



Клинические аспекты новой коронавирусной инфекции

Л.Ю. Елисеева^{1, 2}, Н.Ю. Боровкова¹, П.С. Зубеев¹, Г.Н. Зубеева¹

¹ ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, г. Нижний Новгород

² ГБУЗ НО «Городская больница № 33»; Россия, г. Нижний Новгород

РЕЗЮМЕ

Цель обзора: провести анализ имеющихся данных об этиологии, патогенезе, диагностике и лечении новой коронавирусной инфекции.

Основные положения. В 2020 г. весь мир охватила пандемия нового вирусного заболевания, получившего название COVID-19. Нами были рассмотрены аспекты этиологии, патогенеза, диагностики, а также лечения данной инфекции. Одним из наиболее сложных вопросов является терапия COVID-19, так как течение заболевания усугубляет развитие цитокинового шторма.

Заключение. При выборе тактики лечения пациента следует всесторонне оценивать возможные неблагоприятные явления, стремясь при этом максимально сократить их частоту.

Ключевые слова: новая коронавирусная инфекция, COVID-19, ангиотензинпревращающий фермент 2, цитокиновый шторм.

Вклад авторов: Елисеева Л.Ю. — концепция и дизайн исследования, сбор и обработка материала, написание текста; Боровкова Н.Ю. — концепция и дизайн исследования, написание текста, утверждение рукописи для публикации; Зубеев П.С., Зубеева Г.Н. — сбор и обработка материала, редактирование.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Для цитирования: Елисеева Л.Ю., Боровкова Н.Ю., Зубеев П.С., Зубеева Г.Н. Клинические аспекты новой коронавирусной инфекции. Доктор.Ру. 2022; 21(2): 40–45. DOI: 10.31550/1727-2378-2022-21-2-40-45



Clinical Aspects of a New Coronavirus Infection

L.Yu. Eliseeva^{1, 2}, N.Yu. Borovkova¹, P.S. Zubeev¹, G.N. Zubeeva¹

¹ Privolzhsky State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 10/1 Minin and Pozharsky Str., Nizhny Novgorod, Russian Federation 613005

² City Hospital No. 33; 54 Lenin Str., Nizhny Novgorod, Russian Federation 603076

ABSTRACT

Objective of the Review: to analyze the available data on the etiology, pathogenesis, diagnosis and treatment of a new coronavirus infection.

Key points. In 2020, the whole world was engulfed by a pandemic of a new viral disease, which was called the coronavirus disease COVID-19. We have considered aspects of the etiology, pathogenesis, diagnosis, and treatment of this infection. One of the most difficult issues is the therapy of COVID-19, since the course of the disease exacerbates the development of a cytokine storm.

Conclusion. When choosing a patient's treatment tactics, it is necessary to comprehensively assess possible adverse events, strive to minimize their occurrence.

Keywords: new coronavirus infection, COVID-19, angiotensin converting enzyme 2, cytokine storm.

Contributions: Eliseeva, L.Yu. — the concept and design of the study, the collection and processing of material, writing the text; Borovkova, N.Yu. — the concept and design of the study, writing the text, approval of the manuscript for publication; Zubeev, P.S., Zubeeva, G.N. — collection and processing of material, editing.

Conflict of interest: The authors declare that they do not have any conflict of interests.

For citation: Eliseeva L.Yu., Borovkova N.Yu., Zubeev P.S., Zubeeva G.N. Clinical aspects of a new coronavirus infection. Doctor.Ru. 2022; 21(2): 40–45. (in Russian). DOI: 10.31550/1727-2378-2022-21-2-40-45

ВВЕДЕНИЕ

В 2020 году весь мир охватила пандемия нового вирусного заболевания, получившего название COVID-19. Международной классификационной комиссией было принято решение о том, что вирус, ранее известный как 2019-nCoV, будет иметь следу-

ющее название — тяжелый острый респираторный синдром, вызываемый коронавирусом 2 (SARS-CoV-2) [1].

Несмотря на то что коронавирусная инфекция открыта более 2 лет назад, до сих пор остается масса нерешенных вопросов в отношении ее диагностики, патогенеза и лечения.

Елисеева Людмила Юрьевна — аспирант кафедры госпитальной терапии и общей врачебной практики имени В.Г. Возгралика ФГБОУ ВО «ПМУ» Минздрава России; врач ковидного госпиталя ГБУЗ НО «ГБ № 33». 603005, Россия, г. Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, д. 10/1. <https://orcid.org/0000-0003-2019-2954>. E-mail: luu_tuu@mail.ru

Боровкова Наталья Юрьевна (автор для переписки) — д. м. н., доцент, профессор кафедры госпитальной терапии и общей врачебной практики имени В.Г. Возгралика ФГБОУ ВО «ПМУ» Минздрава России. 603005, Россия, г. Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, д. 10/1. eLIBRARY.RU SPIN: 4662-4940. <https://orcid.org/0000-0001-7581-4138>. E-mail: borovkov-nn@mail.ru

Зубеев Павел Сергеевич — д. м. н., профессор, заведующий кафедрой скорой медицинской помощи ФДПО «ПМУ» Минздрава России. 603005, Россия, г. Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, д. 10/1. eLIBRARY.RU SPIN: 7091-8394. <https://orcid.org/0000-0003-0414-9104>. E-mail: mlpu33@mail.ru

Зубеева Галина Николаевна — к. м. н., доцент кафедры скорой медицинской помощи ФДПО «ПМУ» Минздрава России. 603005, Россия, г. Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, д. 10/1. eLIBRARY.RU SPIN: 2946-8477. E-mail: gzubeeva@yandex.ru

Цель данной работы — провести анализ имеющихся данных об этиологии, патогенезе, диагностике и лечении новой коронавирусной инфекции.

