МЕДИЦИНА ЭКСТРЕМАЛЬНЫХ СИТУАЦИЙ

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ ФМБА РОССИИ

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР Вероника Скворцова, д. м. н., профессор, член-корреспондент РАН

ЗАМЕСТИТЕЛЬ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА Игорь Берзин, Дарья Крючко

РЕДАКТОРЫ Всеволод Белоусов, Владимир Комаревцев, Антон Кескинов

ПЕРЕВОДЧИКИ Екатерина Третьякова, Вячеслав Витюк

ДИЗАЙН И ВЕРСТКА Марины Дорониной

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

В. К. Агапов, д. м. н., профессор (Москва, Россия)
В. М. Баранов, д. м. н., профессор, академик РАН (Москва, Россия)
А. В. Богомолов, д. т. н., профессор (Москва, Россия)
А. Ю. Бушманов, д. м. н., профессор (Москва, Россия)
В. М. Говорун, д. м. н., профессор, академик РАН (Москва, Россия)
Н. А. Дайхес, д. м. н., профессор, член-кор РАН (Москва, Россия)
М. В. Дубина, д. м. н., профессор, академик РАН (Санкт-Петербург, Россия)
С. В. Дударенко, д. м. н., доцент (Санкт-Петербург, Россия)
М. Б. Иванов, д. м. н., профессор (Санкт-Петербург, Россия)
Л. А. Ильин, д. м. н., профессор, академик РАН (Москва, Россия)
Ю. В. Лобзин, д. м. н., профессор (Санкт-Петербург, Россия)
В. В. Никифоров, д. м. н., профессор (Москва, Россия)
В. Н. Олесова, д. м. н., профессор (Москва, Россия)
Р. В. Петров, д. м. н., профессор, академик РАН (Москва, Россия)
А. С. Радилов, д. м. н., профессор (Санкт-Петербург, Россия)
В. Р. Рембовский, д. м. н., профессор (Санкт-Петербург, Россия)
А. С. Самойлов, д. м. н., профессор, член-кор РАН (Москва, Россия)
А. В. Троицкий, д. м. н., профессор (Москва, Россия)
М. Р. Хаитов, д. м. н., профессор, член-кор РАН (Москва, Россия)
Р. М. Хаитов, д. м. н., профессор, академик РАН (Москва, Россия)
А. В. Чечеткин, д. м. н., профессор (Санкт-Петербург, Россия)
С. М. Юдин, д.м.н, профессор (Москва, Россия)
А. В. Аклеев, д. м. н., профессор (Челябинск, Россия)
С. А. Аракелов, д. м. н., профессор (Санкт-Петербург, Россия)
В. П. Баклаушев, д. м. н., профессор (Москва, Россия)
Н. В. Ефименко, д. м. н., профессор (Пятигорск, Россия)
Е. В. Казакевич, д. м. н., профессор (Архангельск, Россия)
В. П. Катунцев, д. м. н., профессор (Москва, Россия)
Н. А. Кошурникова, д. м. н., профессор (Озерск, Россия)
И. П. Миннуллин, д. м. н., профессор (Санкт-Петербург, Россия)
Ю. В. Мирошникова, д. м. н., Москва (Москва, Россия)
И. Г. Мосягин, д. м. н., профессор (Санкт-Петербург, Россия)
В. А. Рогожников, д. м. н. (Москва, Россия)
С. А. Сотниченко, д. м. н. (Владивосток, Россия)
Т. Г. Суранова, к. м. н., доцент (Москва, Россия)
Р. М. Тахауов, д. м. н, профессор (Северск, Россия)
Н. К. Шандала, д. м. н, профессор (Москва, Россия)
Т. В. Яковлева д. м. н. (Москва, Россия)
И. Б. Ушаков, д. м. н., профессор, академик РАН (Москва, Россия)

ПОДАЧА РУКОПИСЕЙ editor@fmba.press
ПЕРЕПИСКА С РЕДАКЦИЕЙ editor@fmba.press
СОТРУДНИЧЕСТВО manager@fmba.press
АДРЕС РЕДАКЦИИ Волоколамское шоссе, д. 30 стр. 1, г. Москва, 123182

Журнал включен в РИНЦ. IF 2018: 0,570

НАУЧНАЯ ЭЛЕКТРОННАЯ БИБЛИОТЕКА LIBRARY.RU

Журнал включен в Перечень 31.01.2020 (№ 1292)

ВЫСШАЯ АТТЕСТАЦИОННАЯ КОМИССИЯ (ВАК)

Здесь находится открытый архив журнала

CYBERLENINKA

DOI выпуска: 10.47183/mes.2020-03
Свидетельство о регистрации средства массовой информации № ФС77-25124 от 27 июля 2006 года
Учредитель и издатель: Федеральное медико-биологическое агентство fmba.gov.ru
Журнал распространяется по лицензии Creative Commons Attribution 4.0 International www.creativecommons.org

CC BY

Подписано в печать 20.09.2020
Тираж 500 экз. Отпечатано в типографии Print.Formula
www.print-formula.ru

EXTREME MEDICINE

SCIENTIFIC AND PRACTICAL REVIEWED JOURNAL OF FMBA OF RUSSIA

EDITOR-IN-CHIEF Veronica Skvortsova, DSc, professor, RAS corresponding member

DEPUTY EDITOR-IN-CHIEF Igor Berzin, Daria Kryuchko

EDITORS Vsevolod Belousov, Vladimir Komarevtsev, Anton Keskinov

TRANSLATORS Ekaterina Tretiyakova, Vyacheslav Vityuk

DESIGN AND LAYOUT Marina Doronina

EDITORIAL BOARD

Agapov VK, DSc, professor (Moscow, Russia)
Baranov VM, member of RAS, DSc, professor (Moscow, Russia)
Bogomolov AV, DSc, professor (Moscow, Russia)
Bushmanov AY, DSc, professor (Moscow, Russia)
Govorun VM, member of RAS, DSc, professor (Moscow, Russia)
Daikhes NA, member of RAS, DSc, professor (Moscow, Russia)
Dubina MV, member of RAS, DSc, professor (Saint-Petersburg, Russia)
Dudarenko SV, DSc (Saint-Petersburg, Russia)
Ivanov MB, DSc, professor (Saint-Petersburg, Russia)
Ilyin LA, member of RAS, DSc, professor (Moscow, Russia)
Lobzin YV, DSc, professor (Saint-Petersburg, Russia)
Nikiforov VV, DSc, professor (Moscow, Russia)
Olesova VN, DSc, professor (Moscow, Russia)
Petrov RV, member of RAS, DSc, professor (Moscow, Russia)
Sadilov AS, DSc, professor (Saint-Petersburg, Russia)
Rembovsky VR, DSc, professor (Saint-Petersburg, Russia)
Samoilov AS, member of RAS, DSc, professor (Moscow, Russia)
Troitsky AV, DSc, professor (Moscow, Russia)
Khaitov MR, member of RAS, DSc, professor (Moscow, Russia)
Khaitov RM, member of RAS, DSc, professor (Moscow, Russia)
Chechetkin AV, DSc, professor (Saint-Petersburg, Russia)
Yudin SM, DSc, professor (Moscow, Russia)
Akleev AV, DSc, professor (Chelyabinsk, Russia)
Arakelov SA, DSc, professor (Saint-Petersburg, Russia)
Baklaushev VP, DSc, professor (Moscow, Russia)
Efimenko NV, DSc, professor (Pyatigorsk, Russia)
Kazakevich EV, DSc, professor (Arkhangelsk, Russia)
Katuntsev VP, DSc, professor (Moscow, Russia
Koshurnikova NA, DSc, professor (Ozersk, Russia)
Minnullin IP, DSc, professor (Saint-Petersburg, Russia)
Miroshnikova YV, DSc (Moscow, Russia)
Mosyagin IG, DSc, professor (Saint-Petersburg, Russia)
Rogozhnikov VA DSc (Moscow, Russia)
Sotnichenko SA, DSc (Vladivostok, Russia)
Suranova TG, PhD, docent (Moscow, Russia)
Takhauov RM, DSc, professor (Seversk, Russia)
Shandala NK, DSc, professor (Moscow, Russia)
Yakovleva TV, DSc (Moscow, Russia)
Ushakov IB, member of RAS, DSc, professor (Moscow, Russia)

SUBMISSION editor@fmba.press
CORRESPONDENCE editor@fmba.press
COLLABORATION manager@fmba.press
ADDRESS Volokolamskoe Highway, 30 blt 1, Moscow, Russia, 123182

Indexed in RSCI. IF 2018: 0,570

Listed in HAC 31.01.2020 (№ 1292)

Open access to archive

Issue DOI: 10.47183/mes.2020-03
The mass media registration certificate № 25124 issued on July 27, 2006
Founder and publisher: Federal medical-biological agency fmba.gov.ru
The journal is distributed under the terms of Creative Commons Attribution 4.0 International License www.creativecommons.org

Approved for print 20.09.2020
Circulation: 500 copies. Printed by Print.Formula
www.print-formula.ru

Содержание
Contents

ОРИГИНАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ 6

Исследование эффективности метилпреднизолона на разных этапах оказания стационарной медицинской помощи пациентам с пневмонией, вызванной новой коронавирусной инфекцией COVID-19
Е. Е. Аринина, Р. Т. Таирова, А. Б. Бердалин, С. С. Гужев, Н. А. Глотова, Ю. В. Рублева, М. А. Булатова, Б. Б. Поляев, Д. А. Терехов, В. В. Белоусов, Н. А. Шамалов

Study of the effectiveness of methylprednisolone at different stages of inpatient care for patients with pneumonia caused by a new COVID-19 coronavirus infection
Arinina EE, Tairova RT, Berdalin AB, Gujev SS, Glotova NA, Rubleva YuV, Bulatova MA, Polyaev BB, Terechov DA, Belousov VV, Shamalov NA

ОРИГИНАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ 13

Экспериментальная оценка активности препарата Мефлохин в отношении коронавируса SARS-CoV-2
К. Н. Филин, И. А. Берзин, В. Н. Быков, В. Д. Гладких, С. Я. Логинова, С. В. Савенко, В. Н. Щукина

Experimental evaluation of the activity of the product meflochine against coronavirus SARS-CoV-2
Filin KN, Berzin IA, Bykov VN, Gladkikh VD, Loginova SYa, Savenko SV, Schukina VN

ОРИГИНАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ 19

COVID-19: внелегочные проявления у пациентов (собственные данные инфекционного госпиталя ФГБУ ФСНКЦ ФМБА России)
В. Г. Абрамов, Т. В. Гайгольник, А. О. Фетисов, В. Н. Пинжина, Т. М. Осипова, А. Ф. Безденежных, Д. Н. Морозов

COVID-19: extrapulmonary impairments (own data of infection hospital of FSBI FSSCC FMBA of Russia) and experience of use different profile specialists to working in hospitals
Abramov VG, Gaygolnik TV, Fetisov AO, Pinzhina VN, Osipova TM, Bezdenezhnykh AF, Morozov DN

ОРИГИНАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ 26

Актуальные проблемы реализации мероприятий психологического обеспечения деятельности медицинских работников инфекционных госпиталей для пациентов с COVID-19 на территории Красноярского края
М. С. Севостьянова, Н. В. Селезнева, П. А. Черномурова, З. С. Харченко, К. В. Глушкова, А. О. Фетисов, А. В. Сапова, Е. В. Семичев

Actual problems of psychological support of healthcare workers in infectious hospitals for patients with COVID-19 in the territory of the Krasnoyarsk region
Sevostyanova MS, Selezneva NV, Chernomurova PA, Kharchenko ZS, Glushkova KV, Fetisov AO, Sapova AV, Semichev EV

ОРИГИНАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ 34

Влияние уровня физической активности на течение пневмонии, вызванной COVID-19
А. С. Самойлов, Ю. Д. Удалов, С. Е. Назарян, А. В. Найкина, В. И. Пустовойт

Effect of physical activity level on the course of pneumonia caused by COVID-19
Samoylov AS, Udalov YuD, Nazaryan SE, Naikina AV, Pustovoit VI

ОРИГИНАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ 40

Клинико-эпидемиологические особенности новой коронавирусной инфекции COVID-19 в Центрально-Черноземном регионе России
И. Э. Есауленко, В. И. Попов, Т. Н. Петрова, А. Ю. Гончаров

Clinical and epidemiological features of the new coronavirus infection covid-19 in the central black region
Esaulenko IE, Popov VI, Petrova TN, Goncharov AYu

МЕТОД 48

Разработка тест-системы для диагностики COVID-19 в формате ОТ-ПЦР в режиме реального времени
А. К. Шуряева, Т. В. Малова, Е. Е. Давыдова, Ю. А. Савочкина, Е. В. Богословская, Р. Р. Минтаев, Г. М. Цыганова, Е. Е. Шивлягина, А. Ш. Ибрагимова, А. О. Носова, Г. А. Шипулин, С. М. Юдин

Development of the kit for diagnostics of COVID-19 by real time RT-PCR
Shuryaeva AK, Malova TV, Davydova EE, Savochkina YuA, Bogoslovskaya EV, Mintaev RR, Tsyganova GM, Shivlyagina EE, Ibragimova ASh, Nosova AO, Shipulin GA, Yudin SM

ОБЗОР 55

Генетические детерминанты ответа на коронавирусную инфекцию COVID-19
С. В. Поярков, В. В. Макаров, С. А. Краевой, С. М. Юдин

Genetic determinants of the response to coronavirus infection COVID-19
Poyarkov SV, Makarov VV, Kraevoy SA, Yudin SM

ОБЗОР 61

Обоснование возможных направлений патогенетической терапии новой коронавирусной инфекции
Ю. В. Лобзин, М. Б. Иванов, Е. Б. Шустов, В. Л. Рейнюк, А. В. Фомичев, А. Е. Сосюкин, Б. С. Литвинцев

Justification of the possible directions of pathogenetic therapy of a new coronavirus infection
Lobzin YuV, Ivanov MB, Shustov EB, Rejnyuk VL, Fomichev AV, Sosyukin AE, Litvincev BS

ОБЗОР 72

Гипербарическая оксигенация в лечении осложненных случаев COVID-19: обзор первого опыта применения
Е. Д. Мозговой, Ю. Д. Удалов, М. В. Очколяс

Hyperbaric oxygenation therapy for treating complicated COVID-19: first experience
Mozgovoy ED, Udalov YuD, Ochkolias MV

ОБЗОР 77

Меры противодействия заносу и распространению коронавирусной инфекции COVID-19 в медицинских организациях
В. В. Никифоров, Т. Г. Суранова, В. Н. Комаревцев, С. Ю. Хлутков, В. И. Скворцова

Countermeasures against the introduction and spread of coronavirus infection COVID-19 in medical organizations
Nikiforov VV, Suranova TG, Komarevtsev VN, Khlutkov SYu, Skvortsova VI

ОБЗОР 83

Медицинская эвакуация больных COVID-19
Н. Н. Баранова, А. В. Акиньшин, С. Ф. Гончаров, М. А. Мешков, К. М. Зеленцов, В. П. Письменный

Medical evacuation of patients COVID-19
Baranova NN, Akin'shin AV, Goncharov SF, Meshkov MA, Zelentsov KM, Pys'mennij VP

МНЕНИЕ 90

Неочевидные патогенетические звенья механизмов воздействия на организм человека вируса SARS-CoV-2
И. Б. Ушаков, А. Н. Парфенов, Р. А. Бондаренко, В. Н. Комаревцев

Inobvious pathogenetic links of mechanisms effects on the human organism of the SARS-CoV-2 virus
Ushakov IB, Parfyonov AN, Bondarenko RA, Komarevtsev VN

Дорогие коллеги!

Перед вами обновленный третий номер журнала «Медицина экстремальных ситуаций», посвященный проблеме, которая в настоящее время волнует без преувеличения все человечество. С первых дней пандемии Федеральное медико-биологическое агентство включилось в борьбу с новой угрозой. Системный подход и быстрая мобилизация в условиях пандемии позволили обеспечить безопасность функционирования критически важных отраслей государства. Это стало возможным благодаря слаженной командной работе и быстрой мобилизации имеющихся у агентства ресурсов одновременно по двум основным направлениям — клиническому и научному.

Было открыто более пятидесяти госпиталей, оказывающих помощь пациентам с новой коронавирусной инфекцией, пересмотрены клинические протоколы и переоснащены лечебные учреждения, создан референсный центр, обеспечивающий экспертной помощью все учреждения ФМБА России, нельзя не отметить и четкую организацию работы службы крови, включая заготовку специализированных препаратов, что позволило взять под контроль COVID-19 в подведомственных структурах.

Несмотря на сложные условия, не останавливалась работа научных институтов и подразделений агентства. Нам удалось перераспределить их мощности для изучения новой угрозы, что позволило достичь значительных успехов. Были созданы тест-системы для обнаружения вируса, использующие не только методику ПЦР, но и методы на основе изотермической амплификации и микрофлюидных чипов, разработаны собственные диагностические платформы для определения уровня антител к SARS-CoV-2. Проходят доклинические испытания инновационные методы терапии новой коронавирусной инфекции, в том числе основанные на применении малых интерферирующих РНК. Ведутся фундаментальные исследования особенностей генома вируса, созданы экспериментальные модели для изучения патогенеза развития осложнений и оценки эффективности разрабатываемых средств. Одновременно продолжается масштабное эпидемиологическое исследование, по окончании которого мы получим ответы на многие нерешенные сейчас вопросы. ФМБА России полностью оправдывает свою роль передового отряда специального назначения не только в отношении оперативного реагирования при возникновении техногенных и биологических угроз, но и в отношении медицинской и биологической науки. В третий номер журнала вошли статьи, посвященные всем аспектам научной и практической деятельности ФМБА — от научных исследований до клинической диагностики, терапии и реабилитации.

С наилучшими пожеланиями успеха и здоровья,
главный редактор Вероника Игоревна Скворцова

ИССЛЕДОВАНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ МЕТИЛПРЕДНИЗОЛОНА НА РАЗНЫХ ЭТАПАХ ОКАЗАНИЯ СТАЦИОНАРНОЙ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ ПАЦИЕНТАМ С ПНЕВМОНИЕЙ, ВЫЗВАННОЙ НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ COVID-19

Е. Е. Аринина[1], Р. Т. Таирова[1], А. Б. Бердалин[1], С. С. Гужев[1], Н. А. Глотова[1], Ю. В. Рублева[1], М. А. Булатова[1], Б. Б. Поляев[1], Д. А. Терехов[2], В. В. Белоусов[1], Н. А. Шамалов[1]

[1] Федеральный центр мозга и нейротехнологий, Федерального медико-биологического агентства, Москва, Россия

[2] Федеральный медицинский биофизический центр имени А. И. Бурназяна ФМБА России, Москва, Россия

Одним из основных направлений терапии пневмонии, вызванной новой коронавирусной инфекцией COVID-19, является применение средств, направленных на борьбу с цитокиновым штормом, в том числе глюкокортикостероидов. Целью настоящего исследования явилось изучение эффективности применения метилпреднизолона на разных этапах оказания стационарной медицинской помощи — в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) и в терапевтических отделениях (ТО). Терапия метилпреднизолоном была проведена 54 пациентам, что составило 9% от общего количества госпитализированных больных в ФГБУ «ФЦМН» ФМБА России. В условиях ОРИТ терапия проводилась 28 пациентам, в условиях ТО — 26 больным, контрольную группу составили 14 пациентов. Метилпреднизолон вводили в суточной дозе 250 мг непрерывно внутривенно в течение трех суток, суммарная доза составила 750 мг. Результаты исследования показали достоверное уменьшение показателя летальности в группе, терапия метилпреднизолоном которым проводилась в ТО (7,7%) по сравнению с группой, в которой терапия проводилась в ОРИТ (67,9%) и контрольной группой (42,9%, $p < 0{,}001$). Также для группы с проведенной терапией в ТО была характерна меньшая частота проведения ИВЛ (в 2 (7,7%), 20 (71,4%) и 7 (50%) случаев, соответственно, $p < 0{,}001$). Таким образом, введение метилпреднизолона в условиях терапевтического отделения в качестве упреждающей противовоспалительной терапии способствует снижению показателей больничной летальности и частоты использования ИВЛ у пациентов с пневмонией, вызванной новой коронавирусной инфекцией COVID-19.

Ключевые слова: коронавирусная инфекция, COVID-19, глюкокортикостероиды, вирусная пневмония

Статья получена: 14.07.2020 **Статья принята к печати:** 03.08.2020 **Опубликована онлайн:** 17.08.2020

DOI: 10.47183/mes.2020.009

STUDY OF THE EFFECTIVENESS OF METHYLPREDNISOLONE AT DIFFERENT STAGES OF INPATIENT CARE FOR PATIENTS WITH PNEUMONIA CAUSED BY A NEW COVID-19 CORONAVIRUS INFECTION

Arinina EE[1], Tairova RT[1], Berdalin AB[1], Gujev SS[1], Glotova NA[1], Rubleva YuV[1], Bulatova MA[1], Polyaev BB[1], Terechov DA[2], Belousov VV[1], Shamalov NA[1]

[1] Federal Center for Brain and Neurotechnology of FMBA of Russia, Moscow, Russia

[2] A.I. Burnazyan Federal Medical Biophysical Center of FMBA of Russia, Moscow, Russia

Glucocorticoid therapy for a cytokine storm is one of the mainstays of managing the novel coronavirus disease COVID-19. The aim of this study was to evaluate the efficacy of methylprednisolone at different stages of medical care: in an intensive care unit (ICU) vs. a medical ward setting. Methylprednisolone therapy was delivered to 54 patients, amounting to 9% of the total patients hospitalized to the Federal Center of Brain Research and Neurotechnology of FMBA, Russia. Twenty-eight patients received methylprednisolone in the ICU setting; 26 patients, in a medical ward setting. The control group comprised 14 patients. Methylprednisolone was administered continuously, intravenously at 250 mg per day over the course of 3 days; the total dose was 750 mg. The analysis revealed a significant reduction in mortality in the group receiving methylprednisolone in a medical ward setting (7.7%) in comparison with the group receiving the drug in ICU (67.9%) and the control group (42.9%, $p < 0.001$). The need for mechanical ventilation was lower in the group receiving methylprednisolone in a medical ward (2 (7.7%), 20 (71.4%) and 7 (50%) cases, respectively, $p < 0.001$). Thus, preventive anti-inflammatory methylprednisolone therapy for delivered in a medical ward setting reduces hospital mortality and the need for MV in patients with COVID-19-induced pneumonia.

Keywords: coronavirus infection, COVID-19, corticosteroids, viral pneumonia

✉ **Correspondence should be addressed:** Arinina EE

Received: 14.07.2020 **Accepted:** 03.08.2020 **Published online:** 17.08.2020

DOI: 10.47183/mes.2020.009

Введение

Новый коронавирус SARS-CoV2 был выделен и идентифицирован в 2019 году в Ухане, Китай, 11 марта 2020 года Всемирная организация здравоохранения объявила о пандемии данного заболевания [1].

В патогенезе тяжелых форм пневмонии, вызванной новой коронавирусной инфекцией COVID-19, ведущая роль принадлежит избыточному ответу иммунной системы с быстро развивающимся тяжелым синдромом высвобождения цитокинов (цитокиновый шторм). Синдром высвобождения цитокинов приводит к иммунопатологическому повреждению легких, диффузному альвеолярному повреждению с развитием острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС) и смерти [2–5].

В настоящее время отсутствуют данные об эффективной этиотропной терапии COVID-19. Основными направлениями лечения являются поддержание достаточного уровня оксигенации крови (прон-позиция, оксигенотерапия, ИВЛ), предупреждение и лечение бактериальных осложнений, а также применение средств, направленных на борьбу с цитокиновым штормом (глюкокортикостероиды, ингибиторы провоспалительных цитокинов, JAK-киназы) [6–8].

Если первоначальные сообщения о применении глюкокортикостероидов при коронавирусной инфекции были достаточно противоречивыми [8-13], то в последнее время были опубликованы результаты ряда исследований, свидетельствующих об эффективности данной терапии [14, 15].

Основной целью настоящего исследования явилось изучение эффективности применения метилпреднизолона в отношении показателя больничной летальности на разных этапах оказания стационарной медицинской помощи — в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) или в условиях терапевтических отделений (ТО).

Материалы и методы исследования

Протокол исследования был утвержден заседанием Ученого Совета ФГБУ «ФЦМН» ФМБА России и одобрен решением локального этического комитета. Первая версия протокола исследования предполагала введение метилпреднизолона только в условиях ОРИТ, куда пациенты поступали как из приемного отделения, так и переводились из ТО в соответствии с критериями перевода в ОРИТ, изложенными во временных методических рекомендациях Министерства здравоохранения Российской Федерации (версии 5 и 6) [16, 17]. В последующем протокол был пересмотрен, в связи с достаточно большим количеством пациентов в ТО с параметрами поражения легочной ткани при поступлении, сходными с параметрами при поступлении у пациентов, которые уже были переведены в ОРИТ. Также пациенты, находившиеся в терапевтических отделениях, имели аналогичный набор сопутствующих заболеваний, как и пациенты, уже переведенные в ОРИТ. С учетом накопленного собственного опыта ведения больных с COVID-19, на очередном заседании Ученого Совета ФГБУ «ФЦМН» ФМБА России протокол исследования был пересмотрен. Во второй версии протокола было разрешено введение метилпреднизолона в ТО с соблюдением тех же условий введения препарата (непрерывная инфузия в течение трех суток через перфузор или инфузомат). По своему дизайну это было проспективное квази-экспериментальное одноцентровое открытое нерандомизированное исследование.

За период с 13.04.2020 по 25.05.2020 в ФГБУ «ФЦМН» ФМБА России были госпитализированы 603 пациента с внебольничной пневмонией, вызванной новой коронавирусной инфекцией COVID-19. Терапия метилпреднизолоном была проведена 54 пациентам, что составило 9% от общего количества госпитализированных больных. В группу пациентов №1 (n = 28) были включены больные, терапия метилпреднизолоном которым проводилась только в условиях ОРИТ в период с 24.04.2020 г. по 06.05.2020 г. Группу №2 (n = 26) составили пациенты, терапия которым была проведена в условиях ТО в период с 07.05.2020 г по 12.06.2020 г. Контрольную группу больных (n = 14, группа №3 исторического контроля) составили пациенты, госпитализированные в центр за период с 13.04.2020 по 23.04.2020 г., которым не проводилась терапия гормональными препаратами, а также другими средствами, направленными на купирование цитокинового шторма (моноклональные антитела, ингибиторы JAK-киназ и др.), сопоставимые по основным характеристикам с больными, которым проводилась терапия кортикостероидами.

Критерии включения в исследование:

1. Пациенты мужского и женского пола в возрасте старше 18 лет.
2. Положительный результат ПЦР на РНК SARS-CoV2.
3. Клинические признаки пневмонии (лихорадка выше 38,5 °С, ЧДД более 22 в мин, одышка при физической нагрузке, SpO_2 < 95% на воздухе).
4. Рентгенологические признаки пневмонии при КТ-исследовании органов грудной клетки (ОГК)

Критерии невключения:

1. Признаки бактериальной или грибковой инфекции, подтвержденных результатами исследования уровня прокальцитонина и/или пресепсина, клинического анализа крови
2. ВИЧ или СПИД,
3. Активный и латентный туберкулез,
4. Застойная сердечная недостаточность,
5. Недавно перенесенный инфаркт миокарда,
6. Тяжелое нарушение функции печени и/или почек,
7. Кишечный анастомоз (в ближайшем анамнезе),
8. Эзофагит, гастрит, острая или латентная пептическая язва,
9. Миастения gravis,
10. Глаукома,
11. Тяжелый остеопороз,
12. Гипотиреоз,
13. Психические расстройства,
14. Полиомиелит (кроме бульбарно-энцефалических форм),
15. Лимфомы после прививки БЦЖ,
16. Период вакцинации

Метилпреднизолон («Солу-медрол») вводили в суточной дозе 250 мг непрерывно внутривенно в течение трех суток, суммарная доза составила 750 мг. Введение препарата осуществлялось под контролем уровней артериального давления и гликемии, с обязательным назначением ингибиторов протонной помпы с целью гастропротекции. В течение всего исследования проводилась стандартная терапия COVID-19 в соответствии с методическими рекомендациями Министерства здравоохранения Российской Федерации (версии 5 и 6), включая антибактериальную, дезинтоксикационную, антипиретическую, антикоагулянтную, за исключением противомалярийных препаратов и средств для лечения ВИЧ-инфекции [16, 17]. Оксигенотерапия проводилась через назальные канюли или маску со скоростью потока до 15 л/мин при десатурации <93%.

Степень тяжести пациентов при поступлении оценивали по шкале NEWS [18], оценку степени выраженности поражения легких по результатам КТ ОГК оценивали в соответствии с методическими рекомендациями [16, 17]. Эффективность проводимой терапии оценивали по показателю летальности, также анализировали частоту и длительность применения ИВЛ, продолжительность пребывания в ОРИТ и в целом — длительность госпитализации. Через 3 и 5 дней от начала терапии метилпреднизолоном в группах №№ 1 и 2 оценивали динамику температуры тела, у пациентов, которым не проводилась ИВЛ оценивали частоту дыхательных движений (ЧДД), сатурацию кислородом (SpO_2). В качестве лабораторного маркера выраженности воспалительной реакции определяли уровень С-реактивного белка (СРБ).

Статистическая обработка

Категориальные переменные сравнивали с помощью теста хи-квадрат, для непрерывных переменных использовали критерий Краскела-Уоллиса (при сравнении всех групп больных) и критерий Манна–Уитни (при сравнении групп №1 и 2). Для сравнения связанных выборок (значений SpO_2, ЧДД и СРБ до применения ГКС, на 3 и на 5 сутки от начала терапии) использовали критерий Фридмана.

Для оценки эффекта применения метилпреднизолона на летальность с поправкой на вмешивающиеся факторы (те показатели, по которым имелись отличия между группами — возраст, наличие ХСН, ХБП, выраженность поражения легких по данным КТ) использовали бинарную логистическую регрессию. Количественные переменные представлены в виде медиан значений, в квадратных скобках представлены 25 и 75 процентили. Все вычисления проводили с использованием программного обеспечения IBM SPSS версии 16.0. Нулевую гипотезу отклоняли при $p < 0,05$. Во всех случаях использовали двусторонние варианты статистических тестов.

Результаты

Базовые характеристики пациентов, включенных в исследование, представлены в таблице 1. Все группы больных были сопоставимы между собой по основным демографическим характеристикам (пол, возраст), времени от начала заболевания до госпитализации, времени от госпитализации до проведения терапии метилпреднизолоном (для групп №№1 и 2).

Анализ частоты представленности сопутствующих заболеваний выявил преобладание в группе №1 пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) и хронической болезнью почек (ХБП), в 39,3% ($p = 0,009$) и в 25% ($p = 0,017$) случаев, соответственно. Достоверных различий по наличию другой сопутствующей патологии между исследуемыми группами выявлено не было. Большинство пациентов при поступлении предъявляли жалобы на наличие кашля, лихорадки, одышки без достоверных различий между группами. Степень тяжести пневмонии, оцененная по шкале NEWS, также была сопоставимой между всеми группами больных. При анализе результатов степени выраженности поражения легких по данным КТ ОГК было выявлено значительное преобладание более тяжелых форм поражения в группе №1 ($p = 0,012$). Таким образом, группа №1 характеризовалась более тяжелой рентгенологической картиной поражения лёгких при поступлении, а также более частой представленностью такой сопутствующей патологии, как ХСН и ХБП.

В группе №1 2 (7,1%) пациента поступили в ОРИТ непосредственно из приемного отделения, остальные 26 пациентов были переведены из ТО в связи с ухудшением состояния согласно рекомендациям [16, 17]. В группе №2, после проведенной терапии метилпреднизолоном, только 2 пациента (7,7%) были переведены в ОРИТ, и впоследствии переведены на ИВЛ. Несмотря на проводимую терапию, у данных пациентов наступил летальный исход. Восемь

Таблица 1. Базовые характеристики групп пациентов, включенных в исследование

Показатель		Группа №1 (n = 28)	Группа №2 (n = 26)	Группа №3 (n = 14)	Достоверность различий, p
Пол	Муж (%)	17 (60,7)	17 (65,4)	12 (85,7)	0,251
	Жен (%)	11 (39,3)	9 (34,6)	2 (14,3)	
Возраст, годы Медиана [25; 75процентили]		66 [58; 77]	59 [53; 70]	57 [49; 68]	**0,05**
Время от начала заболевания до госпитализации, дней Медиана [25; 75 процентили]		7 [5; 10]	7 [6; 9]	8 [3; 11]	0,831
Время от госпитализации до начала терапии ГКС, дней Медиана [25; 75 процентили]		3 [2; 5]	3 [2; 6]	–	0,936
Сопутствующие заболевания					
Артериальная гипертензия в анамнезе (%)		18 (64,3)	12 (46,2)	8 (57,1)	0,405
Курение (%)		2 (7,1)	2 (7,7)	1 (7,1)	1,00
Сахарный диабет в анамнезе (%)		6 (21,4)	4 (15,4)	2 (14,3)	0,788
Инсульт или ТИА в анамнезе (%)		4 (14,3)	2 (7,7)	1 (7,1)	0,662
Инфаркт миокарда в анамнезе (%)		5 (17,9)	1 (3,8)	1 (7,1)	0,217
Ожирение (%)		9 (32,1)	4 (15,4)	4 (28,6)	0,180
Бронхиальная астма (%)		1 (3,6)	1 (3,8)	0	0,764
Хроническая обструктивная болезнь легких (%)		3 (10,7)	2 (7,7)	0	0,454
Хроническая сердечная недостаточность (%)		11 (39,3)	4 (15,4)	0	**0,009**
Хроническая болезнь почек (%)		7 (25)	1 (3,8)	0	**0,017**
Жалобы при поступлении					
Кашель (%)		26 (96,3)	24 (92,3)	14 (100)	0,516
Лихорадка (%)		27 (96,4)	25 (96,2)	14 (100)	0,449
Одышка (%)		26 (96,3)	20 (76,9)	10 (71,4)	0,063
Степень тяжести при поступлении					
Балл по шкале NEWS Медиана [25; 75 процентили]		5 [5; 7]	4 [2; 7]	4 [2; 6]	0,173
Степень поражения легких по данным КТ при поступлении в стационар					
	КТ 1 (%)	3 (10,7)	2 (7,7)	0 (0)	**0,012**
	КТ 2 (%)	2 (7,1)	12 (46,2)	3 (21,4)	
	КТ 3 (%)	11 (39,3)	10 (38,5)	7 (50)	
	КТ 4 (%)	12 (42,9)	2 (7,7)	4 (28,6)	

(57,1%) больных из группы №3 были переведены из ТО в отделением ОРИТ (с проведением ИВЛ), летальный исход был в 6 (42,9%) случаях.

При анализе исхода заболевания (таблица 2) было выявлено достоверное уменьшение показателя летальности в группе №2 (в 2 (7,7%) случаях) по сравнению с группой №1 (в 19 (67,9%) случаях) и группой №3 (в 6 (42,9%) случаях, $p < 0,001$). Также для группы №2 была характерна меньшая частота проведения ИВЛ по сравнению с группами №№1 и 3 (в 2 (7,7%), 20 (71,4%) и 7 (50%) случаев, соответственно, $p < 0,001$).

Наибольшие показатели продолжительности пребывания в ОРИТ (медиана 9 дней) и времени проведения ИВЛ (медиана 9 дней) были характерны для группы №1 ($p = 0,025$ и $p = 0,023$, соответственно). В группе №2 эти показатели составили 5 и 5 дней, соответственно, а в группе №3 — 5 и 3 дня соответственно. Достоверных различий по продолжительности госпитализации между тремя исследуемыми группами выявлено не было.

Учитывая, что группы исследования отличались по ряду показателей, которые могли оказать влияние на исход заболевания (наличие ХСН, ХБП, тяжесть поражения легких по данным КТ и возраст — на уровне очень выраженной тенденции; см. таблицу 1) при помощи бинарной логистической регрессии мы ввели поправку на эти вмешивающиеся факторы. Результаты анализа приведены в таблице 3.

Таким образом, даже с поправкой на вмешивающиеся факторы, шанс наступления летального исхода в группе 2 оказался значительно ниже, чем в двух других группах. Обращает на себя внимание значимость параметра возраста и отсутствие значимости прочих предикторов. Вероятно, ХБП, ХСН чаще встречаются у пациентов старшего возраста и поражение по данным КТ у них тяжелее, т.е. эти показатели не имеют самостоятельного значения относительно возраста. Общее качество регрессионной модели было вполне удовлетворительным — псевдо-R-квадрат по Нейджелкирку составил 0,612, а значимость сходимости по Хосмеру-Лемешеву 0,499.

Сравнительный анализ ряда клинических и лабораторных показателей между группами пациентов, получавших терапию метилпреднизолоном в ОРИТ и ТО, представлен в таблице 4. Также выявлено значительное преобладание пациентов с отсутствием гипертермии к 5-ым суткам от начала терапии метипреднизолоном в группе больных №2 (в 23 (92%) случаях) по сравнению с группой №1, где нормализация температуры тела отмечалась в 13 (50%) случаев ($p = 0,002$). Также в группе №2 к моменту окончания инфузии метилпреднизолона (на третьи сутки терапии) отмечалось уменьшение выраженности одышки — медиана ЧДД составила 19 в мин., тогда как в группе №1 — 24 в мин. ($p = 0,043$). Достоверных различий по показателю сатурации между группами выявлено не было.

Уровень СРБ до начала терапии метилпреднизолоном был высоким в обеих группах, получавших данный препарат (медиана 136 [94; 213] мг/л в группе №1 и 148 [68; 183] мг/л в группе №2). К третьим суткам терапии наблюдалось снижение уровня данного маркера — до 68 [41; 126] мг/л в группе №1 и до 52 [23; 142] мг/л в группе №2, без достоверных различий между группами. На 5-е сутки от начала терапии метилпреднизолоном были выявлены достоверные различия по уровню СРБ между группами пациентов №№1 и 2 (68 [35; 210] мг/л и 29 [12; 52] мг/л, соответственно, $p = 0,005$).

При сравнении данных показателей внутри групп было выявлено, что для группы №2 в ходе исследования была значимой динамика СРБ ($p = 0,033$), сатурации ($p < 0,0005$) и ЧДД ($p < 0,0005$). Для группы №1 была

Таблица 2. Сравнительный анализ исхода заболевания и клинико-инструментальных показателей

Показатель	Группа №1 ($n = 28$)	Группа №2 ($n = 26$)	Группа №3 ($n = 14$)	Достоверность различий, p
Летальный исход (%)	19 (67,9)	2 (7,7)	6 (42,9)	<0,001
Проведение ИВЛ (%)	20 (71,4)	2 (7,7)	7 (50)	<0,001
Длительность ИВЛ Медиана [25; 75 процентили]	9 [6; 13]	5 [2; 7]	3 [1; 5]	0,023
Количество дней в ОРИТ Медиана [25; 75 процентили]	9 [6; 17]	5 [2; 7]	5 [2; 6]	0,025
Длительность госпитализации Медиана [25; 75 процентили]	19 [12; 25]	16 [12; 19]	14 [6; 17]	0,074

Таблица 3. Результаты бинарной логистической регрессии с принудительным включением вмешивающихся факторов и фактора группы, зависимая переменная — наступление летального исхода. ДИ — доверительный интервал, ОШ — отношение шансов. Выделены значимые предикторы. ОШ не указано для опорной категории в случае категориального предиктора.

Предиктор	Значимость (p)	ОШ	95% ДИ для ОШ	
			Нижняя граница	Верхняя граница
Группа 2	**0,003**			
Группа 3	**0,002**	52,693	4,065	683,107
Группа 1	**0,001**	47,824	4,690	487,640
Наличие ХСН	0,165	0,202	0,021	1,929
Наличие ХБП	0,140	6,191	0,549	69,790
КТ 1	0,654			
КТ 2	0,497	0,306	0,010	9,323
КТ 3	0,317	0,191	0,007	4,885
КТ 4	0,623	0,434	0,016	12,088
Возраст	**0,014**	1,104	1,021	1,194

значимой только динамика СРБ (p = 0,023), динамика изменения показателей сатурации и ЧДД оказалась статистически незначимой.

Обсуждение

В настоящем исследовании применения метилпреднизолона на разных этапах оказания стационарной медицинской помощи было выявлено, что введение данного препарата в условиях терапевтического отделения в качестве упреждающей противовоспалительной терапии способствует снижению: показателей больничной летальности; частоты перевода пациентов в ОРИТ; частоты применения ИВЛ у пациентов с пневмонией, вызванной новой коронавирусной инфекцией COVID-19. Результаты, полученные в первой части исследования, когда метилпреднизолон вводился в условиях ОРИТ, не выявили значимого влияния использования данного препарата на летальность (которая составила 67,9%) по сравнению с группой контроля, в том время как более раннее его применение в условиях ТО в большинстве случаев предотвращало ухудшение состояния и предотвращало перевод пациентов в ОРИТ с использованием ИВЛ и, как следствие, более низкую летальность.

В качестве сильнодействующего противовоспалительного средства метилпреднизолон способен блокировать выработку провоспалительных цитокинов и может ускорять разрешение легочного и системного воспаления при пневмонии [11,19]. В то же время, в ряде работ при других вирусных инфекциях было продемонстрировано, что применение кортикостероидов способствовало задержке выведения вирусного агента и повышению летальности [11,20], однако до настоящего времени не опубликовано ни одного исследования по опыту применения метилпреднизолона по разработанной нами схеме при лечении новой коронавирусной инфекции COVID-19.

В доступных нам источниках имеются результаты исследований эффективности терапии глюкокортикостероидными препаратами пневмонии, вызванной новой коронавирусной инфекцией COVID-19. В частности, в ретроспективном когортном исследовании у пациентов с подтвержденным диагнозом COVID-19, у которых развился ОРДС, терапия метилпреднизолоном (1–2 мг/кг в день внутривенно в течение 5–7 дней) способствовала снижению риска летального исхода (в 23 случаях из 50 (46%) среди пациентов, которые получали терапию метилпреднизолоном против 21 пациента из 34 (61,8%), таковую терапию не получавших [21]. В другом исследовании у 46 пациентов с тяжелой формой COVID-19, прогрессировавшей до развития дыхательной недостаточности, применение метилпреднизолона было связано с улучшением клинических показателей и уменьшением продолжительности заболевания [22]. Согласно консенсусу экспертов Торакального общества Китая, режим дозирования метилпреднизолона может быть от низкого до умеренного (≤ $0{,}5^{-1}$ мг / кг в день) [23], наиболее распространенные схемы применения метилпреднизолона в Китае обычно составляли 40–80 мг в/в ежедневно в течение 3–6 дней [24].

В исследовании Fadel Raef и соавт. [14] сравнивались разные схемы применения метилпреднизолона при новой коронавирусной инфекции COVID-19 – раннее применение (в среднем, в первые 2 суток от поступления в стационар) и более позднее (5 суток). Метилпреднизолон вводили в дозе от 0,5 до 1 мг/кг в день, суммарная суточная доза была разделена на 2 введения через 12 часов каждая, препарат вводили в течение 3 дней. Результаты исследования продемонстрировали эффективность более раннего введения метилпреднизолона в отношении достижения комбинированной первичной конечной точки (летальный исход от любых причин+перевод в отделение ОРИТ + применение ИВЛ). В группе, получавшей терапию кортикостероидами в более ранние сроки, частота достижения первичной конечной точки составила 34,9%, тогда как в группе с более поздним введением метилпреднизолона — 54,3% (p = 0,005).

В нашем исследовании доза и схема применения метилпреднизолона отличались от вышеперечисленных исследований (препарат вводился непрерывно в суточной дозе 250 мг на протяжении 3 дней), что

Таблица 4. Сравнительный анализ клинических и лабораторных показателей между группами пациентов №№1 и 2 в исследовании

Показатель	Группа №1 (n = 28)	Группа №2 (n = 26)	Достоверность различий, p
Нормализация температуры на 3 день от начала терапии (%)	14 (51,9)	19 (73,1)	0,158
Нормализация температуры на 5 день от начала терапии (%)	13 (50)	23 (92)	0,002
ЧДД перед началом терапии Медиана [25; 75 процентили]	24 [20; 28]	24 [22; 27]	0,754
ЧДД на 3 день от начала терапии Медиана [25; 75 процентили]	24 [20; 25]	19 [18; 20]	0,043
ЧДД на 5 день от начала терапии Медиана [25; 75 процентили]	20 [18; 30]	19 [18; 20]	0,117
SpO_2 перед началом терапии, % Медиана [25; 75 процентили]	90 [87; 94]	93 [90; 95]	0,340
SpO_2 на 3 день от начала терапии, % Медиана [25; 75 процентили]	94 [89; 98]	95 [95; 97]	0,170
SpO_2 на 5 день от начала терапии, % Медиана [25; 75 процентили]	96 [84; 96]	97 [96; 98]	0,163
СРБ перед началом терапии Медиана [25; 75 процентили]	136 [94; 213]	148 [68; 183]	0,436
СРБ на 3 день от начала терапии Медиана [25; 75 процентили]	68 [41; 126]	52 [23; 142]	0,307
СРБ на 5 день от начала терапии Медиана [25; 75 процентили]	68 [35; 210]	29 [12; 52]	0,005

позволило использовать более высокую суммарную дозу метилпреднизолона (750 мг).

