SpO₂ (%) — сатурация крови кислородом

АГ — артериальная гипертензия

ДИ — доверительный интервал

ИБС — ишемическая болезнь сердца

ИВЛ — искусственная вентиляция легких

ИКР — интерквартильный размах

ИЛ — интерлейкин

КС — кортикостероиды

КТ — компьютерная томография

МНО — международное нормализованное отношение

НЛИ — нейтрофильно-лимфоцитарный индекс

НМГ — низкомолекулярный гепарин

ОРДС — острый респираторный дистресс-синдром

СД — сахарный диабет

СРБ — С-реактивный белок

ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких

Новый коронавирус COVID-19, идентифицированный как SARS-CoV-2 (Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus 2) — коронавирус тяжелого острого респираторного синдрома — 2, быстро распространился по всему миру, став причиной пандемии.

Клинические проявления заболевания варьируют от бессимптомного носительства и легкой пневмонии до тяжелого острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС), септического шока и полиорганной недостаточности. Отмечено, что в группу риска тяжелого течения заболевания входят лица старше 60 лет и пациенты с хроническими заболеваниями органов дыхания, сердечно-сосудистой системы, сахарным диабетом, злокачественными опухолями, ожирением [1–3]. «Цитокиновый шторм» и воспаление, вызванные неконтролируемым иммунологическим ответом на вирус, лежат в основе фатальных осложнений коронавирусной инфекции, что требует своевременного назначения адекватной терапии [4–6].

По результатам анализа данных почти 30 000 пациентов из 50 стран мира в числе дополнительных мер, уменьшающих летальность при остром респираторном дистресс-синдроме у лиц, находящихся на инвазивной искусственной вентиляции легких (ИВЛ), служит назначение кортикостероидов (КС) в дозах, которые эквивалентны или больше 1 мг/кг метилпреднизолона [7].

Основной эффект КС заключается в снижении уровня циркулирующих провоспалительных цитокинов — интерлейкинов (ИЛ): ИЛ-6, ИЛ-1, ИЛ-12, ИЛ-18, фактора некроза опухоли α и других медиаторов воспаления [4–6], в связи чем их применение потенциально возможно в качестве терапевтической стратегии при коронавирусной инфекции. Однако отсутствие доказательной базы по использованию КС у пациентов с SARS-CoV-2 вызывает ряд вопросов у исследователей, в том числе — является ли эта стратегия безопасной и эффективной.

Большой интерес вызывают результаты отдельных клинических исследований, свидетельствующие о лучшей выживаемости пациентов в случае назначения КС в ранней острой фазе заболевания. Так, С. Wu и соавт. (2020) [8] опубликовали результаты

когортного исследования 201 пациента с подтвержденной COVID-19-пневмонией. В подгруппе, состоящей из 84 пациентов с ОРДС, лечение метилпреднизолоном снижало частоту развития летального исхода до 46% по сравнению с пациентами, не получившими КС, — 61,8% (отношение риска — hazard ratio [HR]: 0,38; 95% доверительный интервал (ДИ): 0,20–0,72; $p = 0,003$). Среди факторов риска помимо возраста отмечены нейтрофилия и высокий уровень D-димера.

В предварительном отчете о результатах проспективного рандомизированного исследования RECOVERY, 2020 [9] назначение 6 мг дексаметазона в течение 10 дней пациентам, нуждавшимся в респираторной поддержке, способствовало снижению 28-дневной летальности у пациентов, находящихся на ИВЛ, — 29,3% против 41,4% (относительный риск [OR, rate ratio RR]: 0,64; 95% ДИ 0,51–0,81), и у пациентов, нуждавшихся в кислородотерапии — 23,3% против 26,2% (ОР: 0,82; 95% ДИ: 0,72–0,94).

Стратегия лечения пациентов с коронавирусной инфекцией с целью предотвращения развития тромботических осложнений требует обязательного введения низкомолекулярного гепарина (НМГ), который не только уменьшает дисфункцию коагуляционного гемостаза у пациентов с COVID-19 [1, 3], но и оказывает противовоспалительное действие.

В ретроспективном исследовании Shi С. и соавт. (2020) ПРЕПРИНТ [10] с участием 42 пациентов терапия НМГ снижала концентрацию ИЛ-6 — основного инициатора «цитокинового шторма» и сопровождалась большим приростом процентного содержания лимфоцитов.

Цель исследования: изучить эффективность применения КС в лечении пациентов с поражением легких, обусловленным SARS-CoV-2.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведен ретроспективный анализ данных первичной медицинской документации 157 пациентов, инфицированных SARS-CoV-2 (положительный результат на наличие РНК SARS-CoV-2 методом полимеразной цепной реакции).

Все пациенты, подписав информированное согласие, проходили лечение в отделении пульмонологии Клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии имени В.Х. Василенко УКБ № 2 Сеченовского Университета в период с 06.04.2020 по 05.06.2020.

Критерии включения пациентов в исследование:

- наличие изменений на компьютерной томографии (КТ) легких на момент поступления от 1 до 4 ст.;
- наличие данных повторной КТ через 8–10 дней с момента поступления;
- терапия антикоагулянтами (НМГ).

Критерий исключения: прием дексаметазона в течение 6 мес., предшествовавших госпитализации.

Из общего числа пациентов не соответствовал критериям включения 71 пациент: отсутствие изменений на КТ на момент поступления ($n = 3$), не получали НМГ ($n = 41$), нет данных повторной КТ ($n = 27$). Никто из пациентов не принимал дексаметазон до поступления в клинику. Таким образом, для дальнейшего анализа отобраны 86 пациентов.

Далее пациенты были разделены на группы в зависимости от факта назначения дексаметазона. В группу 1 включены 56 пациентов, получавших дексаметазон, в группу 2 (контроль) — 30 пациентов, не получавших дексаметазон (рис. 1).

С момента госпитализации пациенты в обеих группах получали терапию НМГ (эноксапарин натрия) в суточной дозе 0,8–1,6 мл; пациенты в группе 1 дополнительно получали дексаметазон в дозе 4–12 мг/сут в течение 8–10 дней с момента поступления. В обеих группах проводилась терапия гидроксиклорохином, антибиотиками; никому из пациентов не назначалась биологическая терапия.

На момент поступления оценивались: демографические данные (пол, возраст); наличие сопутствующих заболеваний — ишемической болезни сердца (ИБС), артериальной гипертензии (АГ), хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), сахарного диабета (СД), злокачественных опухолей; а также день поступления в стационар от момента появления лихорадки, температура тела, сатурация крови кислородом SpO_2 (%).

В динамике проанализированы данные КТ легких (процент поражения), лабораторные параметры: гемоглобин, тромбоциты, лейкоциты, нейтрофилы, лимфоциты, нейтрофильно-лимфоцитарный индекс (НЛИ), фибриноген, С-реактивный белок (СРБ), международное нормализованное отношение (МНО).

Для оценки эффективности лечения сравнивались лабораторно-инструментальные данные при поступлении с данными на 8–10-й день лечения (окончание приема дексаметазона в группе 1); также изучена госпитальная летальность.

Статистическая обработка данных

Перед сравнением данных проводилась проверка гипотез нормальности распределения количественных признаков в каждой из групп с использованием критериев Колмогорова — Смирнова, Шапиро — Уилка и Крамера — фон Мизеса. Deskриптивные статистики переменных, соответствовавших нормальному распределению, представлены как среднее со стандартным отклонением, в остальных случаях — как медиана (Me) и интерквартильный размах (ИКР, значения 25–75-го перцентилей).

Категориальные данные представлены в виде числа пациентов с анализируемым признаком и доли

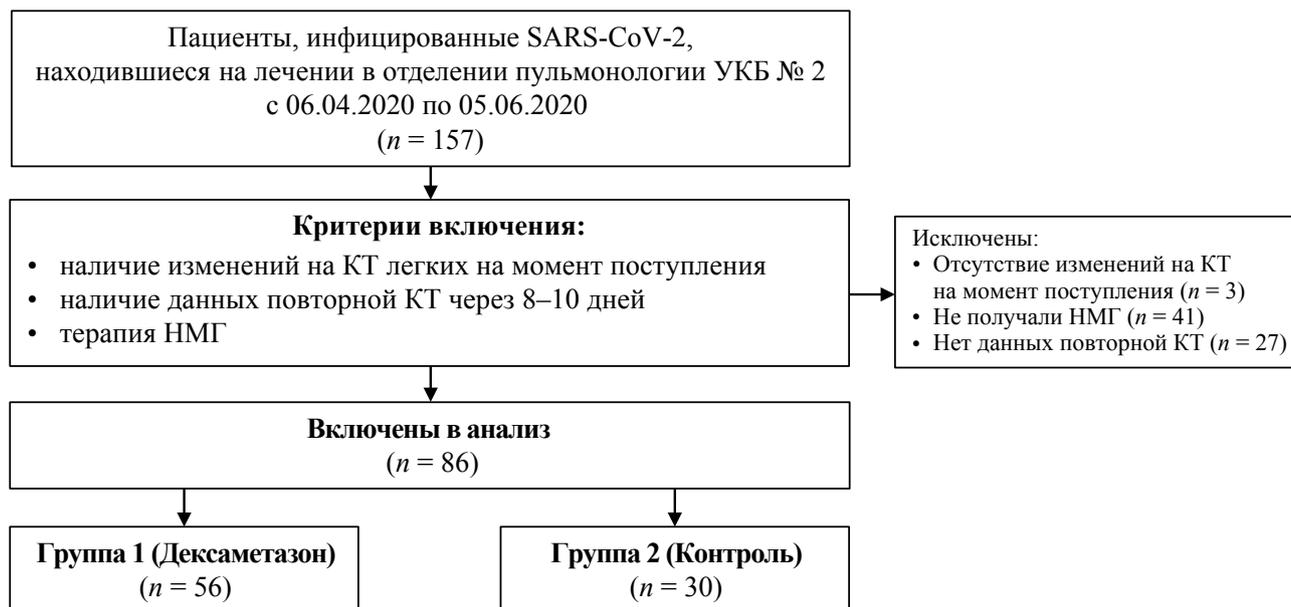


РИС. 1. Поточковая диаграмма включения пациентов в исследование
FIG. 1. Patient inclusion flowchart

от общего числа в группе, выраженной в процентах. Для проверки статистических гипотез применялся *U*-критерий Манна — Уитни, *t*-критерий Стьюдента, точный тест Фишера, критерий хи-квадрат Пирсона, парный *t*-тест, *T*-критерий Вилкоксона. Анализ выживаемости произведен с помощью метода Каплана — Майера; для сравнения кривых выживаемости использован тест Mantel — Cox (Logrank).

Для прогнозирования развития летального исхода построены модели логистической регрессии с использованием процедуры включения и исключения предикторов посредством статистики Вальд. В модели изучены категориальные переменные (принадлежность к группе 1 или 2, пол) и количественные переменные на момент поступления (возраст, процент поражения легких по КТ, уровень лейкоцитов, нейтрофилов, НЛИ, СРБ, фибриноген). Для оценки правдоподобия каждой модели использовался информационный критерий Акаике (AIC) и критерий Шварца (SIC). Выбрана модель с минимальными значениями этих критериев.

При проверке нулевых гипотез критическое значение уровня статистической значимости принималось равным 0,05.

Статистический анализ и графическое представление данных выполнены с помощью статистических пакетов Microsoft Excel 2016 (Microsoft Corporation, США), Statistica v.10.0 (StatSoft Inc., США), IBM SPSS v.22.0 (SPSS: An IBM Company, США).

РЕЗУЛЬТАТЫ

По исходным демографическим характеристикам (возраст и пол), частоте ожирения (1–4 ст.), сопутствующих заболеваний сердечно-сосудистой системы, ХОБЛ, СД, наличию злокачественных новообразований группы не различались (табл. 1). Отмечалась тенденция к госпитализации в более поздние сроки от момента появления лихорадки пациентов группы 1 и более частому наличию сопутствующих заболеваний у пациентов в группе 2.

На момент поступления температура тела, сатурация (SpO₂), концентрация гемоглобина, число тромбоцитов, лейкоцитов, нейтрофилов, лимфоцитов; значение НЛИ, концентрация фибриногена и СРБ, показатель МНО и процент поражения легких по КТ были сопоставимы в группах.

Антибиотики назначались всем пациентам, по частоте необходимости получения 3 и более антибиотиков группы не различались; отмечалась тенденция к более частому назначению гидроксихлорохина во второй группе.

Динамика основных лабораторно-инструментальных показателей в обеих группах представлена в таблице 2.

К 8–10-му дню госпитализации статистически значимое уменьшение объема поражения легочной ткани по КТ ($p = 0,027$) и концентрации фибриногена ($p = 0,001$) отмечено только в группе 1 (лечение дексаметазоном); в группе 2 наблюдалась

Таблица 1. Основные характеристики исследуемых групп на момент поступления

Table 1. Main characteristics of the studied groups at the time of admission

Характеристика	Группа 1 (n = 56)	Группа 2 (n = 30)	Значение p
Возраст, лет	59,8 ± 14,0	60,4 ± 16,8	0,250
Мужчины/женщины	34/12	16/14	0,647
Сопутствующие заболевания [#] , n (%)	37 (66%)	26 (87%)	0,080
Ожирение (1–4 ст.), n (%)	12 (21%)	4 (13%)	0,530
День заболевания	7 [5; 10]	6 [3; 8]	0,054
Температура тела, °C	37,5 [37; 38]	38,0 [36,9; 38,3]	0,513
Сатурация, SpO ₂ , %	95,0 [91,25; 97,0]	96,0 [92,5; 97,0]	0,282
КТ легких, % поражения	50,0 [25; 50]	30,5 [25; 50]	0,435
Гемоглобин, г/л	135,1 ± 17,6	128,0 ± 16,2	0,642
Тромбоциты, ×10 ⁹ /л	223,3 ± 95,8	215,8 ± 84,8	0,484
Лейкоциты, ×10 ⁹ /л	5,90 ± 1,90	6,05 ± 2,17	0,388
Нейтрофилы, ×10 ⁹ /л	4,25 ± 1,78	4,39 ± 1,98	0,476
Лимфоциты, ×10 ⁹ /л	1,07 ± 0,42	1,18 ± 0,74	0,366
НЛИ	3,78 [2,43; 5,83]	3,95 [2,19; 6,51]	0,946
МНО	1,1 [1,1; 1,25]	1,1 [1,1; 1,2]	0,386
Фибриноген, г/л	5,9 [4,8; 8,6]	5,9 [4,3; 6,2]	0,126
СРБ, г/л	59,0 [14,3; 102,0]	57,5 [16,9; 126,3]	0,967
Антибиотики, 3 и более	25 (45%)	12 (40%)	0,679
Гидроксихлорохин	17 (30%)	15 (50%)	0,073

Примечание. [#] Наличие одного из заболеваний или сочетаний нескольких: ИБС — ишемическая болезнь сердца, АГ — артериальная гипертензия, ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких, СД — сахарный диабет, злокачественные опухоли.

Note. [#] The presence of one of the diseases or combinations of several: IHD — ischemic heart disease, AH — arterial hypertension, COPD — chronic obstructive pulmonary disease, DM — diabetes mellitus, malignant tumors.

Таблица 2. Динамика параметров в изученных группах на 8–10-й день лечения
Table 2. Dynamics of parameters in the studied groups on the 8–10th day of treatment

Параметр	ГРУППА 1 (n = 56)		
	исходно	на 8–10-й день	значение p
КТ легких, % поражения	50 [25; 50]	25 [25; 50]	0,027
Лейкоциты, $\times 10^9/\text{л}$	5,90 \pm 1,90	9,08 \pm 3,49	0,001
Нейтрофилы, $\times 10^9/\text{л}$	4,25 \pm 1,78	6,70 \pm 2,99	0,002
Лимфоциты, $\times 10^9/\text{л}$	1,07 \pm 0,42	1,56 \pm 0,79	0,002
НЛИ	3,78 [2,43; 5,83]	3,68 [2,85; 5,59]	0,615
МНО	1,1 [1,1; 1,25]	1,1 [1,1; 1,1]	0,100
Фибриноген, г/л	5,9 [4,8; 8,6]	4,3 [3,4; 5,7]	0,001
СРБ, г/л	59,0 [14,3; 102,0]	18,5 [4,0; 63,7]	0,002
Параметр	ГРУППА 2 (n = 30)		
	исходно	на 8–10-й день	значение p
КТ легких, % поражения	30,5 [25; 50]	32,5 [25; 50]	0,756
Лейкоциты, $\times 10^9/\text{л}$	6,05 \pm 2,17	7,31 \pm 3,29	0,055
Нейтрофилы, $\times 10^9/\text{л}$	4,39 \pm 1,98	5,15 \pm 2,97	0,171
Лимфоциты, $\times 10^9/\text{л}$	1,18 \pm 0,74	1,33 \pm 0,72	0,297
НЛИ	3,95 [2,19; 6,51]	3,16 [2,44; 4,85]	0,439
МНО	1,1 [1,1; 1,2]	1,1 [1,0; 1,2]	0,545
Фибриноген, г/л	5,9 [4,3; 6,2]	4,7 [3,53; 6,7]	0,069
СРБ, г/л	57,5 [16,9; 126,3]	13,5 [2,5; 80,5]	0,016

Таблица 3. Переменные в уравнении логистической регрессии
Table 3. Variables in the logistic regression equation

	ОШ	95% ДИ	Среднеквадратичная ошибка	Значение p	Вальд
Возраст	1,148	1,031–1,278	0,055	0,012	4,848
КТ легких, % поражения на момент поступления	1,084	1,013–1,161	0,035	0,020	5,021
Группа 1 (Дексаметазон)	8,982	0,770–104,722	1,253	0,080	3,026

тенденция к снижению концентрации фибриногена. В обеих группах отмечено статистически значимое снижение концентрации СРБ. В группе 1

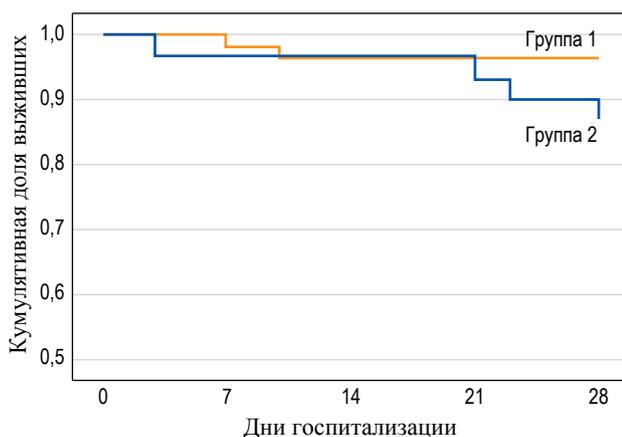


РИС. 2. Госпитальная выживаемость пациентов в группе 1 (дексаметазон) и группе 2 (контроль), оцененная по методу Каплана — Майера

FIG. 2. Hospital survival of patients in group 1 (dexamethasone) and group 2 (control), assessed by the Kaplan — Meier method

наблюдался лекарственно-индуцированный лейкоцитоз, при этом НЛИ существенно не изменялся в обеих группах к 8–10-му дню.

Потребность в кислородотерапии чаще наблюдалась в группе 2: у 87% пациентов против 64% в группе 1 ($p = 0,028$).

Госпитальная летальность в группе 1 составила 3,6%, в группе 2 — 13,3% ($p = 0,177$). Возраст умерших пациентов в группе 1: 77 и 85 лет, в группе 2: 64, 78, 78 и 85 лет.

С помощью метода Каплана — Маейера, позволяющего оценить время наступления критического события (смерти), выявлена тенденция к увеличению выживаемости пациентов в группе 1 между 18-м и 28-м днями госпитализации (тест Mantel — Cox, $p = 0,095$) (рис. 2).

В выбранное уравнение логистической регрессии среди проанализированных признаков с уровнем значимости $p < 0,05$ вошли две независимые переменные, предсказывающие летальный исход: возраст и процент поражения по КТ на момент поступления. Для третьей переменной, вошедшей в уравнение, — отнесение к группе приема дексаметазона — уровень значимости оказался близким к границе значимости ($p = 0,080$) (табл. 3).

ОБСУЖДЕНИЕ

Группы пациентов, принимавших участие в нашем исследовании, по основным своим характеристикам не отличались от пациентов других медицинских центров, результаты которых опубликованы в литературе и приводятся нами для обсуждения.

Типичные коморбидные пациенты среднего возраста обоих полов с подтвержденной инфекцией SARS-CoV-2 исходно были сопоставимы между собой по объему поражения легочной ткани и основным клинико-лабораторным характеристикам (температура тела, уровень сатурации, гемоглобина, тромбоцитов, лейкоцитов, нейтрофилов, лимфоцитов, НЛИ, МНО, фибриногена, СРБ). Одним из критериев включения в исследование было назначение НМГ в обеих группах, что позволило впервые из имеющихся опубликованных результатов нивелировать различия в терапии и с большей вероятностью обсуждать именно эффект КС.

Применение КС у пациентов с коронавирусной инфекцией длительное время оставалось спорным и неопределенным [11–14]. X. Lu и соавт. (2020) [15] представили данные о том, что увеличение дозы КС и длительности терапии у пациентов с коронавирусной инфекцией ассоциировано с повышенным риском смертности ($p = 0,003$), а каждое увеличение дозы на 10 мг преднизолона связано с дополнительным повышением риска на 4% (скорректированное HR: 1,04, 95% ДИ 1,01–1,07). Вместе с тем опубликованы результаты клинических исследований, свидетельствующие о положительных эффектах КС у пациентов с SARS-CoV-2-инфекцией [8, 9]. В исследовании, проведенном Y. Wang в 2020 ПРЕПРИНТ [16], назначение КС способствовало быстрому улучшению клинических симптомов: снижению лихорадки, увеличению сатурации кислородом и уменьшению поражения легких по данным КТ.

Патогенетическое обоснование назначения КС при SARS-CoV-2 рассматривается с позиции их плейотропного действия, в том числе в предотвращении «цитокинового шторма» [1, 2, 4–7], снижении

чрезмерной активации Т-клеточного иммунного ответа, развивающегося в ответ на SARS-CoV-2 [17], в предотвращении развития надпочечниковой недостаточности при тяжелом течении заболевания [18]. Это позволяет КС реализовывать целый комплекс различных эффектов, направленных на достижение желаемого терапевтического эффекта.

Результаты клинического исследования, проведенного нашей группой, также представляют доказательство того, что назначение КС способствует регрессии воспалительных изменений в легких уже через 8–10 дней от начала их приема ($p = 0,027$), сопровождаемой положительной динамикой лабораторных показателей (снижение фибриногена, $p = 0,001$ и СРБ, $p = 0,002$), а также тенденцией к повышению госпитальной выживаемости пациентов.

Таким образом, клинические результаты подтверждают возможность назначения умеренных доз КС пациентам, инфицированным SARS-CoV-2, с целью снижения иммуноопосредованного повреждения органов и систем, снижения риска летального исхода и более быстрого выздоровления.

Ограничением настоящего исследования служит ретроспективный дизайн, выбор которого был обусловлен сложившейся эпидемиологической ситуацией. При интерпретации данных необходимо учитывать, что они распространяются только на изученные группы пациентов, получавших антикоагулянты с или без одновременного назначения дексаметазона. Необходимы дальнейшие рандомизированные исследования для подтверждения полученных данных.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Назначение дексаметазона в дозе 4–12 мг в течение первых дней от момента поступления в стационар у пациентов, инфицированных SARS-CoV-2, с наличием КТ-изменений 1–4 ст. и получающих НМГ, способствует достижению положительной динамики КТ на 8–10-й день и тенденции к снижению госпитальной летальности.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Vladimir T. Ivaschkin, Andrey A. Svistunov made a significant contribution to the development of the concept of the article, corrected the text, and approved the published version of the article. Oxana Yu. Zolnikova, Maria Yu. Nadinskaia, Natiya L. Dzhakhaya, made a significant contribution to the creation and maintenance of the database, statistical analysis, preparation of illustrations, the main concept and writing the text of the article. Oxana Yu. Zolnikova also approved the final version of the publication and agreed to take responsibility for all aspects of the work. Nataliya I. Kokina, Nino D. Potkhverashvili, Elvira R. Buklis, Tatyana V. Roshchina, Inna I. Komkova made a significant contribution to the collection of the data and the development of the concept of the article.

ВКЛАД АВТОРОВ

В.Т. Ивашкин, А.А. Свистунов внесли существенный вклад в разработку концепции статьи, корректировали текст, утвердили публикуемую версию статьи. О.Ю. Зольникова, М.Ю. Надинская, Н.Л. Джахая внесли существенный вклад в создание и ведение базы данных, проведение статистического анализа, подготовку иллюстраций, основной концепции и написание текста статьи. О.Ю. Зольникова также окончательно утвердила публикуемую версию статьи и согласна принять на себя ответственность за все аспекты работы. Н.И. Кокина, Н.Д. Поцхверашвили, Э.Р. Буклис, Т.В. Рощина, И.И. Комкова внесли существенный вклад в сбор данных и разработку концепции статьи.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- 1 Coronavirus disease (COVID-19) pandemic. URL: www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/technical-guidance (accessed 15.06.2020)
- 2 Информация о новой коронавирусной инфекции для медицинских работников. Рекомендации для врачей по Covid-19. URL: www.rosminzdrav.ru/ministry/med_covid19 (дата обращения 15.06.2020)
- 3 Wang D., Hu B., Hu C., et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novelcoronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. JAMA 2020; 323(11): 1061–69. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.1585> PMID: 32031570
- 4 Lin L., Lu L., Cao W., Li T. 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): 727–32. <https://doi.org/10.1080/22221751.2020.1746199> PMID: 32196410
- 5 Pedersen S., Ho Y. SARS-CoV-2: a storm is raging. J Clin Invest. 2020; 130(5): 2202–5. <https://doi.org/10.1172/JCI137647> PMID: 32217834
- 6 Li H., Zhou H., Zhang M., et al. Updated Approaches Against SARS-CoV-2 Antimicrob Agents Chemother 2020; 64(6): e00483-20. <https://doi.org/10.1128/AAC.00483-20> PMID: 32205349
- 7 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. <https://doi.org/10.1001/jama.2016.0291> PMID: 26903337
- 8 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): 1–11. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2020.0994> PMID: 32167524
- 9 Horby P., Lim W., Emberson J., et al. Low-cost dexamethasone reduces death by up to one third in hospitalized patients with severe respiratory complications of COVID-19 (RECOVERY Trial) Oxford University News Release. N Engl J Med 2020 Jul 17; NEJMoa2021436. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2021436>
- 10 Shi C., Wang C., Wang H., et al. Clinical observations of low molecular weight heparin in relieving inflammation in COVID-19 patients: A retrospective cohort study. Preprint at medRxiv 2020. online April 15, 2020. <https://doi.org/10.1101/2020.03.28.20046144>
- 11 Zha L., Li S., Pan L., et al. Corticosteroid treatment of patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19) Med J Aust. 08 April 2020; 212(9): 416–20. <https://doi.org/10.5694/mja2.50577> PMID: 32266987
- 12 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): 473–75. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30317-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30317-2) PMID: 32043983
- 13 Veronese N., Demurtas J., Yang L., et al. Use of Corticosteroids in Coronavirus Disease 2019 Pneumonia: A Systematic Review of the Literature Front. Med. 2020; 7(110): 1–6. <https://doi.org/10.3389/fmed.2020.00170> PMID: 32391369
- 14 Saghazadeh A., Rezaei N. Towards treatment planning of COVID-19: Rationale and hypothesis for the use of multiple immunosuppressive agents: anti-antibodies, immunoglobulins, and corticosteroids Int.Immunopharmacol. 2020 Jul; 84:1–6. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2020.106560> PMID: 32413736
- 1 Coronavirus disease (COVID-19) pandemic. URL: www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/technical-guidance (accessed 15.06.2020)
- 2 Informatsiya o novoi koronavirusnoi infektsii dlya meditsinskikh rabotnikov. Rekomendatsii dlya vrachei po Covid-19. [Information about a new coronavirus infection for medical professionals. Recommendations for doctors on Covid-19]. (In Russian). URL: www.rosminzdrav.ru/ministry/med_covid19 (accessed 15.06.2020)
- 3 Wang D., Hu B., Hu C., et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novelcoronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. JAMA 2020; 323(11): 1061–69. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.1585> PMID: 32031570
- 4 Lin L., Lu L., Cao W., Li T. 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): 727–32. <https://doi.org/10.1080/22221751.2020.1746199> PMID: 32196410
- 5 Pedersen S., Ho Y. SARS-CoV-2: a storm is raging. J Clin Invest. 2020; 130(5): 2202–5. <https://doi.org/10.1172/JCI137647> PMID: 32217834
- 6 Li H., Zhou H., Zhang M., et al. Updated Approaches Against SARS-CoV-2 Antimicrob Agents Chemother 2020; 64(6): e00483-20. <https://doi.org/10.1128/AAC.00483-20> PMID: 32205349
- 7 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. <https://doi.org/10.1001/jama.2016.0291> PMID: 26903337
- 8 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): 1–11. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2020.0994> PMID: 32167524
- 9 Horby P., Lim W., Emberson J., et al. Low-cost dexamethasone reduces death by up to one third in hospitalized patients with severe respiratory complications of COVID-19 (RECOVERY Trial) Oxford University News Release. N Engl J Med 2020 Jul 17; NEJMoa2021436. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2021436>
- 10 Shi C., Wang C., Wang H., et al. Clinical observations of low molecular weight heparin in relieving inflammation in COVID-19 patients: A retrospective cohort study. Preprint at medRxiv 2020. online April 15, 2020. <https://doi.org/10.1101/2020.03.28.20046144>
- 11 Zha L., Li S., Pan L., et al. Corticosteroid treatment of patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19) Med J Aust. 08 April 2020; 212(9): 416–20. <https://doi.org/10.5694/mja2.50577> PMID: 32266987
- 12 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): 473–75. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30317-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30317-2) PMID: 32043983
- 13 Veronese N., Demurtas J., Yang L., et al. Use of Corticosteroids in Coronavirus Disease 2019 Pneumonia: A Systematic Review of the Literature Front. Med. 2020; 7(110): 1–6. <https://doi.org/10.3389/fmed.2020.00170> PMID: 32391369
- 14 Saghazadeh A., Rezaei N. Towards treatment planning of COVID-19: Rationale and hypothesis for the use of multiple immunosuppressive agents: anti-antibodies, immunoglobulins, and corticosteroids Int.Immunopharmacol. 2020 Jul; 84:1–6. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2020.106560> PMID: 32413736

- 15 Lu X., Chen T., Wang Y., et al. Adjuvant corticosteroid therapy for critically ill patients with COVID-19. *Crit Care* 2020 May 19; 24(1): 241. <https://doi.org/10.1186/s13054-020-02964-w>
- 16 Wang Y., Jiang W., He Q., et al. Early, low-dose and short-term application of corticosteroid treatment in patients with severe COVID-19 pneumonia: single-center experience from Wuhan, China. Preprint at medRxiv, online March 12, 2020. <https://doi.org/10.1101/2020.03.06.20032342>
- 17 Sekine T., Perez-Potti A., Rivera-Ballesteros O., Karolinska COVID-19 Study Group, et al. Robust T cell immunity in convalescent individuals with asymptomatic or mild COVID-19. *Cell* 2020, S0092-8674(20)31008-4. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.08.017>
- 18 Коган Е.А., Березовский Ю.С., Проценко Д. Д. и др. Патологическая анатомия инфекции, вызванной SARS-CoV-2. *Судебная медицина*. 2020; 6(2): 8–30. <https://doi.org/10.19048/2411-8729-2020-6-2-8-30>
- 15 Lu X., Chen T., Wang Y., et al. Adjuvant corticosteroid therapy for critically ill patients with COVID-19. *Crit Care* 2020 May 19; 24(1): 241. <https://doi.org/10.1186/s13054-020-02964-w>
- 16 Wang Y., Jiang W., He Q., et al. Early, low-dose and short-term application of corticosteroid treatment in patients with severe COVID-19 pneumonia: single-center experience from Wuhan, China. Preprint at medRxiv, online March 12, 2020. <https://doi.org/10.1101/2020.03.06.20032342>
- 17 Sekine T., Perez-Potti A., Rivera-Ballesteros O., Karolinska COVID-19 Study Group, et al. Robust T cell immunity in convalescent individuals with asymptomatic or mild COVID-19. *Cell* 2020, S0092-8674(20)31008-4. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.08.017>
- 18 Kogan E.A., Berezovskii Yu.S., Protchenko D.D., et al. Patologicheskaya anatomiya infektsii, vyzvannoi SARS-CoV-2. [Pathological anatomy of an infection caused by SARS-CoV-2]. *Sudebnaya meditsina*. 2020; 6(2): 8–30 (In Russian). <https://doi.org/10.19048/2411-8729-2020-6-2-8-30>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Ивашкин Владимир Трофимович, д-р мед. наук, профессор, академик РАН, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней; директор Клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии имени В.Х. Василенко Университетской клинической больницы № 2 ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет).
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6815-6015>

Зольникова Оксана Юрьевна , канд. мед. наук, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет).
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6701-789X>

Свистунов Андрей Алексеевич, д-р мед. наук, профессор, член-корреспондент РАН, первый проректор ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет).
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1592-5703>

Джахая Натия Леонтьевна, канд. мед. наук, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет).
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5081-3390>

Почхверашвили Нино Димитровна, канд. мед. наук, врач отделения пульмонологии Клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко Университетской клинической больницы № 2 ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет).
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1973-3602>

Коккина Наталия Ивановна, канд. мед. наук, заведующая отделением пульмонологии Клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко Университетской клинической больницы № 2; доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет).
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2315-6238>

Vladimir T. Ivaschkin, MD, PhD, DMSc, Professor, Academician of the RAS, Head of the Department of Internal Diseases Propedeutics; Director of V. Vasilenko Clinic of Internal Diseases Propedeutics, Gastroenterology and Hepatology, University Clinical Hospital No. 2, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6815-6015>

Oxana Yu. Zolnikova , MD, PhD, Associate Professor, Department of Internal Diseases Propedeutics, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6701-789X>

Andrey A. Svistunov, MD, PhD, DMSc, Professor, Corresponding Member of the RAS, First Vice-rector, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1592-5703>

Natiya L. Dzhakhaya, MD, PhD, Associate Professor, Department of Internal Diseases Propedeutics, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5081-3390>

Nino D. Potskhverashvili, MD, PhD, doctor, Pulmonology Department, V. Vasilenko Clinic for Internal Diseases Propedeutics, Gastroenterology and Hepatology, University Clinical Hospital No. 2, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1973-3602>

Nataliya I. Kokkina, MD, PhD, Head of the Pulmonology Department, V. Vasilenko Clinic for Internal Diseases Propedeutics, Gastroenterology and Hepatology, University Clinical Hospital No. 2; Associate Professor, Department of Internal Diseases Propedeutics, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2315-6238>

Буклис Эльвира Рифовна, канд. мед. наук, врач отделения пульмонологии Клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко Университетской клинической больницы № 2 ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет).
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0874-0305>

Рощина Татьяна Викторовна, канд. мед. наук, врач отделения пульмонологии Клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко Университетской клинической больницы № 2 ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет).
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2639-5277>

Комкова Инна Игоревна, канд. мед. наук, врач отделения пульмонологии Клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко Университетской клинической больницы № 2 ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет).
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0862-1325>

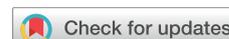
Надинская Мария Юрьевна, канд. мед. наук, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет).
ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-1210-2528>

Elvira R. Buklis, MD, PhD, doctor, Pulmonology Department, V. Vasilenko Clinic for Internal Diseases Propedeutics, Gastroenterology and Hepatology, University Clinical Hospital No. 2, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0874-0305>

Tatyana V. Roshchina, MD, PhD, doctor, Pulmonology Department, of V. Vasilenko Clinic for Internal Diseases Propedeutics, Gastroenterology and Hepatology, University Clinical Hospital No. 2, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2639-5277>

Inna I. Komkova, MD, PhD, doctor, Pulmonology Department, of V. Vasilenko Clinic for Internal Diseases Propedeutics, Gastroenterology and Hepatology, University Clinical Hospital No. 2, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0862-1325>

Maria Yu. Nadinskaia, MD, PhD, Associate Professor, Department of Internal Diseases Propedeutics, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-1210-2528>



Исследование кардиотоксичности у госпитализированных пациентов с COVID-19, получающих гидроксихлорохин в сочетании с азитромицином

**Ю.Н. Беленков, И.В. Меньшикова[✉], И.С. Ильгисонис, Ю.И. Найманн, Ю.В. Пак,
И.Р. Колосова, А.С. Раковская**

*ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет
им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет)
ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2, г. Москва, 119991, Россия*

Аннотация

Гидроксихлорохин (ГХЛ) включен в схему лечения больных с новой коронавирусной инфекцией (COVID-19). Опубликованы данные о повышении риска развития сердечно-сосудистых побочных эффектов на фоне его применения.

Цель. Изучить безопасность и переносимость ГХЛ в сочетании с азитромицином (АЗМ) для лечения COVID-19 в рекомендованных Минздравом РФ дозах в условиях реальной клинической практики.

Материалы и методы. Проведено проспективное когортное исследование, в которое включены 132 пациента (62 мужчин, 70 женщин, средний возраст 59,2 ± 9,3 года), из них 59% с сердечно-сосудистой коморбидностью. ГХЛ + АЗМ получали 112 пациентов (группа 1), другие схемы лечения, не обладающие потенциальным кардиотоксическим эффектом, принимали 20 пациентов (группа 2). При поступлении и через 5–7 дней терапии рассчитывался скорректированный интервал QT, регистрировались вновь выявленные нарушения ритма и проводимости, а также другие нежелательные явления; госпитальная летальность. Вычислен относительный риск (ОР) и 95% доверительный интервал (ДИ).

Результаты. Удлинение скорректированного интервала QT в пределах нормальных значений отмечалось у 22,3% пациентов в группе 1 и у 15% в группе 2; увеличение до пограничных 480 мс зарегистрировано у 1,8% пациентов в группе 1. Статистически значимых различий между группами по числу пациентов с удлинением интервала QT не выявлено (ОР = 1,488, 95% ДИ: 0,496–4,466, $p = 0,478$). Возникновения новых аритмий и нарушений проводимости не зафиксировано, развития аллергических реакций не отмечено. Переносимость комбинации ГХЛ + АЗМ у большинства пациентов была удовлетворительной. Госпитальная летальность в группе 1 составила 1,8%, в группе 2 — 5%, разница между группами статистически незначима ($p = 0,374$).

Заключение. Применение комбинации ГХЛ + АЗМ по рекомендованной Минздравом РФ схеме у пациентов с COVID-19 и сердечно-сосудистой коморбидностью в стационарных условиях безопасно.

Ключевые слова: новая коронавирусная инфекция, COVID-19, гидроксихлорохин, сердечно-сосудистые осложнения

Рубрики MeSH:

ТЯЖЕЛЫЙ ОСТРЫЙ РЕСПИРАТОРНЫЙ СИНДРОМ — ЛЕКАРСТВЕННАЯ ТЕРАПИЯ

ТЯЖЕЛЫЙ ОСТРЫЙ РЕСПИРАТОРНЫЙ СИНДРОМ — ОСЛОЖНЕНИЯ

ТЯЖЕЛЫЙ ОСТРЫЙ РЕСПИРАТОРНЫЙ СИНДРОМ — ПАТОФИЗИОЛОГИЯ

СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫЕ БОЛЕЗНИ — ОСЛОЖНЕНИЯ

СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫЕ БОЛЕЗНИ — ПАТОФИЗИОЛОГИЯ

СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТАЯ СИСТЕМА — ДЕЙСТВИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ

ГИДРОКСИХЛОРОХИН — ТЕРАПЕВТИЧЕСКОЕ ПРИМЕНЕНИЕ

ГИДРОКСИХЛОРОХИН — ФАРМАКОЛОГИЯ

АЗИТРОМИЦИН — ТЕРАПЕВТИЧЕСКОЕ ПРИМЕНЕНИЕ

ЛЕКАРСТВО, ДОЗА — ЭФФЕКТ ЗАВИСИМОСТЬ

Для цитирования: Беленков Ю.Н., Меньшикова И.В., Ильгисонис И.С., Найманн Ю.И., Пак Ю.В., Колосова И.Р., Раковская А.С. Исследование кардиотоксичности у госпитализированных пациентов с COVID-19, получающих

гидроксихлорохин в сочетании с азитромицином. Сеченовский вестник. 2020; 11(2): 29–39. <https://doi.org/10.47093/2218-7332.2020.11.2.29-39>

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ:

Меньшикова Ирина Вадимовна, д-р мед. наук, профессор кафедры госпитальной терапии № 1 ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет)

Адрес: ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2, г. Москва, 119991, Россия

Тел.: +7 (910) 478-46-71

E-mail: ivmenshikova@mail.ru

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки (собственные ресурсы).

Статья поступила в редакцию: 29.07.2020

Статья принята к печати: 02.09.2020

Дата публикации: 15.10.2020

The study of cardiotoxicity of hydroxychloroquine and azithromycine combination in hospitalized patients with COVID-19

Yuri N. Belenkov, Irina V. Menshikova✉, Irina S. Ilgisonis, Yulia I. Naimann, Yulia V. Pak, Irina R. Kolosova, Alina S. Rakovskaya

*Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University)
8/2, Trubetskaya str., Moscow, 119991, Russia*

Abstract

Hydroxychloroquine (HCH) is included in guidelines for treatment of novel coronavirus infection (COVID-19). Data on increased risk of cardiovascular complications when using it have been published.

Aim. To evaluate the safety and tolerability of HCH and azithromycine (AZM) combination for the treatment of the patients with COVID-19 in recommended by Russian Ministry of Health doses in real practice.

Methods. 132 patients (62 men and 70 women of average age 59.2 ± 9.3 years), 59% of whom had cardiovascular comorbidities, were included in prospective cohort study. 112 patients took HCH + AZM (group 1) and 20 patients took other medications without potential cardiotoxicity (group 2). At the admission to the hospital and after 5–7 days of the treatment corrected QT interval was calculated, new rhythm and conduction disorders, other side effects and hospital mortality have been registering. Relative risk (RR) and 95% confidence interval (CI) were calculated.

Results. Elongation of corrected QT-interval within the normal range was registered in 22.3% of patients in group 1 and in 15% — in group 2. An increase in the QT length to the upper limit of the norm (480 msec) was observed in 1.8% of patients in group 1. There were no statistically significant differences between the groups in the number of patients with prolonged QT interval (RR = 1.488, 95% CI: 0.496–4.466, $p = 0.478$). The occurrence of new arrhythmias, conduction disturbances and allergic reactions was not recorded. Tolerability of combination HCH + AZM was satisfactory in the majority of patients. The hospital mortality in group 1 was 1.8%, in group 2 — 5% without statistically significant difference ($p = 0.374$).

Conclusion. A combination of HCL + AZM according to the scheme recommended by the Ministry of Health of the Russian Federation for the treatment of the patients with COVID-19 and cardiovascular comorbidity in inpatient conditions is safe.

Keywords: novel coronavirus infection, COVID-19, hydroxychloroquine, cardiovascular complications

MESH terms:

SEVERE ACUTE RESPIRATORY SYNDROME — DRUG THERAPY
SEVERE ACUTE RESPIRATORY SYNDROME — COMPLICATIONS
SEVERE ACUTE RESPIRATORY SYNDROME — PHYSIOPATHOLOGY
CARDIOVASCULAR DISEASES — COMPLICATIONS
CARDIOVASCULAR DISEASES — PHYSIOPATHOLOGY
CARDIOVASCULAR SYSTEM — DRUG EFFECTS
HYDROXYCHLOROQUINE — THERAPEUTIC USE

HYDROXYCHLOROQUINE — PHARMACOLOGY
AZITHROMYCIN — THERAPEUTIC USE
DOSE-RESPONSE RELATIONSHIP, DRUG

For citation: Belenkov Yu.N., Menshikova I.V., Ilgisonis I.S., Naimann Yu.I., Pak Yu.V., Kolosova I.R., Rakovskaya A.S. The study of cardiotoxicity of hydroxychloroquine and azithromycine combination in hospitalized patients with COVID-19. *Sechenov Medical Journal*. 2020; 11(2): 29–39. <https://doi.org/10.47093/2218-7332.2020.11.2.29-39>

CONTACT INFORMATION:

Irina V. Menshikova, MD, PhD, DMSc, Professor, Department of Hospital Therapy No. 1, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).

Address: 8/2, Trubetskaya str., Moscow, 119991, Russia

Tel.: +7 (910) 478-46-71

E-mail: ivmenshikova@mail.ru

Conflict of interests. The authors declare that there is no conflict of interests.

Financial support. The study was not sponsored (own resources).