ЭТИОЛОГИЯ

Коронавирус SARS-CoV-2 является оболочечным РНК-вирусом. Он относится к царству *Riboviria*, отряду *Nidovirales*, подотряду *Cornidovirineae*, семейству *Coronaviridae*, подсемейству *Orthocoronavirinae*, роду *Betacoronavirus*, подроду *Sarbecovirus*, виду SARS. К этому же роду относятся вирусы SARS-CoV и MERS-CoV, вызывающие тяжелый острый респираторный синдром (Severe Acute Respiratory Syndrome, SARS; вспышка 2003 года) и ближневосточный респираторный синдром (Middle East Respiratory Syndrome, MERS; вспышка 2013–2015 гг.) соответственно [2].

ПАТОГЕНЕЗ

Развитие представлений о патогенезе новой коронавирусной инфекции происходило постепенно. Китайские ученые были одними из первых, кто предположил, что существуют два пути проникновения в клетку: посредством взаимодействия с рецептором к ангиотензинпревращающему ферменту 2 (ACE2) или с помощью трансмембранного гликопротеина CD147 [3]. И ACE2, и CD147 представлены на поверхности эпителиоцитов респираторного и пищеварительного трактов [4, 5], верхние отделы которых служат входными воротами инфекции [6]. Взаимодействие SARS-CoV-2 с ACE2 изучено гораздо лучше, чем связывание с белком CD147. Данные о тропизме SARS-CoV-2 в отношении CD147-позитивных клеток встречаются только в единичных работах [7].

Путь проникновения в клетку вируса SARS-CoV-2 через ACE2 можно представить следующим образом: S-белок коронавируса по своей структуре имитирует ACE2; благодаря этому вирусные частицы успешно связываются с его рецепторами, большое количество которых располагается на альвеолоцитах. Далее происходит впрыскивание своей РНК внутрь клетки. Взаимодействие вируса с рецепторами ACE2 осуществляется посредством субъединицы S2 через гептад-повторы 1 и 2 (HR1 и HR2). Нативный вирус SARS-CoV-2 не может проникать в ACE2-позитивные клетки, пока не произойдет расщепление его S-белка при помощи протеазы TMPRSS2 [8]. РНК COVID-19 запускает репликацию вируса после попадания в клетку. Сборка вируса осуществляется несколькими независимыми частями, после чего везикулы, содержащие вирион, сливаются с плазматической мембраной и происходит выделение вируса.

Отличие от других вирусов, вызывающих ОРВИ, состоит в том, что первоначально репликация COVID-19 в верхних дыхательных путях происходит бессимптомно. Но уже через несколько суток латентного периода в клетках начинаются изменения метаболических процессов. Нарушается их функционирование, в том числе синтез веществ, необходимых для жизнедеятельности альвеол. Далее происходит апоптоз, так как они не в состоянии обеспечить работу клеток легочной ткани. При этом один из возможных сценариев — развитие острого респираторного дистресс-синдрома [9], патогенетическим субстратом его является цитокиновый шторм.

Цитокиновый шторм (также известный как гемофагоцитарный синдром) представляет собой процесс, в ходе которого происходит выброс иммунокомпетентными клетками большого количества цитокинов (преимущественно провоспалительной направленности) [10]. Пусковым механизмом становится активация альвеолярных макрофагов с выбросом провоспа-

лительных компонентов: группы интерлейкинов, в том числе ИЛ-6, ИЛ-8, ФНО- α , группы хемоаттрактантов, стимулирующих перемещение моноцитов и нейтрофилов из крови через эндотелий и альвеолярный эпителий, чему способствует повышение проницаемости капилляров [11]. Реакция освобождения биологически активных и агрессивных компонентов клеток вызывает выпадение фибрина в альвеолах, образование гиалиновых мембран, микротромбообразование в сосудистом русле легких. Кроме того, следствием быстрой репликации вируса и интенсивного провоспалительного ответа является индукция апоптоза клеток эпителия и эндотелия легких [12]. Апоптоз этих клеток становится причиной повреждения барьеров, созданных эпителиальными клетками капилляров легких и альвеол, вызывает транссудацию и альвеолярный отек легких, что в итоге ведет к гипоксии.

Таким образом, клетки иммунной системы запускают губительный для организма гематофагоцитарный синдром, который при неконтролируемом течении может привести к развитию жизнеугрожающего состояния — острого респираторного дистресс-синдрома, частой причины смерти пациентов с новой коронавирусной инфекцией.