Проведенное исследование имеет ряд ограничений. В силу квази-экспериментального дизайна отсутствовали рандомизация и плацебо-контроль, контрольная группа больных была сформирована по историческому принципу. Группа №1 характеризовалась незначительно более высокими возрастом, коморбидностью и выраженностью КТ-изменений легких.

Таким образом, проведенное нами исследование показывало необходимость дальнейшего изучения эффективности терапии метилпреднизолоном у пациентов с пневмонией, вызванной новой коронавирусной инфекцией COVID-19, в рандомизированном, двойном-слепом, плацебо-контролируемом исследовании. Однако, уже сейчас накопленный нами опыт показал, что упреждающая терапия метилпреднизолоном может иметь еще и экономическое преимущество при лечении новой коронавирусной инфекции COVID-19 на уровне отдельной медицинской организации в условиях ограниченного финансирования. Полученные данные могут быть использованы в дальнейшей работе по изучению влияния различных схем фармакотерапии COVID-19 на бюджет различных уровней здравоохранения.

Литература

1. https://www.who.int/ru/dg/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19---11-march-2020
2. Huang, C., Wang, Y., Li, X., et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China // The Lancet, 2020, Feb. 15; 395(10223): pp. 497-506. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5.
3. Tian, S., Hu, W., Niu, L., et al. Pulmonary pathology of early phase 2019 novel coronavirus (COVID-19) pneumonia in two patients with lung cancer // J Thorac Oncol, 2020, Feb. 28. pii: S1556-0864(20)30132-5. doi: 10.1016/j.jtho.2020.02.010.
4. Xu, Z., Shi, L., Wang, Y., et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome // Lancet Respir Med, 2020, Feb. 18, pii: S2213-2600(20)30076-X. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30076-X.
5. Zhou, Y., Fu, B., Zhang, X., et al. Pathogenic T cells and inflammatory monocytes incite inflammatory storm in Severe COVID-19 patients // National Science Review, nwaa041, https://doi.org/10.1093/nsr/nwaa041.
6. Centers for Disease Control and Prevention. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): cases and latest updates. Accessed: April 7, 2020 (https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/cases-updates/cases-in-us.html)
7. Siddiqi, H.K., Mehra, M.R. COVID-19 Illness in Native and Immunosuppressed States: A Clinical-Therapeutic Staging Proposal // The Journal of Heart and Lung Transplantation, 2020, Mar. 20. https://doi.org/10.1016/j.healun.2020.03.012
8. McCreary, E.K., Pouge, J.M. COVID-19 Treatment: A Review of Early and Emerging Options / Open Forum Infectious Diseases, 2020. ofaa105. https://doi.org/10.1093/ofid/ofaa105
9. Guan, W.J., Ni, Z.Y., Hu, Y., et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China // N Engl J Med, 2020, Feb. 28. doi: 10.1056/NEJMoa2002032.
10. Zhang, W., Zhao, Y., Zhang, F., et al. The use of anti-inflammatory drugs in the treatment of people with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19): The experience of clinical immunologists from China // Clinical Immunology, 2020, Mar. 25:108393
11. 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):473–5. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30317-2.
12. 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, Feb. 7. doi: 10.1001/jama.2020.1585.
13. Yang, X., Yu, Y., Xu, J., et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study // Lancet Respir Med, 2020, Feb. 24. pii: S2213-2600(20)30079-5.
14. Raef Fadel, D.O, Austin R Morrison, Pharm.D, Amit Vahia, M.D, Zachary R Smith, Pharm.D, Zohra Chaudhry, M.D, Pallavi Bhargava, M.D, Joseph Miller, M.D, Rachel M Kenney, Pharm.D, George Alangaden, M.D, Mayur S Ramesh, M.D, Henry Ford COVID-19 Management Task Force, Early Short Course Corticosteroids in Hospitalized Patients with COVID-19 // Clinical Infectious Diseases. ciaa601
15. Peter Horby, Wei Shen Lim, Jonathan Emberson, Marion Mafham, Jennifer Bell, Louise Linsell, Natalie Staplin, Christopher Brightling, Andrew Ustianowski, Einas Elmahi, Benjamin Prudon, Christopher Green, Timothy Felton, David Chadwick, Kanchan Rege, Christopher Fegan, Lucy C Chappell, Saul N Faust, Thomas Jaki, Katie Jeffery, Alan Montgomery, Kathryn Rowan, Edmund Juszczak, J Kenneth Baillie, Richard Haynes, Martin J Landray. Effect of Dexamethasone in Hospitalized Patients with COVID-19: Preliminary Report., RECOVERY Collaborative Group medRxiv 2020.06.22.20137273; doi: https://doi.org/10.1101/2020.06.22.20137273
16. https://static 2.rosminzdrav.ru/system/attachments/attaches/000/049/949/original/%D0%92%D1%80%D0%B5%D0%BC%D0%B5%D0%BD%D0%BD%D1%8B%D0%B5_%D0%9C%D0%A0_COVID-19_%D0%B2%D0%B5%D1%80%D1%81%D0%B8%D1%8F_5.pdf
17. https://static-1.rosminzdrav.ru/system/attachments/attaches/000/050/122/original/28042020_%D0%9CR_COVID-19_v6.pdf
18. Royal College of Physicians. National Early Warning Score (NEWS): Standardising the assessment of acuteillness severity in the NHS. Report of a working party. London: RCP, 2012.
19. Villar, J., Belda, J., Anon, J.M., Blanco, J., Perez-Mendez, L., Ferrando, C., et al. Evaluating the efficacy of dexamethasone in the treatment of patients with persistent acute respiratory distress syndrome: study protocol for a randomized controlled trial. Trials. 2016;17: 342. https://doi.org/10.1186/s13063-016-1456-4.
20. Arabi, Y.M., Mandourah, Y., Al-Hameed, F., et al. Corticosteroid Therapy for Critically Ill Patients with Middle East Respiratory Syndrome // Am J Respir Crit Care Med, 2018, Mar. 15,197(6), pp. 757-767.
21. Wu, C., Chen, X., Cai, Y., Xia, J., Zhou, X., Xu, S., et al. Risk factors associated with acute respiratory distress syndrome and death in patients with coronavirus disease 2019 pneumonia in Wuhan, China // JAMA Intern Med, 2020. https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2020.0994.
22. Wang,Y., Jiang, W., He, Q., Wang, C., Wang, B., Zhou, P., 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 // medRxiv. 2020:2020.03.06.20032342. https://doi.org/10.1101/2020.03.06.20032342.
23. Shang, L., Zhao, J., Hu, Y., Du, R., Cao B. On the use of corticosteroids for 2019-nCoV pneumonia // Lancet, 2020;395(10225):683–4. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30361-5.
24. J F. Internet Book of Critical Care. From EMCrit Project website. 2020, Apr. 7. doi:https://emcrit.org/ibcc/COVID19/.

References

1. https://www.who.int/ru/dg/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19---11-march-2020
2. Huang, C., Wang, Y., Li, X., et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China // The Lancet, 2020, Feb. 15; 395(10223): pp. 497-506. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5.
3. Tian, S., Hu, W., Niu, L., et al. Pulmonary pathology of early phase 2019 novel coronavirus (COVID-19) pneumonia in two patients with lung cancer // J Thorac Oncol, 2020, Feb. 28. pii: S1556-0864(20)30132-5. doi: 10.1016/j.jtho.2020.02.010.
4. Xu, Z., Shi, L., Wang, Y., et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome // Lancet Respir Med, 2020, Feb. 18, pii: S2213-2600(20)30076-X. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30076-X.
5. Zhou, Y., Fu, B., Zhang, X., et al. Pathogenic T cells and inflammatory monocytes incite inflammatory storm in Severe COVID-19 patients // National Science Review, nwaa041, https://doi.org/10.1093/nsr/nwaa041.
6. Centers for Disease Control and Prevention. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): cases and latest updates. Accessed: April 7, 2020 (https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/cases-updates/cases-in-us.html)
7. Siddiqi, H.K., Mehra, M.R. COVID-19 Illness in Native and Immunosuppressed States: A Clinical-Therapeutic Staging Proposal // The Journal of Heart and Lung Transplantation, 2020, Mar. 20. https://doi.org/10.1016/j.healun.2020.03.012
8. McCreary, E.K., Pouge, J.M. COVID-19 Treatment: A Review of Early and Emerging Options / Open Forum Infectious Diseases, 2020. ofaa105. https://doi.org/10.1093/ofid/ofaa105
9. Guan, W.J., Ni, Z.Y., Hu, Y., et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China // N Engl J Med, 2020, Feb. 28. doi: 10.1056/NEJMoa2002032.
10. Zhang, W., Zhao, Y., Zhang, F., et al. The use of anti-inflammatory drugs in the treatment of people with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19): The experience of clinical immunologists from China // Clinical Immunology, 2020, Mar. 25:108393
11. 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):473–5. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30317-2.
12. 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, Feb. 7. doi: 10.1001/jama.2020.1585.
13. Yang, X., Yu, Y., Xu, J., et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study // Lancet Respir Med, 2020, Feb. 24. pii: S2213-2600(20)30079-5.
14. Raef Fadel, D.O, Austin R Morrison, Pharm.D, Amit Vahia, M.D, Zachary R Smith, Pharm.D, Zohra Chaudhry, M.D, Pallavi Bhargava, M.D, Joseph Miller, M.D, Rachel M Kenney, Pharm.D, George Alangaden, M.D, Mayur S Ramesh, M.D, Henry Ford COVID-19 Management Task Force, Early Short Course Corticosteroids in Hospitalized Patients with COVID-19 // Clinical Infectious Diseases. ciaa601
15. Peter Horby, Wei Shen Lim, Jonathan Emberson, Marion Mafham, Jennifer Bell, Louise Linsell, Natalie Staplin, Christopher Brightling, Andrew Ustianowski, Einas Elmahi, Benjamin Prudon, Christopher Green, Timothy Felton, David Chadwick, Kanchan Rege, Christopher Fegan, Lucy C Chappell, Saul N Faust, Thomas Jaki, Katie Jeffery, Alan Montgomery, Kathryn Rowan, Edmund Juszczak, J Kenneth Baillie, Richard Haynes, Martin J Landray. Effect of Dexamethasone in Hospitalized Patients with COVID-19: Preliminary Report., RECOVERY Collaborative Group medRxiv 2020.06.22.20137273; doi: https://doi.org/10.1101/2020.06.22.20137273
16. https://static 2.rosminzdrav.ru/system/attachments/attaches/000/049/949/original/%D0%92%D1%80%D0%B5%D0%BC%D0%B5%D0%BD%D0%BD%D1%8B%D0%B5_%D0%9C%D0%A0_COVID-19_%D0%B2%D0%B5%D1%80%D1%81%D0%B8%D1%8F_5.pdf
17. https://static-1.rosminzdrav.ru/system/attachments/attaches/000/050/122/original/28042020_%D0%9CR_COVID-19_v6.pdf
18. Royal College of Physicians. National Early Warning Score (NEWS): Standardising the assessment of acuteillness severity in the NHS. Report of a working party. London: RCP, 2012.
19. Villar, J., Belda, J., Anon, J.M., Blanco, J., Perez-Mendez, L., Ferrando, C., et al. Evaluating the efficacy of dexamethasone in the treatment of patients with persistent acute respiratory distress syndrome: study protocol for a randomized controlled trial. Trials. 2016;17: 342. https://doi.org/10.1186/s13063-016-1456-4.
20. Arabi, Y.M., Mandourah, Y., Al-Hameed, F., et al. Corticosteroid Therapy for Critically Ill Patients with Middle East Respiratory Syndrome // Am J Respir Crit Care Med, 2018, Mar. 15,197(6), pp. 757-767.
21. Wu, C., Chen, X., Cai, Y., Xia, J., Zhou, X., Xu, S., et al. Risk factors associated with acute respiratory distress syndrome and death in patients with coronavirus disease 2019 pneumonia in Wuhan, China // JAMA Intern Med, 2020. https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2020.0994.
22. Wang,Y., Jiang, W., He, Q., Wang, C., Wang, B., Zhou, P., 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 // medRxiv. 2020:2020.03.06.20032342. https://doi.org/10.1101/2020.03.06.20032342.
23. Shang, L., Zhao, J., Hu, Y., Du, R., Cao B. On the use of corticosteroids for 2019-nCoV pneumonia // Lancet, 2020;395(10225):683–4. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30361-5.
24. J F. Internet Book of Critical Care. From EMCrit Project website. 2020, Apr. 7. doi:https://emcrit.org/ibcc/COVID19/.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ОЦЕНКА АКТИВНОСТИ ПРЕПАРАТА МЕФЛОХИН В ОТНОШЕНИИ КОРОНАВИРУСА SARS-COV-2

К. Н. Филин[1], И. А. Берзин[2], В. Н. Быков[1], В. Д. Гладких[1], С. Я. Логинова[3], С. В. Савенко[3], В. Н. Щукина[3]

[1] Федеральное государственное унитарное предприятие Научно-производственный центр «Фармзащита» Федерального медико-биологического агентства, Химки, Россия

[2] Федеральное медико-биологическое агентство, Москва, Россия

[3] Федеральное государственное бюджетное учреждение «48 Центральный научно-исследовательский институт» Министерства обороны Российской Федерации, Сергиев Посад-6, Россия

В ходе оценки эффективности препарата Мефлохин в отношении коронавируса SARS-Cov-2 в экспериментах *in vitro* исследована его токсичность для культуры клеток почки африканской зеленой мартышки — Vero C1008, а также противовирусная активность в отношении SARS-Cov-2, которую оценивали по подавлению цитопатического действия вируса. Изучение токсичности препарата Мефлохин показало, что концентрация, в которой препарат проявляет цитопатическое действие в отношении 50 % клеток Vero C1008 (ЦПД50), составляет 4,5 мкг/мл. Максимальная переносимая концентрация (МПК) Мефлохина составляет 2,25 мкг/мл. Изучение эффективности показало, что через 1 сут после инфицирования противовирусное действие Мефлохина регистрировали при внесении препарата за 24 ч и 1 ч до заражения SARS-CoV-2, а также при его добавлении через 1 ч после инфицирования культуры клеток уже в концентрации 0,5 мкг/мл. Мефлохин в концентрации 2 мкг/мл, добавленный к культуре клеток Vero C1008 через 1 ч после внесения SARS-CoV-2, полностью блокировал действие вируса в течение 2-х сут после инфицирования.

Ключевые слова: коронавирус, SARS-CoV-2, COVID-19, SARS-COV-2, Мефлохин, противовирусная активность

Статья получена: 25.06.2020 **Статья принята к печати:** 17.07.2020 **Опубликована онлайн:** 09.08.2020

DOI: 10.47183/mes.2020.006

EXPERIMENTAL EVALUATION OF THE ACTIVITY OF THE PRODUCT MEFLOCHINE AGAINST CORONAVIRUS SARS-COV-2

Filin KN[1], Berzin IA[2], Bykov VN[1], Gladkikh VD[1], Loginova SYa[3], Savenko SV[3], Schukina VN[3]

[1] Federal State Unitary Enterprise Research & Production Center "Pharmaceutical Protection" of Federal Medical Biological Agency, Khimki, Russia

[2] Federal Medical and Biological Agency, Moscow, Russia

[3] Federal State Budgetary Institution "48 Central Research Institute" of the Ministry of Defense of the Russian Federation, Sergiev Posad-6, Russia

When evaluating the effectiveness of the drug Mefloquine against SARS-CoV-2 coronavirus, *in vitro* experiments examined its toxicity for African green monkey kidney cell culture — Vero C1008, as well as antiviral activity against SARS-CoV-2, which was evaluated by suppressing the cytopathic effect the virus. A study of the toxicity of the drug Mefloquine showed that the concentration at which the drug exerts a cytopathic effect against 50% of Vero C1008 cells is 4.5 μg / ml. The maximum tolerated concentration (MTD) of Mefloquine is 2.25 μg / ml. A study of the effectiveness showed that 1 day after infection, the antiviral effect of Mefloquine was recorded when the drug was added 24 hours and 1 hour before infection with SARS-CoV-2, as well as when it was added 1 hour after infection, the cell culture was already at a concentration of 0.5 μg / ml Mefloquine at a concentration of 2 μg / ml, added to the Vero C1008 cell culture 1 hour after the introduction of SARS-CoV-2, completely blocked the action of the virus for 2 days after infection.

Keywords: coronavirus, COVID-19, SARS-CoV-2, SARS-COV-2, Mefloquine, antiviral activity

Received: 25.06.2020 **Accepted:** 17.07.2020 **Published online:** 09.08.2020

DOI: 10.47183/mes.2020.006

Введение

Коронавирусы (Coronaviridae) относятся к семейству РНК- содержащих вирусов, способных инфицировать человека и некоторых животных. У людей коронавирусы могут вызвать целый ряд заболеваний — от легких форм острой респираторной инфекции до тяжелого острого респираторного синдрома (ТОРС). В настоящее время известно о циркуляции среди населения четырех коронавирусов (HCoV-229E, -OC43, -NL63 и -HKU1), круглогодично присутствующих в структуре острых респираторных вирусных инфекций, и, как правило, вызывающих поражение верхних дыхательных путей (ВДП) легкой и средней тяжести [1].

До 2002 года коронавирусы рассматривались в качестве патогенов, вызывающих заболевания ВДП с крайне редкими летальными исходами. В конце 2002 года был зарегистрирован коронавирус SARS-CoV — возбудитель атипичной пневмонии, вызывающий ТОРС. Всего за период эпидемии в 37 странах мира зарегистрировано более 8000 случаев, из них 774 со смертельным исходом. С 2004 года новых случаев атипичной пневмонии, вызванной SARS-CoV, не регистрировалось [2].

В 2012 году мир столкнулся с новым коронавирусом MERS (MERS- CoV) — возбудителем ближневосточного респираторного синдрома. С 2012 года зарегистрировано 2494 случая этой коронавирусной инфекции, из которых 858 закончились летальным исходом. Все случаи заболевания географически ассоциированы с Аравийским полуостровом. В настоящий момент MERS-CoV продолжает циркулировать и вызывать новые случаи заболевания [3,4].

В декабре 2019 года в г. Ухань, провинция Хубэй выявлено заболевание (получившие название COVID-19), вызываемое новым коронавирусом SARS-CoV-2, поставившее перед специалистами в области здравоохранения новые задачи, связанные с необходимостью быстрой диагностики и разработкой тактики клинического ведения больных [5]. В настоящее время сведения об эпидемиологии, клинических особенностях, профилактике и лечении COVID-19 ограничены и противоречивы. Вирус отнесен ко II группе патогенности, как и некоторые другие представители этого

семейства (вирус SARS-CoV-1, MERS-CoV). Наиболее распространенным клиническим проявлением нового варианта коронавирусной инфекции является пневмония, у значительного числа пациентов зарегистрировано развитие острого респираторного дистресс-синдрома.

К препаратам, отобранным для применения при заражении 2019-nCoV, относятся производные хинолина — хлорохин и гидроксихлорохин [6]. Ранее была продемонстрирована противовирусная активность хлорохина и гидроксихлорохина в отношении SARS-CoV в исследованиях на культуре клеток [7], при этом активность хлорохина была примерно в пять раз выше, чем активность гидроксихлорохина (EC50 в культуре клеток составила 6,5 ± 3,2 мкМ и 34 ± 5 мкМ, а индекс селективности — >15 и >3, соответственно). Еще большая противовирусная активность хлорохина установлена в отношении штамма HCoV-OC43 (возбудитель атипичной пневмонии). EC_{50} хлорохина по подавлению репликации вируса в культуре клеток составила 0,306 ± 0,091 мкМ.

В экспериментах на мышах установлено, что хлорохин в дозе 15 мг/кг (около 80 мг в пересчете на человека) обеспечивал выживаемость мышей при заражении HCoV-OC43 в дозе 103 копий [8]. Также была отмечен эффект хлорохина, связанный с блокадой репликации вируса MERS в концентрациях 3–8 мкМ [9].

В сравнительном исследовании противовирусной активности хлорохина и гидроксихлорохина *in vitro* [10] были построены кривые «доза-эффект» при четырех различных кратностях заражения (multiplicities of infection — MOI) путем количественного определения количества копий вирусной РНК в супернатанте клеток через 48 ч после заражения. Препараты были внесены в культуру клеток профилактически за 1 ч до заражения вирусом.

В зависимости от дозы заражения, EC_{50} для гидроксихлорохина составила 4,51–12,96 мкМ. Цитотоксическая доза гидроксихлорохина относительно клеточной культуры более чем в 100 раз превышала среднеэффективную дозу в отношении вируса.

В другом исследовании [11] при использовании MOI = 0,01 и лечебном применении гидроксихлорохина (внесение препаратов в среду переживания проводили через 2 ч после инкубации культуры клеток с вирусными частицами при 37 °C) EC_{50} через 24 ч составило 6,14 мкМ (2060 мкг/мл), а через 48 ч–0,72 мкМ (258 мкг/мл).

Эти препараты, наряду с другими лекарственными средствами, вошли в 5-е и 6-е издания Руководства по профилактике, диагностике и лечению COVID-19, изданные в Китае в январе-феврале 2020 г. Гидроксихлорохин был включен во «Временные методические рекомендации. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции «COVID-19» (версии 4–6), изданные Министерством здравоохранения Российской Федерации в 2020 г.

К числу других противомалярийных препаратов, которые потенциально могут применяться при новой коронавирусной инфекции, вызванной SARS-CoV-2, относится Мефлохин. Препарат был разработан для лечения форм малярии, устойчивых к хлорохину и гидроксихлорохину.

Исследования, посвященные противовирусной активности Мефлохина, ограничены. Тем не менее, у него была выявлена противовирусная активность в отношении вируса лихорадки Эбола [12], вирусов Денге и Зика [13]. Активность Мефлохина в отношении различных коронавирусов была выявлена в исследованиях *in vitro*. В сравнительных исследованиях, проведенных на модели заражения культуры клеток вирусом FCoV (кошачий коронавирус), было отмечено, что среди 19-ти различных исследованных соединений к числу наиболее активных относятся хлорохин и Мефлохин. Противовирусная активность Мефлохина в 2–5 раз превышает активность хлорохина, а его среднеэффективная доза, подавляющая цитопатический эффект вируса в культуре клеток, составила 7,5-8,31 мкМ. Среднеэффективная доза по эффекту подавления репликации вируса составила 4,43–7,36 мкМ [14]. Противовирусная активность Мефлохина усиливается при его комбинированном применении с интерфероном [15].

Была выявлена противовирусная активность Мефлохина и в отношении коронавируса 2019-nCoV. Установлено, что Мефлохин блокирует цитопатический эффект коронавируса в культуре клеток и препятствует его репликации в концентрациях не более 10 мкМ (4 мкг/л) [16], однако более точного определения среднеэффективной дозы Мефлохина не проводилось.

Материалы и методы исследований

При выполнении исследования использовались образцы трех серий субстанции Мефлохин (№ 010719, № 020719, № 030719), разработанных в ФГУП НПЦ «Фармзащита» ФМБА России. В работе использовали вирус SARS-nCoV, вариант B, полученный в 2020 году из ФГБУ ГНЦ ВБ «Вектор» (Роспотребнадзор) без данных о выделении, который хранится в Специализированной коллекции ФГБУ «48 ЦНИИ» Минобороны России. В экспериментах использовали постоянную культуру клеток почки африканской зеленой мартышки — Vero C1008. В качестве ростовой и поддерживающей культур использовали среду Игла (MEM) на солевом растворе Хенкса, содержащую соответственно 7,5 % и 2 % фетальной телячьей сыворотки.

Оценку биологических свойств возбудителя SARS-CoV-2 оценивали титрованием вируссодержащей суспензии в культуре клеток Vero C1008 по цитопатическому действию вируса.

Цитотоксичность образцов препарата Мефлохин оценивали методом визуального наблюдения за состоянием культуры клеток Vero C1008 с помощью светового микроскопа при малом увеличении. Концентрации препаратов, оказывающие цитопатическое действие на клетки (деструкция монослоя клеток и их разрушение по данным визуального наблюдения), рассматривали как токсические. При этом определяли: максимально переносимую концентрацию образцов (МПК) — концентрацию вещества, не вызывающую деструкцию используемой культуры клеток. Оптимальный срок контакта изучаемого соединения с культурой клеток при определении МПК соответствовал периоду максимального функционирования клеточных культур (в среднем 4 суток) [17–19].

Оценку противовирусной эффективности экспериментальных субстанций осуществляли в соответствии с рекомендациями ФГБУ «НЦЭСМП» Минздравсоцразвития России. Противовирусная эффективность Мефлохина оценивалась при внесение его десятикратной концентрации, вызывающей 50 % цитопатический эффект (10 ЦПД50) до инфицирования (за 1 час и 24 часа) и через 1 час после инфицирования. Оценивали влияние на цитопатогенность вируса через 24 часа и 48 часов после инфицирования. Полную

деструкцию монослоя отмечали через 48 часов, через 24 часа — разрушение клеток наблюдали в 75 % случаях. Для каждой исследуемой концентрации препарата Мефлохин использовали по 4 пробирки с монослем клеток, в трех независимых опытах (сумма пробирок — 12). Критерием оценки эффективности препаратов являлся коэффициент ингибирования (КИ, %) цитопатогенного действия вируса, рассчитываемый по формуле:

$$КИ = \frac{A_{контр} - A_{оп}}{A_{контр}} \cdot 100\%$$

где $A_{контр}$ — биологическая активность вируса, определенная в клетках без внесения химиопрепарата, (ЦПД); $A_{оп}$ — биологическая активность вируса, определенная в клетках с внесением химиопрепарата, (ЦПД).

Статистическую обработку полученных результатов проводили с использованием программы Microsoft Office Excel 2007.

Результаты и обсуждение

Приготовление инфицирующих препаратов

Для приготовления инфицирующего препарата вируса SARS-CoV-2, вариант B, использовали культуру клеток Vero C1008. Суспензию клеток с плотностью 200 тыс./мл вносили в стерильные пластиковые флаконы для культуры клеток, инкубировали в течение 24 ч в CO_2-инкубаторе в атмосфере 5 % CO_2 при (37,0 ± 0,5) °С до формирования сплошного монослоя (контроль под малым увеличением светового микроскопа). Культуру вируса разводили на ростовой среде. Множественность инфицирования составила 1 БОЕ на клетку. Адсорбцию вируса проводили в течение 60 мин при (37,0 ± 0,5) °С. По окончании адсорбции инокулят удаляли, клетки промывали тремя объемами среды МЕМ и в каждый флакон вносили 7–8 мл свежей ростовой среды, содержащей 2 % фетальной сыворотки КРС. Флаконы с инфицированным монослоем культуры клеток помещали в CO_2-инкубатор в атмосфере 5 % CO_2 с температурой (37,0 ± 0,5) °С. По истечении времени инкубации (48 часов) проводили криодеструкцию клеток, осветляли и фасовали для хранения при – 70 °С. Оценивали стерильность полученного инфицирующего препарата и его инфекционную активность. Активность рабочей культуры вируса SARS- CoV-2, вариант B, определяли методом негативных колоний на суточном монослое культуры клеток Vero C1008 (БОЕ/мл) и цитопатическому действию вируса ($ЦПД_{50}$/мл). Наличие посторонней микрофлоры в приготовленных препаратах оценивали посевом 10-кратного разведения на универсальную селективную тиогликолевую среду.

Исследование цитотоксичности препарата Мефлохин для культуры клеток Vero C1008 и его противовирусной активности в отношении вируса SARS-CoV-2.

Исследуемые серии препарата Мефлохина вносили в пробирки с монослоем клеток Vero C1008 и, после инкубирования при температуре (37,0± 0,5) °С в течение 120 ч, оценивали их повреждающее действие на клетки.

Результаты экспериментов свидетельствуют, что все изученные серии препарата выявили одинаковую цитотоксичность *in vitro*. Показатель $ЦПД_{50}$ для используемой культуры клеток составил 4,5 мкг/мл. При этом в концентрациях ниже 2,25 мкг/мл препарат не обладал токсическим действием в отношении культуру клеток, а концентрации, в которых отмечено цитопатическое действие в отношении практически всех клеток монослоя, превышало 8,0 мкг/мл. Таким образом, максимальная переносимая концентрация (МПК) Мефлохина составила 2,25 мкг/мл, а диапазон концентраций препарата для оценки противовирусной активности составил 0,5–2,0 мкг/мл.

Результаты изучения влияния Мефлохина на цитопатическую активность вируса SARS-CoV-2, вариант B, через 24 ч после инфицирования представлены в таблице 1. Результаты были аналогичны для всех изученных серий препарата.

Полученные результаты позволили сделать вывод, что через 24 часа после инфицирования клеток цитопатический эффект вируса отсутствовал при внесении препарата Мефлохин как до инфицирования, так и после заражения клеток в диапазоне концентраций 0,5–2,0 мкг/мл. В контрольной группе цитопатический эффект составил 75 %.

Результаты изучения влияния Мефлохина на цитопатическую активность вируса SARS-CoV-2, вариант B, через 48 ч после инфицирования представлены в таблице 2.

Таблица 2 — Оценка противовирусной активности препарата Мефлохин в отношении вируса SARS-CoV-2, вариант B, в культуре клеток Vero Cl008, через 48 часов после инфицирования (доза инфицирования 10 ЦПД, *n* = 9).

Через 48 часов после инфицирования клеток цитопатический эффект вируса отсутствовал при внесении препарата Мефлохин после заражения клеток

Таблица 1. Оценка противовирусной активности препарата Мефлохин в отношении вируса SARS-CoV-2, вариант B, в культуре клеток Vero Cl008, через 24 часа после инфицирования (доза инфицирования 10 ЦПД, *n* = 9)

Препарат	Концентрация препарата мкг/мл	Частота выявления ЦПД	Коэффициент ингибирования ЦПД, %
За 24 час до инфицирования	2	0/12	> 75
	1	0/12	> 75
	0,5	0/12	> 75
За 1 час до инфицирования	2	0/12	> 75
	1	0/12	> 75
	0,5	0/12	> 75
Через 1 час после инфицирования	4	0/12	> 75
	2	0/12	> 75
	1	0/12	> 75
	0,5	0/12	> 75
Контроль инфицирующей дозы	–	9/12	–
Контроль среды	–	0/12	–

в концентрации 2,0 мкг/мл. В контрольной группе цитопатический эффект составил 100 % (12/12). При внесении препарата за 1 час до инфицирования подавление цитопатической активности вируса не выявлено во всех изученных концентрациях. При внесении препарата за 24 часа до инфицирования 50 % подавление ЦПД отмечено в концентрации 1 мкг/мл, 25 % подавление — в концентрации 0,5 мкг/мл.

Результаты оценки влияния препарата Мефлохин на репродукцию вируса в культуре клеток представлены в таблице 3. В качестве препаратов сравнения были использованы препарат Рибавирин и Ребиф® (Интерферон β1α).

Полученные результаты свидетельствуют о том, что Мефлохин в концентрации 2,0 мкг/мл при внесении его после инфицирования клеток подавляет репродукцию вируса SARS-CoV-2 на 1,7–1,9 lg, коэффициент ингибирования составил около 99 %.

Заключение

Полученные результаты позволили доказать, что Мефлохин в концентрации 2 мкг/мл, добавленный к культуре клеток Vero Cl008 через 1 ч после внесения SARS-CoV-2, полностью блокировал действие вируса в течение 2-х суток после инфицирования. Через 1 сутки после инфицирования противовирусное действие Мефлохина регистрировали как при внесении препарата за 24 ч и 1 ч до заражения SARS-CoV-2, так и при его добавлении через 1 ч после инфицирования культуры клеток. При этом 100 % подавление вирусной активности отмечали уже при добавлении Мефлохина в концентрации 0,5 мкг/мл. Изучение токсичности Мефлохина показало, что концентрация, в которой препарат проявляет цитопатическое действие в отношении 50 % клеток Vero Cl008 (ЦПД50), составляет 4,5 мкг/мл. Максимальная переносимая концентрация (МПК) Мефлохина составляет 2,25 мкг/мл.

Таким образом, химиотерапевтический индекс (показатель широты терапевтического действия, представляющий собой отношение его минимальной эффективной дозы к максимальной переносимой) для Мефлохина составил ≥ 2, что свидетельствует о низкой специфической активности препарата. Вместе с тем, следует отметить, что концентрация, в которой отмечается противовирусное действие Мефлохина в отношении SARS-CoV-2, может быть достигнута при приеме препарата в дозах, рекомендованных для профилактики и лечения малярии.

Обобщенные данные фармакокинетических исследований свидетельствуют о том, что при эскалации дозы Мефлохина в диапазоне 250-500-1000-1500 мг (соответствуют «Инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата Мефлохин») отмечено практически линейное увеличение максимальной концентрации препарата в плазме крови: 0,25-0,43-0,8-1,22 мкг/мл, соответственно, при неизменном значении tmax — 19,6 ч [20]. При однократном приеме Мефлохина в дозах 750–1500 мг/сут максимальная концентрация в плазме крови достигает 1510 мкг/л [21], а при курсовом приеме увеличивается в 1,8-2,5 раза [22]. Учитывая, что период полувыведения препарата составляет 15,5 ± 10,4 сут, концентрация, обеспечивающая элиминацию вируса, может быть достигнута на 2-е — 3-е сутки приема и поддерживается на протяжении всего срока лечения пациента.

Установлено, что концентрация Мефлохина во внутренних органах и клетках крови более чем в 5 раз превышает концентрацию в плазме крови [23–24], а

Таблица 2. Оценка противовирусной активности препарата Мефлохин в отношении вируса SARS-CoV-2, вариант B, в культуре клеток Vero Cl008, через 48 часов после инфицирования (доза инфицирования 10 ЦПД, *n* = 9)

Препарат	Концентрация препарата мкг/мл	Частота выявления ЦПД	Коэффициент ингибирования ЦПД, %
За 24 час до инфицирования	2	12/12	0
	1	6/12	50
	0,5	9/12	25
За 1 час до инфицирования	2	12/12	0
	1	12/12	0
	0,5	12/12	0
Через 1 час после инфицирования	2	0/12	100
	1	12/12	0
	0,5	12/12	0
Контроль инфицирующей дозы	–	12/12	–
Контроль среды	–	0/12	–

Таблица 3. Оценка противовирусной активности препарата Мефлохин в отношении вируса SARS-CoV-2, вариант B, в культуре клеток Vero C1008, через 48 часов после инфицирования

Препарат	Доза препарата, мкг/мл	Уровень накопления вируса, lg БОЕ/мл	Снижение уровня накопления вируса, Δ, lg	Коэффициент ингибирования, КИ (%)
Мефлохин, серия 010719	2,0	4,61 ± 0,07	1,83	98,93
Мефлохин, серия 020719	2,0	4,50 ± 0,09	1,94	99,06
Мефлохин, серия 030719	2,0	4,73 ± 0,13	1,71	98,83
Ребиф® Интерферон β1α	10^3	0,00 ± 0,00	6,44	100,00
	10^2	0,00 ± 0,00	6,44	100,00
Рибавирин, субстанция	100	4,23 ± 0,03	2,21	99,38
Контроль дозы инфицирования	–	6,44 ± 0,09	–	–

концентрация в тканях головного мозга может превышать концентрацию в плазме крови в 10–30 раз, достигая 20 мкМ [25]. Это может обеспечить элиминацию вируса из внутренних органов уже в 1-е сутки после начала приема.

Литература

1. Antibodies against MERS coronavirus in dromedary camels, United Arab Emirates, 2003 and 2013. B. Meyer, M.A. Müller, V.M. Corman, et al. *Emerg. Infect*. Dis. 2014; 20(4): 552–559.
2. A novel coronavirus associated with severe acute respiratory yndrome. Ksiazek T.G., Erdman D, Goldsmith C.S., et al. *N. Engl. J. Med*. 2003; 348(20): 1947–1958.
3. Novel coronavirus infections in Jordan, April 2012: Epidemiological findings from a retrospective investigation. B. Hijawi, et al. *East Mediterr Health* J. 2013; 19: 12–18.
4. Isolation of a novel coronavirus from a man with pneumonia in Saudi Arabia. A.M. Zaki, et al. N. *Engl. J. Med*. 2012; 367: 1814–1820.
5. Human coronaviruses and other respiratory viruses: underestimated opportunistic pathogens of the central nervous system? Desforges M, Le Coupanec A, Dubeau P, Bourgouin A, Lajoie L, Dubé M, Talbot PJ., et al. *Viruses*. 2019 Dec pii: E14. doi: 10.3390/v12010014.
6. Chan KW, Wong VT2, Tang SCW1. COVID-19: An Update on the Epidemiological, Clinical, Preventive and Therapeutic Evidence and Guidelines of Integrative Chinese-Western Medicine for the Management of 2019 Novel Coronavirus Disease. *Am J Chin Med*. 2020; Mar 13: 1–26.
7. Biot, C., Daher, W., Chavain, N., Fandeur, T., Khalife, J., Dive, D., & De Clercq, E. Design and Synthesis of Hydroxyferroquine Derivatives with Antimalarial and Antiviral Activities. *Journal of Medicinal Chemistry*. 2006; 49(9): 2845–2849.
8. Biot, C., Daher, W., Chavain, N., Fandeur, T., Khalife, J., Dive, D., & De Clercq, E. Design and Synthesis of Hydroxyferroquine Derivatives with Antimalarial and Antiviral Activities. *Journal of Medicinal Chemistry*. 2006; 49(9): 2845–2849.
9. De Wilde AH., Jochmans D., Posthuma CC. et al. Screening of an FDA-approved compound library identifies four small-molecule inhibitors of Middle East respiratory syndrome coronavirus replication in cell culture. *Antimicrob Agents Chemother.* 2014 Aug;58(8): 4875-84. doi: 10.1128/AAC.03011–14.
10. Liu J., Cao R., Xu M. et al.. Hydroxychloroquine, a less toxic derivative of chloroquine, is effective in inhibiting SARS-CoV-2 infection in vitro. *Cell Discov*. 2020; Mar 18: 6:16.
11. Yao X., Ye F., Zhang M. et al. In Vitro Antiviral Activity and Projection of Optimized Dosing Design of Hydroxychloroquine for the Treatment of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2). *Clin Infect Dis*. 2020; Mar 9: pii: ciaa237.
12. Sun W., He S., Martínez-Romero C. et al. Synergistic drug combination effectively blocks Ebola virus infection. *Antiviral Research*. 2017; Jan 137: 165–172.
13. Balasubramanian, A., Teramoto, T., Kulkarni, A. A., Bhattacharjee, A. K., & Padmanabhan, R. Antiviral activities of selected antimalarials against dengue virus type 2 and Zika virus. *Antiviral Research*. 2017; 137: 141–150.
14. McDonagh P., Sheehy PA., Norris JM. et al. Identification and characterisation of small molecule inhibitors of feline coronavirus replication. *Vet Microbiol*. 2014; Dec 5; 174(3-4): 438–447.
15. McDonagh P., Sheehy PA., Fawcett A., Norris JM. Antiviral effect of mefloquine on feline calicivirus in vitro. *Vet Microbiol.* 2015; Apr 17; 176(3-4): 370–7.
16. Fan HH., Wang LQ., Liu WL. et al. Repurposing of clinically approved drugs for treatment of coronavirus disease 2019 in a 2019-novel coronavirus (2019-nCoV) related coronavirus model. *Chin Med J (Engl)*. 2020 May 5; 133(9): 1051–1056.
17. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологичексих веществ.-М., Минздрав РФ, 2005.
18. *Методические подходы к поиску антивирусных препаратов, их испытание и оценка*. Н.А. Лагуткин, Н.И. Митин, В.А. Старовойтова и др. в кн. *Вирусные ингибиторы и механизм их действия* Под ред. В.П. Ложа, МК. Индулен, В.А. Калныня, Н.А. Канель/ Рига, «Зинатне». 1977: 138–149.
19. Чижов Н.П., Ершов Ф.И., Индулин МК. *Основы экспериментальной химиотерапии вирусных инфекций*. Рига, 1988.
20. Desjardins RE, Pamplin CL 3rd, von Bredow J. et al. Kinetics of a new antimalarial, mefloquine. *Clin Pharmacol Ther*. 1979 Sep;26(3): 372–9.
21. Karbwang, J., Na-Bangchang, K. Clinical application of mefloquine pharmacokinetics in the treatment ofP falciparummalaria. Fundamental & Clinical Pharmacology. 1994; 8(6): 491–502.
22. Ferreira MVD, Vieira JLF, Almeida ED. et al. Pharmacokinetics of mefloquine administered with artesunate in patients with uncomplicated falciparum malaria from the Brazilian Amazon basin. *Malar J*. 2018; Jul 16;17(1): 268.
23. Rozman RS, Molek NA, Koby R. The absorption, distribution, and excretion in mice of the antimalarial mefloquine, erythro-2,8-bis(trifluoromethyl)-alpha-(2-piperidyl)-4-quinolinemethanol hydrochloride. *Drug Metab Dispos*. 1978 Nov-Dec; 6(6): 654–8.
24. Tao Y., Xue J., Jiang B. [et al.]. Significance of higher drug concentration in erythrocytes of mice infected with Schistosoma japonicum and treated orally with mefloquine at single doses. *Parasitol Res*. 2015 Dec; 114(12): 4521–30.
25. Pham YT, Nosten F, Farinotti R. et al. Cerebral uptake of mefloquine enantiomers in fatal cerebral malaria. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 1999 Jan;37(1): 58–61

References

1. Antibodies against MERS coronavirus in dromedary camels, United Arab Emirates, 2003 and 2013. B. Meyer, M.A. Müller, V.M. Corman, et al. *Emerg. Infect*. Dis. 2014; 20(4): 552–559.
2. A novel coronavirus associated with severe acute respiratory yndrome. Ksiazek T.G., Erdman D, Goldsmith C.S., et al. *N. Engl. J. Med*. 2003; 348(20): 1947–1958.
3. Novel coronavirus infections in Jordan, April 2012: Epidemiological findings from a retrospective investigation. B. Hijawi, et al. *East Mediterr Health* J. 2013; 19: 12–18.
4. Isolation of a novel coronavirus from a man with pneumonia in Saudi Arabia. A.M. Zaki, et al. N. *Engl. J. Med*. 2012; 367: 1814–1820.
5. Human coronaviruses and other respiratory viruses: underestimated opportunistic pathogens of the central nervous system? Desforges M, Le Coupanec A, Dubeau P, Bourgouin A, Lajoie L, Dubé M, Talbot PJ., et al. *Viruses*. 2019 Dec pii: E14. doi: 10.3390/v12010014.
6. Chan KW, Wong VT2, Tang SCW1. COVID-19: An Update on the Epidemiological, Clinical, Preventive and Therapeutic Evidence and Guidelines of Integrative Chinese-Western Medicine for the Management of 2019 Novel Coronavirus Disease. *Am J Chin Med*. 2020; Mar 13: 1–26.
7. Biot, C., Daher, W., Chavain, N., Fandeur, T., Khalife, J., Dive, D., & De Clercq, E. Design and Synthesis of Hydroxyferroquine Derivatives with Antimalarial and Antiviral Activities. *Journal of Medicinal Chemistry*. 2006; 49(9): 2845–2849.
8. Biot, C., Daher, W., Chavain, N., Fandeur, T., Khalife, J., Dive, D., & De Clercq, E. Design and Synthesis of Hydroxyferroquine Derivatives with Antimalarial and Antiviral Activities. *Journal of Medicinal Chemistry*. 2006; 49(9): 2845–2849.