The article received: 29.07.2020

The article approved for publication: 02.09.2020

Date of publication: 15.10.2020

Список сокращений:

ACE2 — angiotensin-converting enzyme 2, ангиотензин-превращающий фермент 2

COVID-19 (COronaVirus Disease 2019) — новая коронавирусная инфекция

АГ — артериальная гипертензия

АЗМ — азитромицин

ВОЗ — Всемирная организация здравоохранения

ГХЛ — гидроксихлорохин

ДИ — доверительный интервал

ИБС — ишемическая болезнь сердца

КТ — компьютерная томография

мс — миллисекунда

ОР — относительный риск

СД 2 — сахарный диабет 2-го типа

ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания

ХБП — хроническая болезнь почек

ЭКГ — электрокардиограмма

С декабря 2019 года внимание мирового научного сообщества направлено на изучение патофизиологии, диагностики, поиска терапевтических подходов к ведению больных новой коронавирусной инфекцией COVID-19, вызванной вирусом SARS-CoV-2. В марте 2020 г. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) объявила о развитии пандемии новой коронавирусной инфекции COVID-19 [1]. По данным международных эпидемиологических регистров к июлю 2020 года подтверждено более 10 млн случаев инфицирования вирусом SARS-CoV-2 в более чем 200 странах с общей смертностью 508 тыс. человек [2]. Заболевание характеризуется быстрым распространением среди населения, особенно в мегаполисах, а также развитием серьезных системных осложнений, включая значимое вовлечение сердечно-сосудистой системы.

В настоящее время уже известны основные патофизиологические механизмы воздействия вируса SARS-CoV-2. Инициация заболевания характеризуется связыванием поверхностного S-белка вируса с рецептором к ангиотензинпревращающему ферменту 2 (ACE2 — angiotensin-converting enzyme 2) на мембране преимущественно альвеолярных эпителиальных клеток II типа, а затем проникновением вирусного генома в клетку посредством активации

трансмембранной сериновой протеазы 2-го типа [3, 4]. Рецепторы к ACE2 присутствуют и на мембранах эпителиальных клеток носовых ходов, бронхов, кишечника, почек, кардиомиоцитов, эндотелия [5]. Прогрессирующая репликация вируса ассоциируется с нарушением целостности эпителиально-эндотелиального барьера, моноцитарно-нейтрофильной инфильтрацией, развитием эндотелиопатии/эндотелиита, а следовательно, неконтролируемой эндотелиальной дисфункцией, активацией цитокинового воспаления, что играет ключевую роль в развитии микроваскулярной патологии, коагулопатии, системной гипоксии вследствие несостоятельности альвеолярно-капиллярной диффузии кислорода [6–8]. Течение заболевания может осложняться системной воспалительной реакцией, «цитокиновым штормом», сепсисом, острым респираторным дистресс-синдромом взрослых [9, 10]. Этиотропное лечение COVID-19 до конца не разработано. Предложено несколько схем, включающих противовирусные препараты, комбинацию аминоинолиновых производных с макролидами, а также моноклональные антитела к рецепторам интерлейкина-6.

Среди препаратов, оказывающих положительное влияние на течение COVID-19 по данным китайских исследователей [11], рассматривается

гидроксихлорохин (ГХЛ), применяемый для лечения малярии и некоторых протозойных инфекций. Механизм действия этого препарата против вирусных инфекций не до конца изучен. Предполагают несколько вариантов действия при COVID-19: препятствие проникновению вируса в клетку и его репликации. Ранее было показано противовирусное действие ГХЛ на РНК-содержащие вирусы, включая коронавирусы, вызывающие SARS и MERS, доказана *in vitro* активность против SARS-CoV-2 [12].

Дополнение терапии ГХЛ антибиотиком азитромицином (АЗМ) основано на данных небольшого неконтролируемого исследования, описывающего более быстрое снижение вирусной нагрузки у пациентов COVID-19 при лечении ГХЛ + АЗМ по сравнению с монотерапией ГХЛ [13], а также предположительное противовирусное и противовоспалительное действие АЗМ (ингибирование эндоцитоза, уменьшение репликации вируса, активация интерферонового ответа).

ГХЛ нарушает обмен нуклеиновых кислот, продукцию провоспалительных цитокинов и образование супероксидных радикалов, обладает мембраностабилизирующим действием, способен снижать внутрикапиллярную агрегацию тромбоцитов [14]. Препарат давно применяется в ревматологии, включен в стандарты лечения системной красной волчанки и антифосфолипидного синдрома, применяется в составе комбинированной базисной терапии ревматоидного артрита [15]. Среди наиболее значимых побочных действий — ретинопатия, развивающаяся при длительном применении препарата, и нарушения проводимости сердца — встречаются редко и, как правило, при сочетанном применении с другими лекарственными средствами. Могут наблюдаться также диспепсические явления, кожные сыпи, головная боль, редко — гематологическая токсичность, преимущественно в виде лейкопении [14].

ГХЛ в сочетании с АЗМ рекомендован Минздравом РФ для лечения новой коронавирусной инфекции, вызываемой вирусом SARS-CoV-2, причем в больших дозах: в первый день 800 мг, далее по 400 мг в течение 5 последовательных дней [16]. Рекомендованные дозы ГХЛ вызывают обоснованные опасения кардиологов с точки зрения влияния на проводимость сердца (удлинение интервала QT), особенно у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ).

Цель исследования: изучить безопасность и переносимость ГХЛ в сочетании с АЗМ для лечения COVID-19 в рекомендованных Минздравом РФ дозах в условиях реальной клинической практики.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведено проспективное когортное исследование, в которое были включены все пациенты ($n = 132$),

проходившие лечение в двух инфекционных отделениях, созданных на базе кардиологического и ревматологического отделений Университетской клинической больницы № 1 ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет) с 22 апреля по 2 июня 2020 г.

У всех пациентов была диагностирована внебольничная пневмония, вызванная новой коронавирусной инфекцией COVID-19. SARS-CoV-2 идентифицирован у 85 (64,4%) из 132 пациентов.

Терапию ГХЛ + АЗМ по стандартной схеме [16] получали 112 пациентов, отнесенных к группе исследования (группа 1), другие схемы лечения, не обладающие потенциальным кардиотоксическим эффектом, принимали 20 пациентов, которые составили контрольную группу (группа 2).

Следует отметить, что пациенты обеих групп получали назначенную ранее терапию сопутствующих заболеваний, а также витамин С — 85 (64,4%), низкомолекулярные гепарины — 130 (98,5%), мало-точную оксигенотерапию — 71 (53,8%) пациент.

Возраст больных колебался от 21 до 94 лет; средний возраст: $59,2 \pm 9,3$ года.

Всем пациентам при поступлении и через 5–7 дней терапии ГХЛ + АЗМ или другими схемами выполнялась электрокардиография (ЭКГ) с расчетом скорректированного интервала QT.

Особое внимание при анализе безопасности применения комбинации ГХЛ + АЗМ в соответствии с Временными рекомендациями Минздрава РФ (версия 5 от 08.04.2020) [16] было уделено подгруппе пациентов старшего возраста: мужчинам старше 55 лет и женщинам старше 65 лет.

Регистрируемые исходы:

- 1) удлинение скорректированного интервала QT на 5–7-й день лечения по сравнению с исходным;
- 2) вновь выявленные нарушения ритма и проводимости на ЭКГ;
- 3) другие нежелательные явления (аллергические реакции, диспепсические проявления, повышение трансаминаз, снижение уровня лейкоцитов крови);
- 4) госпитальная летальность.

Статистическая обработка данных

Данные представлены как абсолютное число пациентов и процент от общей численности группы или подгрупп. Для сравнения групп (подгрупп) использовался точный тест Фишера, критерий Манна — Уитни, T -критерий Уилкоксона. При значениях $p < 0,05$ различия считались статистически значимыми. Вычислен относительный риск (ОР) и 95% доверительный интервал (ДИ). Статистическая обработка данных производилась с помощью статистических пакетов: IBM SPSS Statistics 21.0 (IBM Corporation, США) и MedCalc v.16.8.4.

РЕЗУЛЬТАТЫ**Исходные характеристики пациентов в группах**

Группа пациентов, получавших ГХЛ + АЗМ, и группа контроля были сопоставимы по полу, возрасту, доле мужчин старше 55 лет и женщин старше 65 лет. В обеих группах преобладала КТ-картина, соответствующая 2–3-й степени распространения изменений в легких (двусторонние поражения 25–75% легочной паренхимы по типу «матового стекла», преимущественно периферической локализации, ретикулярные изменения и участки консолидации в различных отделах легких). Нарушения ритма и проводимости зафиксированы исходно с примерно одинаковой частотой в группах: у 22 (19,6%) в группе исследования и у 5 пациентов (25%) в группе контроля ($p = 0,806$).

Более подробная характеристика групп представлена в таблице 1.

Сопутствующие заболевания имелись у 2/3 пациентов в обеих группах, преобладала кардиоваскулярная коморбидность: артериальная гипертензия (АГ) и ишемическая болезнь сердца (ИБС);

хроническая сердечная недостаточность (ХСН) диагностирована у 4,5–10% пациентов. Сахарный диабет 2-го типа (СД 2) встречался у 10–12% пациентов в обеих группах.

Регистрируемые исходы в обеих группах (табл. 2)

На ЭКГ, зарегистрированной при поступлении, у всех пациентов в обеих группах показатель скорректированного интервала QT оставался в пределах нормальных значений, при этом в группе 2 он был статистически значимо ниже, чем в группе 1 (рис.).

По результатам контроля ЭКГ на 5–7-й день у 25 (22,3%) пациентов в группе 1 и у 3 (15%) в группе 2 отмечалось удлинение скорректированного интервала QT, однако он оставался в пределах нормальных значений, и лишь у 5 (4,5%) пациентов в группе 1 он увеличился до пограничных 480 мс. При сравнении показателей скорректированного интервала QT в группе 1 статистически значимых изменений между данными при поступлении и на 5–7-й день не зафиксировано, в группе 2 — отмечалось статистически

Таблица 1. Исходные характеристики в группах 1 и 2
Table 1. Initial characteristics in group 1 and 2

Параметр	Группа 1	Группа 2	Значение p
	ГХЛ + АЗМ ($n = 112$)	Контроль ($n = 20$)	
Мужчины, n (%)	53 (47,3)	9 (45)	0,959
старше 55 лет, n (%)	26 (23,2)	5 (25)	0,911
Женщины, n (%)	59 (52,7)	11 (55)	0,959
старше 65 лет, n (%)	30 (26,8)	6 (30)	0,981
Степень тяжести COVID-19 по КТ			
легкая, n (%)	9 (8)	2 (10)	
средняя, n (%)	76 (67,9)	13 (65)	0,956
тяжелая, n (%)	27 (24,1)	5 (25)	
Нарушения проводимости, всего, n (%)	10 (8,9)	3 (15)	0,666
внутрипредсердная блокада, n (%)	1 (0,9)	-	
атриовентрикулярная блокада, n (%)	1 (0,9)	-	
неполная блокада ЛНПГ, n (%)	3 (2,7)	1(5)	
полная блокада ЛНПГ, n (%)	1 (0,9)	1(5)	
нарушения фазы реполяризации, n (%)	4 (3,6)	1(5)	
Нарушения ритма, всего, n (%)	12 (10,7)	2 (10)	0,766
наджелудочковая ЭС, n (%)	3 (2,7)		
желудочковая ЭС, n (%)	4 (3,6)	1(5)	
фибрилляция предсердий, n (%)	5 (4,5)	1(5)	
Сопутствующие заболевания, всего, n (%)	76 (67,9)	13 (65)	
Кардиоваскулярная коморбидность, n (%)	69 (61,6)	9 (45)	0,217
АГ, n (%)	51 (45,5)	9 (45)	
ИБС, n (%)	11 (9,8)	3 (15)	
инфаркт миокарда в анамнезе, n (%)	2 (1,8)	1 (5)	
ХСН, n (%)	5 (4,5)	2 (10)	
СД 2, n (%)	14 (12,5)	2 (10)	

Примечание. ЛНПГ — левая ножка пучка Гиса; ЭС — экстрасистолия.

Note. LBB — left bundle branch; ES — extrasystole.

Таблица 2. Регистрируемые исходы в группах
Table 2. The recorded outcomes in groups

Параметр	Группа 1 ГХЛ + АЗМ (n = 112)	Группа 2 Контроль (n = 20)	Значение p
Удлинение скорректированного интервала QT по сравнению с исходным, n (%)	25 (22,3)	3 (15)	0,565
Тошнота, n (%)	29 (25,9)	4 (20)	0,780
Диарея, n (%)	19 (17,0)	2 (10)	0,739
Повышение трансаминаз, n (%)	62 (55,4)	10 (50)	0,657
Лейкопения, n (%)	5 (4,7)	1 (5)	0,915
Госпитальная летальность, n (%)	2 (1,8)	1 (5)	0,374

Примечание. * оценка точным критерием Фишера.

Note. * evaluation by Fisher's exact test.

значимое увеличение интервала QT, однако он остался в пределах 480 мс (рис.).

Статистически значимых различий между группами по числу пациентов с удлинением интервала QT не было выявлено (OR = 1,488, 95% ДИ: 0,496–4,466, $p = 0,478$).

По результатам контроля ЭКГ ни у одного больного не отмечено возникновения новых аритмий и нарушений проводимости.

У пациентов в обеих группах на фоне лечения аллергических реакций не отмечено.

Частота развития тошноты, рвоты, диареи, транзитного повышения трансаминаз (максимально до 2–3 норм) была сходной в исследованных группах (табл. 2). Ни у одного пациента не было отмечено нарастания симптомов сердечной недостаточности. Переносимость комбинации ГХЛ + АЗМ у большинства пациентов была удовлетворительной.

Общая госпитальная летальность составила 2,3%, в группе 1 умерли 2 (1,8%) пациента, в группе 2 — один пациент (5%), разница между группами статистически незначима ($p = 0,374$). У всех умерших пациентов отмечалось тяжелое течение

коронавирусной пневмонии на фоне коморбидных заболеваний: у 1 — декомпенсированного СД 2 и хронической болезни почек (ХБП) 3 ст., у 1 — ИБС, АГ и ХСН 3 ст., у 1 — ожирения 3 ст., АГ и СД 2 в фазе декомпенсации.

Анализ в подгруппах пациентов старшего возраста

Среди пациентов, получавших ГХЛ + АЗМ, проведен анализ кардиотоксичности в подгруппах мужчин старше 55 лет и женщин старше 65 лет по сравнению с более молодыми пациентами.

У женщин исходные нарушения ритма и проводимости отмечены у 4 (14%) только в подгруппе старше 65 лет; разница между подгруппами статистически незначима.

Среди мужчин нарушения ритма и проводимости статистически значимо преобладали в подгруппе старше 55 лет.

В старших возрастных подгруппах как у женщин, так и у мужчин прием ГХЛ + АЗМ не оказывал существенного влияния на длительность интервала QT и проводимость в целом. Удлинение скорректированного интервала QT, хотя и в пределах 480 мс, несколько чаще отмечено у мужчин старшего возраста.

Среди других побочных действий тошнота и диарея чаще встречались у женщин до 65 лет, а повышение трансаминаз — у мужчин моложе 55 лет. Летальные исходы наблюдались только у мужчин старшего возраста (табл. 3).

Следует отметить также большую частоту тяжелого течения коронавирусной пневмонии у мужчин старшего возраста: тяжелое течение наблюдалось у 13 (50%) мужчин старше 55 лет и лишь у 5 (19%) — моложе 55 лет.

ОБСУЖДЕНИЕ

В настоящей статье мы не ставили перед собой задачу оценки эффективности применения ГХЛ для лечения или профилактики новой коронавирусной инфекции. Мнения исследователей по этому поводу менялись на протяжении нескольких месяцев

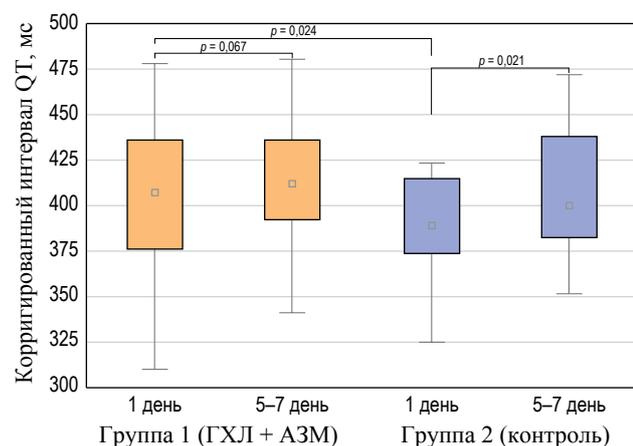


РИС. Динамика скорректированного интервала QT до и после терапии.

FIG. Dynamics of the corrected QT interval before and after therapy.

Таблица 3. Исходные характеристики и регистрируемые исходы в группе 1: мужчины ≤55 лет vs. >55 лет, женщины ≤65 лет vs. >65 лет
Table 3. Initial characteristics and recorded outcomes in group 1: men ≤55 years old vs. >55 years old, women ≤65 years old vs. >65 years old

Параметр	Мужчины			Женщины		
	≤55 лет (n = 27)	>55 лет (n = 26)	Значение p	≤65 лет (n = 29)	>65 лет (n = 30)	Значение p
Тяжелая степень по КТ, n (%)	5 (19)	13 (50)	0,021	4 (14)	5 (17)	1
Исходные нарушения ритма, n (%)	1 (4)	9 (35)	0,005	-	2 (7)	0,492
Исходные нарушения проводимости, n (%)	1 (4)	7 (27)	0,024	-	2 (7)	0,492
Удлинение скорректированного интервала QT по сравнению с исходным, n (%)	5 (19)	8 (31)	0,352	6 (21)	6 (20)	1
Тошнота, n (%)	5 (19)	5 (19)	1	11 (38)	8 (27)	0,411
Диарея, n (%)	2 (7)	5 (19)	0,250	8 (28)	4 (13)	0,209
Повышение трансаминаз, n (%)	22 (81)	18 (69)	0,352	12 (41)	10 (33)	0,596
Лейкопения, n (%)	-	2 (8)	0,235	1 (3)	2 (7)	1
Госпитальная летальность, n (%)	-	2 (8)	0,235	-	-	

начиная с февраля 2020 г., когда китайские специалисты рекомендовали этот препарат в качестве первой линии терапии [11], а затем итальянские исследователи обобщили накопленные данные в систематическом обзоре [17]. Китайские и европейские ученые предполагали клинический эффект такого лечения в виде уменьшения тяжести пневмонии, сокращения длительности госпитализации и более быстрого исчезновения вирусной нагрузки [18, 19].

К настоящему моменту доступны результаты более 200 различных по выборке и дизайну клинических исследований по оценке эффективности и безопасности приема ГХЛ у пациентов с COVID-19. Основные результаты этих работ схожи: четкого доказанного положительного клинического и прогностического эффекта не выявлено (время до уменьшения вирусной нагрузки, риск применения интенсивных схем терапии, риск интубации, смертность) [1].

E.S. Rosenberg и соавт. [20] провели ретроспективное мультицентровое исследование, сравнивающее влияние терапии ГХЛ + АЗМ (n = 735), ГХЛ (n = 271), АЗМ (n = 211) и отсутствие ГХЛ/АЗМ (n = 221) на госпитальную летальность пациентов с COVID-19: значимых различий между группами выявлено не было.

Наибольший интерес для нас представляли вопросы кардиоваскулярной безопасности указанной схемы лечения. Мировое кардиологическое сообщество высказало серьезные сомнения в безопасности применения ГХЛ или ГХЛ + АЗМ в лечении пациентов с COVID-19 в связи с высоким риском развития значимых кардиоваскулярных побочных эффектов, которые обусловлены опосредованным влиянием на процессы проводимости, в первую очередь за счет гипокалиемии.

Подтверждением этому являются результаты крупного исследования, опубликованного N.S. Nguyen и соавт. [21]. Ученые проанализировали риск развития сердечно-сосудистых побочных эффектов

среди более 21 млн всех клинических случаев приема ГХЛ, АЗМ или ГХЛ + АЗМ по базе данных VigiBase (Фармаконадзор ВОЗ). Наиболее значимые побочные эффекты были представлены удлинением интервала QT (У-QT) и развитием жизнеугрожающих нарушений ритма (желудочковая тахикардия) для ГХЛ и АЗМ, а также нарушений проводимости (атриовентрикулярная блокада, блокады ножек пучка Гиса) и сердечной недостаточности в группе ГХЛ. При монотерапии АЗМ частота развития удлинения интервала QT и желудочковой тахикардии была больше, чем при монотерапии ГХЛ, и составила 0,8 и 0,3% соответственно (отношение шансов для зарегистрированных событий = 2,36, 95% ДИ: 2,05–2,71). При сравнении комбинации ГХЛ + АЗМ с монотерапией ГХЛ или АЗМ частота развития удлинения интервала QT и желудочковой тахикардии была больше и составила 1,5 и 0,6% соответственно (отношение шансов для зарегистрированных событий: 2,48, 95% ДИ: 1,28–4,79). Необходимо отметить, что в анализ включались все пациенты с любым диагнозом, предполагающим использование ГХЛ/АЗМ, в любых дозах, с любой длительностью приема препаратов, что может существенно отличаться от схем приема при COVID-19.

В мае 2020 г. в журнале Lancet была опубликована статья группы авторов об увеличении смертности и желудочковых аритмий у больных COVID-19, получавших ГХЛ и АЗМ в стационарных условиях, однако в июне она была ретрагирована журналом по запросу авторов из-за невозможности проверки достоверности первичных данных.

Согласно мировому опыту, средний возраст госпитализированных пациентов с COVID-19 составляет 47–73 года [22], что соответствует нашей выборке: в среднем 59,2 года. По данным международных обсервационных программ превалирующий пол — мужской [23], однако в нашей группе мужчины и женщины составили примерно равную пропорцию.

На примере большой когорты пациентов в Китае ($n = 44\ 672$) по степени тяжести заболевания больные распределялись следующим образом: легкая и средняя степень — 81%, тяжелая степень — 14%, крайне тяжелая степень — 5% [1]. В нашей группе наблюдалось несколько больше пациентов с тяжелым течением пневмонии: легкая и средняя степень суммарно наблюдались у 75%, а тяжелая — у 25% больных. Около 54% больных нуждались в кислородной поддержке.

По данным литературы, среди госпитализированных пациентов с COVID-19 у 60–90% пациентов имела место сопутствующая патология: АГ — 48–57%, ССЗ — 21–28%, хронические заболевания легких — 4–10%, ХБП — 3–13%, онкология — 6–8%, хронические заболевания печени — менее 5% [22, 24, 25].

В нашем исследовании более чем у половины пациентов (59,1%) наблюдалась кардиоваскулярная патология, включавшая АГ и другие ССЗ.

Установлено, что наличие COVID-19 может приводить к развитию различных сердечно-сосудистых осложнений (миокардит, кардиомиопатия, нарушения ритма, повреждение/ишемия миокарда с нарушением внутрисердечной гемодинамики, сердечная недостаточность, венозные/артериальные тромбозы) [26, 27], однако в описываемой нами когорте пациентов усугубления течения сопутствующих ССЗ или возникновения новых кардиоваскулярных симптомов не зарегистрировано.

Доказано, что возраст старше 60 лет, мужской пол и наличие коморбидной патологии являются самостоятельными факторами неблагоприятного прогноза (необходимости интенсивной терапии, искусственной вентиляции легких, частоты летальных исходов) среди госпитализированных пациентов с COVID-19: смертность 10,5% у пациентов с сопутствующими ССЗ, 7,3% — с СД, 6% — с АГ по сравнению с 0,9% у больных без сопутствующих заболеваний [28].

Следует отметить, что в нашей когорте пациентов большее число случаев тяжелого течения COVID-19 отмечались у мужчин старшей возрастной группы. В этой же подгруппе чаще регистрировались исходные нарушения ритма и проводимости. Не отмечено значимого увеличения частоты случаев удлинения скорректированного интервала QT и частоты других побочных эффектов среди мужчин и женщин старших возрастных групп.

Среди проанализированной нами группы больных госпитальная летальность составила 2,3% (3 больных).

Несмотря на высокий риск развития кардиоваскулярных побочных эффектов, который может превалировать над предполагаемой пользой от использования ГХЛ, АЗМ или ГХЛ + АЗМ у пациентов с COVID-19, нами подобных осложнений

зарегистрировано не было. Удлинение интервала QT, выявленное у 22,3% в группе, получавшей ГХЛ + АЗМ, оставалось в пределах 480 мс.

Подобные наблюдения могут быть обусловлены несколькими факторами: несколько меньшие дозы ГХЛ и АЗМ, чем в зарубежных исследованиях; короткий срок приема препаратов (5–7 дней); наличие дополнительной терапии (антикоагулянты, витамин С, малопоточная оксигенотерапия и прочие); продолжение сопутствующей кардиальной терапии у пациентов с доказанными ССЗ во время специфического лечения.

В обеих группах пациентов отмечались также диспепсические явления (тошнота, диарея), повышение трансаминаз, что описывали и зарубежные исследователи [29]. Вероятно, эти симптомы были обусловлены в значительной степени воздействием вируса на эпителиоциты и гепатоциты в желудочно-кишечном тракте, чем побочным действием комбинации ГХЛ + АЗМ.

С учетом накопленного к настоящему моменту клинического и научного опыта в июне 2020 года проведен пересмотр «Рекомендаций по лечению и ведению пациентов с COVID-19 Американской ассоциации инфекционных болезней, версия 2.1.0»: использование ГХЛ рекомендовано только в формате проведения клинического исследования (отсутствие достаточных данных); использование ГХЛ + АЗМ не рекомендовано даже в формате проведения клинического исследования (очень низкий уровень доказательности). В Российских «Временных рекомендациях по лечению COVID-19», версия 7 от 03.06.2020 эта схема лечения сохраняется.

К ограничениям представленного исследования относится сплошной характер набора пациентов в рамках двух отделений, разная численность группы исследования и группы контроля, отсутствие рандомизации.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, полученные нами данные позволяют сделать вывод о возможности безопасного применения комбинации ГХЛ + АЗМ по рекомендованной Минздравом РФ схеме у пациентов с COVID-19 и кардиоваскулярной коморбидностью в стационарных условиях. Удлинение скорректированного интервала QT до пограничных 480 мс отмечается у 4,5% пациентов; случаев вновь возникших аритмий и нарушений проводимости не отмечено. При наличии исходных нарушений проводимости у мужчин старшего возраста частота случаев удлинения скорректированного интервала QT не отличается от аналогичной у более молодых пациентов. Переносимость комбинации ГХЛ + АЗМ у большинства пациентов удовлетворительная. Госпитальная летальность в группе ГХЛ + АЗМ не отличается от контроля.

ВКЛАД АВТОРОВ

Ю.Н. Беленков участвовал в разработке концепции статьи и окончательно утвердил публикуемую версию статьи. И.В. Меньшикова внесла основной вклад в разработку концепции статьи, провела анализ данных и подготовила текст статьи и согласна принять на себя ответственность за все аспекты исследования. И.С. Ильгисонис провела анализ данных литературы и написала часть текста статьи. Ю.И. Найманн участвовала в сборе и анализе данных и подготовила иллюстрацию. И.Р. Колосова, Ю.В. Пак и А.С. Раковская участвовали в сборе данных и подготовке материалов для публикации. Все авторы утвердили окончательную версию статьи.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Yuri N. Belenkov made the significant contribution to the concept of the article and approved the final version of the publication. Irina V. Menshikova made the major contribution to the concept of the article, analyzed the data, wrote the text and agreed to take responsibility for all aspects of the work. Irina S. Ilgisonis studied the literature data and wrote a significant part of the text. Yulia I. Naimann participated in the collection of the data and prepared an illustration. Irina R. Kolosova, Yulia V. Pak and Alina S. Rakovskaya participated in the collection, analysis and interpretation of the data. All authors approved the final version of the publication.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- 1 WHO. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) Situation. Report — 51. URL: https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200311-sitrep-51-covid-19.pdf?sfvrsn=1ba62e57_10 (accessed 13.06.2020).
- 2 Wiersinga W.J., Rhodes A., Cheng A.C., et al. Pathophysiology, Transmission, Diagnosis, and Treatment of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): review. JAMA. 2020; ePub 10.07.2020: E1–E13. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.12839> PMID: 32648899
- 3 Hoffman M., Kleine-Weber H., Schroeder S., et al. SARS-CoV-2 entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. Cell. 2020; 181(2): 271–80. e8. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.02.052> PMID: 32142651
- 4 Sungnak W., Huang N., Becavin C., et al. SARS-CoV-2 entry factors are highly expressed in nasal epithelial cells together with innate immune genes. Nat Med. 2020; 26(5): 681–7. <https://doi.org/10.1038/s41591-020-0868-6> PMID: 32327758
- 5 Clerkin K.J., Fried J.A., Raikhelkar J., et al. Coronavirus disease 2019 (COVID-2019) and cardiovascular disease. Circulation. 2020; 141(20): 1648–55. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.046941> PMID:32200663
- 6 Goshua G., Pine A.B., Meizlish M.L., et al. Endotheliopathy in COVID-19-associated coagulopathy: evidence from a single-centre, cross-sectional study. Lancet Hematol. 2020; 7(8): e575–82. [https://doi.org/10.1016/S2352-3026\(20\)30216-7](https://doi.org/10.1016/S2352-3026(20)30216-7) PMID: 32619411
- 7 Varga Z., Flammer A.J., Staiger P., et al. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. Lancet. 2020; 395(10234): 1417–18. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30937-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30937-5) PMID:32325026
- 8 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): 420–2. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30076-X](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30076-X) PMID:32085846
- 9 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. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30183-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5) PMID: 31986264
- 10 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): 577–83. <https://doi.org/10.1002/jmv.25757> PMID: 32162702
- 11 Zhou D., Dai S.M., Tong Q. COVID-19: a recommendation to examine the effect of hydroxychloroquine in preventing infection and progression. J Antimicrob Chemother. 2020; 75(7): 1667–70. <https://doi.org/10.1093/jac/dkaa114> PMID: 32196083
- 12 Wang M., Cao R., Zhang L., et al. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. Cell Res. 2020; 30(3): 269–71. <https://doi.org/10.1038/s41422-020-0282-0> PMID: 32020029
- 1 WHO. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) Situation. Report — 51. URL: https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200311-sitrep-51-covid-19.pdf?sfvrsn=1ba62e57_10 (accessed 13.06.2020).
- 2 Wiersinga W.J., Rhodes A., Cheng A.C., et al. Pathophysiology, Transmission, Diagnosis, and Treatment of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): review. JAMA. 2020; ePub 10.07.2020: E1–E13. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.12839> PMID: 32648899
- 3 Hoffman M., Kleine-Weber H., Schroeder S., et al. SARS-CoV-2 entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. Cell. 2020; 181(2): 271–80. e8. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.02.052> PMID: 32142651
- 4 Sungnak W., Huang N., Becavin C., et al. SARS-CoV-2 entry factors are highly expressed in nasal epithelial cells together with innate immune genes. Nat Med. 2020; 26(5): 681–7. <https://doi.org/10.1038/s41591-020-0868-6> PMID: 32327758
- 5 Clerkin K.J., Fried J.A., Raikhelkar J., et al. Coronavirus disease 2019 (COVID-2019) and cardiovascular disease. Circulation. 2020; 141(20): 1648–55. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.046941> PMID:32200663
- 6 Goshua G., Pine A.B., Meizlish M.L., et al. Endotheliopathy in COVID-19-associated coagulopathy: evidence from a single-centre, cross-sectional study. Lancet Hematol. 2020; 7(8): e575–82. [https://doi.org/10.1016/S2352-3026\(20\)30216-7](https://doi.org/10.1016/S2352-3026(20)30216-7) PMID: 32619411
- 7 Varga Z., Flammer A.J., Staiger P., et al. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. Lancet. 2020; 395(10234): 1417–18. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30937-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30937-5) PMID:32325026
- 8 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): 420–2. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30076-X](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30076-X) PMID: 32085846
- 9 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. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30183-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5) PMID: 31986264
- 10 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): 577–83. <https://doi.org/10.1002/jmv.25757> PMID: 32162702
- 11 Zhou D., Dai S.M., Tong Q. COVID-19: a recommendation to examine the effect of hydroxychloroquine in preventing infection and progression. J Antimicrob Chemother. 2020; 75(7): 1667–70. <https://doi.org/10.1093/jac/dkaa114> PMID: 32196083
- 12 Wang M., Cao R., Zhang L., et al. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. Cell Res. 2020; 30(3): 269–71. <https://doi.org/10.1038/s41422-020-0282-0> PMID: 32020029

- 13 *Gautret P., Lagier J.C., 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. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.105949> PMID: 32205204
- 14 Ревматология. Фармакотерапия без ошибок: руководство для врачей. Под ред. В.И. Мазурова, О.М. Лесняк. М.: Е-ното; 2017. 109 с.
- 15 Российские клинические рекомендации. Ревматология. Под ред. Е.Л. Насонова. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2020. 448 с.
- 16 Временные методические рекомендации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)», версия 5, утверждены Министерством здравоохранения РФ 08.04.2020. URL: https://static-1.rosminzdrav.ru/system/attachments/attaches/000/049/951/original/09042020_%D0%9C%D0%A0_COVID-19_v5.pdf (дата обращения: 25.04.2020)
- 17 *Cortegiani A., Ingoglia G., Ippolito M., et al.* A systemic review on the efficacy and safety of chloroquine for the treatment of COVID-19. *J Crit Care.* 2020; 57: 279–83. <https://doi.org/10.1016/j.jcrc.2020.03.005> PMID: 32173110
- 18 *Gao J., Tian Z., Yang X.* Breakthrough: Chloroquine phosphate has shown apparent efficacy in treatment of COVID-19-associated pneumonia in clinical studies. *Biosci Trends.* 2020; 14(1): 72–3. <https://doi.org/10.5582/bst.2020.01047> PMID: 32074550
- 19 *Delang L., Neyts J.* Medical treatment options for COVID-19. *European Heart Journal: Acute Cardiovascular Care.* 2020; 9(3): 209–14. <https://doi.org/10.1177/2048872620922790> PMID:32363880
- 20 *Rosenberg E.S., Dufort E.M., Udo T., et al.* Association of treatment with hydroxychloroquine or azithromycin with in-hospital mortality in patients with COVID-19 in New York State. *JAMA.* 2020; 323(24): 2493–502. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.8630> PMID: 32392282
- 21 *Nguyen L.S., Dolladille C., Drici M.-D., et al.* Cardiovascular toxicities associated with hydroxychloroquine and azithromycin: an analysis of the World Health Organization Pharmacovigilance Database. *Circulation.* 2020; 142(3): 303–5. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.048238> PMID: 32442023
- 22 *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): 2052–59. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.6775> PMID: 32320003
- 23 *Docherty A.B., Harrison E.M., Green C.A., et al.* ISARIC4C investigators. Features of 20133 UK patients in hospital with COVID-19 using the ISARIC WHO Clinical Characterization Protocol: prospective observational cohort study. *BMJ.* 2020; 369: m1985. <https://doi.org/10.1136/bmj.m1985> PMID: 32444460
- 24 *Garg S., Kim L., Whitaker M., et al.* Hospitalization rates and characteristics of patients hospitalized with laboratory-confirmed coronavirus disease 2019 — COVID-NET, 14 States, March 1–30, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2020; 69 (15): 458–64. <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm6915e3> PMID: 32298251
- 13 *Gautret P., Lagier J.C., 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. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.105949> PMID: 32205204
- 14 Ревматология. Фармакотерапия без ошибок: руководство для врачей. Под ред. В.И. Мазурова, О.М. Лесняк [Rheumatology. Pharmacotherapy without mistakes]. Moscow: E-noto; 2017. 109 p. (In Russian).
- 15 Rossiiskie klinicheskie rekomendatsii. Revmatologiya. Pod red. E.L. Nasonova. [Russian clinical guidelines. Rheumatology]. Moscow: GEOTAR-Media; 2020. 448 p. (In Russian).
- 16 Vremennye metodicheskie rekomendatsii «Profilaktika, diagnostika i lechenie novoi koronavirusnoi infektsii (COVID-19)», versiya 5, utverzhdeny Ministerstvom zdavoookhraneniya RF 08.04.2020 [Temporary guidelines “Prevention, diagnosis and treatment of new coronavirus infection (COVID-19)”, version 5, approved by the Ministry of Health of the Russian Federation 08.04.2020]. (In Russian). URL: https://static-1.rosminzdrav.ru/system/attachments/attaches/000/049/951/original/09042020_%D0%9C%D0%A0_COVID-19_v5.pdf (accessed 25.04.2020)
- 17 *Cortegiani A., Ingoglia G., Ippolito M., et al.* A systemic review on the efficacy and safety of chloroquine for the treatment of COVID-19. *J Crit Care.* 2020; 57: 279–83. <https://doi.org/10.1016/j.jcrc.2020.03.005> PMID: 32173110
- 18 *Gao J., Tian Z., Yang X.* Breakthrough: Chloroquine phosphate has shown apparent efficacy in treatment of COVID-19-associated pneumonia in clinical studies. *Biosci Trends.* 2020; 14(1): 72–3. <https://doi.org/10.5582/bst.2020.01047> PMID: 32074550
- 19 *Delang L., Neyts J.* Medical treatment options for COVID-19. *European Heart Journal: Acute Cardiovascular Care.* 2020; 9(3): 209–14. <https://doi.org/10.1177/2048872620922790> PMID:32363880
- 20 *Rosenberg E.S., Dufort E.M., Udo T., et al.* Association of treatment with hydroxychloroquine or azithromycin with in-hospital mortality in patients with COVID-19 in New York State. *JAMA.* 2020; 323(24): 2493–502. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.8630> PMID: 32392282
- 21 *Nguyen L.S., Dolladille C., Drici M.-D., et al.* Cardiovascular toxicities associated with hydroxychloroquine and azithromycin: an analysis of the World Health Organization Pharmacovigilance Database. *Circulation.* 2020; 142(3): 303–5. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.048238> PMID: 32442023
- 22 *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): 2052–59. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.6775> PMID: 32320003
- 23 *Docherty A.B., Harrison E.M., Green C.A., et al.* ISARIC4C investigators. Features of 20133 UK patients in hospital with COVID-19 using the ISARIC WHO Clinical Characterization Protocol: prospective observational cohort study. *BMJ.* 2020; 369: m1985. <https://doi.org/10.1136/bmj.m1985> PMID: 32444460
- 24 *Garg S., Kim L., Whitaker M., et al.* Hospitalization rates and characteristics of patients hospitalized with laboratory-confirmed coronavirus disease 2019 — COVID-NET, 14 States, March 1–30, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2020; 69 (15): 458–64. <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm6915e3> PMID: 32298251

- 25 Grasselli G., Zangrillo A., Zanella A., et al. Baseline characteristics and outcomes of 1591 patients infected with SARS-CoV-2 admitted to ICUs of the Lombardy Region, Italy. *JAMA*. 2020; 323(16): 1574–81. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.5394> PMID: 32250385
- 26 Long B., Brady W.J., Kozyfman A., et al. Cardiovascular complications in COVID-19. *Am J Emerg Med*. 2020; 38(7): 1504–7. <https://doi.org/10.1016/j.ajem.2020.04.048> PMID: 32317203
- 27 Guzik T.J., Mohiddin S.A., Dimarco A., et al. COVID-19 and cardiovascular system: implications for risk assessment, diagnosis and treatment options. *Cardiovasc Res*. 2020; 116(10): 1666–87. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvaa106> PMID: 32352535
- 28 Ruan S. Likelihood of survival of coronavirus disease 2019. *Lancet Infect Dis*. 2020; 20(6): 630–31. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30257-7](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30257-7) PMID: 32240633
- 29 Yang L., Tu L. Implication of gastrointestinal manifestations of COVID-19. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2020 Jul; 5(7): 629–30. [https://doi.org/10.1016/S2468-1253\(20\)30132-1](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(20)30132-1) PMID: 32405602
- 25 Grasselli G., Zangrillo A., Zanella A., et al. Baseline characteristics and outcomes of 1591 patients infected with SARS-CoV-2 admitted to ICUs of the Lombardy Region, Italy. *JAMA*. 2020; 323(16): 1574–81. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.5394> PMID: 32250385
- 26 Long B., Brady W.J., Kozyfman A., et al. Cardiovascular complications in COVID-19. *Am J Emerg Med*. 2020; 38(7): 1504–7. <https://doi.org/10.1016/j.ajem.2020.04.048> PMID: 32317203
- 27 Guzik T.J., Mohiddin S.A., Dimarco A., et al. COVID-19 and cardiovascular system: implications for risk assessment, diagnosis and treatment options. *Cardiovasc Res*. 2020; 116(10): 1666–87. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvaa106> PMID: 32352535
- 28 Ruan S. Likelihood of survival of coronavirus disease 2019. *Lancet Infect Dis*. 2020; 20(6): 630–31. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30257-7](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30257-7) PMID: 32240633
- 29 Yang L., Tu L. Implication of gastrointestinal manifestations of COVID-19. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2020 Jul; 5(7): 629–30. [https://doi.org/10.1016/S2468-1253\(20\)30132-1](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(20)30132-1) PMID: 32405602

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Беленков Юрий Никитич, д-р мед. наук, академик РАН, профессор, заведующий кафедрой госпитальной терапии № 1 ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет).

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3014-6129>

Меньшикова Ирина Вадимовна[✉], д-р мед. наук, профессор кафедры госпитальной терапии № 1 ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет).

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3181-5272>

Ильгисонис Ирина Сергеевна, канд. мед. наук, доцент кафедры госпитальной терапии № 1 ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет).

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6817-6270>

Наймани Юлия Игоревна, канд. мед. наук, ассистент кафедры госпитальной терапии № 1 ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет).

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4099-1032>

Пак Юлия Владимировна, канд. мед. наук, врач-ревматолог ревматологического отделения Университетской клинической больницы № 1 ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет).

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5169-0740>

Колосова Ирина Раисовна, канд. мед. наук, врач-ревматолог ревматологического отделения Университетской клинической больницы № 1 ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет).

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3924-6345>

Раковская Алина Сергеевна, врач-ревматолог ревматологического отделения Университетской клинической больницы № 1 ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет).

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0582-8232>

Yuri N. Belenkov, MD, PhD, DMSc, Academician of RAS, Professor, Head of Department of Hospital Therapy No. 1, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3014-6129>

Irina V. Menshikova[✉], MD, PhD, DMSc, Professor, Department of Hospital Therapy No. 1, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3181-5272>

Irina S. Ilgisonis, MD, PhD, Associate Professor, Department of Hospital Therapy No. 1, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6817-6270>

Yulia I. Naimann, MD, PhD, Assistant Professor, Department of Hospital Therapy No. 1, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4099-1032>

Yulia V. Pak, MD, PhD, rheumatologist, Department of Rheumatology, University Clinical Hospital No. 1, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5169-0740>

Irina R. Kolosova, MD, PhD, rheumatologist, Department of Rheumatology, University Clinical Hospital No. 1, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3924-6345>

Alina S. Rakovskaya, rheumatologist, Department of Rheumatology, University Clinical Hospital No. 1, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0582-8232>

✉ Автор, ответственный за переписку / Corresponding author



Частота ретинальных изменений у пациентов, перенесших заболевание COVID-19: обсервационное исследование

А.Р. Илларионова^{1,✉}, О.М. Потапова², О.А. Косарева¹, Ю.Р. Кузнецова¹

¹ ФГБУ «Поликлиника № 2» Управления делами Президента РФ
ул. 2-я Фрунзенская, д. 4, г. Москва, 119146, Россия

² ФГБУ «Поликлиника № 1» Управления делами Президента РФ
пер. Сивцев Вражек, д. 26/28, г. Москва, 119002, Россия

Аннотация

Для проникновения в клетки SARS-CoV-2 использует рецептор ангиотензинпревращающего фермента 2, который экспрессируется в том числе в сетчатке.

Цель. Определить частоту и характер ретинальных изменений, оценить зрительные функции у пациентов, перенесших COVID-19.

Материалы и методы. В наблюдательное исследование включен 31 пациент в возрасте от 28 до 79 лет, перенесший COVID-19 (степень тяжести по данным компьютерной томографии (КТ): 1–3) в сроки от 15 до 40 дней до момента исследования. Проведено стандартное офтальмологическое обследование, оптическая когерентная томография (ОКТ); для оценки зрительных функций использовалась визометрия и пороговая статическая периметрия.

Результаты. Патологии поверхности глаза не выявлено. При офтальмоскопии изменения сетчатки были выявлены только у одного пациента. При проведении ОКТ у 27 (87%) пациентов отмечены изменения *de novo* в ретинальном нейроэпителии на уровне внутреннего плексиформного слоя и слоя ганглиозных клеток сетчатки в виде гиперрефлективных полиморфных очагов с четкими границами; у 18 (67%) отмечалось монокулярное поражение. Максимально скорректированная острота зрения не отличалась от фиксированной ранее; нарушений световой чувствительности сетчатки не выявлено. Ассоциации между степенью тяжести КТ изменений легких и изменениями сетчатки не выявлено. Обнаруженные изменения сетчатки не были ассоциированы с симптомами аносмии (гипосмии) и агевзии. На повторной ОКТ через 12–15 дней динамики гиперрефлективных очагов отмечено не было: они оставались не измененными по своей форме, экзогенности и размерам.