ДИАГНОСТИКА

В настоящий момент разработаны методы прямой и непрямой этиологической диагностики. К первой группе относится технология амплификации нуклеиновых кислот на основе ПЦР с обратной транскрипцией и иммунохроматографические тесты. ПЦР служит «золотым стандартом» для обнаружения вирусов. Суть метода заключается в обнаружении специфического фрагмента РНК в образцах материала. Вирусная РНК в образцах измеряется порогом цикла. Пороговое число циклов представляет собой число циклов репликации, необходимых для получения флуоресцентного сигнала, что свидетельствует о наличии вируса [13].

В различных исследованиях для определения вирусных РНК с помощью ПЦР использовали образцы жидкости из бронхоальвеолярного лаважа, мокроты, мазки из носоглотки, биопсийный материал легких, образцы кала, мочи и крови. В моче вирус не был обнаружен. Наиболее часто SARS-CoV-2 верифицировался в образцах жидкости нижних дыхательных путей [14]. Следующей по частоте определения вирусной РНК является мокрота, на третьем месте — образцы из носоглотки. Хотя наиболее высокий уровень верификации возбудителя зафиксирован в бронхоальвеолярном лаваже и мокроте, их использование в качестве материала для диагностики коронавирусной инфекции не получило широкого распространения. Очевидно, это связано с тем, что рутинное проведение фибробронхоскопии не рекомендовано, так как методика инвазивная, а получение мокроты затруднительно в связи с клиническими особенностями течения данного заболевания (зачастую у больных нет кашля или кашель непродуктивный). Поэтому на данный момент основными материалами являются образцы, взятые из носоглотки.

Чувствительность ПЦР-диагностики зависит от соотношения времени тестирования и времени контакта с вирусным агентом [15]. Существует мнение, что вирус может не определяться в образцах материала при низкой вирусной РНК-нагрузке [16]. Группа американских ученых провела исследование частоты встречаемости ложноотрицательного результата ПЦР-тестирования у симптомных пациентов. В ходе исследования выделили две группы пациентов, у которых был изначально отрицательный результат теста на РНК

SARS-CoV-2 и при этом наблюдался 1 и более симптомов острого респираторного заболевания (например, лихорадка, кашель, одышка, боль в горле, миалгия, ринорея, anosmia, ageusia). В одной группе повторное исследование в течение 7 дней дало положительный результат лишь в 3,5% случаев, остальные же остались отрицательными при всех последующих тестах в этом временном интервале. Во второй группе в 4,3% случаев впоследствии был получен положительный результат ПЦР. К сожалению, нельзя с уверенностью судить о причинах получения ложноотрицательных результатов, зато выявлены факторы, которые способствуют этому: некорректность сбора биологического материала, низкая вирусная нагрузка [16]; нельзя также исключать, что некоторые неподтвержденные результаты связаны с недавно приобретенной инфекцией, которая находится в инкубационном периоде, ведь временной интервал взятия повторного ПЦР был ограничен 7 днями [17].

Для применения современных методов диагностики с помощью ПЦР или технологий, которые основаны на глубоком секвенировании, требуется наличие реплицирующегося вируса в организме в достаточном количестве для обеспечения его сбора [18]. Этот метод зачастую не позволяет обнаружить вирусную инфекцию, если процедура сбора материала проведена некорректно или же когда у пациента низкая вирусная нагрузка из-за ранней стадии заболевания. В таких случаях применяются не прямые методы этиологической диагностики, наиболее часто — серологическое тестирование, которое включает в себя экспресс-тесты и высокоэффективный иммуноферментный либо иммунохемилюминесцентный анализ. Использование серологических методов диагностики в дополнение к ПЦР повышает чувствительность выявления пациентов с SARS-CoV-2. В одном из исследований использовался твердофазный ИФА (ELISA), специфичность обнаружения в ходе которого IgM и IgG к SARS-CoV-2 равна 98,6% и 99,0% соответственно. Выяснилось, что даже на ранних стадиях заболевания (первая неделя) некоторые пациенты с необнаруживаемой РНК могли быть обследованы с помощью данного тестирования и иметь положительный результат. В итоге сочетание тестов на РНК и антитела значительно повысило чувствительность выявления пациентов с SARS-CoV-2. Эти результаты указывают на то, что серологическое тестирование является важным дополнением к выявлению РНК во время течения болезни [19].

Важно, что интерпретация результатов исследования на COVID-19 должна проводиться в контексте каждого клинического случая, а при получении отрицательного результата повторное исследование необходимо проводить тогда, когда клиническая вероятность подтверждения инфекции высока. Нельзя недооценивать определение антител к IgM и IgG как важную диагностическую опцию, которая в спорных ситуациях способна подтвердить диагноз [20].

ЛЕЧЕНИЕ

Наиболее дискуссионным по-прежнему остается лечение COVID-19. С момента обнаружения вируса в клинические рекомендации неоднократно вносились изменения, затрагивающие как вопросы этиологической терапии, так и различные аспекты патогенетического лечения. В настоящий момент протоколы лечения — по-прежнему временные.

Особую сложность представляют пациенты с коморбидной патологией, среди которой наиболее часто встречаются сердечно-сосудистые заболевания, СД 2-го типа. Сердечно-сосудистая патология встречается в 15–70% летальных слу-

чаев при новой коронавирусной инфекции [21], ввиду чего особое внимание уделяется терапевтическим подходам к ведению данной группы больных.