9. De Wilde AH., Jochmans D., Posthuma CC. et al. Screening of an FDA-approved compound library identifies four small-molecule inhibitors of Middle East respiratory syndrome coronavirus replication in cell culture. *Antimicrob Agents Chemother.* 2014 Aug;58(8): 4875-84. doi: 10.1128/AAC.03011–14.
10. Liu J., Cao R., Xu M. et al.. Hydroxychloroquine, a less toxic derivative of chloroquine, is effective in inhibiting SARS-CoV-2 infection in vitro. *Cell Discov*. 2020; Mar 18: 6:16.
11. Yao X., Ye F., Zhang M. et al. In Vitro Antiviral Activity and Projection of Optimized Dosing Design of Hydroxychloroquine for the Treatment of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2). *Clin Infect Dis*. 2020; Mar 9: pii: ciaa237.
12. Sun W., He S., Martínez-Romero C. et al. Synergistic drug combination effectively blocks Ebola virus infection. *Antiviral Research*. 2017; Jan 137: 165–172.
13. Balasubramanian, A., Teramoto, T., Kulkarni, A. A., Bhattacharjee, A. K., & Padmanabhan, R. Antiviral activities of selected antimalarials against dengue virus type 2 and Zika virus. *Antiviral Research*. 2017; 137: 141–150.
14. McDonagh P., Sheehy PA., Norris JM. et al. Identification and characterisation of small molecule inhibitors of feline coronavirus replication. *Vet Microbiol*. 2014; Dec 5; 174(3-4): 438–447.
15. McDonagh P., Sheehy PA., Fawcett A., Norris JM. Antiviral effect of mefloquine on feline calicivirus in vitro. *Vet Microbiol.* 2015; Apr 17; 176(3-4): 370–7.
16. Fan HH., Wang LQ., Liu WL. et al. Repurposing of clinically approved drugs for treatment of coronavirus disease 2019 in a 2019-novel coronavirus (2019-nCoV) related coronavirus model. *Chin Med J (Engl)*. 2020 May 5; 133(9): 1051–1056.
17. Guidelines for the experimental (preclinical) study of new pharmacological substances [*Rukovodstvo po jeksperimental'nomu (doklinicheskomu) izucheniju novyh farmakologicheksih veshhestv*]. M.: Minzdrav RF, 2005. (in Russian).
18. Methodological approaches to the search for antiviral drugs, their testing and evaluation [*Metodicheskie podhody k poisku antivirusnyh preparatov, ih ispytanie i ocenka*]. N.A. Lagutkin, N.I. Mitin, V.A. Starovojtova i dr. v kn. Viral inhibitors and their mechanism of action [*Virusnye ingibitory i mehanizm ih dejstvija*] Pod red. V.P. Lozha, MK. Indulen, V.A. Kalnynja, N.A. Kanel' Riga, «Zinatne». 1977: 138-149. (in Russian).
19. Chizhov N.P., Ershov F.I., Indulin MK. The basics of experimental chemotherapy for viral infections [*Osnovy jeksperimental'noj himioterapii virusnyh infekcij*]. Riga, 1988. (in Russian).
20. Desjardins RE, Pamplin CL 3rd, von Bredow J. et al. Kinetics of a new antimalarial, mefloquine. *Clin Pharmacol Ther*. 1979 Sep;26(3): 372–9.
21. Karbwang, J., Na-Bangchang, K. Clinical application of mefloquine pharmacokinetics in the treatment ofP falciparummalaria. Fundamental & Clinical Pharmacology. 1994; 8(6): 491–502.
22. Ferreira MVD, Vieira JLF, Almeida ED. et al. Pharmacokinetics of mefloquine administered with artesunate in patients with uncomplicated falciparum malaria from the Brazilian Amazon basin. *Malar J*. 2018; Jul 16;17(1): 268.
23. Rozman RS, Molek NA, Koby R. The absorption, distribution, and excretion in mice of the antimalarial mefloquine, erythro-2,8-bis(trifluoromethyl)-alpha-(2-piperidyl)-4-quinolinemethanol hydrochloride. *Drug Metab Dispos*. 1978 Nov-Dec; 6(6): 654–8.
24. Tao Y., Xue J., Jiang B. [et al.]. Significance of higher drug concentration in erythrocytes of mice infected with Schistosoma japonicum and treated orally with mefloquine at single doses. *Parasitol Res*. 2015 Dec; 114(12): 4521–30.
25. Pham YT, Nosten F, Farinotti R. et al. Cerebral uptake of mefloquine enantiomers in fatal cerebral malaria. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 1999 Jan;37(1): 58–61

COVID-19: ВНЕЛЕГОЧНЫЕ ПРОЯВЛЕНИЯ У ПАЦИЕНТОВ (СОБСТВЕННЫЕ ДАННЫЕ ИНФЕКЦИОННОГО ГОСПИТАЛЯ ФГБУ ФСНКЦ ФМБА РОССИИ)

В. Г. Абрамов, Т. В. Гайгольник, А. О. Фетисов, В. Н. Пинжина, Т. М. Осипова, А. Ф. Безденежных, Д. Н. Морозов

ФГБУ «Федеральный Сибирский научно-клинический центр Федерального медико-биологического агентства», г. Красноярск, Россия

Введение: статья посвящена вопросам выявления внелегочных проявлений COVID-19 с использованием малозатратной по времени, специально разработанной для этой цели авторами анкетой, заполняемой самим пациентом. Материалы и методы: всего в исследование было включено 93 пациента, выразивших готовность сотрудничать. Анкета, включает в себя демографические данные (пол, возраст), 3 вопроса, касающихся симптомов, беспокоящих пациента в открытой (свободной форме), и 92 вопроса, указывающих на симптом в закрытой форме (пациент в случае наличия симптома должен был поставить галочку в соответствующем окошке). Фактически все симптомы (перечисленные в закрытом блоке) можно классифицировать на 9 больших доменов (групп): болевые, лихорадочные, респираторные, неврологические, гастроэнтерологические, дерматологические, нефроурологические, кардиологические, и отдельно выделена группа апатии и астении. Результаты и обсуждение: наиболее распространенными симптомами у пациентов являются апатия и астения, лихорадочный синдром, респираторные явления. Формально, несколько меньшую распространенность имеют поражение нервной и пищеварительной систем, а также сердечно-сосудистые явления. Однако, при небольшом изменении методики подсчета (включение апатии, астении и головной боли), распространенность неврологических проявлений приближается к 97,75%, и выходит на первое место. Симптомы, указывающие на вовлечение почек и кожи, имели существенно меньшую распространенность. Выводы: подавляющее большинство пациентов имеют внелегочные проявления заболевания. Авторами намечены направления для дальнейшей поисковой активности (подтверждение полученных данных результатами лабораторных и инструментальных обследований, изучение связи с проводимой терапией) и организации медицинской помощи пациентам с COVID-19 (включение разнопрофильных узких специалистов в состав бригад инфекционных госпиталей во время подъема заболеваемости и переход к консультированию узкими специалистами по мере спадания заболеваемости в дальнейшем).

Ключевые слова: COVID-19, внелегочные проявления, неврологические поражения, болевые синдромы, гастроэнтерологические симптомы, апатия и астения, гипосмия, организация медицинской помощи

Статья получена: 09.07.2020 **Статья принята к печати:** 13.08.2020 **Опубликована онлайн:** 22.09.2020

DOI: 10.47183/mes.2020.013

COVID-19: EXTRAPULMONARY IMPAIRMENTS (OWN DATA OF INFECTION HOSPITAL OF FSBI FSSCC FMBA OF RUSSIA) AND EXPERIENCE OF USE DIFFERENT PROFILE SPECIALISTS TO WORKING IN HOSPITALS

Abramov VG, Gaygolnik TV, Fetisov AO, Pinzhina VN, Osipova TM, Bezdenezhnykh AF, Morozov DN

Federal State Financed Institution Federal Siberian Research Clinical Centre, Federal Medical-Biological Agency of Russia

Abstract. The article dwells upon the identification of extrapulmonary manifestations of COVID-19 using a time-saving, questionnaire specially designed by the authors to be filled out by the patients themselves. The introduction: sets out the relevance of exploratory studies of extrapulmonary lesions of this disease, identifies the main links in the pathogenesis of extrapulmonary lesions, and theoretically identifies possible targets in the body. It also includes the data, available in the literature at present, on the causative agent COVID-19 and other coronaviruses. Potential targets (in addition to the lungs) can be the nervous, digestive, cardiovascular and urinary systems, and the skin. The materials and methods: describe the questionnaire itself, its subdivision into domains, and include the data on the patient population. The results and discussion section sets out the researchers' own data. The most common symptoms in patients are apathy and asthenia, febrile syndrome, and respiratory symptoms. Formally, lesions of the nervous and digestive systems, as well as cardiovascular events, are less common. However, with a slight change in the counting technique (including apathy, asthenia and headache into it), the prevalence of neurological manifestations approaches 97.75%, and becomes the first in occurrence frequency rating. Symptoms indicating involvement of kidneys and skin were significantly less common. On the one hand, with the appearance of more severe cases of the disease, this percentage should increase, and on the other hand, its identification by the method of questioning in more severe patients is less important, especially since the main vital indicators of such patients are monitored. Conclusions: the authors outline directions for further search activity (confirmation of the data obtained by the results of laboratory and instrumental examinations, studying the connection to the therapy) and medical care organization for patients with COVID-19 (including particular specialists in the teams of infectious hospitals during the rise in the incidence and transition to counseling conducted by the specialists as the incidence subsides in the future).

Keywords: COVID-19, extrapulmonary manifestations, neurological lesions, pain syndromes, gastroenterological symptoms, apathy and asthenia, hyposmia, medical care organization

Received: 09.07.2020 **Accepted:** 13.08.2020 **Published online:** 22.09.2020

DOI: 10.47183/mes.2020.013

Введение

Появление в декабре 2019 года заболевания, вызванного новым коронавирусом («coronavirus disease 2019», COVID-19, КОВИБ-19), стало чрезвычайной ситуацией международного значения. Распространенным клиническим проявлением новой инфекции являются пневмония и респираторный дистресс-синдром. По данным ВОЗ, по состоянию на середину июня 2020, количество зараженных в мире превысило 6 миллионов человек. Появляется все больше данных, посвященных анализу особенностей клинического течения, диагностике и лечению пневмонии у больных COVID-19. Однако, данных, касающихся отдаленных последствий влияния на дыхательную систему у пациентов, перенесших данное заболевание в настоящее время, не столь много. Еще менее изученным являются внелегочные поражения, развивающиеся при COVID-19. На момент начала работы над исследованием, описанным в данной статье, четких данных, касающихся внелегочных проявлений заболевания, было недостаточно, в основном, они касались сообщений в СМИ или описаний отдельных клинических случаев, реже небольших наблюдательных исследований (в КНР и Евросоюзе). Полноценных данных релевантных российской популяции не было.

Коронавирусы проникают в клетки-хозяева посредством взаимодействия белков спайка (SP) с мембранными рецепторами. Известно минимум 3 мишени: ангиотензин-превращающий фермент 2 (ACE2) [1], дипептидилпептидаза 4 (DPP4) [2] и CD147 [3]. После прикрепления вирус сливается с клеточной мембраной, и геном РНК внедряется в цитоплазму для трансляции и репликации белка. Вирусный тропизм, очевидно, связан с экспрессией упомянутых рецепторов по всему организму [4]. Таким образом, коронавирусы не всегда ограничиваются дыхательными путями, они могут поражать структуры центральной нервной системы (ЦНС) [5, 6, 7].

Вирус SARS-Cov-2 (вызывающий заболевание COVID-19) может достигать ЦНС через кровоток (проникая сквозь гематоэнцефалический барьер) или через обонятельную луковицу (мигрируя по аксонам, проходящим через решетчатую пластинку в ЦНС). В экспериментах с другим представителем семейства коронавирусов — вирус гепатита мыши (MHV) поражал ЦНС после интраназальной доставки. При этом, предварительное удаление обонятельных нервных клеток предупреждало инфекцию ЦНС после назальной инокуляции культуры вируса MHV (Perlman S, et al. 1990). Интересен тот факт, что в ткани мозга умерших пациентов с атипичной пневмонией (вирус SARS-Cov) в начале 2000-х годов [5, 6, 7], Gu J обнаружили наличие вирусной РНК SARS-CoV в головном мозге всех 8 пациентов, подвергшихся вскрытию в данном исследовании.

Существуют и иные возможности поражения нервной системы коронавирусной инфекцией. Ангиотензинпревращающий фермент 2 (ACE2) представляет собой фактор защиты сердечно-сосудистой системы и головного мозга, существующий в различных органах, включая нервную систему и скелетные мышцы, и играющий основную роль в регуляции артериального давления [8]. Связываясь с рецепторами ACE2, вирусы могут вызывать повышение артериального давления и увеличивать риск кровоизлияния в мозг. Учитывая, что спайковый белок SARS-Cov-2 может взаимодействовать с ACE2, экспрессируемым в капиллярном эндотелии, вирус может также повредить гематоэнцефалический барьер и проникнуть в ЦНС, атакуя сосудистую систему [4].

Проявления неврологических симптомов у пациентов с COVID-19 включают не только ЦНС, но и периферическую нервную систему (ПНС). При этом наличие общемозговой неврологической симптоматики (в первую очередь — нарушение сознания) предполагает худший прогноз, так в 22% у умерших впоследствии пациентов отмечалось нарушение сознания по сравнению только с 1% пациентов, среди выживших [9]. Симптомы поражения центральной нервной системы, такие как головная боль, головокружение, нарушение сознания, атаксия, острые цереброваскулярные заболевания и судорожные синдромы были основными формами неврологического повреждения у пациентов с COVID-19, которые были у 53 из 218 (24,8%) пациентов в китайской когорте. С другой стороны, вовлечение ПНС было отмечено у 19 пациентов (8,9%) и гипосмия и дисгевзия были наиболее распространенным симптомом, затрагивающим 11 (5,1%) и 12 (5,6%), соответственно.

В Европейской популяции в исследовании [10] у 85,6% пациентов, независимо от наличия или отсутствия заложенности носа, отмечалась гипосмия, у 88% дизгевзия. В краткосрочной перспективе лишь у 44%; произошло восстановление функций. Безусловно, любой системный инфекционный процесс может сопровождаться поражением ЦНС и/или ПНС, однако, именно поэтому эти вопросы требуют фундаментальных исследований.

Отдельно стоит отметить, что нарушение обоняния и вкуса, может быть и центрального и периферического происхождения, и это требует обсуждения. Абсолютно неоднозначным кажется и представление о процессе поражения обоняния, как начального симптома короновирусных заболеваний. Так, в 2006 году, описан случай полной аносмии, развившейся только через три недели после появления первого симптома инфекции SARS-CoV. Пациентка — 27-летняя женщина — у которой, после улучшения состояния верхних дыхательных путей, развилась полная двухсторонняя аносмия с различными запахами с обеих сторон полости носа. Все это может свидетельствовать либо о хронизации процесса (персистирование вируса?), либо об отсроченном повреждении в результате активации иммунной системы.

Описаны случаи энцефалитов (3), связанных с COVID-19. Исследование обнаружило наличие SARS-Cov-2 у пациента в ликворе. [11], что не позволяет объяснить энцефалит иммунной реакцией организма. Аналогично Moriguchi T и коллеги (2020) сообщили о случае менингита / энцефалита, при котором специфическая РНК SARS-Cov-2 не была обнаружена в мазке из носоглотки, но была обнаружена в ликворе (анализ был проведен в связи с изменениями на КТ по типу матового стекла, что относительно специфично для данной инфекции) пациента [12]. Неврологические проявления коронавирусной инфекции также включают случаи острого диссеминированного энцефаломиелита (ОРЭМ) [13].

Почти у 40% пациентов с COVID-19 развивается головная боль, нарушение сознания и другие симптомы дисфункции головного мозга. Результаты аутопсии указывают, что отек был характерен для мозга пациентов с COVID-19. [7]. Можно обоснованно предположить, что COVID-19 может вызывать инфекционную токсическую энцефалопатию.

Наконец, в обсуждении возможного влияния SARS-Cov-2 на ЦНС следует учесть потенциальную возможность хронизации патологии. ЦНС имеет плотную паренхиматозную структуру, и обычно свойства гематоэнцефалического барьера препятствуют вирусной инвазии. Однако, если вирус получает доступ к ЦНС, иммунной системе трудно его элиминировать [14]. Из-за отсутствия основных антигенов комплекса гистосовместимости в нервных клетках уничтожение вирусов зависит, преимущественно, от роли цитотоксических Т-клеток, альтернативным механизмом является апоптоз нейронов. Кроме того, характеристики гомеостаза клеток в ЦНС также способствуют продолжению существования вируса [14]. Если учитывать модель элиминации вируса путем апоптоза, то возникает вопрос про отдаленное влияние на процессы развития нейродегенеративных заболеваний (возникших независимо или, возможно неких специфически ассоциированных, с хроническим поражением ЦНС коронавирусом).

Иммунологическим аспектом влияния на ЦНС коронавирусов является синдром цитокинового шторма, который может быть фактором развития острых цереброваскулярных событий [9, 15]. Кроме того, у пациентов с тяжелой инфекцией COVID-19 часто наблюдается повышенный уровень D-димера и значительное снижение уровня тромбоцитов, что делает

этих пациентов особенно уязвимыми к сосудистым катастрофам [3].

Касательно воздействия на ПНС, Zhao H [16] описал ассоциацию синдрома Гийена-Барре (GBS) и COVID-19. У 61-летней женщины появились жалобы на острую слабость в обеих ногах и сильную усталость. Примечательно, что симптомокомплекс ОРЗ развился только через 7 дней после появления симптомов синдрома Гийена-Барре. Ротоглоточные мазки были положительными на SARS-Cov-2 методом ОТ-ПЦР [16]. В Италии описаны случаи, когда у пяти пациентов, поступивших с новой коронавирусной инфекцией, развился синдром Гийена-Барре; только у четырех из них были обнаружены COVID-позитивные назофарингеальные мазки в момент манифестации неврологической симптоматики. В последствие у всех пациентов диагноз COVID-19 был подтвержден серологически. При этом у всех пациентов вирус не был выявлен в ликворе с помощью ПЦР. Период от первых симптомов инфекции до развития синдрома Гийена-Барре составлял от 5 до 10 дней, т.е. аналогично периодам развития данного синдрома после других инфекций [17]. Так же описаны 2 случая развития синдрома Миллера-Фишера с офтальмоплегией, атаксией и арефлексией у пациентов с COVID-19 [18]

Таким образом, резюмируем имеющиеся сведения, касающиеся связи COVID-19 и поражений ЦНС и ПНС.

В ЦНС могут развиваться:

1. энцефалиты (менингоэнцефалиты?), вызванные непосредственно вирусом;
2. инфекционно-токсическая энцефалопатия;
3. цереброваскулярные осложнения (инсульты, ТИА);
4. демиелинизирующие поражения (ОРЭМ);

В ПНС могут развиваться:

1. синдром Гиен-Барре;
2. синдром Миллера-Фишера.

Возможными механизмами проникновения являются:

1. прямое повреждение нервных тканей (ольфакторный путь);
2. занос с кровотоком, с проникновением через ГЭБ.

Механизмами повреждения могут быть:

1. прямое цитопатическое действие вируса;
2. гипоксия, развивающаяся при тяжелом течении заболевания;
3. цитокиновый шторм;
4. изменение коагуляционно-реологических характеристик крови с развитием цереброваскулярных катастроф;
5. поражение антителами острой фазы;
6. поражение активированными макрофагами и микроглией, и связанное с ними хроническое воспаление;
7. изменение системного артериального давления в результате воздействия на систему ACE2 с развитием цереброваскулярных катастроф.

Поскольку, как было указано выше, вирус тропен к любым тканям. содержащим ACE2 рецептор, то могут поражаться кишечник [19], ткани сердца [20, 6, 21]. Рецептор-мишень, в основном, экспрессирован в легких (альвеоцитах 2 типа), холангиоцитах печени, толстой кишки, кератиноцитов пищевода, подвздошной кишки, прямой кишки, эпителиальных клеток желудка и проксимальных канальцев почек. У некоторых пациентов наблюдаются явления почечной и печеночной недостаточности, из чего можно предполагать, что COVID-19 неким образом затрагивает и эти органы. Описан случай коллапсирующей гломерулопатии на фоне COVID-19 [22]. Посредством анализа данных, были идентифицированы органы риска, такие как легкое, сердце, пищевод, почка, мочевой пузырь и подвздошная кишка, и локализованы специфические типы клеток (т.е. альвеолярные клетки II типа (AT2), клетки миокарда, проксимальные клетки канальцев почечных клеток, эпителиальные клетки подвздошной кишки и пищевода и уротелиальные клетки мочевого пузыря), которые уязвимы для вирусной инфекции. В исследовании, включающем 204 пациента с подтвержденным COVID-19 из больниц в провинции Хубэй (КНР), 99 пациентов (48,5%) предъявляли пищеварительные симптомы в качестве основной жалобы, включая 7 случаев, когда респираторные симптомы отсутствовали [19]. Длительное время обсуждаются взаимодействия микробиоты организма и ее влияние на иммунную систему, а так же на воспалительные и противовоспалительные фактор. Уже достаточно распространенным стал термин ось «кишечник-мозг» и доказано значение микробиоты в развитии рассеянного склероза [23].

Однако, в настоящее время можно говорить и об оси «кишечник-легкие» [24]. Предполагается, что ось кишка-легкое является двунаправленной, то есть эндотоксины, микробные метаболиты могут воздействовать на легкие через кровь, и наоборот, когда воспаление возникает в легком, оно также может влиять на микробиоту кишечника [25]. Можно предположить, что SARS-Cov2 также может оказывать влияние на микробиоту кишечника. Фактически, несколько исследований продемонстрировали, что респираторные инфекции связаны с изменением состава микробиоты кишечника. Естественно и логично предположить, что и все осложнения и формы COVID-19 также зависят от микробиоты кишечника, и наоборот, влияние вируса может и должно приводить к гастроэнтерологической симптоматике.

Материалы и методы

Учитывая изложенные выше данные, логичным было изучить реальную распространенность различных симптомов у пациентов с COVID-19, госпитализированных в инфекционный госпиталь ФГБУ ФСНКЦ ФМБА. Для этого коллективом авторов была разработана форма для заполнения (анкета), включающая в себя демографические данные (пол, возраст), 3 вопроса, касающихся симптомов, беспокоящих пациента в открытой (свободной форме), и 92 вопроса, указывающих на симптом в закрытой форме (пациент в случае наличия симптома должен был поставить галочку в соответствующем окошке). Фактически все симптомы (перечисленные в закрытом блоке) можно классифицировать на 9 больших доменов (групп): болевые, лихорадочные, респираторные, неврологические, гастроэнтерологические, дерматологические, нефро-уроло гические, кардиологические, и отдельно выделена группа апатии и астении. Симптомы частично дублировались, так, например, в домене лихорадочных симптомов отдельно указывались «повышение температуры», «лихорадка», «озноб». Это связано с возможностью применения пациентами различных семантических конструкций в процессе формирования отчета о собственном состоянии. Аналогично были построены вопросы в других доменах. Исследование получило одобрение Локального этического комитета учреждения. В течение мая-июня 2020 года госпитализированные пациенты, при наличии их согласия, получали для заполнения анкеты. В исследовании приняли участие 93 человека, по разным причинам анкеты 4 человек были неполными, и они были исключены из анализа. Среди

участников исследования женщины составили 57 человек (64,04%), мужчины 32 человека (35,96%). Средний возраст составил 50,80 ± 13,55 лет, самый младший участник — 20 лет, самый старший — 94 года. Анкеты заполнялись в различные сроки от начала заболевания, самый ранний срок в день заболевания, самый поздний на 35 день. В среднем, этот показатель был 15,55 ± 9,96 дней.

Результаты и обсуждение

Учитывая описанные особенности составления анкеты (частичное перекрывание указанных в закрытой части симптомов), наибольший интерес представлял собой не анализ суммы баллов во всех доменах (или одном домене, поскольку формальная сумма положительных ответов, не всегда свидетельствует о тяжести состояния), а, в первую очередь, распространенность симптомов того или другого домена. Если пациент отмечал хотя бы один симптом из домена, симптоматика считалась наличествующей. Результаты, для удобства восприятия, представлены на Рис. 1.

Как можно видеть из представленного графика, наиболее частыми симптомами были апатия и астения (92,13%). Их наличие нельзя объяснить только лихорадкой, поскольку ее представленность была ниже. Возможно, здесь имеют значение различные аспекты кроме лихорадки, включая воздействие инфекции на ЦНС и психоэмоциональные реакции пациентов. На втором месте по частоте была лихорадка (88,76%) (подразумевая любое повышение температуры, включая субфебрильное), что вполне ожидаемо для инфекционного заболевания. Третье место поделили болевой синдром и респираторные проявления (оба по 80,90%). Следующими по частоте явились гастроэнтерологические симптомы (77,53%) и признаки поражения ЦНС (без учета апатии, астении и головной боли) (74,16%). Далее идут симптомы кардиологического (51,69%) и нефроурологического (20,22%) доменов, и замыкает распространенность дерматологический домен (6,74%).

Если рассматривать внутреннюю структуру доменов, то для домена апатии и астении 83,15% пациентов указали наличие общей слабости. Далее шли вялость (47,19%) и апатия (41,57%).

Лихорадочный синдром особых комментариев не требует. В 55,06% он сопровождался ознобом.

В структуре болевого синдрома превалировали головная боль (48,31%) (что косвенно может указывать на поражение ЦНС), боли в груди (38,20%) (что легко объяснимо характером заболевания и легочными проявлениями) и миалгия (35,96%) (что предполагает интоксикацию и/или реакцию иммунной системы). Однако, имелись интересные находки — боли в поясничной области (16,85%), что настораживает в отношении почечных поражений, боли в правом подреберье (11,24%) (поражение печени?) и боли в животе (19,10%) (вовлечение кишечника?). В будущем авторы попытаются ретроспективно установить наличие или отсутствие корреляции этих жалоб с результатами лабораторных обследований.

Среди респираторных симптомов преобладали кашель (55,06%), затруднение дыхания (35,96%) и одышка (30,34%). Интересным было относительно редкая встречаемость насморка (11,24%), что значительно ниже, чем представленность симптома неврологического домена — гипосмии (40,45%). Это подтверждает преимущественно нейрогенный характер гипосмии.

Среди гастроэнтерологических симптомов доминировали неспецифические — снижение аппетита (53,93%) и тошнота (40,45%). Рвота присутствовала в 24,72 %. Эти цифры указывают на наличие в практике обоснованных теоретически симптомов поражения ЖКТ. Диарея встречалась в 28,09%, а вздутие живота в 19,10%. Эта симптоматика может указывать на вовлечение в процесс кишечника и/или микробиоты кишечника. Желтуха отмечалась в 4,49%, а горечь во рту была в 20,22%, что так же может свидетельствовать о поражении печени. Авторы пытаются установить корреляцию данных симптомов и сопутствующей терапии.

Отдельное внимание следует уделить симптомам неврологического поражения (представлены в таблице 1).

Из таблицы следует, что нарушения вкуса и обоняния (46,07%) являются характерным и распространенным симптомом при COVID-19. Частыми являются аффективные нарушения (38,20%) и координаторные расстройства (31,46%).

Прочие симптомы встречаются существенно реже, однако, в целом они так же подтверждают возможность

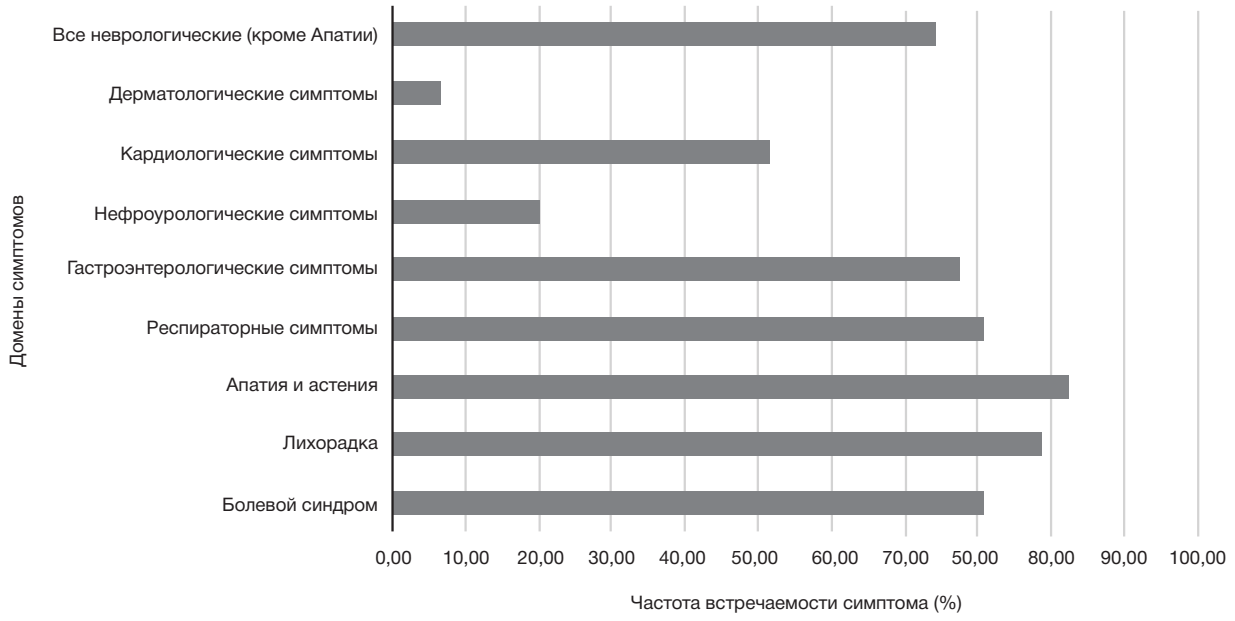

Рис. Частота встречаемости симптомов различных доменов

Таблица 1. Симптомы неврологического домена (за исключением апатии, астении и головной боли)

Симптомы и возможная топика поражения	Частота %
Искажение вкуса (дисгевзия) и обоняния (гипосмия) (обонятельный и вкусовой анализаторы)	46,07
Моторные симптомы (локальные формы слабости, преходящая асимметрия лица) (пирамидные пути, периферические нервы)	26,97
Экстрапирамидные симптомы (преимущественно тремор) (базальные ганглии)	13,48
Зрительные нарушения и глазодвигательные симптомы (II, III, IV, VI пары черепно-мозговых нервов и структуры среднего мозга)	13,48
Слуховые нарушения (VIII пара (улитковая часть)	12,36
Координаторные расстройства (атаксии) (VIII пара (преддверная часть), мозжечок, его связи, проприоцептивные пути)	31,46
Бульбарные расстройства: дизартрия, дисфагия (IX, X пары черпно-мозговых нервов)	4,49
Чувствительные расстройства, гипестезия, парестезия, крампи (ствол мозга и периферические нервы)	16,85
Аффективные расстройства (раздражительность, тревога, нарушения сна, депрессия) (структуры лимбической системы)	38,20
Когнитивные нарушения (утрата внимания и памяти, дезориентация, элементы моторной и сенсорной афазии) (кора и ее связи)	14,61

поражения различных, в первую очередь, стволовых структур, в том числе, экспрессирующих ACE2 рецептор (цитопатическое действие вируса?) и периферических структур (иммунноопосредованное поражение?). Обращает на себя внимание общая частота поражения нервной системы — без учета апатии/астении и головной боли составляет 74,16%, а случае их учета — 97,75%. Таким образом, неврологические поражения, в зависимости от распределения симптомов по доменам, могут выходить на первое место, не по выраженности, но по распространенности.

Симптомы кардиологического домена представлены преимущественно повышением давления (24,72%) и тахикардией (20,22%), что, учитывая патогенез заболевания в целом, ожидаемо. Так же в 13,48% пациенты жаловались на субъективные ощущения перебоев в работе сердца. Однако, здесь требуются дальнейшие исследования, как для объективного подтверждения, так и для оценки влияния терапии. В таком же проценте случаев (13,48%) отмечалось падение АД. Это может быть следствием развития вегетативной недостаточности, что возвращает нас к вопросу реальной распространённости неврологических симптомов при COVID-19.

В отношении нефроурологических симптомов наибольшее распространение имели частое мочеиспускание (14,61%), затруднения при мочеиспускании (4,49%) и боли при мочеиспускании (2,25%). В целом, можно считать, что данные явления встречаются не очень часто. Аналогично в дерматологическом домене в 4,49 % случаев имелась синюшность или покраснение кожных покровов. Синяки, петехии, и аналогичные поражения отсутствовали, что косвенно свидетельствует о корректном поддержании реологических и коагуляционных свойств крови лечащими врачами. Следует однако предполагать, что по мере накопления тяжелых пациентов, процент распространенности симптомов нефроурологического и дерматологического доменов может увеличиться.

Если рассматривать открытую часть анкеты, то все полученные ответы по возможности систематизировались. Очевидно, что не во всех случаях семантика, использованная пациентом спонтанно (без индукции), позволила четко классифицировать наиболее дискомфортную жалобу: «одновременное и очень сильное действие всех симптомов сразу», «тело как клеточки замерцали». Приблизительно в 47,14% случаев лихорадочный синдром отмечался пациентами, как наиболее беспокоящий. На втором месте была слабость 14,29%, третье поделили боли и одышка (по 11,43%). Остальные симптомы, в качестве наиболее беспокоящих, были указаны реже. Тем не менее, отмечено в двух случаях — как тошнота, и в одном, как диарея — что указывает на значимость этих проявлений для конкретных больных.

В целом, пациентам было сложно в открытом интервью изложить свои жалобы, что увеличивает ценность анкеты с закрытыми вариантами ответа, как инструмента, позволяющего доктору быстро оценить палитру симптомов заболевания, без существенного увеличения временных затрат.

Выводы

Таким образом, для большинства пациентов, особенно с тяжелым течением, наибольшую непосредственную опасность представляет собой респираторные поражения (в первую очередь — легочные), однако, подавляющее большинство пациентов имеет и внелегочную симптоматику. Наиболее часто встречаются явления апатии и астенизации, болевой синдром, поражения желудочно-кишечного тракта и нервной системы; несколько реже встречались поражения кардиоваскулярной системы. Вирус может поражать иные системы, но это происходит существенно реже. Персонал госпиталей, обеспечивающий лечение пациентов с COVID-19, должен быть ориентирован во внелегочной симптоматике данного заболевания. Широкая представленность специалистов различного профиля, на временной основе переориентированных на лечение COVID-19, не только не оказывает негативного влияния на обеспечение медицинской помощи, но и, напротив, обеспечивает при корректной организации работы дополнительные возможности для консультации узкими специалистами внелегочных проявлений заболевания. По мере разрешения ситуации эпидемилогического подъема COVID-19 («волна»), и соответствующего сокращения количества заболевших, количества коек и персонала, необходимо разработать подходы к обеспечению этих пациентов специализированной помощи (консультанты).

Авторы полагают необходимым продолжение исследований, касающихся отдаленных последствий COVID-19 — как легочных, так и внелегочных. Подавляющее большинство пациентов, принявших участие в исследовании, выражали готовность к дальнейшему сотрудничеству в данном направлении. В данной связи была подана заявка на грант в РФФИ №20-04-60548 «COVID-19: Оценка отдаленных последствий легочных и внелегочных поражений (неврологических, гастроэнтерологических, нефрологических, иммунологических) с учетом влияния кишечной микробиоты; их математическое моделирование, прогнозирование и поиск путей минимизации ущерба». В настоящий момент заявка находится на рассмотрении. Также мы полагаем, что широкая информированность

врачей различных специальностей о наличии соответствующих внелегочных симптомов позволит эффективнее оказывать специализированную медпомощь в амбулаторном и стационарном звене, своевременно выявляя пациентов с COVID-19, попавших на прием с внелегочными жалобами.

Литература

1. Hoffmann M. et al. SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor //Cell. – 2020.
2. Raj V. S. et al. Dipeptidyl peptidase 4 is a functional receptor for the emerging human coronavirus-EMC //Nature. – 2013. – Т. 495. – №. 7440. – С. 251–254.
3. Wang K. et al. SARS-CoV-2 invades host cells via a novel route: CD147-spike protein //BioRxiv. – 2020.
4. Baig A. M. Neurological manifestations in COVID–19 caused by SARS-CoV-2 //CNS neuroscience & therapeutics. – 2020. – Т. 26. – №. 5. – С. 499.
5. Ding Y. et al. Organ distribution of severe acute respiratory syndrome (SARS) associated coronavirus (SARS–CoV) in SARS patients: implications for pathogenesis and virus transmission pathways //The Journal of Pathology: A Journal of the Pathological Society of Great Britain and Ireland. – 2004. – Т. 203. – №. 2. – С. 622–630.
6. Gu J. et al. Multiple organ infection and the pathogenesis of SARS //Journal of Experimental Medicine. – 2005. – Т. 202. – №. 3. – С. 415–424.
7. Xu X. et al. Clinical findings in a group of patients infected with the 2019 novel coronavirus (SArS-Cov-2) outside of Wuhan, China: retrospective case series BMJ, 368 (2020), p. m606
8. Miller A. J., Arnold A. C. The renin–angiotensin system in cardiovascular autonomic control: recent developments and clinical implications //Clinical Autonomic Research. – 2019. – Т. 29. – №. 2. – С. 231–243.
9. Chen T. L. et al. Clinical characteristics and outcomes of older patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19) in Wuhan, China (2019): a single-centered, retrospective study //The Journals of Gerontology: Series A. – 2020.
10. Lechien J. R. et al. Olfactory and gustatory dysfunctions as a clinical presentation of mild-to-moderate forms of the coronavirus disease (COVID-19): a multicenter European study //European Archives of Oto-Rhino-Laryngology. – 2020. – С. 1–11.
11. Zhou L. et al. Sars-Cov-2: Underestimated damage to nervous system //Travel Med Infect Dis. – 2020. – Т. 101642. – №. 10.1016.
12. Moriguchi T. et al. A first case of meningitis/encephalitis associated with SARS-Coronavirus-2 //International Journal of Infectious Diseases. – 2020.
13. Yeh E. A. et al. Detection of coronavirus in the central nervous system of a child with acute disseminated encephalomyelitis // Pediatrics. – 2004. – Т. 113. – №. 1. – С. e73-e76.
14. Reinhold A.K., Rittner H.L Barrier function in the peripheral and central nervous system — a review Pflugers Arch, 469 (2017), pp. 123–134
15. Mehta P. et al. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression //Lancet (London, England). – 2020. – Т. 395. – №. 10229. – С. 1033.
16. Zhao H. et al. Guillain-Barré syndrome associated with SARS-CoV-2 infection: causality or coincidence? //The Lancet Neurology. – 2020. – Т. 19. – №. 5. – С. 383–384.
17. Toscano G. et al. Guillain–Barré syndrome associated with SARS-CoV-2 //New England Journal of Medicine. – 2020.
18. Gutiérrez-Ortiz C. et al. Miller Fisher Syndrome and polyneuritis cranialis in COVID-19 //Neurology. – 2020.
19. Leung W. K. et al. Enteric involvement of severe acute respiratory syndrome-associated coronavirus infection //Gastroenterology. – 2003. – Т. 125. – №. 4. – С. 1011–1017.
20. Dimitrov D. S. The secret life of ACE2 as a receptor for the SARS virus //Cell. – 2003. – Т. 115. – №. 6. – С. 652–653.
21. Oudit G. Y. et al. SARS-coronavirus modulation of myocardial ACE2 expression and inflammation in patients with SARS // European journal of clinical investigation. – 2009. – Т. 39. – №. 7. – С. 618–625.
22. Kissling S. et al. Collapsing glomerulopathy in a COVID-19 patient //Kidney International. – 2020.
23. Кожиева М. Х. и др. Кишечная микробиота человека и рассеянный склероз //Журнал неврологии и психиатрии им. СС Корсакова. Спецвыпуски. – 2017. – Т. 117. – №. 10. – С. 11–19.
24. Keely S. et al. Activated fluid transport regulates bacterial-epithelial interactions and significantly shifts the murine colonic microbiome //Gut microbes. – 2012. – Т. 3. – №. 3. – С. 250–260.
25. Dumas A. et al. The role of the lung microbiota and the gut–lung axis in respiratory infectious diseases //Cellular microbiology. – 2018. – Т. 20. – №. 12. – С. e12966.

References

1. Hoffmann M. et al. SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor //Cell. – 2020.
2. Raj V. S. et al. Dipeptidyl peptidase 4 is a functional receptor for the emerging human coronavirus-EMC //Nature. – 2013. – Т. 495. – №. 7440. – С. 251–254.
3. Wang K. et al. SARS-CoV-2 invades host cells via a novel route: CD147-spike protein //BioRxiv. – 2020.
4. Baig A. M. Neurological manifestations in COVID–19 caused by SARS-CoV-2 //CNS neuroscience & therapeutics. – 2020. – Т. 26. – №. 5. – С. 499.
5. Ding Y. et al. Organ distribution of severe acute respiratory syndrome (SARS) associated coronavirus (SARS–CoV) in SARS patients: implications for pathogenesis and virus transmission pathways //The Journal of Pathology: A Journal of the Pathological Society of Great Britain and Ireland. – 2004. – Т. 203. – №. 2. – С. 622–630.
6. Gu J. et al. Multiple organ infection and the pathogenesis of SARS //Journal of Experimental Medicine. – 2005. – Т. 202. – №. 3. – С. 415–424.
7. Xu X. et al. Clinical findings in a group of patients infected with the 2019 novel coronavirus (SArS-Cov-2) outside of Wuhan, China: retrospective case series BMJ, 368 (2020), p. m606
8. Miller A. J., Arnold A. C. The renin–angiotensin system in cardiovascular autonomic control: recent developments and clinical implications //Clinical Autonomic Research. – 2019. – Т. 29. – №. 2. – С. 231–243.
9. Chen T. L. et al. Clinical characteristics and outcomes of older patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19) in Wuhan, China (2019): a single-centered, retrospective study //The Journals of Gerontology: Series A. – 2020.
10. Lechien J. R. et al. Olfactory and gustatory dysfunctions as a clinical presentation of mild-to-moderate forms of the coronavirus disease (COVID-19): a multicenter European study //European Archives of Oto-Rhino-Laryngology. – 2020. – С. 1–11.
11. Zhou L. et al. Sars-Cov-2: Underestimated damage to nervous system //Travel Med Infect Dis. – 2020. – Т. 101642. – №. 10.1016.
12. Moriguchi T. et al. A first case of meningitis/encephalitis associated with SARS-Coronavirus-2 //International Journal of Infectious Diseases. – 2020.

13. Yeh E. A. et al. Detection of coronavirus in the central nervous system of a child with acute disseminated encephalomyelitis // Pediatrics. – 2004. – Т. 113. – №. 1. – С. e73-e76.
14. Reinhold A.K., Rittner H.L Barrier function in the peripheral and central nervous system — a review Pflugers Arch, 469 (2017), pp. 123–134
15. Mehta P. et al. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression //Lancet (London, England). – 2020. – Т. 395. – №. 10229. – С. 1033.
16. Zhao H. et al. Guillain-Barré syndrome associated with SARS-CoV-2 infection: causality or coincidence? //The Lancet Neurology. – 2020. – Т. 19. – №. 5. – С. 383–384.
17. Toscano G. et al. Guillain–Barré syndrome associated with SARS-CoV-2 //New England Journal of Medicine. – 2020.
18. Gutiérrez-Ortiz C. et al. Miller Fisher Syndrome and polyneuritis cranialis in COVID-19 //Neurology. – 2020.
19. Leung W. K. et al. Enteric involvement of severe acute respiratory syndrome-associated coronavirus infection //Gastroenterology. – 2003. – Т. 125. – №. 4. – С. 1011–1017.
20. Dimitrov D. S. The secret life of ACE2 as a receptor for the SARS virus //Cell. – 2003. – Т. 115. – №. 6. – С. 652–653.
21. Oudit G. Y. et al. SARS-coronavirus modulation of myocardial ACE2 expression and inflammation in patients with SARS // European journal of clinical investigation. – 2009. – Т. 39. – №. 7. – С. 618–625.
22. Kissling S. et al. Collapsing glomerulopathy in a COVID-19 patient //Kidney International. – 2020.
23. Kozhieva M.H. i dr. Human intestinal microbiota and multiple sclerosis // Journal of Neurology and Psychiatry. SS Korsakova. Special issues. - 2017. - T. 117. - No. 10. - S. 11–19.
24. Keely S. et al. Activated fluid transport regulates bacterial-epithelial interactions and significantly shifts the murine colonic microbiome //Gut microbes. – 2012. – Т. 3. – №. 3. – С. 250–260.
25. Dumas A. et al. The role of the lung microbiota and the gut–lung axis in respiratory infectious diseases //Cellular microbiology. – 2018. – Т. 20. – №. 12. – С. e12966.

АКТУАЛЬНЫЕ ПРОБЛЕМЫ РЕАЛИЗАЦИИ МЕРОПРИЯТИЙ ПСИХОЛОГИЧЕСКОГО ОБЕСПЕЧЕНИЯ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ МЕДИЦИНСКИХ РАБОТНИКОВ ИНФЕКЦИОННЫХ ГОСПИТАЛЕЙ ДЛЯ ПАЦИЕНТОВ С COVID-19 НА ТЕРРИТОРИИ КРАСНОЯРСКОГО КРАЯ

М. С. Севостьянова[1], Н. В. Селезнева[1], П. А. Черномурова[1], З. С. Харченко[1], К. В. Глушкова[2], А. О. Фетисов[1], А. В. Сапова[2], Е. В. Семичев[2]

[1] Федеральное государственное бюджетное учреждение «Федеральный Сибирский научно-клинический центр» Федерального медико-биологического агентства, Красноярск, Россия

[2] Клиническая больница № 42, Зеленогорск, Россия

Аннотация. В статье обобщен опыт проведения мероприятий психологического сопровождения медицинских работников инфекционных госпиталей для пациентов с COVID-19 в период пандемии. Представлены результаты эмпирического исследования распространенности, выраженности и специфики развития тревожной и депрессивной симптоматики у медицинских работников — жителей мегаполиса (г. Красноярск), ЗАТО (г. Зеленогорск) и командированных в Северо-Енисейский район Красноярского края в зависимости от социального статуса и факторов профессионального выгорания. Описаны этапы реализации мероприятий психологического обеспечения деятельности медицинских работников, проведен сравнительный анализ вовлеченности сотрудников различных инфекционных госпиталей. Материал и методы. Общая выборка исследования представлена 126 испытуемыми (21 мужчина и 105 женщин), занятых оказанием медицинской помощи в трех инфекционных госпиталях для пациентов с COVID-l9 на территории Красноярского края. Для реализации целей и задач исследования применялись методы анкетирования, психодиагностического тестирования (Шкала депрессии Бека (BDI), тест Спилбергера (STAI), опросник выгорания для медицинских работников Маслач (MBI) и статистической обработки данных (коэффициент корреляции рангов Ч. Спирмена, *U*-критерий Манна–Уитни–Уилкоксона). К участию в мероприятиях психологического обеспечения были приглашены 284 сотрудника. Результаты и выводы. Распространенность субдепрессии у медицинского персонала варьируется от 5,5 до 30,9% в зависимости от месторасположения инфекционного госпиталя. Выраженная депрессивная симптоматика выявлена у 4,46% от общего числа испытуемых. Низкий уровень ситуативной тревожности выявлен менее чем у 30%. Подтверждено, что сотрудники более младшего возраста и с меньшим трудовым стажем в большей степени подвержены развитию деперсонализации и когнитивно-аффективной симптоматики депрессии. А сотрудники, не имеющие детей, демонстрируют более высокие показатели ситуативной и личностной тревожности. При этом, несмотря на распространенность тревожной и депрессивной симптоматики, отмечается низкая вовлеченность и неготовность медицинских работников участвовать в мероприятиях психологического сопровождения.