Заключение. Изменения *de novo* в ретинальном нейроэпителии на уровне внутреннего плексиформного слоя и слоя ганглиозных клеток сетчатки обнаруживаются по данным ОКТ у 87% пациентов, перенесших COVID-19. Анатомические изменения сетчатки не проявляются функциональными зрительными нарушениями. Отсутствует ассоциация изменений сетчатки с поражением I и IX пар черепно-мозговых нервов.

Ключевые слова: сетчатка, ретинальная патология, исследования сетчатки, оптическая когерентная томография, ОКТ, COVID-19, ватообразные очаги, геморрагии, SARS-CoV-2, обсервационное исследование

Рубрики MeSH:

КОРОНАВИРУСНЫЕ ИНФЕКЦИИ — ОСЛОЖНЕНИЯ

SARS ВИРУС — ПАТОГЕННОСТЬ

СЕТЧАТКИ БОЛЕЗНИ — ДИАГНОСТИКА

СЕТЧАТКИ БОЛЕЗНИ — ЭТИОЛОГИЯ

ТОМОГРАФИЯ ОПТИЧЕСКАЯ КОГЕРЕНТНАЯ — МЕТОДЫ

Для цитирования: Илларионова А.Р., Потапова О.М., Косарева О.А., Кузнецова Ю.Р. Частота ретинальных изменений у пациентов, перенесших заболевание COVID-19: обсервационное исследование. Сеченовский вестник. 2020; 11(2): 40–49. <https://doi.org/10.47093/2218-7332.2020.11.2.40-49>

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ:

Илларионова Алла Рудольфовна, канд. мед. наук, зав. офтальмологическим отделением ФГБУ «Поликлиника № 2» Управления делами Президента РФ

Адрес: ул. 2-я Фрунзенская, д. 4, г. Москва, 119146, Россия

Тел.: +7 (926) 519-03-03
 E-mail: alla-illarionova@mail.ru

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки (собственные ресурсы).

Статья поступила в редакцию: 31.07.2020

Статья принята к печати: 17.09.2020

Дата публикации: 15.10.2020

Frequency of retinal changes in patients with COVID-19: an observational study

Alla R. Illarionova^{1,✉}, Olga M. Potapova², Olga A. Kosareva¹, Yulia R. Kuznetsova¹

¹ FSBI Polyclinic No. 2 of the Directorate of the President of the Russian Federation
 4, 2nd Frunzenskaya str., Moscow, 119146, Russia

² FSBI Polyclinic No. 1 of the Directorate of the President of the Russian Federation
 26/28, Sivtsev Vrazhek lane, Moscow, 119002, Russia

Abstract

In order to enter cells, SARS-CoV-2 virus uses the angiotensin-converting enzyme 2 receptor that is also expressed in retina.

Aim. Determination of the frequency and nature of retinal changes, evaluation of visual functions in patients who have got over COVID-19.

Materials and methods. This observational research includes 31 patients aged from 28 to 79 that got over COVID-19 (with severity according to computed tomography (CT): 1–3) in the period from 15 to 40 days before the research. Standard ophthalmological examination and optical coherence tomography (OCT) were performed; visual acuity measurement and threshold static perimetry were used to assess visual functions.

Results. Pathology of the ocular surface wasn't detected. Ophthalmoscopy revealed retinal changes in only one patient. At OCT, 27 (87%) patients proved to have *de novo* changes in the retinal neuroepithelium at the level of the internal plexiform layer and the retinal ganglion cell layer in the form of hyper-reflective polymorphic foci with clear borders; 18 (67%) patients had monocular lesions. The maximum corrected visual acuity didn't differ from the previously defined one; no violations of retinal light sensitivity were detected. No association was found between the severity of CT lung changes and retinal changes. The detected retinal changes weren't associated with symptoms of anosmia (hyposmia) and ageusia. OCT repeated after 12–15 days showed no dynamics of hyperreflective foci: they remained unchanged in their shape, echogenicity and size.

Conclusion. *De novo* changes in retinal neuroepithelium at the level of the inner plexiform layer and the retinal ganglion cell layer were detected according to OCT data in 87% of patients who had undergone COVID-19. Anatomical changes in the retina weren't manifested by functional visual disturbances. There is no association of retinal changes with lesions of I and IX cranial nerve pairs.

Keywords: retina, retinal pathology, retinal research, optical coherence tomography, OCT, COVID-19, cotton wool spots, hemorrhages, SARS-CoV-2, observational study

MeSH terms:

CORONAVIRUS INFECTIONS — COMPLICATIONS

SARS VIRUS — PATHOGENICITY

RETINAL DISEASES — DIAGNOSIS

RETINAL DISEASES — ETIOLOGY

TOMOGRAPHY, OPTICAL COHERENCE — METHODS

For citation: Illarionova A.R., Potapova O.M., Kosareva O.A., Kuznetsova Yu.R. Frequency of retinal changes in patients with COVID-19: an observational study. *Sechenov Medical Journal*. 2020; 11(2): 40–49. <https://doi.org/10.47093/2218-7332.2020.11.2.40-49>

CONTACT INFORMATION:

Alla R. Illarionova, MD, PhD, Head of Ophthalmology Department, FSBI Polyclinic No. 2 of the Directorate of the President of the Russian Federation

Address: 4, 2nd Frunzenskaya str., Moscow, 119146, Russia
Tel.: + 7 (926) 519-03-03
E-mail: alla-illarionova@mail.ru

Conflict of interests. The authors declare that there is no conflict of interests.

Financial support. The study was not sponsored (own resources).

The article received: 31.07.2020

The article approved for publication: 10.09.2020

Date of publication: 15.10.2020

Список сокращений:

АПФ2 — ангиотензинпревращающий фермент 2
 КТ — компьютерная томография

ОКТ — оптическая когерентная томография
 ЧМН — черепно-мозговые нервы

В настоящее время распространенность новой коронавирусной инфекции COVID-19 имеет всемирный масштаб. Основными проявлениями инфицирования SARS-CoV-2 наряду с бессимптомным течением заболевания являются острые респираторные заболевания, интерстициальная пневмония, гастроэнтерит, а также развитие синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания с полиорганной патологией [1].

Офтальмологическая симптоматика в основном определяется развитием фолликулярного конъюнктивита, слезотечения [2, 3]. Однако по мере накопления опыта, более глубокого изучения клинических проявлений заболевания появляется все больше информации и о других поражениях глаз. И если в первых публикациях после начала эпидемии описывали только изменение конъюнктивы [4, 5], в настоящее время установлена возможность повреждения заднего отдела глазного яблока. Так, был описан случай развития папиллофлебита — разновидности окклюзии центральной вены сетчатки, основной причиной развития которого, с точки зрения исследователей, стала гиперкоагуляция, вызванная инфекцией SARS-CoV-2 [6].

Как известно, SARS-CoV-2 для проникновения в клетки использует рецептор ангиотензинпревращающего фермента 2 (АПФ2) [7]. Установлено, что рецептор АПФ2 широко экспрессируется во многих органах, включая центральную нервную систему и сетчатку [8]. Описаны случаи появления ватобразных инфильтратов, геморрагий у пациентов, инфицированных SARS-CoV-2 [9, 10]. Также при анализе биопсии сетчатки у 3 из 14 умерших пациентов с COVID-19 было доказано наличие в ней РНК SARS-CoV-2 [11]. В исследованиях на животных было показано, что кошачий коронавирус (FCoV) вызывает поражение глаз, связанное в основном с развитием васкулита и проявляющееся конъюнктивитом, пиогранулематозным передним увеитом, хориоидитом с отслойкой сетчатки, васкулитом сетчатки [12]. Мышиный коронавирус, вирус мышино-

гепатита CoV (MHV) вызывает воспаление в ранней фазе и дегенерацию сетчатки в поздней фазе, а также неврит зрительного нерва [12, 13]. На сегодня нет точных данных о частоте поражения сетчатки у пациентов с инфекцией SARS-CoV-2.

Цель исследования: определить частоту и характер ретинальных изменений, оценить зрительные функции у пациентов, перенесших COVID-19.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование проводилось в рамках амбулаторного осмотра в офтальмологических отделениях федеральных государственных бюджетных учреждений «Поликлиника № 1» и «Поликлиника № 2» Управления делами Президента Российской Федерации.

С 01.06.2020 по 15.07.2020 проведено наблюдательное исследование, в котором пациентам, постоянно наблюдающимся в указанных медицинских учреждениях и обратившимся за медицинской помощью к терапевту по поводу недавно перенесенного заболевания COVID-19, предлагалось пройти повторное офтальмологическое обследование.

В исследование включались пациенты 18 лет и старше, подписавшие добровольное информированное согласие и перенесшие заболевание COVID-19 в сроки от 15 до 40 дней до момента обращения в поликлиники. Из исследования были исключены пациенты с перенесенным ранее увеитом, хориоретинитом различной этиологии (рис. 1). В анализируемую группу не попали лица, имеющие диабетическую ретинопатию, постокклюзионную ретинопатию, экссудативную форму возрастной макулярной дегенерации.

Всего в исследование включен 31 пациент (62 глаза), 16 мужчин и 15 женщин в возрасте от 28 до 79 лет с подтвержденным диагнозом COVID-19; вирус SARS-CoV-2 методом ПЦР обнаружен у 18 (58%) пациентов. У всех была диагностирована полисегментарная вирусная пневмония с 1–3-й степенью тяжести поражения легких по данным компьютерной

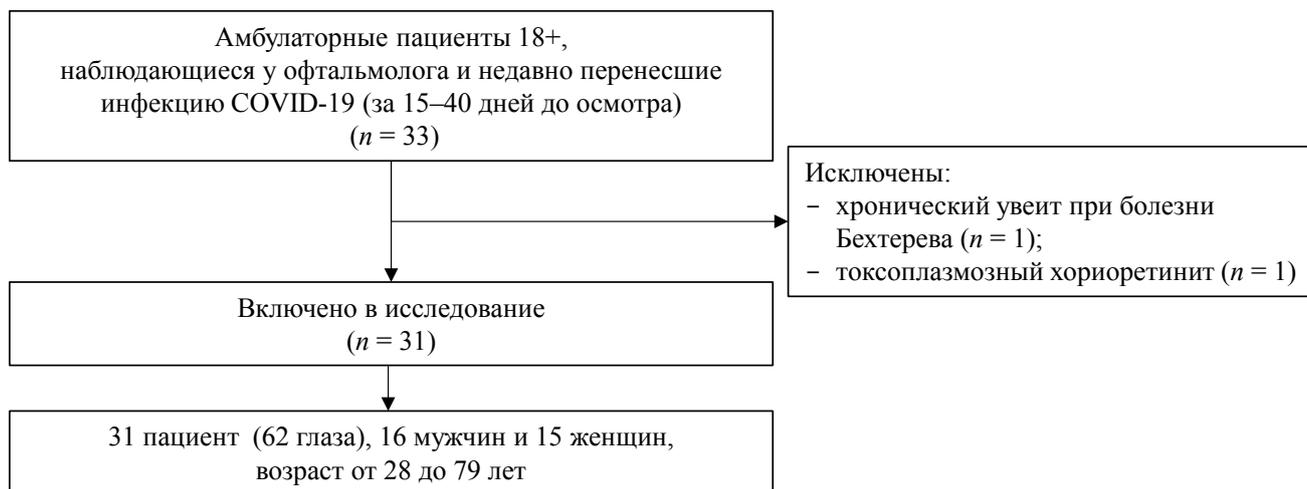


РИС. 1. Схема включения пациентов в исследование
FIG. 1. Flowchart of patient inclusion in the study

томографии (КТ). Лечение в условиях стационара прошли 27 (87%) пациентов.

У всех участников исследования имелись данные первичной медицинской документации о предыдущем офтальмологическом обследовании в сроки 2–11 месяцев до инфекции COVID-19.

Исследование включало: сбор жалоб и анамнестических данных по наличию изменений вкуса и обоняния; уточнение степени КТ тяжести поражения легких по данным медицинской документации.

Всем пациентам проведено стандартное офтальмологическое обследование:

- визометрия с определением максимально скорректированной остроты зрения, по стандартной таблице определения остроты зрения (НСР 7000, Nuvitz, Корея),
- авторефрактометрия (TRK-1P, Торсон, Япония),
- бесконтактная офтальмотонометрия (TRK-1P, Торсон, Япония),
- статическая периметрия (HFA 745 i, Carl Zeiss, Германия),
- биомикроскопия (SL-130, Carl Zeiss, Германия),
- офтальмоскопия (высокодиптрийная бесконтактная линза 78.0D (Volk, Германия), фотофиксация на ретинальной камере (TRC-NW300, Торсон, Япония).

В дополнение к стандартному обследованию проводилась оптическая когерентная томография (ОКТ) с исследованием сетчатки и зрительного нерва на аппарате RTVue 100 (Optovue, США).

При наличии изменений при ОКТ пациентам предлагалось повторное исследование через 12–15 дней.

Статистическая обработка данных. Данные представлены для непрерывных величин в виде среднего значения и стандартного отклонения; для описания наличия признаков приведено

абсолютное число пациентов и процент от общей численности группы. Для сравнения показателей использовался точный тест Фишера. При значениях $p < 0,05$ различия считались статистически значимыми. Статистическая обработка данных проводилась с помощью прикладных программ Microsoft Excel 2016 (Microsoft Corporation, США), Statistica v.10.0 (Stat Soft Inc., США).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Характеристики пациентов до заболевания COVID-19

По данным первичной медицинской документации, аномалии рефракции (гиперметропия, миопия, астигматизм) отмечены у 20 пациентов (40 глаз). Заболевания сетчатки в анамнезе имели только два пациента: в одном случае диагностирован эпиретинальный фиброз (1 глаз), в другом (1 глаз) — оперированная ранее отслойка сетчатки (витрэктомия с эндовитреальной лазерной коагуляцией сетчатки). Компенсированная первичная открытоугольная глаукома диагностирована у 5 пациентов (табл. 1).

Данные после недавно перенесенного заболевания COVID-19

У всех пациентов отсутствовали жалобы на слезотечение, покраснение глаз за весь период от дебюта симптомов COVID-19 включая момент осмотра. При биомикроскопии патологии переднего отдела глаза (гиперемии тарзальной и бульбарной конъюнктивы, увеличения фолликулов конъюнктивы, хемоза, нарушения эпителизации роговицы, опалесценции влаги передней камеры, изменений радужки) не отмечено. Оптические среды (хрусталик, стекловидное тело) оставались интактными, изменений их прозрачности относительно фиксированной ранее не отмечалось.

Таблица 1. Характеристики пациентов до инфекции COVID-19
Table 1. Patients' characteristics prior to COVID-19 infection

Патология	Число пациентов (%), n = 31	Число глаз (%), n = 62
Аномалии рефракции, всего	20 (65 %)	40 (65 %)
гиперметропия	3 (15 %)	6 (15 %)
миопия	12 (60 %)	24 (60 %)
астигматизм	5 (25 %)	10 (25 %)
Заблевание сетчатки	2 (6 %)	2 (3 %)
Первичная открытоугольная глаукома	5 (16 %)	9 (15 %)

При визометрии у всех пациентов максимально скорректированная острота зрения не отличалась от фиксированной ранее, составила от 0,7 до 1,0 по стандартным оптотипам. Внутриглазное давление по данным бесконтактной пневмотонометрии было в пределах нормальных значений: $16,0 \pm 2,7$ мм рт. ст.

Офтальмоскопия в условиях медикаментозного мидриаза (однократная инстилляция 1 капли устойчивой комбинации фенилэфрина гидрохлорида 50 мг, тропикамида 8 мг) выявила у 1 (3%) пациента единичную преретинальную геморрагию на одном глазу и единичный ватообразный ретинальный паравазальный очаг на другом глазу.

Исследование сетчатки и зрительного нерва с помощью ОКТ

У пациентов с первичной открытоугольной глаукомой отрицательной динамики в состоянии зрительного нерва, дефектов слоя нервных волокон сетчатки отмечено не было. При проведении ОКТ у 27 (87%) пациентов отмечено наличие выявленных *de novo* изменений в ретинальном нейроэпителии на уровне внутреннего плексиформного слоя и слоя ганглиозных клеток сетчатки (рис. 2).

Характер изменений у 26 (84%) пациентов мы описали как гиперрефлективные полиморфные очаги с четкими границами без нарушения архитектоники слоев сетчатки, наиболее часто эллипсоидной формы, расположение которых в подавляющем числе случаев соответствовало папилломакулярному пучку (23 пациента). Из 26 пациентов только у одного ретинальные изменения были выявлены офтальмоскопически. Монокулярное поражение встречалось у 18 пациентов, что составило 67% от всех пациентов с изменениями в ретинальном нейроэпителии (табл. 2).

На предложенное повторное исследование через 12–15 дней пришли все пациенты с ретинальными изменениями. Динамики гиперрефлективных очагов отмечено не было: они оставались неизменными по своей форме, экзогенности и размерам (табл. 2).

Данные статической пороговой периметрии по программе РР10-2 не показали ни диффузных, ни локальных нарушений световой чувствительности у всех пациентов с изменениями сетчатки по данным ОКТ как во время первого исследования, так и в динамике.

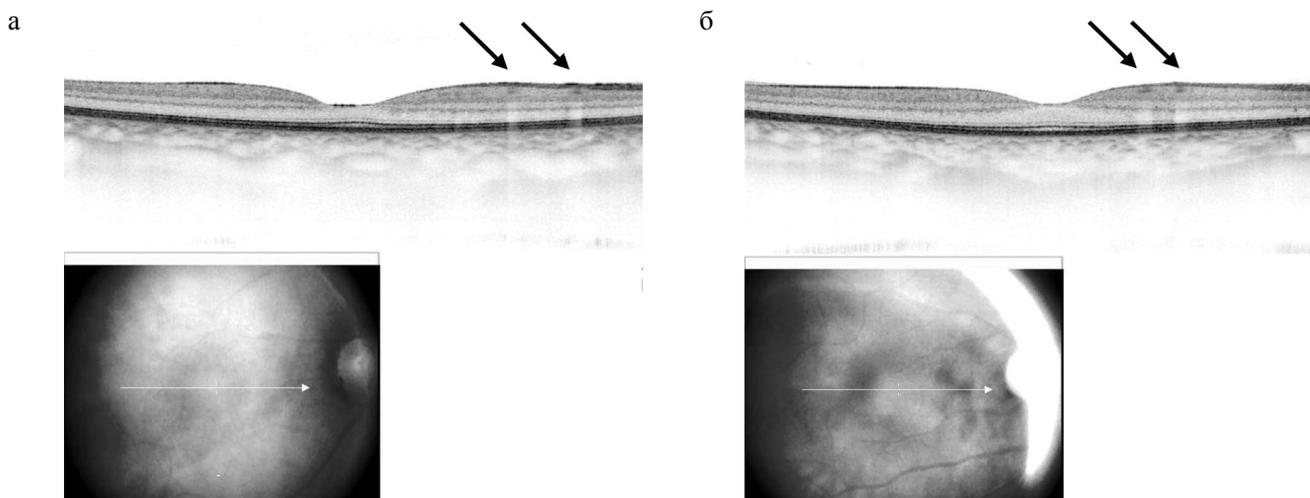


РИС. 2. Изменения в сетчатке у пациентов, перенесших COVID-19.
FIG. 2. Retinal changes in patients who have had COVID-19.

Примечание. Стрелками обозначены гиперрефлективные полиморфные очаги.

Note. Arrows indicate hyper-reflective polymorphic foci.

Таблица 2. Изменения, выявленные при первом осмотре после перенесенной инфекции COVID-19 и через 12–15 дней
Table 2. Changes identified at the first examination after COVID-19 and in 12–15 days

Изменения <i>de novo</i>	Первый осмотр Число пациентов (%) / число глаз (%)	Осмотр через 12–15 дней Число пациентов (%) / число глаз (%)
Офтальмоскопия		
ватообразный единичный паравазальный очаг	1 (3,2 %) / 1 (1,6 %)	-
преретинальная единичная штрихообразная геморрагия	1 (3,2 %) / 1 (1,6 %)	-
ОКТ		
гиперрефлективные полиморфные очаги с четкими границами, наиболее часто эллипсоидной формы	27 (84 %) / 36 (58 %)	27 (84 %) / 36 (58 %)
крупный гиперрефлективный очаг с четкими границами, деформирующий ретинальный профиль	1 (3,2 %) / 1 (1,6 %)	1 (3,2 %) / 1 (1,6 %) Неполный регресс
единичная преретинальная паравазальная геморрагия, локализованная по ходу верхне-височного сосудистого пучка	1 (3,2 %) / 1 (1,6 %)	-

Таблица 3. Тяжесть поражения легких при COVID-19 в подгруппах с наличием и отсутствием изменений сетчатки по данным оптической когерентной томографии

Table 3. Severity of lung injury in COVID-19 in subgroups with and without retinal changes according to optical coherence tomography

Тяжесть по КТ	Изменения сетчатки по данным оптической когерентной томографии		Значение <i>p</i>
	обнаружены (<i>n</i> = 27)	отсутствуют (<i>n</i> = 4)	
КТ 1	5	2	0,212
КТ 2	16	2	0,287
КТ 3	6	-	0,561

Особый интерес представляют изменения, выявленные у мужчины 47 лет, перенесшего инфекцию COVID-19, двухстороннюю полисегментарную пневмонию (КТ-1) и получавшего стационарное лечение (противовирусную, антибактериальную, антикоагулянтную терапию). Офтальмологическое обследование проведено на 17-й день от манифестации COVID-19. На момент осмотра и за все время заболевания не отмечал жалоб со стороны органа зрения (снижения зрения, явлений конъюнктивита или слезотечения); также не отмечалось гипосмии и агевзии. Офтальмопатологии в анамнезе не отмечено. Максимально скорректированная острота зрения 1,0, эмметропия, при пороговой статической периметрии дефектов поля зрения не выявлено.

При офтальмоскопии на правом глазу выявлена единичная преретинальная паравазальная геморрагия, локализованная по ходу верхневисочного сосудистого пучка (рис. 3а) и на левом глазу ватообразный паравазальный ретинальный очаг по ходу нижневисочного сосудистого пучка (рис. 3б), который при ОКТ представлял собой крупный гиперрефлективный участок с четкими границами на уровне внутреннего плексиформного слоя сетчатки, деформирующий ретинальный профиль (рис. 3в).

Следует отметить, что только у этого пациента указанные изменения были видны при офтальмоскопии. На обоих глазах изменения сочетались с мелкими гиперрефлективными очагами по ходу

папилломакулярного пучка. При проведении контрольной ОКТ через 14 дней отмечен самопроизвольный неполный регресс ватообразного очага (рис. 3г).

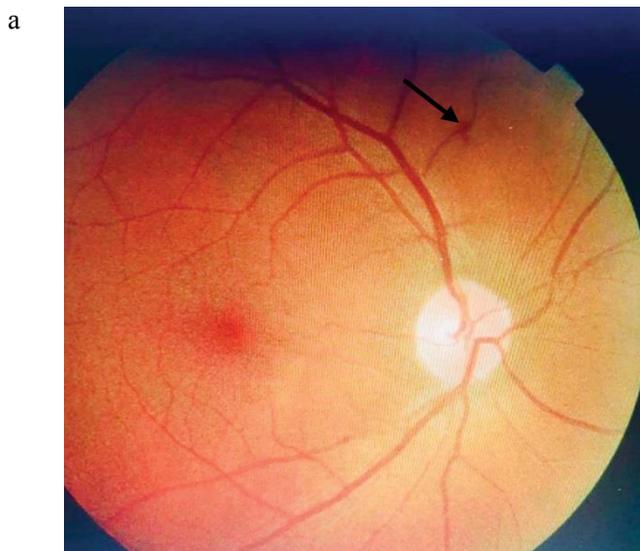
В то же время гиперрефлективные очаги, визуализирующиеся по ходу папилломакулярного пучка, остались без изменений на обоих глазах. Офтальмоскопическая картина при повторном осмотре не выявляла какой-либо патологии, отмечена резорбция преретинальной геморрагии.

В нашем исследовании не установлено случаев папиллофлебита, признаков витреоретинального воспаления и витреита.

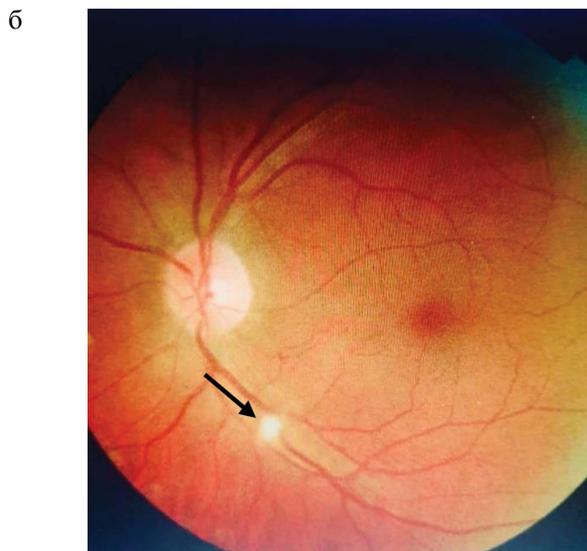
Проведено сопоставление наличия/отсутствия изменений сетчатки с тяжестью изменений легких по КТ. Большинство пациентов имели тяжесть поражения легких, соответствующую степени КТ-2. Не установлено различий по тяжести КТ поражения легких между подгруппами пациентов с изменениями сетчатки по данным ОКТ и без изменений (табл. 3).

Сопоставлена частота изменений сетчатки и наличие симптомов поражения I и IX пар черепно-мозговых нервов (ЧМН). Аносмия, гипосмия наблюдалась у 5 из 27 пациентов с наличием ретинальных изменений и у 2 из 4 с отсутствием таких изменений. У одного пациента с ретинальными изменениями во время дебюта COVID-19 отмечалась агевзия. Статистически значимой ассоциации обнаруженных изменений сетчатки с симптомами аносмии (гипосмии) и агевзии не выявлено.

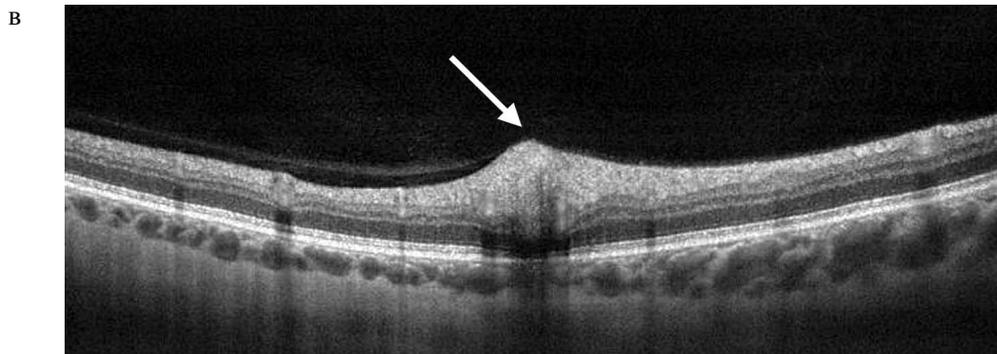
OD: преретинальная геморрагия на 17-й день
после дебюта COVID-19
OD: preretinal hemorrhage on the 17th day
after the debut of COVID-19



OS: ватобразный ретиальный очаг на 17-й день
после дебюта COVID-19
OS: cotton-wool spot on the 17th days
after the debut of COVID-19



OS: гиперрефлективный участок на уровне внутреннего плексиформного слоя сетчатки, деформирующий ретиальный профиль на 17-й день после дебюта COVID-19
OS: hyper-reflective area at the level of the internal plexiform layer of the retina, deforming the retinal profile on the 17th day after the onset of COVID-19



OS: Самопроизвольный регресс ватобразного очага на 31-й день после дебюта COVID-19
OS: Spontaneous regression of cotton-wool spot on the 31th day after COVID-19 debut



РИС 3. Данные офтальмоскопии (а, б) и оптической когерентной томографии у мужчины 47 лет: осмотр на 17-й (в) и 31-й (г) день после дебюта COVID-19.

FIG. 3. Ophthalmoscopy (а, б) and optical coherence tomography in a 47-year-old man: examination on the 17th (в) and 31th (г) day after the debut of COVID-19.

ОБСУЖДЕНИЕ

Представленное наблюдательное исследование позволяет впервые провести анализ данных подробного офтальмологического обследования с включением ОКТ у 31 пациента в сроки до 40 дней после дебюта инфекции COVID-19.

Анализируя полученные данные, можно сказать, что офтальмологические проявления инфекции COVID-19 не ограничиваются глазной поверхностью, а также затрагивают и задний отдел глаза. Описанные нами гиперрефлективные очаги на уровне внутреннего плексиформного слоя сетчатки, располагающиеся наиболее часто по ходу папилломакулярного пучка, могут расцениваться как малые формы ватообразных ретинальных очагов, так как соответствуют им по локализации и степени экзогенности. Причиной таких изменений, по данным других исследований, предполагается микроангиопатия сетчатки [9], что в более выраженной форме подтверждается наличием монокулярной преретинальной геморрагии у одного из наших пациентов. Эти изменения представляют собой локальные скопления разрушенной аксоплазмы внутри нескольких пучков немиелинизированных аксонов ганглиозных клеток и являются проявлениями сосудистой патологии слоя нервных волокон сетчатки [9], что подтверждается в нашем наблюдении наиболее частой локализацией процесса по ходу папилломакулярного пучка.

Так же как и при других формах ишемической ретинопатии на ранней стадии, например диабетической, мы в своем наблюдении показали отсутствие функциональных нарушений при имеющихся анатомических изменениях сетчатки, как при субъективной оценке зрения пациентами, так и при проведении визометрии и пороговой статической периметрии. Эта ситуация связана с небольшой анатомической зоной поражения, видимой нами на этапах наблюдения, которая не вызывает появления ни абсолютных, ни относительных скотом, ни снижения центральной остроты зрения.

Анализируя полученные данные, мы не нашли ассоциации изменений сетчатки с тяжестью поражения легких при инфекции COVID-19. Ретинальные изменения встречались как у пациентов с легким течением заболевания с полисегментарной пневмонией КТ-1, не требующей госпитализации, так и у пациентов с более тяжелым течением заболевания, характеризующимся двусторонней полисегментарной пневмонией с поражением легочной ткани, соответствующим тяжести КТ-3.

При сопоставлении частоты изменений сетчатки и наличия симптомов поражения I и IX пары ЧМН не было получено статистически значимой ассоциации обнаруженных ретинальных изменений с симптомами аносмии (гипосмии) и агевзии. Одним из примеров этого служит приведенное клиническое наблюдение пациента с наиболее выраженным

проявлением микроангиопатии сетчатки с наличием преретинальной геморрагии на одном глазу и ватообразным очагом на другом глазу, который не отмечал аносмии, гипосмии или агевзии в течение всего периода заболевания.

Вероятно, преждевременно утверждать независимое поражение различных пар ЧМН при инфекции COVID-19. Возможно, ретинальные анатомические нарушения, обнаруженные нами, связаны с непосредственной тропностью SARS-CoV-2 к сетчатке, а также большей экспрессией рецептора АПФ2 в сетчатке у ряда пациентов.

Обращает на себя внимание тот факт, что наибольшие проявления микроангиопатии, такие как преретинальная геморрагия и ватообразный ретинальный очаг, подверглись скорейшему регрессу в отличие от гиперрефлективных эллипсоидных очагов, локализованных по ходу папилломакулярного пучка. На сегодняшний день в литературе не представлены данные, объясняющие такую ситуацию.

Вероятно, требуется более длительное наблюдение для оценки конечной степени поражения сетчатки. Необходимость такого исследования продиктована также экспериментальными данными о необратимой дегенерации сетчатки у мышей на поздних сроках после инфицирования нейротропным штаммом вируса мышинного гепатита CoV (MHV) [12].

Нами не проводился специальный анализ лекарственной терапии, которую получали пациенты по поводу COVID-19. Нельзя оставить без внимания вероятность лекарственно-индуцированных нарушений сетчатки. Среди лекарственных препаратов, наиболее часто применяемых для лечения COVID-19: антибиотики и гидроксихлорохин. Антибактериальные средства в терапевтических дозах, по данным литературы, не вызывают лекарственно-индуцированное поражение сетчатки. При этом хорошо известен токсический эффект гидроксихлорохина, прием которого может приводить к возникновению ретинопатии, кератопатии, нарушению функции цилиарного тела и помутнению хрусталика [14]. Офтальмопатология развивается на фоне длительного приема препарата, а также при превышении терапевтической дозы. Частота возникновения хлорохиновой ретинопатии при соблюдении рекомендованной дозы препарата 6,5 мг/кг в день, по данным многих авторов, составляет от 0,4% [15]. Хлорохиновая ретинопатия проявляется нарушениями в пигментном эпителии преимущественно макулы, отложением перифокальных пигментных колец, специфической картиной локальной хориоретинальной атрофии в продвинутой фазе заболевания. Такое тяжелое поражение сетчатки функционально проявляется снижением центрального зрения, скотомами в поле зрения [14]. В проанализированной группе пациентов изменений глаз, характерных для хлорохинового поражения, не было выявлено.

Отсутствие более тяжелых форм ретиальной ангиопатии, таких как васкулит, ишемическая оптическая нейропатия, возможно, связано с отсутствием в исследуемой группе пациентов, перенесших тяжелые нарушения коагуляции и диффузное эндотелиальное воспаление на фоне инфицирования SARS-CoV-2.

Дальнейшего изучения также требует исследование сетчатки у пациентов, перенесших коронавирусную инфекцию и имеющих другую тяжелую ретиальную патологию: диабетическую, посттромботическую ретинопатию, возрастную макулярную дегенерацию.

Ограничением исследования является небольшая численность изученной группы, отсутствие пациентов, не получавших лечение по поводу COVID-19.

В настоящее время срок наблюдения за пациентами с ретиальными изменениями на фоне инфициро-

вания SARS-CoV-2 невелик, требуется дальнейшее изучение этих изменений, а также определение взаимосвязи офтальмологических проявлений COVID-19 со степенью коагулопатии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенное исследование позволяет установить, что проявления COVID-19 не ограничиваются только поражением переднего отдела глаза, как предполагалось ранее. Изменения *de novo* в ретиальном нейрорепителии на уровне внутреннего плексиформного слоя и слоя ганглиозных клеток сетчатки обнаруживаются по данным ОКТ у 87% пациентов, перенесших COVID-19, у большинства из них (67%) отмечается монокулярное поражение. Анатомические изменения сетчатки не проявляются функциональными зрительными нарушениями. Отсутствует ассоциация изменений сетчатки с поражением I и IX пар ЧМН.

ВКЛАД АВТОРОВ

А.Р. Илларионова разработала основную концепцию и дизайн исследования, написала основную часть финальной версии статьи, окончательно утвердила публикуемую версию статьи и согласна принять на себя ответственность за все аспекты работы. О.М. Потапова разработала дизайн исследования и осуществляла набор пациентов. О.А. Косарева, Ю.Р. Кузнецова осуществляли набор пациентов, сбор клинических, лабораторных и анкетных данных, статистическую обработку и написали часть финальной версии статьи.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Alla R. Illarionova developed the basic concept and design of the study, wrote the main part of the final article, approved the final version of the publication and agreed to take responsibility for all aspects of the work. Olga M. Potapova developed design of the study and recruited patients. Olga A. Kosareva, Yulia R. Kuznetsova recruited patients, collected clinical, laboratory and personal data, statistically processed and wrote part of the final version of the article.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Временные методические рекомендации Минздрава РФ по профилактике, диагностике и лечению коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 7 (03.06.2020). 166 с. URL: https://static-0.rosminzdrav.ru/system/attachments/attachments/000/050/584/original/03062020_%D0%9CR_COVID-19_v7.pdf (дата обращения: 03.06.2020).
2. Wu P., Duan F., Luo C., et al. Characteristics of ocular findings of patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19) in Hubei province, China. *JAMA Ophthalmol.* 2020 Mar 31; 138(5): 575–8. <https://doi.org/10.1001/jamaophthalmol.2020.1291> PMID: 32232433
3. Майчук Д.Ю., Атлас С.Н., Лошкарева А.О. Глазные проявления коронавирусной инфекции COVID-19 (клиническое наблюдение). *Вестник офтальмологии.* 2020; 136(4): 118–23. <https://doi.org/10.17116/oftalma2020136041118>
4. Khavandi S., Tabibzadeh E., Naderan M., Shoar S. Corona virus disease-19 (COVID-19) presenting as conjunctivitis: atypically high-risk during a pandemic. *Cont Lens Anterior Eye.* 2020 Jun; 43(3): 211–2. <https://doi.org/10.1016/j.clae.2020.04.010>. PMID: 32354654
5. Li J.O., Lam D.S.C., Chen Y., Ting D.S.W. Novel Coronavirus disease 2019 (COVID-19): The importance of recognising possible early ocular manifestation and using protective eyewear. *Br J Ophthalmol.* 2020 Mar; 104(3): 297–8. <https://doi.org/10.1136/bjophthalmol-2020-315994> PMID: 32086236
1. Vremennye metodicheskie rekomendatsii Minzdrava RF po profilaktike, diagnostike i lecheniyu koronavirusnoi infektsii (COVID-19). Versiia 7 (03.06.2020). [Clinical recommendations of the Russian Federation for the prevention, diagnosis and treatment of coronavirus infection (COVID-19) of the Ministry of Health. Version 7 (03.06.2020)]. 166 p. (In Russian). URL: https://static-0.rosminzdrav.ru/system/attachments/attachments/000/050/584/original/03062020_%D0%9CR_COVID-19_v7.pdf (accessed 03.06.2020).
2. Wu P., Duan F., Luo C., et al. Characteristics of ocular findings of patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19) in Hubei province, China. *JAMA Ophthalmol.* 2020 Mar 31; 138(5): 575–8. <https://doi.org/10.1001/jamaophthalmol.2020.1291> PMID: 32232433
3. Maichuk D. Yu., Atlas S. N., Loshkareva A. O. Glaznye proyavleniya koronavirusnoi infektsii COVID-19 (klinicheskoe nablyudeniye). [Ocular manifestations of coronavirus infection COVID-19 (clinical observation)]. *Vestnik oftal'mologii.* 2020; 136(4): 118–23 (In Russian). <https://doi.org/10.17116/oftalma2020136041118>
4. Khavandi S., Tabibzadeh E., Naderan M., Shoar S. Corona virus disease-19 (COVID-19) presenting as conjunctivitis: atypically high-risk during a pandemic. *Cont Lens Anterior Eye.* 2020 Jun; 43(3): 211–2. <https://doi.org/10.1016/j.clae.2020.04.010>. PMID: 32354654
5. Li J.O., Lam D.S.C., Chen Y., Ting D.S.W. Novel Coronavirus disease 2019 (COVID-19): The importance of recognising possible early ocular manifestation and using protective eyewear. *Br J Ophthalmol.* 2020 Mar; 104(3): 297–8. <https://doi.org/10.1136/bjophthalmol-2020-315994> PMID: 32086236

6. *Insausti-García A., Reche-Sainz J.A., Ruiz-Arranz C., et al.* Papillophlebitis in a COVID-19 patient: Inflammation and hypercoagulable state. *Eur J Ophthalmol.* 2020 Jul 30. <https://doi.org/10.1177/1120672120947591> PMID: 32735134
7. *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 Apr; 46(4): 586–90. <https://doi.org/10.1007/s00134-020-05985-9>. PMID: 32125455
8. *Verma A., Shan Z., Lei B., et al.* ACE2 and Ang-(1–7) confer protection against development of diabetic retinopathy. *Mol Ther.* 2012 Jan; 20(1): 28–36. <https://doi.org/10.1038/mt.2011.155>. PMID: 21792177
9. *Landeche M.F., Gándara E.* COVID-19 retinal microangiopathy as an in vivo biomarker of systemic vascular disease? *J Intern Med.* 2020 Jul 30 <https://doi.org/10.1111/joim.13156> PMID: 32729633
10. *Marinho P., Marcos A., Romano A., et al.* Retinal findings in patients with COVID-19. *Lancet.* 2020 May 23; 395(10237): 1610. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31014-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31014-X) PMID: 32405105
11. *Casagrande M., Fitzek A., Püschel K., et al.* Detection of SARS-CoV-2 in Human Retinal Biopsies of Deceased COVID-19 Patients. *Ocul Immunol Inflamm.* 2020 Jul 3; 28(5): 721–5. <https://doi.org/10.1080/09273948.2020.1770301> PMID: 32469258
12. *Seah I., Agrawal R.* Can the coronavirus disease 2019 (COVID-19) affect the eyes? A review of coronaviruses and ocular implications in humans and animals. *Ocul Immunol Inflamm.* 2020 Apr; 28(3): 391–5. <https://doi.org/10.1080/09273948.2020.1738501> PMID: 32175797
13. *Hooks J.J., Percopo C., Wang Y., Detrick B.* Retina and retinal pigment epithelial cell autoantibodies are produced during murine coronavirus retinopathy. *J Immunol.* 1993 Sep; 151(6): 3381–9. PMID: 8397257
14. *Казарян А.А., Пономарева Е.Н.* Случай глазных проявлений токсического воздействия гидроксихлорохина. *Клиническая практика.* 2011; 2: 12–21.
15. *Gonzalez-Noriega A., Grubb J.H., Talkad V., Sly W.S.* Chloroquine inhibits lysosomal enzyme pinocytosis and enhances lysosomal enzyme secretion by impairing receptor recycling. *J Cell Biol.* 1980 Jun; 85(3): 839–52. <https://doi.org/10.1083/jcb.85.3.839> PMID: 7190150
6. *Insausti-García A., Reche-Sainz J.A., Ruiz-Arranz C., et al.* Papillophlebitis in a COVID-19 patient: Inflammation and hypercoagulable state. *Eur J Ophthalmol.* 2020 Jul 30. <https://doi.org/10.1177/1120672120947591> PMID: 32735134
7. *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 Apr; 46(4): 586–90. <https://doi.org/10.1007/s00134-020-05985-9>. PMID: 32125455
8. *Verma A., Shan Z., Lei B., et al.* ACE2 and Ang-(1–7) confer protection against development of diabetic retinopathy. *Mol Ther.* 2012 Jan; 20(1): 28–36. <https://doi.org/10.1038/mt.2011.155>. PMID: 21792177
9. *Landeche M.F., Gándara E.* COVID-19 retinal microangiopathy as an in vivo biomarker of systemic vascular disease? *J Intern Med.* 2020 Jul 30. <https://doi.org/10.1111/joim.13156> PMID: 32729633
10. *Marinho P., Marcos A., Romano A., et al.* Retinal findings in patients with COVID-19. *Lancet.* 2020 May 23; 395(10237): 1610. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31014-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31014-X) PMID: 32405105
11. *Casagrande M., Fitzek A., Püschel K., et al.* Detection of SARS-CoV-2 in Human Retinal Biopsies of Deceased COVID-19 Patients. *Ocul Immunol Inflamm.* 2020 Jul 3; 28(5): 721–5. <https://doi.org/10.1080/09273948.2020.1770301> PMID: 32469258
12. *Seah I., Agrawal R.* Can the coronavirus disease 2019 (COVID-19) affect the eyes? A review of coronaviruses and ocular implications in humans and animals. *Ocul Immunol Inflamm.* 2020 Apr; 28(3): 391–5. <https://doi.org/10.1080/09273948.2020.1738501> PMID: 32175797
13. *Hooks J.J., Percopo C., Wang Y., Detrick B.* Retina and retinal pigment epithelial cell autoantibodies are produced during murine coronavirus retinopathy. *J Immunol.* 1993 Sep; 151(6): 3381–9. PMID: 8397257
14. *Kazaryan A.A., Ponomareva E.N.* Slučaň glaznykh proyavleniň toksicheskogo vozdeĭstviya gidroksikhlorokhina. [Cases of ocular manifestations of toxic effects of hydroxychloroquine]. *Klinicheskaya praktika.* 2011; (2): 12–21 (In Russian).
15. *Gonzalez-Noriega A., Grubb J.H., Talkad V., Sly W.S.* Chloroquine inhibits lysosomal enzyme pinocytosis and enhances lysosomal enzyme secretion by impairing receptor recycling. *J Cell Biol.* 1980 Jun; 85(3): 839–52. <https://doi.org/10.1083/jcb.85.3.839> PMID: 7190150

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Илларионова Алла Рудольфовна , канд. мед. наук, зав. офтальмологическим отделением ФГБУ «Поликлиника № 2» Управления делами Президента РФ.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6220-1401>

Потапова Ольга Михайловна, зав. офтальмологическим отделением ФГБУ «Поликлиника № 1» Управления делами Президента РФ.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0957-5236>

Косарева Ольга Александровна, офтальмолог офтальмологического отделения ФГБУ «Поликлиника № 1» Управления делами Президента РФ.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5319-0520>

Кузнецова Юлия Рашитовна, офтальмолог офтальмологического отделения ФГБУ «Поликлиника № 1» Управления делами Президента РФ.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8165-4094>

Alla R. Illarionova , MD, PhD, Head of Ophthalmology Department, Polyclinic No. 2 of the Directorate of the President of the Russian Federation.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6220-1401>

Olga M. Potapova, Head of Ophthalmology Department, Polyclinic No. 1 of the Directorate of the President of the Russian Federation.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0957-5236>

Olga A. Kosareva, ophthalmologist, Ophthalmology Department, Polyclinic No. 2 of the Directorate of the President of the Russian Federation.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5319-0520>

Yulia R. Kuznetsova, ophthalmologist, Ophthalmology Department, Polyclinic No. 2 of the Directorate of the President of the Russian Federation
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8165-4094>

 Автор, ответственный за переписку / Corresponding author



Комплексный механизм развития COVID-19

С.Б. Болевич✉, С.С. Болевич

ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет
им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет)
ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2, г. Москва, 119991, Россия

Аннотация

Коронавирусная инфекция (COVID-19) — острое вирусное заболевание с поражением всех жизненно важных органов, вызываемое РНК-геномным вирусом рода *Betacoronavirus* семейства *Coronaviridae*. SARS-CoV-2 попадает в организм через дыхательные пути и взаимодействует в первую очередь с Толл-рецепторами (TLR) эпителиальных клеток бронхов, альвеол, кишечника и эндотелиоцитов сосудов, а также с рецепторами ангиотензинпревращающего фермента 2. TLR активируют в данных клетках ядерный фактор каппа В (NF-κB), который, в свою очередь, инициирует образование в большом количестве цитокинов («цитокиновая буря»). SARS-CoV-2, поражая пневмоциты II типа, вызывает прекращение образования сурфактанта и, соответственно, сморщивание альвеол и возникновение острого респираторного дистресс-синдрома, а также образование фиброза на альвеолярно-капиллярной мембране и возникновение острой дыхательной недостаточности. SARS-CoV-2 и цитокины нарушают функцию эндотелиальных клеток сосудов, что приводит к возникновению эндотелиальной дисфункции. В микрососудах происходит массовое образование микротромбов, что вызывает нарушение функции органов и систем. «Цитокиновая буря» переходит в цитокиновый сепсис с возникновением синдрома полиорганной недостаточности.