ЭТИОТРОПНАЯ ТЕРАПИЯ

В качестве средства этиотропной терапии новой коронавирусной инфекции активно используется фавипиравир — синтетический противовирусный лекарственный препарат, селективный ингибитор РНК-полимеразы, который проявляет активность в отношении широкого спектра РНК-содержащих вирусов [22]. Доказано, что назначение фавипиравира ускорило сроки выписки пациентов из стационара, а также примечательно, что использование данного препарата особенно успешно в случаях легкого и среднетяжелого течения заболевания [23]. При этом применение фавипиравира ограничено множеством противопоказаний: скорость клубочковой фильтрации менее 30 мл/мин, печеночная недостаточность тяжелой степени (увеличение активности АСТ и АЛТ более 5 норм), беременность и период лактации [24].

Перспективным противовирусным препаратом является ремдесивир — нуклеотидное пролекарство, чей активный метаболит ингибирует РНК-зависимую РНК-полимеразу вируса, которая играет ключевую роль в его репликации [25, 26]. По результатам двойного плацебо-контролируемого рандомизированного исследования использования ремдесивира в лечении 1114 пациентов с подтвержденной инфекцией COVID-19 был сделан ряд важных выводов. Определено, что пациенты, получавшие ремдесивир, выздоравливали быстрее, чем принимавшие плацебо (в среднем за 10 дней против 15 дней; коэффициент восстановления — 1,29 [95%-ный ДИ: 1,12–1,49]). В основной группе была значительно ниже смертность — 11,4% против 15,2% в контрольной группе. Больные, принимавшие ремдесивир, реже испытывали потребность в респираторной поддержке, а у тех пациентов, кто уже нуждался в кислородотерапии на момент включения в исследование, сократились ее сроки [27].

Противоречивые данные получены французскими учеными. Сравнение лечения ремдесивиром, приема плацебо и стандарта медицинской помощи показало, что применение ремдесивира для лечения госпитализированных больных с COVID-19 не ассоциировалось ни с клиническим улучшением на 15-й и 29-й дни, ни со снижением смертности [28]. Несмотря на разные точки зрения в мировом научном сообществе, ремдесивир вошел во временные методические рекомендации Российской Федерации в сентябре 2021 г. [29].

Ремдесивир может рассматриваться как препарат выбора для пациентов, имеющих высокий риск развития тяжелого течения COVID-19: людей старше 65 лет, а также имеющих сопутствующую патологию (СД, сердечно-сосудистые заболевания, ожирение). Основными побочными эффектами на фоне приема ремдесивира являются повышение уровней АЛТ и АСТ, развитие диареи или запора. Кроме того, использование препарата невозможно у больных со скоростью клубочковой фильтрации менее 30 мл/мин/1,73 м², что исключает пациентов с хронической болезнью почек 4-й и более высокой стадии из группы, кому допустимо назначение данной терапии [30].

Потенциально высокую эффективность в борьбе с COVID-19 могут иметь моноклональные антитела человека. Среди данной группы препаратов есть два образца — VIR-7831 (сотровимаб) и VIR-7832. Они являются моноклональными антителами двойного действия, полученными из антитела S309, идентифицированного у 63 человек, выживших в 2003 г. после SARS-CoV.

Эти молекулы нацелены на взаимодействие с высококонсервативным эпитопом в области связывания с S-доменом, который не конкурирует со связыванием ACE2 [31].

В отношении эффективности и безопасности использования данных антител против вируса SARS-CoV-2 было проведено двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое многоцентровое исследование COMET-ICE, включавшее 1351 амбулаторного больного (528 из них были в контрольной группе), относящегося к группе высокого риска, с COVID-19 легкой и средней степени тяжести. У пациентов, получающих сотровимаб, отмечено статистически значимое снижение числа госпитализаций: 1% против 6% в группе плацебо. В контрольной группе смертность была ниже на 66% по сравнению с группой плацебо (95%-ный ДИ: 37–81%; $p < 0,001$). Кроме того, сотровимаб значимо снизил количество случаев прогрессирования коронавирусной инфекции до тяжелой и крайне тяжелой степени по сравнению с плацебо (скорректированное относительное снижение риска — 74%; 95%-ный ДИ: 41–88%; $p = 0,002$) [32]. Основные противопоказания к применению сотровимаба — это тяжелое течение COVID-19, стационарное лечение и кислородная поддержка [33].

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ

Важным компонентом терапии COVID-19 является предотвращение развития или купирование уже развившегося цитокинового шторма. Рассмотрим препараты, применяемые с целью купирования данного состояния.