Ключевые слова: депрессия, COVID-19, психологическое сопровождение, тревожность, профессиональное выгорание, производственный стресс

Статья получена: 25.06.2020 **Статья принята к печати:** 17.07.2020 **Опубликована онлайн:** 06.08.2020

DOI: 10.47183/mes.2020.005

ACTUAL PROBLEMS OF PSYCHOLOGICAL SUPPORT OF HEALTHCARE WORKERS IN INFECTIOUS HOSPITALS FOR PATIENTS WITH COVID-19 IN THE TERRITORY OF THE KRASNOYARSK REGION

Sevostyanova MS[1], Selezneva NV[1], Chernomurova PA[1], Kharchenko ZS[1], Glushkova KV[2], Fetisov AO[1], Sapova AV[2], Semichev EV[2]

[1] Federal State-Financed Institution Federal Siberian Research Clinical Centre, Federal Medical Biological Agency of Russia, Krasnoyarsk, Russia

[2] Clinical Hospital № 42, Zelenogorsk, Russia

Annotation. This article presents the experience of implementing psychological support measures for healthcare workers of infectious hospitals for patients with COVID-19 during a pandemic. The results of an empirical study of the prevalence, severity and specificity of the development of anxiety and depressive symptoms in healthcare workers of residents of a megalopolis (Krasnoyarsk), a closed territorial district (Zelenogorsk) and seconded to the North Yenisei district of the Krasnoyarsk Territory depending on social status and professional factors of burnout are presented. The stages of the implementation of measures of psychological support for the activities of healthcare workers are described. A comparative analysis of the involvement of employees of various infectious hospitals was carried out. Material and methods. The total sample of the study included 126 subjects (21 men and 105 women) engaged in the provision of medical care in three infectious diseases hospitals for patients with COVID-l9 in the Krasnoyarsk region. To achieve the goals and objectives of the study, the following methods were used: psychodiagnostic testing with the BDI scale, STAI test and MBI questionnaire, and statistical data processing (Spearman rank correlation coefficient, Mann–Whitney–Wilcoxon U-test). We invited 284 medical workers to participate in psychological support activities. Results and conclusions. The prevalence of subdepression among medical personnel varies from 5.5 to 30.9%, depending on the location of the infectious diseases hospital for patients with COVID-19. Severe depressive symptoms were detected in 4.46% of the total number of subjects. A low level of situational anxiety was detected in less than 30%. It has been confirmed that employees of a younger age and with less experience are more susceptible to the development of depersonalization and cognitive-affective symptoms of depression. And employees who do not have children show higher indicators of situational and personal anxiety. Moreover, despite the prevalence of alarming and depressive symptoms, there is a low involvement and unwillingness of healthcare workers to participate in psychological support activities.

Keywords: anxiety, depression, COVID-19, psychological support, burnout, occupational stress

Received: 25.06.2020 **Accepted:** 17.07.2020 **Published online:** 06.08.2020

DOI: 10.47183/mes.2020.005

Введение

Тема психологического обеспечения деятельности медицинских работников в условиях пандемии COVID-19 особенно актуальна. Многочисленные исследования отечественных и зарубежных авторов подтверждают негативное влияние распространения различных вирусных инфекций в масштабах эпидемии и пандемии не только на физическое здоровье населения, но и на психологическое благополучие [4, 5, 6, 8, 9, 10, 13]. Подчеркивается риск развития неблагоприятных психоэмоциональных состояний именно среди медицинских работников, находящихся в прямом контакте с инфицированными пациентами [4, 5, 6]. В недавно опубликованных сообщениях зарубежных коллег из Италии и Китая уже представлены результаты, подтверждающие распространённость депрессии (50,3%),

тревожности (44,6%) и бессонницы (34%) у медицинских работников в период пандемии COVID-19. Опасения по поводу выявленных неблагоприятных состояний усугубляются высокими показателями ранее существовавших психологических трудностей, а также проблемой высокой распространенности самоубийств среди врачей в целом. Специалисты Китая и Италии также отмечают, что длительно игнорируемая, некорригируемая депрессия и экстремальные условия труда в период пандемии могут стать «смертельной комбинацией» [4]. Другое масштабное исследование китайских ученых выявляет распространённость психологических расстройств у 39,1% медицинских работников. Например, психологический стресс у специалистов из Ухани в большинстве случаев был связан с рисками заражения и недостаточностью защитных мер [10]. Профессор Королевского колледжа Лондона Neil Greenberg, врач-психиатр и специалист в области диагностики и лечения психологических травм, производственных стрессов, психических и посттравматических стрессовых расстройств, и его коллеги разработали концепцию «морального вреда», раскрывающую представление о проблемах психического здоровья, с которыми сталкиваются работники здравоохранения в период пандемии [12]. Специалистами Китая было установлено, что прямой контакт медицинских работников с пациентами с COVID-19 в сочетании ежедневным просмотром новостей (более 2-х часов) проводит к возрастанию симптомов тревожности и депрессии. При этом использование онлайн платформ как инструмента психологической поддержки способствуют снижению вышеуказанных показателей [13].

В России предпринят ряд серьезных мер по сохранению психологического благополучия медицинских работников во время пандемии. Необходимость создания службы психологической помощи на базе Федеральных медицинских центров, перепрофилированных под прием больных COVID-19 отметила руководитель ФМБА России В. И. Скворцова. Федеральное медико-биологическое агентство на базе Федерального центра мозга и нейротехнологий ФМБА России в сотрудничестве с командой факультета психологии МГУ им. М.В. Ломоносова и управлением психологической службы Вооруженных Сил РФ разработало и обеспечило подведомственные учреждения рекомендациями по психологическому сопровождению деятельности руководителей и заведующих отделениями медицинских учреждений в условиях оказания помощи пациентам с COVID-19, рекомендациями по профилактике и предупреждению психологического неблагополучия у врачей и медицинских работников в период пандемии, рекомендациями по психологическому сопровождению целевых групп в медицинском учреждении в условиях пандемии COVID-19 [3].

Цель настоящего исследования — анализ опыта реализации мероприятий психологического обеспечения деятельности медицинских работников инфекционных госпиталей в условиях развития пандемии новой коронавирусной инфекции (COVID-19), вызванной коронавирусом SARS-CoV-2. Одна из ключевых исследовательских задач заключалась в изучении специфики развития тревожной и депрессивной симптоматики у медицинских работников, занятых оказанием медицинской помощи пациентам с COVID-l9 на территории Красноярского края в зависимости от различных социально-психологических факторов (возраста, семейного положения и т.д.), в том числе от выраженности профессионального (эмоционального) выгорания для уточнения траектории организации процесса психологического сопровождения медицинских работников в условиях пандемии и его оптимизации.

В рамках данного исследования изучены показатели личностной и ситуативной тревожности, депрессии и факторы профессионального выгорания медицинских работников. Отметим, что под ситуативной тревожностью понимается эмоциональное состояние, связанное с актуальной ситуацией тестирования. Личностная тревожность определяется как устойчивая индивидуальная характеристика, которая проявляется склонностью индивида к частым переживаниям состояния тревоги [2]. Профессиональное (эмоциональное) выгорание включает в себя следующие факторы: эмоциональное истощение, деперсонализацию, редукцию личностных достижений. Эмоциональное истощение характеризуется сниженным эмоциональным фоном, эмоциональным пресыщением или равнодушием. Деперсонализация проявляется наличием различных деформаций отношений с окружающими. Редукция личностных достижений отличается тенденцией к негативной оценке собственной личности в целом, ограничением своих возможностей, низкой оценкой собственных профессиональных компетенций и достижений [1]. Депрессия рассматривается как совокупность когнитивно-аффективных (снижение настроения, пессимизм, чувство несостоятельности, неудовлетворенность, чувство вины, ощущение наказания, отвращение к самому себе, идеи самообвинения, суицидальные мысли, слезливость, раздражительность, нарушение социальных связей) и соматических симптомов (нерешительность, образ тела, утрата работоспособности, нарушение сна, утомляемость, утрата аппетита, потеря веса, охваченность телесными ощущениями, утрата либидо) [11].

Материалы и методы: общая выборка исследования представлена 126 испытуемыми (21 мужчина и 105 женщин), занятых оказанием медицинской помощи в инфекционных госпиталях для пациентов с COVID-l9 на территории Красноярского края. Из них 23 человека — врачи, 55 — средний и 48 — младший медицинский персонал. Все сотрудники на момент обследования находились в «красной зоне» (средняя продолжительность 10,3 ± 4,2 дней) и непосредственно контактировали с пациентами.

Для реализации поставленной цели были использованы следующие методы: 1) анкетирования; 2) психодиагностического тестирования с применением комплекса методик (Шкала депрессии Бека (Beck Depression Inventory, BDI), тест Спилбергера (State-Trait Anxiety Inventory, STAI) в адаптации Ю.Л. Ханина, опросник выгорания для медицинских работников Маслач (Maslach Burnout Inventory, MBI) в адаптации Н. Е. Водопьяновой и Е. С. Старченковой); 3) математической статистики (корреляционный анализ с использованием коэффициента корреляции рангов Ч. Спирмена и *U*-критерий Манна–Уитни–Уилкоксона). Обработка результатов производилась с помощью пакета статистических программ STATGRAPHICS Plus.

Исследование проводилось на базе трех госпиталей для пациентов с коронавирусной инфекцией — в ФГБУ ФСНКЦ ФМБА России в г. Красноярске (далее — госпиталь № 1), филиале ФГБУ ФСНКЦ ФМБА России КБ-42 в ЗАТО г. Зеленогорске (госпиталь № 2) и в полевом многофункциональном госпитале, развернутом на

территории Олимпиадинского ГОКа в пос. Еруда Северо-Енисейского района Красноярского края для работников предприятия «Полюс Красноярск», заболевших COVID-19 (госпиталь № 3). Критериями включения в выборку стало добровольное информированное согласие и сознательное желание принять участие в исследовании (отметим, что изначально принять участие в исследовании было предложено 142 медицинским работникам, из них 16 человек отказались (11,2%)). Общая характеристика выборки исследования представлена в таблице 1.

Результаты и обсуждение

Распространенность субдепрессии (легкая степень депрессии) в выборке составила от 5,5 до 30,9% в зависимости от территориального расположения инфекционного госпиталя с максимальными значениями у лиц, командированных в Северо-Енисейский район (таблица 2). Так, у 94,5% медицинских работников госпиталя на территории ЗАТО г. Зеленогорска отсутствует депрессивная симптоматика, в то время как этот же показатель в госпитале в г. Красноярске составил 81,1%, а в п. Еруда — 65,4%. Выраженная депрессивная симптоматика (умеренной, средней тяжести и тяжелой степени) диагностирована у 6 человек (4,76% от общего числа испытуемых). Низкий уровень ситуативной тревожности был выявлен менее чем у 30% медицинских работников независимо от локации инфекционного госпиталя (таблица 2). У большинства респондентов была диагностирована умеренная ситуативная тревожность (от 55,5 до 61,81% в исследуемых подгруппах). В свою очередь, распространенность высокой ситуативной тревожности составила 12,72–16,6%. Умеренная личностная тревожность обнаружена более чем у 70% испытуемых, в то время как распространенность высокой личностной тревожности существенно варьировалась (от 11,1% в ЗАТО г. Зеленогорске до 20,75% в г. Красноярске).

Определенная специфика была также обнаружена в выраженности различных факторов профессионального выгорания медицинских работников в зависимости от месторасположения инфекционного госпиталя. Высокий уровень эмоционального истощения был диагностирован у 11,3% работников Красноярского госпиталя для пациентов с COVID-l9 (для сравнения, на других

Таблица 1. Общая характеристика подгрупп испытуемых

		Госпиталь № 1 (n = 53)	Госпиталь № 2 (n = 18)	Госпиталь № 3 (n = 55)
Средний возраст сотрудников (лет)		39,06 ± 18,3	44,2 ± 12,6	38,4 ± 15,8
Стаж работы в медицинских организациях (лет)		17,3 ± 12,4	18 ± 6,5	15,9 ± 9,1
Семейное положение	Замужем/женат (%)	43,39	66,66	34,5
	Не замужем/холост (%)	37,7	33,3	36,36
	Разведен (-а) (%)	18,86	–	21,81
Наличие детей (количество)		В среднем 1 ребенок в семье	В среднем более 1 ребенка в семье	В среднем менее 1 ребенка в семье
Число лиц, не имеющих детей (%)		26,4	5,55	44,6

Таблица 2. Сравнительный анализ выраженности показателей ситуативной и личностной тревожности, уровня депрессии и факторов профессионального выгорания у сотрудников инфекционных госпиталей для пациентов с COVID-19

		Госпиталь № 1 (n = 53), количество человек, %	Госпиталь № 2 (n = 18), количество человек, %	Госпиталь № 3 (n = 55), количество человек, %
Уровень депрессии	отсутствие депрессивной симптоматики	81,1	94,5	65,4
	легкая (субдепрессия)	11,3	5,5	30,9
	умеренная	1,88	0	1,81
	выраженная (средней тяжести)	5,66	0	0
	тяжелая	0	0	1,81
Степень ситуативной тревожности	низкая	28,3	27,7	25,45
	умеренная	56,6	55,5	61,81
	высокая	15,09	16,6	12,72
Степень личностной тревожности	низкая	5,66	16,6	16,36
	умеренная	73,58	72,2	72,7
	высокая	20,75	11,1	12,72
Уровень эмоционального истощения	низкий	49,06	55,6	58,19
	средний	39,62	38,8	38,18
	высокий	11,32	5,5	3,63
Уровень Деперсонализации	низкий	22,65	27,8	52,73
	средний	54,71	66,6	27,27
	высокий	22,64	5,55	20,00
Уровень редукции профессиональных достижений	низкий	33,9	5,5	49,1
	средний	39,6	50	23,63
	высокий	26,4	44,5	27,27

площадках показатель не превышал 5,5%). В тоже время, более чем у 20% сотрудников инфекционных госпиталей № 1 и № 3 выявлен высокий уровень деперсонализации (в ЗАТО г. Зеленогорске показатель составил 5,5%). При этом почти у 45% медицинских работников госпиталя № 2 диагностирован высокий уровень редукции профессиональных достижений, в то время как в других подразделениях численность специалистов с высоким показателем по данному фактору не превышала 30% (таблица 2).

Средние значения когнитивно-аффективных симптомов (субшкала C-A) и соматических проявлений (субшкала S-P) депрессии, тревожности и профессионального выгорания у врачей инфекционных госпиталей для пациентов с COVID-19 представлены в таблице 3. При этом важно учитывать, что при интерпретации данных по шкале «редукция профессиональных достижений», 33 балла и выше свидетельствуют о низких значениях показателя по шкале, 22 и ниже — о высоких.

Также были проанализированы различия в выраженности депрессивной, тревожной симптоматики и факторов профессионального выгорания у медицинских работников в зависимости от семейного положения (сравнивались семейный статус, предполагающий наличие постоянного партнера (замужем или женат) и иные статусы (разведен (-а), не замужем/холост)). На базе госпиталей №1 и №2 статистически достоверных различий в выраженности исследуемых показателей в зависимости от семейного положения обнаружено не было. При этом выраженность когнитивно-аффективной симптоматики замужних и женатых сотрудников, командированных для работы в госпиталь №3 в п. Еруда Северо-Енисейского района достоверно превышала таковую по сравнению с их коллегами с иным семейным положением. В целом, можно сделать вывод о том, что семейное положение не влияет на развитие тревожной, депрессивной симптоматики и факторов профессионального выгорания в том случае, если сотрудник привлечен к работе к инфекционном госпитале на территории города, в котором проживает. При этом у людей «семейных» в условиях командировки (работа осуществляется территориально в другом населенном пункте) разлука с партнером и связанные с этим переживания ощущаются более остро, что приводит к усугублению когнитивно-аффективной симптоматики депрессии (таблица 4).

Выявленные в результате корреляционного анализа взаимосвязи между выраженностью тревожной и депрессивной симптоматики, а также факторами профессионального выгорания с возрастом, стажем работы в медицинских учреждениях и количеством детей медицинских работников специфичны в зависимости от месторасположения инфекционного госпиталя. Так, отрицательные корреляционные связи были обнаружены между показателями возраста, стажа и когнитивно-аффективной симптоматикой депрессии сотрудников госпиталя № 2, а также между количеством детей в их семьях и ситуативной тревожностью ($k = -0{,}513$, $p \leq 0{,}05$; $k = -0{,}685$, $p \leq 0{,}01$; $k = -0{,}577$, $p \leq 0{,}05$). Отрицательные корреляционные связи были также выявлены между показателями возраста и деперсонализации, количеством детей в семье и личностной тревожностью у медицинских работников госпиталя № 1 ($k = -0{,}236$, $p \leq 0{,}05$; $k = 0{,}320$, $p \leq 0{,}05$). Однако, обнаруженные тенденции не нашли свое подтверждение при исследовании сотрудников инфекционного госпиталя № 3, где какие-либо взаимосвязи между возрастом, стажем и количеством детей выявлены не были. Таким образом, можно сделать вывод, что в условиях работы в инфекционных госпиталях для пациентов с COVID-19 сотрудники более младшего возраста и с меньшим опытом (трудовым стажем) в большей степени подвержены деперсонализации на рабочем месте и развитию когнитивно-аффективной симптоматики депрессии. А вот наличие детей в семье сотрудника и их количество напрямую связаны с показателями ситуативной и личностной тревожности — с увеличением числа детей в семье данные показатели снижаются. Согласно имеющимся на сегодняшний момент литературным данным и с учетом половозрастного состава исследуемого контингента, это может быть объяснено опасениями женщин фертильного возраста, не имеющих детей, относительно возможных рисков невынашивания, осложнений при беременности, вызванных воздействием инфекционных агентов или профилактической антиинфекционной терапией [7].

Также были проанализированы взаимосвязи между выраженностью тревожной, депрессивной симптоматикой и факторами профессионального выгорания (таблица 5).

Выявленные связи многочисленны, что свидетельствует о непосредственной взаимосвязи феномена профессионального выгорания с текущим психоэмоциональным статусом медицинских работников, особенно жителей мегаполиса и командированных в другой населенный пункт для выполнения своих трудовых обязанностей в условиях пандемии. Обнаружена высокая роль в формировании депрессивной симптоматики у медицинских работников всех инфекционных госпиталей такого фактора профессионального выгорания как эмоциональное истощение. У сотрудников госпиталей №1 и 2 на фоне нарастания признаков эмоционального истощения отмечался также рост как ситуативной, так

Таблица 3. Средние значения показателей депрессии, тревожности и профессионального выгорания у врачей инфекционных госпиталей для пациентов с COVID-19

		Госпиталь № 1	Госпиталь № 2	Госпиталь № 3
Депрессия	C-A	3,83 ± 4,2	2,33 ± 2,9	3,85 ± 3,4
	S-P	1,92 ± 1,9	1,16 ± 1,65	2,27 ± 3,6
	суммарный показатель	5,75 ± 5,4	3,5 ± 3,8	6,12 ± 6,5
Тревожность	ситуативная	37,75 ± 10,2	35,72 ± 7,7	36,01 ± 11,3
	личностная	39,43 ± 7,6	37,27 ± 6,8	37,4 ± 7,1
Профессиональное (эмоциональное) выгорание	эмоциональное истощение	16,33 ± 7,3	14,11 ± 4,4	14,78 ± 6,3
	деперсонализация	8,39 ± 4,6	6,66 ± 2,3	6,2 ± 4,2
	редукция профессиональных достижений	34,13 ± 6,1	31,5 ± 3,7	35,32 ± 6,4

Таблица 4. Сравнительный анализ выраженности показателей депрессии, ситуативной, личностной тревожности и факторов профессионального выгорания в зависимости от семейного положения

Исследуемые показатели депрессии, ситуативной, личностной тревожности и факторов профессионального выгорания		Средние значения исследуемых показателей у медицинских работников с различным семейным положением		Наличие статистически достоверных отличий (значение *U*-критерия)
		Замужем / женат	Иной статус	
Госпиталь №1				
Депрессия	C-A	4,28 ± 4,0	3,46 ± 3,2	нет
	S-P	1,56 ± 1,5	2,07 ± 1,9	нет
	суммарный показатель	5,84 ± 5,14	5,53 ± 5,0	нет
Тревожность	ситуативная	36,72 ± 9,7	37,9 ± 10,6	нет
	личностная	38,1 ± 7,7	40,4 ± 7,8	нет
Профессиональное выгорание	эмоциональное истощение	15,6 ± 6,9	16,6 ± 7,9	нет
	деперсонализация	8,64 ± 4,5	7,9 ± 4,7	нет
	редукция профессиональных достижений	34,2 ± 6,2	34,07 ± 6,3	нет
Госпиталь № 2				
Депрессия	C-A	1,9 ± 1,4	3,4 ± 3,2	нет
	S-P	1,07 ± 1,4	1,4 ± 1,1	нет
	суммарный показатель	3,0 ± 2,1	4,8 ± 4,5	нет
Тревожность	ситуативная	36,1 ± 7,6	34,6 ± 8,7	нет
	личностная	37,9 ± 6,6	35,6 ± 7,7	нет
Профессиональное выгорание	эмоциональное истощение	14,4 ± 4,8	13,2 ± 3,5	нет
	деперсонализация	6,7 ± 2,0	6,4 ± 3,3	нет
	редукция профессиональных достижений	31,6 ± 4,1	31,2 ± 2,8	нет
Госпиталь № 3				
Депрессия	C-A	4,8 ± 3,2	3,6 ± 3,0	$U = 303{,}0$**
	S-P	2,2 ± 2,0	2,4 ± 1,4	нет
	суммарный показатель	6,8 ± 5,1	5,9 ± 4,5	нет
Тревожность	ситуативная	35,9 ± 11,03	37,03 ± 11,64	нет
	личностная	36,6 ± 7,4	38,3 ± 7,02	нет
Профессиональное выгорание	эмоциональное истощение	14,9 ± 6,1	15,5 ± 6,2	нет
	деперсонализация	6,5 ± 3,4	6,5 ± 4,6	нет
	редукция профессиональных достижений	36,4 ± 5,3	34,2 ± 6,6	нет

Примечание: * — достоверные различия ($p \leq 0{,}01$); ** — достоверные различия ($p \leq 0{,}05$).

и личностной тревожности. Примечательно, что во всех подгруппах медицинских работников ситуативная тревожность увеличивалась по мере усугубления тенденции к редукции собственных профессиональных достижений. Другими словами, ситуативная тревожность формируется в условиях сниженной мотивации к работе, негативного оценивания своего труда и его результатов, а также перспектив в профессии в целом (специалист убежден, что достоит лучшего), включая неудовлетворенность обязанностями и стремление перекладывать ответственность на коллег.

Организация психологического сопровождения медицинских работников инфекционных госпиталей для пациентов с COVID-19

С 10 апреля 2020 года психологическая служба ФГБУ ФСНКЦ ФМБА России и его филиала КБ №42 в ЗАТО г. Зеленогорске (4 медицинских психолога и 1 психолог) была частично переориентирована на решение актуальных задач психологического обеспечения деятельности медицинских работников, занятых оказанием помощи пациентам с новой коронавирусной инфекцией.

Психопрофилактическая и психокоррекционная работа с персоналом учреждения осуществлялась поэтапно.

Задачами первого этапа (до непосредственного открытия первого инфекционного госпиталя) стало сохранение благоприятного климата и снижение общей психологической напряженности в коллективе, вызванной, в первую очередь, неопределенностью и непредсказуемостью сложившейся ситуации. Основной метод работы на данном этапе — информирование (восполнение дефицитов информации, предоставление адекватной информации). Была разработана и размещена на информационном портале учреждения памятка (психологическая «шпаргалка») медицинским работникам «Как справиться с тревогой и стрессом в условиях пандемии, оставаясь на рабочих местах». Также медицинское руководство учреждения и соответствующие сотрудники были ознакомлены с рекомендациями по профилактике и предупреждению психологического неблагополучия у врачей и медицинских работников в период пандемии и рекомендациями по психологическому сопровождению целевых групп в медицинском учреждении в условиях пандемии COVID-19 [3]. Руководящий состав имел доступ к рекомендациям по психологическому сопровождению

Таблица 5. Взаимосвязь выраженности тревожной и депрессивной симптоматики у медицинских работников инфекционных госпиталей с факторами профессионального выгорания

Исследуемые показатели депрессии, ситуативной и личностной тревожности	Факторы профессионального выгорания		
	Эмоциональное истощение	Деперсонализация	Редукция профессиональных достижений
Госпиталь № 1 (n = 53)			
C–A	0,285**	–	–
S–P	0,462*	–	–
Уровень депрессии	0,377*	–	–
Степень ситуативной тревожности	0,570*	0,352*	–0,307**
Степень личностной тревожности	0,378*	0,367*	–
Госпиталь № 2 (n = 18)			
C–A	–	–	–
S–P	0,563**	–	–
Уровень депрессии	0,551**	–	–
Степень ситуативной тревожности	–	–	–0,535**
Степень личностной тревожности	–	–	–
Госпиталь № 3 (n = 55)			
C–A	0,375*	0,333*	–0,263**
S–P	0,381*	–	–0,375*
Уровень депрессии	0,405*	0,288**	–0,320**
Степень ситуативной тревожности	0,495*	0,296**	–0,475*
Степень личностной тревожности	0,518*	–	–0,365*

Примечание: * — уровень значимости $p \leq 0{,}01$; ** — уровень значимости $p \leq 0{,}05$.

деятельности руководителей и заведующих отделениями медицинских учреждений в условиях оказания помощи с COVID-19.

Второй этап работы начался непосредственно после открытия первого инфекционного госпиталя и продолжается в настоящий момент. Основной задачей этапа стало создание благоприятных психологических условий для эффективной адаптации сотрудников в условиях инфекционного госпиталя, в том числе профилактика, своевременная диагностика и коррекция невротических расстройств и состояний. Все сотрудники были проинформированы о целях и задачах предстоящей работы и ее добровольном характере.

На данном этапе психодиагностика тревожной и депрессивной симптоматики проводилась не реже 1 раза в 14 дней, но обязательно в первые 3 дня после начала работы в госпитале и на заключительном этапе. Еженедельно осуществлялся мониторинг актуального психоэмоционального состояния сотрудников «группы риска» по усугублению невротической симптоматики. Доступность психологической помощи обеспечивалась рядом мероприятий — для проведения индивидуальных консультаций по запросу была организована круглосуточная «горячая» линия, сотрудники многофункционального госпиталя в пос. Еруда Северо-Енисейского района имели возможность посещать консультации медицинского психолога очно.

Тренинги, направленные на командообразование, сплочение коллектива, развитие навыков эффективной коммуникации и обучение техникам самопомощи (саморегуляции, самоорганизации, релаксации и т.д.) проводились в групповом формате 2 раза в неделю с применением дистанционных технологий (видеоконференцсвязь).

Принимая во внимание внутреннюю неготовность некоторых сотрудников участвовать в мероприятиях психологического сопровождения и осознавая при этом неэффективность (бесполезность) применения мер принудительного характера в дальнейшей работе с коллективом, весь персонал, задействованный в работе с пациентами с COVID-19 был приглашен в чат психологической поддержки, получая, таким образом, возможность регулярно знакомиться с информационными материалами и заданиями. В частности, медицинским работникам предлагались дневники самонаблюдений с протоколами иррациональных мыслей в рамках когнитивно-поведенческого подхода для работы с дисфункциональными убеждениями, упражнения арт-терапевтической направленности для проработки негативных эмоций и снятия психоэмоционального напряжения после смены, письменные практики в рамках MBCT подхода (основанная на осознанности когнитивная терапия mindfulness-based cognitive therapy), направленные на развитие навыка осознанности, а также аудио и видео файлы (сеансы аутогенной тренировки, внушенного отдыха, медитации и т.д.) для быстрого восстановления психофизиологических ресурсов и оптимизации текущего функционального состояния. Участие в чате, таким образом, позволяло, с одной стороны, быть вовлеченными в процесс, выполнять задания в своем темпе, дозированно, но не требовало обязательного активного участия (что, вероятно, явилось бы дополнительным источником стресса для некоторых работников).

На данном этапе всем сотрудникам также было предложено поучаствовать в проекте ФМБА России «Психологические термометры» для врачей, среднего и младшего медицинского персонала, разработанном совместно с факультетом психологии МГУ имени М. В. Ломоносова. С помощью трёх «психологических термометров» сотрудники могли самостоятельно в онлайн формате измерить свою «эмоциональную температуру» и получить мгновенную обратную связь о мерах по

Таблица 6. Вовлеченность медицинских работников в мероприятия по психологическому сопровождению в условиях пандемии

	Инфекционные госпитали на базе ФГБУ ФСНКЦ ФМБА России в г. Красноярске и филиале ФГБУ ФСНКЦ ФМБА России КБ № 42 в ЗАТО г. Зеленогорске, количество человек, %	Многофункциональный госпиталь, развернутый на территории Олимпиадинского ГОКа в пос. Еруда Северо-Енисейского района Красноярского края, количество человек, %
Количество медицинских работников, приглашенных к участию в мероприятиях психологического обеспечения	*n* = 216	*n* = 68
Формат работы	дистанционно	очно
Мероприятия:		
Самостоятельное изучение памяток, рекомендаций и иных информационных материалов	92 (42,5%)	57 (83,8%)
Психодиагностический скрининг	171 (79,1%)	55 (80,8%)
Индивидуальные консультации в порядке самообращения (включая обращения на «горячую линию»)	4 (1,85%)	9 (13,23%)
Групповые тренинги	26 (12,03%)	0 (0%)
Чат психологической поддержки	74 (34,2%)	34 (50%)
«Психологический термометр»	3 (1,38%)	1 (1,47%)

самопомощи, требуемой поддержке от коллег, а также о необходимости обратиться за профессиональной психологической помощью. Самообследование проводилось без использования персональных данных, при этом сотрудник мог оставить свои контакты для получения адресной профессиональной психологической помощи.

Всего к участию в мероприятиях психологического сопровождения были приглашены 284 медицинских работников. Мероприятия осуществлялись в дистанционном режиме, за исключением работы в многофункциональном госпитале, развернутом на территории Олимпиадинского ГОКа в пос. Еруда Северо-Енисейского района Красноярского края, куда медицинский психолог был командирован в составе сводной бригады специалистов. Статистика участия медицинских работников в мероприятиях психологического сопровождения представлена в таблице 6.

По данным таблицы видно, что большая вовлеченность сотрудников отмечалась в инфекционном госпитале, где существовала возможность очного взаимодействия со специалистом. На наш взгляд, это объясняется тем, что при включении медицинского психолога в штат появляется возможность непосредственного участия в собраниях и планерках, соответственно, специалист может более подробно донести до коллег в формате диалога цели и задачи психологического сопровождения, установить личный контакт, создать безопасную среду для взаимодействия, ответить на вопросы и в какой-то степени даже преодолеть психологическое сопротивление на начальном этапе взаимодействия.

Заключение

В целом, анализ проведенных мероприятий по психологическому сопровождению медицинских работников в условиях работы в инфекционных госпиталях для пациентов с коронавирусной инфекцией показал, что, не смотря на распространенность тревожной и депрессивной симптоматики, готовность сотрудников к участию в психопрофилактических, психодиагностических мероприятиях, индивидуальным консультациям, тренингам и т.д. остается на невысоком уровне. Очевидным становится противоречие между объективной необходимостью (по результатам психодиагностики) и доступностью профессиональной психологической помощи, с одной стороны, и неготовностью к ее получению, с другой.

Данный факт не противоречит наблюдениям зарубежных коллег, в частности, медицинские работники некоторых регионов Китая также отказывались принимать участие в индивидуальных или групповых психотерапевтических сессиях и не обращались за психологической помощью, несмотря на признаки раздражительности и высокий уровень психологического стресса [9]. Обнаруженный феномен требует дальнейшего подробного изучения, однако, уже сейчас очевидно, что способность к осознаванию собственных психологических дефицитов в условиях дистресса для принятия своевременных мер по стабилизации психоэмоциональной сферы (речь идет как о навыках самопомощи, так и об обращении к специалисту соответствующей квалификации) и активизации необходимых жизненных ресурсов для осуществления эффективного, здоровьесберегающего копинга, *является важнейшей профессиональной компетенцией* современного медицинского работника. Формирование данной компетенции, на наш взгляд, важно не только для адекватного решения трудовых задач в условиях повышенного производственного риска, но и для эффективной профессионализации специалиста в целом, начиная с момента обучения в медицинском образовательном учреждении.

Учитывая вышесказанное, целесообразно говорить о необходимости реализации третьего этапа психологического сопровождения медицинских работников (по окончании работы в инфекционных госпиталях для пациентов с COVID-19), одной из задач которого, наряду с мероприятиями психофизиологической реабилитации, профилактики посттравматического стрессового расстройства и т.д., станет создание условий для формирования данной компетенции.

Литература

1. Водопьянова Н. Е. Синдром выгорания. Диагностика и профилактика: практическое пособие // ЭБС Юрайт [сайт]. URL: https://urait.ru/bcode/402432 (дата обращения: 07.07.2020).
2. Полшкова Т. А. Проблема ситуативной тревожности в психолого-педагогических исследованиях // Актуальные вопросы современной психологии : материалы II Междунар. науч. конф. (г. Челябинск, февраль 2013 г.). 2013. С. 107-110.
3. ФМБА России создало службу психологической помощи на базе Федеральных медицинских центров, перепрофилированных под прием больных COVID-19 [Офиц. сайт]. URL: http://fmbaros.ru/press-tsentr/novosti/detail/?ELEMENT_ID=38735 (дата обращения 12.05.2020)
4. Gold J.A. Covid-19: adverse mental health outcomes for healthcare workers // British Medical Journal. 2020. P. 369.
5. Abdulkarim A.R., Temsah M.H., Ayman A. A. etal. Middle East Respiratory Syndrome-Corona Virus (MERS-CoV) associated stress among medical students at a university teaching hospital in Saudi Arabia // Journal of Infection and Public Health. 2020. № 5. P. 687–691.
6. Alsubaie S., Hani Temsah M., Al-Eyadhy etal. Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus epidemic impact on healthcare workers' risk perceptions, work and personal lives // Journal of Infection in Developing Countries. 2019. P. 920–926.
7. Amaratunga C.A., O'Sullivan T.L., Phillips K.P. etal. Ready, aye ready? Support mechanisms for healthcare workers in emergency planning: a critical gap analysis of three hospital emergency plans // American journal of disaster medicine. 2007. № 4. P. 195–210.
8. Bao Y., Sun Y., Meng S. etal. 2019-nCoV epidemic: address mental health care to empower society // The Lancet. 2020. № 10224. P. 37–38.
9. Chen Q., Liang M., Li Y. etal. Mental health care for medical staff in China during the COVID-19 outbreak // The Lancet Psychiatry. 2020. № 4. P. 15–16.
10. Dai Y., Hu G., Xiong H. etal. Psychological impact of the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak on healthcare workers in China // MedRxiv. 2020.
11. Gebrie M.H. An Analysis of Beck Depression Inventory 2nd Edition (BDI-II) // Global Journal of Endocrinological Metabolism. 2018. P. 1–5.
12. Greenberg N., Docherty M., Gnanapragasam, S. Managing mental health challenges faced by healthcare workers during covid-19 pandemic / / British Medical Journal. 2020. P. 368.
13. Y Ni M., Yang L., Leung C., etal. Mental Health, Risk Factors, and Social Media Use During the COVID-19 Epidemic and Cordon Sanitaire Among the Community and Health Professionals in Wuhan, China: Cross-Sectional Survey // JMIR Mental Health. 2020. № 5.

References

1. Водопьянова Н. Е. Синдром выгорания. Диагностика и профилактика: практическое пособие // ЭБС Юрайт [сайт]. URL: https://urait.ru/bcode/402432 (дата обращения: 07.07.2020).
2. Полшкова Т. А. Проблема ситуативной тревожности в психолого-педагогических исследованиях // Актуальные вопросы современной психологии : материалы II Междунар. науч. конф. (г. Челябинск, февраль 2013 г.). 2013. С. 107-110.
3. ФМБА России создало службу психологической помощи на базе Федеральных медицинских центров, перепрофилированных под прием больных COVID-19 [Офиц. сайт]. URL: http://fmbaros.ru/press-tsentr/novosti/detail/?ELEMENT_ID=38735 (дата обращения 12.05.2020)
4. Gold J.A. Covid-19: adverse mental health outcomes for healthcare workers // British Medical Journal. 2020. P. 369.
5. Abdulkarim A.R., Temsah M.H., Ayman A. A. etal. Middle East Respiratory Syndrome-Corona Virus (MERS-CoV) associated stress among medical students at a university teaching hospital in Saudi Arabia // Journal of Infection and Public Health. 2020. № 5. P. 687–691.
6. Alsubaie S., Hani Temsah M., Al-Eyadhy etal. Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus epidemic impact on healthcare workers' risk perceptions, work and personal lives // Journal of Infection in Developing Countries. 2019. P. 920–926.
7. Amaratunga C.A., O'Sullivan T.L., Phillips K.P. etal. Ready, aye ready? Support mechanisms for healthcare workers in emergency planning: a critical gap analysis of three hospital emergency plans // American journal of disaster medicine. 2007. № 4. P. 195–210.
8. Bao Y., Sun Y., Meng S. etal. 2019-nCoV epidemic: address mental health care to empower society // The Lancet. 2020. № 10224. P. 37–38.
9. Chen Q., Liang M., Li Y. etal. Mental health care for medical staff in China during the COVID-19 outbreak // The Lancet Psychiatry. 2020. № 4. P. 15–16.
10. Dai Y., Hu G., Xiong H. etal. Psychological impact of the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak on healthcare workers in China // MedRxiv. 2020.
11. Gebrie M.H. An Analysis of Beck Depression Inventory 2nd Edition (BDI-II) // Global Journal of Endocrinological Metabolism. 2018. P. 1–5.
12. Greenberg N., Docherty M., Gnanapragasam, S. Managing mental health challenges faced by healthcare workers during covid-19 pandemic / / British Medical Journal. 2020. P. 368.
13. Y Ni M., Yang L., Leung C., etal. Mental Health, Risk Factors, and Social Media Use During the COVID-19 Epidemic and Cordon Sanitaire Among the Community and Health Professionals in Wuhan, China: Cross-Sectional Survey // JMIR Mental Health. 2020. № 5.

ВЛИЯНИЕ УРОВНЯ ФИЗИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ НА ТЕЧЕНИЕ ПНЕВМОНИИ, ВЫЗВАННОЙ COVID-19

А. С. Самойлов, Ю. Д. Удалов, С. Е. Назарян, А. В. Найкина, В. И. Пустовойт

Федеральный медицинский биофизический центр имени А. И. Бурназяна ФМБА России, Москва, Россия

Проведен анализ данных медицинской документации 144 пациентов с COVID-19, завершивших стационарное лечение, а также последующее анкетирование с помощью модифицированного опросника. Оценивались связь уровня физической активности, работоспособность, а также качество жизни (до заболевания и после окончания лечения), возраст, частота выполнения лечебной физкультуры на госпитальном этапе, наличие нарушений стула, эпизодов повышения артериального давления после окончания лечения с течением заболевания. Пациенты были разделены на контрольную и экспериментальную группу в зависимости от исходного субъективного уровня работоспособности. Преобладала среднетяжелая форма (69,44%). Легкая форма характерна для более молодых пациентов, пациенты старше 50 лет составляют 62,49% от общего числа случаев тяжелого течения. Пациенты, перенесшие тяжелую форму заболевания отмечали качество жизни и работоспособность до болезни на более низком уровне, в отличие от перенесших среднюю и легкую форму. Изначально ведущие более активный образ жизни пациенты с исходно более высокой работоспособностью и качеством жизни, выполнявшие лечебную физкультуру на госпитальном этапе (при легкой и среднетяжелой форме) имеют более благоприятное течение заболевания (сокращение сроков госпитализации, скорейшее восстановление работоспособности, уменьшение количества проведенных компьютерных томографий органов грудной клетки). Исходная более высокая физическая активность способствует более благоприятному течению заболевания. Необходимо повышать осведомленность населения о пользе регулярной физической активности и ее связи с течением болезни, особенно среди пожилых людей, а также внедрять методики лечебной физкультуры на всех этапах лечения.

Ключевые слова: физическая активность, COVID-19, коронавирусная инфекция, пожилые люди, гиподинамия, лечебная физкультура

Статья получена: 17.06.2020 **Статья принята к печати:** 12.07.2020 **Опубликована онлайн:** 27.07.2020

DOI: 10.47183/mes.2020.004

EFFECT OF PHYSICAL ACTIVITY LEVEL ON THE COURSE OF PNEUMONIA CAUSED BY COVID-19

Samoylov AS, Udalov YuD, Nazaryan SE, Naikina AV, Pustovoit VI

Burnasyan Federal Medical Biophysical Center of Federal Medical Biological Agency, Moscow, Russia

Data from medical records of 144 COVID-19 patients who had completed inpatient treatment were analyzed, as well as the results of the subsequent survey using a modified questionnaire. The relationship between physical activity level, performance, quality of life (prior to infection and after treatment), age, therapeutic exercises execution rate while staying in the hospital, stool problems, high blood pressure episodes after treatment, and the course of the disease was evaluated. The patients were divided into a control and experimental group in accordance with the the initial subjective level of performance. The moderate form of the disease prevailed (69.44%). The mild form was typical for younger patients, the patients over 50 years of age made up 62.49% of the total number of severe cases. Severe patients reported lower quality of life and performance prior to the disease compared to those with moderate and mild course of the infection. The patients (mild and moderate cases) with more active initial lifestyle and higher initial performance who practiced therapeutic exercises while staying in the hospital had a more favorable course of the disease (reduced length of stay in a hospital, fast recovery of performance, reduced number of CT scans). The higher initial physical activity level contributed to milder course of the infection. It is necessary to raise public awareness, especially among the elderly, about the regular physical activity benefits and the correlation between physical activity level and the course of the disease, as well as to introduce exercise therapy at all treatment stages.

Keywords: physical activity, COVID-19, coronavirus disease, elderly people, sedentary lifestyle, physical exercises

Received: 17.06.2020 **Accepted:** 12.07.2020 **Published online:** 27.07.2020

DOI: 10.47183/mes.2020.004

Введение

На современном этапе развития общества отмечается увеличение средней продолжительности жизни. И, что немаловажно, доля людей старше 60 лет растет в общей популяции быстрее, чем общая численность населения. Таким образом, отмечается тенденция к старению населения планеты. Что привело к изменению в 2018 году Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) возрастной классификации, согласно которой, 60–75 лет — это пожилой или преклонный возраст, 75-90 лет — старческий возраст, а после 90 лет население относится к категории долгожителей.

Одновременно с этим, вместе с урбанизацией, неуклонным развитием новых технологий, совершенствованием транспорта растет распространенность малоподвижного образа жизни, что отрицательно сказывается как на физическом здоровье человека, так и на экономическом развитии, способствуя увеличению заболеваемости, в частности соматическими патологиями и последующих трат на систему здравоохранения [1,12].

Установлено, что регулярная физическая активность является как профилактикой, так и улучшает течение большинства наиболее распространенных неинфекционных заболеваний, являющихся основными причинами смертей в Мире, а также снижает риск падений и травм от падений, что важно для пожилых людей [2, 3]. По данным ВОЗ, недостаточная физическая активность входит в четверку наиболее серьезных факторов риска в области неинфекционных заболеваний, наряду с употреблением табака, нездоровым режимом питания и употребление алкоголя [2]. В связи с этим, в 2018 год был разработан «Глобальный план действий ВОЗ по повышению уровня физической активности на 2018–2030 гг.: повышение уровня активности людей для укрепления здоровья в мире», что еще раз подчеркивает важность регулярной физической активности в жизни современного человека. Так в Москве (а потом и в ряде регионов) в том же 2018 году был запущен очень успешный и популярный проект «Московское долголетие» для старшего поколения, в том числе для повышения жизненной активности указанной категории граждан, способствующий улучшению качества жизни.

На научных сессиях Американской кардиологической ассоциации по эпидемиологии и профилактике, образу жизни и кардиометаболическому здоровью (American Heart Association EPI | LIFESTYLE 2020 Scientific Sessions) в марте 2020 года также были представлены данные, что пожилые люди могут жить более здоровой жизнью за счет эффективного увеличения своей физической активности [4]. Также следует отметить, что у пожилых людей более низкий уровень иммунной защиты, поэтому физические упражнения, возможно, смогут повысить переносимость стрессовой ситуации и активировать иммунную систему.

Учитывая преимущественно воздушно-капельный способ передачи COVID-19, а также вследствие высокой восприимчивости и тяжелого течения заболевания у людей старше 65 лет, сначала в Москве с 26 марта, а потом и в других регионах Российской Федерации для борьбы с распространением новой инфекции был введен режим самоизоляции для граждан с 65 лет, а также имеющих некоторые соматические патологии (Указ Мэра Москвы от 23.03.2020 г. №26-УМ).

В данных условиях люди старше 65 лет, независимо от своего исходного уровня физической активности на длительный срок были вынуждены изменить свой образ жизни с переходом к выраженной гиподинамии. Типичный для российского социума исходно малоподвижный образ жизни пожилых людей осложнился ограниченным пространством имеющегося жилья (место проживания и самоизоляции).