Ключевые слова: COVID-19, SARS-CoV-2, коронавирусная инфекция, цитокины, острый респираторный дистресс-синдром, эндотелиальная дисфункция

Рубрики MeSH:

SARS ВИРУС — ПАТОГЕННОСТЬ
КОРОНАВИРУСНЫЕ ИНФЕКЦИИ
ОБЗОР

Для цитирования: Болевич С.Б., Болевич С.С. Комплексный механизм развития COVID-19. Сеченовский вестник. 2020; 11(2): 50–61. <https://doi.org/10.47093/2218-7332.2020.11.2.50-61>

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ:

Болевич Сергей Бранкович, д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой патологии человека ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет)

Адрес: ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2, г. Москва, 119991, Россия

Тел.: +7 (926) 371-89-93

E-mail: bolevich2011@yandex.ru

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки (собственные ресурсы).

Статья поступила в редакцию: 26.06.2020

Статья принята к печати: 11.08.2020

Дата публикации: 15.10.2020

Complex mechanism of COVID-19 development

Sergei B. Bolevich✉, Stefani S. Bolevich

Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University)
8/2, Trubetskaya str., Moscow, 119991, Russia

Abstract

Coronavirus infection (COVID-19) is an acute viral disease, which affects all vital organs and is caused by an RNA-genomic virus of the genus *Betacoronavirus* of the family *Coronaviridae*. This virus (SARS-CoV-2) enters the body through the respiratory tract and interacts primarily with Toll-like receptors of epithelial cells of the bronchi, alveoli, intestines and vascular endotheliocytes, as well as with angiotensin-converting enzyme 2 receptors. Toll-like receptors activate nuclear factor Kappa B in these cells, which initiates the formation of many cytokines (“cytokine storm”). SARS-CoV-2 affects type II pneumocytes by causing a termination of surfactant formation and, accordingly, alveolar shrinking and the formation of acute respiratory distress syndrome and also fibrosis on the interalveolar-capillary membrane and the formation of acute respiratory failure. SARS-CoV-2 and cytokines disrupt the function of vascular endothelial cells, which leads to endothelial dysfunction. In microvessels forms a mass formation of microthrombi, which causes the failure of organs and systems. “Cytokine storm” turns into cytokine sepsis with the formation of multiple organ dysfunction syndrome.

Keywords: COVID-19, SARS-CoV-2, corona virus infection, cytokine, acute respiratory distress syndrome, endothelial dysfunction

MeSH terms:

SARS VIRUS — PATHOGENICITY
CORONAVIRUS INFECTIONS
REVIEW

For citation: Bolevich S.B., Bolevich S.S. Complex mechanism of COVID-19 development. *Sechenov Medical Journal*. 2020; 11(2): 50–61. <https://doi.org/10.47093/2218-7332.2020.11.2.50-61>

CONTACT INFORMATION:

Serjey S. Bolevich, MD, PhD, DMSc, Professor, Head of the Human Pathology Department, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University)

Address: 8/2 Trubetskaya str., Moscow, 119991, Russia

Tel.: +7 (926) 371-89-93

E-mail: boleovich2011@yandex.ru

Conflict of interests. The authors declare that there is no conflict of interests.

Financial support. The study was not sponsored (own resources).

The article received: 26.06.2020

The article approved for publication: 11.08.2020

Date of publication: 15.10.2020

Список сокращений:

ACE2 — angiotensin-converting enzyme 2, рецептор ангиотензинпревращающего фермента 2

ADAM17 — a disintegrin and metalloproteinase domain 17, домен дезинтегрин и металлопротеиназы 17

COVID-19 (COroonaVirus Disease 2019) — новая коронавирусная инфекция

ENaC- α — epithelial sodium channel α , эпителиальный натриевый канал альфа

G-CSF — granulocyte colony-stimulating factor, гранулоцитарный колониестимулирующий фактор

GM-CSF — granulocyte-macrophage colony-stimulating factor, гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор

I- κ B — inhibitor nuclear factor kappa B, ингибитор ядерного фактора каппа би

MAPK — mitogen-activated protein kinase, митоген-акти-

вированная протеинкиназа

NF- κ B — nuclear factor kappa B, ядерный фактор каппа би
SARS-CoV-2 — Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus 2 (коронавирус тяжелого острого респираторного синдрома — 2)

TLR — Toll-like receptor, Толл-подобные рецепторы

TMPS2 — transmembrane serine protease 2, трансмембранная сериновая протеаза 2

АК — альвеолярно-капиллярная мембрана

АФК — активные формы кислорода

ДВС — диссеминированное внутрисосудистое свертывание

ДНК — дезоксирибонуклеиновая кислота

ОДН — острая дыхательная недостаточность

ОРДС — острый респираторный дистресс-синдром

РНК — рибонуклеиновая кислота

СПОН — синдром полиорганной недостаточности

31 декабря 2019 года власти Китайской Народной Республики официально заявили об эпидемии новой, до сих пор неизвестной инфекции. Главным очагом вспышки данного заболевания явился город Ухань (провинция Хубэй). Было выявлено, что возбудителем является РНК-геномный вирус рода *Betacoronavirus* семейства *Coronaviridae*, который наименовали Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus 2 (SARS-CoV-2) из-за его высокой гомологии (~ 80%) с SARS-CoV, который вызывал острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС) и высокую смертность в 2002–2003 годах.

11 марта 2020 г. Всемирная организация здравоохранения объявила о пандемии CoronaVirus Disease-19 (COVID-19) — официальное название заболевания, вызванного SARS-CoV-2, которое оказало влияние на большое количество людей во всем мире, о чем сообщается примерно в 200 странах [1].

Считалось, что вспышка SARS-CoV-2 первоначально началась через зоонозную передачу, связанную с рынком морепродуктов в Ухани. Позже было признано, что передача вируса от человека к человеку сыграла важную роль в последующей вспышке [2].

Входные ворота возбудителя — эпителий верхних дыхательных путей и эпителиоциты желудка и кишечника. Начальным этапом заражения является проникновение SARS-CoV-2 в клетки-мишени, имеющие рецепторы ангиотензинпревращающего фермента II типа (ACE2 — angiotensin-converting enzyme 2) [3].

Рецепторы ACE2 представлены на клетках дыхательного тракта, почек, пищевода, мочевого пузыря, подвздошной кишки, сердца, центральной нервной системы, эндотелия.

ACE2 может быть выделен двумя протеазами: ADAM17 (a disintegrin and metalloproteinase domain 17, домен дезинтегрина и металлопротеиназы 17) и TMPRSS2 (transmembrane serine protease 2, трансмембранная сериновая протеаза 2). ACE2, расщепленный TMPRSS2, позволяет проникать SARS-CoV-2 в клетки, тогда как расщепление рецептора с помощью ADAM17 обеспечивает защиту органов [4].

Взаимодействие с Толл-подобными рецепторами

Вирус попадает в организм через дыхательные пути и взаимодействует в первую очередь с Toll-like receptor (TLR, Толл-подобными рецепторами) (рис. Блок 1). TLR являются основными специализированными клеточными структурами, которые способны распознавать различные инфекционные агенты — микробы, вирусы, некоторые простейшие (прежде всего продукты их жизнедеятельности — экзотоксины и распада — эндотоксины) и инициировать на генетическом уровне экспрессию биологически активных веществ — цитокинов, детерминирующих запуск и формирование механизмов неспецифической

резистентности организма. Распознав инфекционную агрессию, TLR немедленно «бьют в набат», инициируя включение противoinфекционных защитно-приспособительных механизмов организма на клеточном уровне.

Трансмембранные TLR состоят из двух доменов — внеклеточного, обеспечивающего прямое взаимодействие с лигандами микроорганизмов или продуктами их жизнедеятельности и распада, и внутриклеточного (цитоплазматического), инициирующего трансляцию сигналов активированных TLR. После взаимодействия с лигандами TLR приобретают способность связывать внутриклеточные адаптерные белки, которые обеспечивают последующую передачу сигнала. Эти белки имеют фрагмент специфического связывания с активированными TLR.

Выявление вирусов, в том числе SARS-Cov-2 и других внутриклеточных микроорганизмов, является основной целью функционирования другого семейства TLR, которые локализованы в цитоплазме и на внутренних структурах клеток (в области аппарата Гольджи и др.). Это небольшое внутриклеточное семейство объединяет TLR3, TLR7 и TLR9.

В настоящее время различают два варианта молекулярных механизмов передачи сигналов от активированных TLR: MyD88-зависимый и MyD88-независимый. Последний путь предполагает использование других (не MyD88) адаптерных молекул, их сочетаний друг с другом или с MyD88. Путь передачи сигнала определяет спектр эффектов, вызываемых разными типами активированных TLR. В частности, MyD88-зависимая трансляция сигнала ведет, например, к активации NF-κB (nuclear factor kappa B, ядерный фактор каппа би) и киназы MAPK (mitogen-activated protein kinase, митоген-активированная протеинкиназа), но не вызывает образования интерферона.

Знаковым событием в изучении врожденного иммунитета явилось обнаружение TLR на эндотелиоцитах и эпителиальных клетках кожи и слизистых оболочек. Эпителий, распознав с помощью TLR инфекционный фактор, инициирует немедленную мобилизацию механизмов его ликвидации «собственными силами» или путем привлечения адаптивного иммунного ответа.

Эти события развиваются по следующему сценарию: эпителиальные клетки вначале с помощью TLR распознают и идентифицируют SARS-CoV-2; полученная информация передается к транскрипционному ядерному фактору NF-κB, который вызывает экспрессию соответствующих генов. Активированные эпителиальные клетки начинают синтезировать различные биологически активные молекулы, в том числе — хемокины. Данные цитокины, обладая хемоаттрактурирующим действием, привлекают к месту внедрения инфекции макрофаги и полиморфноядерные лейкоциты: нейтрофилы, базофилы, эозинофилы,

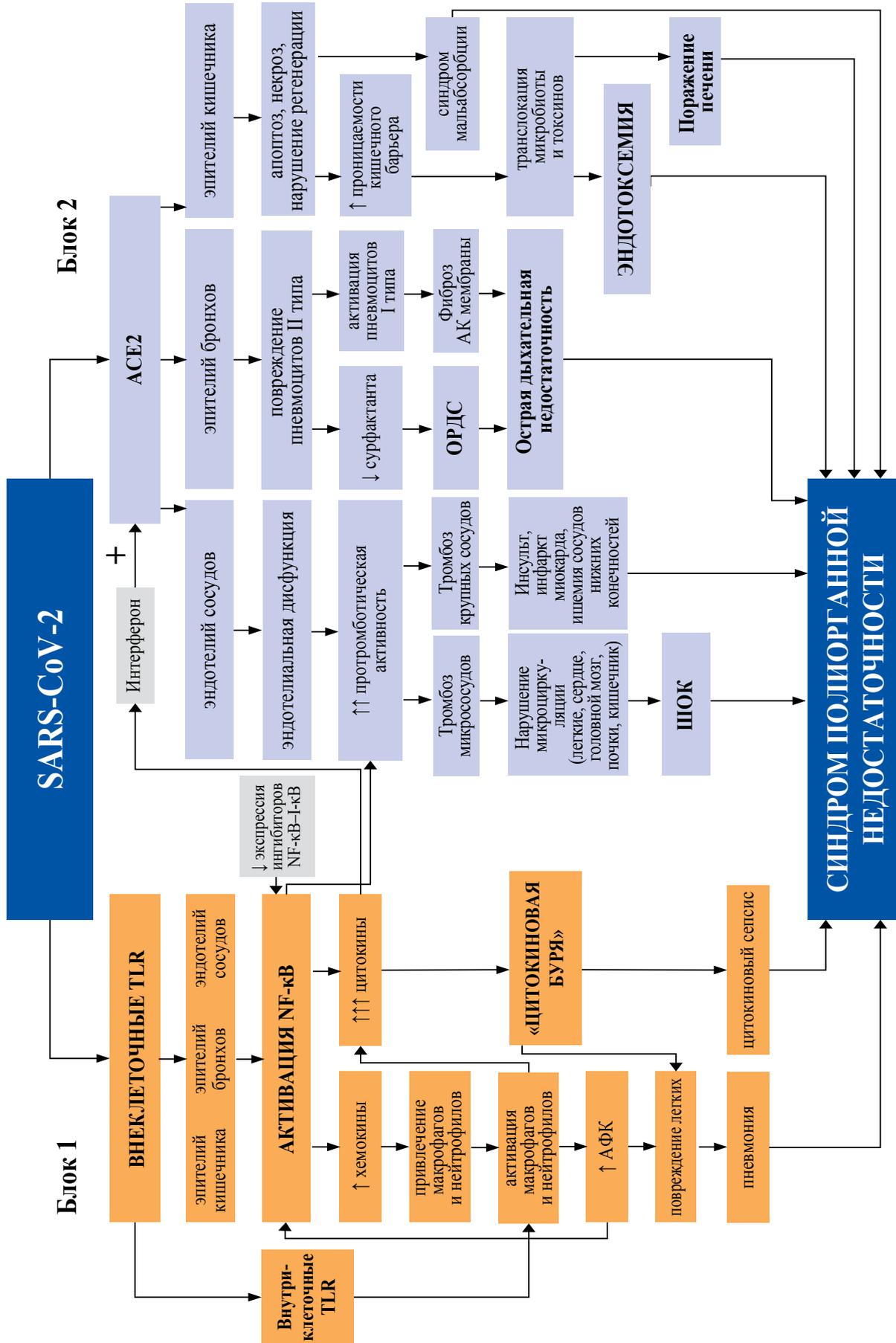


РИС. Комплексный механизм развития COVID-19.
FIG. The complex mechanism of COVID-19 development.

которые, в свою очередь, как и эпителиоциты, активируются, фагоцитируют инфекционный фактор и выделяют при этом свой набор провоспалительных медиаторов.

Таким образом, внутриклеточные инфекционные факторы — вирусы (SARS-CoV-2), ряд микробов (возбудителей сифилиса, туберкулеза, лепры и др.) распознаются TLR, локализованными на внутренних структурах клеток. На основании этого можно предположить, что вакцинация против туберкулеза защищает организм от патогенного воздействия SARS-CoV-2. Вакцина против туберкулеза через внутриклеточные TLR активирует в том числе и такие механизмы защиты, которые направлены на возбудителей, к которым принадлежит и SARS-CoV-2. Этот механизм у детей очень выражен, а с возрастом он исчезает. По-видимому, благодаря этому дети мало болевают COVID-19.

Активированные TLR стимулируют транскрипционный ядерный фактор NF-κB, что непременно вызывает экспрессию генов, определяющих синтез провоспалительных цитокинов, а также интерферонов (β и γ).

SARS-CoV-2 проникает в клетку, используя рецептор ACE2 [5] и фермент TMPRSS2. Но самым необычным оказалось то, что ген ACE2, который кодирует рецептор, используемый SARS-CoV-2 для проникновения в клетки человека, стимулируется интерфероном — одной из основных защитных сил организма при обнаружении вируса. Интерферон фактически включает синтез рецептора ACE2 на более высоких уровнях, предоставляя вирусу новые «порталы» для проникновения. Таким образом, использование интерферона на стадии, когда вирус активно проникает в клетки человека, может еще более усугубить ситуацию [6].

Взаимодействие с рецепторами ангиотензинпревращающего фермента 2

Жизненный цикл вируса при взаимодействии его с хозяином состоит из следующих 5 этапов: прикрепление, проникновение, биосинтез, созревание и высвобождение. После связывания с рецепторами хозяина вирус проникает в клетки хозяина посредством эндоцитоза или слияния мембран. Как только вирусное содержимое высвобождается внутри клеток-хозяев, вирусная РНК поступает в ядро для репликации. Вирусная матричная РНК используется для биосинтеза вирусных белков. Затем создаются новые вирусные частицы, которые выпускаются из клетки [7].

Коронавирусы состоят из четырех структурных белков; спайка, мембраны, оболочки и нуклеокапсида. Спайк состоит из двух функциональных субъединиц: S1 отвечает за связывание с рецептором клетки-хозяина, а S2 — за слияние вирусных и клеточных мембран.

В качестве функционального рецептора для SARS-CoV-2 идентифицирован ACE2 (рис.

Блок 2). Структурный и функциональный анализ показал, что степень взаимодействия SARS-CoV-2 также связана с ACE2 [5].

Обнаружена высокая экспрессия ACE2 в легких, сердце, подвздошной кишке, почках, эндотелиоцитах и мочевом пузыре [8]. В легких ACE2 высоко экспрессирован на эпителиальных клетках бронхов. Продемонстрировано, что, когда спайковый белок SARS связывается с рецептором ACE2, комплекс подвергается протеолизу TMPRSS2, что приводит к расщеплению ACE2 и активации спайкового белка, способствуя проникновению вируса в клетку-мишень. Предполагается, что клетки, в которых одновременно присутствуют ACE2 и TMPRSS2, наиболее подвержены проникновению SARS-CoV [9].

Уникальной характеристикой SARS-CoV-2 среди коронавирусов является наличие участка расщепления фурином на сайте S1/S2, который полностью подвергается расщеплению во время биосинтеза в резком контрасте с шипом SARS-CoV, включенного в сборку без расщепления, что делает SARS-CoV-2 высокопатогенным [10]. Кроме того, SARS-CoV-2, по-видимому, обладает молекулярной мимикрией с белками хозяев — эволюционной стратегией, принятой вирусами для уклонения от иммунного надзора и использования систем клеток-хозяев.

Имеются данные, что SARS-CoV-2 развил уникальную вставку расщепления S1/S2, отсутствующую в любом из предыдущих секвенированных коронавирусов, что приводит к поразительной мимикрии идентичного фурин-расщепляемого пептида на α-субъединице эпителиального натриевого канала человека (ENaC-α) [11]. Иначе говоря, в коронавирусе есть участок идентичный части человеческого белка. Эта фуриновая вставка, находящаяся на участке S1/S2, отвечает за вход вируса в клетку. Белок ENaC-α участвует в регуляции водно-солевого баланса эпителиальных клеток, и нарушение его функции может вызывать отеки, что и наблюдается в тканях при тяжелом течении COVID-19. Механизм возникновения отеков объясняется довольно просто: вирус использует человеческую протеазу TMPRSS2, чтобы проникнуть внутрь клетки, но при этом заодно мешает работать тому же самому человеческому белку, который тоже зависит от этой протеазы. Получается двойной удар: облегчается проникновение вируса в клетку и нарушается водно-солевой обмен в местах инфекции, что приводит к возникновению отеков.

Повреждающее действие на клетки дыхательных путей

Поскольку ACE2 высоко экспрессируется на апикальной стороне эпителиальных клеток легких в альвеолярном пространстве, этот вирус может проникать и разрушать их. SARS-CoV-2 очень быстро распространяется и мигрирует вниз по дыхательным путям [12]. Как SARS-CoV и вирус гриппа, так

и SARS-CoV-2 преимущественно инфицирует пневмоциты II типа [13, 14], приводя к апоптозу и гибели этих клеток, вследствие чего снижается синтез сурфактанта [15] (рис. Блок 2).

При дефиците сурфактанта происходит спадение (ателектазирование) одних альвеол и перерастяжение других с последующим их разрывом, т. е. развивается синдром утечки воздуха. Такая ситуация детерминируется гетерогенностью легких и, следовательно, разной степенью выраженности дефицита клеток — продуцентов поверхностно активных веществ легких, возникающем при синдроме полиорганной недостаточности (СПОН).

Кроме того, при дефиците сурфактанта нарушается санация альвеол и нижних дыхательных путей — перемещение слизи, мокроты в зону мукоцилиарного транспорта из-за уменьшения продольного градиента поверхностного давления.

Также под воздействием SARS-CoV-2 силы поверхностного натяжения могут вызывать не только спадение альвеол, но и «засасывание» в них жидкости из капилляров. Отсюда раннее развитие интерстициального отека при остром респираторном дистресс-синдроме (ОРДС). Силы молекулярного взаимодействия на разделе фаз жидкость/воздух (молекулы воды легче преодолевают межфазный раздел) могут способствовать задержке жидкости в альвеолах — развитию альвеолярного отека. Таким образом, дефицит сурфактанта является достаточным фактором, приводящим к включению всех известных патогенетических механизмов развития ОРДС.

Развитие фиброза легких

Пневмоциты II типа являются клетками-предшественниками пневмоцитов I типа [15]. Накоплению фибрина в сосудах легких способствует снижение содержания активаторов фибринолиза в легочном эндотелии. Фибрин может выходить в интерстиций и приводить к формированию склерозирующего альвеолита. Выходу фибрина в просвет альвеол благоприятствует нарастающее поражение пневмоцитов II типа. Экстравазаты фибрина в альвеолах вызывают образование гиалиновых мембран, которые являются одним из главных признаков ОРДС (рис. Блок 2).

Таким образом, патологическим результатом проникновения в дыхательную систему SARS-CoV-2 является диффузное повреждение альвеол с образованием гиалиновых мембран, богатых фибрином [16].

Гиперпродукция хемокинов

Эпителиальные клетки вначале с помощью TLR распознают и идентифицируют SARS-CoV-2. Полученная информация передается к транскрипционному ядерному фактору NF-κB, который вызывает экспрессию соответствующих генов (рис. Блок 1). Активированные таким образом эпителиальные клетки начинают синтезировать различные

биологически активные молекулы, в том числе — хемокины, ростовые регуляторные онкогены α, β, γ (GRO-α, GRO-β, GRO-γ), интерлейкин-8 (IL-8, CXCL8), интерферон-γ, макрофагальные воспалительные протеины 1α, 1β (MIP-1α, MIP-1β), регулятор активации нормальной Т-клеточной экспрессии и секреции (RANTES, CCL5).

Данные цитокины, обладая хемоаттрагирующим действием, привлекают к месту внедрения инфекции макрофаги и полиморфноядерные лейкоциты: нейтрофилы, базофилы, эозинофилы, которые, в свою очередь, как и эпителиоциты, активируются, фагоцитируют инфекционный фактор и выделяют при этом свой набор провоспалительных медиаторов. Представленный сценарий противинфекционной защиты является проявлением врожденного иммунитета.

Кроме того, эпителиоциты продуцируют гранулоцитарный (granulocyte colony-stimulating factor — G-CSF) и гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующие факторы (granulocyte-macrophage colony-stimulating factor — GM-CSF). Данные колониестимулирующие факторы индуцируют дифференцировку клеток миелоидного происхождения: G-CSF активирует дифференцировку, пролиферацию нейтрофилов, а GM-CSF стимулирует пролиферацию и дифференцировку различных типов иммунных клеток-предшественников. В ткани легких GM-CSF вызывает пролиферацию и активацию легочных дендритных клеток и макрофагов. Мыши с дефицитом GM-CSF высокочувствительны к респираторным вирусам. Хемокин CXCL8 целенаправленно рекрутирует нейтрофилы в очаг поражения легких [17].

Гиперпродукция хемокина CXCL8 обуславливает привлечение большого числа нейтрофилов в пораженные ткани. Многие медиаторы, высвобождаемые самими нейтрофилами, являются нейтрофильными хемоаттрактантами, поэтому нейтрофилы могут рекрутировать другие нейтрофилы. В свою очередь, нейтрофилы, продуцируя провоспалительные цитокины и хемокины, привлекают моноциты.

Высокий уровень нейтрофилов в периферической крови ассоциирован с неблагоприятным прогнозом COVID-19 [18]. Нейтрофилы характеризуются быстрым темпом фагоцитоза, более высокой интенсивностью генерации активных форм кислорода (АФК). Гранулы нейтрофилов содержат достаточно широкий спектр ферментов, которые секретируются во внеклеточное пространство и могут вызывать деструкцию тканей [19]. Несмотря на присутствие нейтрофилов в тканях, инфицированных SARS-CoV-2, их роль в клиренсе коронавирусов остается неизвестной.

Активация NF-κB и гиперпродукция цитокинов

NF-κB был открыт в лаборатории нобелевского лауреата Д. Балтимора в 1986 г. как транскрипционный

фактор, необходимый для специфической экспрессии генов в В-лимфоцитах. В дальнейшем была обнаружена его уникальная роль в патогенезе самых разных форм патологии. Воздействие на этот фактор постепенно приобретает облигатный характер при лечении многих заболеваний.

NF-κB совместно с I-κB образует ИКК (ингибиторный киназный комплекс NF-κB).

Активация ИКК необходима для высвобождения (приведение в активное состояние) NF-κB: ИКК фосфорилирует ингибитор NF-κB — I-κB. Освобожденный вследствие деградации I-κB транскрипционный фактор NF-κB транслоцируется в ядро, где стимулирует экспрессию своего ингибитора I-κB. Затем эта вновь синтезированная (экспрессированная) молекула I-κB транслоцируется в ядро и препятствует дальнейшему взаимодействию NF-κB с регуляторными участками ДНК. Иначе говоря, существует петля отрицательной обратной связи, которая по механизму ауторегуляции ограничивает активность NF-κB.

Можно предположить, что SARS-CoV-2 нарушает взаимодействие NF-κB с I-κB. Он ингибирует экспрессию I-κB и таким образом не препятствует дальнейшему взаимодействию NF-κB с регуляторными участками ДНК. Это приводит к неконтрольному образованию провоспалительных цитокинов.

Заболевание COVID-19 сопровождается чрезвычайно высоким уровнем продукции провоспалительных цитокинов (IFN-α, IFN-γ, IL-1β, IL-6, IL-12, IL-18, IL-33, TNF-α, GM-CSF и др.) и хемокинов (CCL2, CCL3, CCL5, CXCL8, CXCL9, CXCL10 и др.) [20], в связи с чем цитокиновая реакция, наблюдаемая у пациентов, инфицированных SARS-CoV-2, получила название «цитокиновая буря» (рис. Блок 1). Данные цитокины и хемокины рекрутируют эффекторные иммунциты, обуславливая развитие местного воспалительного ответа. Характерной особенностью тяжелых форм является снижение продукции IL-10. «Цитокиновая буря» лежит в основе развития пневмонии и ОРДС и полиорганной недостаточности, которые в тяжелых случаях SARS-CoV-2 инфекции приводят к летальному исходу [21–23].

Тяжелое течение COVID-19 сопровождается значительно более высоким уровнем в сыворотке крови таких цитокинов, как IL-1β, IL-6, TNF-α, CXCL8. Установлено, что риск летального исхода заболевания ассоциирован именно с высоким уровнем IL-6 в сыворотке крови [24]. Предполагают, что вирус начинает вторую атаку, вызывая ухудшение состояния пациента примерно через 7–14 дней после начала заболевания. От появления первых симптомов COVID-19 до развития ОРДС в среднем проходит 8 суток [25].

Поражение легких и в первую очередь развитие пневмонии является основной причиной как тяжести течения, так и летальных исходов COVID-19 [23]. Возникающие в начале развития ОРДС нарушения

перфузии легких приводят к повышению проницаемости альвеолярно-капиллярных мембран вследствие их гипоксической алтерации. Этот фактор, наряду с дефицитом сурфактанта, обуславливает развитие интерстициального отека легочной ткани, а затем — накопление жидкости в альвеолярном пространстве.

Кроме того, после проникновения вируса SARS-CoV-2 в организм человека происходит ингибирование продукции протеина ACE2, что приводит к снижению уровня представительства протеина ACE2, особенно в тканях легкого. Дисбаланс ACE2 и ACE обуславливает повышение концентрации ангиотензина II (АТII), который чрезмерно активирует рецепторы АТ1а в легких, что приводит к увеличению проницаемости капилляров и развитию отека легких [26]. В последующем, в позднем периоде развития болезни, чрезвычайно высокий уровень продукции провоспалительных цитокинов (IL-6, IL-1β, TNF-α и др.) данными клетками обеспечивает приток большого количества моноцитов и нейтрофилов, которые усиливают явления воспаления и способствуют развитию отека ткани легких у пациентов с COVID-19. Цитокины IL-1β, TNF-α индуцируют активность HAS2 (hyaluronan synthase 2, гиалуронансинтаза 2) в эндотелиальных CD31⁺-клетках, альвеолярных эпителиальных EpCAM⁺ (Epithelial cell adhesion molecule, CD326 молекула клеточной адгезии) клетках легких и фибробластах, что приводит к избытку продукции гиалуроновой кислоты и накоплению жидкости в альвеолярном пространстве [27]. Сверхэкспрессия гиалуронана играет ключевую роль в развитии воспаления и отека [28].

Активация свободнорадикальных процессов

Имеется четкая корреляционная связь между маркерами оксидативного стресса и тяжестью многих вирусных заболеваний, таких как гепатит С, однако для SARS-CoV клинических данных очень мало. Тем не менее результаты, полученные на доклиническом материале, свидетельствуют о том, что увеличивается генерация АФК и снижается антиоксидантная защита, что играет основную роль в патогенезе SARS-CoV, а также в прогрессировании и тяжести данного респираторного заболевания. На экспериментальной модели на животных с тяжелым острым респираторным синдромом выявлены повышенные уровни АФК и снижение антиоксидантной защиты под влиянием SARS-CoV [29].

Некоторые авторы предполагают, что начало тяжелого повреждения легких у пациентов, инфицированных SARS-CoV, зависит от активации механизма окислительного стресса, который связан с врожденным иммунитетом и активирует факторы транскрипции, такие как NF-κB, что приводит к провоспалительному ответу в организме. С. W. Lin и соавт. [30] показали, что SARS-CoV

3CL^{pro} (вирусная протеаза) вызывает значительное увеличение продукции АФК в клетках HL-CZ (сuspensionная клеточная линия, полученная из про-моноцитов человека, которая обладает маркерами CD15, CD34 и CD11b и является перmissive для размножения вируса денге, вируса гриппа типа А и ВИЧ-1), что, в свою очередь, связано с апоптозом, вызванным 3CL^{pro}. В этом исследовании авторы продемонстрировали, что SARS-CoV 3CL^{pro} активирует NF-κB-зависимый репортерный ген, что коррелирует с увеличением уровней АФК в клетках HL-CZ. Консенсусные сайты NF-κB существуют в промоторах генов, связанных с апоптозом, и про-воспалительных генах.

Таким образом, авторы предполагают, что активированный с помощью АФК NF-κB путь передачи сигнала, индуцированный SARS-CoV 3CL^{pro}, может считаться ключевым игроком в патофизиологии SARS-CoV. Кроме того, другая протеаза SARS-CoV, белок 3a, была связана с активацией митохондриальных путей гибели клеток. Предложенный механизм включает олигомеризацию Bax и более высокие уровни p53 в 3a-экспрессирующих белок клетках Huh7, что зависит от активации p38 MAPK (mitogen-activated protein kinase, митоген-активированная протеинкиназа) в этих клетках. MAPK — это семейство серинов/треонинов, которые активируются в ответ на воздействия окружающей среды, включая окислительный стресс, повреждение ДНК, канцерогенные стимулы и вирусные инфекции. Активированные (фосфорилированные) формы всех членов MAPK были обнаружены в клетках, инфицированных SARS-CoV [31].

Окислительный стресс, NF-κB, TLR (TLR4) сигнальные пути, запускаемые вирусными патогенами, такими как SARS-CoV-2, могут дополнительно усиливать воспалительную реакцию хозяина, в конечном счете приводя к острому повреждению легких (рис. Блок 1). Передача сигналов TLR4-TRIF-TRAF6 была идентифицирована как патогенный путь, который может опосредовать тяжесть острого повреждения легких. Окисленный фосфолипид, вырабатываемый макрофагами легких, способен вызывать большое образование цитокинов и повреждение легких с помощью TLR4-TRIF. Окисленные фосфолипиды были ранее идентифицированы в легких человека и животных, инфицированных вирусом SARS. В моделях *in vivo* потеря экспрессии TLR4 или TRIF защищала мышей от острого повреждения легких, вызванного вирусом птичьего гриппа 5N1. Кроме того, делеция *ncf1*, которая может регулировать генерацию АФК, уменьшает степень острого повреждения легкого. Таким образом, эти авторы предполагают, что окислительный стресс и врожденный иммунитет играют ключевую роль в тяжести острого повреждения легкого, вызываемого респираторными вирусами [32].

Развитие эндотелиальной дисфункции

SARS-CoV-2 нарушает функцию эндотелия [33, 34] (рис. Блок 2). У пациентов с COVID-19 обычно наблюдаются артериальная гипертензия [35–39], тромбозы [40–42], повреждение почек [43, 44], легочная эмболия [45, 46], цереброваскулярные и неврологические расстройства [47, 48], что, несомненно, указывает на то, что вирус направлен на повреждение эндотелия, одного из крупнейших органов в организме человека. Случаи болезни Kawasaki (системный васкулит) у детей с COVID-19 только подтверждают данную точку зрения [49].

Рецепторы ACE2 также экспрессируются эндотелиальными клетками [50]. Следует отметить, что все факторы, принимающие участие в проникновении SARS-CoV-2 в клетку, такие как сиаловая кислота, TMPRSS2, индуктор внеклеточной матричной металлопротеиназы (CD147) и катепсины В и L, также экспрессируются в эндотелиальных клетках [51].

Можно предположить, что SARS-CoV-2, попадая в эндотелиоцит, активирует NF-κB напрямую или через вызываемое им увеличенное количество АФК.

В конечном счете эндотелиальная клетка начинает продуцировать большое количество проагрегантов и вазоконстрикторов, что приводит к более высокой смертности [41, 52].

У пациентов с летальным исходом в результате инфекции SARS-CoV-2 на момент поступления были обнаружены значительно более высокие уровни D-димера и продуктов деградации фибрина, а также удлинение протромбинового времени по сравнению с выжившими пациентами [53]. На поздних сроках госпитализации у этой же группы пациентов наблюдалось значительное снижение содержания фибриногена и антитромбиновой активности, что характерно для диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС-синдром) [54].

Следует отметить, что ДВС-синдром, вызываемый системной инфекцией, характеризуется острым системным чрезмерным воспалительным ответом, тесно связанным с эндотелиальной дисфункцией [55].

Эндотелиальная дисфункция, возникающая под влиянием SARS-CoV-2, приводит к массивному тромбообразованию и закупорке мелких сосудов легких, почек, сердца, печени и других органов микротромбами, что вызывает нарушение микроциркуляции в данных органах и соответственно нарушение их функции. Микротромбоз легочных микрососудов приводит к нарушению перфузии легких. Действительно, легочный эндотелий представляет собой фундаментальный барьер между кровью и интерстицием и выполняет жизненно важные регуляторные функции; в частности, эндотелиальные клетки составляют одну треть клеточной популяции легкого, а повреждение легочного эндотелия еще больше усугубляет ОРДС.

У пациентов с COVID-19 с массивным микротромбозом и нарушением микроциркуляции возникает шоковое состояние с полиорганной недостаточностью, что в конечном счете может привести к летальному исходу.

Дисфункция эндотелия может быть самостоятельной причиной нарушения кровообращения в органе, поскольку нередко провоцирует ангиоспазм или тромбоз сосудов [56], что, в частности, наблюдается при некоторых формах ишемической болезни сердца. Тромбоз глубоких вен и/или тромбоэмболия легочной артерии ранее были описаны у пациентов с ОРВИ [57], а также сообщалось о случаях тромбоза, осложняющего ассоциированную с гриппом пневмонию [58].

При повреждении эндотелия у пациентов с COVID-19 его поверхность из антитромботической превращается в протромботическую. В случае обнажения проадгезивной поверхности субэндотелиального матрикса его компоненты — адгезивные белки (фактор фон Виллебранда, коллаген, фибронектин, тромбоспондин, фибриноген) немедленно включаются в процесс образования первичного (сосудистотромбоцитарного) тромба и, затем — гиперкоагуляции. Эндотелий способен продуцировать и выделять целый ряд веществ, таких как катехоламины, эндотелин-1, ангиотензин-2, оказывающих сосудосуживающее действие. Ангиотензин II повышает проницаемость микрососудов, индуцирует транскрипцию тканевого фактора в эндотелиальных клетках и активирует тромбоциты. Кроме того, ангиотензин II может запускать высвобождение нескольких компонентов системы комплемента из эндотелиальных клеток, что дополнительно подтверждает ключевую роль эндотелия в патогенезе венозного и артериального тромбоза у пациентов с COVID-19 [59]. Таким образом, у пациентов с COVID-19 течение заболевания может осложниться инсультом, инфарктом или тромбозом артерий нижних конечностей с развитием полиорганной недостаточности.

Повреждение кишечника

Повреждение эпителия кишечника под воздействием SARS-CoV-2 может приводить к обширному отмиранию его слизистой. Повреждение кишечника обуславливает развитие синдрома кишечной аутоинтоксикации и синдрома мальабсорбции. Поврежденный кишечник становится источником «второй волны» поступающих в системный кровоток биологически активных веществ (в первую очередь цитокинов и АФК), которые потенцируют действие медиаторов «первой волны», обусловленной инициатором (SARS-CoV-2) развития СПОН (рис. Блок 2).

Повреждение естественного барьера кишечной стенки в условиях нестабильной гемодинамики приводит к перераспределению мезентериального кровотока и миграции (транслокации) внутрикишечных

бактерий и их токсинов в брюшную полость с последующим развитием перитонита. Поступление токсинов и микробиоты по воротной вене в печень приводит к ее повреждению и дисфункции.

Одним из патогенетических факторов развития печеночной недостаточности считается индуцируемое эндотоксином нарушение портального кровотока. Кроме того, эндотоксинемия кишечного происхождения вызывает отсроченные повреждения «отдаленных» органов.

Развитие синдрома полиорганной недостаточности

В общих чертах схема развития сепсис-индуцированного СПОН при COVID-19 может быть представлена следующим образом. Проникший в организм SARS-CoV-2 распознается семейством TLR, которые запускают механизм образования цитокинов. Ключевыми цитокинами — медиаторами септической формы СПОН являются TNF- α , IL-1 и IL-6, массивный выброс которых происходит из моноцитов, макрофагов и нейтрофилов. Цитокины опосредуют свое действие путем активации NF- κ B (рис. Блок 1).

Последующие за активацией NF- κ B и других транскрипционных факторов изменения генетической программы детерминируют стимуляцию синтеза вначале — «ранних» цитокинов, а затем (вторая волна) — «поздних» цитокинов и других медиаторов системной воспалительной реакции. Медиаторы вызывают многообразные метаболические и функциональные изменения в организме, манифестирующие развитие септической, а также и других — асептических форм СПОН. Одним из основных патогенетических компонентов этой формы патологии является нарушение микроциркуляции, которое вначале приводит к развитию системной капиллярно-трофической недостаточности, а затем в большой мере детерминирует формирование СПОН.

Прежде всего «удар волны» медиаторов воспаления принимают на себя легкие — «биохимический фильтр» крови на пути к головному мозгу, что приводит к их повреждению, или, согласно современной номенклатуре, развитию синдрома острого повреждения легких, который рассматривается в качестве «типичного пейсмейкера» СПОН.

Комплекс факторов, составляющих патогенетическую основу многообразной клинической симптоматики СПОН, включает в себя острую дыхательную недостаточность (генерализованная гипоксия), нарушение микроциркуляции (капиллярно-трофическая недостаточность), эндотелиальную дисфункцию (нарушение регуляции просвета сосудов и системы гемостаза), энтеральную недостаточность (синдром кишечной аутоинтоксикации, синдром мальабсорбции), изменения метаболизма (синдром «гиперметаболизма», синдром «аутокатаболизма»), энцефалопатию (расстройства функции центральной нервной системы).

SARS-CoV-2 может вызывать локальное повреждение органа/ткани или оказывать генерализованное повреждающее воздействие на организм. При первом варианте возникает локальное адекватное классическое воспаление: SARS-CoV-2 и альтерированные клетки/ткани блокируются, инактивируются и выводятся из организма, что исключает возможность генерализации процесса. При втором — развивается неадекватное локальное воспаление с тяжелым повреждением тканей, недостаточной ограничительной функцией воспаления, чрезмерным образованием и массивным выходом медиаторов этого процесса в системный кровоток.

«Наводнение» крови различными биологически активными веществами происходит не только в условиях развития неадекватного воспаления, но и сопровождает любое более или менее выраженное генерализованное поражение организма.

Медиаторами гуморального компонента системного ответа в условиях развития СПОН являются: цитокины, компоненты системы комплемента, продукты метаболизма арахидоновой кислоты, фактор активации тромбоцитов, гистамин, клеточные адгезивные молекулы, токсические метаболиты кислорода, компоненты калликреин-кининовой системы и многие другие, общее число которых исчисляется сотнями.

Одной из характеристик СПОН служит фазность развития этого синдрома. Несмотря на отсутствие единой, согласованной точки зрения о патогенезе СПОН, с патофизиологической точки зрения представляется достаточно убедительной концепция «трехфазного ответа» под влиянием SARS-CoV-2.

Инициация СПОН связана с закономерным развитием системного защитно-приспособительного ответа организма, который состоит из двух компонентов:

ВКЛАД АВТОРОВ

С.Б. Бoleвич внес основной вклад в разработку концепции идеи и написание текста статьи, окончательно утвердил публикуемую версию статьи и согласен принять на себя ответственность за все аспекты работы. С.С. Бoleвич внесла существенный вклад в редактирование текста статьи, а также осуществляла координирование обзора.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Zheng M., Gao Y., Wang G., et al. Functional exhaustion of antiviral lymphocytes in COVID-19 patients. *Cell Mol Immunol*. 2020 May; 17(5): 533–5. <https://doi.org/10.1038/s41423-020-0402-2> PMID: 32203188
- Li Q., Guan X., Wu P., et al. Early transmission dynamics in Wuhan, China, of Novel Coronavirus-infected pneumonia. *N Engl J Med*. 2020 Mar 26; 382(13): 1199–207. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2001316> PMID: 31995857
- Wan Y., Shang J., Graham R., et al. Receptor recognition by novel coronavirus from Wuhan: an Analysis based on decade-long structural studies of SARS. *J Virol*. 2020 Mar 17; 94(7): e00127–20. <https://doi.org/10.1128/JVI.00127-20> PMID: 31996437
- Xiao L., Sakagami H., Miwa N. ACE2: The key molecule for understanding the pathophysiology of severe and critical conditions of COVID-19: Demon or Angel? *Viruses*. 2020 Apr 28; 12(5): 491. <https://doi.org/10.3390/v12050491> PMID: 32354022
- Chen Y., Guo Y., Pan Y., et al. Structure analysis of the receptor binding of 2019-nCoV. *Biochem Biophys Res Commun*. 2020 Feb 17; 525(1): 135–40. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2020.02.071> PMID: 32081428
- Ziegler C., Allon A.S., Nyquist S.K., et al. SARS-CoV-2 Receptor ACE2 is an interferon-stimulated gene in human airway epithelial cells and is enriched in specific cell subsets across tissues. *Cell*. 2020 May 28; 181(5): 1016–35.e19. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.04.035> PMID: 32413319
- Yuki K., Fujiogi M., Koutsogiannaki S. COVID-19 pathophysiology: A review. *Clin Immunol*. 2020 Jun; 215: 108427. <https://doi.org/10.1016/j.clim.2020.108427> PMID: 32325252

нейроэндокринного (стресс-реакция) и гуморального (по преимуществу «цитокинового» ответа). Данный системный ответ индуцирует включение адаптационных механизмов, направленных на мобилизацию, перераспределение, адекватное использование энергетических и пластических ресурсов с целью сдерживания масштаба альтерации, создания неблагоприятных условий для SARS-CoV-2.