Предметом споров уже длительное время остается роль глюкокортикостероидов (ГКС) в лечении тяжелых инфекций [34]. Для оценки эффективности терапии ГКС был проведен метаанализ 7 рандомизированных исследований, в которые включены 1703 пациента, получавшие дексаметазон в низких и высоких дозах, низкие дозы гидрокортизона и высокие дозы метилпреднизолона. Подавляющее большинство больных, которым назначались ГКС, получали кислородотерапию, некоторые из них находились в отделении интенсивной терапии [35]. Полученные данные свидетельствуют о том, что назначение системных ГКС у пациентов с тяжелым течением COVID-19 по сравнению с обычным лечением или плацебо связано с более низкой 28-дневной смертностью от всех причин [36]. В частности, в исследовании RECOVERY обнаружено, что абсолютный риск смерти снизился на 12,1% среди тех, кому при рандомизации были назначены дексаметазон в низких дозах и инвазивная механическая вентиляция легких [34]. При этом следует учитывать, что серьезным и нередко встречающимся осложнением как краткосрочной, так и длительной терапии ГКС является развитие гипергликемии и стероид-индуцированного диабета. По различным данным, частота развития стероид-индуцированного диабета варьирует от 0,4% до 54%, а наиболее уязвимыми являются лица старше 65 лет [37]. Таким образом, ГКС необходимо применять разумно, учитывая соотношение риска и пользы. Оптимальной схемой терапии считается краткосрочный курс (до 10 дней) с постепенным снижением дозы препарата [38].

Не меньшее распространение получили блокаторы рецепторов ИЛ-6. Одним из широко используемых препаратов этой группы является олокизумаб — гуманизированное моноклональное антитело, относящееся к изотипу IgG4/каппа. Препарат селективно связывается с человеческим ИЛ-6, нейтрализуя его эффекты *in vivo* и *in vitro*. В России проведено ретроспективное исследование: 610 пациентов принимали в качестве средства упреждающей противовоспалитель-

ной терапии олокизумаб, 511 пациентов группы контроля получали стандартную терапию. В результате подтверждено положительное влияние олокизумаба на клинические и лабораторные показатели при COVID-19. У 89,8% пациентов, получавших олокизумаб, была выражена тенденция к снижению уровня СРБ по сравнению с 21,9% пациентов из группы стандартной терапии, на 1-е сутки наблюдения улучшалось общее состояние, нормализовалась температура тела [39]. Олокизумаб противопоказан беременным и кормящим женщинам, на фоне терапии возможно развитие инфекционных заболеваний.

Еще один мощный препарат — тоцилизумаб, моноклональное антитело, нацеленное как на растворимые, так и на мембранно-связанные формы рецептора ИЛ-6. Механизм действия заключается в блокировании рецептора ИЛ-6, тем самым предотвращается активация каскада реакций, запускаемых данным интерлейкином [40]. Тоцилизумаб широко используется в практическом здравоохранении и входит в клинические рекомендации, однако, исходя из данных крупных исследований [41, 42], его эффективность неоднозначна. Систематический обзор и метаанализ PRISMA, сравнивший применение тоцилизумаба и стандартную схему лечения более чем у 15 тыс. пациентов с COVID-19 в течение первых 8 месяцев пандемии, не продемонстрировал преимуществ тоцилизумаба в реальных условиях [41]. Согласно другому рандомизированному клиническому исследованию, применение тоцилизумаба снизило частоту потребности в неинвазивной и инвазивной вентиляции легких, а также риск летального исхода к 14-му дню лечения, однако разницы в смертности к 28-му дню лечения не было [42].

ТЕРАПИЯ СОПУТСТВУЮЩЕЙ КАРДИОВАСКУЛЯРНОЙ ПАТОЛОГИИ

Пациенты с сопутствующими сердечно-сосудистыми заболеваниями, кроме этиотропной и патогенетической терапии инфекции, продолжают получать антигипертензивную, антиишемическую, антиаритмическую терапию. Ряд препаратов, используемых с этой целью, оказывает влияние на течение COVID-19.

Наибольшую распространенность в качестве препаратов для лечения сердечно-сосудистой патологии получили блокаторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС): ингибиторы ACE, блокаторы рецепторов ангиотензина II. Группа индийских ученых провела метаанализ, включивший 47 статей о влиянии блокаторов РААС на клинические исходы у пациентов с подтвержденной коронавирусной инфекцией. Получены данные о том, что прием блокаторов РААС не влиял на смертность, но оказывал протективный эффект у пациентов с АГ [43].

Статины имеют плейотропные эффекты (уменьшение воспаления и окислительного стресса, улучшение эндотелиальной функции, ингибирование активации каскада свертывания крови), что может быть полезно пациентам, инфицированным SARS-CoV-2 [44, 45]. В исследовании L. Masana и соавт. включены 2157 пациентов, 581 из которых получал статины. Фоновый прием препаратов пациентами данной группы снизил госпитальную смертность, коррелировал с более благоприятным прогнозом COVID-19 [46].

Важную роль в патогенезе коронавирусной инфекции играет эндотелиальная дисфункция. Обширный микротромбоз, спровоцированный и усугубленный эндотелиальной дисфункцией, может объяснить значительное повышение уровня D-димера и тромбоцитопению при тяжелой форме COVID-19 [47]. В соответствии с этими гематологическими

данными недавние отчеты показывают повышенный риск венозных и артериальных тромботических явлений при COVID-19 [48, 49]. Таким образом, терапия, направленная на улучшение эндотелиальной функции (ингибиторы РААС или статины), может быть особенно полезна для предотвращения системных осложнений COVID-19. Основываясь на имеющихся данных, исследователи рекомендуют пациентам с COVID-19 продолжать прием ингибиторов РААС и статинов при отсутствии строгих противопоказаний [50].