В таких условиях ценность регулярных физических упражнений для людей старше 65 лет, находящихся как на самоизоляции, так и просто в обыденной жизни уже переходит из числа медицинских задач (является профилактикой заболеваний) в компетенцию социальной медицины [5, 6,11].

Важность заботы и укрепления здоровья именно этого уязвимого контингента подчеркивается выявленной корреляцией между высокой заболеваемостью, смертностью и низким уровнем витамина D наиболее характерным для пожилых людей [7].

Согласно рекомендация ВОЗ пожилые люди должны заниматься физической активностью не менее 150 мин. в неделю (чуть более 20 мин. в день) [8]. При этом необходимо как минимум сохранить свой уровень физической активности в изменившихся условиях жизни. Путем объяснения преимуществ более активного образа жизни, при соответствии исходного состояния предъявляемым нагрузкам даже у пожилых пациентов с пассивным образом жизни необходимо стремиться достичь хотя бы минимального уровня активности [9].

В связи со сложившейся эпидемиологической ситуацией на базе ФГБУ ГНЦ РФ ГНЦ ФМБЦ им. А. И. Бурназяна с апреля 2020 года начал функционировать инфекционный стационар для лечения пациентов с COVID-19. На лечение поступали пациенты с вероятными и подтвержденными случаями COVID-19.

Цель исследования — анализ случаев завершенного стационарного лечения пациентов с новой коронавирусной инфекцией для выявления зависимости исходного уровня физической активности, возраста пациентов, приверженности применению методов лечебной физкультуры на госпитальном этапе и течения заболевания.

Материалы и методы

В ходе исследования были проанализированы данные историй болезни 144 пациентов, завершивших стационарное лечение в инфекционном стационаре для больных с COVID-19 в апреле — мае 2020 года (исход заболевания — выписан с улучшением). Всем пациентам был установлен диагноз согласно МКБ-10 U07.1 (коронавирусная инфекция, вызванная вирусом COVID-19, вирус идентифицирован), либо U07.2 (коронавирусная инфекция, вызванная вирусом COVID-19, вирус не идентифицирован) [10]. В ходе стационарного лечения пациенты на разных этапах оказания медицинской помощи в зависимости от степени тяжести были ознакомлены с различными методиками проведения дыхательной гимнастики и лечебной физкультуры, используемой с целью уменьшения сроков лечения и улучшения прогноза заболевания. В выписных эпикризах, выданных пациентам, также указывался ряд упражнений, рекомендованных для самостоятельного выполнения в период самоизоляции в течение 14 дней после окончания курса стационарного лечения. Пациенты с легкой, среднетяжелой и тяжелой формой заболевания были разделены на экспериментальную и контрольную группу по исходному (до заболевания) субъективно оцененному уровню работоспособности, качества жизни, а также физической активности. Больным проводилась оценка данных показателей с помощью модифицированного опросника после окончания госпитального этапа лечения путем анкетирования с целью оценки уровня физической активности, качества жизни, а также физической работоспособности, уровня бытовых навыков до заболевания, а также степени снижения этих показателей после выписки. Уточнялось, делали ли лечебную, дыхательную гимнастику во время госпитализации и дома после выписки, были ли эпизоды повышения артериального давления, нарушения стула после выписки из стационара. Из анализа исключались пациенты с выраженными когнитивными нарушениями, а также со значительной тяжестью состояния ввиду сопутствующей патологии, т.к. сбор данных у этой категории пациентов был серьезно затруднен (неконтактность, трудность формулирования конкретных ответов на заданные вопросы). Данные, полученные в ходе исследования обработаны в программе Microsoft Excel 2016. Средние значения параметров рассчитывались как среднее арифметическое.

Результаты

При анализе данных медицинской документации были выявлены следующие показатели. У преобладающей массы пациентов, госпитализированных в инфекционное отделение, тяжесть новой коронавирусной инфекции соответствовала среднетяжелому течению (69,44%), легкая степень была выявлена у 13,89% больных, тяжелая — у 16,67%.

В ходе анализа половозрастного состава только у пациентов средней степени тяжести отмечается незначительное преобладание доли женщин (54,00%). При других формах течения заболевания распределение по полам равномерное (50,00%).

В ходе анализа числа не подтвержденных лабораторно случаев COVID-19 по отношению к подтвержденным случаям COVID-19, следует отметить, что при легком и среднетяжелом течении значительно преобладают число подтвержденных случаев (65,00% и 92,00% соответственно). При тяжелом течении отмечается наибольшее число вирус не идентифицированных случаев — 54,17% (отрицательного результата лабораторного исследования

на наличие РНК SARS CoV-2) в сравнении с другими формами течения заболевания. Однако, по совокупности клинико-анамнестических, эпидемиологических данных и результатов инструментальных и лабораторных методов исследования был выставлен диагноз коронавирусная инфекция (COVID-19). Часть таких пациентов была переведена из других стационаров, либо принимали этиотропную терапию амбулаторно, где, по-видимому, могла произойти элиминация вируса под воздействием противовирусной терапии.

В ходе исследования возрастного состава пациентов, следует отметить, что у более молодых пациентов COVID-19 протекала в более легкой форме. Так 55,00% пациентов легкой формы были младше 40 лет (45,45% из которых не достигли возраста 30 лет) (рис. 1).

При средней степени тяжести подавляюще число пациентов (69,00%) было в возрасте 40-79 лет (рис. 2).

При анализе возрастного состава пациентов, перенесших тяжелую степень коронавирусной инфекции, отмечается четкая тенденция к увеличению числа более возрастных пациентов (рис. 3). Отсутствуют пациенты в наиболее молодой возрастной группе 20–29 лет. Наибольшее число случаев (25,00%) приходится на группу 40-49 лет, далее идут более возрастные группы. В целом, пациенты старше 50 лет составляют 62,49% от общего числа случаев тяжелого течения заболевания.

В стационаре пациенты проводили от 6 до 29 дней, в среднем 14 дней.

Верификация диагноза проводилась в том числе с использованием компьютерной томографии. Количество проведенных исследований варьирует от 1 до 6 (среднее число 2,97 на человека).

Большинство пациентов имели существенную сопутствующую патологию (65,28%), преимущественно

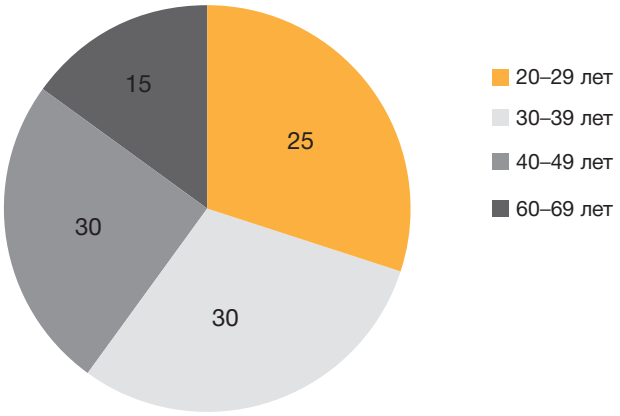

Рис. 1. Возрастной состав при легкой форме течения заболевания, %

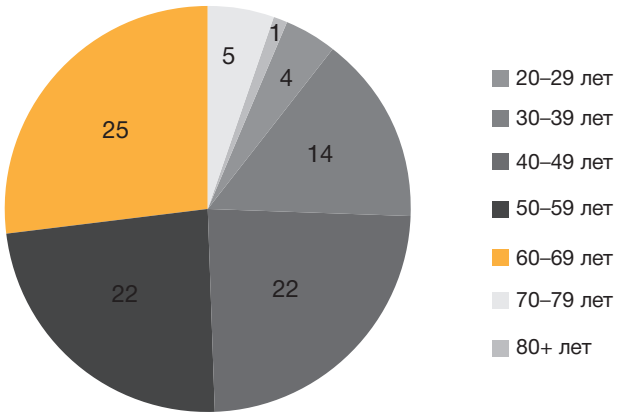

Рис. 2. Возрастной состав при среднетяжелой форме течения заболевания, %

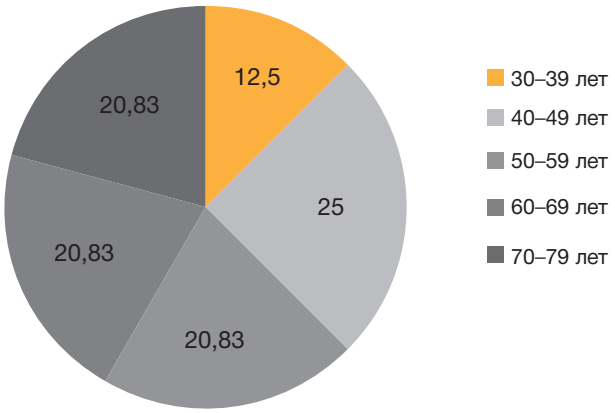

Рис. 3. Возрастной состав при тяжелой форме течения заболевания, %

со стороны сердечно-сосудистой, а также эндокринной системы (артериальная гипертензия, сахарный диабет, ожирение, нарушения ритма сердца).

Большинство пациентов делали лечебную физкультуру, дыхательную гимнастику, находясь в стационаре (75,00%). Однако рекомендованную для самостоятельного выполнения ЛФК во время режима самоизоляции в последующие 14 дней после выписки делали незначительно большее число пациентов (77,77%).

Пациенты, перенесшие тяжелую форму заболевания отмечали качество жизни до болезни на более низком уровне (в среднем 8,62 по 10-балльной шкале), против перенесших среднетяжелую форму (в среднем 9,20 по 10-балльной шкале), а также легкую форму (9,10 по 10-балльной шкале). Также работоспособность исходно была выше у перенесших легкую форму заболевания (9,65 — легкая форма, 9,15 — среднетяжелая, 8,40 — тяжелая).

Для анализа (экспериментальная группа) были отобраны пациенты с исходным (до заболевания) более высоким субъективно оцененным уровнем работоспособности, качества жизни, а также уровнем физической активности по 50,00% в каждой группе по степени тяжести.

Таким образом экспериментальная группа включала:

1. Легкая степень: 10 человек;
2. Средняя степени тяжести: 50 человек;
3. Тяжелая форма: 12 человек.

Соответственно, в контрольную группу входило такое же число пациентов (10 — легкая степень, 50 — средняя, 12 — тяжелая). Также оценивалось были ли нарушения стула, а также степень контроля артериального давления (эпизоды повышения АД) после выписки как возможный косвенный признак низкой физической активности (табл. 1–3).

Наиболее многочисленная группа со среднетяжелым течением заболевания имела следующую структуру по сопутствующим патологиям: 59,00% страдали артериальной гипертензией (от 1 до 3 степени), 18,00% имели избыточную массу тела или ожирение, у 16,00% был сахарный диабет 2 типа, у 12,00% — нарушения сердечного ритма (в анамнезе или зафиксированные в течение госпитализации). Экспериментальная и контрольная группа были сопоставимы по наличию сопутствующей патологии.

Обсуждение

Таким образом, пациенты как с легкой, так и со среднетяжелой и тяжелой формой болезни с исходно более высокой работоспособностью, а также качеством жизни до заболевания COVID-19, проводили меньшее количество койко-дней в стационаре (на 2,01 койко-дня при легкой и средне тяжелой форме, 2,70 койко-дня при тяжелой форме). После перенесенной инфекции при легкой и среднетяжелой форме качество жизни и свою работоспособность пациенты экспериментальной группы также оценивали выше, чем в контрольной.

Пациенты экспериментальной группы не отмечали эпизодов повышения артериального давления (против 50,00% в контрольной) и нарушения стула (против 25,00%

Таблица 1. Характеристика пациентов с легкой степенью тяжести заболевания (*n* = 20)

Показатель / Группа	Экспериментальная	Контрольная
Среднее количество койко-дней	8,74	10,76
Среднее количество КТ ОГК	1,76	1,76
Средний возраст, лет	37,50	50,15
Качество жизни до болезни*	9,80	8,40
Качество жизни после болезни*	9,10	6,65
Работоспособность до болезни*	9,65	9,65
Работоспособность после болезни*	9,00	7,50
Повышение АД после выписки, %	0	30,00
Нарушения стула после выписки, %	0	50,00
Делали ЛФК в стационаре, %	50,00	25,00
Делали ЛФК дома после выписки, %	25,00	25,00

Примечание: * — по 10-балльной шкале.

Таблица 2. Характеристика пациентов со среднетяжелым течением (*n* = 100)

Показатель / Группа	Экспериментальная	Контрольная
Среднее количество койко-дней	12,97	14,98
Среднее количество КТ ОГК	2,66	3,22
Средний возраст, лет	47,10	56,74
Качество жизни до болезни*	9,72	8,68
Качество жизни после болезни*	8,34	7,42
Работоспособность до болезни*	9,82	8,47
Работоспособность после болезни*	8,26	7,20
Повышение АД после выписки, %	7,00	17,00
Нарушения стула после выписки, %	5,00	13,00
Делали ЛФК в стационаре, %	94,00	57,00
Делали ЛФК дома после выписки, %	94,0	66,00

Примечание: * — по 10-балльной шкале.

Таблица 3. Характеристика пациентов с тяжелым течением (*n* = 24)

Показатель / Группа	Экспериментальная	Контрольная
Среднее количество койко-дней	16,40	19,10
Среднее количество КТ ОГК	4,24	4,44
Средний возраст, лет	55,60	55,90
Качество жизни до болезни*	9,15	8,10
Качество жизни после болезни*	6,60	6,80
Работоспособность до болезни*	8,70	8,10
Работоспособность после болезни*	5,80	6,40
Повышение АД после выписки, %	41,67	0
Нарушения стула после выписки, %	20,84	25,01
Делали ЛФК в стационаре, %	62,50	100,00
Делали ЛФК дома после выписки, %	83,33	62,50

Примечание: * — по 10-балльной шкале.

в контрольной) при легкой форме. Исходный уровень более высокой физической активности подтверждается большим числом пациентов, выполнявших ЛФК для профилактики ухудшения состояния и прогрессирования заболевания (50,00% в экспериментальной группе против 25,00% в группе контроля). Это возможно повлияло на уменьшение количества проведенных койко-дней и более легкое течение заболевания.

Наиболее активные в отношении выполнения ЛФК, как в стационаре, так и после окончания госпитального этапа лечения были пациенты со среднетяжелой формой заболевания. Так 94,00% пациентов экспериментальной группы выполняли ЛФК как в стационаре, так и дома. В контрольной же группе лишь 57,00% делали ЛФК в стационаре (66,00% после окончания лечения). Также использование методов ЛФК коррелирует с сокращением сроков госпитализации, более высокими оценками качества жизни, а также работоспособности как исходно, так и после выписки из стационара.

При среднетяжелой форме несмотря на наличие у 59,00% пациентов данной группы повышения артериального давления или установленной артериальной гипертензии лишь 7,00% пациентов экспериментальной группы отмечали повышение АД после выписки (против 17,00% в контрольной группе), а 5,00% отмечали нарушения стула (против 13,00% в группе контроля).

При тяжелой же форме такая положительная корреляция отмечается не по всем показателям. Исходные показатели качества жизни и работоспособности были выше в экспериментальной группе, однако после перенесенной инфекции эти же показатели оказались ниже, чем в контрольной группе. Также в экспериментальной группе большее количество пациентов отмечает эпизоды повышения АД (41,67% против 0% в группе контроля). При этом срок госпитализации, а также количество проведенных КТ органов грудной клетки меньше в экспериментальной группе. Пациенты экспериментальной группы делали ЛФК на дому в большем проценте случаев (83,33%, против 62,50% в группе контроля), что подтверждает исходно более высокий уровень физической активности. Однако все пациенты контрольной группы делали ЛФК в стационаре (против 60,00% в экспериментальной группе). Это, возможно, связано с наличием различных сопутствующих заболеваний, ограничивающих использование ЛФК, либо с недостаточной осведомленностью пациентов о методах лечебной физкультуры.

Заключение

Исходя из полученных данных, а также анализа избранных в ходе исследования показателей можно предположить, что исходно ведущие более активный образ жизни пациенты, обладающие не только более высокой работоспособностью, но и качеством жизни, имели более благоприятное течение заболевания в плане сокращения сроков госпитализации, восстановления работоспособности после перенесенной инфекции, вызванной SARS CoV-2, уменьшения количества проведенных КТ органов грудной клетки в связи с более легким течением заболевания. При легкой и среднетяжелой форме такие пациенты реже отмечали повышение АД после выписки. Также пациенты, занимавшиеся ЛФК на госпитальном этапе при легком и среднетяжелом течении заболевания, имели более благоприятное течение в плане сокращения сроков лечения.

Все это подтверждает необходимость регулярной физической активности, которая доказано считается профилактикой наиболее часто встречающихся неинфекционных заболеваний. А в связи со сложившейся эпидемиологической обстановкой в условиях пандемии COVID-19, необходимо не только повышать осведомленность о необходимости регулярной физической активности и связи ее уровня с прогнозом и течением новой коронавирусной инфекции среди, главным образом, пожилых людей, но и внедрять методики лечебной физкультуры как на госпитальном этапе, так и после завершения стационарного этапа лечения.

Литература

1. Dogra S., Ashe M.C., Biddle S.J.H., et al. Sedentary time in older men and women: an international consensus statement and research priorities. *British journal of sports medicine*. 2017; 51: 1526–1532.
2. World Health Organization. Global action plan for the prevention and control of noncommunicable diseases 2013-2020. Geneva: *World Health Organization*. 2013. Https://apps.who.int/iris/

handle/10665/94384.
3. Nelson M.E., Rejeski W.J., Blair S.N., et al. Physical activity and public health in older adults: recommendation from the American College of Sports Medicine and the American Heart Association. *Medicine and science in sports and exercise*. 2007; 39(8): 1435–1445. DOI: 10.1249/mss.0b013e3180616aa2.
4. Razavi A.C., Gingras V., Michos E.D., et al. American Heart Association EPI|Lifestyle Scientific Sessions: 2020 Meeting Highlights [published online ahead of print, 2020 Jun 1]. Journal of the American Heart Association. 2020; e017252. DOI: 10.1161/JAHA.120.017252.
5. Chen P., Mao L., Nassis G.P., Harmer P., Ainsworth B.E., Li F. Coronavirus disease (COVID-19): The need to maintain regular physical activity while taking precautions. *Journal of sport and health science*. 2020; 9(2): 103–104. DOI: 10.1016/j.jshs.2020.02.001.
6. Jiménez-Pavón D., Carbonell-Baeza A., Lavie C.J. Physical exercise as therapy to fight against the mental and physical consequences of COVID-19 quarantine: Special focus in older people [published online ahead of print, 2020 Mar 24]. *Progress in cardiovascular diseases*. 2020; S0033-0620(20)30063-3. DOI: 10.1016/j.pcad.2020.03.009.
7. Iie P.C., Stefanescu S., Smith, L. The role of vitamin D in the prevention of coronavirus disease 2019 infection and mortality [published online ahead of print, 2020 May 6]. *Aging* clinical and experimental research. 2020; 1–4. DOI: 10.1007/s40520-020-01570-8.
8. World Health Organization. Global strategy on diet, physical activity and health. Information sheet: global recommendations on physical activity for health 65 years and above. Geneva: World Health Organization. 2011. Https://www.who.int/dietphysicalactivity/physical-activity-recommendations-65years.pdf?ua=1.
9. Wu Z., McGoogan J.M. Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: summary of a report of 72 314 cases from the Chinese Center for disease control and prevention [published online ahead of print, 2020 Feb 24]. *JAMA*. 2020;10.1001/jama.2020.2648. DOI: 10.1001/jama.2020.2648.
10. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Временные методические рекомендации: профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 7 (03.06.2020). Москва: *Министерство здравоохранения Российской Федерации*. 2020.
11. Самойлов А.С., Разинкин С.М., Назарян С.Е, Хан А.В., Шевякова Н.И. Мультидисциплинарный подход в реабилитации спортсменов высших достижений. — *Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физкультуры* № 2 // 2016, с.147.
12. Назарян С.Е., Петрова М.С., Хан А.В., Смирнова А.В. Опыт сочетания реабилитационных мероприятий с предсоревновательным периодом тренировочного процесса на примере легкой атлетики. — *Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физкультуры* № 2 //2016, с. 122–123.

References

1. Dogra S., Ashe M.C., Biddle S.J.H., et al. Sedentary time in older men and women: an international consensus statement and research priorities. *British journal of sports medicine*. 2017; 51: 1526–1532.
2. World Health Organization. Global action plan for the prevention and control of noncommunicable diseases 2013-2020. Geneva: *World Health Organization*. 2013. Https://apps.who.int/iris/handle/10665/94384.
3. Nelson M.E., Rejeski W.J., Blair S.N., et al. Physical activity and public health in older adults: recommendation from the American College of Sports Medicine and the American Heart Association. *Medicine and science in sports and exercise*. 2007; 39(8): 1435–1445. DOI: 10.1249/mss.0b013e3180616aa2.
4. Razavi A.C., Gingras V., Michos E.D., et al. American Heart Association EPI|Lifestyle Scientific Sessions: 2020 Meeting Highlights [published online ahead of print, 2020 Jun 1]. *Journal of the American Heart Association*. 2020; e017252. DOI: 10.1161/JAHA.120.017252.
5. Chen P., Mao L., Nassis G.P., Harmer P., Ainsworth B.E., Li F. Coronavirus disease (COVID-19): The need to maintain regular physical activity while taking precautions. *Journal of sport and health science*. 2020; 9(2): 103–104. DOI: 10.1016/j.jshs.2020.02.001.
6. Jiménez-Pavón D., Carbonell-Baeza A., Lavie C.J. Physical exercise as therapy to fight against the mental and physical consequences of COVID-19 quarantine: Special focus in older people [published online ahead of print, 2020 Mar 24]. *Progress in cardiovascular diseases*. 2020; S0033-0620(20)30063-3. DOI: 10.1016/j.pcad.2020.03.009.
7. Iie P.C., Stefanescu S., Smith, L. The role of vitamin D in the prevention of coronavirus disease 2019 infection and mortality [published online ahead of print, 2020 May 6]. *Aging clinical and experimental research*. 2020; 1–4. DOI: 10.1007/s40520-020-01570-8.
8. World Health Organization. Global strategy on diet, physical activity and health. Information sheet: global recommendations on physical activity for health 65 years and above. Geneva: *World Health Organization*. 2011. Https://www.who.int/dietphysicalactivity/physical-activity-recommendations-65years.pdf?ua=1.
9. Wu Z., McGoogan J.M. Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: summary of a report of 72 314 cases from the Chinese Center for disease control and prevention [published online ahead of print, 2020 Feb 24]. *JAMA*. 2020;10.1001/jama.2020.2648. DOI: 10.1001/jama.2020.2648.
10. Ministry of Health of Russian Federation. Temporary guidelines: prevention, diagnosis and treatment of new coronavirus infection (COVID-19). Version 7 (03.06.2020) [Temporary guidelines: prevention, diagnosis and treatment of new coronavirus infection(COVID-19). Versiya 7 (03.06.2020)]. Moskva: *Ministerstvo zdravookhraneniya Rossiyskoy Federatsii.* 2020.] (in Russian)
11. Samoylov A. S., Razinkin S. M., Nazarian S. E, Khan A.V., Shevyakova N. I. Multidisciplinary approach to rehabilitation of athletes of higher achievements. -*Questions of balneology, physiotherapy and physical therapy* № 2 / / 2016 [Multidisciplinary approach to rehabilitation of athletes of higher achievements. Voprosi kurortologii, fizioterapii i lechebnoi fizkulturi № 2//2016, p. 147] (in Russian).
12. Nazaryan S. E., Petrova M. S., Khan A.V., Smirnova A.V. Experience of combining rehabilitation activities with the pre-competition period of the training process on the example of athletics. — Questions of balneology, physiotherapy and physical therapy № 2 / / 2016 [Experience of combining rehabilitation activities with the pre-competition period of the training process on the example of athletics. *Voprosi balneologii fizioterapii i lechebnoi fizkulturi*. 2//2016, p. 122–123] (in Russian)

КЛИНИКО-ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ COVID-19 В ЦЕНТРАЛЬНО-ЧЕРНОЗЕМНОМ РЕГИОНЕ РОССИИ

И. Э. Есауленко ✉, В. И. Попов, Т. Н. Петрова, А. Ю. Гончаров

Воронежский государственный медицинский университет имени Н. Н. Бурденко, Воронеж

В статье приведен анализ масштабной эпидемической вспышки, обусловленой коронавирусами, патогенными для человека. Проанализирована эпидемиологическая ситуация в мире и Российской Федерации, которая заставила специалистов существенно повысить уровень эпидемиологической опасности со стороны коронавирусов. Описаны эпидемические ситуации по заболеваемости в шести областях Центрально-Черноземного региона, обобщены и систематизированы динамика и региональные особенности распространения и характера течения новой коронавирусной инфекции Covid-19. Описаны некоторые эпидемиологические аспекты данной инфекции на территории Воронежской области. Описывается динамика эпидемического процесса и анализируется ряд эпидемиологических показателей (ежедневный прирост заболеваемости и смертности, распределение продолжительности летальных заболеваний, группы риска и т.д.). Проанализированы клинико-эпидемиологические особенности сочетанных форм инфекций: преобладание среднетяжелого течения, риск развития осложнений в группах риска. Установлена сложность верификации данной инфекции от других вирусных инфекций на основе клинической картины, высокая вирулентность и тяжесть течения. Показано, что проведенная мобилизация здравоохранения для борьбы с коронавирусной инфекцией выявила главное: у системы здравоохранения есть ресурсы и механизмы, благодаря которым можно быстро перестроиться на работу в экстремальных условиях. Новые госпитали и койки, дооснащение диагностическим и реанимационным оборудованием, ускоренное переобучение медиков. Все это являлось действенным доказательством того, что адекватный потенциальный запас ресурсов не только позволит уменьшить последствия от возможных эпидемий в будущем, но и в период вне эпидемии поможет ускорить принятие эффективных решений и улучшить качество медицинской помощи населению.

Ключевые слова: коронавирус, коронавирусная инфекция, пневмония, лечение, безопасность в экстремальных ситуациях

✉ **Для корреспонденции:** Петрова Татьяна Николаевна — доктор медицинских наук, профессор, проректор по развитию регионального здравоохранения ФГБОУ ВО ВГМУ им.Н.Н. Бурденко МЗ РФ, e-mail stud.forum@mail.ru +7(920) 4042306

Статья получена: 14.07.2020 **Статья принята к печати:** 17.07.2020 **Опубликована онлайн:** 26.07.2020

DOI: 10.47183/mes.2020.001

CLINICAL AND EPIDEMIOLOGICAL FEATURES OF THE NEW CORONAVIRUS INFECTION COVID-19 IN THE CENTRAL BLACK REGION

Esaulenko IE ✉, Popov VI, Petrova TN, Goncharov AYu

Voronezh State Medical University, Voronezh

The article provides an analysis of a large-scale epidemic outbreak caused by human coronaviruses. The epidemiological situation in the world and the Russian Federation is analyzed, which forced specialists to significantly increase the level of epidemiological danger from coronaviruses. The epidemic situations of the incidence in six regions of the Central Black Earth Region are described, the dynamics and regional features of the spread and nature of the course of the new coronavirus infection Covid-19 are generalized and systematized. Some epidemiological aspects of this infection in the territory of the Voronezh region are described. The dynamics of the epidemic process is described and a number of epidemiological indicators are analyzed (daily increase in morbidity and mortality, distribution of the duration of lethal diseases, risk groups, etc.). The clinical and epidemiological features of the combined forms of infections are analyzed: the prevalence of a moderate course, the risk of complications in risk groups. The difficulty of verifying this infection from other viral infections based on the clinical picture, the high virulence and severity of the course has been established. It was shown that the mobilization of health care to combat coronavirus infection revealed the main thing: the health care system has resources and mechanisms through which it is possible to quickly switch to work in extreme conditions. New hospitals and beds, re-equipment with diagnostic and resuscitation equipment, accelerated retraining of doctors. All this was effective evidence that an adequate potential supply of resources will not only reduce the consequences of possible epidemics in the future, but also during the period outside the epidemic will help accelerate the adoption of effective decisions and improve the quality of medical care for the population.

Keywords: coronavirus; coronavirus infection; pneumonia; treatment; safety in extreme situations

✉ **Correspondence should be addressed:** Petrova TN
stud.forum@mail.ru, +7(920) 4042306

Received: 14.07.2020 **Accepted:** 17.07.2020 **Published online:** 26.07.2020

DOI: 10.47183/mes.2020.001

Введение

В истории человечества было немало эпидемий и пандемий, которые охватывали множество стран мира и уносили тысячи и миллионы жизней. В новом тысячелетии на смену чуме и тифу пришли опасные вирусы. Потепление климата и изменение состояния окружающей среды зачастую провоцируют их появление, а увеличение плотности населения и высокая миграционная активность способствует их стремительно быстрому распространению по всему миру [6].

В конце прошлого года Всемирная организация здравоохранения объявила вспышку эпидемии коронавируса — Covid-19. По данным американского Университета Джонса Хопкинса, на начало июля 2020 года общее число выявленных случаев заражения коронавирусом нового типа в мире превысило 11 миллионов [2]. По числу заразившихся в число лидеров входит США, где коронавирусом заболели 2,8 млн. человек [3, 4]. Вторым по количеству подтвержденных случаев заражения продолжает оставаться Бразилия (1,5 млн.), на третьем — Россия (почти 670 тысяч случаев). Общее количество смертей от коронавируса в России на данный момент составляет 10 027 человек и это 1,49% [5, 6].

В марте пандемия коронавируса дошла до Центрально-Черноземного региона: впервые его выявили у жителей

Липецкой области. Вскоре вирус затронул и остальные пять субъектов макрорегиона — Воронежскую, Курскую, Орловскую, Тамбовскую и Белгородскую области [7, 8].

Цель работы заключалась в систематизации информации о коронавирусной инфекции Covid-19 на территории Центрально-Черноземного региона.

Материал и методы

Исследование выполнялось по комплексной методике с использованием комплекса современных методов эпидемиологического исследования: аналитический, описательно-оценочный, статистический, а также методы математического моделирования и прогнозирования. Для проведения настоящего исследования была разработана специальная программа, теоретической и методологической основой стали концептуальные положения фундаментальных и прикладных работ отечественных и зарубежных авторов в области вирусологии и особо опасных инфекций.

Результаты и их анализ

Произведен анализ данных, полученных по шести областям Центрально-Черноземного региона. Первые результаты позволяют выявить как общие характеристики распространенности коронавирусной инфекции Covid-19, так и некоторые региональные особенности — рис. 1.

Первые случаи заболевания коронавирусом в Воронежской области были выявлены в марте текущего года. Согласно статистике распространения коронавируса в июле на территории Воронежской области зарегистрировано уже более 8 тысяч случаев заражения Covid-19 — рис.2.

Прирост заболеваемости с марта по июль 2020 г. составил 22,1% рис. 3.

Наиболее выраженный рост подтвержденных случаев заражения коронавирусом Covid-19 был зафиксирован в июне и составил 3351 новых случаев — рис. 4.

С 15 по 21 июня в Воронежской области ежедневно регистрировалось более 200 подтвержденных случаев

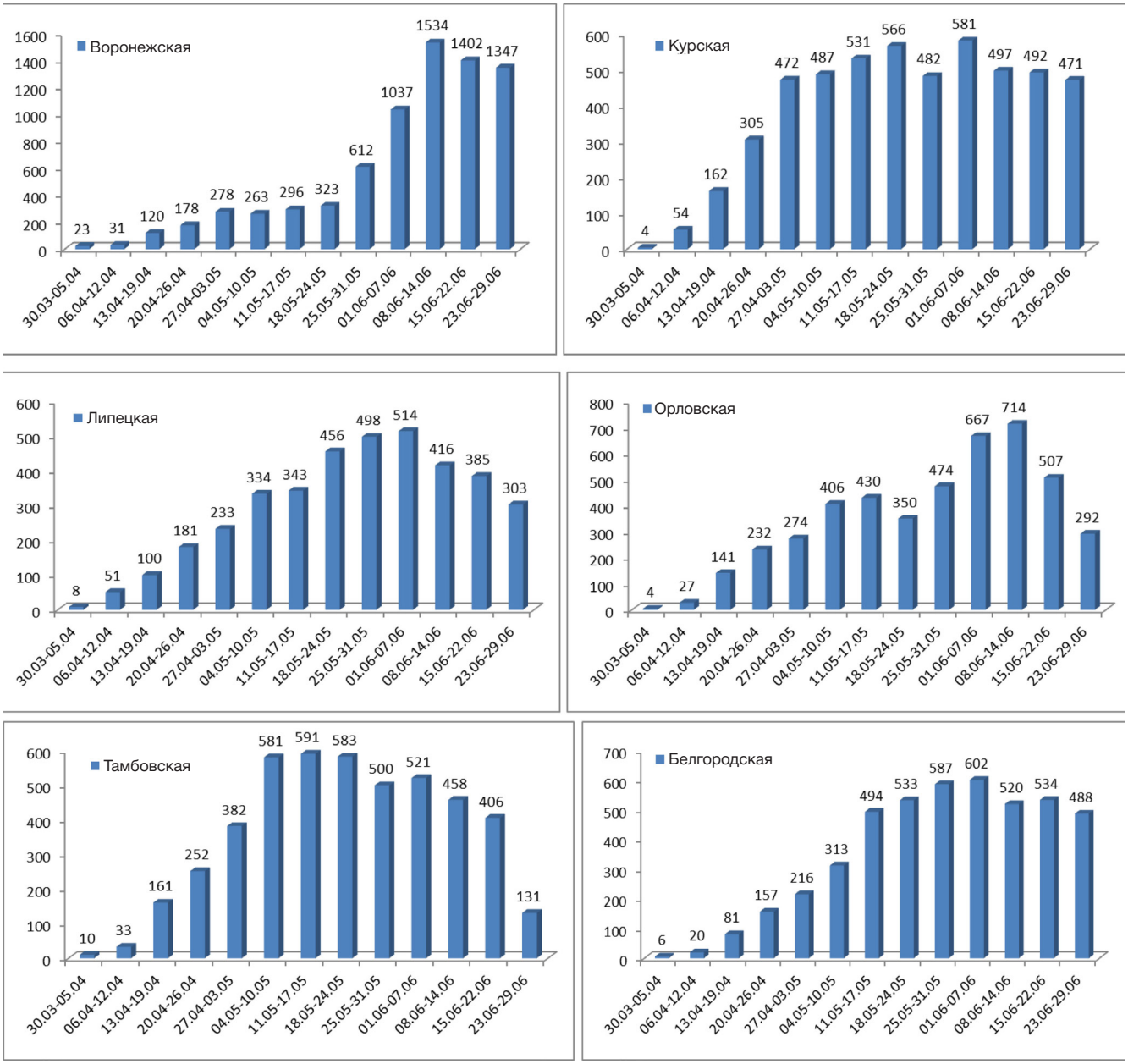

Рис. 1. Выявлено больных Covid-19 (всего за неделю) чел.

Covid-19. Ограничительные меры правительства позволили взять ситуацию с распространением инфекционного заболевания под контроль. И с конца июня число новых случаев имеет тенденцию к снижению. За последние дни в Воронеже выявлено немногим более сотни новых случаев заражения — рис. 5.

Прогноз распространения коронавируса по Воронежской области остается высоким, среднее репродуктивное число вирулентности вируса равно 4. В этой связи, несмотря на незначительное снижение числа новых случаев, количество подтвержденных случаев продолжает расти — рис. 6.

В результате анализа историй болезни и протоколов патологоанатомических исследований пациентов, рабочая группа оперативного штаба Воронежской области по коронавирусу пришла к выводу, что новая коронавирусная инфекция Covid-19 влияет на течение ряда хронических заболеваний и может вызывать их обострение. Следы вируса были обнаружены в носовых проходах, горле и почках, печени, поджелудочной железе и сердце, а также в слезах и кале. По данным коллег из Сычуаньского университета (науки и инженерии — RT), вирус атакует белок-рецептор ACE2, который также присутствует в стенках сосудов, в миокарде, в эпителии кишечника [9]. Наибольшее количество рецепторов сосредоточено в альвеолярной ткани, поэтому при коронавирусной инфекции часто страдают именно лёгкие. Вариантов течения достаточно много. По наблюдениям характера течения инфекции на территории Воронежской области, помимо легочной формы (97%) SARS-COV-2 поражает кишечник (23%), сердце (67%), кровеносные сосуды

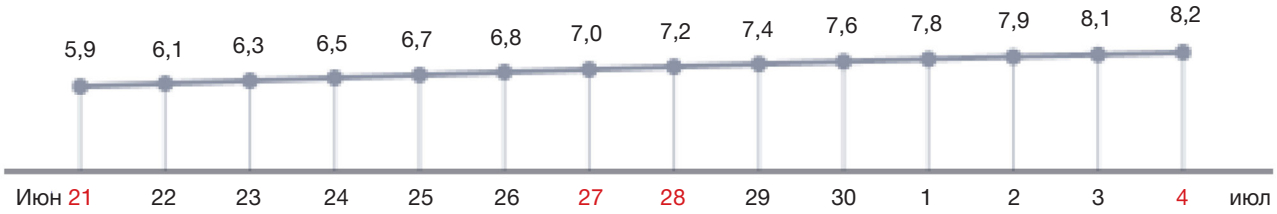

Рис. 2. Общее число выявленных случаев Covid-19 в Воронежской области (по данным Роспотребнадзора и Университета Джонса Хопкинса)

Рис. 3. Общая динамика заражений, выздоровлений и смертности пациентов с Covid-19 (период наблюдения: март – июль 2020 г.) Источник: https://coronavirus-monitoring.info/v-voronezhskoj-oblasti/

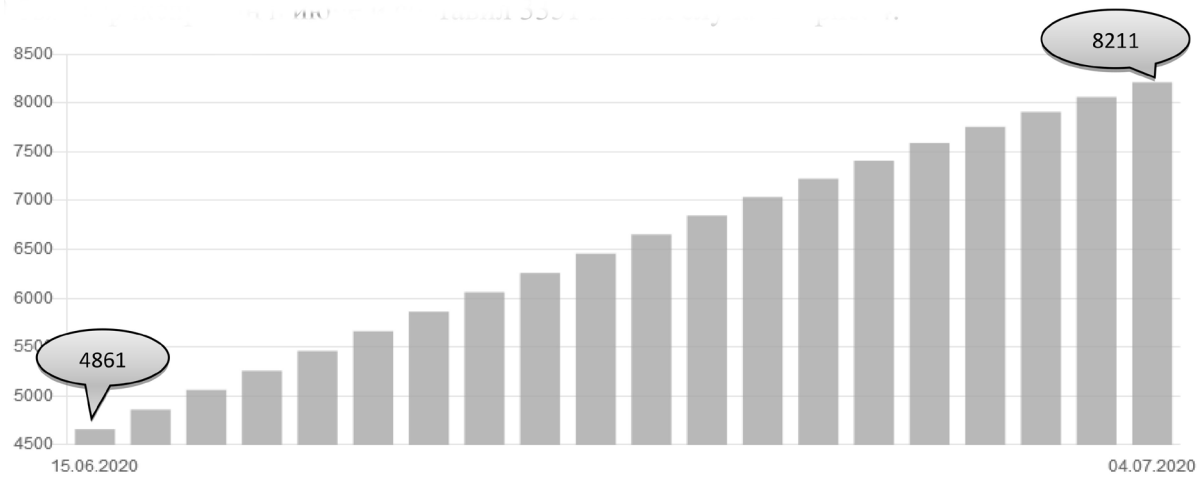

Рис. 4. Динамика заболеваемости Covid-19 (период наблюдения: март – июль 2020г.) Источник: https://coronavirus-monitoring.info/v-voronezhskoj-oblasti/

(54%), почки (14%) и центральную нервную систему (8%). Нередко нечеткость клинической симптоматики вызывала сложности постановки диагноза. Вирус нарушает каноны классической эпидемиологии, выражается в том, что зачастую самочувствие пациента отличается от типичной картины заболевания Covid-19, которую наблюдают врачи. Во многих случаях происходит «катастрофический обвал», состояние инфицированного ухудшается молниеносно и он может умереть [10].

Отличительной особенностью Covid-19 является быстро прогрессирующая ОДН и сепсис. Многие очень тяжелые пациенты были спасены с помощью многопрофильного подхода, высокого уровня реанимации, возможности поддерживать больных очень долгое время силами интенсивной терапии. Для лечения пациентов с ковидом в 24 больницах области было перепрофилировано 3323 койки. И в результате не было допущено катастрофических сценариев других городов мира. Кроме того, в Воронеже, в числе 15 регионов РФ, за 65 дней завершили строительство многофункционального медицинского центра инфекционной патологии для приема инфицированных коронавирусом по типовому проекту Минобороны России. Мощность новой инфекционной больницы рассчитана на 200 коек и имеет более 3,5 тыс. единиц оборудования для ведения пациентов с Covid-19.

К сожалению, на сегодняшний день нет убедительных доказательств эффективности применения при Covid-19 каких-либо лекарственных препаратов. Анализ данных литературы по клиническому опыту ведения пациентов с атипичной пневмонией, связанной с коронавирусами SARS-CoV и MERS-CoV, позволяет выделить несколько препаратов этиологической направленности, которые, как правило, используются в комбинации [11]. К ним относятся рибавирин, лопинавир+ритонавир и препараты интерферонов. Однако результаты применения данных препаратов не позволяют сделать однозначный вывод об их эффективности/неэффективности, в связи с чем их применение допустимо по решению врачебной комиссии в установленном порядке в случае, если возможная польза для пациента превысит риск. Кроме того, вирус

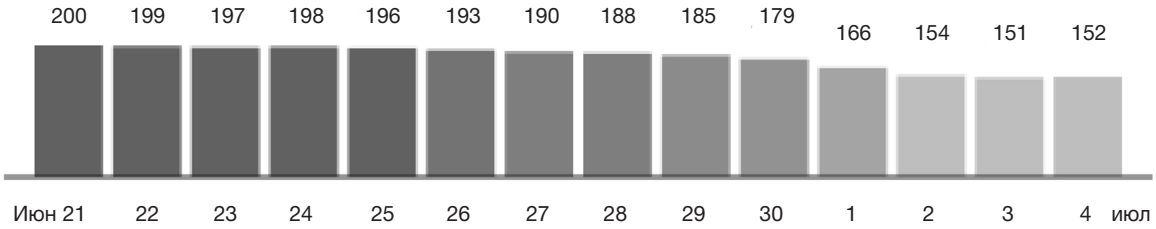

Рис. 5. Число новых случаев заражений Covid-19 по дням (период наблюдения: 21 июня – 4 июля 2020 г.)

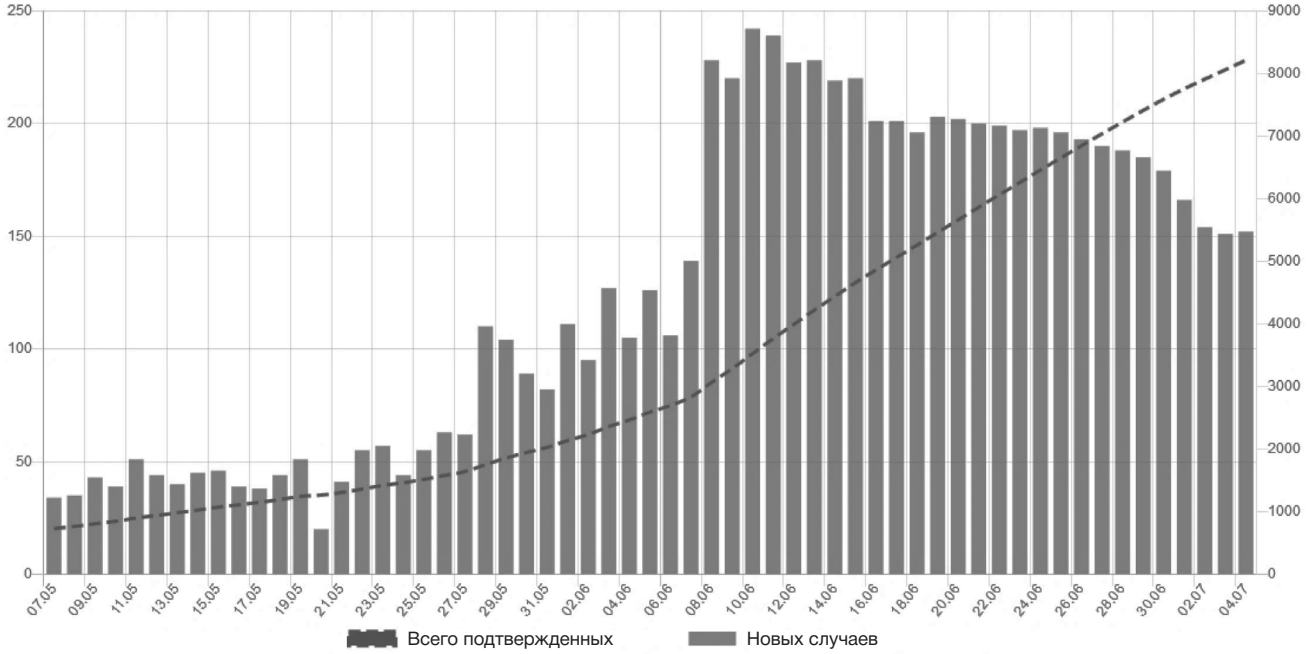

Рис. 6. Соотношение новых выявленных случаев заражения Covid-19 к подтвержденным. Источник: https://coronavirus-monitoring.info/v-voronezhskoj-oblasti/

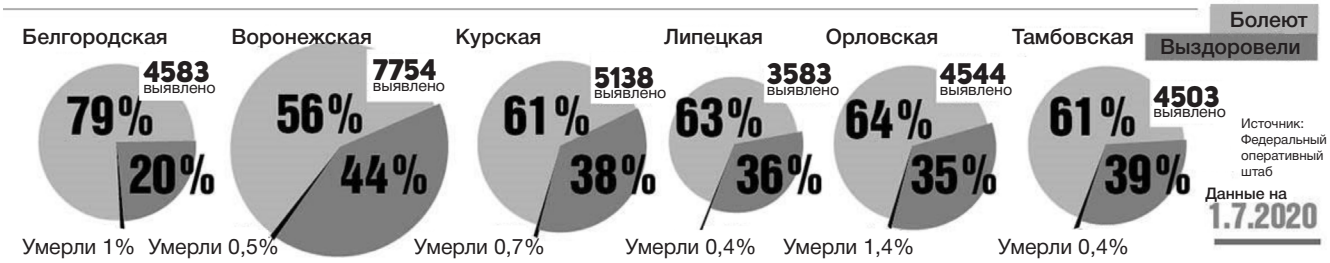

Рис. 7. Общие показатели заболеваемости и смертности по соседним областям

разрушительно влияет на одну из цепей гемоглобина в эритроцитах. Иными словами, происходит тотальное поражение клеток крови, переносящих кислород, отсюда и гипоксия у пациентов [12, 13]. И если возбудитель SARS-COV-2 атакует организм в разных органах, тогда труднее найти против него эффективное лекарство.