Патогенетическую основу таких механизмов составляют системные изменения метаболизма. Поэтому следующий этап развития СПОН получил название «фаза метаболического ответа». Разумеется, на данном этапе происходят различные изменения функционального характера, которые, с одной стороны, направлены на обеспечение «метаболического ответа», а с другой — являются его следствием, т. е. по существу эти изменения не являются «центральным патогенетическим событием» этой фазы СПОН. Исключением из данного утверждения являются изменения (функционального и органического характера) желудочно-кишечного тракта, которые возникают в связи с «отказом» организма от «услуг» пищеварительной системы вследствие перехода на более доступные эндогенные резервы питания. Возникающее при этом повреждение желудочно-кишечного тракта детерминирует развитие синдрома мальабсорбции и синдрома кишечной аутоинтоксикации, которые обуславливают дальнейшее развитие и утяжеление СПОН (рис. Блок 2). Этот завершающий этап формирования данного синдрома получил название «фаза вторичной аутоагрессии», так как она детерминирована не столько этиологическими, сколько патогенетическими факторами СПОН. Такова в самом общем виде «трехфазная» концепция патогенеза СПОН, возникающая под влиянием SARS-CoV-2.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Sergey B. Bolevich: concept development, writing, critical revision of the manuscript for important intellectual content, approved the final version of the publication and agreed to take responsibility for all aspects of the work. Stefani S. Bolevich: critical revision of the manuscript for important intellectual content and supervision.

8. Zou X., Chen K., Zou J., et al. Single-cell RNA-seq data analysis on the receptor ACE2 expression reveals the potential risk of different human organs vulnerable to 2019-nCoV infection. *Front Med.* 2020 Apr; 14(2): 185–92. <https://doi.org/10.1007/s11684-020-0754-0> PMID: 32170560
9. Zhou P., Yang X.L., Wang X.G., et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature.* 2020 Mar; 579(7798): 270–3. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2012-7> PMID: 32015507
10. Walls A.C., Park Y.J., Tortorici M.A., et al. Structure, function, and antigenicity of the SARS-CoV-2 Spike glycoprotein. *Cell.* 2020 Apr 16; 181(2): 281–92.e6. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.02.058> PMID: 32155444
11. Anand P., Puranik M., Aravamudan M., et al. SARS-CoV-2 strategically mimics proteolytic activation of human ENaC. *Elife.* 2020 May 26; 9: e58603. <https://doi.org/10.7554/eLife.58603> PMID: 32452762
12. Wu Z., McGoogan J.M. Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: summary of a report of 72314 cases from the Chinese center for disease control and prevention. *JAMA.* 2020 Apr 7; 323(13): 1239–42. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.2648> PMID: 32091533
13. Wu J., Wu X., Zeng W., et al. Chest CT Findings in patients with corona virus disease 2019 and its relationship with clinical features. *Invest Radiol.* 2020 May; 55(5): 257–61. <https://doi.org/10.1097/RLI.0000000000000670> PMID: 32091414
14. Zhang S., Li H., Huang S., et al. High-resolution CT features of 17 cases of corona virus disease 2019 in Sichuan province, China. *Eur Respir J.* 2020 Apr 30; 55(4): 2000334. <https://doi.org/10.1183/13993003.00334-2020> PMID: 32139463
15. Qian Z., Travanty E.A., Oko L., et al. Innate immune response of human alveolar type II cells infected with severe acute respiratory syndrome-coronavirus. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 2013; 48(6): 742–8. <https://doi.org/10.1165/rcmb.2012-0339OC> PMID: 23418343
16. Xu Z., Shi L., Wang Y., et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *Lancet Respir Med.* 2020 Apr; 8(4): 420–2. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30076-X](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30076-X) PMID: 32085846
17. Newton A.H., Cardani A., Braciale T.J. The host immune response in respiratory virus infection: balancing virus clearance and immunopathology. *Semin Immunopathol.* 2016; 38(4): 471–82. <https://doi.org/10.1007/s00281-016-0558-0> PMID: 26965109
18. 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 Mar; 63(3): 364–74. <https://doi.org/10.1007/s11427-020-1643-8> PMID: 32048163
19. Genschmer K.R., Russell D.W., Lal C., et al. Activated PMN exosomes: pathogenic entities causing matrix destruction and disease in the lung. *Cell.* 2019 Jan 10; 176(1–2): 113–26.e15. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2018.12.002> PMID: 30633902
20. Huang C., Wang Y., Li X., et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet.* 2020 Feb 15; 395(10223): 497–506. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30183-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5) PMID: 31986264
21. He F., Deng Y., Li W. Coronavirus disease 2019: What we know? *J Med Virol.* 2020 Mar; 92(7): 719–25. <https://doi.org/10.1002/jmv.25766> PMID: 32170865
22. Liu J., Zheng X., Tong Q., et al. Overlapping and discrete aspects of the pathology and pathogenesis of the emerging human pathogenic coronaviruses SARS-CoV, MERS-CoV, and 2019-nCoV. *J Med Virol.* 2020 May; 92(5): 491–4. <https://doi.org/10.1002/jmv.25709> PMID: 32056249
23. Xu Z., Shi L., Wang Y., et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *Lancet Respir Med.* 2020 Apr; 8(4): 420–2. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30076-X](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30076-X) PMID: 32085846
24. 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 May; 46(5): 846–8. <https://doi.org/10.1007/s00134-020-05991-x> PMID: 32125452
25. 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 Mar 17; 323(11): 1061–9. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.1585> PMID: 32031570
26. Kuster G.M., Pfister O., Burkard T., et al. SARS-CoV2: should inhibitors of the renin-angiotensin system be withdrawn in patients with COVID-19? *Eur Heart J.* 2020 May 14; 41(19): 1801–3. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa235> PMID: 32196087
27. Bell T.J., Brand O.J., Morgan D.J., et al. Defective lung function following influenza virus is due to prolonged, reversible hyaluronan synthesis. *Matrix Biol.* 2019 Jul; 80: 14–28. <https://doi.org/10.1016/j.matbio.2018.06.006> PMID: 2993304
28. Heldin P., Lin C.Y., Koliopoulos C., et al. Regulation of hyaluronan biosynthesis and clinical impact of excessive hyaluronan production. *Matrix Biol.* 2019 May; 78–9: 100–17. <https://doi.org/10.1016/j.matbio.2018.01.017> PMID: 29374576
29. van den Brand J.M.A., Haagmans B.L., van Riel D., et al. The pathology and pathogenesis of experimental severe acute respiratory syndrome and influenza in animal models. *J Comp Pathol.* 2014 Jul; 151(1): 83–112. <https://doi.org/10.1016/j.jcpa.2014.01.004> PMID: 24581932
30. Lin C.W., Lin K.H., Hsieh T.H., et al. Severe acute respiratory syndrome coronavirus 3C-like protease-induced apoptosis. *FEMS Immunol Med Microbiol.* 2006 Apr; 46(3): 375–80. <https://doi.org/10.1111/j.1574-695X.2006.00045.x> PMID: 16553810
31. Khomich O.A., Kochetkov S.N., Bartosch B., et al. Redox biology of respiratory viral infections. *Viruses.* 2018 Jul 26; 10(8): 392. <https://doi.org/10.3390/v10080392> PMID: 30049972
32. Imai Y., Kuba K., Neely G.G., et al. Identification of Oxidative stress and toll-like receptor 4 signaling as a key pathway of acute lung injury. *Cell.* 2008 Apr 18; 133(2): 235–49. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2008.02.043> PMID: 18423196
33. Gambardella J., Sardu C., Santulli G., 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 May 11; 9(5): 1417. <https://doi.org/10.3390/jcm9051417> PMID: 32403217
34. Escher R., Breakey N., Lammler B. Severe COVID-19 infection associated with endothelial activation. *Thromb Res.* 2020 Jun; 190: 62. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2020.04.014> PMID: 32305740
35. Schiffrin E.L., Flack J., Ito S., et al. Hypertension and COVID-19. *Am J Hypertens.* 2020 Apr 6; 33(5): 373–4. <https://doi.org/10.1093/ajh/hpaa057> PMID: 32251498
36. Richardson S., Hirsch J.S., Narasimhan M. The Northwell COVID-19 research consortium. presenting characteristics, comorbidities, and outcomes among 5700 patients hospitalized with COVID-19 in the New York City Area. *JAMA.* 2020 May 26; 323(20): 2052–9. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.6775> PMID: 32320003
37. Chen T., Wu D., Chen H., et al. Clinical characteristics of 113 deceased patients with coronavirus disease 2019: Retrospective study. *BMJ.* 2020 Mar 26; 368: m1091. <https://doi.org/10.1136/bmj.m1091> PMID: 32217556
38. Myers L.C., Parodi S.M., Escobar G.J., Liu V.X. Characteristics of hospitalized adults with COVID-19 in an integrated health

- care system in California. *JAMA*. 2020 Jun 2; 323(21): 2195–8. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.7202> PMID: 32329797
39. 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 May 14; 55(5): 2000547. <https://doi.org/10.1183/13993003.00547-2020> PMID: 32217650
 40. 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 Mar 28; 395(10229): 1054–62. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30566-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30566-3) PMID: 32171076
 41. Bikdeli B., Madhavan M.V., Jimenez D., et al. Lip GYH. COVID-19 and thrombotic or thromboembolic disease: implications for prevention, antithrombotic therapy, and follow-up. *J Am Coll Cardiol*. 2020 Jun 16; 75(23): 2950–73. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.04.031> PMID: 32311448
 42. Klok F.A., Kruip M., van der Meer N.J.M., et al. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. *Thromb Res*. 2020 Jul; 191: 145–7. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2020.04.013> PMID: 32291094
 43. Durvasula R., Wellington T., McNamara E., et al. COVID-19 and kidney failure in the acute care setting: our experience from Seattle. *Am J Kidney Dis*. 2020 Jul; 76(1): 4–6. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2020.04.001> PMID: 32276031
 44. Ronco C., Reis T. Kidney involvement in COVID-19 and rationale for extracorporeal therapies. *Nat Rev Nephrol*. 2020 Jun; 16(6): 308–10. <https://doi.org/10.1038/s41581-020-0284-7> PMID: 32273593
 45. Rotzinger D.C., Beigelman-Aubry C., von Garnier C., Qanadli S.D. Pulmonary embolism in patients with COVID-19: Time to change the paradigm of computed tomography. *Thromb Res*. 2020 Jun; 190: 58–9. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2020.04.011> PMID: 32302782
 46. Poissy J., Goutay J., Caplan M., et al. Pulmonary embolism in COVID-19 patients: awareness of an increased prevalence. *Circulation*. 2020 Jul 14; 142(2): 184–6. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047430> PMID: 32330083
 47. Aggarwal G., Lippi G., Michael Henry B. Cerebrovascular disease is associated with an increased disease severity in patients with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A pooled analysis of published literature. *Int J Stroke*. 2020 Jun; 15(4): 385–9. <https://doi.org/10.1177/1747493020921664> PMID: 32310015
 48. Mao L., Jin H., Wang M., et al. Neurologic Manifestations of hospitalized patients with coronavirus disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA Neurol*. 2020 Jun 1; 77(6): 683–90. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2020.1127> PMID: 32275288
 49. Riphagen S., Gomez R., Gonzalez-Martinez C., et al. Hyperinflammatory shock in children during COVID-19 pandemic. *Lancet* 2020, in press. 2020 May 23; 395(10237): 1607–8. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31094-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31094-1) PMID: 32386565
 50. Lovren F., Pan Y., Quan A., et al. Angiotensin converting enzyme-2 confers endothelial protection and attenuates atherosclerosis. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2008 Oct; 295(4): H1377–84. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00331.2008> PMID: 18660448
 51. Vanarsdall A.L., Pritchard S.R., Wisner T.W. CD147 Promotes entry of pentamer-expressing human cytomegalovirus into epithelial and endothelial cells. *mBio*. 2018 May 8; 9(3): e00781–18. <https://doi.org/10.1128/mBio.00781-18> PMID: 29739904
 52. Zhang M.D., Xiao M., Zhang S., et al. Coagulopathy and antiphospholipid antibodies in patients with Covid-19. *N Engl J Med*. 2020 Apr 23; 382(17): e38. <https://doi.org/10.1056/NEJMc2007575> PMID: 32268022
 53. 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 Apr; 18(4): 844–7. <https://doi.org/10.1111/jth.14768> PMID: 32073213
 54. Lin L., Lu L., Cao W., Li T. Hypothesis for potential pathogenesis of SARS-CoV-2 infection—a review of immune changes in patients with viral pneumonia. *Emerg Microbes Infect*. 2020 Dec; 9(1): 727–32. <https://doi.org/10.1080/22221751.2020.1746199> PMID: 32196410
 55. Iba T., Levy J.H., Warkentin T.E., et al. Scientific, Standardization committee on DIC, the S, Standardization Committee on P, Critical Care of the International Society on T and Haemostasis. Diagnosis and management of sepsis-induced coagulopathy and disseminated intravascular coagulation. *J Thromb Haemost*. 2019 Nov; 17(11): 1989–94. <https://doi.org/10.1111/jth.14578> PMID: 31410983
 56. Abret N., Britton G.J., Gruber C., et al. The Sinai immunology review project. *Immunology of COVID-19: Current state of the science*. *Immunity*. 2020 Jun 16; 52(6): 910–41. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2020.05.002> PMID: 32505227
 57. de Wit E., van Doremalen N., Falzarano D., Munster V.J. SARS and MERS: Recent insights into emerging coronaviruses. *Nat Rev Microbiol*. 2016 Aug; 14(8): 523–34. <https://doi.org/10.1038/nrmicro.2016.81> PMID: 27344959
 58. Ishiguro T., Matsuo K., Fujii S., Takayanagi N. Acute thrombotic vascular events complicating influenza-associated pneumonia. *Respir Med Case Rep*. 2019 Jun 14; 28: 100884. <https://doi.org/10.1016/j.rmcr.2019.100884> PMID: 31245274
 59. Risitano A.M., Mastellos D.C., Huber-Lang M., et al. Complement as a target in COVID-19? *Nat Rev Immunol*. 2020 Jun; 20(6): 343–4. <https://doi.org/10.1038/s41577-020-0320-7> PMID: 32327719

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Болевич Сергей Бранкович [✉], д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой патологии человека ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет).
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1574-477X>

Болевич Стефани Сергеевна, ассистент кафедры патофизиологии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет).
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5794-9263>

Sergey B. Bolevich [✉], MD, PhD, DMSc, Professor, Head of the Human Pathology Department, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1574-477X>

Stefani S. Bolevich, Assistant Professor, Pathophysiology Department, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5794-9263>

[✉] Автор, ответственный за переписку / Corresponding author



Особенности ведения онкологических пациентов во время пандемии коронавирусной инфекции COVID-19

М.И. Секачева, А.С. Русанов✉, А.С. Фатьянова, А.М. Борода, А.Л. Истранов, С.Н. Русанов, Ю.В. Бабаева, Е.В. Поддубская

ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет)
ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2, г. Москва, 119991, Россия

Аннотация

Новая коронавирусная инфекция, вызывающая COVID-19, на сегодня не в полной мере поддается должному контролю. В периодических изданиях часто появляются сообщения о высоком риске тяжелых осложнений у онкологических пациентов при развитии COVID-19. В обзоре представлены сведения из литературных источников, основанных на полученном опыте преодоления этого грозного заболевания и его последствий на примерах зарубежных коллег клиницистов, а также отечественный опыт и рекомендации по лечению онкологических заболеваний во время пандемии COVID-19 Национального медицинского исследовательского центра радиологии Минздрава России при участии и поддержке Ассоциации онкологов России и Ассоциации организаторов здравоохранения в онкологии. Информация базируется на фактических данных, собранных посредством поиска источников в реферативных и наукометрических электронных базах данных, ресурсах открытого доступа на русском и английском языках. В обзоре представлены рекомендации международных и отечественных профессиональных сообществ относительно маршрутизации и мультидисциплинарного лечения пациентов с онкологическими заболеваниями в период пандемии.

Ключевые слова: COVID-19, группы риска, внутрибольничная инфекция, летальность, онкоскрининг, временные схемы лечения, химиотерапия, лучевая терапия

Рубрики MeSH:

ТЯЖЕЛЫЙ ОСТРЫЙ РЕСПИРАТОРНЫЙ СИНДРОМ — ОСЛОЖНЕНИЯ
ТЯЖЕЛЫЙ ОСТРЫЙ РЕСПИРАТОРНЫЙ СИНДРОМ — ТЕРАПИЯ
ТЯЖЕЛЫЙ ОСТРЫЙ РЕСПИРАТОРНЫЙ СИНДРОМ — ЭПИДЕМИОЛОГИЯ
НОВООБРАЗОВАНИЯ — ОСЛОЖНЕНИЯ
НОВООБРАЗОВАНИЯ — ТЕРАПИЯ
ОБЗОР

Для цитирования: Секачева М.И., Русанов А.С., Фатьянова А.С., Борода А.М., Истранов А.Л., Русанов С.Н., Бабаева Ю.В., Поддубская Е.В. Особенности ведения онкологических пациентов во время пандемии коронавирусной инфекции COVID-19. Сеченовский вестник. 2020; 11(2): 62–73. <https://doi.org/10.47093/2218-7332.2020.11.2.62-73>

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ:

Русанов Александр Сергеевич, клинический ординатор кафедры онкологии, радиотерапии и пластической хирургии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет)

Адрес: ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2, г. Москва, 119991, Россия

Тел.: +7 (926) 076-29-69

E-mail: alexrus146@yandex.ru

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки (собственные ресурсы).

Статья поступила в редакцию: 13.06.2020

Статья принята к печати: 05.08.2020

Дата публикации: 15.10.2020

Features of the management of cancer patients during the COVID-19 pandemic

Marina I. Sekacheva, Alexander S. Rusanov✉, Anastasia S. Fatyanova, Alexander M. Boroda, Andrey L. Istranov, Sergey N. Rusanov, Yulia V. Babayeva, Elena V. Poddubskaya

*Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University)
8/2, Trubetskaya str., Moscow, 119991, Russia*

Abstract

Novel coronavirus infection, causing COVID-19, is not fully controlled for today. In periodicals, there are often reports of a high risk of severe complications in cancer patients during the development of COVID-19. The review presents information from literary sources based on the experience gained in overcoming this formidable disease and its consequences using the examples of foreign colleagues of clinicians, as well as domestic experience and recommendations for the treatment of cancer during the pandemic COVID-19 of the National Medical Research Center for Radiology of the Ministry of Health of Russia with the participation and support of the Association of Oncologists of Russia and the Association of Health Organizers in Oncology. The information is based on actual data collected through the search of sources in abstract and science-metric electronic databases, open access resources in Russian and English. The review presents recommendations from international and domestic professional communities regarding the routing and multidisciplinary treatment of cancer patients during the pandemic period.

Keywords: COVID-19, risk groups, hospital-acquired infection, fatality rate, oncological screening, temporary treatment regimens, chemotherapy, radiotherapy

MeSH terms:

ACUTE RESPIRATORY SYNDROME — COMPLICATIONS

ACUTE RESPIRATORY SYNDROME — THERAPY

ACUTE RESPIRATORY SYNDROME — EPIDEMIOLOGY

NEOPLASMS — COMPLICATIONS

NEOPLASMS — THERAPY

REVIEW

For citation: Sekacheva M.I., Rusanov A.S., Fatyanova A.S., Boroda A.M., Istranov A.L., Rusanov S.N., Babayeva Y.V., Poddubskaya E.V. Features of the management of cancer patients during the COVID-19 pandemic. *Sechenov Medical Journal*. 2020; 11(2): 62–73. <https://doi.org/10.47093/2218-7332.2020.11.2.62-73>

CONTACT INFORMATION:

Alexander S. Rusanov, clinical resident, Department of Oncology, Radiotherapy and Plastic Surgery, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University)

Address: 8/2, Trubetskaya str., Moscow, 119991, Russia

Tel.: +7 (926) 076-29-69

E-mail: alexrus146@yandex.ru

Conflict of interests. The authors declare that there is no conflict of interests.

Financial support. The study was not sponsored (own resources).

The article received: 13.06.2020

The article approved for publication: 05.08.2020

Date of publication: 15.10.2020

Список сокращений:

ASCO (American Society of Clinical Oncology) — Американское общество клинической онкологии

COVID-19 (COronaVirus Disease 2019) — новая коронавирусная инфекция

ESMO (European Society for Medical Oncology) — Европейское общество медицинской онкологии

NHS (National Health Service) — Национальная служба здравоохранения Великобритании

ВОЗ — Всемирная организация здравоохранения

ДИ — доверительный интервал

ОИТ — отделение интенсивной терапии

ОР — относительный риск

ОШ — отношение шансов

КЛЮЧЕВЫЕ ПОЛОЖЕНИЯ	HIGHLIGHTS
<ul style="list-style-type: none"> Онкологические пациенты относятся к группе риска тяжелого течения коронавирусной инфекции COVID-19. 	<ul style="list-style-type: none"> Oncological patients are at risk group of severe current of coronavirus infection COVID-19.
<ul style="list-style-type: none"> В случае развития COVID-19 у онкологических и гематологических пациентов все специфическое противоопухолевое лечение приостанавливается, включая таргетную терапию и химиотерапию. Лечение возобновляется, только когда тест на COVID-19 будет отрицательным. 	<ul style="list-style-type: none"> If the patient develops COVID-19, all specific antitumor treatment in oncological and hematological patients is suspended, including targeted therapy and chemotherapy. Treatment resumes only when COVID-19 test is negative.
<ul style="list-style-type: none"> Лечение основного заболевания желательно перевести в амбулаторный режим и максимально снизить число визитов либо сократить срок госпитализации с обоснованной отсрочкой плановых операций. 	<ul style="list-style-type: none"> Treatment of the main disease is advisable to transfer to an outpatient mode and reduce the number of visits as much as possible, or reduce the period of hospitalization with a reasonable postponement of scheduled operations.
<ul style="list-style-type: none"> У пациентов с быстро прогрессирующим заболеванием или потенциально излечимыми опухолями лечение рака в полном объеме должно быть приоритетным. 	<ul style="list-style-type: none"> In patients with rapidly progressing disease or potentially treatable tumors, treatment of cancer in full volume should be a priority

COVID-19 (COroNaVIrus Disease 2019), официальное название заболевания, данное Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) 11 февраля 2020 года, вызывается одноцепочечным РНК-содержащим вирусом, относящимся к семейству коронавирусов. Вспышка COVID-19 признана 30 января 2020 г. ВОЗ чрезвычайной ситуацией в области общественного здравоохранения, имеющей международное значение. Генеральный директор ВОЗ Тедрос Гебрейесус 11 марта 2020 г. объявил о пандемии COVID-19 [1].

Этот респираторный вирус имеет высокую контагиозность и может легко передаваться другим людям на расстоянии менее 2 метров. Инкубационный период заболевания составляет около 14 дней, в среднем 6–7 дней.

Несмотря на уже принятые разнообразные противоэпидемические меры, отмечается дальнейшее общемировое распространение инфекции, вовлекая все больше стран в процесс пандемии. Страны, в том числе Россия, вовлеченные в глобальный эпидемический процесс, ведут напряженную борьбу с коронавирусной инфекцией [2].

В настоящее время средства специфической профилактики (предотвращение распространения инфекции и защита лиц, находящихся и/или находившихся в контакте с потенциально больным человеком) COVID-19 не разработаны. Наиболее распространенным осложнением новой коронавирусной инфекции COVID-19 является двусторонняя пневмония. Для определения наиболее оптимальной стратегии лечения сегодня проводятся многочисленные клинические исследования.

Особенности течения COVID-19 у онкологических пациентов

Онкологические пациенты относятся к группе риска тяжелого течения коронавирусной инфекции COVID-19 из-за угнетенного иммунитета на фоне противоопухолевого лечения, независимо от сроков

его проведения [3]. Анализ данных, проведенный в Китае, показал, что у онкопациентов по сравнению с пациентами без онкологических заболеваний в 5 раз выше риск заражения COVID-19 и выше вероятность тяжелого течения инфекции с необходимостью применения интенсивной терапии [4].

По рекомендации Европейского общества медицинской онкологии (European Society for Medical Oncology ESMO) [5] к группе риска особо тяжелого течения COVID-19 среди онкологических пациентов относят лиц:

- получающих химиотерапию или получивших химиотерапию в течение последних 3 месяцев;
- получающих обширную лучевую терапию;
- после трансплантации костного мозга или получивших лечение с использованием стволовых клеток в течение последних 6 месяцев;
- с некоторыми типами опухолей кроветворной ткани, даже если они не проходят лечение в данный момент (хронический лейкоз, лимфома, миелома);
- получающих длительную иммуносупрессивную терапию (глюкокортикоиды, моноклональные антитела);
- с лейкопенией и/или низким уровнем иммуноглобулинов.

Лечение и наблюдение за пациентами с онкологическими заболеваниями в этих условиях является довольно сложной задачей, учитывая их уязвимый статус иммунной системы и агрессивный характер основного заболевания [6]. По данным ВОЗ [7], смертность в группе онкологических пациентов с подтвержденной коронавирусной инфекцией составляет 7,6%. Для сравнения смертность среди других групп с подтвержденной коронавирусной инфекцией составляет: среди пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями — 13,2%, с сахарным диабетом — 9,2%, с артериальной гипертензией — 8,4%, с хроническими респираторными заболеваниями — 8,0%; в целом среди инфицированных — 3,4%,

среди пациентов без сопутствующих заболеваний — 1,4% [7].

Согласно информации о заболеваемости COVID-19 у пациентов с онкологическими заболеваниями из г. Ухань (Китай), из 1524 поступивших в онкологическое отделение с декабря 2019 по февраль 2020 г. 12 (0,79%) пациентов были инфицированы COVID-19. Стоит отметить, что среди этой группы пациентов показатель инфицирования был выше, чем совокупная частота всех диагностированных случаев COVID-19, зарегистрированных в г. Ухань за тот же период времени (0,37%) [8].

Китайский центр по контролю и профилактике заболеваний (The Chinese Center for Disease Control and Prevention CCDC) представил описание клинических симптомов, лабораторных и радиологических результатов 44 672 пациентов с лабораторно подтвержденным COVID-19. Из них 965 (2,2%) были младше 20 лет; в этой возрастной группе была зарегистрирована только одна смерть (0,1%). Большинство пациентов — 77,8% — были в возрасте 30–69 лет. Среди пациентов старше 80 лет летальность составила 14,8% [9]. Согласно данным других исследований из г. Ухань отмечено, что среди всех зараженных COVID-19 примерно 1–2% имели онкологические заболевания [10–12].

Данные других исследований показывают еще более высокую распространенность онкозаболеваний у людей с COVID-19. В г. Нью-Йорке (США) из 5700 госпитализированных пациентов с COVID-19 6% были с сопутствующим онкологическим диагнозом [13].

В регионе Ломбардия (Италия) 8% пациентов, госпитализированных в отделение интенсивной терапии (ОИТ) по COVID-19, имели либо активные онкологические заболевания, либо ранее получали лечение по поводу рака и находились в ремиссии [14].

Другие источники сообщают, что 20,3% летальных исходов от COVID-19 во всей Италии приходится на долю пациентов с активными формами опухоли [15].

Хотя COVID-19, как правило, имеет более тяжелое течение и более высокую летальность среди лиц 60 лет и старше [16], люди любого возраста с имеющимися сопутствующими заболеваниями подвергаются повышенному риску заражения вирусом [17]. Эти заболевания включают текущие или прошлые онкологические заболевания.

К сожалению, данные о клинических характеристиках инфицированных COVID-19 онкопациентов в настоящее время ограничены исследованиями, включающими не очень большие выборки наблюдений. Одним из таких является ретроспективное исследование 28 онкопациентов с COVID-19 из трех больниц в г. Ухань [18]. Среди заболевших более половины — 17 (61%) были мужчины, медиана возраста всех пациентов составила 65 лет, наиболее частым онкозаболеванием был рак легких — у 7

(25%) пациентов. При этом 8 случаев заражения, как предполагается, связаны с внутрибольничной передачей инфекции. Чуть более половины пациентов — 15 (54%) имели тяжелое течение заболевания и 6 (21%) были госпитализированы в ОИТ. Отмечено значительно более высокий риск развития тяжелых осложнений COVID-19 среди пациентов, получавших противоопухолевое лечение в течение последних 14 дней [18].

Представлено еще одно исследование, в которое были включены 105 онкопациентов, госпитализированных с COVID-19 в 14 больниц в г. Ухань, и 536 подобранных по возрасту пациентов без онкозаболеваний в анамнезе (контрольная группа) [19]. Рак легких был самой частой локализацией ($n = 22$), далее следовали желудочно-кишечные злокачественные новообразования ($n = 13$), рак молочной железы ($n = 11$), рак щитовидной железы ($n = 11$) и гематологические злокачественные новообразования ($n = 9$).

По сравнению с пациентами контрольной группы у пациентов с онкозаболеваниями наблюдались: более высокие показатели смертности (отношение шансов (ОШ) 2,34, 95% доверительный интервал (ДИ): 1,15–4,77); более высокие показатели госпитализации в ОИТ (ОШ 2,84, 95% ДИ: 1,59–5,08); более высокую вероятность развития тяжелого течения COVID-19 (ОШ 2,79, 95% ДИ: 1,74–4,41); вероятность проведения искусственной вентиляции легких повышалась в два раза. Обращает на себя внимание, что онкологические пациенты чаще других заражались внутригоспитальными инфекциями (19% против 1,5%) и чаще были курильщиками (34% против 9%). Пациенты с гематологическими злокачественными новообразованиями, раком легких и метастатическим раком имели самую высокую частоту тяжелого течения COVID-19.

Еще одно исследование тяжести заболевания COVID-19 у онкологических пациентов представлено в отчете из двух больниц Нью-Йорка. Из 5688 пациентов с лабораторно подтвержденным COVID-19 334 (6%) пациента были с онкозаболеваниями [20]. Распределение по локализациям было следующим: рак молочной железы ($n = 57$), рак предстательной железы ($n = 56$), рак легких ($n = 23$), уrogenитальный рак ($n = 18$) и колоректальный рак ($n = 16$) [20]. Отмечено, что онкологическим пациентам в возрасте от 66 до 80 лет интубация легких требовалась значительно чаще, чем пациентам без онкологии (относительный риск (ОР) 1,76, 95% ДИ 1,15–2,70); в других возрастных группах не было обнаружено существенных различий. При этом у онкологических пациентов в возрасте до 50 лет смертность от COVID-19 была в пять раз выше, чем без онкологии в этой же возрастной группе (ОР 5,01, 95% ДИ 1,55–16,2). Интересно, что у пожилых пациентов с онкозаболеваниями такой существенной разницы со своей контрольной группой не отмечено.

Более высокая летальность у пациентов с COVID-19 и онкодиагнозом была отмечена и в другой нью-йоркской больнице [21]. В течение трех недель было выявлено 218 пациентов с онкозаболеванием и COVID-19. Из них 61 пациент умер, при этом летальность составила 37% для гематологических злокачественных новообразований и 25% для солидных опухолей. При этом 6 пациентов из 11 с раком легких погибли, демонстрируя 55% летальность для этой локализации опухоли при COVID-19. В группах, сопоставимых по возрасту и полу, среди 1090 пациентов с COVID-19, но без онкозаболеваний, из одной и той же больницы и в тот же временной период, летальность для онкопациентов была в два раза выше, чем для пациентов, не имеющих этой патологии (28% против 14%).

Международные рекомендации по лечению онкопациентов в период пандемии

Ситуация во многом осложняется тем, что у онкологических пациентов нельзя прерывать лечение и существенно изменять объем лечебных и диагностических манипуляций. Тем не менее, учитывая крайне высокую опасность, которую представляет COVID-19 для онкобольных, Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (Food and Drug Administration, FDA) признает возможность вынужденных отступлений в связи с эпидемической обстановкой [22].

Кроме того, Американским обществом клинической онкологии (ASCO: American Society of Clinical Oncology) [23] были предложены следующие изменения ведения онкологических пациентов во время пандемии COVID-19:

- плановое обследование онкологических пациентов, завершивших лечение и/или находящихся на длительном динамическом наблюдении, целесообразно отложить до завершения ограничительно-карантинных мероприятий;
- объем обследований, необходимых для постановки онкологического диагноза или уточнения его вида и стадии, может быть пересмотрен с целью минимизации посещений медицинских учреждений. Обследования, которые не были проведены в этот период, необходимо пройти после окончания действия жестких противоэпидемических мер. Обследование может быть отложено при подозрении на низкоагрессивные опухоли

(например, неverifiedированные подозрительные на рак изменения на маммографии);

- временно отложить онкоскрининг (плановое обследование с целью раннего выявления онкологических заболеваний) для уменьшения нагрузки на органы здравоохранения;
- плановые проверки, консультации, предназначенные для наблюдения за состоянием пациента, не влияющие непосредственно на лечебный процесс, могут проводиться дистанционно;
- для профилактики фебрильной нейтропении рекомендуется использование колониестимулирующих факторов.

Очевидно, что онкологические учреждения должны быть максимально изолированы от очага инфекции [24]. ESMO, ASCO, Национальный альянс онкологических центров в Соединенных Штатах (National Comprehensive Cancer Network, NCCN) и многие другие онкологические международные сообщества разработали руководящие принципы для минимизации последствий негативного влияния пандемии COVID-19 на диагностику и лечение онкологических пациентов [23, 25, 26]. Основная идеология этих принципов состоит в том, чтобы классифицировать онкопациентов с высоким, средним или низким приоритетом в лечении и наблюдении для стратегического планирования дальнейшего их ведения (табл. 1) [27].

По мнению большинства международных онкологических сообществ, тактику лечения онкологических больных в период эпидемии/пандемии COVID-19 можно рассматривать по двум принципиальным сценариям.

1. При положительном лабораторном тесте на COVID-19: госпитализация в инфекционный стационар. Согласно международным рекомендациям, на время развития у пациента COVID-19 все специфическое противоопухолевое лечение у онкологических и гематологических пациентов приостанавливается, включая таргетную терапию и химиотерапию. Лечение возобновляется, только когда тест на COVID-19 будет отрицательным.
2. При отрицательном лабораторном тесте на COVID-19: лечение в онкологических учреждениях (с максимальным сроком сокращения госпитализации и использованием телемедицинских технологий), либо лечение на дому, либо перерыв в лечении, если возможно.

Таблица 1. Классификация онкологических пациентов по степени приоритета лечения (перевод и модификация [27])
Table 1. Cancer patients classification due to treatment priority (translation and modification [27])

Приоритет	Состояние пациента
A	Опасно для жизни, клинически нестабильно (лечение значительно влияет на общую выживаемость или качество жизни)
B	Некритическое, но задержка лечения свыше 6–8 недель может потенциально повлиять на общую выживаемость или качество жизни
C	Достаточно стабильно, поэтому медицинские услуги могут быть отложены на время пандемии COVID-19 (не влияет на выживаемость или качество жизни)

Лучевая терапия онкозаболеваний в период COVID-19

Лучевая терапия, которая является еще одной важной составляющей лечения онкологических заболеваний, также имеет свои особенности во время пандемии. Учитывая характер лечения, пациенты должны ежедневно посещать сеансы облучения и прерывание терапии чревато последствиями [28]. В связи с этим Американское общество радиационной онкологии (American Society for Radiation Oncology, ASTRO) опубликовало краткое руководство для лучевых терапевтов в период пандемии COVID-19, обобщающее допустимые изменения в графиках и схемах лечения, как, например, более широкое применение гипофракционированных графиков [29].

Вместе с тем важно отметить, что у пациентов с быстро прогрессирующим заболеванием или потенциально излечимыми опухолями, где лучевая терапия значительно влияет на выживаемость или качество жизни, лечение рака в полном объеме должно быть приоритетным.

Напротив, пациентам, получающим паллиативную лучевую терапию или если прерывание курса лучевой терапии не нанесет потенциального вреда, следует рассмотреть возможность отсрочки лечения. Умберто Рикарди, президент Европейской ассоциации лучевых терапевтов (European Society for Radiotherapy and Oncology, ESTRO), считает, что продолжение лечения на лучевых установках возможно при условии наличия отдельного входа и отдельной команды врачей, использующих максимальные средства индивидуальной защиты и не принимающих участия в лечении других пациентов. Однако такая расстановка труднодостижима в реальных условиях. Если тип опухоли позволяет, то следует отложить лечение и назначить гормональную терапию, что возможно, например, при некоторых типах рака молочной или предстательной железы. Лучевую терапию можно исключить, если ее добавление как этапа комбинированного лечения несет ожидаемо незначительный эффект на опухоль [30].

Индивидуальный опыт крупных онкологических центров

Заслуживают внимания и некоторые внутренние рекомендации крупных онкологических центров. Например, сокращение амбулаторных посещений, в том числе за счет использования курьерской службы доставки лекарств; амбулаторное использование пероральных химиотерапевтических препаратов вместо парентеральных, если замена эквивалентна (замена 5-фторурацила на капецитабин при химиолучевой терапии рака прямой кишки) [28, 31, 32]; перенос на более поздние сроки плановых операций, особенно реконструктивно-реабилитационного этапа лечения [33, 34].

Имеющиеся данные свидетельствуют о том, что пациенты, которым проводилось хирургическое вмешательство и одновременно лечение от COVID-19, подвергались гораздо более высокому риску тяжелых клинических проявлений инфекции, чем неоперированные пациенты [35]. Принимая решение об операции в период эпидемии, стоит помнить еще и об острой нехватке мест в палатах ОИТ. Таким образом, в случаях, где хирургическое вмешательство может быть отложено без ущерба для результатов лечения, лучше от последнего воздержаться, заменив, при возможности, на неоадьювантную терапию [25].

Интересны меры, принятые Национальной службой здравоохранения Великобритании (National Health Service, NHS) для лечения пациентов, не страдающих коронавирусной инфекцией, но требующих срочного лечения онкологического заболевания. Приоритет здесь отдается системному лечению, для которого определяется его уровень (табл. 2) [36].

При этом следует учитывать следующие аспекты:

- степень иммуносупрессии, обусловленной проводимым лечением и формой рака, а также иные факторы риска, актуальные для конкретного пациента;
- лечебную мощность учреждения, в том числе ограниченность ресурсов (персонал, количество койко-мест, доступность интенсивной терапии, оборудование);
- соотношение риска между получаемым лечением онкологического заболевания и риском возникновения при этом серьезного осложнения на фоне COVID-19 вследствие иммуносупрессии.

Для обеспечения гибкости в лечении пациентов, страдающих раковыми заболеваниями, во время пандемии COVID-19 NHS одобрила временные схемы лечения при применении ряда противоопухолевых лекарств, направленные на уменьшение контакта пациентов и медицинских работников и минимизацию потенциальных побочных эффектов, обуславливающих высокую восприимчивость к вирусным инфекциям. Эти временные схемы лечения основаны на клиническом опыте членов Клинической референтной группы по химиотерапии NHS и онкологических фармацевтов [37].

Отдельного внимания заслуживает также опыт Сингапура и разработанный там алгоритм ведения онкологических пациентов в условиях COVID-19 [38]. В Национальном онкологическом центре Сингапура в условиях пандемии была реализована поэтапная система скрининга онкопациентов для выявления потенциально возможных случаев заражения COVID-19. Вначале изучалась история территориальных перемещений пациента, потом выполнялась термометрия и оценка симптоматики. Даже если температура была в пределах нормы,

Таблица 2. Приоритизация системного противоопухолевого лечения (перевод и модификация [36])
Table 2. Prioritising systemic anticancer treatments (translation and modification [36])

Уровень приоритета	Лечение
1	Терапевтические мероприятия с высокой (более 50%) вероятностью успешного лечения. Адъювантное или неоадъювантное лечение, показатель эффективности которого составляет не менее 50% при хирургическом вмешательстве или лучевой терапии, а также при лечении рецидива.
2	Терапевтические мероприятия со средней (от 20 до 50%) вероятностью успешного лечения. Адъювантное или неоадъювантное лечение, показатель эффективности которого составляет от 20 до 50% при хирургическом вмешательстве или лучевой терапии, а также при лечении рецидива.
3	Терапевтическое лечение с низкой (от 10 до 20%) вероятностью успешного лечения. Адъювантное или неоадъювантное лечение, которое добавляет от 10 до 20% к эффективности лечения при хирургическом вмешательстве или лучевой терапии, а также при лечении рецидива. Нерадикальные лечебные мероприятия с высокой (более 50%) вероятностью продления жизни пациента на 1 год и более.
4	Терапевтические мероприятия с очень низкой (от 0 до 10%) вероятностью успешного лечения. Адъювантное или неоадъювантное лечение, которое добавляет менее 10% к эффективности лечения при хирургическом вмешательстве или лучевой терапии, а также при лечении рецидива. Нерадикальные лечебные мероприятия со средними (от 15 до 50%) шансами на продление жизни пациента на 1 год и более.
5	Нерадикальные лечебные мероприятия с высокой (более 50%) вероятностью облегчения симптомов или временного контроля роста опухоли и ожидаемого продления жизни менее чем на 1 год.
6	Нерадикальные лечебные мероприятия со средней (от 15 до 50%) вероятностью облегчения симптомов или временного контроля опухоли и ожидаемого продления жизни менее чем на 1 год.

симптомов заболевания не было, а человек побывал в зоне риска, он переходил на следующий этап диагностического поиска COVID-19, на котором проводилась компьютерная томография грудной клетки.

В случае выявления патологических изменений легочной ткани, характерных для атипичной пневмонии, включая симптом «матового стекла», пациент незамедлительно направлялся в инфекционный стационар для коронавирусных пациентов. Поступали в онкодиспансеры лишь те пациенты, у кого такой скрининг не выявил коронавирусную инфекцию. При посещении онкодиспансеров пациентов просили держаться на расстоянии 1–2 метров друг от друга. При этом контролировали число пациентов, поступающих в больницу одновременно. В зоне эпидемии при плановых амбулаторных осмотрах всем медработникам, непосредственно контактирующим с пациентами, выдавался полный комплект личной защиты: костюм, перчатки и маска, целиком закрывающая лицо. Пациенты были полностью изолированы друг от друга, они обрабатывали руки до приема врача и после. Медицинским работникам были разъяснены личные меры предосторожности: никаких коллективных обедов, регулярная обработка рук антисептическими растворами и минимизация личных социальных контактов.

Было принято решение уменьшить прием плановых амбулаторных пациентов, чтобы не переполнять клинику, интервал между пациентами составлял полчаса. Если ситуация позволяла, пациентам переносили визит на 3–4 месяца вперед. На пике заболеваемости COVID-19 стационарное плановое лечение пациентов с хроническими заболеваниями было отменено или отложено, проводилось только экстренное

лечение. С целью минимизации рисков развития фебрильной нейтропении, цитопении и инфекционных осложнений были по возможности сокращены сроки лечения; отменена комбинированная химиотерапия. Важно отметить, что прием онкологических пациентов на стационарное лечение с положительным COVID-статусом или с подозрением на COVID не проводился. Для этих случаев предусмотрено выделение одного онкоцентра под “hot covid hospital” для пациентов с положительным статусом, где проводились бы и необходимая химиотерапия, и другие виды лечения. Соблюдение этих ключевых мер (скрининг пациентов до поступления в онкоцентр, мытье рук пациентами и врачами, ношение средств защиты, сокращение плановых амбулаторных осмотров и перенос планового стационарного лечения пациентов на более поздние сроки) обусловило выявление только одного случая заражения COVID-19. После полного введения и строгого соблюдения этих мер заражений медицинских работников или пациентов более не отмечалось.

Заслуженно обращает на себя внимание отечественный опыт и рекомендации по лечению онкологических заболеваний во время пандемии COVID-19 Национального медицинского исследовательского центра радиологии Минздрава России при участии и поддержке Ассоциации онкологов России и Ассоциации организаторов здравоохранения в онкологии [30]. В рекомендациях обозначены вопросы сортировки и мультидисциплинарного лечения пациентов с онкологическими заболеваниями в период пандемии и важность учета коэффициента риска и пользы при проведении хирургического, лекарственного (нео)адъювантного и паллиативного

лечения. Рекомендации созвучны таковым от крупнейших зарубежных онкологических сообществ и включают в себя призыв максимально снизить число визитов пациентов, обоснованную отсрочку плановых операций в случае, если онкологические заболевания, которые не требуют срочных действий в ближайшие месяцы при применении лекарственной терапии, могут эффективно контролироваться, проведение лучевой терапии в случае, если метод является единственным методом радикального лечения заболевания.