Кроме того, отмечено, что снижение смертности происходит при использовании промежуточной дозы антикоагулянтов по сравнению с профилактической. Продолжение дезагрегантной терапии у лиц, получавших эти препараты ранее, также может быть полезным при COVID-19 [51].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Бесспорно, практикующему врачу в каждом конкретном случае следует оценивать человеческий организм как целостную

систему. Начиная составлять схему терапии, нужно соотносить возможные риски и пользу, принимать во внимание сопутствующую патологию, чтобы число возможных побочных эффектов и нежелательных реакций было минимальным. Необходимо ориентироваться на достижения и рекомендации научных обществ, полученный опыт и предложения действующих клинических рекомендаций, а также данные новых клинических исследований. Однако с учетом недостаточной изученности и весьма узкого арсенала препаратов, используемых с целью этиотропной и противовоспалительной терапии COVID-19, порой приходится назначать терапию off-label. Подобные решения всегда должны приниматься лечащим врачом совместно с командой врачей различных специальностей, в том числе клинических фармакологов. Данная коллегиальная работа сводит к минимуму возможность врачебной ошибки, позволяет взглянуть на сложный клинический случай с разных сторон и найти оптимальное терапевтическое решение для конкретного пациента.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Malik Y.A. Properties of coronavirus and SARS-CoV-2. Malays. J. Pathol. 2020; 42(1): 3–11.
2. Coronaviridae Study Group of the International Committee on Taxonomy of Viruses. The species Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2. Nat. Microbiol. 2020; 5(4): 536–44. DOI: 10.1038/s41564-020-0695-z
3. Wan Y., Shang J., Graham R. et al. Receptor recognition by the novel coronavirus from Wuhan: an analysis based on decade-long structural studies of SARS coronavirus. J. Virol. 2020; 94(7): e00127–20. DOI: 10.1128/jvi.00127-20
4. Успенская Ю.А., Комлева Ю.К., Горина Я.В. и др. Полифункциональность CD147 и новые возможности для диагностики и терапии. Сибирское медицинское обозрение. 2018; 4: 22–30. [Uspenskaya Yu.A., Komleva Yu.K., Gorina Ya.V. et al. CD147 polyfunctionality and new diagnostic and therapy opportunities. Siberian Medical Review. 2018; 4: 22–30. (in Russian)]. DOI: 10.20333/2500136-2018-4-22-30
5. Warren T.K., Jordan R., Lo M.K. et al. Therapeutic efficacy of the small molecule GS-5734 against Ebola virus in rhesus monkeys. Nature. 2016; 531(7594): 381–5. DOI: 10.1038/nature17180
6. Никифоров В.В., Колобухина Л.В., Сметанина С.В. и др. Новая коронавирусная инфекция (COVID-19): этиология, эпидемиология, клиника, диагностика, лечение и профилактика. М.; 2020. 48 с. [Nikiforov V.V., Kolobuhina L.V., Smetanina S.V. et al. New coronavirus infection (COVID-19): etiology, epidemiology, clinic, diagnosis, treatment and prevention. M.; 2020. 48 p. (in Russian)]
7. Wang K.E., Chen W., Zhang Z. et al. CD147-spike protein is a novel route for SARS-CoV-2 infection to host cells. Signal Transduct. Target. Ther. 2020; 5(1): 1–10. DOI: 10.1038/s41392-020-00426-x
8. Hoffmann M., Kleine-Weber H., Schroeder S. et al. SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. Cell. 2020; 181(2): 271–80.e8. DOI: 10.1016/j.cell.2020.02.052
9. Беляков Н.А., Рассохин В.В., Ястребова Е.Б.. Коронавирусная инфекция COVID-19. Природа вируса, патогенез, клинические проявления. Сообщение 1. ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. 2020; 12(1): 7–21. [Belyakov N.A., Rassohin V.V., Yastrebova E.B. Coronavirus infectious disease COVID-19. Nature of virus, pathogenesis, clinical manifestations. Report 1. HIV Infection and Immunosuppressive Disorders. 2020; 12(1): 7–21. (in Russian)]. DOI: 10.22328/2077-9828-2020-12-1-7-21