Ещё одно перспективное направление — форсированное снабжение кислородом крови, которая, в свою очередь, обеспечит им органы и системы человека. Интересные свойства также оказались у противомалярийных препаратов (на них сейчас уповают в Китае) и у вакцины БЦЖ. Однако их воздействие тоже надо продолжать исследовать.

Важно отметить, что сфера интереса Воронежского здравоохранения не только окончание эпидемии, но и ситуация после неё. Что будет с иммунитетом человека, перенёсшего болезнь, что с теми, кто не переболел, возможна ли ситуация вирусного носительства и так далее. С этой целью в двух городских больницах — № 11 и № 16 создали отделения на 160 коек для реабилитации и долечивания больных после коронавируса. Стационар рассчитан на размещение пациентов с легким течением болезни, которым не требуются ИВЛ и интенсивная терапия. Сюда же зараженных, у которых Covid-19 протекал в более тяжелой форме, перенаправят после проведения комплексного лечения — для полного восстановления здоровья.

Региональная статистика по выздоровевшим и скончавшимся пациентам выглядит неоднородной. В качестве источника информации были взяты данные с сайта официальной статистики о коронавирусе в России — Стопкоронавирус.рф. За весь период мониторинга заболеваемости Covid-19 на территории Воронежской области болезнь привела к летальном исходу в 51 случаях, что составило 0,54%. Близкой к этому показателю оказалась Курская область, где процент летальности составил 0,7. Наименьшие показатели смертности отмечены в Липецкой и Тамбовской областях (по 0,4%), высокие — в Орловской (1,4%) и Белгородской областях (1%) — рис. 7.

Первый летальный случай от Covid-19 в Воронеже подтвердился посмертно у 65-летней жительницы Воронежской области 12 апреля. До июня летальность не превышала 0,35 % , но затем она стала расти, достигнув значения 0,54% менее чем за 15 дней — рис. 8–9.

Обычно летальность ведет себя иначе: максимальна в начале и минимальна в конце эпидемической вспышки, что связано с внедрением современных методов диагностики и увеличением охвата легких случаев заболевания, которые вначале не диагностировались. Поскольку

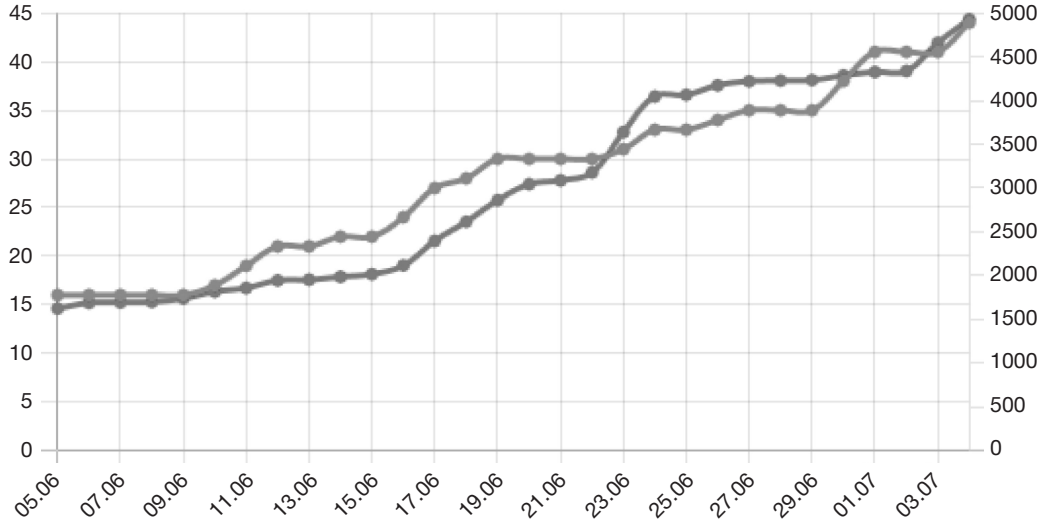

Рис. 8. Динамика смертности и выздоровления от короновирусной инфекции Covid-19 в Воронежской области

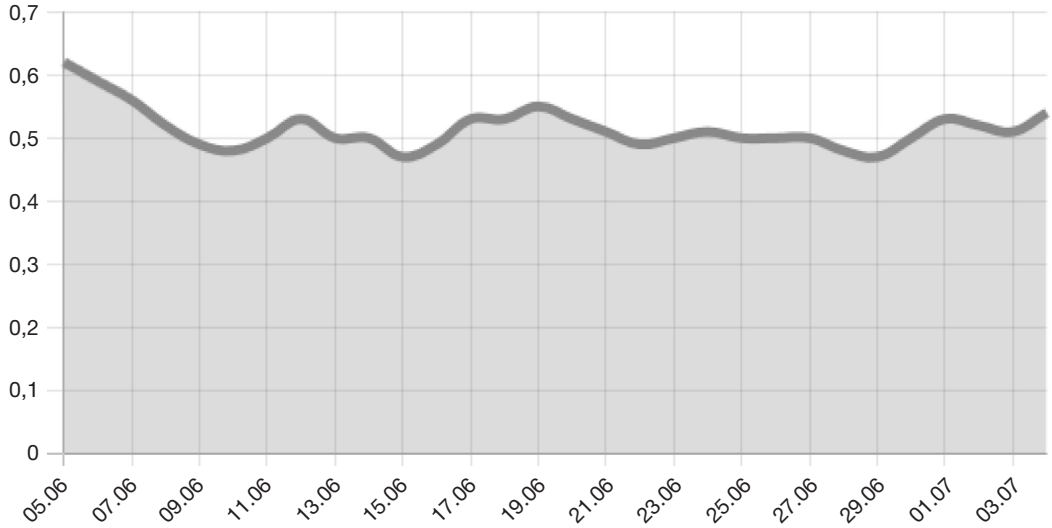

Рис. 9. Динамика изменения % смертей от короновируса Covid-19 в Воронежской области за 30 дней

рассматриваемая эпидемическая вспышка развивалась по внутрибольничному типу при наличии в стране современных методов специфической диагностики, то время на развертывание диагностических мощностей не потребовалось, а рост летальности был связан с увеличением числа больных.

Средний возраст умерших от Covid-19 составил 68,6 лет. Статистика подтверждает, что в группе риска пожилые люди. Их болезнь отягчается хроническими заболеваниями. Обращает на себя внимание наличие скоротечных летальных форм инфекции. В структуре летальных пневмоний присутствовали как первичные вирусные (1–7-е сутки от начала заболевания), так и вторичные вирусно-бактериальные пневмонии (2–3-я недели от начала заболевания), что характерно и для других опасных острых респираторных вирусных инфекций.

Меры, предпринятые региональными властями в Воронежской области, на этом фоне вполне можно назвать разумными и умеренными. Воронежской области, несмотря на достаточно большое население, удалось выйти на плато по заболеваемости коронавирусом за три с половиной месяца. Это не так быстро как хотелось, поскольку на процесс распространения заболевания в регионе оказали влияние несколько значимых факторов. Во-первых — инфекция в течение нескольких месяцев (февраль – апрель) завозилась туристами из разных стран мира. С 24 марта по 6 апреля в Черноземье прибыли более 1470 человек из 58 государств. Большая часть жителей региона вернулась из Таиланда — 265 человек. Затем следует Украина — 179 человек. На третьем месте — Абхазия, из этой страны прилетели 76 туристов. Турция заняла четвертую строчку, отсюда во время пандемии прибыли 57 туристов. Замкнула эту пятерку стран Армения, откуда в Воронежскую область вернулся 51 житель региона.

Не менее важным фактором, способствующим распространению коронавируса, были «срывы режима» самоизоляции. В регионе с 20 марта ввели режим повышенной готовности, отменили массовые мероприятия, с 12 мая — общий масочный режим, все жители были обязаны находиться в защитной маске в общественном транспорте, в магазинах, а также соблюдать социальную дистанцию 1,5–2 метра. Вместе с тем, с 7 июля карантин объявлен только для людей старшего возраста (65+). Для остальных граждан ограничения сняты.

Обобщенные официальные данные, хоть и позволяют представить общую «коронавирусную» картину, но не отвечают на множество вопросов. В частности — тяжело отследить прямую зависимость режима самоизоляции и числа заболевших граждан. Так, в Воронеже именно в период «послабления ограничительных мер», приходящихся на середину июня, был зафиксирован максимальный уровень заболеваемости. В то же время в Белгороде «Яндекс» регулярно фиксировал удивительно малый индекс самоизоляции горожан (до 1,4 из 5 возможных баллов), но заболевших там относительно немного.

За то время, что Россия ведет борьбу с коронавирусом, перемены произошли абсолютно во всех сферах: от переквалификации врачей до стремительного принятия решений и изменений в нормативно-правовом поле.

В практическом здравоохранении Воронежской области было произведено перепрофилирование коек для пациентов с Covid-19, четко определена маршрутизация соматических и хирургических пациентов, сформирована система централизации контроля и управления в дистанционном консультативном центре анестезиологии — реаниматологии на базе областного центра медицины катастроф, разработаны схемы взаимодействия учреждений и ведомств, произошло распределение и прикрепление патологоанатомических отделений к медицинским организациям для умерших от Covid-19 больных.

Самое активное участие в борьбе с распространением и профилактикой Covid-19 принял Воронежский государственный медицинский университет им. Н. Н. Бурденко. На базе проектного офиса университета по развитию регионального здравоохранения был создан консультативно-ресурсный центр в задачи которого входило: оказание научно-методической помощи медицинским организациями Воронежской, Липецкой и Тамбовской областей по вопросам диагностики и лечения новой коронавирусной инфекции Covid-19 и пневмоний у взрослых; анализ эффективности и коррекция лечения больных новой коронавирусной инфекции Covid-19 и пневмонией; организация проведения дистанционных семинаров для медицинских работников по особенностям клинического течения, диагностике и лечению инфекционного заболевания, вызванного коронавирусом штамма Covid-19»; осуществление консультаций по специальностям «пульмонология», «инфекционные болезни», «анестезиология и реаниматология».

Работа Центра осуществлялась в тесном взаимодействии с дистанционным консультативным центром анестезиологии-реаниматологии для взрослых по вопросам диагностики и лечения новой коронавирусной инфекции Covid-19 и пневмоний для взрослых на базе дистанционного реанимационно-консультативного центра КУЗ ВО «ВОКЦМК» и департаментом здравоохранения Воронежской области.

Организация практической подготовки врачей, ординаторов, среднего медицинского персонала в рамках мероприятий по профилактике, диагностике и лечению новой коронавирусной инфекции позволит максимально обеспечить формирование, закрепление, развитие практических навыков и компетенции у обучающихся в процессе выполнения определенных видов работ, связанных с будущей профессиональной деятельностью.

Заключение

Таким образом, мобилизация для борьбы с коронавирусной инфекцией выявила главное: у системы здравоохранения есть ресурсы и механизмы, благодаря которым можно быстро перестроиться на работу в экстремальных условиях. Новые госпитали и койки, дооснащение диагностическим и реанимационным оборудованием, ускоренное переобучение медиков. Все это являлось действенным доказательством того, как потенциальный запас ресурсов, который не только позволяет уменьшить последствия от возможных эпидемий в будущем, но и в период вне эпидемии поможет ускорить принятие решений и улучшить качество медицинской помощи населению.

В то же время пандемия коронавируса нового типа показала, что в системе здравоохранения назрел целый ряд изменений, которые потребуют внесения поправок и дополнений в действующее законодательство по охране здоровья. Особенно это касается сферы обращения лекарств, нормативная база которой, как оказалось, не полностью отвечает потребностям страны в чрезвычайных ситуациях. В России, например, пока не готов закон о биологической безопасности. Сейчас эта опасность стала

реальной, фактически микромир ведет биологическую войну с человечеством, с колоссальными экономическими и людскими потерями. Установившаяся система координат в мировых отношениях всегда подчеркивала особую роль соперничества между державами за обладание передовыми технологиями, которые обеспечивают безопасность и лидерство государства не только в военной, информационной, экономической, но и биологической областях. При этом амбиции одного государства могут поставить под угрозу безопасность другого государства или даже целого ряда стран, которые для обеспечения международной и региональной безопасности нередко объединяются в военно-политические союзы. Концепция коллективной безопасности государств-участников ОДКБ гласит, что неделимость безопасности является ключевым принципом, обеспечивающим защиту интересов, суверенитета и территориальной целостности государств [14, 15]. Именно поэтому, защита населения от нового, биологического оружия массового поражения является в настоящее время актуальнейшим вопросом для России.

Пандемия выявила и целый ряд пробелов в организации эффективных медицинских услуг населению, в том числе, стратегического характера. Уже только поэтому мало заявить о необходимости модернизации данной сферы, надо еще и постараться, чтобы осуществить в здравоохранении реальные перемены к лучшему. Нужен единый центр управления в этой сфере, потому что сейчас оно фактически раздроблено на 5 центров, принимающих решения. Элементарный вопрос — потребовалось увеличение объема выпуска медицинских масок и конкретных лекарств во время пандемии. При этом за разные участки этой работы отвечают Минздрав, Минпромторг, Роспотребнадзор, Росздравнадзор, ФМБА. И каждое ведомство вполне обоснованно действует самостоятельно. Результат же оказывается не синергическим.

Задача перемен в российской системе здравоохранения предполагает пересмотр всей стратегии и планов развития в РФ фармацевтической промышленности. Речь идет не только об определении перечня лекарственных средств и сырья для их производства, которые необходимо производить исключительно в России. Во время пандемии, выяснилось, что многие препараты, применяемые в мире, у нас просто не зарегистрированы. А правила регистрации таковы, что процесс требует минимум полгода-год, во время же экстремальной ситуации это непозволительная роскошь — дорога каждая минута. Таким образом, в России еще предстоит пересмотреть раздел законодательства о применении незарегистрированных в стране препаратов в и максимально упрощать систему регистрации в принципе. Вероятно, целесообразнее определять безопасность и клиническую эффективность препарата — регистрировать его, а последующие фазы клинических исследований проводить в пострегистрационном периоде, с ведением всей документации, с фиксацией каждого побочного эффекта, с оплатой этой работы врачам и т.д. Необходимо наращивать собственное и экспортное производство лекарственных средств, активнее проводить доклинические и клинические исследования, в целом разработку эффективных лекарственных препаратов нового поколения, то есть развивать научный потенциал российской системы здравоохранения, чтобы быть способными отражать любые инфекционные вызовы и с уверенностью смотреть в будущее.

Таким образом, можно выделить три стратегических приоритета. Первый — это готовность и способность медицинских учреждений России к эффективному отражению вполне реальных и в будущем инфекционных (вирусных) атак на наших граждан. Второй — создание системы самообеспечения страны и ее крупных регионов необходимыми медицинскими мощностями, оборудованием и специалистами. И, наконец, третий приоритет — полное обеспечение отрасли передовыми технологиями лечения, а также лекарственными препаратами и сырьем для их изготовления.

Литература

1. Львов Д. К., Щелканов М.Ю. Отряд Nidovirales // Руководство по вирусологии. Вирусы и вирусные инфекции человека и животных / под ред. Д.К. Львова. М.: МИА, 2013. С. 205-208.
2. Coronavirus disease (C0VID-2019) situation reports. https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/situation-reports
3. https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/technical-guidance/naming-the-coronavirus-disease-(covid-2019)-and-the-virus-that-causes-it
4. https://www.rosminzdrav.ru/news/2020/01/30/13236-vremennye-metodicheskie-rekomendatsii-po-profilaktike-diagnostike-i-lecheniyu-novoy-koronavirusnoy-infektsii-2019-ncov
5. https://rospotrebnadzor.ru/region/rss/rss.php?ELEMENT_ID= 13524
6. https://rospotrebnadzor.ru/deyatelnost/epidemiological-surveillance/?ELEMENT_ID= 13554
7. https://static-rosminzdrav.ru/system/attachments/attaches/000/049/090/original/2019-nCoV_%D0%B2%D0%B5%D1%80_3.pdf?1579987641
8. https://coronavirus-monitoring.info/v-voronezhskoj-oblasti/
9. Severe acute respiratory syndrome Coronavirus 2 isolate Wuhan-Hu-1, complete genome. GenBank: MN908947.3. https://www.ncbi.nlm.nih.goV/nuccore/MN908947.3
10. Никифоров В. В., Суранова Т. Г., Чернобровкина Т. Я. и др. Новая коронавирусная инфекция (Covid-19): клинико-эпидемиологические аспекты//Архивъ внутренней медицины. 2020 №10(2). С. 87–93.
11. Романов Б. К. Коронавирусная инфекция Covid-19// Безопасность и риск фармакотерапии. 2020 № 8(1) с. 3–8.
12. Щелканов М.Ю., Колобухина Л.В., Львов Д.К. Коронавирусы человека (Nidovirales, Coronaviridae): возросший уровень эпидемической опасности // Лечащий врач. 2013. № 10. С. 49–54.
13. Щелканов М.Ю., Ананьев В.Ю., Кузнецов В.В., Шуматов В.Б. Ближневосточный респираторный синдром: когда вспыхнет тлеющий очаг? // Тихоокеанский медицинский журнал. 2015. № 2. С. 94–98.
14. Концепция коллективной безопасности государств-участников Договора о коллективной безопасности от 15 мая 1992 года // ОДКБ. Официальный сайт. URL:https://odkb-csto.org/documents/documents/kontseptsiya_kollektivnoy_bezopasnosti_gosudarstv_uchastnikov_dogovora_o_kollektivnoy_bezopasnosti/
15. Онищенко Г. Г., Пакскина Н. Д., Топорков В. П., Топорков А. В., Шиянова А. Е., Кутырев В. В. Научно-методические и нормативные аспекты реализации Международных медикосанитарных правил 2005 г. на территории Российской Федерации. Проблемы особо опасных инфекций. 2010; 3 (105): 5–12.

References

1. Lviv, D. K., shchelkanov, M. Yu., nidovirales Group / / Guide to Virology. Viruses and viral infections of humans and animals / ed. d. K. Lviv. M.: MIA, 2013. Pp. 205–208.
2. Coronavirus disease (C0VID-2019) situation reports. https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/situation-reports
3. https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/technical-guidance/naming-the-coronavirus-disease-(covid-2019)-and-the-virus-that-causes-it
4. https://www.rosminzdrav.ru/news/2020/01/30/13236-vremennye-metodicheskie-rekomendatsii-po-profilaktike-diagnostike-i-lecheniyu-novoy-koronavirusnoy-infektsii-2019-ncov
5. https://rospotrebnadzor.ru/region/rss/rss.php?ELEMENT_ID= 13524
6. https://rospotrebnadzor.ru/deyatelnost/epidemiological-surveillance/?ELEMENT_ID= 13554
7. https://static-rosminzdrav.ru/system/attachments/attaches/000/049/090/original/2019-nCoV_%D0%B2%D0%B5%D1%80_3.pdf?1579987641
8. https://coronavirus-monitoring.info/v-voronezhskoj-oblasti/
9. Severe acute respiratory syndrome Coronavirus 2 isolate Wuhan-Hu-1, complete genome. GenBank: MN908947.3. https://www.ncbi.nlm.nih.goV/nuccore/MN908947.3
10. Nikiforov V. V., Suranova T. G., Chernobrovkina T. Ya. and others. New coronavirus infection (Covid-19): clinical and epidemiological aspects//Archive of internal medicine. 2020 № 10(2). Pp. 87–93.
11. Romanov B. K. Coronavirus infection Covid-19//Safety and risk of pharmacotherapy. 2020 # 8(1) p. 3–8.
12. Shchelkanov M. Yu., Kolobukhina L. V., Lviv D. K. human Coronaviruses (Nidovirales, Coronaviridae): increased level of epidemic danger // Treating doctor. 2013. no. 10.Pp. 49–54.
13. Shchelkanov M. Yu., Ananyev V. Yu., Kuznetsov V. V., Shumatov V. B. middle Eastern respiratory syndrome: when will the smoldering hearth flare up? // Pacific medical journal. 2015. no. 2. Pp. 94–98.
14. The Concept of collective security of the States parties to the collective security Treaty of may 15, 1992 / / CSTO. Official site. URL:https://odkb-csto.org/documents/documents/kontseptsiya_kollektivnoy_bezopasnosti_gosudarstv_uchastnikov_dogovora_o_kollektivnoy_bezopasnosti/
15. Onishchenko G. G., Pakskina N. D., Toporkov V. P., Toporkov A.V., shiyanova A. E., Kutyrev V. V. Scientific and methodological and regulatory aspects of the implementation of the International medical and sanitary rules of 2005 on the territory of the Russian Federation. Problems of particularly dangerous infections. 2010; 3 (105): 5–12.

РАЗРАБОТКА ТЕСТ-СИСТЕМЫ ДЛЯ ДИАГНОСТИКИ COVID-19 В ФОРМАТЕ ОТ-ПЦР В РЕЖИМЕ РЕАЛЬНОГО ВРЕМЕНИ

А. К. Шуряева[1], Т. В. Малова[1], Е. Е. Давыдова[2], Ю. А. Савочкина[1], Е. В. Богословская[1], Р. Р. Минтаев[1,2], Г. М. Цыганова[1], Е. Е. Шивлягина[1], А. Ш. Ибрагимова[1], А. О. Носова[1], Г. А. Шипулин[1], С. М. Юдин[1]

[1] Федеральное государственное бюджетное учреждение "Центр стратегического планирования" Федерального медико-биологического агентства России, Москва, Россия

[2] Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова Российской академии наук, Москва, Россия

В конце декабря 2019 года в городе Ухань, Китай, возникла вспышка неизвестного коронавируса, позднее идентифицированного как SARS-CoV-2. Вирус вызывает опасное респираторное коронавирусное заболевание человека - COVID-19. Цель. Для выявления случаев заболевания и предотвращения его распространения на территории Российской Федерации необходимо создание эффективной диагностической тест-системы. Материалы и методы. На основании анализа выравнивания нуклеотидных последовательностей SARS-CoV-2 были выбраны праймеры и зонд для ОТ-ПЦР, оптимизированы условия проведения анализа. Результаты. В кратчайшие сроки разработана и зарегистрирована диагностическая система в формате ОТ-ПЦР в реальном времени для выявления РНК коронавируса SARS-CoV-2 в мазках со слизистой оболочки носоглотки и ротоглотки, мокроте и фекалиях. Высокая специфичность системы показана на репрезентативной выборке генетического материала вирусного и бактериального происхождения, аналитическая чувствительность составила 1×10^3 ГЭ/мл в мазках со слизистой носоглотки и ротоглотки и мокроте, 5x104 ГЭ/мл в образцах фекалий. Диагностические показатели (чувствительность и специфичность), установленные при клинических испытаниях на образцах, полученных от пациентов с подтвержденной инфекцией COVID-19, от пациентов с иной этиологией заболевания и клинически здоровых людей, составили 100% (диапазон 94,2–100 % с доверительной вероятностью 95 %).

Ключевые слова: коронавирус, молекулярная диагностика, SARS-CoV-2, COVID-19, SARS-COV-2, ОТ-ПЦР в реальном времени, диагностика инфекционных заболеваний

Финансирование: исследование проведено за счет собственных средств ФГБУ “ЦСП” ФМБА России.

Статья получена: 15.07.2020 **Статья принята к печати:** 13.08.2020 **Опубликована онлайн:** 19.08.2020

DOI: 10.47183/mes.2020.011

DEVELOPMENT OF THE KIT FOR DIAGNOSTICS OF COVID-19 BY REAL TIME RT-PCR

Shuryaeva AK[1], Malova TV[1], Davydova EE[2], Savochkina YuA[1], Bogoslovskaya EV[1], Mintaev RR[1,2], Tsyganova GM[1], Shivlyagina EE[1], Ibragimova ASh[1], Nosova AO[1], Shipulin GA[1], Yudin SM[1]

[1] Federal State Budgetary Institution "Centre for Strategic Planning and Management of Biomedical Health Risks" of the Federal Medical Biological Agency, Moscow, Russia

[2] I. Mechnikov Research Institute of Vaccines and Sera, Moscow, Russia

Late in December 2019, an outbreak of an unknown coronavirus, later identified as SARS-CoV- 2, emerged in the city of Wuhan, China. It causes a dangerous respiratory coronavirus disease in humans — COVID-19. Objective. To detect cases of the disease and prevent its spread across the Russian Federation it is necessary to create an effective diagnostic test system. Material and methods. Based on the analysis of the alignment of the SARS-CoV-2 nucleotide sequences, primers and a probe for RT-PCR were selected, and the analysis conditions were optimized. Results. The diagnostic system was developed and registered in the shortest possible time in real-time RT-PCR format for detecting SARS-CoV-2 coronavirus RNA in smears from the nasopharynx and oropharynx, sputum and feces. The high specificity of the system was verified on a representative set of viruses and microorganisms, the analytical sensitivity was 1x103 copies / ml in smears from the mucous membrane of the nasopharynx and oropharynx and sputum, 5x104 copies / ml in fecal samples. Diagnostic sensitivity and specificity established during clinical trials on samples from patients with confirmed COVID-19 infection, from patients with a different etiology of a disease and clinically healthy people were to 100% (range 94.2-100% with a confidence level of 95%).

Keywords: coronavirus, molecular diagnostics, COVID-19, SARS-CoV-2, SARS-COV-2, real-time RT-PCR, diagnosis of infectious diseases

Funding: the study received funding from the Strategic Planning Center, Federal State Budgetary Institution under the Federal Medical-Biological Agency of Russia

Received: 15.07.2020 **Accepted:** 13.08.2020 **Published online:** 19.08.2020

DOI: 10.47183/mes.2020.011

Вирус SARS-CoV-2 — новый штамм коронавируса, выявленный в конце 2019 года во время вспышки пневмонии в Китае [1, 2, 3]. Он вызывает опасное респираторное коронавирусное заболевание человека — COVID-19. В тяжёлой форме COVID-19 осложняется пневмонией с острой дыхательной недостаточностью, которая обуславливает высокий уровень смертности.

SARS-CoV-2 является одноцепочечным РНК-вирусом, относится к роду бета-коронавирусов, генетически близок к SARS [4, 5, 6]. На сегодняшний день клиническое значение имеют бета-коронавирусы OC43, HKU1, SARS, MERS и SARS-CoV-2 и альфа-коронавирусы 229E и NL63 [2, 5, 7].

Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) объявила COVID-19 чрезвычайной ситуацией в области общественного здравоохранения, имеющей международное значение (PHEIC), а затем в марте 2020 года была объявлена пандемия [6]. Уровень распространения болезни в мире расценивается как очень высокий. Число случаев заболевания, в том числе со смертельными исходами, а также число затронутых стран неуклонно растет, в связи с чем правительства разных стран принимают беспрецедентные меры для предотвращения распространения данного вируса. По данным на 30 июня 2020г. в мире зарегистрировано 10 360 882 случаев заражения коронавирусом SARS-CoV-2,

507 014 из них закончились летальным исходом. Россия по количеству случаев заражения находится на третьем месте (первое и второе — США и Бразилия соответственно), число зарегистрированных случаев на 30.06.20–646 929, с летальным исходом – 9 306 [8].

Для своевременного выявления заболевания и предотвращения его дальнейшего распространения на территории Российской Федерации возникла острая необходимость в создании в кратчайшие сроки диагностической системы для выявления РНК коронавируса SARS-CoV-2 в биологических образцах с высокой чувствительностью и специфичностью, что стало целью данного исследования.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

На момент начала разработки тест-системы 19.01.20 в базе данных GISAID были размещены нуклеотидные последовательности 8 полноразмерных геномов вируса SARS-CoV-2 (ранее CoV Wuhan), имеющих незначительные генетические различия: (BetaCoV/Nonthaburi/74/2020|EPI_ISL_403963-crop,BetaCoV/Nonthaburi/61/2020|EPI_ISL_403962, BetaCoV/Wuhan/IVDC-HB-01/2019|EPI_ISL_ 402119, BetaCoV/Wuhan/IVDC-HB-04/2020|EPI_ISL_402120, BetaCoV/Wuhan/IVDC-HB-05/2019| EPI_ISL_402121, BetaCoV/Wuhan/IPBCAMS-WH-01/2019|EPI_ISL_402123, BetaCoV/ Wuhan/WIV04/2019 |EPI_ISL_402124, BetaCoV/ Wuhan-Hu-1/2019|EPI_ISL_402125 и короткий фрагмент BetaCoV/Kanagawa/1/2020|EPI_ISL_402126). Для выравнивания геномов нового коронавируса SARS-CoV-2 и геномов других коронавирусов использовали программу Mega X, алгоритм Clustal W. Для выбора диагностических праймеров и зонда был определен участок генома в области гена РНК-зависимой РНК полимеразы коронавируса, RdRp, позиция 15643-15778 по последовательности MN985325. Данный участок был консервативен для всех известных на момент разработки геномов SARS-CoV-2 и имел значимые нуклеотидные отличия от последовательностей геномов других близкородственных коронавирусов, включая SARS-CoV.

Дизайн праймеров и зонда проводили в соответствии со стандартными требованиями к выбору олигонуклеотидных праймеров и TaqMan зондов [9, 10], были использованы онлайн-ресурсы Oligo Calc: Oligonucleotide Properties Calculator [11] и OligoAnalyzer Tool [12], термодинамические характеристики флуоресцентных зондов и их вторичные структуры оценивали с помощью онлайн-сервиса The mfold Web Server [13]. В качестве флуорофоров для зондов были использованы 6-Карбоксиродамин (R6G) в сочетании с гасителем флуоресценции black-hole quencher 1 (BHQ1) и Карбоксифлуоресцеин (FAM) в сочетании с гасителем флуоресценции BHQ1. Синтез праймеров и зондов проводила АО Гентерра.

Разрабатываемый набор реагентов для выявления РНК коронавируса SARS-CoV-2, «АмплиТест SARS-CoV-2», предназначен для проведения всех этапов исследования: экстракции РНК вируса из образцов, обратной транскрипции и ПЦР. Учитывая особенности течения заболевания при заражении новым вирусом SARS-CoV-2, характеризующимся как поражением респираторного тракта, так и, в отдельных случаях, кишечными симптомами, в качестве материала для исследования использовали три вида клинического материала: мазки со слизистой носоглотки и ротоглотки, мокроту и фекалии.

Для оценки эффективности всех стадий исследования использовали контрольные образцы. Внутренний контрольный образец (ВКО) представляет собой искусственно синтезированную рекомбинантную последовательность РНК, длиной около 500 п.о., заключенную в оболочку ms2-фага [14, 15]. ВКО добавляется на этапе экстракции РНК во все исследуемые образцы, что позволяет контролировать успешность прохождения этапов экстракции РНК, обратной транскрипции и амплификации. Положительный контрольный образец (ПКО) представляет собой рекомбинантную РНК, содержащую целевой участок генома коронавируса SARS-CoV-2 протяжённостью ~500 п.о., в оболочке бактериофага ms2 [14, 15]. Контрольный образец ПКО вводится на этапе экстракции нуклеиновых кислот как отдельный образец. Концентрации препаратов ВКО и ПКО измеряли методом цифровой капельной ПЦР (ddPCR) с использованием системы QX200 Droplet Digital PCR System (Bio-Rad Laboratories, США). Отсутствие остаточной ДНК в препаратах ВКО и ПКО подтверждали с помощью постановки ПЦР без стадии обратной транскрипции.

Пробоподготовку образцов клинического материала (мазков и мокроты) проводили в соответствии с опубликованными клиническими рекомендациями [16]. Подготовка образцов фекалий была несколько модифицирована, осветленный экстракт готовили, тщательно ресуспендируя 0,1 г (0,1 мл) фекалий в 0,9 мл фосфатном буфере. Центрифугировали 5 мин при 7000 g («MiniSpin», Eppendorf), отбирали верхнюю фазу.

Для экстракции нуклеиновых кислот применяли обработку гуанидинизотиоцианатом при 65°C с последующей преципитацией изопропанолом тотальной ДНК/РНК в присутствии соосадителя гликогена. После отмывки осадка от примесей и солей растворяли его в ТЕ-буфере, содержащем 0,02 мг/мл полиаденитата калия.

Обратную транскрипцию и ПЦР проводили в один этап (one step). Объём реакционной смеси составлял 50 мкл. Реакционная смесь содержала следующие компоненты: 25 мкл РНК-пробы, по 0,6 мМ каждого праймера (АО Гентерра, Россия), 0,3 мМ каждого зонда (АО Гентерра, Россия), 0,5 мМ каждого дНТФ (Биосан, Россия), 1 мкл TaqF полимеразы (АО Гентерра, Россия), 0,5 мкл ТМ-ревертазы (Mmlv) (АО Гентерра, Россия), Random-праймеры — 0,15 мМ (АО Гентерра, Россия), polyA — 0,01 мг/мл (АО Гентерра, Россия), азид натрия 0,05 % («Sigma-Aldrich», США), трис-HCl-буфер (pH 8,3) с концентрацией трис (оксиметил)-аминометана 70 мМ («Sigma-Aldrich», США), магния хлорид — не более 5 мМ («Sigma-Aldrich», США), калия хлорид — не более 80 мМ («Sigma-Aldrich», США), стабилизатор ферментов — не более 0,2 мг/мл (АО Гентерра, Россия), стерильная H_2O — до 25 мкл.

ОТ-ПЦР проводили в мультиплексном формате, сигнал накопления флуоресценции ВКО регистрировали по каналу для флуорофора FAM, сигнал накопления флуоресценции при амплификации целевой НК коронавируса SARS-CoV-2 детектировали по каналу для флуорофора HEX.

Программа амплификации включала следующие стадии термоциклирования: 50°C — 30 мин; 95°C — 15 мин; следующие стадии повторялись 45 циклов — 95°C –15 с, 60°C — 30 с, 72°C — 15 с. Детекцию проводили при 60°C по каналам для флуорофоров FAM/HEX. Время проведения ОТ-ПЦР — около 2 часов. Результат оценивали пороговым методом, определяя Ct по пересечению кривой флуоресценции с пороговой линией, установленной на середине экспоненциального участка графика прироста флуоресценции в логарифмическом масштабе. Результаты амплификации интерпретировали как положительные,

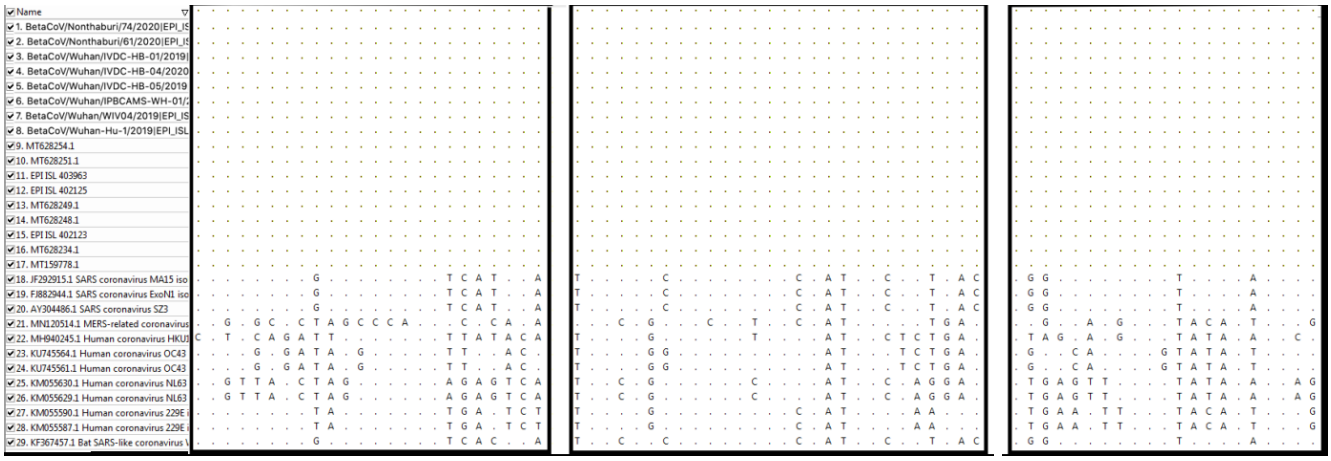

Рисунок. Выравнивание последовательностей геномов коронавирусов SARS-CoV-2, OC43, HKU1, SARS, MERS, 229E и NL63 в области конструирования праймеров и зонда

если наблюдали пересечение кривой флуоресценции с установленной на соответствующем уровне пороговой линией.

Аналитическую специфичность ОТ-ПЦР с выбранными праймерами и зондом оценивали в исследовании РНК штаммов коронавируса Human coronavirus 229E (ATCC® RV-740TM), Betacoronavirus 1 OC43 (ATCC® VR-1558™), вируса гриппа А (H1N1) (ATCC® VR-1469), вируса гриппа А (H3N2) (ATCC® VR-776) и вируса гриппа В (Victoria Lineage) (ATCC® VR-1930) из коллекции ATCC® (American Type Culture Collection, США), HCoV 229E, HCoV OC43, HCoV NI63, SARS-CoV HKU39849, MERS-CoV (European Virus Archive Global 011N-03868 — Coronavirus RNA specificity panel), ДНК штаммов Streptococcus pneumoniae (№ 131116), Streptococcus pyogenes (№ 130001), Haemophilus influenza (№ 151221), Staphylococcus aureus (№ 201108), Klebsiella pneumoniae (№ 180129) из Государственной коллекции патогенных микроорганизмов (ГКПМ) ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России в концентрации не менее 1×10^6 геномных эквивалентов в 1 мл (ГЭ/мл).

Аналитическую чувствительность (предел обнаружения) оценивали на модельных образцах биологического материала (мазки со слизистой носо- и ротоглотки, мокроты, фекалий) с добавлением разведений стандартного образца — защищенной рекомбинантной РНК, содержащей целевой участок генома коронавируса SARS-CoV-2, в оболочке бактериофага ms2. Использовали следующие разведения: 1×10^4, 5×10^3, 2×10^3, 1×10^3, 5×10^2 и 1×10^2 ГЭ/мл. Каждое разведение тестировалось для 3 образцов каждого материала, в двух повторах. Порог чувствительности устанавливали по минимальному разведению, детектированному в трех повторах.

Диагностические показатели оценивали при анализе всех видов клинического материала (мазки из ротоглотки и носоглотки, мокрота, фекалии), предварительно охарактеризованного как содержащий или не содержащий коронавирус SARS-CoV-2, а также материала, полученного от здоровых людей и пациентов с иной этиологией заболевания, контаминированного стандартным образцом в концентрации не менее 10^3 ГЭ/мл.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В качестве мишени для выявления РНК коронавируса SARS-CoV-2 был выбран ген РНК-зависимой РНК полимеразы, RdRP, на рисунок приведено выравнивание разных последовательностей коронавируса SARS-CoV-2 и других коронавирусов на участке отжига праймеров и зонда. Нуклеотидные последовательности в данной области известных на момент разработки геномов коронавируса SARS-CoV-2 полностью идентичны и имели множество различий с геномами других близкородственных коронавирусов, что обеспечивает высокую специфичность выбранных праймеров для амплификации РНК коронавируса SARS-CoV-2 (рисунок).

Диагностический набор разрабатывался в условиях отсутствия клинического материала в Российской Федерации (не было зарегистрировано ни одного случая заболевания COVID-19), поэтому первоначально был синтезирован участок генома коронавируса в области гена RdRp протяжённостью ~500 п.о. Целевой фрагмент коронавируса был клонирован в плазмидную конструкцию, позволяющую получить рекомбинантную РНК, содержащую целевой участок генома коронавируса SARS-CoV-2, в оболочке бактериофага ms2 [14, 15]. Данная рекомбинантная РНК в белковой оболочке использовалась в качестве ПКО в составе диагностического набора, что позволяло оценить эффективность всех этапов исследования.

Оптимизация набора реагентов «АмплиТест SARS-CoV-2» произведена на зарегистрированных в Российской

Таблица 1. Результаты повторных клинических испытаний (оценка диагностической чувствительности и специфичности) набора реагентов

Тип образцов	Всего исследовано образцов	Результаты применения набора реагентов	
		Положительных	отрицательных
Мазки из носо- и ротоглотки	113	50	0
		0	63
Мокрота	103	50	0
		0	53
Фекалии	100	50	0
		0	50

Таблица 2. Результаты множественного выравнивания 50386 известных последовательностей генома коронавируса SARS-CoV-2, представленных в базе данных GISAID в областях выбранных праймеров и зонда. В столбцах указано: 1 — порядковый номер нуклеотида по референсной последовательности MN985325, 2–5 выявленные полиморфизмы среди проанализированных последовательностей в данном положении, 6 — количество последовательностей геномов SARS-CoV-2 в базе данных GISAID, не имеющих отличия в конкретной позиции с MN985325, 7 — количество последовательностей геномов SARS-CoV-2 GISAID, имеющих отличие в конкретной позиции, 8 — количество последовательностей геномов SARS-CoV-2 GISAID, в которых в конкретной позиции нуклеотид не установлен

sum.count GISAID=50386; ref MN985325					Кол-во GISAID seq со-впадающих с MN985325	Кол-во GISAID seq с отличиями от MN985325	Кол-во GISAID seq, для которых отсутствует достоверное прочтение
Нуклеотидная последовательность по MN985325	Полиморфизмы						
	A	T	G	C			
1	2	3	4	5	6	7	8
Область прямого праймера							
15643	50359	0	0	0	50359	0	28
15644	2	0	50356	0	50356	2	29
15645	50361	0	0	0	50361	0	26
15646	50358	2	1	0	50358	3	26
15647	50358	0	1	1	50358	2	27
15648	0	50361	0	0	50361	0	26
15649	50370	0	0	0	50370	0	17
15650	0	0	50377	0	50377	0	10
15651	50380	0	0	0	50380	0	7
15652	2	0	50380	0	50380	2	5
15653	50376	0	5	0	50376	5	6
15654	0	50377	0	4	50377	4	6
15655	0	1	50378	0	50378	1	8
15656	0	50379	0	0	50379	0	8
15657	0	50379	0	0	50379	0	8
15658	0	2	50375	0	50375	2	10
15659	50380	0	0	0	50380	0	7
15660	0	16	0	50361	50361	16	10
15661	50378	0	0	0	50378	0	9
15662	0	7	0	50367	50367	7	13
15663	50374	0	3	0	50374	3	10
15664	0	0	50374	0	50374	0	13
15665	50377	0	0	0	50377	0	10
15666	0	0	0	50376	50376	0	11
Область зонда							
15726	0	55	0	50317	50317	55	15
15727	0	0	50379	0	50379	0	8
15728	50381	0	0	0	50381	0	6
15729	0	50381	0	0	50381	0	6
15730	0	0	50381	0	50381	0	6
15731	0	0	0	50381	50381	0	6
15732	0	50381	0	0	50381	0	6
15733	1	0	50379	0	50379	1	7
15734	0	50379	0	0	50379	0	8
15735	0	50378	0	0	50378	0	9
15736	0	0	50379	0	50379	0	8
15737	0	50379	0	0	50379	0	8
15738	0	6	50373	0	50373	6	8
15739	0	50379	0	0	50379	0	8
15740	0	0	50378	0	50378	0	9
15741	0	50379	0	0	50379	0	8
15742	0	50379	0	0	50379	0	8
15743	0	50378	0	0	50378	0	9

15744	0	26	0	50340	50340	26	21
15745	50379	0	0	0	50379	0	8
15746	50379	0	0	0	50379	0	8
15747	0	50379	0	0	50379	0	8
15748	50378	0	0	0	50378	0	9
15749	1	0	50376	0	50376	1	10
15750	0	0	0	50377	50377	0	10
15751	50377	0	0	0	50377	0	10
15752	0	0	0	50377	50377	0	10
15753	0	50376	0	0	50376	0	11
Область обратного праймера (комплементарная)							
15758	0	13	0	50361	50361	13	13
15759	50370	0	2	0	50370	2	15
15760	0	50371	0	0	50371	0	16
15761	1	1	0	50369	50369	2	16
15762	0	50370	0	1	50370	1	16
15763	0	0	0	50371	50360	0	16
15764	50370	1	0	0	50371	1	16
15765	50371	0	0	0	50371	0	16
15766	45	1	50325	0	50325	46	16
15767	0	0	50371	0	50371	0	16
15768	0	50371	0	0	50371	0	16
15769	0	10	0	50360	50360	10	17
15770	0	50370	0	0	50370	0	17
15771	50370	0	0	1	50370	1	16
15772	0	2	50368	0	50368	2	17
15773	1	50368	0	0	50368	1	18
15774	0	1	50371	0	50371	1	15
15775	1	1	50362	0	50362	2	23
15776	0	0	0	50371	50371	0	16
15777	0	50344	0	0	50344	0	43
15778	50366	0	0	0	50366	0	21

Федерации в качестве медицинских изделий приборах ПЦР-диагностики — Rotor-Gene Q (QIAGEN, Германия), CFX96 (Bio-Rad Laboratories,США), Applied Biosystems QuantStudio 5 (Life Technologies Holdings Pte. Сингапур), ДТпрайм («ДНК Технология», Россия).