Своевременно и с большой степенью актуальности комитетом Ассоциации онкологов России по поддерживающей терапии в онкологии были разработаны и предложены для практического применения Рекомендации по профилактике и лечению нейтропении и анемии у онкопациентов в период пандемии COVID-19 [39].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

К сожалению, становится очевидным, что сочетания онкологических заболеваний и COVID-19 полностью избежать не удастся и клиницистам придется находить золотую середину между активным лечением опухоли и защитой от коронавирусной инфекции. Полученные данные свидетельствуют о том, что вероятность тяжелого течения COVID-19 выше среди пациентов с онкозаболеваниями, особенно с гематологическими злокачественными новообразованиями и раком легких. Пациенты с онкологией

ВКЛАД АВТОРОВ

М.И. Секачева осуществляла научное руководство, разработала основную концепцию статьи, окончательно утвердила публикуемую версию статьи и принимает на себя ответственность за все аспекты работы. А.С. Русанов, А.С. Фатьянова проводили сбор и анализ данных источников, подготовили выводы и доработали текст статьи. А.Л. Истранов, С.Н. Русанов внесли существенный вклад в разработку концепции статьи и написали значительную часть текста. Ю.В. Бабаева, А.М. Борода и Е.В. Поддубская проводили сбор и обработку информации, формализовали анализ данных, написали и доработали часть текста.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- 1 World Health Organization Virtual press conference on COVID-19 — 11 March 2020. URL: https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/transcripts/who-audio-emergencies-coronavirus-press-conference-full-and-final-11mar2020.pdf?sfvrsn=cb432bb3_2, free (accessed 06.04.2020).
- 2 Временные методические рекомендации Минздрава России «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)». Версия 7 (03.06.2020). URL: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_354163/#dst0, свободный. Дата обращения: 06.06.2020.

в целом более восприимчивы к инфекции, чем здоровые, ввиду иммуносупрессивного состояния, обусловленного как опухолью, так и противораковой терапией. Онкопациенты являются группой высокого риска. Накопленный клинический опыт свидетельствует о том, что у пациентов, страдающих раковыми заболеваниями, не только выше риск заражения COVID-19, но и отмечаются более высокие показатели заболеваемости и смертности от коронавирусной инфекции, чем у населения в целом.

Обобщая литературный обзор, посвященный особенностям лечения онкологических заболеваний в период эпидемии COVID-19, следует отметить, что все наблюдения и рекомендации международных профессиональных онкологических сообществ не стоит безоговорочно распространять на всю популяцию онкопациентов.

Таким образом, при ведении онкологических пациентов во время пандемии COVID-19 должны учитываться так называемые модифицируемые параметры: этапы развития вспышки коронавирусной инфекции в регионе, возможности медицинских сил и средств на местах, индивидуальный риск инфицирования, тяжесть и распространенность онкологического процесса, сопутствующие заболевания, возраст и персонализированный подход в схемах лечения. В сложившейся ситуации врачу необходимо тщательно взвешивать коэффициент риска/пользы при проведении хирургического, лекарственного (нео)адьювантного и паллиативного лечения у онкологических пациентов.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Marina I. Sekacheva provided scientific guidance, developed the main concept of the article; approved the final version and assumed responsibility for all aspects of the work. Alexander S. Rusanov, Anastasia S. Fatyanova collected and analysed the data from databases, prepared conclusions and finalized the text of the article. Andrey L. Istranov, Sergey N. Rusanov, made a significant contribution to the concept development and wrote a significant part of the text. Yulia V. Babayeva, Alexander M. Boroda, Elena V. Poddubskaya collected and processed the information, formalized data analysis, wrote and revised part of the text.

- 1 World Health Organization Virtual press conference on COVID-19 — 11 March 2020. URL: https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/transcripts/who-audio-emergencies-coronavirus-press-conference-full-and-final-11mar2020.pdf?sfvrsn=cb432bb3_2, free (accessed 06.04.2020).
- 2 Vremennye metodicheskie rekomendatsii Minzdrava Rossii «Profilaktika, diagnostika i lechenie novoi koronavirusnoi infektsii (COVID-19)». Versiia 7 (03.06.2020). [Temporary guidelines of the Ministry of health of the Russian Federation “Prevention, diagnosis and treatment of new coronavirus infection (COVID-19)”. Version 7 (03.06.2020)]. (In Russian). URL: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_354163/#dst0, free (accessed 06.06.2020).

- 3 *Kamboj M., Sepkowitz K.A.* Nosocomial infections in patients with cancer. *Lancet Oncol.* 2009; 10(6): 589–97. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(09\)70069-5](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(09)70069-5) PMID: 19482247
- 4 *Liang W.* Cancer patients in SARS-CoV-2 infection: a nationwide analysis in China. *Lancet Oncol.* 2020; 21(3): 335–7. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(20\)30096-6](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(20)30096-6) PMID: 32066541
- 5 ESMO. ESMO COVID-19 and cancer. URL: <https://www.esmo.org/covid-19-and-cancer/q-a-on-covid-19>, free (accessed 20.04.2020).
- 6 *Gosain R., Abdou Y., Singh A., et al.* COVID-19 and cancer: a comprehensive review. *current oncology reports* 2020 May 8; 22(5): 53. <https://doi.org/10.1007/s11912-020-00934-7> PMID: 32385672
- 7 Report of the WHO-China joint mission on coronavirus disease 2019 (COVID-19). 16–24 February 2020. <https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/who-china-joint-mission-on-covid-19-final-report.pdf>, free (accessed 22.03.2020).
- 8 *Yu J., Ouyang W., Chua M.L.K., Xie C.* SARS-CoV-2 transmission in patients with cancer at a tertiary care hospital in Wuhan, China. *JAMA Oncol.* 2020 Mar 25; 6(7): 1108–10. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2020.0980> PMID: 32211820
- 9 The Novel Coronavirus Pneumonia Emergency Response Epidemiology Team. The epidemiological characteristics of an outbreak of 2019 novel coronavirus diseases (COVID-19) — China, 2020. 2020 Feb 10; 41(2): 145–51. <https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2020.02.003> PMID: 32064853 URL: <https://slma.lk/wp-content/uploads/2020/02/TheEpidemiologicalCharacteristicsofanOutbreakof2019NovelCoronavirusDiseases28COVID-1929E28094China2C20201.pdf>, free (accessed 22.03.2020).
- 10 *Desai A., Sachdeva S., Parekh T., Desai R.* COVID-19 and cancer: lessons from a pooled meta-analysis. *JCO Glob Oncol.* 2020 Apr; 6:557–9. <https://doi.org/10.1200/GO.20.00097> PMID: 32250659
- 11 *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 Mar 24; 8(1): e35. eCollection. <https://doi.org/10.22037/aaem.v8i1.600> PMID: 32232218
- 12 *Hu Y., Sun J., Dai Z., et al.* Prevalence and severity of corona virus disease 2019 (COVID-19): a systematic review and meta-analysis. *J Clin Virol.* 2020 Jun; 127: 104371. <https://doi.org/10.1016/j.jcv.2020.104371> PMID: 32315817
- 13 *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 Apr 22; 323(20): 2052–9. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.6775> PMID: 32320003
- 14 *Grasselli G., Zangrillo A., Zanella A., et al.* Baseline characteristics and outcomes of 1591 patients infected with SARS-CoV-2 admitted to ICUs of the Lombardy region, Italy. *JAMA.* 2020 Apr 6; 323(16): 1574–81. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.5394> PMID: 32250385
- 15 *Onder G., Rezza G., Brusaferro S.* Case-fatality rate and characteristics of patients dying in relation to COVID-19 in Italy. *JAMA.* 2020 Mar 23; 323(18): 1775–6. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.4683> PMID: 32203977
- 16 *Verity R., Okell L.C., Dorigatti I., et al.* Estimates of the severity of coronavirus disease 2019: a model-based analysis. *Lancet Infect Dis.* 2020 Jun; 20(6): 669–77. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30243-7](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30243-7) PMID: 32240634
- 3 *Kamboj M., Sepkowitz K.A.* Nosocomial infections in patients with cancer. *Lancet Oncol.* 2009; 10(6): 589–97. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(09\)70069-5](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(09)70069-5) PMID: 19482247
- 4 *Liang W.* Cancer patients in SARS-CoV-2 infection: a nationwide analysis in China. *Lancet Oncol.* 2020; 21(3): 335–7. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(20\)30096-6](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(20)30096-6) PMID: 32066541
- 5 ESMO. ESMO COVID-19 and cancer. URL: <https://www.esmo.org/covid-19-and-cancer/q-a-on-covid-19>, free (accessed 20.04.2020).
- 6 *Gosain R., Abdou Y., Singh A., et al.* COVID-19 and cancer: a comprehensive review. *current oncology reports* 2020 May 8; 22(5): 53. <https://doi.org/10.1007/s11912-020-00934-7> PMID: 32385672
- 7 Report of the WHO-China joint mission on coronavirus disease 2019 (COVID-19). 16–24 February 2020. <https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/who-china-joint-mission-on-covid-19-final-report.pdf>, free (accessed 22.03.2020).
- 8 *Yu J., Ouyang W., Chua M.L.K., Xie C.* SARS-CoV-2 transmission in patients with cancer at a tertiary care hospital in Wuhan, China. *JAMA Oncol.* 2020 Mar 25; 6(7): 1108–10. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2020.0980> PMID: 32211820
- 9 The Novel Coronavirus Pneumonia Emergency Response Epidemiology Team. The epidemiological characteristics of an outbreak of 2019 novel coronavirus diseases (COVID-19) — China, 2020. 2020 Feb 10; 41(2): 145–51. <https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2020.02.003> PMID: 32064853 URL: <https://slma.lk/wp-content/uploads/2020/02/TheEpidemiologicalCharacteristicsofanOutbreakof2019NovelCoronavirusDiseases28COVID-1929E28094China2C20201.pdf>, free (accessed 22.03.2020).
- 10 *Desai A., Sachdeva S., Parekh T., Desai R.* COVID-19 and cancer: lessons from a pooled meta-analysis. *JCO Glob Oncol.* 2020 Apr; 6:557–9. <https://doi.org/10.1200/GO.20.00097> PMID: 32250659
- 11 *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 Mar 24; 8(1): e35. eCollection. <https://doi.org/10.22037/aaem.v8i1.600> PMID: 32232218
- 12 *Hu Y., Sun J., Dai Z., et al.* Prevalence and severity of corona virus disease 2019 (COVID-19): a systematic review and meta-analysis. *J Clin Virol.* 2020 Jun; 127: 104371. <https://doi.org/10.1016/j.jcv.2020.104371> PMID: 32315817
- 13 *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 Apr 22; 323(20): 2052–9. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.6775> PMID: 32320003
- 14 *Grasselli G., Zangrillo A., Zanella A., et al.* Baseline characteristics and outcomes of 1591 patients infected with SARS-CoV-2 admitted to ICUs of the Lombardy region, Italy. *JAMA.* 2020 Apr 6; 323(16): 1574–81. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.5394> PMID: 32250385
- 15 *Onder G., Rezza G., Brusaferro S.* Case-fatality rate and characteristics of patients dying in relation to COVID-19 in Italy. *JAMA.* 2020 Mar 23; 323(18): 1775–6. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.4683> PMID: 32203977
- 16 *Verity R., Okell L.C., Dorigatti I., et al.* Estimates of the severity of coronavirus disease 2019: a model-based analysis. *Lancet Infect Dis.* 2020 Jun; 20(6): 669–77. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30243-7](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30243-7) PMID: 32240634

- 17 Preliminary Estimates of the Prevalence of Selected Underlying Health Conditions Among Patients with Coronavirus Disease 2019 — United States, February 12–March 28, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* ePub: 31 March 2020. 2020 Apr 3; 69(13): 382–6. <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm6913e2> PMID: 32240123
- 18 Zhang L., Zhu L., Xie C., et al. Clinical characteristics of COVID-19-infected cancer patients: A retrospective case study in three hospitals within Wuhan, China. *Ann Oncol.* 2020 Jul; 31(7): 894–901. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.03.296> PMID: 32224151
- 19 Dai M., Liu D., Liu M., et al. Patients with cancer appear more vulnerable to SARS-COV-2: a multi-center study during the COVID-19 outbreak. *Cancer Discov.* 2020 Jun; 10(6): 783–91. <https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-20-0422> PMID: 32345594
- 20 Miyashita H., Mikami T., Chopra N., et al. Do Patients with cancer have a poorer prognosis of COVID-19? An experience in New York city. *Ann Oncol.* 2020 Aug; 31(8): 1088–9. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.04.006> PMID: 32330541
- 21 Mehta V., Goel S., Kabarriti R., et al. Case fatality rate of cancer patients with COVID-19 in a New York hospital system. *Cancer Discov.* 2020 Jul; 10(7): 935–41. <https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-20-0516> PMID: 32357994
- 22 U.S. Food & Drug Administration. FDA drug shortages. URL: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/drugshortages/default.cfm>, free (accessed 22.03.2020)
- 23 ASCO. ASCO coronavirus resources. URL: <https://www.asco.org/asco-coronavirus-information>, free (accessed 17.04.2020).
- 24 You B., Ravaud A., Canivet A., et al. The official French guidelines to protect patients with cancer against SARS-CoV-2 infection. *Lancet Oncol.* 2020 May; 21(5): 619–21. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(20\)30204-7](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(20)30204-7) PMID: 32220659
- 25 NCCN. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) resources for the cancer care community. URL: <https://www.nccn.org/covid-19/>, free (accessed 12.04.2020).
- 26 ESMO. ESMO COVID-19 and cancer. URL: <https://www.esmo.org/covid-19-and-cancer>, free (accessed 20.04.2020).
- 27 Ontario Health Cancer Care Ontario. Pandemic planning clinical guideline for patients with cancer. URL: https://www.accc-cancer.org/docs/documents/cancer-program-fundamentals/oh-cco-pandemic-planning-clinical-guideline_final_2020-03-10.pdf, free (accessed 20.04.2020).
- 28 Al-Shamsi H.O., Alhazzani W., Alhuraiji A., et al. A practical approach to the management of cancer patients during the novel coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic: an international collaborative group. *Oncologist.* 2020 Jun; 25(6): e936–45. <https://doi.org/10.1634/theoncologist.2020-0213> PMID: 32243668
- 29 American Society for Radiation Oncology (ASTRO). COVID-19 recommendations to radiation oncology practices. URL: <https://www.astro.org/Daily-Practice/COVID-19-Recommendations-and-Information>, free (accessed 10.05.2020).
- 30 Каприн А.Д., Костин А.А., Пашигорова Л.В. и др. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19) у онкологических больных. М.: ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский Центр радиологии» Минздрава России, 2020. 18 с. URL: http://nmicr.ru/news/covid-19/_Covid_брошюра_%20FIN.pdf (дата обращения: 05.06.2020).
- 17 Preliminary Estimates of the Prevalence of Selected Underlying Health Conditions Among Patients with Coronavirus Disease 2019 — United States, February 12–March 28, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* ePub: 31 March 2020. 2020 Apr 3; 69(13): 382–6. <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm6913e2> PMID: 32240123
- 18 Zhang L., Zhu L., Xie C., et al. Clinical characteristics of COVID-19-infected cancer patients: A retrospective case study in three hospitals within Wuhan, China. *Ann Oncol.* 2020 Jul; 31(7): 894–901. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.03.296> PMID: 32224151
- 19 Dai M., Liu D., Liu M., et al. Patients with cancer appear more vulnerable to SARS-COV-2: a multi-center study during the COVID-19 outbreak. *Cancer Discov.* 2020 Jun; 10(6): 783–91. <https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-20-0422> PMID: 32345594
- 20 Miyashita H., Mikami T., Chopra N., et al. Do Patients with cancer have a poorer prognosis of COVID-19? An experience in New York city. *Ann Oncol.* 2020 Aug; 31(8): 1088–9. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.04.006> PMID: 32330541
- 21 Mehta V., Goel S., Kabarriti R., et al. Case fatality rate of cancer patients with COVID-19 in a New York hospital system. *Cancer Discov.* 2020 Jul; 10(7): 935–41. <https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-20-0516> PMID: 32357994
- 22 U.S. Food & Drug Administration. FDA drug shortages. URL: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/drugshortages/default.cfm>, free (accessed 22.03.2020)
- 23 ASCO. ASCO coronavirus resources. URL: <https://www.asco.org/asco-coronavirus-information>, free (accessed 17.04.2020).
- 24 You B., Ravaud A., Canivet A., et al. The official French guidelines to protect patients with cancer against SARS-CoV-2 infection. *Lancet Oncol.* 2020 May; 21(5): 619–21. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(20\)30204-7](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(20)30204-7) PMID: 32220659
- 25 NCCN. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) resources for the cancer care community. URL: <https://www.nccn.org/covid-19/>, free (accessed 12.04.2020).
- 26 ESMO. ESMO COVID-19 and cancer. URL: <https://www.esmo.org/covid-19-and-cancer>, free (accessed 20.04.2020).
- 27 Ontario Health Cancer Care Ontario. Pandemic planning clinical guideline for patients with cancer. URL: https://www.accc-cancer.org/docs/documents/cancer-program-fundamentals/oh-cco-pandemic-planning-clinical-guideline_final_2020-03-10.pdf, free (accessed 20.04.2020).
- 28 Al-Shamsi H.O., Alhazzani W., Alhuraiji A., et al. A practical approach to the management of cancer patients during the novel coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic: an international collaborative group. *Oncologist.* 2020 Jun; 25(6): e936–45. <https://doi.org/10.1634/theoncologist.2020-0213> PMID: 32243668
- 29 American Society for Radiation Oncology (ASTRO). COVID-19 recommendations to radiation oncology practices. URL: <https://www.astro.org/Daily-Practice/COVID-19-Recommendations-and-Information>, free (accessed 10.05.2020).
- 30 Каприн А.Д., Костин А.А., Пашигорова Л.В. и др. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19) у онкологических больных. Москва: ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский Центр радиологии» Минздрава России, 2020. 18 с. [Prevention, diagnosis and treatment of new coronavirus infection (COVID-19) in cancer patients]. (In Russian). URL: http://nmicr.ru/news/covid-19/_Covid_брошюра_%20FIN.pdf, (accessed 05.06.2020).

- 31 *Cai Z.X., Wen W.Q., Min Z.J.* Comparison of 5-FU-based and capecitabine-based neoadjuvant chemoradiotherapy in patients with rectal cancer: a meta-analysis. *Clin Colorectal Cancer*. 2017 Sep; 16(3): e123–39. <https://doi.org/10.1016/j.clcc.2017.01.009> PMID: 28284574
- 32 *Willan J., King A.J., Hayes S., et al.* Care of haematology patients in a COVID-19 epidemic. *Br J Haematol*. 2020 Apr; 189(2): 241–3. <https://doi.org/10.1111/bjh.16620> PMID: 32173855
- 33 Centers for Disease Control and Prevention. CDC: COVID-19. URL: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-nCoV/index.html>, free (accessed 26.04.2020).
- 34 American College of Surgeons. ACS: COVID-19 and surgery. URL: <https://www.facs.org/covid-19/clinical-guidance>, free (accessed 16.04.2020).
- 35 *Liang W., Guan W., Chen R., et al.* Cancer patients in SARS-CoV-2 infection: a nationwide analysis in China. *Lancet Oncol*. 2020 Mar; 21(3): 335–7. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(20\)30096-6](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(20)30096-6) PMID: 32066541
- 36 COVID-19 rapid guideline: delivery of systemic anticancer treatments NICE guideline [NG161] Published date: 20 March 2020. Last updated: 27 April 2020. URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng161/resources/covid19-rapid-guideline-delivery-of-systemic-anticancer-treatments-pdf-66141895710661>, free (accessed 05.05.2020).
- 37 Interim treatment change options for the COVID-19 pandemic, endorsed by NHS England (27 April 2020). URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng161/resources/interim-treatment-change-options-during-the-covid19-pandemic-endorsed-by-nhs-england-pdf-8715724381>, free (accessed 10.05.2020).
- 38 *Чуа М.Л.К.* Эффективный онкоцентр в эпоху COVID: опыт Китая и Сингапура. URL: <http://www.protiv-raka.ru/effektivnyj-onkocentr-v-epohu-covid-opyt-kitaya-i-singapura/>, свободный (дата обращения: 06.06.2020).
- 39 *Снеговой А.В., Кононенко И.Б., Корниецкая А.Л. и др.* Рекомендации по профилактике и лечению нейтропении и анемии у онкопациентов в период пандемии COVID-19. URL: https://oncology-association.ru/files/pdf/2020/Rekomendacii_AOR_po_FN_i_anemii.pdf, свободный (дата обращения: 10.06.2020).
- 31 *Cai Z.X., Wen W.Q., Min Z.J.* Comparison of 5-FU-based and capecitabine-based neoadjuvant chemoradiotherapy in patients with rectal cancer: a meta-analysis. *Clin Colorectal Cancer*. 2017 Sep; 16(3): e123–39. <https://doi.org/10.1016/j.clcc.2017.01.009> PMID: 28284574
- 32 *Willan J., King A.J., Hayes S., et al.* Care of haematology patients in a COVID-19 epidemic. *Br J Haematol*. 2020 Apr; 189(2): 241–3. <https://doi.org/10.1111/bjh.16620> PMID: 32173855
- 33 Centers for Disease Control and Prevention. CDC: COVID-19. URL: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-nCoV/index.html>, free (accessed 26.04.2020).
- 34 American College of Surgeons. ACS: COVID-19 and surgery. URL: <https://www.facs.org/covid-19/clinical-guidance>, free (accessed 16.04.2020).
- 35 *Liang W., Guan W., Chen R., et al.* Cancer patients in SARS-CoV-2 infection: a nationwide analysis in China. *Lancet Oncol*. 2020 Mar; 21(3): 335–7. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(20\)30096-6](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(20)30096-6) PMID: 32066541
- 36 COVID-19 rapid guideline: delivery of systemic anticancer treatments NICE guideline [NG161] Published date: 20 March 2020. Last updated: 27 April 2020. URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng161/resources/covid19-rapid-guideline-delivery-of-systemic-anticancer-treatments-pdf-66141895710661>, free (accessed 05.05.2020).
- 37 Interim treatment change options for the COVID-19 pandemic, endorsed by NHS England (27 April 2020). URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng161/resources/interim-treatment-change-options-during-the-covid19-pandemic-endorsed-by-nhs-england-pdf-8715724381>, free (accessed 10.05.2020).
- 38 *Chua M.L.K.* Effektivnyi onkotsentr v epokhu COVID: opyt Kitaia i Singapura [Effective cancer centers in the age of COVID: the experience of China and Singapore]. (In Russian). URL: <http://www.protiv-raka.ru/effektivnyj-onkocentr-v-epohu-covid-opyt-kitaya-i-singapura/>, free (accessed 28.04.2020).
- 39 *Snegovoi A.V., Kononenko I.B., Kornietskaia A.L. i dr.* Rekomendatsii po profilaktike i lecheniiu neutropenii i anemii u onkopatsientov v period pandemii COVID-19 [Recommendations for the prevention and treatment of neutropenia and anemia in cancer patients during the COVID-19 pandemic]. (In Russian). URL: https://oncology-association.ru/files/pdf/2020/Rekomendacii_AOR_po_FN_i_anemii.pdf, free (accessed 10.06.2020).

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Секачева Марина Игоревна, д-р мед. наук, профессор, директор Института персонализированной медицины, руководитель Центра персонализированной онкологии OncoTarget ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет).
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0015-7094>

Русанов Александр Сергеевич , клинический ординатор кафедры онкологии, радиотерапии и пластической хирургии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет).
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0658-9130>

Фатьянова Анастасия Сергеевна, канд. мед. наук, доцент кафедры онкологии, радиотерапии и пластической хирургии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет).
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5004-8307>

Marina I. Sekacheva, MD, PhD, DMSc, Professor, Director of the Institute of personalized medicine, Head of the center for personalized oncology OncoTarget, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0015-7094>

Alexander S. Rusanov , clinical resident, Department of Oncology, Radiotherapy and Plastic Surgery, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0658-9130>

Anastasia S. Fatyanova, MD, PhD, Associate Professor, Department of Oncology, Radiotherapy and Plastic Surgery, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5004-8307>

Борода Александр Моисеевич, научный сотрудник Центра персонализированной онкологии OncoTarget ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет).
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4196-6042>

Истранов Андрей Леонидович, д-р мед. наук, профессор кафедры онкологии, радиотерапии и пластической хирургии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет).
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0222-2910>

Русанов Сергей Николаевич, д-р мед. наук, профессор кафедры безопасности жизнедеятельности и медицины катастроф ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет).
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3968-6401>

Бабаева Юлия Викторовна, канд. мед. наук, доцент кафедры онкологии, радиотерапии и пластической хирургии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет).
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2170-7286>

Поддубская Елена Владимировна, канд. мед. наук, заместитель директора клинического центра по онкологии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет).
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6476-6337>

Alexander M. Boroda, researcher of the center for personalized oncology OncoTarget, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4196-6042>

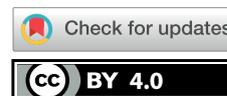
Andrey L. Istranov, MD, PhD, DMSc, Professor, Department of Oncology, Radiotherapy and Plastic Surgery, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0222-2910>

Sergey N. Rusanov, MD, PhD, DMSc, Professor, Department of life safety and disaster medicine, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3968-6401>

Yulia V. Babayeva, MD, PhD, Associate Professor, Department of Oncology, Radiotherapy and Plastic Surgery, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2170-7286>

Elena V. Poddubskaya, MD, PhD, Deputy Director of the clinical center for oncology, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6476-6337>

✉ Автор, ответственный за переписку / Corresponding author



Совершенствование законодательного регулирования охраны здоровья в условиях эпидемии COVID-19

Д.А. Морозов^{1,2,✉}, Д.В. Вторушин¹, А.А. Полуцыган¹, Г.И. Селезнев¹

¹ Государственная Дума Федерального Собрания Российской Федерации
ул. Охотный ряд, д. 1, г. Москва, 103265, Россия

² ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет
им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет)
ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2, г. Москва, 119991, Россия

Аннотация

Представлен опыт нормативного правового регулирования охраны здоровья в период распространения новой коронавирусной инфекции (SARS-CoV-2). Обозначены ключевые направления, потребовавшие принятия ряда государственных решений для обеспечения санитарно-эпидемиологического благополучия Российской Федерации и защиты граждан: наделение Правительства Российской Федерации и органов государственной власти субъектов Российской Федерации полномочиями по особому регулированию охраны здоровья; введение ответственности за невыполнение правил поведения при чрезвычайной ситуации или угрозе ее возникновения; обеспечение граждан лекарствами, медицинскими изделиями и средствами индивидуальной защиты; строительство, перепрофилирование и финансирование медицинских организаций; поддержка медицинских работников, осуществление выплат стимулирующего характера. Обзор выполнен на основе анализа нормативных правовых актов, принятых органами законодательной и исполнительной власти всех уровней, их взаимодействия, а также работы, проведенной Государственной Думой, Комитетом Государственной Думы по охране здоровья, парламентского контроля. Отражены предложения Комитета Государственной Думы по охране здоровья по дальнейшему совершенствованию законодательства Российской Федерации в сфере охраны здоровья.

Ключевые слова: эпидемиологическая безопасность, Государственная Дума, охрана здоровья, коронавирусная инфекция, парламентский контроль

Рубрики MeSH:

ТЯЖЕЛЫЙ ОСТРЫЙ РЕСПИРАТОРНЫЙ СИНДРОМ — ВИРУСОЛОГИЯ

ТЯЖЕЛЫЙ ОСТРЫЙ РЕСПИРАТОРНЫЙ СИНДРОМ — ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

SARS ВИРУС

ПАНДЕМИИ — ЗАКОНОДАТЕЛЬСТВО И ЮРИСПРУДЕНЦИЯ

Для цитирования: Морозов Д.А., Вторушин Д.В., Полуцыган А.А., Селезнев Г.И. Совершенствование законодательного регулирования охраны здоровья в условиях эпидемии COVID-19. Сеченовский вестник. 2020; 11(2): 74–86. <https://doi.org/10.47093/2218-7332.2020.11.2.74-86>

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ:

Морозов Дмитрий Анатольевич, д-р мед. наук, профессор, депутат Государственной Думы, председатель Комитета Государственной Думы по охране здоровья, заведующий кафедрой детской хирургии и урологии-андрологии им. Л.П. Александрова ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет)

Адрес: ул. Охотный ряд, д. 1, г. Москва, 103265, Россия

Тел.: +7 (916) 868-70-44

E-mail: damorozov@list.ru

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки (собственные ресурсы).

Статья поступила в редакцию: 28.07.2020

Статья принята к печати: 14.09.2020

Дата публикации: 15.10.2020

Legislative regulation improvement of health protection in the context of the COVID-19 epidemic

Dmitrii A. Morozov^{1,2,✉}, Dmitrii V. Vtorushin¹, Anastasia A. Polutsigan¹, Grigorii I. Seleznev¹

¹ State Duma of the Federal Assembly of the Russian Federation
1, Okhotny Ryad str., Moscow, 103265, Russia

² Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University)
8/2, Trubetskaya str., Moscow, 119991, Russia

Abstract

The experience of the health protection legal regulation during the spread of a new coronavirus infection (SARS-CoV-2) is presented. The key areas that required a number of state decisions to ensure the sanitary and epidemiological well-being of the Russian Federation and the protection of citizens are outlined: assigning the Government of the Russian Federation and State authorities of the Russian Federation subjects the authority to regulate special health protection; introducing responsibility for non-compliance with the rules of conduct in an emergency or threat of its occurrence; providing citizens with medicines, medical devices and personal protective equipment; construction, re-profiling and financing of medical organizations; support for medical workers, implementation of incentive payments. The review is based on the analysis of normative legal acts adopted by legislative and Executive authorities at all levels, their interaction, as well as the work carried out by the State Duma, the State Duma Committee on health protection, and parliamentary control. The proposals of the State Duma Committee on health protection on further improvement of the legislation of the Russian Federation in the field of health protection are reflected.

Keywords: epidemiological safety, State Duma, health protection, coronavirus infection, parliamentary control

MeSH terms:

SEVERE ACUTE RESPIRATORY SYNDROME — VIROLOGY

SEVERE ACUTE RESPIRATORY SYNDROME — EPIDEMIOLOGY

SARS VIRUS

PANDEMICS — LEGISLATION & JURISPRUDENCE

For citation: Morozov D.A., Vtorushin D.V., Polutsigan A.A., Seleznev G.I. Legislative regulation improvement of health protection in the context of the COVID-19 epidemic. Sechenov Medical Journal. 2020; 11(2): 74–86. <https://doi.org/10.47093/2218-7332.2020.11.2.74-86>

CONTACT INFORMATION:

Dmitrii A. Morozov, MD, PhD, DMSc, State Duma deputy, Chairman of the State Duma Committee on health protection; Head of the Department of Pediatric Surgery and Urology-Andrology named after L.P. Alexandrov, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University)

Address: 1, Okhotny Ryad str., Moscow, 103265, Russia

Tel.: +7 (916) 868-70-44

E-mail: damorozov@list.ru

Conflict of interests. The authors declare that there is no conflict of interests.

Financial support. The study was not sponsored (own resources).

The article received: 28.07.2020

The article approved for publication: 14.09.2020

Date of publication: 15.10.2020

Список сокращений:

COVID-19 (COronaVirus Disease 2019) — новая корона-
вирусная инфекция

КоАП — Кодекс Российской Федерации об администра-

тивных правонарушениях

ОМС — обязательное медицинское страхование

СИЗ — средства индивидуальной защиты

УК — Уголовный кодекс Российской Федерации

В конце 2019 года появилась информация о распространении новой коронавирусной инфекции CoronaVirus Disease-19 (COVID-19)¹. Человечество столкнулось с серьезной эпидемиологической угрозой, в противостоянии которой необходимо было действовать на опережение. Государство было вынуждено в минимальные сроки принимать серьезные управленческие и законодательные решения с учетом постоянно меняющейся эпидемиологической ситуации. Правовые основы обеспечения эпидемиологической безопасности, защиты граждан от чрезвычайных ситуаций установлены в Конституции Российской Федерации², Федеральном законе от 21 ноября 2011 года № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации»³, Федеральном законе от 30 марта 1999 года № 52-ФЗ «О санитарно-эпидемиологическом благополучии населения»⁴ и Федеральном законе от 21 декабря 1994 года № 68-ФЗ «О защите населения и территорий от чрезвычайных ситуаций природного и техногенного характера»⁵.

22 января 2020 года на заседании Государственной Думы депутаты выразили обеспокоенность вспышкой инфекции¹. Комитетом Государственной Думы по охране здоровья был направлен запрос главе Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека (Роспотребнадзор) о предоставлении информации по сложившейся санитарно-эпидемиологической обстановке в Российской Федерации, мерах, направленных на предотвращение распространения заболевания. С появлением информации о коронавирусной инфекции в Китайской Народной Республике Роспотребнадзор организовал мониторинг эпидемиологической ситуации в Китае и за лицами, прибывающими из него. В целях своевременной диагностики заболеваний и профилактических мер учеными федерального бюджетного учреждения науки «Государственный научный центр вирусологии и биотехнологии «Вектор» Роспотребнадзора менее чем за 7 дней с момента публикации информации о генетической последовательности вируса разработаны два набора для диагностики коронавируса, вызывающего острый респираторный дистресс-синдром, — severe acute respiratory syndrome-related coronavirus 2 (SARS-CoV-2).

До конца января 2020 года Роспотребнадзором инициированы: разработка вакцины, утверждение и финансирование региональных планов мероприятий по предупреждению завоза и распространения коронавируса, усиление режима дезинфекции в местах массового скопления людей, обеспечение готовности медицинских организаций к приему больных COVID-19, подготовка медработников по диагностике и лечению коронавируса, схемы перепрофилирования медицинских организаций на случай массового поступления больных⁶⁻⁸.

Цель обзора: провести анализ нормативного правового регулирования охраны здоровья в период распространения новой коронавирусной инфекции SARS-CoV-2.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Обзор выполнен на основе анализа нормативных правовых актов, принятых органами законодательной и исполнительной власти всех уровней, их взаимодействия, а также проведенной работы Государственной Думой, Комитетом Государственной Думы по охране здоровья, парламентского контроля (табл.).

На основании проведенного анализа отражены предложения Комитета Государственной Думы по охране здоровья по дальнейшему совершенствованию законодательства Российской Федерации в сфере охраны здоровья.

Определены основные направления законодотворческой деятельности:

- 1) полномочия по особому регулированию охраны здоровья;
- 2) обеспечение эпидемиологической безопасности;
- 3) обеспечение граждан лекарствами, средствами индивидуальной защиты (СИЗ) и медицинскими изделиями;
- 4) строительство, перепрофилирование и финансирование медицинских организаций;
- 5) поддержка медицинских работников.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Государственной Думой 21 января в первом чтении был принят законопроект «О биологической безопасности Российской Федерации»⁹, внесенный Правительством во исполнение Указа Президента «Об Основах государственной политики Российской Федерации в области обеспечения химической и биологической безопасности на период до 2025 года и дальнейшую перспективу»¹⁰. Законопроект направлен на защиту населения и окружающей среды от воздействия опасных биологических факторов. Основная задача — создание комплексного государственного регулирования, оперативного запаса лекарственных средств, медицинских изделий и оборудования, возможности «переброски» лекарств между регионами и медорганизациями. Первое заседание Рабочей группы по подготовке законопроекта ко второму чтению с участием экспертов биологической безопасности, генетиков и микробиологов, фармакологов, клиницистов и юристов состоялось 6 февраля 2020 г. По мере развития эпидемиологической ситуации стало очевидно, что законопроект необходимо доработать с учетом опыта борьбы с COVID-19.

Эпидемия потребовала принятия законодательных и управленческих решений в кратчайшие сроки. Ключевыми условиями стали: высокая contagiousность COVID-19, массовое поступление больных, заражение медицинского персонала, необходимость

Таблица. Нормативно-правовые акты по регулированию охраны здоровья, принятые в период распространения COVID-19
Table. Regulatory legal acts on health regulation adopted during the period of the spread of COVID-19

Президент Российской Федерации	Государственная Дума	Правительство Российской Федерации	Минздрав России	Роспотребнадзор	Правительство г. Москвы и Московской области
Распоряжение Президента Российской Федерации от 15.03.2020 № 73-рп ¹⁶	Законопроект № 850485-7 ⁹ Федеральный закон от 01.04.2020 № 98-ФЗ ¹⁹	Постановление от 31.01.2020 № 66 ¹³ Постановление от 14.03.2020 № 285 ¹⁵	Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 09.04.2020 № 299Н ⁴¹	Постановление Главного государственного санитарного врача РФ от 24 января 2020 № 2 ⁶	
Перечень поручений по итогам обращения Президента в связи с распространением коронавирусной инфекции на территории страны (утв. Президентом РФ 28.03.2020 № Пр-586) ¹⁸	Федеральный закон от 08.06.2020 № 166-ФЗ ²² Законопроект № 930215-7 ²³ Федеральный закон от 01.04.2020 № 99-ФЗ ²⁷ Федеральный закон от 01.04.2020 № 100-ФЗ ²⁸ Федеральный закон от 26.03.2020 № 67-ФЗ ³¹	Постановление от 02.07.2020 № 973 ²⁴ Постановление от 02.03.2020 № 223 ³⁰ Постановление от 16.05.2020 № 697 ³⁴ Постановление от 03.04.2020 № 432 ³⁸ Распоряжение от 03.06.2020 № 1470-р ⁴²	Письмо Министерства здравоохранения РФ от 6 мая 2020 № 16-3/И/2-5951 ⁵⁰	Постановление Главного государственного санитарного врача РФ от 31 января 2020 № 3 ⁷	Указ Мэра Москвы от 05.03.2020 № 12-УМ ²⁰
Указ Президента Российской Федерации от 17.03.2020 № 187 ³²	Федеральный закон от 03.04.2020 № 105-ФЗ ³³ Федеральный закон от 01.04.2020 № 95-ФЗ ³⁵	Постановление от 02.04.2020 № 415 ⁴³			
Указ Президента Российской Федерации от 06.05.2020 № 313 ⁴⁶	Федеральный закон от 01.04.2020 № 89-ФЗ ³⁶	Постановление от 12.04.2020 № 484 ⁴⁴	Письмо Министерства здравоохранения РФ от 21 мая 2020 № 16-3/И/1-6965 ⁵¹	Письмо Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека от 21 января 2020 г. № 02/706-2020-27 ⁸	Постановление Губернатора Московской области от 12.03.2020 № 108-ПГ ²¹
Перечень поручений по итогам обращения Президента к гражданам России (утв. Президентом РФ 08.07.2020 № Пр-1081) ⁵²	Федеральный закон от 22.04.2020 № 121-ФЗ ⁴⁵ Постановление от 10.06.2020 № 8332-7 ГД ⁵³	Постановление от 29.05.2020 г. № 784 ⁴⁹			

клинических рекомендаций, подготовки медицинских работников, обеспеченности медицинских организаций аппаратами искусственной вентиляции легких и иными медицинскими изделиями, лекарственными препаратами и СИЗ.

В целях взаимодействия органов исполнительной власти для выработки мер по предупреждению завоза и распространения новой коронавирусной инфекции на территории Российской Федерации важным стало создание Оперативного штаба по поручению Председателя Правительства 27 января 2020 года¹¹.

Всемирная организация здравоохранения 30 января 2020 года объявила вспышку новой коронавирусной инфекции «чрезвычайной ситуацией международного значения в области общественного здравоохранения»¹². Постановлением Правительства Российской Федерации от 31 января 2020 г. № 66¹³ коронавирусная инфекция (2019-nCoV) включена в перечень заболеваний, представляющих опасность для окружающих. В тот же день был утвержден Национальный план по предупреждению завоза и распространения новой коронавирусной инфекции в Российскую Федерацию¹⁴. В дополнение Постановлением Правительства от 14 марта 2020 г. № 285 был создан Координационный совет по борьбе с распространением новой коронавирусной инфекции¹⁵ и Распоряжением Президента Российской Федерации от 15 марта 2020 г. № 73-рп — «Рабочая группа Государственного Совета Российской Федерации по противодействию распространению новой коронавирусной инфекции, вызванной 2019-nCoV»¹⁶. Эти три координационных органа стали определяющими для оперативного реагирования на ситуацию, соответствующие органы также были организованы в субъектах.

В марте 2020 года в Комитете Государственной Думы по охране здоровья создали «Рабочую группу по законодательному обеспечению организации медицинской помощи в условиях угрозы распространения заболеваний, представляющих опасность для окружающих»¹⁷. Она провела четыре заседания, обсуждая с Минздравом России, другими органами исполнительной власти необходимое законодательство, предложения депутатов, регионов, граждан. Комитет Государственной Думы по охране здоровья неоднократно обращался в Правительство Российской Федерации, к Председателю Правительства М.В. Мишустину, предлагая экспертные решения соответственно текущему моменту и на перспективу.

25 марта к гражданам России обратился Президент Российской Федерации по эпидемиологической ситуации, предпринимаемым мерам по борьбе с распространением новой коронавирусной инфекции, а также мерам поддержки. Поручения по итогам обращения стали носить регулярный характер, личное участие Владимира Путина в контроле ситуации определяло решения Федерального Собрания, Правительства и глав регионов¹⁸.

1. Полномочия по особому регулированию охраны здоровья

Федеральным законом от 1 апреля 2020 г. № 98-ФЗ¹⁹ были внесены поправки в Федеральный закон от 21 декабря 1994 г. № 68-ФЗ «О защите населения и территорий от чрезвычайных ситуаций природного и техногенного характера»⁵, дополняющие определение чрезвычайной ситуации, обстановки на определенной территории, сложившейся не только в результате аварии, опасного природного явления, катастрофы, стихийного или иного бедствия, но и в результате «...распространения заболевания, представляющего опасность для окружающих». Правительство получило право вводить режимы повышенной готовности и чрезвычайной ситуации и устанавливать обязательные для исполнения гражданами и организациями правила поведения в условиях этих режимов. Органы государственной власти субъектов Российской Федерации были наделены правом устанавливать свои дополнительные правила поведения, обязательные для исполнения.

Так, в Москве и Московской области были приняты: Указ Мэра Москвы от 5 марта 2020 г. № 12-УМ «О введении режима повышенной готовности»²⁰, Постановление Губернатора Московской области от 12 марта 2020 г. № 108-ПП «О введении в Московской области режима повышенной готовности для органов управления и сил Московской областной системы предупреждения и ликвидации чрезвычайных ситуаций и некоторых мерах по предотвращению распространения новой коронавирусной инфекции (COVID-2019) на территории Московской области»²¹. В рамках этих нормативных актов предусмотрели ограничения для граждан и организаций, массового скопления людей, соблюдение дополнительных санитарно-гигиенических требований. Была установлена обязанность «самоизоляции» отдельных категорий граждан.

В целый ряд законодательных актов были внесены изменения, наделившие Правительство Российской Федерации дополнительными «полномочиями по регулированию обращения лекарственных средств и медицинских изделий, особенностей оказания медицинской помощи». В Федеральном законе от 8 июня 2020 г. № 166-ФЗ «О внесении изменений в отдельные законодательные акты Российской Федерации в целях принятия неотложных мер, направленных на обеспечение устойчивого развития экономики и предотвращение последствий распространения новой коронавирусной инфекции»²² учли предложения депутатов и сенаторов, внесенные в марте 2020 года, направленные на расширение возможностей «телемедицинских технологий» в условиях эпидемии²³. В дальнейшем использование телемедицинских технологий было зафиксировано в пункте 10 постановления Правительства Российской Федерации от 2 июля 2020 г. № 973

«Об особенностях организации оказания медицинской помощи при угрозе распространения заболеваний, представляющих опасность для окружающих»²⁴. Положительный опыт ряда регионов, особенно Москвы, свидетельствовал о целесообразности телемедицинских технологий, дистанционных консультаций типа «врач — врач» и «врач — пациент»²⁵.

Комитет Государственной Думы по охране здоровья активно включился в работу над Временными методическими рекомендациями «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)». По мнению депутатов, необходимо было закрепить в Федеральном законе № 323-ФЗ³ определение «Временные клинические рекомендации», в связи с тем что использование временного документа находится за рамками Федерального закона от 25 декабря 2018 г. № 489-ФЗ «О внесении изменений в статью 40 Федерального закона «Об обязательном медицинском страховании в Российской Федерации» и Федеральный закон «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» по вопросам клинических рекомендаций»²⁶. Эта норма нашла отражение в постановлении Правительства Российской Федерации²⁴.