10. Tisoncik J.R., Korth M.J., Simmons C.P. et al. Into the eye of the cytokine storm. Microbi. Mol. Biol. Rev. 2012; 76(1): 16–32. DOI: 10.1128/MMBR.05015-11
11. Галкин А.А., Демидова В.С. Центральная роль нейтрофилов в патогенезе синдрома острого повреждения легких (острый респираторный дистресс-синдром). Успехи современной биологии. 2014; 134(4): 377–94. [Galkin A.A., Demidova V.S. The central role of neutrophils in pathogenesis of acute lung injury syndrome (ALI/ARDS). Biology Bulletin Reviews. 2014; 134(4): 377–94. (In Russian)]
12. Herold S., Steinmueller M., von Wulffen W. et al. Lung epithelial apoptosis in influenza virus pneumonia: the role of macrophage-expressed TNF-related apoptosis-inducing ligand. J. Exp. Med. 2008; 205(13): 3065–77. DOI: 10.1084/jem.20080201
13. Zheng S., Fan J., Yu F. et al. Viral load dynamics and disease severity in patients infected with SARS-CoV-2 in Zhejiang province, China, January–March 2020: retrospective cohort study. BMJ. 2020; 369: m1443. DOI: 10.1136/bmj.m1443
14. Wang W., Xu Y., Gao R. et al. Detection of SARS-CoV-2 in different types of clinical specimens. JAMA. 2020; 323(18): 1843–4. DOI: 10.1001/jama.2020.3786
15. Гудима Г.О., Хаитов Р.М., Кудлай Д.А. и др. Молекулярно-иммунологические аспекты диагностики, профилактики и лечения коронавирусной инфекции. Иммунология. 2021; 42(3): 198–210. [Gudima G.O., Khaitov R.M., Kudlay D.A. et al. Molecular immunological aspects of diagnostics, prevention and treatment of coronavirus infection. Immunology. 2021; 42(3): 198–210. (in Russian)]. DOI: 10.33029/0206-4952-2021-42-3-198-210
16. van Kampen J.J., van de Vijver D.A., Fraaij P.L. et al. Duration and key determinants of infectious virus shedding in hospitalized patients with coronavirus disease-2019 (COVID-19). Nat. Commun. 2021; 12(1): 267. DOI: 10.1038/s41467-020-20568-4
17. Long D.R., Gombor S., Hogan C.A. et al. Occurrence and timing of subsequent severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 reverse-transcription polymerase chain reaction positivity among initially negative patients. Clin. Infect. Dis. 2021; 72(2): 323–326. DOI: https://doi.org/10.1093/cid/ciaa722
18. 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): 1199–1207. DOI: 10.1056/NEJMoa2001316
19. Zhao J., Yuan Q., Wang H. et al. Antibody responses to SARS-CoV-2 in patients with novel coronavirus disease 2019. Clin. Infect. Dis. 2020; 71(16): 2027–34. DOI: 10.1093/cid/ciaa344
20. Kanji J.N., Zelyas N., MacDonald C. et al. False negative rate of COVID-19 PCR testing: a discordant testing analysis. Virol. J. 2021; 18(1): 13. DOI: 10.1186/s12985-021-01489-0
21. Khan M.S., Shahid I., Anker S.D. et al. Cardiovascular implications of COVID-19 versus influenza infection: a review. BMC Med. 2020; 18(1): 403. DOI: 10.1186/s12916-020-01816-2
22. Shiraki K., Daikoku T. Favipiravir, an anti-influenza drug against life-threatening RNA virus infections. Pharmacol. Ther. 2020; 209: 107512. DOI: 10.1016/j.pharmthera.2020.107512
23. Joshi S., Parkar J., Ansari A. et al. Role of favipiravir in the treatment of COVID-19. Int. J. Infect. Dis. 2021; 102: 501–8. DOI: 10.1016/j.ijid.2020.10.069
24. Ghasemnejad-Berenji M., Pashapour S. Favipiravir and COVID-19: a simplified summary. Drug Res. (Stuttg.). 2021; 71(3): 166–70. DOI: 10.1055/a-1296-7935