Оценка специфичности на генетическом материале других вирусов, а также бактерий, не выявила перекрёстных реакций, набор реагентов «АмплиТест SARS-CoV-2» показал 100 % аналитическую специфичность. Контроль аналитической чувствительности (предела обнаружения) набора реагентов проводили на модельных образцах биологического материала, контаминированных стандартным образцом рекомбинантого бактериофага ms2, содержащего фрагмент генома SARS-CoV-2. Для мазков со слизистой носоглотки и ротоглотки, а также мокроты предел обнаружения генома SARS-CoV-2 составил 1×10^3 ГЭ/мл, для фекалий — 5×10^4 ГЭ/мл.

Диагностическую чувствительность и специфичность оценивали на выборке из 115 модельных образцов различного биологического материала (мазки из ротоглотки и носоглотки, мокрота, фекалии), контаминированной стандартным образцом до концентрации не менее 10^3 ГЭ/мл, а также на 195 пробах биологического материала, полученного от здоровых людей и пациентов с иной патологией заболевания. В дальнейшем при распространении коронавирусной инфекции в РФ клинические испытания были проведены повторно, исследовали 150 образцов мазков из носо- и ротоглотки, мокроты, фекалий, содержащих вирус SARS-CoV-2, полученных от пациентов с установленной инфекцией COVID-19, а также 166 образцов биологического материала (мазков из носо- и ротоглотки, мокроты, фекалий), не содержащих РНК SARS-CoV-2 (табл. 1). Диагностические показатели (чувствительность и специфичность) составили 100% (диапазон 94,2-100 % с доверительной вероятностью 95%). Таким образом, при оценке диагностической чувствительности и специфичности на пробах от пациентов ложноположительных и ложноотрицательных случаев не было выявлено.

Известна высокая способность коронавирусов к приобретению новых мутации [17]. Мутации в областях генома SARS-CoV-2, комплементарных праймерам и зонду, могут привести к ложноотрицательным результатам или снизить чувствительность выявления клинических изолятов с нуклеотидными заменами. Для оценки накопления мутаций в областях праймеров и зонда было проведено их сравнение с последовательностями изолятов коронавируса SARS-CoV-2, опубликованными в базе данных GISAID (множественное выравнивание 50386 последовательностей с помощью алгоритма MAFFT доступно в базе GISAID на 30 июня 2020).

Результаты наличия нуклеотидных полиморфизмов в областях праймеров и зонда по данным выравнивания известных на 30.06.2020 последовательностей геномов SARS-CoV-2 приведены в таблице 2 (табл. 2).

Для прямого праймера из известных 50386 последовательностей выявлены 45 (не более 0,1% от общего количества), имеющих единичные полиморфизмы (48 нуклеотидных отличий), замены локадизуются в центральной области олигонуклеотида (в основном одна замена на праймер) и не являются критическими.

Выявлены 80 последовательностей (из 50386), имеющих по одному полиморфизму в области обратного праймера, из них 13 последовательностей имеют замену G/A на 3' конце (замена приводит к образованию C/A эффективного неканонического взаимодействия [18]).

Выявлены также 82 последовательности с полиморфизмами в области зонда, C/T замены.

Все выявленные полиморфизмы принадлежат изолятам SARS-CoV-2, выделенных по всему миру, преимущественно в США, Австралии, Англии, Нидерландах, Швейцарии, Китае. При анализе известных 237 отечественных изолятов, расположенных в GISAID в областях прямого и обратного праймеров нуклеотидные отличия не выявлены. Один отечественный изолят (hCoV-19/Russia/StPetersburg-RII8955S/2020|EPI_ISL_450) имеет нуклеотидное отличие G/A в области зонда, однако данная замена не является критической, так как обеспечивает достаточно устойчивое неканоническое C/A взаимодействие зонда с матрицей [18], и находится близко к 3`-концу зонда.

Полученные результаты свидетельствуют об отсутствии критических для ПЦР диагностики нуклеотидных различий в областях праймеров и зондов для всех известных изолятов SARS-CoV-2 (низкая распространённость полиморфизмов, не более одной-двух замен для одного изолята, образование устойчивых неканонических пар).

Таким образом, анализ геномов всех известных изолятов SARS-CoV-2 показал на сегодняшний день высокую надежность разработанного ПЦР набора «АмплиТест SARS-CoV-2», обеспечивающую выявление РНК коронавируса в подавляющем большинстве случаев.

Однако, необходимо отметить, что высокая изменчивость геномов коронавируса предполагает необходимость постоянного мониторинга накопления мутаций в областях праймеров и зонда у новых изолятов, с целью внесения при необходимости изменений в последовательности используемых олигонуклеотидов для сохранения высокой чувствительности диагностикума.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В ФГБУ «ЦСП» ФМБА России был разработан набор реагентов для выявления РНК коронавируса SARS-CoV-2 тяжелого острого респираторного синдрома (COVID-19) методом ОТ-ПЦР в реальном времени «АмплиТест SARS-CoV-2», набор содержит контроли всех этапов исследования. На момент разработки тест-системы в России не было зарегистрировано ни одного набора реагентов для выявления РНК нового коронавируса. Набор был зарегистрирован как изделие медицинского назначения 06.03.20, регистрационное удостоверение №РЗН 2020/9765, 30.06.20 внесены изменения в регистрационные документы.

В рамках проведенных технических и клинико-лабораторных испытаний, а также практике использования в клинических исследованиях, набор реагентов продемонстрировал высокие показатели аналитической и диагностической чувствительности, что делает его использование перспективным для своевременного выявления заболевания COVID-19. На сегодняшний день набор активно используется на территории Российской Федерации.

Литература

1. Bogoch I. I. et al. Pneumonia of unknown aetiology in Wuhan, China: potential for international spread via commercial air travel // Journal of travel medicine. 2020. Vol. 27. №. 2. P.1–3.
2. Hui D. S. et al. The continuing 2019-nCoV epidemic threat of novel coronaviruses to global health — The latest 2019 novel coronavirus outbreak in Wuhan, China // International Journal of Infectious Diseases. 2020. Vol. 91. P. 264–266.
3. Rothan H. A., Byrareddy S. N. The epidemiology and pathogenesis of coronavirus disease (COVID-19) outbreak // Journal of autoimmunity. – 2020. P. 1–4.
4. Chan J. F. W. et al. Middle East respiratory syndrome coronavirus: another zoonotic betacoronavirus causing SARS-like disease // Clinical microbiology reviews. 2015. Vol. 28. №. 2. P. 465-522.
5. Elfiky A. A., Mahdy S. M., Elshemey W. M. Quantitative structure activity relationship and molecular docking revealed a potency of anti-hepatitis C virus drugs against human corona viruses // Journal of medical virology. 2017. Vol. 89. №. 6. P. 1040-1047.
6. Ibrahim I. M. et al. COVID-19 spike-host cell receptor GRP78 binding site prediction // Journal of Infection. 2020. Vol. 80. №. 5. P. 554-562.
7. WHO: Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV) — The Kingdom of Saudi Arabia Retrieved. 24 February 2020. URL: https://www.who.int/csr/don/24-february-2020-mers-saudi-arabia/en/
8. John Hopkins University. Coronavirus Resourse Center. [Электронный ресурс] URL: https://coronavirus.jhu.edu/map.html. Дата обращения: 30.06.2020.
9. Van Pelt-Verkuil E., van Belkum A., Hays J.P. Principles and Technical Aspects of PCR Amplification. — Springer Science & Business Media, 2008.
10. Yuryev A. Methods in Molecular Biology: PCR Primer Design. Totowa, New Jersey: Humana Press, 2007.
11. Kibbe W.A. OligoCalc: an online oligonucleotide properties calculator. Nucleic. Acids Res. 2007. URL: http://biotools.nubic.northwestern.edu/OligoCalc.html.
12. Integrated DNA Technologies. OligoAnalyzer Tool. URL: https://www.idtdna.com/pages/tools/oligoanalyzer.
13. The mfold Web Server (Hosted by The RNA Institute, College of Arts and Sciences). URL: http://unafold.rna.albany.edu/?q=mfold/DNA-Folding-Form.
14. Cheng Y, Niu J, Zhang Y, Huang J, Li Q. Preparation of his-tagged armored RNA phage particles as a control for real-time reverse transcription-PCR detection of severe acute respiratory syndrome coronavirus // J Clin Microbiol. 2006; 44:3557–62.
15. Pasloske BL, Walkerpeach CR, Obermoeller RD, Winkler M, Du Bois DB. Armored RNA technology for production of ribonuclease-resistant viral RNA controls and standards // J Clin Microbiol. 1998;36(12):3590–4.
16. Jatsyshina S. B. et al. Laboratory diagnosis of influenza and other acute respiratory viral infections by polymerase chain reaction // Laboratornaya sluzhba. 2017. Vol. 6. №. 3. P. 238–267.
17. Sanchez, C. M., F. Gebauer, C. Sune, A. et al. Genetic evolution and tropism of transmissible gastroenteritis coronaviruses // Virology. – 1992. P. 92–105.
18. Hatim T. Allawi and John SantaLucia, Jr. Nearest-Neighbor Thermodynamics of Internal A,C Mismatches in DNA: Sequence Dependence and pH Effects // Biochemistry. 1998. 37. 9435–9444.

References

1. Bogoch I. I. et al. Pneumonia of unknown aetiology in Wuhan, China: potential for international spread via commercial air travel // Journal of travel medicine. 2020. Vol. 27. №. 2. P.1–3.
2. Hui D. S. et al. The continuing 2019-nCoV epidemic threat of novel coronaviruses to global health — The latest 2019 novel coronavirus outbreak in Wuhan, China // International Journal of Infectious Diseases. 2020. Vol. 91. P. 264–266.
3. Rothan H. A., Byrareddy S. N. The epidemiology and pathogenesis of coronavirus disease (COVID-19) outbreak // Journal of autoimmunity. – 2020. P. 1–4.
4. Chan J. F. W. et al. Middle East respiratory syndrome coronavirus: another zoonotic betacoronavirus causing SARS-like disease // Clinical microbiology reviews. 2015. Vol. 28. №. 2. P. 465-522.
5. Elfiky A. A., Mahdy S. M., Elshemey W. M. Quantitative structure activity relationship and molecular docking revealed a potency of anti-hepatitis C virus drugs against human corona viruses // Journal of medical virology. 2017. Vol. 89. №. 6. P. 1040-1047.
6. Ibrahim I. M. et al. COVID-19 spike-host cell receptor GRP78 binding site prediction // Journal of Infection. 2020. Vol. 80. №. 5. P. 554-562.
7. WHO: Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV) — The Kingdom of Saudi Arabia Retrieved. 24 February 2020. URL: https://www.who.int/csr/don/24-february-2020-mers-saudi-arabia/en/
8. John Hopkins University. Coronavirus Resourse Center. [Электронный ресурс] URL: https://coronavirus.jhu.edu/map.html. Дата обращения: 30.06.2020.
9. Van Pelt-Verkuil E., van Belkum A., Hays J.P. Principles and Technical Aspects of PCR Amplification. — Springer Science & Business Media, 2008.
10. Yuryev A. Methods in Molecular Biology: PCR Primer Design. Totowa, New Jersey: Humana Press, 2007.
11. Kibbe W.A. OligoCalc: an online oligonucleotide properties calculator. Nucleic. Acids Res. 2007. URL: http://biotools.nubic.northwestern.edu/OligoCalc.html.
12. Integrated DNA Technologies. OligoAnalyzer Tool. URL: https://www.idtdna.com/pages/tools/oligoanalyzer.
13. The mfold Web Server (Hosted by The RNA Institute, College of Arts and Sciences). URL: http://unafold.rna.albany.edu/?q=mfold/DNA-Folding-Form.
14. Cheng Y, Niu J, Zhang Y, Huang J, Li Q. Preparation of his-tagged armored RNA phage particles as a control for real-time reverse transcription-PCR detection of severe acute respiratory syndrome coronavirus // J Clin Microbiol. 2006; 44:3557–62.
15. Pasloske BL, Walkerpeach CR, Obermoeller RD, Winkler M, Du Bois DB. Armored RNA technology for production of ribonuclease-resistant viral RNA controls and standards // J Clin Microbiol. 1998;36(12):3590–4.
16. Jatsyshina S. B. et al. Laboratory diagnosis of influenza and other acute respiratory viral infections by polymerase chain reaction // Laboratornaya sluzhba. 2017. Vol. 6. №. 3. P. 238–267.
17. Sanchez, C. M., F. Gebauer, C. Sune, A. et al. Genetic evolution and tropism of transmissible gastroenteritis coronaviruses // Virology. – 1992. P. 92–105.
18. Hatim T. Allawi and John SantaLucia, Jr. Nearest-Neighbor Thermodynamics of Internal A,C Mismatches in DNA: Sequence Dependence and pH Effects // Biochemistry. 1998. 37. 9435–9444.

ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ДЕТЕРМИНАНТЫ ОТВЕТА НА КОРОНАВИРУСНУЮ ИНФЕКЦИЮ COVID-19

С. В. Поярков, В. В. Макаров, С. А. Краевой, С. М. Юдин

Центр стратегического планирования и управления медико-биологическими рисками здоровью, Москва, Россия

Гетерогенность клинического проявления COVID-19 может быть связана с особенностями генома как человека, так и вируса. Сочетание аллельных вариантов генов, связанных с жизненным циклом вируса, могут определять чувствительность к инфекции SARS-CoV-2. Аллельные варианты в генах ACE1, ACE2, TMPRSS2, IL6, SLC6A20, LZTFL1, CCR9, FYCO1, CXCR6, и XCR1 могут определять тяжесть течения COVID-19. Анализ геномов разных по клинической картине пациентов с COVID-19 и создание на их основе модели стратификации людей по степени чувствительности и тяжести проявления позволят разработать персонализированный подход для профилактики и лечению COVID-19.

Ключевые слова: SARS-COV-2, COVID-19, геномные детерминанты, геном, геномные варианты, аллели, патогенез

Статья получена: 01.07.2020 **Статья принята к печати:** 17.07.2020 **Опубликована онлайн:** 27.07.2020

DOI: 10.47183/mes.2020.003

GENETIC DETERMINANTS OF THE RESPONSE TO CORONAVIRUS INFECTION COVID-19

Poyarkov SV, Makarov VV, Kraevoy SA, Yudin SM

Center for Strategic Planning and Management of Medical and Biological Health Risks, Moscow, Russia

The heterogeneity of the COVID-19 clinical manifestation may be associated with the characteristics of the genome of both humans and the virus. A combination of allelic variants of genes associated with viral life cycle can determine susceptibility to SARS-CoV-2 infection. Allelic variants in genes ACE1, ACE2, TMPRSS2, IL6, SLC6A20, LZTFL1, CCR9, FYCO1, CXCR6, and XCR1 can determine the severity of COVID-19. Analysis of the genomes of COVID-19 patients with different clinical course and development on their basis of model for stratification of people according to the degree of susceptibility and severity of manifestation will make it possible to develop a personalized approach for the prevention and treatment of COVID-19.

Keywords: COVID-19, SARS-CoV-2, genomic determinants, genome, genomic variants, alleles, pathogenesis, SARS-COV-2

Received: 01.07.2020 **Accepted:** 17.07.2020 **Published online:** 27.07.2020

DOI: 10.47183/mes.2020.003

Введение

Возникшая в конце декабря 2019 года новая инфекция, вызванная коронавирусом SARS-CoV-2, стала одним из серьёзных вызовов человечеству в 21 веке. С середины февраля 2020 года инфекция начала стремительно распространяться по всему миру, и уже в марте ВОЗ объявила о новой пандемии коронавирусной инфекции COVID-19. В июле, на момент написания статьи, подтверждено более 13 миллионов случаев инфекции, из которых более полумиллиона были летальными.

Возбудителем COVID-19 является новый коронавирус SARS-CoV-2, относящийся к бета-коронавирусам, к которым также относится вирус SARS-CoV, вызвавший в 2002 году вспышку коронавирусной инфекции с атипичной пневмонией и тяжелым острым респираторным синдромом (ТОРС).

Высокая контагиозность и тропность к тканям легких делают SARS-CoV-2 опасным патогеном. Кроме того, вирус способен повреждать другие ткани и органы (сосуды, почки, центральную нервную систему, кишечник). Одной из особенностей коронавирусной инфекции является высокая полиморфность течения заболевания: от бессимптомного до крайне тяжелого, сопровождаемого развитием полиорганной недостаточности. Можно предположить, что клиническая картина COVID-19 в каждом конкретном случае обусловлена генетическими особенностями как пациента, так и вируса, что и определяет характер их взаимодействия. Выявление таких особенностей позволит разработать модель для стратификации рисков развития осложнений COVID-19 и послужит основой для разработки средств персонализированной профилактики и терапии инфекции, вызванной SARS-CoV-2.

1. Структура генома SARS-CoV-2

SARS-CoV-2 относится к бета-коронавирусам и имеет геном размером около 30 тысяч нуклеотидов. Данный вирус, в отличие от других высокопатогенных коронавирусов SARS-CoV и MERS-CoV, вызывающих тяжелые инфекции у людей, обладает более высокой контагиозностью. Происхождение вируса до сих пор остаётся до конца не выясненным. Сравнительный анализ данных показал, что SARS-CoV-2 мог появиться в результате рекомбинации коронавируса панголинов pangolin-CoV и вируса летучих мышей bat-CoV-RaTG13 [1]. Рецептор-связывающий домен поверхностного S-белка pangolin-CoV имеет высокое сходство с SARS-CoV-2: 6 основных позиций, ответственных за связывание основного клеточного рецептора вируса, идентичны. Однако новый вирус имеет отличную от SARS-CoV первичную аминокислотную последовательность рецептор-связывающего домена, в связи с чем аффинность связывания рецептора S-белка SARS-CoV-2 в 10 раз сильнее чем у S-белка SARS-CoV [2].

2. Жизненный цикл SARS-CoV-2

Для проникновения в клетки SARS-CoV-2 использует ряд клеточных рецепторов. Основным рецептором вируса SARS-CoV-2 является ангиотензинпревращающий фермент 2 (ACE2) [3]. Помимо основного рецептора, вирус может использовать в качестве дополнительных рецепторов и другие клеточные белки, такие как CD147 и GRP78. Для эффективного проникновения в клетки поверхностный белок S вируса SARS-CoV-2 должен протеолитически активироваться с помощью клеточных протеаз: фурина и мембранно-связанной протеазы TMPRSS2 [4].

Кроме того, SARS-CoV-2 может использовать и альтернативный путь проникновения в клетку через эндосомы, в котором принимает участие протеаза Cathepsin L [5]. Проникнув внутрь клетки, вирус перепрограммирует биосинтетический аппарат клетки для своих нужд, используя при этом различные клеточные белки, формируя интерактом (совокупность взаимодействующих между собой биомолекул) вирусных белков и РНК с клеточными факторами [6]. Однако молекулярные механизмы проникновения SARS-CoV-2 требуют дальнейшего исследования.

3. Полиморфизмы в геноме SARS-CoV-2 и их влияние на биологические свойства вируса

С момента секвенирования первого генома SARS-CoV-2 и по настоящее время были получены десятки тысяч последовательностей полных геномов SARS-CoV-2 из разных регионов мира. Информация о новых секвенированных изолятах SARS-CoV-2 депонируется в международную базу данных GISAID (https://www.gisaid.org/), в которой к середине июля содержится более 63 тысяч последовательностей полных геномов SARS-CoV-2.

На основании различий в нуклеотидных последовательностях вирусов, циркулировавших в конце 2019 – начале 2020 года, были выделены две основные филогенетические клады. Клада I состояла из субклад, которые характеризовались аминокислотными заменами в белках ORF3a: p.251G>V или S: p.614D>G. Клада II отличалась от клады I присутствием следующих мутаций: замена в белке ORF8: p.84L>S (28144T>C) и белке ORF1ab: p.2839S (8782C>T) [7].

Описанная в феврале мутация в S белке с заменой аспартата в позиции 614 на глицин (614G), относящаяся к кладе I, по мере накопления данных стала привлекать всё большее внимание. Распространение данного варианта вируса имело взрывоподобный характер в Италии в 20-х числах февраля. В настоящее время вирусы, несущие мутацию 614G, широко распространены по всему миру. Если в марте эта замена встречалась в вирусных геномах с частотой 26%, то в апреле ее частота выросла до 65%, а в мае — уже до 70%. Как правило, данная мутация связана с большей вирусной нагрузкой у пациентов, что, возможно, свидетельствует о более высокой контагиозности вируса. В настоящее время роль 614G варианта и его детальные биологические свойства, в том числе и вирулентность, активно изучаются [8].

За время пандемии были описаны различные полиморфизмы как в структурных, так и неструктурных белках, которые потенциально могут влиять на биологические свойства вируса. Например, полиморфизм в нуклеокапсидном белке в 203 и в 204 позициях (R203K/G204R) может снижать связывание антигенных пептидов с HLA-C*07, преобладающего у европейского населения [9]. Имеются данные, что мутация N501T в S белке SARS-CoV-2 может значительно усиливать связывание с ACE2 [10]. Основываясь на 10 наиболее часто встречающихся мутациях (частота встречаемости мутации более 5%), SARS-CoV-2 геномы можно разделить на несколько основных групп:

- Группа 1 содержит миссенс мутацию (ORF8:c.251tTa>tCa) и синонимичную мутацию (ORF1ab:c.8517agC>agT).
- Группа 2 содержит 3 мутации, включая миссенс вариант в S-белке (c.1841gAt>gGt), генный вариант в ORF1AB и синонимичный вариант ORF1AB: c.2772ttC>ttT.
- Группа 3 содержит нуклеотидную замену (ORF1ab:c.10818ttG>ttT).
- Группа 4 содержит новую миссенс мутацию (ORF3a:c.752gGt>gTt), впервые обнаруженную в Китае.

Изоляты из Франции и других стран содержат мутации в ORF3a: c.752gGt>gTt, а также часто содержат мутацию в гене S белка:c.1099Gtc>Ttc [11]. К настоящему времени описаны сотни полиморфизмов генов SARS-CoV-2, и это описание продолжается. Все это может свидетельствовать о непрерывных процессах эволюции и адаптации вируса к условиям нового организма-хозяина.

4. Плейотропность проявления инфекции COVID-19, ассоциированная с индивидуальными особенностями генома человека

Одной из основных особенностей COVID-19 инфекции является большая полиморфность в клиническом проявлении болезни: от бессимптомного течения до тяжелого острого респираторного дистресс- синдрома (ОРДС) и полиорганной недостаточности. Такое разнообразие проявлений болезни трудно объяснить вариабельностью вируса, учитывая его незначительную по сравнению с другими РНК-вирусами генетическую изменчивость. Было проведено большое количество исследований, посвященных выявлению клеточных факторов, необходимых для осуществления жизненного цикла вируса, в особенности его проникновения в клетку. К примеру, были проведены исследования на уровне единичных клеток паттернов экспрессии рецепторов ACE2 и TMPRSS2 в различных тканях и органах, показавшие , что помимо клеток респираторного эпителия и легких, данные рецепторы могут экспрессироваться в кишечном эпителии, кардиомиоцитах, гепатоцитах и нейронах [12]. По всей видимости, индивидуальные паттерны экспрессии данных рецепторов в различных тканях и органах могут определять степень повреждения клеток и характер протекания COVID-19.

При этом существует множество других факторов, таких как сопутствующие заболевания, воздействие внешней среды и другие, определяющие тяжесть течения COVID-19. Однако существует гипотеза, что основополагающую роль в чувствительности к вирусу играют именно генетические детерминанты, представляющие собой набор генных вариантов, формирующих ответ организма на инфицирование SARS-CoV-2.

5. Генетические детерминанты чувствительности к COVID-19

Важным фактором чувствительности организма к коронавирусу является экспрессия рецепторов и клеточных факторов, необходимых для реализации основных этапов жизненного цикла вируса. Для эффективного проникновения в клетки-мишени вирусу необходимо совместное присутствие рецептора и корецепторов, тем самым ко-экспрессия основных ACE2 и TMPRSS2 может определять клетки-мишени для коронавируса. Ряд работ с использованием секвенирования РНК одиночных клеток(scRNA) показали, что различные паттерны коэкспрессии ACE2 и TMPRSS2 наблюдаются в различных клетках, тканях и органах человека, что может объяснять гетерогенность клинического проявления COVID-19 инфекции, когда помимо легких также в патогенез инфекции вовлекаются и другие органы: печень, почки, кишечник, сосуды, миокард и мозг [13, 14].

В нормальных клетках уровни экспрессии ACE2 и TMRSS2 незначительны, однако, при патологии легких, а также под воздействием поллютантов и токсических веществ их экспрессия обычно повышена. Чувствительность таких клеток к вирусной инфекции выше, чем у здоровых клеток, что и может объяснять больший процент инфицирования и более тяжелое течение инфекции у людей с сопутствующими патологиями.

Еще одним важным свойством вируса является его способность инфицировать клетки иммунной системы и вызывать иммунодефицитные состояния [15]. Вариации состава генных аллелей, влияющих на структуру кодируемых данными генами белков, а также варианты в некодирующих участках, выполняющих регуляторные функции, могут определять ответ организма на вирусную инфекцию и влиять на степень тяжести течения инфекции.

Для поиска таких факторов были созданы международные консорциумы, аккумулирующие информацию о генетической основе ответа организма на SARS-CoV-2, к которым относятся COVID-19 Host Genetics Initiative [16], COVID-19 Genomics UK (COG-UK) Consortium [17] и др.

Наиболее вероятные гены и их аллельные варианты, связанные с чувствительностью и тяжестью течения COVID-19, приведены в таблице 1.

Варианты гена ACE2 и чувствительность к SARS-CoV-2

Носители разных аллельных вариантов в кодирующей части гена ACE2 могут по-разному связывать поверхностный S белок вируса. Например, аллели rs73635825 (S19P) и rs143936283 (E329G) показывают значительные различия в способности связывать S белок SARS-CoV-2 [17]. Были показаны как «вредные» аллели гена ACE2, которые обладают повышенной способностью к связыванию вирусного S белка: S19P, I21V, E23K, K26R, T27A, N64K, T92I, Q102P и H378R, так и «защитные» ACE2 варианты: K31R, N33I, H34R, E35K, E37K, D38V, Y50F, N51S, M62V, K68E, F72V, Y83H, G326E, G352V, D355N, Q388L и D509Y, которые способны снижать эффективность связывания S белка SARS-CoV-2 с рецептором [18]. При исследовании итальянской популяции были выявлены редкие «защитные» миссенс варианты гена ACE2: p.Asn720Asp, p.Lys26Arg, p.Gly211Arg (частота минорных аллелей от 0.002 до 0.015), которые могут интерферировать со связыванием S белка вируса. При этом следует учитывать, что недавно проведенный анализ 1000 геномов из UK Biobank не выявил ассоциацией между тяжестью течения COVID-19 и вариантами генов ACE2 и TMPRSS2 [19].

Варианты гена TMPRSS2и чувствительность к SARS-CoV-2

Клеточная протеаза TMPRSS2 необходима для протеолитической активации S белка SARS-CoV-2 с целью последующего проникновения в клетку-мишень. Дифференциальная экспрессия TMPRSS2 может определять тканевую специфичность взаимодействия вирус-хозяин и потому играет ключевую роль в восприимчивости к вирусной инфекции.

Так, легочно-специфичные генные варианты локусов количественных признаков (eQTL), связанных с экспрессией TMPRSS2, могут определять различную чувствительность и ответ на SARS-CoV-2 инфекцию. Было показано, что eQTL вариант rs35074065 ассоциирован с высокой экспрессией TMPRSS2 и с низкой экспрессией интерферон-индуцибельного гена MX1 [20]. Ряд аллелей с повышенной экспрессией TMPRSS2 (например rs2070788, rs9974589, rs7364083) часто встречаются в европейской популяции [21]. Встречающийся чаще других в европейской популяции eQTL (rs8134378), локализующийся в районе андроген-зависимого энхансера TMPRSS2, может быть связан с повышенной экспрессией TMPRSS2 у мужчин [22]. Несмотря на предсказанные ассоциации между аллельными вариантами ACE2 и TMPRSS2, недавно появившееся исследование не подтвердило ассоциаций между ними и чувствительностью к COVID-19 [23].

HLA и особенности иммунного ответа, иммунодеплеция при коронавирусной инфекции

Известно, что способность связывать и презентировать антигены является ключевым моментом для выработки эффективного адаптивного иммунного ответа. Разные варианты молекулы MHC (HLA молекулы) способны по-разному связывать антигенные пептиды вирусных белков, генерируемые во время инфекции. Этим можно объяснить отличие в способности развивать иммунный ответ у разных индивидуумов.

Носители HLA-B*46:01 варианта могут связывать минимальное количество предсказанных пептидов SARS -CoV-2, делая их наиболее чувствительными к COVID-19 инфекции. Например, было показано, что у носителей этого генотипа SARS-CoV-2 имеет более тяжелое течение [24]. Среди аллелей HLA первого типа HLA -A*02:02, HLA -B*15:03 и HLA -C*12:03 обладают максимальным спектром связывания консервативных антигенных пептидов SARS-CoV-2. Напротив, HLA -A*25:01, HLA -B*46:01, HLA

Таблица 1. Гены и аллельные варианты, потенциально ассоциированные с чувствительностью к COVID-19

Молекулярный процесс	Гены/геномные варианты
Проникновение в клетку (рецептор)	ACE2 rs73635825 (S19P) и rs143936283 (E329G)
Проникновение в клетку (рецептор-протеаза)	TMPRSS2 rs2070788, rs9974589, rs7364083, eQTL (rs8134378),
Проникновение в клетку (протеаза)	TMPRSS4
Проникновение в клетку (протеаза)	Cathepsin L
Проникновение в клетку (протеаза)	Furin
Протеаза	PLG (plasmin)
Проникновение в клетку (ко-рецептор)	CD147
Проникновение в клетку (антивирусный фактор рестрикции)	GILT
Презентация вирусных антигенов	HLA -A*02:02, HLA -B*15:03 ,HLA -C*12:03, , HLA-A*25:01, HLA-B*46:01, HLA- C*01:02
Воспалительный ответ	IL6
Воспалительный ответ	IL1B

-C*01:02 аллели способны связывать минимальный спектр вирусных антигенных пептидов.

Важно отметить, что при генерации антигенных пептидов 8–13 а.о. — 44 пептида имеют высокую степень консервативности и присущи всем коронавирусам, включая сезонные коронавирусы человека OC43, HKU1, NL63, и 229E [24].

6. Генетические детерминанты, связанные с тяжестью течения COVID-19 и коморбидностью

Как уже упоминалось выше, гетерогенность проявления COVID-19 может быть ассоциирована с различиями в аллельных вариантах генов, которые напрямую не связаны с жизненным циклом вируса. Недавнее исследование GWAS по поиску ассоциаций между геномными вариантами и тяжестью течения заболевания у пациентов с COVID-19 в Италии и Испании выявило несколько кандидатных локусов. Первый из выявленных локусов 3p21.31 включает в себя гены SLC6A20, LZTFL1, CCR9, FYCO1, CXCR6, и XCR1. Эти гены связаны с хемокинами и хемотакисом клеток иммунной системы в очаги воспаления. Важно отметить, что расположенный в данном локусе ген SLC6A20 физически и функционально взаимодействует с ACE2 и может модулировать его рецепторные свойства. Второй из выявленных локусов — локус 9q34 относится к наследованию групповых антигенов крови AB0 [26]. Ранее была показана ассоциация между тяжестью течения COVID-19 и аллелями rs8176747, rs41302905, и rs8176719, определяющими группы крови в китайской популяции. Было показано, что носители первой группы крови защищены от развития тяжёлого течения, и наоборот — люди со второй группой крови более подвержены тяжелому течению COVID-19 [27].

Варианты генов, связанные с воспалительным ответом

При COVID-19 развитие патологического воспалительного ответа и синдрома «цитокинового шторма» зависит от комплекса факторов. Это подтверждается недавним исследованием аутопсийного материала от пациентов, умерших от COVID-19, которое показало, что основной причиной смерти является патологическая воспалительная реакция [34].

Одним из основных проявлений пневмонии является повышение уровней провоспалительных цитокинов (IL-6, TNF-alpha и IL1-beta) и белков острой фазы (СРБ). Аллельные варианты в генах, связанных с воспалительным ответом, могут влиять на тяжесть течения. Для IL-6 было показано, что у пациентов с тяжелым течением частота встречаемости аллели IL-6-174C коррелирует с повышением уровня IL-6 и тяжестью протекания пневмонии [28]. Полиморфизм в гене C3, кодирующим C3 компонент системы комплемента, наряду с аллельным вариантом гена ACE1, также может определять тяжесть течения COVID-19 [29].

Ряд частот SNPs могут отличаться у различных этносов, что также может быть ассоциировано с различной чувствительностью и тяжестью течения инфекции COVID-19 в популяции. Например, делеция в 32 нуклеотида в гене CCR5 ассоциирована с тяжестью течения COVID-19 у пациентов европейского происхождения [30]. Исследования профилей экспрессии генов в зараженных вирусом клетках легких выявили ряд генов, связанных с моноцитами (CSF2 — colonystimulating factor 2), провосполительными каскадами и кальций-связывающими белками S100A8 и S100A9[31].

Варианты генов, связанные системой свертывания крови

Значительное распространение нарушения коагуляционного гемостаза у больных COVID-19 может быть связано с особенностями генов, вовлеченных в процессы коагуляции. Повышенный уровень плазмина и плазминогена в крови, которые могут ускорять протеолитическую активацию S белка коронавируса, также ассоциирован с повышенной чувствительностью к развитию COVID-19 инфекции [32].

Варианты генов, связанные с противовирусным ответом

При взаимодействии вируса с клеткой происходит активация специфического ответа через активацию сенсоров вирусных РНК, что приводит к активации синтеза интерферонов. Секретируемые интерфероны посредством рецепторов запускают специальную программу активации интерферон-стимулируемых генов (ISG генов). Все это приводит к формированию устойчивости к вирусной инфекции. Более сотни факторов участвуют в реализации данного ответа. Это и сенсоры RIG-I, MDA5, MAVS, STING, cGAS, TLR3, TLR9, TRIM25, RNF166 и эффекторы IFNa, IFNb, IFNlambda, OAS1, MX1 и IFITM3. Роль аллельных вариантов этих генов в настоящее время не изучена. Единственное, что было показано — вариант rs12252 в гене IFITM3 может быть связан с повышенным уровнем воспалительного ответа и тяжестью проявления COVID-19 у носителей этого варианта [33].

Заключение

Масштабные исследования ассоциации геномных локусов, запущенные международными консорциумами, являются важными шагами для понимания молекулярного патогенеза новой коронавирусной инфекции. Увеличение выборок исследуемых пациентовпозволит определить уникальные редкие варианты аллелей, определяющих чувствительность к COVID-19. Реконструированние интегрального вклада аллельных вариантов в сложные генные сети ответа на вирусную инфекцию могут пролить свет на особенности патогенеза COVID-19 и составить предиктивную шкалу генетического риска, определяющую вероятность развития осложененного течения инфекции.

Литература

1. Zhou, P.; Yang, X.L.; Wang, X.G.; Hu, B.; Zhang, L.; Zhang, W.; Si, H.R.; Zhu, Y.; Li, B.; Huang, C.L.; et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. Nature 2020, 579, 270–273.
2. Amin M, Sorour MK, Kasry A. Comparing the Binding Interactions in the Receptor Binding Domains of SARS-CoV-2 and SARS-CoV. J Phys Chem Lett. 2020;11(12):4897-4900. doi:10.1021/acs.jpclett.0c01064.

3. Shang J, Wan Y, Luo C, et al. Cell entry mechanisms of SARS-CoV-2. Proc Natl Acad Sci U S A. 2020;117(21):11727-11734. doi:10.1073/pnas.2003138117
4. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Pöhlmann S. A Multibasic Cleavage Site in the Spike Protein of SARS-CoV-2 Is Essential for Infection of Human Lung Cells. Mol Cell. 2020;78(4):779-784.e5. doi:10.1016/j.molcel.2020.04.022
5. Liu T, Luo S, Libby P, Shi GP. Cathepsin L-selective inhibitors: A potentially promising treatment for COVID-19 patients [published online ahead of print, 2020 May 26]. Pharmacol Ther. 2020;213:107587. doi:10.1016/j.pharmthera.2020.107587
6. Gordon DE, Jang GM, Bouhaddou M, et al. A SARS-CoV-2 protein interaction map reveals targets for drug repurposing [published online ahead of print, 2020 Apr 30]. Nature. 2020;10.1038/s41586-020-2286-9. doi:10.1038/s41586-020-2286-9
7. Zhang X, Tan Y, Ling Y, et al. Viral and host factors related to the clinical outcome of COVID-19 [published online ahead of print, 2020 May 20]. Nature. 2020;10.1038/s41586-020-2355-0. doi:10.1038/s41586-020-2355-0.
8. Zhang L, Jackson CB, Mou H, et al. The D614G mutation in the SARS-CoV-2 spike protein reduces S1 shedding and increases infectivity. Preprint. bioRxiv. 2020;2020.06.12.148726. Published 2020 Jun 12. doi:10.1101/2020.06.12.148726.
9. Carlos Franco-Munoz, Diego Alejandro Alvarez-Diaz, Katherine Laiton-Donato, Magdalena Wiesner, Patricia Escandon, Jose A Usme-Ciro, Nicolas David Franco-Sierra, Astrid C Florez-Sanchez, Sergio Gomez-Rangel, Luz D Rodriguez Calderon, Juliana Barbosa Ramirez, Erika Ospitia Baez, Diana Marcela Walteros, Martha L Ospina Martinez, Marcela Mercado-Reyes Substitutions in Spike and Nucleocapsid proteins of SARS-CoV-2 circulating in South America medRxiv 2020.06.02.20120782; doi: https://doi.org/10.1101/2020.06.02.20120782.
10. Shang, J., Ye, G., Shi, K. et al. Structural basis of receptor recognition by SARS-CoV-2. Nature 581, 221–224 (2020). https://doi.org/10.1038/s41586-020-2179-y.
11. Wang M, Li M, Ren R, et al. International Expansion of a Novel SARS-CoV-2 Mutant. J Virol. 2020;94(12):e00567-20. Published 2020 Jun 1. doi:10.1128/JVI.00567-20.
12. Bost P, Giladi A, Liu Y, et al. Host-Viral Infection Maps Reveal Signatures of Severe COVID-19 Patients. Cell. 2020;181(7):1475-1488.e12. doi:10.1016/j.cell.2020.05.006.
13. Varga Z, Flammer AJ, Steiger P, et al. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. Lancet. 2020;395(10234):1417-1418. doi:10.1016/S0140-6736(20)30937-5.
14. Bandyopadhyay D, Akhtar T, Hajra A, et al. COVID-19 Pandemic: Cardiovascular Complications and Future Implications [published online ahead of print, 2020 Jun 23]. Am J Cardiovasc Drugs. 2020;1-14. doi:10.1007/s40256-020-00420-2.
15. Fathi N, Rezaei N. Lymphopenia in COVID-19: Therapeutic opportunities [published online ahead of print, 2020 May 27]. Cell Biol Int. 2020;10.1002/cbin.11403. doi:10.1002/cbin.11403
16. https://www.covid19hg.org/
17. https://www.cogconsortium.uk/
18. Eric W. Stawiski, Devan Diwanji, Kushal Suryamohan, Ravi Gupta, Frederic A. Fellouse, J. Fah Sathirapongsasuti, Jiang Liu, Ying-Ping Jiang, Aakrosh Ratan, Monika Mis, Devi Santhosh, Sneha Somasekar, Sangeetha Mohan, Sameer Phalke, Boney Kuriakose, Aju Antony, Jagath R. Junutula, Stephan C. Schuster, Natalia Jura, Somasekar Seshagiri. Human ACE2 receptor polymorphisms predict SARS-CoV-2 susceptibility. bioRxiv 2020.04.07.024752; doi: https://doi.org/10.1101/2020.04.07.024752
19. David Curtis Variants in ACE2 and TMPRSS2 genes are not major determinants of COVID-19 severity in UK Biobank subjects medRxiv 2020.05.01.20085860; doi:https://doi.org/10.1101/2020.05.01.20085860
20. Ney Pereira Carneiro Santos, Andre Salim Khayat, Juliana Carla Gomes Rodrigues, Pablo Carmo Pinto, Gilderlanio Santana Araujo, Lucas Favacho Pastana, Jessyca Amanda Gomes Medeiros, Marianne Rodrigues Fernandes, Arthur Ribeiro dos Santos, Bruna Claudia Meireles Khayat, Fabiano Cordeiro Moreira, Andre Mauricio Ribeiro dos Santos, Paula Barauna Assumpcao, Andrea Ribeiro dos Santos, Paulo Pimentel Assumpcao, Sidney Santos TMPRSS2 variants and their susceptibility to COVID-19: focus in East Asian and European populations. medRxiv 2020.06.09.20126680; doi: https://doi.org/10.1101/2020.06.09.20126680.
21. Roberta Russo, Immacolata Andolfo, Vito Alessandro Lasorsa, Achille Iolascon, Mario Capasso Genetic analysis of the novel SARS-CoV-2 host receptor TMPRSS2 in different populations bioRxiv 2020.04.23.057190; doi: https://doi.org/10.1101/2020.04.23.057190.
22. Bullerdiek J. COVID-19 challenging cell biology. Protoplasma. 2020;257(3):619-620. doi:10.1007/s00709-020-01506-z
23. Lopera Maya EA, van der Graaf A, Lanting P, et al. Lack of Association Between Genetic Variants at ACE2 and TMPRSS2 Genes Involved in SARS-CoV-2 Infection and Human Quantitative Phenotypes. Front Genet. 2020;11:613. Published 2020 Jun 8. doi:10.3389/fgene.2020.00613.
24. Nguyen A, David JK, Maden SK, et al. Human Leukocyte Antigen Susceptibility Map for Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2. J Virol. 2020;94(13):e00510-20. Published 2020 Jun 16. doi:10.1128/JVI.00510-20.
25. Grifoni A, Weiskopf D, Ramirez SI, et al. Targets of T Cell Responses to SARS-CoV-2 Coronavirus in Humans with COVID-19 Disease and Unexposed Individuals. Cell. 2020;181(7):1489-1501.e15. doi:10.1016/j.cell.2020.05.015.
26. Ellinghaus D, Degenhardt F, Bujanda L, et al. Genomewide Association Study of Severe Covid-19 with Respiratory Failure [published online ahead of print, 2020 Jun 17]. N Engl J Med. 2020;NEJMoa2020283. doi:10.1056/NEJMoa2020283
27. Wu Y, Feng Z, Li P, Yu Q. Relationship between ABO blood group distribution and clinical characteristics in patients with COVID-19 [published online ahead of print, 2020 Jun 17]. Clin Chim Acta. 2020;509:220-223. doi:10.1016/j.cca.2020.06.026
28. Gubernatorova EO, Gorshkova EA, Polinova AI, Drutskaya MS. IL-6: Relevance for immunopathology of SARS-CoV-2. Cytokine Growth Factor Rev. 2020;53:13-24. doi:10.1016/j.cytogfr.2020.05.009.
29. Delanghe J.R., De Buyzere M.L., Speeckaert M.M. C3 and ACE1 polymorphisms are more important confounders in the spread and outcome of COVID-19 in comparison with ABO polymorphism. European Journal of Preventive Cardiology. 2020 2047487320931305.
30. Panda, Aditya K et al. "CCR5 Δ32 minorallele is associated with susceptibility to SARS-CoV-2 infection and death: An epidemiological investigation." Clinica chimica acta; international journal of clinical chemistry, S0009-8981(20)30328-4. 9 Jul. 2020, doi:10.1016/j.cca.2020.07.012.
31. Chandrashekar, D. S. et al. (2020). Comparative Transcriptome Analyses Reveal Genes Associated With SARS-Cov-2 Infection of Human Lung Epithelial Cells. bioRxiv preprint. doi: https://doi.org/10.1101/2020.06.24.169268. http://biorxiv.org/cgi/content/short/2020.06.24.169268.
32. Ji HL, Zhao R, Matalon S, Matthay MA. Elevated Plasmin(ogen) as a Common Risk Factor for COVID-19 Susceptibility. Physiol Rev. 2020;100(3):1065-1075. doi:10.1152/physrev.00013.2020
33. Zhang Y, Qin L, Zhao Y, et al. Interferon-Induced Transmembrane Protein 3 Genetic Variant rs12252-C Associated With Disease Severity in Coronavirus Disease 2019. J Infect Dis. 2020;222(1):34-37. doi:10.1093/infdis/jiaa224
34. David A Dorward, Clark D Russell, In Hwa Um, Mustafa Elshani, Stuart D Armstrong, Rebekah Penrice-Randal, Tracey Millar, Chris EB Lerpiniere, Giulia Tagliavini, Catherine S Hartley, Nadine P Randall, Naomi N Gachanja, Philippe MD Potey, Alison M Anderson, Victoria L Campbell, Alasdair J Duguid, Wael Al Qsous, Ralph BouHaidar, J Kenneth Baillie, Kevin Dhaliwal, William A Wallace, Christopher OC Bellamy, Sandrine Prost, Colin Smith, Julian A Hiscox, David J Harrison, Christopher D Lucas, ICECAP.Tissue-specific tolerance in fatal Covid-19 medRxiv 2020.07.02.20145003; doi:https://doi.org/10.1101/2020.07.02.20145003