2. Эпидемиологическая безопасность

В связи с распространением коронавирусной инфекции рядом законов усилили ответственность за невыполнение правил поведения при чрезвычайной ситуации или угрозе ее возникновения, нарушение законодательства в области обеспечения санитарно-эпидемиологического благополучия населения. Федеральным законом от 1 апреля 2020 г. № 99-ФЗ «О внесении изменений в Кодекс Российской Федерации об административных правонарушениях» (КоАП)²⁷ и Федеральным законом от 1 апреля 2020 г. № 100-ФЗ «О внесении изменений в Уголовный кодекс (УК) Российской Федерации и статьи 31 и 151 Уголовно-процессуального кодекса Российской Федерации»²⁸ предусмотрели:

- статья 6.3 КоАП «Нарушение законодательства в области обеспечения санитарно-эпидемиологического благополучия населения»²⁷ дополнена положениями об ответственности в случаях, когда такие нарушения совершены в период режима чрезвычайной ситуации или при угрозе распространения заболевания, представляющего опасность для окружающих, либо в период карантина. Предусмотрены штрафы для граждан от 15 до 40 тыс. рублей, для должностных лиц и лиц, осуществляющих предпринимательскую деятельность без образования юридического лица, — от 50 до 150 тыс. рублей, для юридических лиц — от 200 до 500 тыс. рублей;
- введена новая статья 20.6.1 КоАП «Невыполнение правил поведения при чрезвычайной ситуации или угрозе ее возникновения»²⁷, предусматри-

вающая ответственность за невыполнение правил поведения, которые вправе устанавливать Правительство Российской Федерации и органы государственной власти субъектов Российской Федерации. Согласно указанной норме, невыполнение правил поведения (за исключением случаев, предусмотренных в статье 6.3 КоАП, о которых идет речь выше) повлечет предупреждение или наложение административного штрафа на граждан в размере от 1 тыс. до 30 тыс. руб.; на должностных лиц — от 10 тыс. до 50 тыс. руб.; на юридических лиц — от 100 тыс. до 300 тыс. руб. Если невыполнение правил повлекло вред здоровью человека, штрафы выше;

- скорректирована ст. 236 УК²⁸, в которой предусмотрена уголовная ответственность за нарушение санитарно-эпидемиологических правил, повлекшее по неосторожности массовое заболевание или отравление людей либо создавшее угрозу наступления таких последствий. Возможно лишение свободы на срок до двух лет;
- в УК и КоАП^{27,28} установлена ответственность за распространение в Интернете или средствах массовой информации фейковых новостей об эпидемиях — то есть заведомо недостоверной информации об обстоятельствах, представляющих угрозу жизни и безопасности граждан.

3. Обеспечение граждан лекарствами, средствами индивидуальной защиты и медицинскими изделиями

Очевидно, что доступность лекарственных препаратов и медицинских изделий во время эпидемии являлась определяющей в охране здоровья граждан. Сложившаяся в начале 2020 года ситуация с повышением цен на противовирусные лекарственные препараты и СИЗ (медицинские маски), их отсутствие в аптечных организациях вызвала социальную напряженность, что потребовало принятия экстренных мер, в том числе законодательных²⁹. В рамках парламентского контроля по поручению Председателя Государственной Думы В.В. Володина Комитет Государственной Думы по охране здоровья совместно с Комитетом по контролю и регламенту, Комитетом по экономической политике, промышленности, инновационному развитию и предпринимательству проанализировали информацию о завышении аптечными организациями цен на противовирусные лекарственные препараты и СИЗ. Мониторинг показал, что повышение розничных цен на медицинские маски в январе 2020 года по сравнению с ценами на те же маски в декабре 2019 года зафиксировали в большинстве субъектов Российской Федерации (81%). В среднем по стране оно составило 104% (наибольшее повышение розничной цены в одном из субъектов Российской Федерации произошло на 485%), при этом отметили рост оптовых цен на медицинские

маски. В одном из субъектов Российской Федерации повышение составило 1566%. Кроме того, проблемы с доступностью для граждан СИЗ возникли из-за поставок большого количества медицинских масок за пределы Российской Федерации.

В целях обеспечения охраны жизни и здоровья людей постановлением Правительства Российской Федерации от 2 марта 2020 года № 223 «О введении временного запрета на вывоз отдельных видов продукции из Российской Федерации»³⁰ до 1 июня 2020 года был введен временный запрет на вывоз из Российской Федерации такой продукции, как респираторы, защитные очки, полнолицевые маски, одноразовые комбинезоны химической защиты, одноразовые костюмы химической защиты, противочумные костюмы, бахилы, бинты, вата, марля, средства дезинфицирующие и противовирусные, перчатки хирургические стерильные и прочие средства для обеспечения защиты населения от распространения заболеваний.

Государственная Дума приняла Федеральный закон от 26 марта 2020 г. № 67-ФЗ «О внесении изменений в статью 60 Федерального закона «Об обращении лекарственных средств» и статью 38 Федерального закона «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации», направленный на регулирование предельно допустимых розничных цен на лекарственные препараты и медицинские изделия в условиях чрезвычайной ситуации и (или) при возникновении угрозы распространения заболевания, представляющего опасность для окружающих, а также в случае необоснованного роста цен на эти товары³¹.

Закрепили, что в условиях чрезвычайной ситуации, угрозе распространения заболевания, а также если в течение 30 календарных дней после принятия Правительством Российской Федерации решения о проведении «мониторинга розничных цен» на лекарственные препараты, не включенные в перечень «жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов», на медицинские изделия выявлен рост розничных цен на 30 процентов и более, Правительство Российской Федерации вправе определить перечни таких лекарственных препаратов и медицинских изделий, предельные отпускные цены производителей, предельные размеры оптовых и розничных надбавок. В течение 90 календарных дней со дня утверждения перечней запрещается реализация и отпуск таких лекарств и изделий по превышающим ценам.

В продолжение Федеральным законом от 1 апреля 2020 г. № 98-ФЗ¹⁹ Правительство Российской Федерации наделило правом «...устанавливать особенности обращения и государственной регистрации лекарственных препаратов и медицинских изделий, применяемых в условиях военных действий, чрезвычайных ситуаций, предупреждения чрезвычайных ситуаций, профилактики и лечения заболеваний,

представляющих опасность для окружающих», а также правом принять решение об установлении ограничений на осуществление оптовой и розничной торговли медицинскими изделиями, включенными в определяемый Правительством Российской Федерации перечень.

Указом Президента Российской Федерации от 17 марта 2020 г. № 187 «О розничной торговле лекарственными препаратами для медицинского применения»³² были определены принципы осуществления розничной торговли лекарственными препаратами дистанционным способом.

Предусмотрено, что розничная торговля дистанционным способом лекарственными препаратами для медицинского применения, отпускаемыми без рецепта на лекарственный препарат, осуществляется аптечными организациями, имеющими лицензию на осуществление фармацевтической деятельности и соответствующее разрешение Росздравнадзора. В развитие данного Указа Президента Российской Федерации Государственная Дума приняла Федеральный закон от 3 апреля 2020 г. № 105-ФЗ «О внесении изменений в статью 15.1 Федерального закона «Об информации, информационных технологиях и о защите информации» и Федеральный закон «Об обращении лекарственных средств»³³.

Установили возможность осуществления аптечными организациями розничной торговли лекарственными препаратами для медицинского применения (за исключением лекарственных препаратов, отпускаемых по рецепту на лекарственный препарат, наркотических лекарственных препаратов и психотропных лекарственных препаратов, а также спиртосодержащих лекарственных препаратов с объемной долей этилового спирта свыше 25 процентов) дистанционным способом при наличии лицензии и разрешения Росздравнадзора. При этом Порядок выдачи разрешения на такую торговлю, порядок ее осуществления, требования к аптечным организациям, правила доставки лекарственных препаратов гражданам устанавливаются Правительством Российской Федерации.

В условиях чрезвычайной ситуации и (или) при возникновении угрозы распространения заболевания, представляющего опасность для окружающих, Правительство Российской Федерации вправе установить временный порядок дистанционной розничной торговли лекарственными препаратами (в том числе рецептурными), порядок выдачи разрешения на осуществление торговли, требования к аптечным организациям, а также временные правила доставки лекарственных препаратов гражданам³³. Данная норма будет действовать до 31 декабря 2020 года.

Постановление Правительства Российской Федерации от 16 мая 2020 г. № 697³⁴ утвердило Правила выдачи разрешения на торговлю лекарственными препаратами дистанционным способом, осуществления торговли и доставки. Важно,

что, расширяя возможности, законодатели предусмотрели ответственность за оборот фальсифицированных, контрафактных, недоброкачественных и незарегистрированных лекарственных средств, медицинских изделий и фальсифицированных биологически активных добавок в сети Интернет, приняв Федеральный закон от 1 апреля 2020 г. № 95-ФЗ «О внесении изменений в статью 238.1 Уголовного кодекса Российской Федерации»³⁵ и в Федеральный закон от 1 апреля 2020 г. № 89-ФЗ «О внесении изменений в Кодекс Российской Федерации об административных правонарушениях»³⁶.

Кроме того, Федеральным законом от 1 апреля 2020 г. № 99-ФЗ «О внесении изменений в Кодекс Российской Федерации об административных правонарушениях»²⁷ установили ответственность за реализацию либо отпуск лекарственных препаратов с нарушением требований законодательства об обращении лекарственных средств в части установления предельных размеров оптовых надбавок к фактическим отпускным ценам, установленным производителями лекарственных препаратов на указанные лекарственные препараты, или розничных надбавок к фактическим отпускным ценам, установленным производителями лекарственных препаратов на указанные лекарственные препараты.

4. Строительство, перепрофилирование и финансирование медицинских организаций

В условиях чрезвычайных ситуаций нагрузка на медицинские организации и медработников увеличивается, здравоохранение переходит на усиленный режим работы, требуется перепрофилирование отделений и организаций, переподготовка медицинских кадров, развертывание специализированных коек.

На федеральном уровне в кратчайшие сроки были приняты важнейшие законодательные решения для сохранения финансовой устойчивости здравоохранения. Поскольку в рамках системы обязательного медицинского страхования (ОМС) граждане получают бесплатно до 90% всей медицинской помощи, важное значение имели изменения, внесенные Федеральным законом № 98-ФЗ¹⁹ в Федеральный закон от 29 ноября 2010 г. № 326-ФЗ «Об обязательном медицинском страховании в Российской Федерации»³⁷:

- право Правительства Российской Федерации установить особенности реализации базовой программы ОМС;
- право высшего должностного лица субъекта Российской Федерации устанавливать специальный срок подачи уведомления о включении медицинской организации в реестр медицинских организаций, осуществляющих деятельность в сфере ОМС;
- правовые основания для финансовой поддержки из средств федерального бюджета медицинских

организаций в связи с сокращением плановой медицинской помощи.

Были утверждены особенности реализации базовой программы ОМС в условиях возникновения угрозы распространения новой коронавирусной инфекции (постановление Правительства Российской Федерации от 3 апреля 2020 г. № 432³⁸). На время были приостановлены профосмотры и диспансеризация, введен особый порядок оказания медицинской помощи в стационарах. Вместе с тем полный объем медицинской помощи был сохранен пациентам с онкологическими, сердечно-сосудистыми и эндокринными заболеваниями, тем, кто получал заместительную почечную терапию (диализ)³⁸. При этом экстренная и неотложная медицинская помощь оказывалась в необходимых объемах³⁹, к чему постоянно призывал Комитет Государственной Думы по охране здоровья⁴⁰. Приказом Минздрава России от 9 апреля 2020 г. № 299н утвердили изменения в Правила ОМС⁴¹ и установили:

- возможность увеличить размер авансирования страховых и медицинских организаций до 100% от среднемесячных объемов финансового обеспечения, предусмотренного в рамках реализации территориальных программ ОМС, и до 50% в рамках межтерриториальных расчетов;
- упрощенный порядок (по решению главы субъекта Российской Федерации) вхождения в систему ОМС для частных клиник, готовых взять на себя часть нагрузки, увеличившейся в связи с эпидемией.

В максимально короткие сроки были развернуты дополнительные койки для лечения пациентов с COVID-19 с системой разводки медицинских газов, обеспечением лекарственными препаратами, кислородом, аппаратами искусственной вентиляции легких, мониторами пациента, рентгеновским оборудованием и так далее. В масштабах страны было перепрофилировано около 143 тыс. коек, из них около 24 тыс. коек предусмотрено для реанимации. На оказание финансовой помощи субъектам Российской Федерации и федеральным клиникам в части перепрофилирования коечного фонда из федерального бюджета было выделено более 78 млрд рублей.

За очень короткий промежуток времени были построены стационары из легковозводимых конструкций. Из федерального бюджета выделено около 13 млрд рублей на строительство многофункциональных медицинских центров в Москве, Нижнем Новгороде, Омске, Волгограде, Воронеже и Дагестане, полевого госпиталя под Мурманском.

С начала 2020 года шла активная подготовка медицинских работников для работы с пациентами с новой коронавирусной инфекцией. Всего подготовлено около 1,4 млн человек, суммарно в стационарных и амбулаторных условиях медицинскую помощь таким пациентам оказывали более 450 тыс.

медицинских работников, также было привлечено более 40 тыс. студентов, ординаторов, аспирантов.

Своевременное перепрофилирование и строительство новых стационаров, их оснащение медицинским оборудованием, привлечение необходимых кадровых ресурсов позволило обеспечить оказание медицинской помощи при росте заболеваемости.

Ощутимую государственную поддержку (33 млрд рублей) получили проекты, направленные на увеличение объемов производства на территории Российской Федерации и поставок товаров первой необходимости: оборудования и продукции для диагностики, выявления, профилактики и лечения эпидемических заболеваний, средств индивидуальной защиты, лекарственных средств и медицинских изделий.

Более 10,2 млрд рублей выделено из федеральных средств на закупки автомобилей скорой медицинской помощи для регионов.

Из резервного фонда Правительства Российской Федерации выделено около 16 млрд рублей на поддержку федеральных учреждений образования, науки и здравоохранения. Эти средства призваны компенсировать снижение доходов федеральных организаций, на которые повлияла ситуация с распространением коронавируса, и обеспечить выплату зарплаты их работникам.

Распоряжением Правительства Российской Федерации от 3 июня 2020 г. № 1470-р федеральным и частным клиникам разрешено приступить к поэтапному восстановлению профильной деятельности по решению своих учредителей и согласованию с Правительством Москвы, с учетом эпидемиологической обстановки⁴². Возобновление профильной деятельности медицинских организаций в других регионах осуществлялось поэтапно по решению высших исполнительных органов государственной власти субъектов Российской Федерации на основании предложений главных государственных санитарных врачей субъектов Российской Федерации.

5. Поддержка медицинских работников

По поручению Президента Российской Федерации с апреля 2020 года осуществляются выплаты стимулирующего характера медицинским работникам:

- за особые условия труда и дополнительную нагрузку медицинским работникам, оказывающим медицинскую помощь гражданам, у которых выявлена новая коронавирусная инфекция, а также лицам из групп риска заражения новой коронавирусной инфекцией (постановление Правительства Российской Федерации от 2 апреля 2020 г. № 415⁴³);
- за выполнение особо важных работ медицинским и иным работникам, непосредственно участвующим в оказании медицинской помощи гражданам, у которых выявлена новая коронавирусная инфекция COVID-19 (постановление Правительства

Российской Федерации от 12 апреля 2020 г. № 484)⁴⁴.

На осуществление выплат стимулирующего характера в соответствии с Постановлением № 415⁴³ из федерального бюджета выделены ассигнования в объеме 28,4 млрд рублей, в соответствии с Постановлением № 484⁴⁴ — 60,9 млрд рублей.

Государственной Думой был принят Федеральный закон от 22 апреля 2020 г. № 121-ФЗ об освобождении от уплаты налога на доходы физических лиц стимулирующих выплат, осуществляемых за счет средств федерального бюджета⁴⁵.

Указом Президента Российской Федерации от 6 мая 2020 г. № 313 «О предоставлении дополнительных страховых гарантий отдельным категориям медицинских работников»⁴⁶ врачам, среднему и младшему медицинскому персоналу медицинских организаций, водителям автомобилей скорой медицинской помощи, непосредственно работающим с пациентами, у которых подтверждено наличие новой коронавирусной инфекции, и с пациентами с подозрением на эту инфекцию, предоставлены дополнительные страховые гарантии в виде единовременной страховой выплаты.

Депутатами Государственной Думы проводится постоянный мониторинг за осуществлением выплат стимулирующего характера. На основании протокольного поручения Государственной Думы от 22 мая 2020 года (протокол № 358) Комитетом Государственной Думы по охране здоровья было направлено письмо в адрес Председателя Правительства Российской Федерации⁴⁷. Проблемы в начислении стимулирующих выплат обсуждались на совещании 28 мая 2020 года с представителями Минздрава России, Минфина России с участием депутатов Государственной Думы⁴⁸. Кроме того, проведен мониторинг, который выявил проблемы четкости регламентирующих документов. Анализ также показал, что в апреле в 53 из 55 регионов, представивших информацию, были установлены дополнительные региональные выплаты медицинским работникам.

Постановлением Правительства Российской Федерации от 29 мая 2020 г. № 784⁴⁹ были внесены изменения в Постановление № 415⁴³ в части возможности выплат медицинским работникам с высшим немедицинским образованием (биологи, психологи и др.). Дополнительные разъяснения также содержатся в письмах Минздрава России, направленных органам исполнительной власти субъектов Российской Федерации в сфере охраны здоровья: от 6 мая 2020 г. № 16-3/И/2-5951⁵⁰, от 21 мая 2020 г. № 16-3/И/1-6965⁵¹. По поручению Президента Российской Федерации выплаты стимулирующего характера были продлены на июль и август 2020 г.⁵²

С целью парламентского контроля полноты и своевременности выплат медицинским

работникам постановлением Государственной Думы от 10 июня 2020 г. № 8332-7 ГД «Об информации Министра здравоохранения Российской Федерации М.А. Мурашко об охране здоровья граждан в период коронавирусной эпидемии»⁵³ Счетной палате Российской Федерации поручено провести в субъектах Российской Федерации мониторинг осуществления выплат стимулирующего характера за особые условия труда и дополнительную нагрузку медицинским работникам, оказывающим медицинскую помощь гражданам, у которых выявлена новая коронавирусная инфекция, и лицам из групп риска заражения новой коронавирусной инфекцией. Соответствующее экспертно-аналитическое мероприятие включено в План работы Счетной палаты Российской Федерации на 2020 год⁵⁴. В Комитете Государственной Думы по охране здоровья была создана рабочая группа по правовой защите медицинских работников, которая активно продвигает решения повышения социального статуса, льготных пенсий и мер социальной поддержки медработников.

Приоритетные направления работы Комитета Государственной Думы по охране здоровья в постэпидемический период: «Здравоохранение 2020+»

Комитетом Государственной Думы по охране здоровья определены направления законодательства на перспективу:

ВКЛАД АВТОРОВ

Д.А. Морозов внес основной вклад в разработку концепции статьи, подготовил текст статьи, окончательно утвердил публикуемую версию статьи и согласен принять на себя ответственность за все аспекты работы. Д.В. Вторушин внес вклад в разработку концепции статьи, сбор материалов и написал часть текста. А.А. Полуцыган внесла существенный вклад в разработку концепции статьи, сбор материалов и написала значительную часть текста. Г.И. Селезнев внес вклад в разработку концепции статьи и написал часть текста.

СНОСКИ / FOOTNOTES

¹ Стенограмма заседаний 22 января 2020 г. URL: <http://transcript.duma.gov.ru/node/5378/> (дата обращения: 10.04.2020).

² Конституция Российской Федерации, принятая всенародным голосованием 12 декабря 1993 года, с изменениями, одобренными в ходе общероссийского голосования 1 июля 2020 года. URL: <http://publication.pravo.gov.ru/Document/View/0001202007040001> (дата обращения: 20.07.2020).

³ Федеральный закон от 21.11.2011 № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации». URL: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_121895/ (дата обращения: 20.07.2020).

⁴ Федеральный закон от 30.03.1999 № 52-ФЗ «О санитарно-эпидемиологическом благополучии населения». URL: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_22481/ (дата обращения: 27.07.2020).

⁵ Федеральный закон от 21.12.1994 № 68-ФЗ «О защите населения и территорий от чрезвычайных ситуаций природного

- завершение работы над законопроектом «О биологической безопасности Российской Федерации»⁹;
- совершенствование нормативного регулирования вакцинации;
- увеличение доли эффективных расходов на здравоохранение при формировании федерального бюджета на 2021–2023 годы в соответствии с поручением Президента Российской Федерации; корректировка показателей Государственной программы «Развитие здравоохранения» и национального проекта «Здравоохранение»⁵⁵;
- создание правовых условий для использования ресурсов частной системы здравоохранения;
- создание условий для развития телемедицины, искусственного интеллекта.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Законодательное регулирование охраны здоровья граждан — первостепенная задача. Своевременное принятие федеральных законов и нормативных правовых актов позволили сформировать надежную и эффективную систему противодействия распространению COVID-19 в Российской Федерации. При этом в постэпидемический период «Здравоохранения 2020+» важно учесть клинический и организационный опыт. Необходимо комплексно пересмотреть всю нормативную базу, обеспечить надлежащее правовое регулирование отношений, связанных с предупреждением распространения инфекций, подобных COVID-19.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Dmitrii A. Morozov made the major contribution to the concept of the article, wrote the text of the article, approved the final version of the publication and agreed to take responsibility for all aspects of the work. Dmitrii V. Vtorushin made a contribution to the concept of the article, the acquisition of data and wrote part of the text. Anastasia A. Polutsigan made a significant contribution to the concept of the article, acquisition of data and wrote a significant part of the text. Grigori I. Seleznev made a contribution to the concept of the article and wrote part of the text.

и техногенного характера». URL: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_5295/ (дата обращения: 27.07.2020).

⁶ Постановление Главного государственного санитарного врача РФ от 24 января 2020 г. № 2 «О дополнительных мероприятиях по недопущению завоза и распространения новой коронавирусной инфекции, вызванной 2019-nCoV». URL: <http://ivo.garant.ru/#/document/73461231/paragraph/1/doclist/0/selflink/0/highlight/0> (дата обращения: 26.07.2020).

⁷ Постановление Главного государственного санитарного врача РФ от 31 января 2020 г. № 3 «О проведении дополнительных санитарно-противоэпидемических (профилактических) мероприятий по недопущению завоза и распространения новой коронавирусной инфекции, вызванной 2019-nCoV». URL: <http://ivo.garant.ru/#/document/73495813/paragraph/1/doclist/0> (дата обращения: 26.07.2020).

⁸ Письмо Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека от 21 января

2020 г. № 02/706-2020-27 «О направлении временных рекомендаций по организации лабораторной диагностики новой коронавирусной инфекции (2019-nCoV)». URL: <http://ivo.garant.ru/#/document/73663350/paragraph/1/doclist/:1> (дата обращения: 26.07.2020).

⁹ Законопроект №850485-7 «О биологической безопасности Российской Федерации». URL: <https://sozd.duma.gov.ru/bill/850485-7> (дата обращения: 18.05.2020).

¹⁰ Указ Президента Российской Федерации от 11.03.2019 № 97 «Об Основах государственной политики Российской Федерации в области обеспечения химической и биологической безопасности на период до 2025 года и дальнейшую перспективу» // Собрание законодательства Российской Федерации. 2019 г. № 11. Ст. 1106.

¹¹ Совещание по вопросам профилактики и контроля за распространением коронавирусной инфекции. URL: <http://government.ru/news/38850/> (дата обращения: 26.07.2020).

¹² Statement on the second meeting of the International Health Regulations (2005) Emergency Committee regarding the outbreak of novel coronavirus (2019-nCoV). URL: [https://www.who.int/news-room/detail/30-01-2020-statement-on-the-second-meeting-of-the-international-health-regulations-\(2005\)-emergency-committee-regarding-the-outbreak-of-novel-coronavirus-\(2019-ncov\)](https://www.who.int/news-room/detail/30-01-2020-statement-on-the-second-meeting-of-the-international-health-regulations-(2005)-emergency-committee-regarding-the-outbreak-of-novel-coronavirus-(2019-ncov)) (дата обращения: 05.07.2020).

¹³ Постановление Правительства Российской Федерации от 31.01.2020 г. № 66 «О внесении изменения в перечень заболеваний, представляющих опасность для окружающих» // Собрание законодательства Российской Федерации. 2020 г., № 6. Ст. 674.

¹⁴ О Национальном плане по предупреждению завоза и распространения коронавирусной инфекции. URL: <http://government.ru/news/38907/> (дата обращения: 13.05.2020).

¹⁵ Постановление Правительства Российской Федерации от 14.03.2020 № 285 «О Координационном совете при Правительстве Российской Федерации по борьбе с распространением новой коронавирусной инфекции на территории Российской Федерации». URL: <http://ivo.garant.ru/#/document/73747090/paragraph/1/highlight/постановление%20правительства%20285:1> (дата обращения: 13.06.2020).

¹⁶ Распоряжение Президента Российской Федерации от 15.03.2020 № 73-рп «О рабочей группе Государственного совета Российской Федерации по противодействию распространению новой коронавирусной инфекции, вызванной 2019-NCOV» // Собрание законодательства Российской Федерации. 2020 г. № 11. Ст. 1537.

¹⁷ Прошло первое заседание рабочей группы по борьбе с коронавирусом. URL: <http://komitet2-2.km.duma.gov.ru/Novosti-Komiteta/item/21844735/> (дата обращения: 26.07.2020).

¹⁸ Перечень поручений по итогам обращения Президента в связи с распространением коронавирусной инфекции на территории страны (утв. Президентом РФ 28.03.2020 № Пр-586). URL: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_348734/ (дата обращения: 13.05.2020).

¹⁹ Федеральный закон от 01.04.2020 № 98-ФЗ «О внесении изменений в отдельные законодательные акты Российской Федерации по вопросам предупреждения и ликвидации чрезвычайных ситуаций». URL: <http://ivo.garant.ru/#/document/73828134/paragraph/1/highlight/фз%2098:3> (дата обращения: 10.07.2020).

²⁰ Указ Мэра Москвы от 05.03.2020 № 12-УМ «О введении режима повышенной готовности». URL: <http://www.consultant.ru/cons/cgi/online.cgi?req=doc&base=MLAW&n=204387#07012300756800451> (дата обращения: 26.07.2020).

²¹ Постановление Губернатора Московской области от 12.03.2020 № 108-ПГ «О введении в Московской области режима повышенной готовности для органов управления и сил Московской областной системы предупреждения и ликвидации чрезвычайных

ситуаций и некоторых мерах по предотвращению распространения новой коронавирусной инфекции (COVID-2019) на территории Московской области». URL: <http://www.consultant.ru/cons/cgi/online.cgi?req=doc&base=MOB&n=319886#03838902299394411> (дата обращения: 20.07.2020).

²² Федеральный закон от 08.06.2020 № 166-ФЗ «О внесении изменений в отдельные законодательные акты Российской Федерации в целях принятия неотложных мер, направленных на обеспечение устойчивого развития экономики и предотвращение последствий распространения новой коронавирусной инфекции» // Собрание законодательства Российской Федерации. 2020 г. № 24. Ст. 3740.

²³ Законопроект № 930215-7 «О внесении изменений в Федеральный закон «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» (в части особенностей оказания медицинской помощи в условиях чрезвычайных ситуаций). URL: <https://sozd.duma.gov.ru/bill/930215-7> (дата обращения: 13.05.2020).

²⁴ Постановление Правительства Российской Федерации от 02.07.2020 № 973 «Об особенностях организации оказания медицинской помощи при угрозе распространения заболеваний, представляющих опасность для окружающих» // Собрание законодательства Российской Федерации. 2020 г. № 28. Ст. 4425.

²⁵ Врачи на связи: как телемедицина помогает в борьбе с коронавирусом. URL: <https://www.mos.ru/news/item/72444073/> (дата обращения: 10.04.2020).

²⁶ Федеральный закон от 25.12.2018 № 489-ФЗ «О внесении изменений в статью 40 Федерального закона «Об обязательном медицинском страховании в Российской Федерации» и Федеральный закон «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» по вопросам клинических рекомендаций» // Собрание законодательства Российской Федерации. 2018 г. № 53 (часть I). Ст. 8415.

²⁷ Федеральный закон от 01.04.2020 № 99-ФЗ «О внесении изменений в Кодекс Российской Федерации об административных правонарушениях» // Собрание законодательства Российской Федерации. 2020 г. № 14 (часть I). Ст. 2029.

²⁸ Федеральный закон от 01.04.2020 № 100-ФЗ «О внесении изменений в Уголовный кодекс Российской Федерации и статьи 31 и 151 Уголовно-процессуального кодекса Российской Федерации» // Собрание законодательства Российской Федерации. 2020 г. № 14 (часть I). Ст. 2030.

²⁹ Совещание с членами Правительства. URL: <http://www.kremlin.ru/events/president/news/62734> (дата обращения: 10.04.2020).

³⁰ Постановление Правительства Российской Федерации от 02.03.2020 № 223 «О введении временного запрета на вывоз отдельных видов продукции из Российской Федерации». URL: <http://ivo.garant.ru/#/document/73698944/paragraph/1/highlight/постановление%20правительства%20№%20223%20от%202%20марта%202020:6> (дата обращения: 13.05.2020).

³¹ Федеральный закон от 26.03.2020 № 67-ФЗ «О внесении изменений в статью 60 Федерального закона «Об обращении лекарственных средств» и статью 38 Федерального закона «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» // Собрание законодательства Российской Федерации. 2020 г. № 13. Ст. 1856.

³² Указ Президента Российской Федерации от 17.03.2020 г. № 187 «О розничной торговле лекарственными препаратами для медицинского применения» // Собрание законодательства Российской Федерации. 2020 г. № 12. Ст. 1742.

³³ Федеральный закон от 03.04.2020 № 105-ФЗ «О внесении изменений в статью 15.1 Федерального закона «Об информации, информационных технологиях и о защите информации» и Федеральный закон «Об обращении лекарственных средств» // Собрание законодательства Российской Федерации. 2020 г. № 14 (часть I). Ст. 2035.

³⁴ Постановление Правительства Российской Федерации от 16.05.2020 № 697 «Об утверждении Правил выдачи разрешения

на осуществление розничной торговли лекарственными препаратами для медицинского применения дистанционным способом, осуществления такой торговли и доставки указанных лекарственных препаратов гражданам и внесении изменений в некоторые акты Правительства Российской Федерации по вопросу розничной торговли лекарственными препаратами для медицинского применения дистанционным способом» // Собрание законодательства Российской Федерации. 2020 г. № 21. Ст. 3278.

³⁵ Федеральный закон от 01.04.2020 № 95-ФЗ «О внесении изменений в статью 238.1 Уголовного кодекса Российской Федерации» // Собрание законодательства Российской Федерации. 2020 г. № 14 (часть I). Ст. 2025.

³⁶ Федеральный закон от 01.04.2020 № 89-ФЗ «О внесении изменений в Кодекс Российской Федерации об административных правонарушениях» // Собрание законодательства Российской Федерации. 2020 г. № 14 (часть I). Ст. 2019.

³⁷ Федеральный закон от 29.11.2010 № 326-ФЗ «Об обязательном медицинском страховании в Российской Федерации». URL: <http://ivo.garant.ru/#/document/12180688/paragraph/9310/highlight/326-ФЗ:8> (дата обращения: 13.06.2020).

³⁸ Постановление Правительства Российской Федерации от 03.04.2020 № 432 «Об особенностях реализации базовой программы обязательного медицинского страхования в условиях возникновения угрозы распространения заболеваний, вызванных новой коронавирусной инфекцией» // Собрание законодательства Российской Федерации. 2020 г. № 15. Ст. 2286.

³⁹ Совещание с руководителями субъектов Федерации по вопросам противодействия распространению коронавирусной инфекции. URL: <http://www.kremlin.ru/events/president/news/63288> (дата обращения: 13.05.2020).

⁴⁰ Дмитрий Морозов: современное здравоохранение требует экспертных и гибких управленческих решений. URL: <http://komitet2-2.km.duma.gov.ru/Novosti-Komiteta/item/22100705> (дата обращения: 30.04.2020).

⁴¹ Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 09.04.2020 № 299н «О внесении изменений в Правила обязательного медицинского страхования, утвержденные приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации от 28 февраля 2019 г. № 108н» (Зарегистрирован 14.04.2020 № 58074). URL: <http://publication.pravo.gov.ru/Document/View/0001202004140018?i ndex=0&rangeSize=1> (дата обращения: 13.05.2020).

⁴² Распоряжение Правительства Российской Федерации от 03.06.2020 № 1470-р // Собрание законодательства Российской Федерации. 2020 г. № 24. Ст. 3810.

⁴³ Постановление Правительства Российской Федерации от 02.04.2020 № 415 «Об утверждении Правил предоставления в 2020 году иных межбюджетных трансфертов из федерального бюджета бюджетам субъектов Российской Федерации, источником финансового обеспечения которых являются бюджетные ассигнования резервного фонда Правительства Российской Федерации, в целях софинансирования, в том числе в полном объеме, расходных обязательств субъектов Российской Федерации, возникающих при осуществлении выплат стимулирующего характера за особые условия труда и дополнительную нагрузку медицинским работникам, оказывающим медицинскую помощь гражданам, у которых выявлена новая коронавирусная инфекция, и лицам из групп риска заражения новой коронавирусной инфекцией» // Собрание законодательства Российской Федерации. 2020 г. № 15. Ст. 2272.

⁴⁴ Постановление Правительства Российской Федерации от 12.04.2020 № 484 «Об утверждении Правил предоставления в 2020 году иных межбюджетных трансфертов из федерального

бюджета бюджетам субъектов Российской Федерации, источником финансового обеспечения которых являются бюджетные ассигнования резервного фонда Правительства Российской Федерации, в целях софинансирования в полном объеме расходных обязательств субъектов Российской Федерации, возникающих при осуществлении выплат стимулирующего характера за выполнение особо важных работ медицинским и иным работникам, непосредственно участвующим в оказании медицинской помощи гражданам, у которых выявлена новая коронавирусная инфекция COVID-19» // Собрание законодательства Российской Федерации. 2020 г. № 16. Ст. 2596.

⁴⁵ Федеральный закон от 22.04.2020 № 121-ФЗ «О внесении изменений в часть вторую Налогового кодекса Российской Федерации» // Собрание законодательства Российской Федерации. 2020 г. № 17. Ст. 2699.

⁴⁶ Указ Президента Российской Федерации от 06.05.2020 № 313 «О предоставлении дополнительных страховых гарантий отдельным категориям медицинских работников». URL: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_351969/ (дата обращения: 26.07.2020).

⁴⁷ Стенограмма заседаний 22 мая 2020 г. URL: <http://transcript.duma.gov.ru/node/5468/> (дата обращения: 25.06.2020).

⁴⁸ В Госдуме попросили Правительство ускорить предоставление информации о выплатах медикам. URL: <http://komitet2-2.km.duma.gov.ru/Novosti-Komiteta/item/22485210/> (дата обращения: 28.05.2020).

⁴⁹ Постановление Правительства Российской Федерации от 29.05.2020 № 784 «О внесении изменений в некоторые акты Правительства Российской Федерации» // Собрание законодательства Российской Федерации. 2020 г. № 23. Ст. 3649.

⁵⁰ Письмо Министерства здравоохранения РФ от 6 мая 2020 г. № 16-3/И/2-5951 «Об осуществлении выплат стимулирующего характера за особые условия труда и дополнительную нагрузку медицинским работникам, оказывающим медицинскую помощь гражданам, у которых выявлена новая коронавирусная инфекция, и лицам из групп риска заражения новой коронавирусной инфекцией». URL: <https://base.garant.ru/74006440/> (дата обращения: 28.05.2020).

⁵¹ Письмо Министерства здравоохранения РФ от 21 мая 2020 г. № 16-3/И/1-6965 «Об осуществлении выплат стимулирующего характера за особые условия труда медицинским и иным работникам». URL: <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/73959162/> (дата обращения: 28.05.2020).

⁵² Перечень поручений по итогам обращения Президента к гражданам России (утв. Президентом РФ 08.07.2020 № Пр-1081). URL: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_356812/ (дата обращения: 15.07.2020).

⁵³ Постановление Государственной Думы Федерального Собрания Российской Федерации от 10.06.2020 № 8332-7 ГД «Об информации Министра здравоохранения Российской Федерации М.А. Мурашко об охране здоровья граждан в период коронавирусной эпидемии». URL: <http://www.consultant.ru/cons/cgi/online.cgi?req=doc&base=EXP&n=742832#09416406927389849> (дата обращения: 20.07.2020).

⁵⁴ План проверок Счетной палаты на 2020 год. URL: <https://ach.gov.ru/news/plan-proverok-schetnoy-palaty-na-2020-god> (дата обращения: 26.07.2020).

⁵⁵ Авксентьев Н.А., Назаров В.С., Сисигина Н.Н. Как усовершенствовать нацпроекты в сфере здравоохранения и демографии после коронавируса? Вопросы экономики. 2020; 6: 22–36. <https://doi.org/10.32609/0042-8736-2020-6-22-36>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Морозов Дмитрий Анатольевич[✉], д-р мед. наук, депутат Государственной Думы, председатель Комитета Государственной Думы по охране здоровья, заведующий кафедрой детской хирургии и урологии-андрологии им. Л.П. Александрова ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет).

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1940-1395>

Вторушин Дмитрий Владленович, канд. мед. наук, и. о. руководителя аппарата Комитета Государственной Думы по охране здоровья.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5149-1941>

Полуцыган Анастасия Александровна, помощник депутата Государственной Думы Морозова Дмитрия Анатольевича по работе в Государственной Думе.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6926-1036>

Селезнев Григорий Игоревич, главный советник аппарата Комитета Государственной Думы по охране здоровья.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4646-927X>

Dmitrii A. Morozov[✉], MD, PhD, DMSc, State Duma deputy, Chairman of the State Duma Committee on health protection, Head of the Department of Pediatric Surgery and Urology-Andrology named after L.P. Alexandrov, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1940-1395>

Dmitrii V. Vtorushin, MD, PhD, acting Secretary of the State Duma Committee on health protection.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5149-1941>

Anastasia A. Polutsigan, assistant of the State Duma deputy D.A. Morozov.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6926-1036>

Grigorii I. Seleznev, chief adviser of the State Duma Committee on health protection Secretariat.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4646-927X>

[✉] Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

УДК [616.98:578.834.1]-06:616.152.21]-053.89
<https://doi.org/10.47093/2218-7332.2020.11.2.87-91>



Немая гипоксемия у пациента с тяжелой SARS-CoV-2-пневмонией

А.Д. Пальман[✉], Д.А. Андреев, С.А. Сучкова
 ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет
 им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет)
 ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2, г. Москва, 119991, Россия

Аннотация

Для пациентов с COVID-19 характерно тяжелое поражение легких с развитием острой дыхательной недостаточности. Однако у части пациентов самочувствие может длительное время оставаться относительно удовлетворительным и, несмотря на выраженную гипоксемию, они не жалуются на одышку.

Описание случая. Мы наблюдали 65-летнего мужчину, госпитализированного с тяжелой SARS-CoV-2-пневмонией, низкими показателями насыщения крови кислородом, но при этом без жалоб на одышку. Только при прогрессировании заболевания со снижением сатурации кислородом (SpO₂) до 85% и ниже при дыхании атмосферным воздухом он стал отмечать чувство нехватки воздуха. Состояние пациента ухудшалось, и в итоге он скончался в отделении интенсивной терапии от полиорганной недостаточности.

Обсуждение. Этот случай наглядно иллюстрирует еще одну особенность течения пневмонии, ассоциированной с новым коронавирусом SARS-CoV-2, и показывает, что измерение SpO₂ является одним из ведущих объективных критериев, позволяющим врачу оценить реальную тяжесть состояния пациента с COVID-19.

Ключевые слова: COVID-19, SARS-CoV-2, острая дыхательная недостаточность, немая гипоксемия

Рубрики MeSH:

ТЯЖЕЛЫЙ ОСТРЫЙ РЕСПИРАТОРНЫЙ СИНДРОМ — ОСЛОЖНЕНИЯ

ГИПОКСИЯ — ДИАГНОСТИКА

ГИПОКСИЯ — ЭТИОЛОГИЯ

Для цитирования: Пальман А.Д., Андреев Д.А., Сучкова С.А. Немая гипоксемия у пациента с тяжелой SARS-CoV-2-пневмонией. Сеченовский вестник. 2020; 11(2): 87–91. <https://doi.org/10.47093/2218-7332.2020.11.2.87-91>

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ:

Пальман Александр Давидович, канд. мед. наук, доцент кафедры госпитальной терапии № 1 ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет)

Адрес: ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2, г. Москва, 119991, Россия

Тел.: +7 (916) 656-64-14

E-mail: doctorpalman@mail.ru

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки (собственные ресурсы).

Статья поступила в редакцию: 14.07.2020

Статья принята к печати: 02.09.2020

Дата публикации: 15.10.2020

Silent hypoxemia in a patient with severe SARS-CoV-2 pneumonia

Alexander D. Palman[✉], Denis A. Andreev, Svetlana A. Suchkova
 Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University)
 8/2, Trubetskaya str., Moscow, 119991, Russia

Abstract

Patients with COVID-19 are typically characterized by severe lung injury with the development of acute respiratory failure. However, in some patients, subjective well-being may remain relatively satisfactory for a long time and, despite severe hypoxemia, they do not complain of shortness of breath.

Case report. We observed a 65-year-old man hospitalized with severe SARS-CoV-2 pneumonia, low level of blood oxygen saturation, but at the same time without complaints of shortness of breath. Only as the disease progressed with a decrease in oxygen saturation when breathing atmospheric air (SpO_2) lower than 85% he began to notice a feeling of lack of air. The patient's condition worsened and as a result, he died in the intensive care unit from multiple organ failure.

Discussion. This case clearly illustrates one more feature of the course of pneumonia associated with the novel SARS-CoV-2 coronavirus and shows that SpO_2 measurement is one of the leading objective criterion that allows a doctor to assess the real severity of a patient's condition with COVID-19.

Keywords: COVID-19, SARS-CoV-2, acute respiratory failure, silent hypoxemia

MESH terms:

SEVERE ACUTE RESPIRATORY SYNDROME — COMPLICATIONS

HYPOXIA — DIAGNOSIS

HYPOXIA — ETIOLOGY

For citation: Palman A.D., Andreev D.A., Suchkova S.A. Silent hypoxemia in a patient with severe SARS-CoV-2 pneumonia. *Sechenov Medical Journal*. 2020; 11(2): 87–91. <https://doi.org/10.47093/2218-7332.2020.11.2.87-91>

CONTACT INFORMATION:

Alexander D. Palman, MD, PhD, Associate Professor, Department of Hospital Therapy No. 1, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University)

Address: 8/2, Trubetskaya str., Moscow, 119991, Russia

Tel.: +7 (916) 656-64-14

E-mail: doctorpalman@mail.ru

Conflict of interests. The authors declare that there is no conflict of interests.

Financial support. The study was not sponsored (own resources).

The article received: 14.07.2020

The article approved for publication: 02.09.2020

Date of publication: 15.10.2020

Список сокращений:

ЧДД — частота дыхательных движений

СРБ — С-реактивный белок

ИВЛ — искусственная вентиляция легких

ЧСС — частота сердечных сокращений

Вызываемое новым типом коронавируса SARS-CoV-2 заболевание, получившее название COVID-19, было впервые описано в Китае в декабре 2019 г. [1] и за короткое время приняло масштабы пандемии [2].

Хотя у многих пациентов COVID-19 протекает сравнительно легко, в типичных случаях это заболевание проявляется двусторонней полисегментарной пневмонией, которая может осложняться острой дыхательной недостаточностью, острым респираторным дистресс-синдромом и в итоге привести к смерти пациента [3, 4].

При этом у части пациентов с пневмонией, вызванной вирусом SARS-CoV-2, наблюдается парадоксальное несоответствие между объективной тяжестью дыхательной недостаточности и относительно удовлетворительным самочувствием, что получило в литературе название немой гипоксемии [5, 6].

Приводим собственное клиническое наблюдение.

ОПИСАНИЕ СЛУЧАЯ

Мужчина 65 лет, пенсионер, был госпитализирован в инфекционное отделение Университетской клинической больницы № 1 в апреле 2020 г. с жалобами на повышение температуры тела максимально до 39,0 °С, умеренно выраженный непродуктивный кашель и общую слабость. Заболевание дебютировало за две недели до поступления заложенностью и слизисто-гнойными выделениями из носа; спустя несколько дней присоединилось повышение температуры тела до 38,0–39,0 °С и непродуктивный кашель. За медицинской помощью не обращался, принимал парацетамол.

В анамнезе артериальная гипертензия в течение 10 лет с максимальным повышением артериального

давления до 200/120 мм рт. ст. На фоне регулярно приема амлодипина 10 мг и периндоприла 5 мг в сутки давление стабилизировано на уровне 125–130/80–85 мм рт. ст. Курение и профессиональные вредности в прошлом отрицает. За рубеж в течение последних 3 месяцев не выезжал, контактов с болеющими COVID-19 или лицами, недавно вернувшимися из эпидемиологически неблагоприятных регионов, не было.

В приемном отделении взят мазок из верхних дыхательных путей для исследования на наличие РНК SARS-CoV-2, результат которого оказался положительным.

При осмотре в отделении пациент не производил впечатления тяжелобольного. Не предъявлял жалобы на одышку даже при активном расспросе, говорил спокойно, длинными фразами. Температура тела была 37,8 °С. Наблюдался избыток массы тела: вес 84 кг, рост 170 см, индекс массы тела 29,1 кг/м². Обращал на себя внимание умеренный цианоз губ. При дыхании атмосферным воздухом сатурация кислородом (SpO₂) составила 91% по данным пульсоксиметрии (SpO₂ в норме ≥ 95% [7]). Частота дыхательных движений (ЧДД) в покое оставалась в пределах 18–20 в мин, при аускультации легких хрипы не выслушивались, тоны сердца ритмичные с частотой сердечных сокращений (ЧСС) 90 в мин. Артериальное давление 150/90 мм рт. ст. Со стороны других органов и систем — без особенностей.