25. Pizzorno A., Padey B., Dubois J. et al. In vitro evaluation of antiviral activity of single and combined repurposable drugs against SARS-CoV-2. *Antiviral Res.* 2020; 181: 104878. DOI: 10.1016/j.antiviral.2020.104878
26. Williamson B.N., Feldmann F., Schwarz B. et al. Clinical benefit of remdesivir in rhesus macaques infected with SARS-CoV-2. *Nature.* 2020; 585(7824): 273–6. DOI: 10.1038/s41586-020-2423-5
27. Beigel J.H., Tomashek K.M., Dodd L.E. et al. Remdesivir for the treatment of COVID-19 — final report. *N. Engl. J. Med.* 2020; 383(19): 1813–1826. DOI: 10.1056/NEJMc2022236
28. Ader F., Bouscambert-Duchamp M., Hites M. et al. Remdesivir plus standard of care versus standard of care alone for the treatment of patients admitted to hospital with COVID-19 (DisCoVeRy): a phase 3, randomised, controlled, open-label trial. *Lancet Infect. Dis.* 2022; 22(2): 209–21. DOI: 10.1016/S1473-3099(21)00485-0
29. Камкин Е.Г. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 14. Временные методические рекомендации М.; 2021. [Kamkin E.G. Prevention, diagnosis and treatment of novel coronavirus infection (COVID-19). Version 14 Interim Guidelines. M.; 2021. (in Russian)]
30. Malin J.J., Suárez I., Priesner V. et al. Remdesivir against COVID-19 and other viral diseases. *Clin. Microbiol. Rev.* 2020; 34(1): e00162–20. DOI: 10.1128/CMR.00162-20
31. Pinto D., Park Y.J., Beltramello M. et al. Cross-neutralization of SARS-CoV-2 by a human monoclonal SARS-CoV antibody. *Nature.* 2020; 583(7815): 290–5. DOI: 10.1038/s41586-020-2349-y
32. Gupta A., Gonzalez-Rojas Y., Juarez E. et al. Early treatment for COVID-19 with SARS-CoV-2 neutralizing antibody sotrovimab. *N. Engl. J. Med.* 2021; 385(21): 1941–1950. DOI: 10.1056/NEJMoa2107934
33. Brobst B., Borger J. Benefits and risks of administering monoclonal antibody therapy for coronavirus (COVID-19). *Treasure Island*; 2021.
34. Annane D., Bellissant E., Bollaert P.E. et al. Corticosteroids for treating sepsis in children and adults. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2019; 12(12): :CD002243. DOI: 10.1002/14651858.CD002243.pub4
35. RECOVERY Collaborative Group; Horby P., Lim W.S. et al. Dexamethasone in hospitalized patients with COVID-19 — preliminary report. *N. Engl. J. Med.* 2020; 384(8): 693–704. DOI: 10.1056/NEJMoa2021436
36. WHO Rapid Evidence Appraisal for COVID-19 Therapies (REACT) Working Group; Sterne J.A., Murthy S. et al. Association between administration of systemic corticosteroids and mortality among critically ill patients with COVID-19: a meta-analysis. *JAMA.* 2020; 324(13): 1330–41. DOI: 10.1001/jama.2020.17023
37. Rana M.A., Siddiqui M.H., Raza S. et al. Incidence of steroid-induced diabetes in COVID-19 patients. *Pakistan J. M. Health Sci.* 2021; 15(10): 2595–6.
38. Mishra G.P., Mulani J. Corticosteroids for COVID-19: the search for an optimum duration of therapy. *Lancet Respir. Med.* 2021; 9(1): e8. DOI: 10.1016/S2213-2600(20)30530-0
39. Антонов В.Н., Игнатова Г.Л., Прибыткова О.В. и др. Опыт применения олокизумаба у больных COVID-19. *Терапевтический архив.* 2020; 92(12): 148–54. [Antonov V.N., Ignatova G.L., Pribytkova O.V. et al. Experience of olokizumab use in COVID-19 patients. *Therapeutic Archive.* 2020; 92(12): 148–54. (in Russian)]. DOI: 10.26442/00403660.2020.12.200522
40. Scheinecker C., Smolen J., Yasothan U. et al. Tocilizumab. *Nat. Rev. Drug Dis.* 2009; 8(4): 273–4. DOI: 10.1038/nrd2863
41. Mahroum N., Watad A., Bridgewood C. et al. Systematic review and meta-analysis of tocilizumab therapy versus standard of care in over 15,000 COVID-19 pneumonia patients during the first eight months of the pandemic. *Int. J. Environ. Res. Public Health.* 2021; 18(17): 9149. DOI: 10.3390/ijerph18179149
42. Hermine O., Mariette X., Tharaux P.L. et al. Effect of tocilizumab vs usual care in adults hospitalized with COVID-19 and moderate or severe pneumonia: a randomized clinical trial. *JAMA Intern. Med.* 2021; 181(1): 32–40. DOI: 10.1001/jamainternmed.2020.6820
43. Kaur U., Chakrabarti S.S., Patel T.K. Renin-angiotensin-aldosterone system blockers and region-specific variations in COVID-19 outcomes: findings from a systematic review and meta-analysis. *Ther. Adv. Drug Saf.* 2021; 12: 20420986211011345. DOI: 10.1177/20420986211011345
44. Minz M.M., Bansal M., Kasliwal R.R. Statins and SARS-CoV-2 disease: current concepts and possible benefits. *Diabetes Metab. Syndr.* 2020; 14(6): 2063–2067. DOI: 10.1016/j.dsx.2020.10.021
45. Ganjali S., Bianconi V., Penson P.E. et al. Commentary: statins, COVID-19, and coronary artery disease: killing two birds with one stone. *Metabolism.* 2020; 113: 154375. DOI: 10.1016/j.metabol.2020.154375
46. Masana L., Correig E., Rodríguez-Borjabad C. et al. Effect of statin therapy on SARS-CoV-2 infection-related mortality in hospitalized patients. *Eur. Heart J. Cardiovasc. Pharmacother.* 2020; 8(2): 157–164. DOI: 10.1093/ehjcvp/pvaa128
47. Zhou F., Yu T., Du R. et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet.* 2020; 395(10229): 1054–62. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30566-3
48. Bikdeli B., Madhavan M.V., Jimenez D. et al. COVID-19 and thrombotic or thromboembolic disease: implications for prevention, antithrombotic therapy, and follow-up: JACC state-of-the-art review. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2020; 75(23): 2950–73. DOI: 10.1016/j.jacc.2020.04.031
49. Poor H.D., Ventetulo C.E., Tolbert T. et al. COVID-19 critical illness pathophysiology driven by diffuse pulmonary thrombi and pulmonary endothelial dysfunction responsive to thrombolysis. *Clin. Transl. Med.* 2020; 10(2): e44. DOI: 10.1002/ctm2.44
50. Nägele M.P., Haubner B., Tanner F.C. et al. Endothelial dysfunction in COVID-19: current findings and therapeutic implications. *Atherosclerosis.* 2020; 314: 58–62. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2020.10.014
51. Meizlish M.L., Goshua G., Liu Y. et al. Intermediate-dose anticoagulation, aspirin, and in-hospital mortality in COVID-19: a propensity score-matched analysis. *Am. J. Hematol.* 2021; 96(4): 471–9. DOI: 10.1002/ajh.26102

Поступила / Received: 02.02.2022

Принята к публикации / Accepted: 22.03.2022