В общем анализе крови обращала на себя внимание лейкопения 3,1×10⁹/л и лимфопения 0,5×10⁹/л.

В биохимическом анализе крови клинически значимые метаболические или электролитные нарушения не выявлялись: глюкоза 4,5 ммоль/л, калий 4,7 ммоль/л, креатинин 101 мкмоль/л.

Отмечено повышение уровня С-реактивного белка (СРБ) до 133 мг/л (< 0,5 мг/л), что указывало

на тяжесть заболевания и высокую активность воспалительного процесса.

По данным компьютерной томографии органов грудной клетки, сделанной в день поступления, выявлено диффузное поражение легких за счет обширных зон «матового стекла» с общим объемом поражения легких более 75%. Сделано заключение, что картина изменений легких с высокой вероятностью соответствует ассоциированной с COVID-19 двусторонней полисегментарной пневмонии крайне тяжелой степени (рис.).

На снятой электрокардиограмме: ритм синусовый с ЧСС 92 в минуту. Полная блокада левой ножки пучка Гиса.

По результатам эхокардиографического исследования: полости сердца не расширены, стенки левого желудочка умеренно утолщены, общая сократительная способность миокарда левого желудочка в пределах нормы, фракция выброса — 57%. Зон гипокинезии не выявлено, клапанный аппарат без грубой органической патологии. Признаки умеренной легочной гипертензии.

С момента поступления начата кислородотерапия с потоком 5–6 л/мин через носовые канюли, в результате чего SpO₂ повысилась до 95%. Однако сам пациент при этом не почувствовал значимых изменений в своем самочувствии и использовал дополнительный кислород прерывисто. На следующий день было зафиксировано снижение SpO₂ до 89% при дыхании атмосферным воздухом, однако пациент не отметил появления одышки или ощущения нехватки воздуха и мог спокойно беседовать с лечащим врачом. При этом ЧДД в покое практически не изменилась и составила 20–21 в мин.

Учитывая явное несоответствие между величиной сатурации кислородом, измеренной с помощью пульсоксиметра, и общим состоянием пациента,

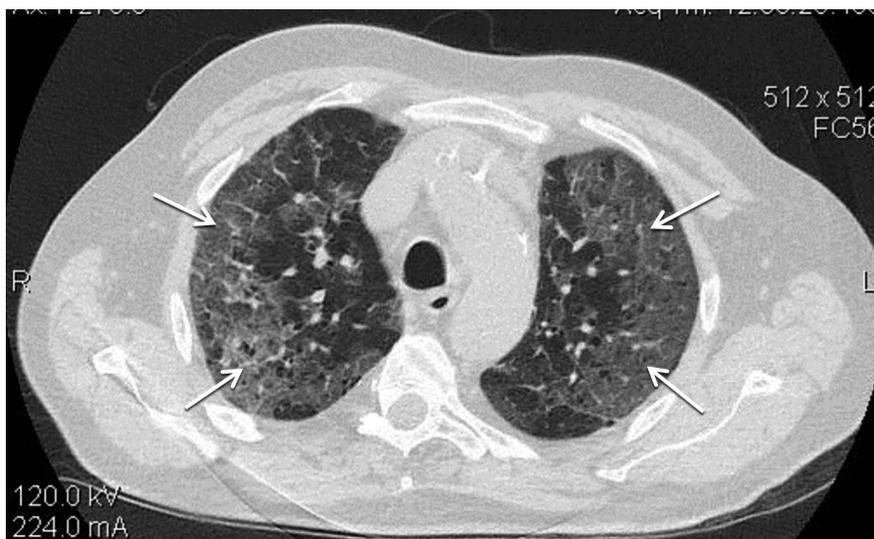


РИС. Компьютерная томография органов грудной клетки (стрелками обозначены обширные зоны «матового стекла»).
FIG. Computed tomography of the chest (arrows indicate extensive areas of ground glass opacity).

предполагался технический артефакт, связанный с неинвазивным характером оценки SpO_2 . Однако при исследовании кислотно-щелочного состояния и газового состава артериальной крови было подтверждено наличие тяжелой гипоксемической дыхательной недостаточности с рН 7,38, PaO_2 — 51 мм рт. ст. и $PaCO_2$ — 36 мм рт. ст. Только при снижении в дальнейшем SpO_2 до 85% и ниже при дыхании атмосферным воздухом пациент стал отмечать, что на фоне ингалируемого кислорода ему «дышится легче».

В отделении проводилось лечение гидроксидом хлорохином, азитромицином, энوکсапарином, была продолжена гипотензивная терапия, по потребности назначался парацетамол. С учетом сохраняющейся фебрильной лихорадки и повышения уровня СРБ максимально до 307 мг/л вводился тоцилизумаб. Продолжалась кислородная поддержка в постепенно возрастающем объеме вплоть до 15 л/мин через реверсивную маску, что позволяло поддерживать сатурацию кислородом на уровне 91–92%.

Несмотря на проводимое лечение, заболевание прогрессировало, и в связи с невозможностью контролировать дыхательную недостаточность в условиях отделения на 16-е сутки пребывания в стационаре пациент был переведен в отделение реанимации и интенсивной терапии, где был интубирован и переведен на искусственную вентиляцию легких (ИВЛ). Спустя две недели он скончался на фоне явлений респираторного дистресс-синдрома и прогрессирующей полиорганной недостаточности.

ОБСУЖДЕНИЕ

Физиологическое обоснование феномена немой гипоксемии на сегодняшний день отсутствует и активно дискутируется в литературе. Так, например, высказываются предположения, что вирус SARS-CoV-2 может непосредственно взаимодействовать с центральными и периферическими хеморецепторами, подавляя их способность адекватно отвечать на нехватку кислорода. Кроме того, своеобразное поражение легочной ткани при коронавирусной пневмонии длительное время не сопровождается значительными нарушениями механики дыхания, прогрессирующая гипоксемия сочетается с нормокапнией,

ВКЛАД АВТОРОВ

А.Д. Пальман внес основной вклад в разработку концепции статьи, подготовил текст, окончательно утвердил публикуемую версию статьи и согласен принять на себя ответственность за все аспекты клинического наблюдения. Д.А. Андреев внес существенный вклад в написание статьи. С.А. Сучкова принимала активное участие в лечении пациента, подготовке материалов и описании клинического наблюдения.

и ориентированные на нормальный уровень $PaCO_2$, механизмы регуляции дыхания тормозят появление и нарастание одышки [5].

В результате этого пациенты с COVID-19 менее склонны отвечать на гипоксемию возрастанием ЧДД по сравнению с пациентами, страдающими другой респираторной патологией [8], и именно такую особенность мы наблюдали у описываемого пациента.

Мы предполагаем, что именно предшествующая немая гипоксемия ответственна за часть случаев драматического течения COVID-19, когда субъективное ухудшение самочувствия пациента запаздывает относительно его объективного статуса, в результате чего время оказывается упущено и от момента обращения за медицинской помощью до необходимости в интубации и ИВЛ проходят считанные часы. Таким образом, наличие немой гипоксемии у наблюдавшегося нами пациента с COVID-19 следует рассматривать в качестве еще одного исходно неблагоприятного прогностического фактора, наряду с большим объемом поражения легких, пожилым возрастом, избыточной массой тела и наличием сердечно-сосудистой патологии. Аналогичного мнения придерживаются и зарубежные авторы [6].

Еще одной подмеченной нами особенностью больных с SARS-CoV-2-пневмонией является наблюдающаяся у части из них сравнительно скудная аускультативная картина, вплоть до полного отсутствия хрипов даже при значительном объеме поражения легочной ткани, что также имело место у описываемого нами пациента. При недостаточной врачебной настороженности и без своевременной рентгенологической верификации это может стать еще одной причиной поздней диагностики заболевания.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, регулярный контроль SpO_2 необходим пациентам с COVID-19 даже в тех случаях, когда течение заболевания исходно не представляется тяжелым. Особенно это важно на догоспитальном этапе, когда пульсоксиметрия становится для практического врача одним из основных объективных ориентиров, позволяющим оценить истинную тяжесть состояния пациента с COVID-19.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Alexander D. Palman developed the main concept of the article, wrote the text, approved the final version, and agreed to take responsibility for all aspects of the article. Denis A. Andreev made a significant contribution to the writing of the article. Svetlana A. Suchkova took active part in treatment of the patient, preparing materials and describing of the clinical case.

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 Feb; 382(8): 727–33. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2001017> PMID: 31978945
- 2 WHO Director-General's opening remarks at the media briefing on COVID-19 11 March 2020. URL: <https://www.who.int/dg/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19---11-march-2020> (accessed 15.06.2020).
- 3 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): 1239–42. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.2648> PMID: 32091533
- 4 Глыбочко П.В., Фомин В.В., Авдеев С.Н. и др. Клиническая характеристика 1007 больных тяжелой SARSCoV-2 пневмонией, нуждавшихся в респираторной поддержке. *Клиническая фармакология и терапия.* 2020; 29(2): 21–9. <https://doi.org/10.32756/0869-5490-2020-2-21-29>
- 5 Tobin M.J., Laghi F., Jubran A. Why COVID-19 Silent Hypoxemia Is Baffling to Physicians. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2020; 202(3): 356–60. <https://doi.org/10.1164/rccm.202006-2157CP> PMID: 32539537
- 6 Wilkerson R.G., Adler J.D., Shah N.G., Brown R. Silent hypoxia: A harbinger of clinical deterioration in patients with COVID-19. *Am. J. Emerg. Med.* 2020 May 22. <https://doi.org/10.1016/j.ajem.2020.05.044> PMID: 32471783
- 7 Интенсивная терапия в пульмонологии. Под ред. С.Н. Авдеева. Т. 1. М.: Атмосфера, 2014. 304 с.
- 8 Jouffroy R., Jost D., Prunet B. Prehospital pulse oximetry: a red flag for early detection of silent hypoxemia in COVID-19 patients. *Crit Care.* 2020 Jun; 24(1): 313–4. <https://doi.org/10.1186/s13054-020-03036-9> PMID: 32513249
- 1 Zhu N., Zhang D., Wang W., et al. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med.* 2020 Feb; 382(8): 727–33. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2001017> PMID: 31978945
- 2 WHO Director-General's opening remarks at the media briefing on COVID-19 11 March 2020. URL: <https://www.who.int/dg/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19---11-march-2020> (accessed 15.06.2020).
- 3 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): 1239–42. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.2648> PMID: 32091533
- 4 Glybochko P.V., Fomin V.V., Avdeev S.N., et al. Klinicheskaya kharakteristika 1007 bol'nykh tyazheloi SARSCoV-2 pnevmoniei, nuzhdavshikhsya v respiratornoi podderzhke. [Clinical characteristics of 1007 intensive care unit patients with SARS-CoV-2 pneumonia]. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya.* 2020; 29(2): 21–9 (In Russian). <https://doi.org/10.32756/0869-5490-2020-2-21-29>
- 5 Tobin M.J., Laghi F., Jubran A. Why COVID-19 Silent Hypoxemia Is Baffling to Physicians. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2020. 202(3):356–60. <https://doi.org/10.1164/rccm.202006-2157CP> PMID: 32539537
- 6 Wilkerson R.G., Adler J.D., Shah N.G., Brown R. Silent hypoxia: A harbinger of clinical deterioration in patients with COVID-19. *Am. J. Emerg. Med.* 2020 May 22. <https://doi.org/10.1016/j.ajem.2020.05.044> PMID: 32471783
- 7 Intensivnaya terapiya v pul'monologii [Intensive therapy in pulmonology]. Edited by S.N. Avdeev ed. Vol. 1. Moscow: Atmosphere, 2014. 304 p. (In Russian).
- 8 Jouffroy R., Jost D., Prunet B. Prehospital pulse oximetry: a red flag for early detection of silent hypoxemia in COVID-19 patients. *Crit Care.* 2020 Jun; 24(1): 313–4. <https://doi.org/10.1186/s13054-020-03036-9> PMID: 32513249

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Пальман Александр Давидович , канд. мед. наук, доцент кафедры госпитальной терапии № 1 ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет).
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3665-4044>

Андреев Денис Анатольевич, д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой кардиологии, функциональной и ультразвуковой диагностики ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет).
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0276-7374>

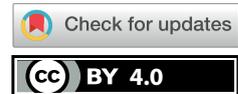
Сучкова Светлана Александровна, врач-кардиолог кардиологического отделения для больных инфарктом миокарда Университетской клинической больницы № 1 ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет).
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7792-0372>

Alexander D. Palman , MD, PhD, Associate Professor, Department of Hospital Therapy No. 1, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3665-4044>

Denis A. Andreev, MD, PhD, DMSc, Professor, Head of the Department of Cardiology, Functional and Ultrasound Diagnostics, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0276-7374>

Svetlana A. Suchkova, cardiologist, Cardiology Department for patients with myocardial infarction, University Clinical Hospital No. 1, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7792-0372>

 Автор, ответственный за переписку / Corresponding author



Изолированная битемпоральная гемианопсия у пациента с инфекцией COVID-19

М.С. Жаркова, И.Н. Тихонов✉, И.В. Ефремова, Ш.А. Ондос, М.Ю. Надинская, В.Т. Ивашкин

ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет)
ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2, г. Москва, 119991, Россия

Аннотация

Введение. Симптомы поражения I, VII и IX пар черепно-мозговых нервов при инфекции SARS-CoV-2 наблюдаются примерно в трети случаев. Изолированная битемпоральная гемианопсия как симптом поражения зрительного нерва на хиазмальном уровне у пациентов с COVID-19 до настоящего времени не описана.

Описание случая. У мужчины 65 лет с анамнезом артериальной гипертензии и перенесшего инфаркт диагностирован COVID-19 с тяжелой степенью поражения легких по компьютерной томографии (КТ). На вторые сутки в стационаре развилась битемпоральная гемианопсия, установленная по тесту Дондерса. КТ головного мозга не выявила органической патологии в парахиазмальной области и в веществе головного мозга. Боковое зрение полностью восстановилось через два дня.

Обсуждение. Наиболее вероятной причиной битемпоральной гемианопсии служило микротромботическое или воспалительное поражение на хиазмальном уровне. Факторы риска тромботических осложнений: мужской пол, возраст, наличие сердечно-сосудистых заболеваний в анамнезе, повышение уровня D-димера; признаки системного воспаления: повышение С-реактивного белка, фибриногена, лактатдегидрогеназы, ферритина. Альтернативной гипотезой развития хиазмального синдрома может быть прямая вирусная инвазия SARS-CoV-2 в центральную нервную систему.

Ключевые слова: битемпоральная гемианопсия, зрительный нерв, хиазма, неврит, хиазматит, COVID-19, SARS-CoV-2, тест Дондерса

Рубрики MeSH:

ГЕМИАНОПСИЯ — ЭТИОЛОГИЯ

ГЕМИАНОПСИЯ — ДИАГНОСТИКА

ГЕМИАНОПСИЯ — ЛЕКАРСТВЕННАЯ ТЕРАПИЯ

SARS ВИРУС — ПАТОГЕННОСТЬ

Для цитирования: Жаркова М.С., Тихонов И.Н., Ефремова И.В., Ондос Ш.А., Надинская М.Ю., Ивашкин В.Т. Изолированная битемпоральная гемианопсия у пациента с инфекцией COVID-19. Сеченовский вестник. 2020; 11(2): 92–98. <https://doi.org/10.47093/2218-7332.2020.11.2.92-98>

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ:

Тихонов Игорь Николаевич, ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней, врач-гастроэнтеролог отделения гепатологии Клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко Университетской клинической больницы № 2 ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет)

Адрес: ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2, г. Москва, 119991, Россия

Тел.: +7 (917) 542-08-86

E-mail: antihbs@gmail.com

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки (собственные ресурсы).

Статья поступила в редакцию: 27.07.2020

Статья принята к печати: 04.09.2020

Дата публикации: 15.10.2020

Isolated bitemporal hemianopia in a patient with COVID-19

Maria S. Zharkova, Igor N. Tikhonov✉, Irina V. Efremova, Shauki A. Ondos,
Maria Yu. Nadinskaia, Vladimir T. Ivashkin

*Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University)
8/2, Trubetskaya str., Moscow, 119991, Russia*

Abstract

Introduction. Symptoms of lesions of the I, VII and IX pairs of cranial nerves during SARS-CoV-2 infection are observed in about a third of cases. Isolated bitemporal hemianopia as a symptom of optic nerve damage at the chiasm level in patients with COVID-19 has not been described yet.

Case report. A 65-year-old man with a history of arterial hypertension and myocardial infarction and confirmed COVID-19 infection with severe lung damage on computed tomography. Patient developed bitemporal hemianopia, confirmed by the Donders test, on the second day of hospitalization. CT scan revealed no lesions and organic pathology in the parachiasmatic region and in the substance of the brain. Two days later, there was a complete restoration of lateral vision.

Discussion. The most likely cause of bitemporal hemianopia was microthrombotic or inflammatory lesion at the chiasm level. Risk factors for thrombotic complications: male gender, age 65, history of cardiovascular diseases, increased D-dimer levels, and signs of systemic inflammation (increased levels of C-reactive protein, fibrinogen, lactate dehydrogenase, and ferritin). An alternative hypothesis for the development of chiasm syndrome may be direct viral invasion SARS-CoV-2 of the central nervous system.

Keywords: bitemporal hemianopia, optic nerve, chiasma, neuritis, chiasmatis, COVID-19, SARS-CoV-2, Donders test

MeSH terms:

HEMIANOPSIA — ETIOLOGY

HEMIANOPSIA — DIAGNOSIS

HEMIANOPSIA — DRUG THERAPY

SARS VIRUS — PATHOGENICITY

For citation: Zharkova M.S., Tikhonov I.N., Efremova I.V., Ondos S., Nadinskaia M. Yu., Ivashkin V.T. Isolated bitemporal hemianopsia in a patient with COVID-19. *Sechenov Medical Journal*. 2020; 11(2): 92–98. <https://doi.org/10.47093/2218-7332.2020.11.2.92-98>

CONTACT INFORMATION:

Igor N. Tikhonov, assistant professor, Department of Internal Disease Propedeutics; gastroenterologist of hepatology department, V. Vasilenko Clinic of Internal Disease Propaedeutics, Gastroenterology and Hepatology, University Clinical Hospital No. 2, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University)

Address: 8/2, Trubetskaya str., Moscow, 119991, Russia

Tel.: +7 (917) 542-08-86

E-mail: antihbs@gmail.com

Conflict of interests. The authors declare that there is no conflict of interests.

Financial support. The study was not sponsored (own resources).

The article received: 27.07.2020

The article approved for publication: 04.09.2020

Date of publication: 15.10.2020

Список сокращений:

ГХЛ — гидроксихлорохин

КТ — компьютерная томография

СРБ — С-реактивный белок

ЧМН — черепно-мозговые нервы

ЧСС — частота сердечных сокращений

ШКГ — шкала комы Глазго

Битемпоральная гемианопсия — двухстороннее выпадение височных/боковых полей зрения, которое возникает при повреждении зрительного нерва в области хиазмы (зрительного перекреста).

Патологический процесс нарушения проведения зрительного сигнала требует исключения поражения на трех уровнях [1].

1. Прехиазмальный (передний) уровень. Возможные причины: острый или хронический отек головного мозга (внутричерепная гипертензия с вторичной атрофией оптического нерва), неврит зрительного нерва и ретробульбарный неврит при рассеянном склерозе, лекарственно-индуцированное поражение сетчатки, двухсторонняя отслойка сетчатки.
2. Хиазмальный уровень. Как правило, причинами служат объемные образования, расположенные

над турецким седлом или около него, — опухоли гипофиза, краниофарингеомы (характерны для детей 5–14 лет и взрослых 50–74 лет), менингиомы, расположенные параселлярно; или повреждение хиазмы во время оперативного вмешательства на головном мозге. Другие причины — аневризма сосудов виллизиева круга, питающих данную область, и микротромботические изменения с нарушением трофики зрительного анализатора (ишемическая оптическая нейропатия).

3. Постхиазмальный уровень. Основные причины: повреждение височных и затылочных долей головного мозга (рис.).

При COVID-19 на первый план в клинической картине выступают поражение легких и дыхательная недостаточность, и чаще всего именно тяжесть

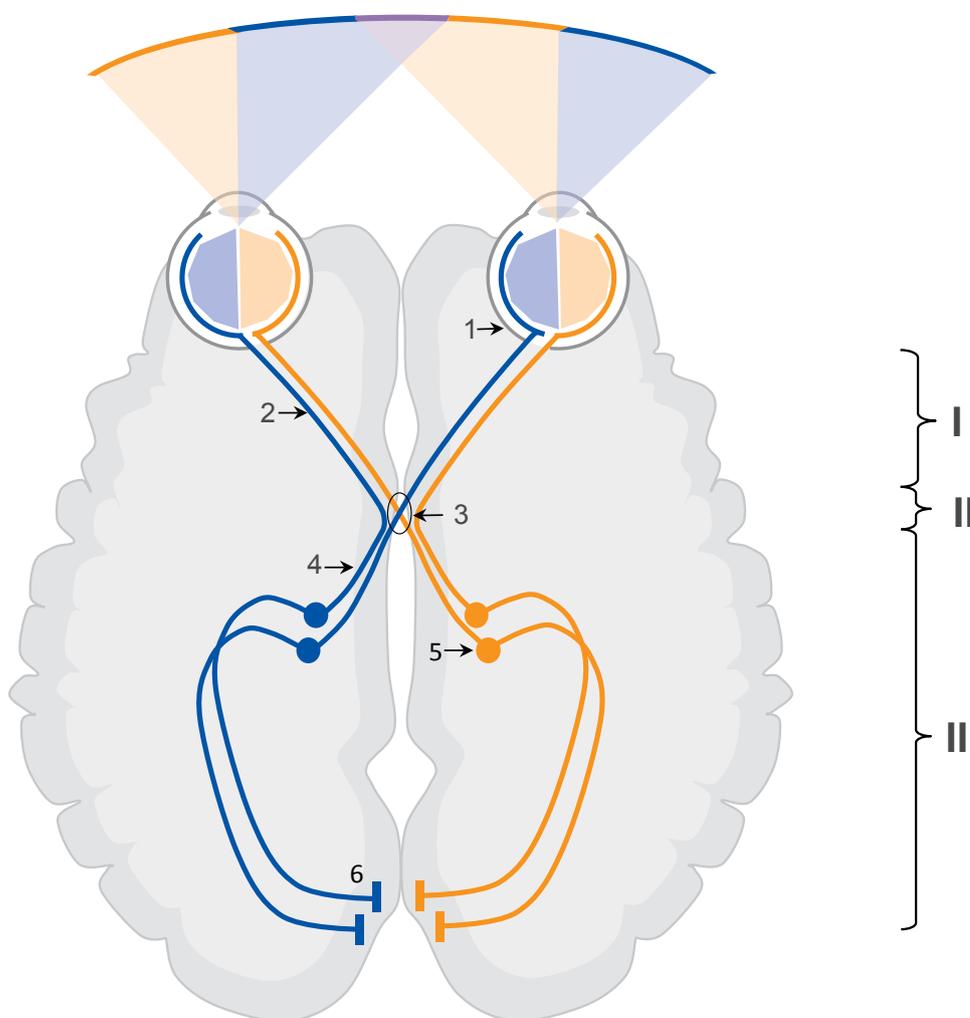


РИС. Схема зрительного анализатора и три уровня битемпоральной гемианопсии
FIG. Vision pathways diagram and three levels of bitemporal hemianopsia

Примечание. I — прехиазмальный уровень, II — хиазмальный уровень, III — постхиазмальный уровень. 1 — сетчатка, 2 — зрительный нерв, 3 — зрительный перекрест (хиазма), 4 — зрительный тракт, 5 — передняя височная доля, 6 — затылочная доля. Стрелками указаны структуры, которые может поражать коронавирус SARS-CoV-2.

Note. I — prechiasm level, II — chiasm level, III — postchiasm level. 1 — retina, 2 — optic nerve, 3 — optic chiasm (chiasm), 4 — optic tract, 5 — anterior temporal lobe, 6 — occipital lobe. Arrows show potential points that could be affected by SARS-CoV-2 coronavirus.

пневмонии служит ведущим прогностическим фактором. Вместе с тем системный характер заболевания с поражением микрососудистого русла и развитием эндотелиита определяет риск поражения многих органов и систем, в том числе сердца, почек и нервной системы. Поражение нервной системы может уходить на второй план на фоне респираторных симптомов. Возможно вовлечение I, VII и IX пар черепно-мозговых нервов (ЧМН), при этом поражение зрительных нервов при инфекции COVID-19 в литературе не описано.

Мы представляем первое клиническое наблюдение изолированной битемпоральной гемианопсии у пациента с SARS-CoV-2, которое потребовало проведения дифференциального диагноза между неврологическими и сосудистыми осложнениями инфекции, самостоятельным опухолевым процессом и лекарственной токсичностью.

ОПИСАНИЕ СЛУЧАЯ

Мужчина 65 лет обратился за медицинской помощью 19.06.2020 по поводу повышения температуры тела до 37,5 °С в течение двух суток, одышку при умеренной физической нагрузке, малопродуктивный кашель, общую слабость. По данным компьютерной томографии (КТ) органов грудной клетки выявлены изменения по типу «матового стекла», что расценено как признаки вирусной пневмонии с поражением правого легкого на 25–50%, левого легкого 50–75% (тяжелая степень поражения, КТ-3), двусторонний гидроторакс, в связи с чем 21.06.2020 был доставлен в Университетскую клиническую больницу № 2. На догоспитальном этапе получал умифеновир и парацетамол.

При поступлении: 15 баллов по шкале комы Глазго (ШКГ), состояние средней тяжести, температура тела 37 °С, частота дыхательных движений 20 в минуту в покое, при незначительной нагрузке увеличивается до 22 в минуту, SpO₂ 96% при FiO₂ 21%; АД 133/88 мм рт. ст., частота сердечных сокращений (ЧСС) 95 ударов в минуту. Индекс массы тела 29,7 кг/м². Курение табака, употребление алкоголя и психотропных препаратов отрицает. В анамнезе — указание на артериальную гипертензию и ишемическую болезнь сердца (со слов пациента, перенес инфаркт миокарда); терапию не получает.

При исследовании методом полимеразной цепной реакции (мазок из носоглотки) в день поступления коронавируса SARS-CoV-2 не обнаружен.

Общий анализ крови: эритроциты $4,8 \times 10^{12}/л$, гемоглобин 132 г/л, гематокрит 40,8%, тромбоциты $384 \times 10^9/л$, лейкоциты $10,6 \times 10^9/л$; нейтрофилы $10,2 \times 10^9/л$, лимфоциты $0,4 \times 10^9/л$, СОЭ 14 мм/ч.

Биохимический анализ: общий белок 65,1 г/л, альбумин 40,6 г/л, аланиновая аминотрансфераза 48 Ед/л, аспарагиновая аминотрансфераза 22 Ед/л, билирубин общий 9,0 мкмоль/л, глюкоза 5,8 ммоль/л,

калий 5,3 ммоль/л, натрий 142 ммоль/л, креатинин 108,5 мкмоль/л, холестерин 6,5 ммоль/л.

Коагулограмма: активированное частичное тромбопластиновое время (отношение) 0,97 (референсное значение 0,75–1,25), международное нормализованное отношение 1,14, D-димер 1,36 мкг/мл (< 0,5).

Воспалительные тесты: С-реактивный белок (СРБ) 184 мг/л (< 5), лактатдегидрогеназа 730 Ед/л (130–230), ферритин 513 мкг/л (20–250), фибриноген 9,1 г/л (2–4).

Электрокардиограмма: синусовая тахикардия, ЧСС 97 ударов в минуту.

На основании клинической картины и данных лабораторно-инструментальных исследований установлен клинический диагноз: U07.2 Новая коронавирусная инфекция COVID-19 (не подтвержденная лабораторно), J18.1 Внебольничная двусторонняя полисегментарная пневмония средней степени тяжести. Дыхательная недостаточность 1 ст.

Назначено лечение в соответствии с «Временными методическими рекомендациями Минздрава РФ» [2]: гидроксихлорохин (ГХЛ) 200 мг 2 раза в день, азитромицин 500 мг в день, эноксапарин натрия 0,4 мл подкожно 1 раз в день, дексаметазон 8 мг в день внутривенно, витамин С 1000 мг парентерально.

На вторые сутки госпитализации — 23.06.2020 — пациент отметил, что не видит стоящего сбоку от него врача, боли в глазах в покое и при движении глазными яблоками не отмечал. Очаговая неврологическая симптоматика не выявлена, уровень сознания — 15 баллов по ШКГ. Острота зрения не снижена, покраснение глаза не отмечено.

Во время проведения оценки полей зрения лицом к лицу — тест Дондерса — отмечалось двустороннее выпадение боковых полей зрения. Выполнить периметрию в «красной зоне» было невозможным. Диагноз: битемпоральная гемианопсия H53.4.

С целью исключения объемного процесса и остро нарушения мозгового кровообращения выполнена КТ головного мозга: данных за органическую патологию в парахиазмальной области не получено. Очагов патологической плотности в веществе головного мозга не выявлено.

Учитывая вероятность лекарственной токсичности для органа зрения, отменен ГХЛ. Через два дня — 25.06.2020 — произошло полное восстановление бокового зрения, оцененное по тесту Дондерса.

Выписан на 16-е сутки с момента госпитализации, отмечен полный регресс симптомов интоксикации, дыхательной недостаточности, уменьшение объема поражения легких до 25% (КТ 1–2), нормализация уровня СРБ, ферритина, числа лимфоцитов и нейтрофилов. Битемпоральная гемианопсия не рецидивировала. Перед выпиской взят анализ крови на иммуноглобулины класса G к SARS-CoV-2, титр антител 16,5 ЕД/мл (0–10 ЕД/мл), что подтверждало перенесенную коронавирусную инфекцию.

ОБСУЖДЕНИЕ

Спектр клинических проявлений поражения нервной системы, вызванного SARS-CoV-2, включает в себя вовлечение I, VII и IX пар ЧМН. Симптомы поражения зрительного аппарата при заболевании COVID-19/SARS-CoV-2 включают в себя развитие конъюнктивита или патологического слезотечения (эпифора) [3, 4]. Симптомы поражения собственно II пары ЧМН ранее не описаны.

В условиях работы в «красной зоне» было невозможно провести полноценное обследование зрительного анализатора: офтальмоскопию; компьютерную периметрию; тонометрию; оптическую когерентную томографию; магнитно-резонансную томографию глазных орбит и зрительных нервов, головного мозга. Дифференциальный диагноз проводился на основании представлений об анатомии зрительного анализатора, клинической и КТ-картины и исходя из динамики симптомов на фоне проводимого лечения и отмены ГХЛ.

В представленном наблюдении у пациента с COVID-19 развилась изолированная острая битемпоральная гемианопсия, которая потребовала проведения дифференциального диагноза поражения зрительного нерва на трех уровнях по отношению к хиазме.

Прехиазмальный уровень. Из назначенных лекарственных препаратов риск развития ретинопатии возможен при длительном приеме ГХЛ. Нарушение зрения может быть необратимым и прогрессировать после отмены терапии [5]. Несмотря на хронологическую связь с отменой ГХЛ, характер нарушения зрения и быстрая динамика симптомов позволяют считать маловероятной токсичность ГХЛ как причину нарушения полей зрения у нашего пациента. Двухсторонняя отслойка сетчатки относится к крайне редким причинам битемпоральной гемианопсии, которая не проходит самостоятельно и требует хирургического лечения.

Отек головного мозга острый или хронический как причина битемпоральной гемианопсии представлялся маловероятным из-за отсутствия изменений сознания и соответствующих признаков на КТ. При COVID-19 у 36 % пациентов появляется неврологическая симптоматика: головная боль, парестезии, нарушение сознания и — чаще всего — снижение/потеря вкуса и обоняния — поражение ветвей *n. facialis* и *n. glossopharyngeus* (VII и IX пар) и *n. olfactorius* (I пара), крайне редко — судорожный синдром. Механизм поражения ЧМН до конца не ясен. Есть данные о повреждении клеток, питающих зрительные волокна [6]. Описано также поражение глазодвигательных нервов (III пара), гипоталамуса и гипофиза (гипофизит) [7]. По данным Е.А. Коган и соавт. [8], чем тяжелее протекает основное заболевание, тем чаще проявляются неврологические симптомы; анализ секционного материала свидетельствует

о признаках вирусного энцефалита, васкулита и отека ткани мозга с выраженной дистрофией нейронов.

Битемпоральная гемианопсия без нарушения остроты зрения и быстрая положительная динамика симптомов позволяет с большой вероятностью исключить неврит зрительного нерва. У пациента из старшей возрастной группы возможная причина описанных нарушений зрения — ишемическая оптическая нейропатия (например, тромботическая), которая крайне редко встречается с двух сторон и не исчезает самостоятельно без специфического лечения. Неврит зрительного нерва как причина нарушения периферического зрения при рассеянном склерозе более характерен для молодых людей, как правило, является односторонним и может сопровождаться появлением центральной скотомы. Возможно транзиторное нарушение кровообращения зрительных нервов, но битемпоральное выпадение в большей степени указывает на хиазмальный уровень поражения.

Постхиазмальный уровень. Повреждение височных и затылочных долей головного мозга исключено на основании данных КТ.

Хиазмальный уровень. На основании данных КТ головного мозга исключены объемные образования в области хиазмы и аневризма сосудов виллизиева круга (передней соединительной артерии). Наиболее вероятным механизмом поражения на этом уровне мы рассматривали микротромботические изменения с нарушением трофики зрительного анализатора. У нашего пациента имелись факторы риска тромботических осложнений: мужской пол, возраст 65 лет, наличие сопутствующих заболеваний сердечно-сосудистой системы, повышение уровня D-димера, ферритина, лактатдегидрогеназы. Более обширное сосудистое поражение (хиазмальный инсульт) менее вероятно вследствие развитой сети коллатералей в данной области, которая у нашего пациента была без видимых изменений по данным КТ головного мозга.

Альтернативной гипотезой развития хиазмального синдрома может быть вирус-индуцированное воспалительное поражение зрительного нерва — хиазматит. Ранее было описано развитие хиазмального неврита на фоне вирусных инфекций: *herpes Zoster*, *Epstein-Barr Virus* [9], *Cytomegalovirus* [10], *mumps parotitis* [11]. Быстрый регресс симптомов в сочетании с положительной динамикой общего состояния, КТ-картины легких и нормализации воспалительных тестов на фоне применения терапии с включением эноксапарина натрия позволяет в равной степени обсуждать воспалительную или микротромботическую/ишемическую природу повреждения хиазмы.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

При инфекции SARS-CoV-2 поражение органа зрения может включать в себя не только конъюнктивит и патологическое слезотечение,

но и поражение самого зрительного нерва на хиазмальном уровне с развитием изолированной битемпоральной гемианопсии. Данное состояние может быть следствием как неспецифического вирусного неврита, так и микротромботических (ишемических) изменений, в целом характерных для данной инфекции.

ВКЛАД АВТОРОВ

В.Т. Ивашкин внес существенный вклад в разработку концепции статьи и утвердил окончательную версию публикации. И.Н. Тихонов и И.В. Ефремова внесли вклад в разработку концепции статьи, подготовили текст, принимали участие в лечении пациента. И.Н. Тихонов также согласен принять на себя ответственность за все аспекты работы. М.Ю. Надинская внесла существенный вклад в написание статьи. М.С. Жаркова и Ш.А. Ондос принимали участие в лечении пациента, описании клинического наблюдения.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- 1 Peli E., Satgunam P. Bitemporal hemianopia; its unique binocular complexities and a novel remedy. *Ophthalmic Physiol Opt.* 2014; 34(2): 233–42. <https://doi.org/10.1111/opo.12118> PMID: 24588535
- 2 Министерство здравоохранения. Временные методические рекомендации. «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)». Версия 7. 2020. 166 с. URL: https://static-0.rosminzdrav.ru/system/attachments/attaches/000/050/584/original/03062020_%D0%9CR_COVID-19_v7.pdf (дата обращения: 03.06.2020).
- 3 Ping W., Fang D., Chunhua L., et al. Characteristics of ocular findings of patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19) in Hubei Province, China. *JAMA Ophthalmol.* 2020; 138(5): 575–8. <https://doi.org/10.1001/jamaophthalmol.2020.1291> PMID: 32232433
- 4 Guan W., Ni Z., Hu Yu., et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med* 2020; 382: 1708–20. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2002032> PMID: 32109013
- 5 Carter C.L., Do D.V. Hydroxychloroquine-induced retinal toxicity. *J Rheum.* April 2020; 47(4): 632. <https://doi.org/10.3899/jrheum.190538> PMID: 32238544
- 6 Meng X., Deng Y., Dai Z., Meng Z. COVID-19 and anosmia: A review based on up-to-date knowledge. *Am J Otolaryngol.* 2020; 41(5): 10258. <https://doi.org/10.1016/j.amjoto.2020.102581> PMID: 32563019
- 7 Pascual-Goñi E., Fortea J., Martínez-Domeño A., et al. COVID-19-associated ophthalmoparesis and hypothalamic involvement. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm.* 2020; 25; 7(5): e823. <https://doi.org/10.1212/NXI.0000000000000823> PMID: 32587102
- 8 Коган Е.А., Березовский Ю.С., Проценко Д.Д. и др. Патологическая анатомия инфекции, вызванной SARS-CoV-2. *Судебная медицина.* 2020; 6(2): 8–30. <https://doi.org/10.19048/2411-8729-2020-6-2-8-30>
- 9 Purvin V., Herr G.J., De Myer W. Chiasmal neuritis as a complication of Epstein-Barr virus infection. *ArchNeurol.* 1988; 45(4): 458–60. <https://doi.org/10.1001/archneur.1988.00520280112026> PMID: 2833208

В условиях работы в «красной зоне» привлечение узких специалистов и проведение определенных инструментальных методов диагностики затруднительно, а чаще всего невозможно. Наш случай ярко демонстрирует первостепенное значение общетерапевтической подготовки при ведении пациентов с новой инфекцией SARS-CoV-2.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Vladimir T. Ivashkin made a significant contribution to the development of the concept of the article, and approved the final version of the publication. Igor N. Tikhonov and Irina V. Efreanova contributed to the development of the concept of the article, wrote the text and took part in the treatment of the patient. Igor N. Tikhonov also agreed to take responsibility for all aspects of the work. Maria Yu. Nadinskaya made a significant contribution to the writing of the article. Maria S. Zharkova and Shauki A. Ondos took part in the treatment of the patient, describing the clinical case.

- 1 Peli E., Satgunam P. Bitemporal hemianopia; its unique binocular complexities and a novel remedy. *Ophthalmic Physiol Opt.* 2014; 34(2): 233–42. <https://doi.org/10.1111/opo.12118> PMID: 24588535
- 2 Ministerstvo zdravookhraneniya. Vremennye metodicheskie rekomendatsii. «Profilaktika, diagnostika i lechenie novoi koronavirusnoi infektsii (COVID-19)». Versiya 7. [Contemporary clinical guidelines for prevention, diagnosis and treating novel coronavirus infection COVID-19, 7-th edition]. 2020. 166 p. (In Russian). URL: https://static-0.rosminzdrav.ru/system/attachments/attaches/000/050/584/original/03062020_%D0%9CR_COVID-19_v7.pdf (accessed 03.06.2020).
- 3 Ping W., Fang D., Chunhua L., et al. Characteristics of ocular findings of patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19) in Hubei Province, China. *JAMA Ophthalmol.* 2020; 138(5): 575–8. <https://doi.org/10.1001/jamaophthalmol.2020.1291> PMID: 32232433
- 4 Guan W., Ni Z., Hu Yu., et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med* 2020; 382: 1708–20. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2002032> PMID: 32109013
- 5 Carter C.L., Do D.V. Hydroxychloroquine-induced retinal toxicity. *J Rheum.* April 2020; 47(4): 632. <https://doi.org/10.3899/jrheum.190538> PMID: 32238544
- 6 Meng X., Deng Y., Dai Z., Meng Z. COVID-19 and anosmia: A review based on up-to-date knowledge. *Am J Otolaryngol.* 2020; 41(5): 10258. <https://doi.org/10.1016/j.amjoto.2020.102581> PMID: 32563019
- 7 Pascual-Goñi E., Fortea J., Martínez-Domeño A., et al. COVID-19-associated ophthalmoparesis and hypothalamic involvement. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm.* 2020; 25; 7(5): e823. <https://doi.org/10.1212/NXI.0000000000000823> PMID: 32587102
- 8 Kogan E. A., Berezovskii Yu. S., Protsenko D. D., et al. Patologicheskaya anatomiya infektsii, vyzvannoi SARS-CoV-2. [Pathological anatomy of infection caused by SARS-CoV-2] 2020; 6(2): 8–30. *Sudebnaya meditsina* (In Russian). <https://doi.org/10.19048/2411-8729-2020-6-2-8-30>
- 9 Purvin V., Herr G.J., De Myer W. Chiasmal neuritis as a complication of Epstein-Barr virus infection. *ArchNeurol.* 1988; 45(4): 458–60. <https://doi.org/10.1001/archneur.1988.00520280112026> PMID: 2833208

- 10 Pershing S., Dunn J., Khan A., Liao Y.J. Cytomegalovirus infection with MRI signal abnormalities affecting the optic nerves, optic chiasm, and optic tracts. *J Neuroophthalmol.* 2009; 29(3): 223–6. <https://doi.org/10.1097/WNO.0b013e3181b4a245> PMID: 19726946
- 11 Irioka T., Akaza M., Nakao K., et al. Chiasmal optic neuritis following mumps parotitis. *J Neurol.* 2008; 255(5): 773–4. <https://doi.org/10.1007/s00415-008-0810-1> PMID: 18286315
- 10 Pershing S., Dunn J., Khan A., Liao Y.J. Cytomegalovirus infection with MRI signal abnormalities affecting the optic nerves, optic chiasm, and optic tracts. *J Neuroophthalmol.* 2009; 29(3): 223–6. <https://doi.org/10.1097/WNO.0b013e3181b4a245> PMID: 19726946
- 11 Irioka T., Akaza M., Nakao K., et al. Chiasmal optic neuritis following mumps parotitis. *J Neurol.* 2008; 255(5): 773–4. <https://doi.org/10.1007/s00415-008-0810-1> PMID: 18286315

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Жаркова Мария Сергеевна, канд. мед. наук, заведующая отделением гепатологии Клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии имени В.Х. Василенко Университетской клинической больницы № 2 ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет).

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5939-1032>

Тихонов Игорь Николаевич[✉], ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней; врач-гастроэнтеролог отделения гепатологии Клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии имени В.Х. Василенко Университетской клинической больницы № 2 ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет).

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0532-9126>

Ефремова Ирина Вячеславовна, аспирант кафедры пропедевтики внутренних болезней ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет).

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4112-0426>

Ондос Шауки Ахмад, канд. мед. наук, врач-гастроэнтеролог отделения гепатологии Клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии имени В.Х. Василенко Университетской клинической больницы № 2 ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет).

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1316-6929>

Надинская Мария Юрьевна, канд. мед. наук, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет).

ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-1210-2528>

Ивашкин Владимир Трофимович, д-р мед. наук, профессор, академик РАН, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней; директор Клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии имени В.Х. Василенко Университетской клинической больницы № 2 ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет).

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6815-6015>

Maria S. Zharkova, MD, PhD, Head of hepatology department, V. Vasilenko Clinic of Internal Diseases Propaedeutics, Gastroenterology and Hepatology, University Clinical Hospital No. 2, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5939-1032>

Igor N. Tikhonov[✉], Assistant Professor, Department of Internal Disease Propedeutics; gastroenterologist of hepatology department, V. Vasilenko Clinic of Internal Diseases Propaedeutics, Gastroenterology and Hepatology, University Clinical Hospital No. 2, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0532-9126>

Irina V. Efremova, postgraduate student, Department of Internal Disease Propedeutics, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4112-0426>

Shauki A. Ondos, MD, PhD, gastroenterologist of hepatology department, V. Vasilenko Clinic of Internal Diseases Propaedeutics, Gastroenterology and Hepatology, University Clinical Hospital No. 2, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1316-6929>

Maria Yu. Nadinskaia, MD, PhD, Associate Professor, Department of Internal Disease Propedeutics, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).

ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-1210-2528>

Vladimir T. Ivashkin, MD, PhD, DMSc, Professor, Academician of the RAS, Head of Department of Internal Diseases Propedeutics; Director of V. Vasilenko Clinic of Internal Diseases Propaedeutics, Gastroenterology and Hepatology, University Clinical Hospital No. 2, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6815-6015>

✉ Автор, ответственный за переписку / Corresponding author



ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России
(Сеченовский Университет)