References

1. Zhou, P.; Yang, X.L.; Wang, X.G.; Hu, B.; Zhang, L.; Zhang, W.; Si, H.R.; Zhu, Y.; Li, B.; Huang, C.L.; et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. Nature 2020, 579, 270–273.
2. Amin M, Sorour MK, Kasry A. Comparing the Binding Interactions in the Receptor Binding Domains of SARS-CoV-2 and SARS-CoV. J Phys Chem Lett. 2020;11(12):4897-4900. doi:10.1021/acs.jpclett.0c01064
3. Shang J, Wan Y, Luo C, et al. Cell entry mechanisms of SARS-CoV-2. Proc Natl Acad Sci U S A. 2020;117(21):11727-11734. doi:10.1073/pnas.2003138117.
4. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Pöhlmann S. A Multibasic Cleavage Site in the Spike Protein of SARS-CoV-2 Is Essential for Infection of Human Lung Cells. Mol Cell. 2020;78(4):779-784.e5. doi:10.1016/j.molcel.2020.04.022.
5. Liu T, Luo S, Libby P, Shi GP. Cathepsin L-selective inhibitors: A potentially promising treatment for COVID-19 patients [published online ahead of print, 2020 May 26]. Pharmacol Ther. 2020;213:107587. doi:10.1016/j.pharmthera.2020.107587.
6. Gordon DE, Jang GM, Bouhaddou M, et al. A SARS-CoV-2 protein interaction map reveals targets for drug repurposing [published online ahead of print, 2020 Apr 30]. Nature. 2020;10.1038/s41586-020-2286-9. doi:10.1038/s41586-020-2286-9.
7. Zhang X, Tan Y, Ling Y, et al. Viral and host factors related to the clinical outcome of COVID-19 [published online ahead of print, 2020 May 20]. Nature. 2020;10.1038/s41586-020-2355-0. doi:10.1038/s41586-020-2355-0.
8. Zhang L, Jackson CB, Mou H, et al. The D614G mutation in the SARS-CoV-2 spike protein reduces S1 shedding and increases infectivity. Preprint. bioRxiv. 2020;2020.06.12.148726. Published 2020 Jun 12. doi:10.1101/2020.06.12.148726.
9. Carlos Franco-Munoz, Diego Alejandro Alvarez-Diaz, Katherine Laiton-Donato, Magdalena Wiesner, Patricia Escandon, Jose A Usme-Ciro, Nicolas David Franco-Sierra, Astrid C Florez-Sanchez, Sergio Gomez-Rangel, Luz D Rodriguez Calderon, Juliana Barbosa Ramirez, Erika Ospitia Baez, Diana Marcela Walteros, Martha L Ospina Martinez, Marcela Mercado-Reyes Substitutions in Spike and Nucleocapsid proteins of SARS-CoV-2 circulating in South America medRxiv 2020.06.02.20120782; doi: https://doi.org/10.1101/2020.06.02.20120782.
10. Shang, J., Ye, G., Shi, K. et al. Structural basis of receptor recognition by SARS-CoV-2. Nature 581, 221–224 (2020). https://doi.org/10.1038/s41586-020-2179-y.
11. Wang M, Li M, Ren R, et al. International Expansion of a Novel SARS-CoV-2 Mutant. J Virol. 2020;94(12):e00567-20. Published 2020 Jun 1. doi:10.1128/JVI.00567-20.
12. Bost P, Giladi A, Liu Y, et al. Host-Viral Infection Maps Reveal Signatures of Severe COVID-19 Patients. Cell. 2020;181(7):1475-1488.e12. doi:10.1016/j.cell.2020.05.006.
13. Varga Z, Flammer AJ, Steiger P, et al. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. Lancet. 2020;395(10234):1417-1418. doi:10.1016/S0140-6736(20)30937-5.
14. Bandyopadhyay D, Akhtar T, Hajra A, et al. COVID-19 Pandemic: Cardiovascular Complications and Future Implications [published online ahead of print, 2020 Jun 23]. Am J Cardiovasc Drugs. 2020;1-14. doi:10.1007/s40256-020-00420-2.
15. Fathi N, Rezaei N. Lymphopenia in COVID-19: Therapeutic opportunities [published online ahead of print, 2020 May 27]. Cell Biol Int. 2020;10.1002/cbin.11403. doi:10.1002/cbin.11403
16. https://www.covid19hg.org/
17. https://www.cogconsortium.uk/
18. Eric W. Stawiski, Devan Diwanji, Kushal Suryamohan, Ravi Gupta, Frederic A. Fellouse, J. Fah Sathirapongsasuti, Jiang Liu, Ying-Ping Jiang, Aakrosh Ratan, Monika Mis, Devi Santhosh, Sneha Somasekar, Sangeetha Mohan, Sameer Phalke, Boney Kuriakose, Aju Antony, Jagath R. Junutula, Stephan C. Schuster, Natalia Jura, Somasekar Seshagiri. Human ACE2 receptor polymorphisms predict SARS-CoV-2 susceptibility. bioRxiv 2020.04.07.024752; doi: https://doi.org/10.1101/2020.04.07.024752.
19. David Curtis Variants in ACE2 and TMPRSS2 genes are not major determinants of COVID-19 severity in UK Biobank subjects medRxiv 2020.05.01.20085860; doi:https://doi.org/10.1101/2020.05.01.20085860.
20. Ney Pereira Carneiro Santos, Andre Salim Khayat, Juliana Carla Gomes Rodrigues, Pablo Carmo Pinto, Gilderlanio Santana Araujo, Lucas Favacho Pastana, Jessyca Amanda Gomes Medeiros, Marianne Rodrigues Fernandes, Arthur Ribeiro dos Santos, Bruna Claudia Meireles Khayat, Fabiano Cordeiro Moreira, Andre Mauricio Ribeiro dos Santos, Paula Barauna Assumpcao, Andrea Ribeiro dos Santos, Paulo Pimentel Assumpcao, Sidney Santos TMPRSS2 variants and their susceptibility to COVID-19: focus in East Asian and European populations. medRxiv 2020.06.09.20126680; doi: https://doi.org/10.1101/2020.06.09.20126680.
21. Roberta Russo, Immacolata Andolfo, Vito Alessandro Lasorsa, Achille Iolascon, Mario Capasso Genetic analysis of the novel SARS-CoV-2 host receptor TMPRSS2 in different populations bioRxiv 2020.04.23.057190; doi: https://doi.org/10.1101/2020.04.23.057190.
22. Bullerdiek J. COVID-19 challenging cell biology. Protoplasma. 2020;257(3):619-620. doi:10.1007/s00709-020-01506-z.
23. Lopera Maya EA, van der Graaf A, Lanting P, et al. Lack of Association Between Genetic Variants at ACE2 and TMPRSS2 Genes Involved in SARS-CoV-2 Infection and Human Quantitative Phenotypes. Front Genet. 2020;11:613. Published 2020 Jun 8. doi:10.3389/fgene.2020.00613.
24. Nguyen A, David JK, Maden SK, et al. Human Leukocyte Antigen Susceptibility Map for Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2. J Virol. 2020;94(13):e00510-20. Published 2020 Jun 16. doi:10.1128/JVI.00510-20.
25. Grifoni A, Weiskopf D, Ramirez SI, et al. Targets of T Cell Responses to SARS-CoV-2 Coronavirus in Humans with COVID-19 Disease and Unexposed Individuals. Cell. 2020;181(7):1489-1501.e15. doi:10.1016/j.cell.2020.05.015.
26. Ellinghaus D, Degenhardt F, Bujanda L, et al. Genomewide Association Study of Severe Covid-19 with Respiratory Failure [published online ahead of print, 2020 Jun 17]. N Engl J Med. 2020;NEJMoa2020283. doi:10.1056/NEJMoa2020283.
27. Wu Y, Feng Z, Li P, Yu Q. Relationship between ABO blood group distribution and clinical characteristics in patients with COVID-19 [published online ahead of print, 2020 Jun 17]. Clin Chim Acta. 2020;509:220-223. doi:10.1016/j.cca.2020.06.026.
28. Gubernatorova EO, Gorshkova EA, Polinova AI, Drutskaya MS. IL-6: Relevance for immunopathology of SARS-CoV-2. Cytokine Growth Factor Rev. 2020;53:13-24. doi:10.1016/j.cytogfr.2020.05.009.
29. Delanghe J.R., De Buyzere M.L., Speeckaert M.M. C3 and ACE1 polymorphisms are more important confounders in the spread and outcome of COVID-19 in comparison with ABO polymorphism. European Journal of Preventive Cardiology. 2020 2047487320931305.
30. Panda, Aditya K et al. "CCR5 Δ32 minorallele is associated with susceptibility to SARS-CoV-2 infection and death: An epidemiological investigation." Clinica chimica acta; international journal of clinical chemistry, S0009-8981(20)30328-4. 9 Jul. 2020, doi:10.1016/j.cca.2020.07.012.
31. Chandrashekar, D. S. et al. (2020). Comparative Transcriptome Analyses Reveal Genes Associated With SARS-Cov-2 Infection of Human Lung Epithelial Cells. bioRxiv preprint. doi: https://doi.org/10.1101/2020.06.24.169268. http://biorxiv.org/cgi/content/short/2020.06.24.169268.
32. Ji HL, Zhao R, Matalon S, Matthay MA. Elevated Plasmin(ogen) as a Common Risk Factor for COVID-19 Susceptibility. Physiol Rev. 2020;100(3):1065-1075. doi:10.1152/physrev.00013.2020.
33. Zhang Y, Qin L, Zhao Y, et al. Interferon-Induced Transmembrane Protein 3 Genetic Variant rs12252-C Associated With Disease Severity in Coronavirus Disease 2019. J Infect Dis. 2020;222(1):34-37. doi:10.1093/infdis/jiaa224.
34. David A Dorward, Clark D Russell, In Hwa Um, Mustafa Elshani, Stuart D Armstrong, Rebekah Penrice-Randal, Tracey Millar, Chris EB Lerpiniere, Giulia Tagliavini, Catherine S Hartley, Nadine P Randall, Naomi N Gachanja, Philippe MD Potey, Alison M Anderson, Victoria L Campbell, Alasdair J Duguid, Wael Al Qsous, Ralph BouHaidar, J Kenneth Baillie, Kevin Dhaliwal, William A Wallace, Christopher OC Bellamy, Sandrine Prost, Colin Smith, Julian A Hiscox, David J Harrison, Christopher D Lucas, ICECAP.Tissue-specific tolerance in fatal Covid-19 medRxiv 2020.07.02.20145003; doi:https://doi.org/10.1101/2020.07.02.20145003.

ОБОСНОВАНИЕ ВОЗМОЖНЫХ НАПРАВЛЕНИЙ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ

Ю. В. Лобзин[1], М. Б. Иванов[2], Е. Б. Шустов[2], В. Л. Рейнюк[2], А. В. Фомичев[2], А. Е. Сосюкин[2], Б. С. Литвинцев[2] ✉

[1] Федеральное государственное бюджетное учреждение «Детский научно-клинический центр инфекционных болезней Федерального медико-биологического агентства», 197022, Санкт-Петербург

[2] Федеральное государственное бюджетное учреждение науки «Институт токсикологии Федерального медико-биологического агентства», 192019, Санкт-Петербург

В статье анализируются звенья патогенеза новой коронавирусной инфекции, приводящие к тяжелым клиническим проявлениям заболевания — острому респираторному дистресс-синдрому, полиорганной недостаточности и эндотоксикозу. Представлена последовательность развития инфекционного процесса с момента попадания вируса в организм из внешней среды до повреждения альвеолярно-капиллярного барьера и развития острого респираторного дистресс-синдрома. Описаны факторы инициации патологических процессов, приводящих к развитию острого респираторного дистресс-синдрома, среди которых особое внимание уделено оксидативному стрессу, гиперреактивности иммунной системы, эндотелиальной дисфункции и цитотоксическому действию вируса. Обсуждаются возможные фармакотерапевтические направления лечения COVID-19 с учетом разных звеньев патогенеза.

Ключевые слова: коронавирус, фармакотерапия, эндотелиальная дисфункция, SARS-CoV-2, COVID-19, острый респираторный дистресс-синдром, оксидативный стресс, SARS-COV-2

✉ **Для корреспонденции:** Литвинцев Богдан Сергеевич (Litvincev Bogdan Sergeevich), доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник научного информационно-аналитического отдела ФГБУН «Институт токсикологии Федерального медико-биологического агентства», 192019, г. Санкт-Петербург, e-mail: litvintsevs@yandex.ru

Статья получена: 19.06.2020 **Статья принята к печати:** 17.07.2020 **Опубликована онлайн:** 26.07.2020

DOI: 10.47183/mes.2020.002

JUSTIFICATION OF THE POSSIBLE DIRECTIONS OF PATHOGENETIC THERAPY OF A NEW CORONAVIRUS INFECTION

Lobzin YuV[1], Ivanov MB[2], Shustov EB[2], Rejnyuk VL[2], Fomichev AV[2], Sosyukin AE[2], Litvincev BS[2] ✉

[1] Pediatric Research and Clinical Center for Infectious Disease, Saint Petersburg, 197022, Russian Federation

[2] “Institute of Toxicology” of Federal Medico-Biological Agency, Saint Petersburg, 192019, Russian Federation

The article analyses different stages of COVID-19 pathogenesis that drive development of severe complications, including acute respiratory distress syndrome, multiple organ failure and endotoxicosis. COVID-19 progression is described, from the first moments of infection to the disruption of the alveolar-capillary barrier and acute respiratory distress syndrome. The article looks at the causes initiating pathological processes that lead to acute respiratory distress syndrome. The special focus is on oxidative stress, hyperreactivity of the immune system, endothelial dysfunction, and cytotoxic effects of the virus. The article discusses tentative treatments for COVID-19 at different stages of its pathogenesis.

Keywords: coronavirus, medication therapy, endothelial dysfunction, SARS-CoV-2, COVID-19, acute respiratory distress syndrome, oxidative stress, SARS-COV-2

✉ **Correspondence should be addressed:** Bogdan S. Litvincev, MD, Ph.D, DSci., leading researcher of the scientific information and analytical department “Institute of toxicology” of Federal Medico-Biological Agency, Saint Petersburg, 192019, Russian Federation. E-mail: litvintsevs@yandex.ru

Received: 26.06.2020 **Accepted:** 09.07.2020 **Published online:** 15.07.2020

DOI: 10.47183/mes.2020.002

Введение

В конце декабря 2019 года в китайской провинции Ухань были зарегистрированы первые случаи атипичной пневмонии, отличавшейся по своему клиническому течению от всех ранее известных вирусных пневмоний. Активное расширение границ распространения новой пневмонии в марте 2020 года послужило причиной объявления Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) пандемии, вызываемой новым РНК-содержащим коронавирусом SARS-CoV-2 (Severe Acute Respiratory Syndrome-related Coronavirus 2) [1]. Согласно данным мониторингового центра ВОЗ, показатели заболеваемости новой коронавирусной инфекцией (COVID-19) перманентно находятся на достаточно высоком уровне. Применяющиеся современные методы диагностики и лечения пациентов с COVID-19 во многом стандартизированы и чаще оказываются результативными, однако сохраняющаяся летальность больных с тяжелыми формами заболевания не позволяет утверждать об их однозначной эффективности [2]. Кроме того, до настоящего времени в научном медико-биологическом сообществе не сложилось единое мнение о патогенезе COVID-19, которое могло бы привнести существенный вклад в понимание процессов, влияющих на возникновение не всегда обратимых осложнений [3]. Успех в борьбе с распространением и последствиями заражения коронавирусом SARS-CoV-2 в ближайшее время может быть достигнут путем систематического мониторинга официальных отечественных и зарубежных данных о вариантах течения COVID-19, анализе эффективности апробированных методов терапии и опыте применения фармакологических средств коррекции нарушений, возникающих на разных этапах патогенеза новой коронавирусной инфекции. Необходимо отметить, что в настоящее время, по мнению специалистов Министерства здравоохранения Российской Федерации, основным подходом к терапии COVID-19 должно быть упреждающее назначение лечения до развития полного симптомокомплекса жизнеугрожающих состояний, а именно пневмонии, острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС) и сепсиса.

Цель работы. Определение перспективных направлений терапии COVID-19 на разных стадиях заболевания на

основе анализа и систематизации существующих научных данных о патогенезе новой коронавирусной инфекции.

Основная часть

Главными механизмами передачи коронавируса из семейства SARS-CoV-2 от человека человеку признаны аэрогенный (воздушно-капельный и воздушно-пылевой пути), а также контактный опосредованный (через руки и различные предметы), с последующим попаданием вируса на слизистые оболочки. Также возможен фекально-оральный механизм заражения, который обусловлен проникновением вируса в организм в результате его переноса с поверхностей предметов непосредственно руками или с необработанными продуктами питания в желудочно-кишечный тракт (ЖКТ), где SARS-CoV-2 вступает в контакт со слизистой оболочкой пищевода, желудка или верхних отделов тонкой кишки [4]. Предположительно возможен также трансплацентарный путь передачи инфекции [5], однако в России ни одного случая внутриутробного инфицирования плода зафиксировано не было, а несколько случаев инфицирования новорожденных были связаны с послеродовым периодом [6].

Немаловажная роль в развитии инфекционного процесса отведена экзогенным факторам. Среди них широко обсуждается хроническая интоксикация психоактивными веществами, значительно повышающая риск заражения и влияющая на тяжесть течения новой коронавирусной инфекции [7]. Так, в частности, курение является одним из факторов прогрессирования коронавирусной инфекции и повышает вероятность развития тяжелых форм [8], а регулярное употребление алкоголя способно негативно влиять на иммунитет человека, тем самым повышая риск развития заболевания с последующими серьезными осложнениями [9]. Кроме экзогенных факторов, существенное влияние на тяжесть течения COVID-19 оказывают сопутствующие онкологические заболевания, артериальная гипертензия, сахарный диабет, хроническая обструктивная болезнь легких и пр., которые при определенных условиях способны приводить к необратимым системным расстройствам [10].

На этапе предотвращения заражения и распространения вируса весьма эффективны стандартные профилактические меры. Общепризнанными во всем мире элементарными мерами профилактики заражения новой коронавирусной инфекцией являются соблюдение социальной дистанции не менее 1,5–2 метров, а также правил личной и респираторной гигиены. Несмотря на эффективность данных мер, противоэпидемические мероприятия в отношении COVID-19 должны также включать дезинфекцию с применением вирусоцидных средств [11].

Инфекционный процесс инициируется после попадания SARS-CoV-2 на слизистую оболочку (конъюнктива, носовая и ротовая полости, дыхательные пути, верхние отделы ЖКТ), в составе которой содержатся эпителиоциты, продуцирующие сиаловые кислоты [12]. Сиаловые кислоты в составе трансмембранных гликопротеинов клеточной мембраны являются мишенью действия гемагглютинин-эстеразы — поверхностного белка оболочки вируса, обеспечивающего его проникновение в клетки слизистых и начало репликации. В случае продуцирования вирус-инфицированными клетками слизистой оболочки большого количества новых вирусных частиц и иммунных факторов воспаления, становится возможным прорыв вируса в кровоток и распределение в ткани с клеточными мишенями, что и приводит после инкубационного периода [13] к формированию клинической картины заболевания.

Клеточными «воротами» для проникновения вируса SARS-CoV-2 в клетку мишень являются различные трансмембранные гликопротеины. Основным рецептором нового коронавируса, также как и для его предыдущего штамма SARS-CoV, является ангиотензинпревращающий фермент II типа (АПФ2) [5, 14, 15]. Его главная функция – регулирование активности ангиотензина-2, вызывающего повышение тонуса гладкой мускулатуры, работы сердца и почек. АПФ2 отщепляет одну аминокислоту от ангиотензина II и тем самым меняет его свойства: получившаяся молекула более активно действует на мембранные рецепторы к ангиотензину II, что вызывает кратковременный локальный выраженный сосудосуживающий эффект. Другая функция АПФ2 заключается в способности модулировать перенос аминокислот через мембрану клетки. Эту функцию фермент реализует, поддерживая нужную форму мембранного транспортера аминокислот. Именно такая связь мембранной части молекулы фермента с расположенным с внутренней стороны клеточной мембраны переносчиком аминокислот играет особую роль в способности АПФ2 обеспечивать перенос вируса во внутриклеточное пространство. Важно также отметить, что АПФ2 экспрессируется, в основном, на поверхности альвеолоцитов II типа, поэтому именно эти клетки являются главными мишенями инфекции, вызванной SARS-CoV-2 [16]. Другие клетки, экспрессирующие АПФ2 (альвеолоциты I типа, макрофаги, эндотелиоциты сосудов легких, сердца, мозга, почек, клетки эпителия бронхов и бронхиол, пищевода, двенадцатиперстной и подвздошной кишки, мочевого пузыря, клетки поджелудочной железы, нейроны коры и ствола мозга), составляют суммарно около 20% потенциальных клеток-мишеней, в которые новый коронавирус может попасть, используя в качестве «ворот» инфекции этот трансмембранный фермент.

В ряде исследований было показано, что для проникновения коронавируса в клетку-мишень через «ворота» трансмембранного фермента АПФ2 необходимо участие еще одного гликопротеинового фермента, расположенного в ближайшей к нему зоне, в области кальциевого канала — трансмембранной сериновой протеазы клеток-мишеней [17]. Эта протеаза активируется контактом с рецептор-связанным доменом вируса, катепсином или повышением кислотности среды и обеспечивает запуск процесса фузии — слияния оболочки вируса и клеточной мембраны [18]. В этом процессе принимает участие еще одна протеаза – фурин – фермент, расщепляющий белок в месте спаренных основных аминокислот и участвующий в процессинге (созревании) вирусных белков [19].

В качестве «входных ворот» для коронавируса SARS-CoV-2 также может выступать присутствующий в большинстве клеток трансмембранный гликопротеин — базигин, известный еще как кластер дифференциации CD147 или индуктор внеклеточной матриксной металлопротеиназы (ММП) [17, 19]. Связывание коронавируса с базигином, также как и с АПФ2 происходит через спайковые белки — шиповидные выросты на поверхности вируса. Основными функциями базигина являются активация ММП, участие в межклеточном взаимодействии и сперматогенезе. Механизм действия базигина связан с выраженной активацией моноцитов крови, тромбоцитов, S-селектина, освобождением положительно заряженных головок коллагена и

формированием пристеночных тромбоцитарных тромбов с последующим снижением проницаемости капиллярно-тканевых барьеров и миграцией макрофагов из сосудистого русла в очаг воспаления. Преимущественная локализация — эритроциты, лимфоциты, сетчатка, фибробласты, эпителиальные клетки, эндотелиоциты, клетки простаты [20]. Не исключено, что индукция нарушений свертывания крови с последующим формированием внутрисосудистых тромбов в пораженных вирусом органах, особенно на фоне эндотелиальной дисфункции, может быть связана именно с представленным механизмом проникновения и активации коронавируса SARS-CoV-2.

Еще одним трансмембранным гликопротеином, с которым может связываться SARS-CoV-2, является поверхностный антиген CD26 — фермент DDP4 (дипептидилпептидаза-4) — сериновая экзопептидаза, отщепляющая от белковой молекулы концевой дипептид с участием пролина или аланина [21]. Способность этого гликопротеина участвовать в транспорте коронавирусов во внутриклеточное пространство была установлена ранее для MERS-CoV — возбудителя ближневосточного острого респираторного синдрома (Middle East Respiratory Syndrome) [22].

Механизм развития инфекционного процесса схематично представлен на рис. 1.

Для новой коронавирусной инфекции, как и для других респираторно-вирусных инфекций, связанных с попаданием вируса в дыхательные пути, в максимально ранний период особо важное значение имеет повышение локального иммунитета слизистых оболочек зон первичного контакта вируса с организмом [23]. Поэтому в целях предотвращения процесса репликации коронавируса SARS-CoV-2 на ранних стадиях заболевания, протекающего еще без выраженных клинических проявлений, вполне допустимо использовать средства стимуляции местной иммунорезистентности, а также локального и системного иммунитета. Среди таких препаратов доступны к применению интерфероны, обладающие комплексным противовирусным, иммуностимулирующим и антипролиферативным действием, пептидные и синтетические иммуномодуляторы, способные повышать бактерицидную активность нейтрофилов, а также неспецифические нуклеинатные иммуностимуляторы, активирующие неспецифическую резистентность организма. Министерством здравоохранения Российской Федерации рекомендовано применение рекомбинантного интерферона α2b для интраназального введения, а также интерферона

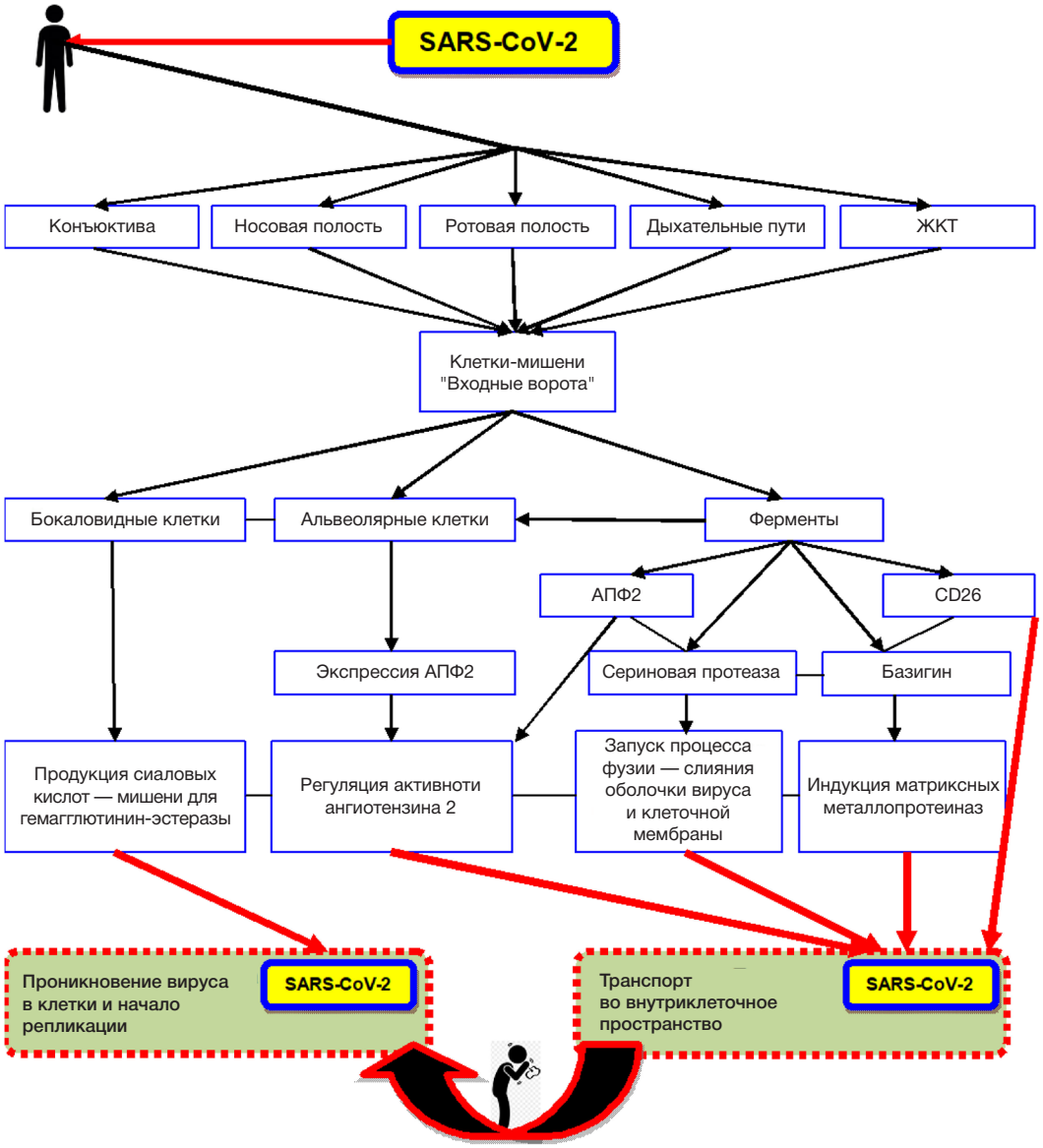

Рис. 1. Схема инициации инфекционного процесса возбудителем новой коронавирусной инфекции SARS-CoV-2

β1b в сочетании с комбинацией лопинавир + ритонавир. Инактивация вируса в очаге воспаления достигается с помощью применения вирусоцидных средств, которые рекомендованы в комплексной терапии при вирусной пневмонии без дыхательной недостаточности, и могут оказаться перспективными в лечении новой коронавирусной инфекции. Нарушение же процесса проникновения вируса в клетки-мишени может быть достигнуто назначением ингибиторов фузии и/или блокаторов рецепторов ангиотензина-II, механизм действия которых позволяет рассматривать их как потенциально перспективные средства, доступные в комплексной терапии вирусной пневмонии с дыхательной недостаточностью [24]. В настоящее время активно разрабатываются генно-инженерные растворимые (циркулирующие) «ловушки» для вируса, основанные на применении белковых фрагментов рецептора АПФ2, связанных с Fc-фрагментом человеческого иммуноглобулина IgG1 [25]. Прерывания репликации вируса можно добиться назначением препаратов, нарушающих этот процесс, для чего применяют предотвращающие размножение вируса ингибиторы вирусных протеаз и РНК-полимераз. Однако эффективность терапии на данном этапе развития заболевания зависит от многих факторов, нередко заболевание продолжает прогрессировать. Важно также отметить, что с учетом отсутствия в настоящее время доказанных методов лечения, направленных на подавление активности вируса, возможно назначение препаратов с предполагаемой этиотропной эффективностью «off-label» [26], при этом их назначение должно соответствовать этическим нормам, рекомендациям ВОЗ, и осуществляться строго на основании действующих законодательных и нормативных актов.

При повреждении или гибели клеток-мишеней происходит активация альвеолярных макрофагов и нейтрофилов, вызывающая высвобождение хемокинов с последующей миграцией воспалительных клеток в интерстиций. В дальнейшем в зоне поражения начинают формироваться нейтрофильные инфильтраты, повышается проницаемость капиллярного барьера — альвеолы и легочной интерстиций пропитываются небольшим количеством жидкости. Формируется рентгенологическая картина специфической пневмонии, выявляемой, как правило, с помощью компьютерной томографии [27]. Дальнейшая динамика процесса, вероятно, уже будет связана с рядом экзогенных и эндогенных факторов, частные особенности которых будут предопределять исход заболевания.

Варианты клинического течения новой коронавирусной инфекции, сопровождающиеся пневмонией, достаточно подробно представлены в методических рекомендациях Министерства здравоохранения Российской Федерации [11], учебно-методическом пособии Федерального медико-биологического агентства [28] и в других источниках [1, 17, 29, 30]. Пневмония на фоне COVID-19 может сформироваться, если вирус попадает в альвеолярное пространство прямым воздушным путем (мишень — альвеолоцит II типа) или гематогенно при прорыве вируса в кровоток при гриппоподобном варианте течения (мишень — эндотелиоцит капиллярной сети легких). Параллельно прогрессированию воспалительного процесса развивается оксидативный стресс, вызванный преобладанием мощности процессов перекисного и свободнорадикального окисления, индуцированных воспалительным процессом, над способностью ферментативных и субстратных механизмов антирадикальной и антиоксидантной защиты нивелировать их влияние на клеточные и субклеточные мембраны, и в дальнейшем приводящий к повреждению и гибели клеток [31]. В то же время другим механизмом клеточного повреждения при оксидативном стрессе может являться митохондриальная дисфункция, играющая важную роль в развитии нейродегенеративных заболеваний [32]. Данное звено патогенеза требует, в дополнение к уже проводимой фармакотерапии, назначения средств антиоксидантной защиты. К препаратам, снижающим уровень оксидативного стресса, относят высокие дозы аскорбиновой кислоты, липидные и митохондриальные антиоксиданты, сукцинаты, донаторы сульфгидрильных групп, антиоксиданты с ферментативной активностью, а также блокаторы активации активных форм кислорода.

На фоне пневмонии, индуцированной вирусом SARS-CoV-2, нередко развивается дыхательная недостаточность, а последующая генерализация патологического процесса, способствует формированию острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС). В формировании ОРДС могут участвовать сочетания различных патологических факторов, ведущим из которых представляется массивный выброс цитокинов из активированных альвеолярных макрофагов, нейтрофилов, эндотелиоцитов и альвеолоцитов в очаге первичного проникновения вируса в ткань легкого («цитокиновый шторм») с резким нарастанием свободно-радикального повреждения клеточных мембран [33, 34]. При генерализованном повреждении клеток-мишеней происходит быстрая и выраженная активация альвеолярных макрофагов и нейтрофилов, экспрессия провоспалительных цитокинов (интерлейкина-1, интерлейкина-2, интерлейкина-6, интерлейкина-10, фактора некроза опухоли), активация синтеза простагландинов и лейкотриенов. Также активируются гиалуронидаза и матриксные металлопротеиназы, которые начинают расщеплять межуточное вещество легочного интерстиция, тем самым снижая прочность альвеолярно-капиллярного барьера. Развивается локальный спазм сосудов микроциркуляторного русла, повышается легочное артериальное давление, жидкость из сосудистого русла проникает в интерстициальное пространство, формируется интерстициальный отек, затрудняющий транспорт газов через альвеолярно-капиллярный барьер. В дальнейшем резко снижается газообменная функция, усиливается гипоксемия, развивается дыхательный ацидоз, в крови накапливается углекислый газ, вызывающий гиперстимуляцию дыхательного и вегетативных центров ствола мозга. Поврежденные эндотелиоциты легочных сосудов, в свою очередь, начинают производить большое количество эндотелина, вследствие чего возникает не всегда управляемый каскад патологических реакций, приводящий в итоге к эндотоксикозу и полиорганной недостаточности [17].

Схема развития осложнений на фоне прогрессирования новой коронавирусной инфекции представлена на рис. 2.

Прямое повреждение коронавирусом SARS-CoV-2 альвеолоцитов II типа ведет к нарушению образования и разрушению сурфактанта, вымывающегося с поверхности альвеол избыточной тканевой жидкостью, поступающей в них из обводненного интерстиция [35]. Это приводит к спадению альвеол и снижению растяжимости ткани легких. Возникает деформация легочной ткани, раскрытие внутрилегочных артериовенозных шунтирующих сосудов, в легочных сосудах начинает преобладать не прошедшая газообмен необогащенная кислородом кровь. Нарушение

газообмена из-за интерстициального отека, проникновения жидкости в альвеолы, уменьшения числа вентилируемых альвеол, внутрилегочного сосудистого шунтирования ведет к развитию гипоксемии. В условиях гипоксемии происходит ингибирование активаторов плазминогена (урокиназы) с угнетением фибринолиза.

Прогрессирующая секреция эндотелина приводит к спазму легочных сосудов, активации тромбоцитов и внутрисосудистому тромбообразованию. Этот процесс усиливается из-за угнетения фибринолиза и приводит к нарушениям микроциркуляции. Гипоксемия и нарушения микроциркуляции ведут к гипоксии пораженных органов, накоплению продуктов метаболизма, эндотоксинов, молекул малой и средней молекулярной массы, что усиливает образование провоспалительных цитокинов (фактора некроза опухоли, интерлейкина-1, интерлейкина-6, интерлейкина-8) и миграцию мононуклеаров.

Под влиянием активации ММП, высвобождающихся при повреждении инфицированных клеток в межклеточную среду, усиливается повреждение капиллярного барьера, миграция в очаг поражения нейтрофилов, макрофагов, моноцитов, Т-киллеров, что приводит к активации иммунных механизмов тканевого повреждения и разрушению тканевого матрикса. В поврежденные альвеолы и интерстиций начинает проникать проколлаген, что способствует появлению гиалиновых мембран на внутренней поверхности альвеол, уплотнению интерстициальных структур легких, и в еще большей степени нарушает газообменную

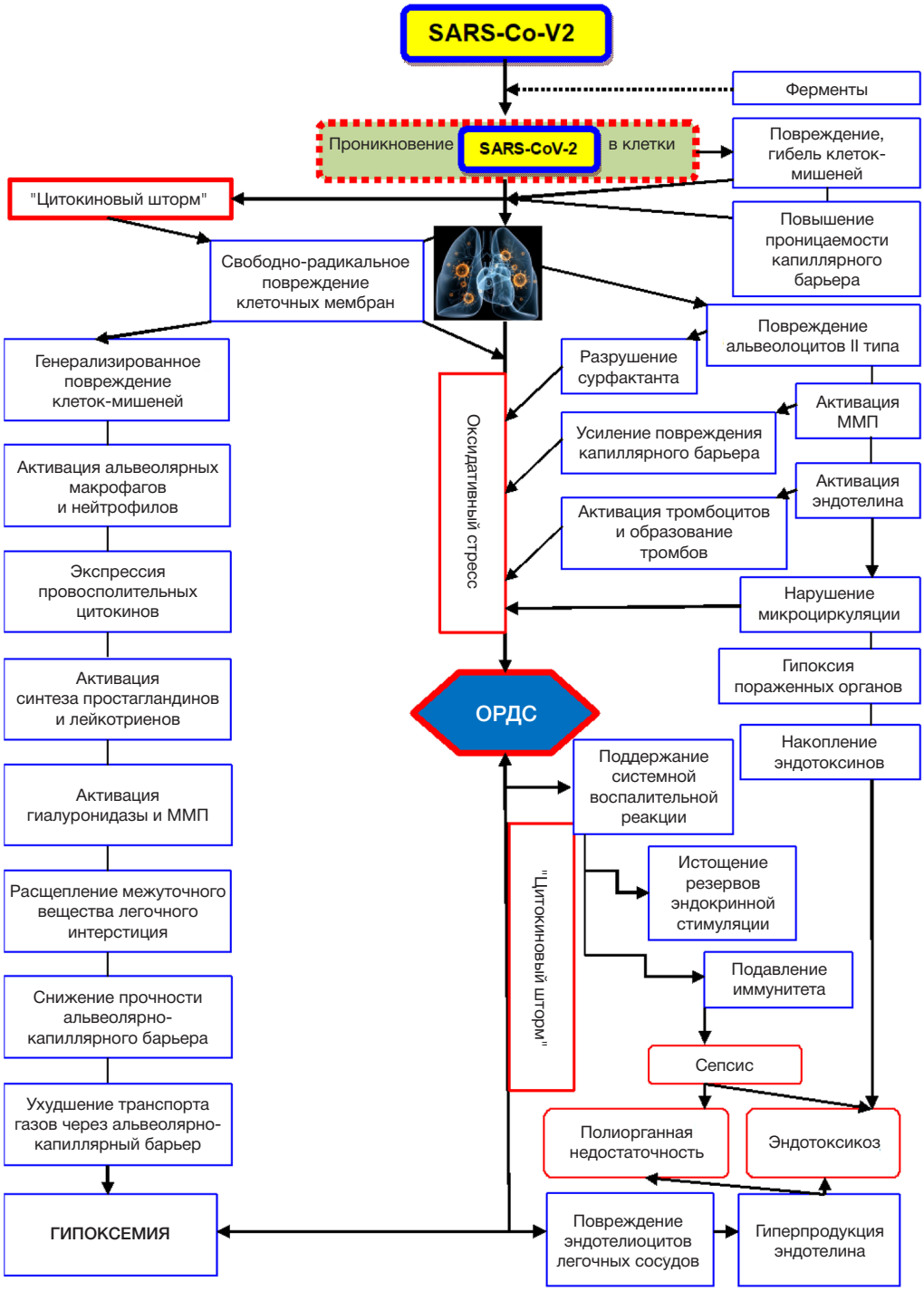

Рис. 2. Схема развития осложнений, вызванных каскадом патологических реакций, на фоне прогрессирования новой коронавирусной инфекции

функцию легких. Нейтрофильная инфильтрация в очагах повреждения сменяется лимфоцитарной, что приводит к иммунной стимуляции пролиферации фибробластов, накоплению в легких фибрина, ремоделированию легочной ткани с последующим развитием интерстициального и интраальвеолярного фиброза.

Нарастающая вследствие дыхательной недостаточности гипоксемия и гипоксия тканей в сочетании с прямым вирусным поражением клеток почек, поджелудочной железы, сердца, мозга стимулирует нарастание полиорганной недостаточности, являющейся признаком крайне тяжелого течения болезни, приводящего к развитию критического состояния и смерти. При наличии сопутствующей хронической патологии формируется синдром взаимного отягощения (коморбидности), ухудшающий состояние пациента. Продолжающийся «цитокиновый шторм» будет способствовать поддержанию системной воспалительной реакции, что неизбежно приведет к истощению резервов эндокринной регуляции, подавлению иммунитета, присоединению оппортунистических инфекций, развитию сепсиса и эндотоксического шока [36].

Гипоксемия, как стартовый механизм развития полиорганной недостаточности, определяет целесообразность использования на данном этапе заболевания координационных соединений цинка, механизм действия которых связан с повышением сродства гемоглобина к кислороду. Перспективное направление, связанное с назначением таких препаратов, может способствовать недопущению гибели инфицированной клетки.

Терапия на этапе развития осложнений вирусной пневмонии на фоне COVID-19, обусловленной «цитокиновым штормом», в целом должна быть максимально интенсифицирована, её приоритетным направлением является назначение препаратов, ограничивающих гиперактивность провоспалительных цитокинов. К антицитокиновым препаратам относят рекомбинантные аналоги эндогенных рецепторных антагонистов к цитокинам и терапевтические моноклональные антитела. В частности, Министерством здравоохранения Российской Федерации одобрено применение при COVID-19 блокаторов ИЛ-6 – препаратов тоцилизумаба, сарилумаба и олокизумаба, являющихся моноклональными антителами к ИЛ-6, ингибиторов ИЛ-1β (например, канакинумаба), а также ингибиторов JAK-киназ — общего сигнального пути для многих цитокинов (руксолитиниба фосфат, барицитиниб или тофацитиниб). Дополнительно к ним, при необходимости, могут применяться также секукинумаб (антиИЛ-17А), рекомендованный, например, Протоколом лечения госпитализированных больных с COVID-19 Медицинского научно-образовательного центра Московского государственного университета [37].

В комплексной терапии вирусной пневмонии для уменьшения воспалительных реакций также могут применяться синтетические ингибиторные пептиды — аналоги периферических энкефалинов и блокаторы активности Т-лимфоцитов. В борьбе с интерстициальным отеком могут быть эффективны ингибиторы ММП, единственным разрешенным в настоящее время к применению представителем которых является доксициклин. К средствам, ограничивающим клеточные иммунные реакции, относятся аминохинолины, связывающие свободные радикалы, и глюкокортикоиды, которые также участвуют в нарушении работы факторов инициации тканевого повреждения. Так, на основании промежуточных результатов проходящего в настоящее время в Великобритании обширного клинического исследования RECOVERY (исследование в режиме монотерапии эффективности и безопасности лопинавира-ритонавира, низкодозового применения дексаметазона, гидроксихлорохина, азитромицина, тоцилизумаба и гипериммунной донорской плазмы у 11 000 пациентов с COVID-19), Министерство здравоохранения Великобритании рекомендовало применение дексаметазона в лечении ОРДС у больных тяжелой формой COVID-19 [38]. Глюкокортикоиды также способны угнетать гипериммунные реакции и усиливать продукцию сурфактанта. Патологические реакции, вызванные высвобождением гистамина из тучных клеток слизистых оболочек дыхательных путей и мезенхимальной ткани легких, устраняются препаратами из группы Н1-гистаминоблокаторов.

Для коррекции провоспалительных реакций могут оказаться эффективными блокаторы рецепторов брадикинина, которые способны блокировать нарушения, вызванные высвобождением брадикинина макрофагами, эпителиоцитами и эндотелиоцитами при их повреждении, тем самым снижая интерстициальный отек легких. Однако лечение препаратами этой группы рассматривается исключительно как теоретическое направление, поскольку в настоящее время они в России не выпускаются, и их апробация не доступна.

В случае развития тяжелой дыхательной недостаточности, обусловленной ОРДС, требуется проведение комплекса неотложных мероприятий, включающих оксигенотерапию, искусственную вентиляцию легких (ИВЛ) и экстракорпоральную мембранную оксигенацию (ЭКМО). Перспективными средствами фармакологической коррекции гипоксемии, ОРДС и полиорганной недостаточности представляются перфтораны, обладающие реологическими, гемодинамическими, диуретическими, мембраностабилизирующими, кардиопротекторными и сорбционными свойствами [39, 40].

В отдельное направление патогенетической терапии коронавирусной инфекции следует выделить устранение эндотелиальной дисфункции, индуцированной как прямым действием SARS-CoV-2, так и опосредованным оксидативным стрессом. Эндотелиальная дисфункция — это ключевое звено в патогенезе различных заболеваний [41]. В настоящее время доказана роль дисфункции эндотелия в развитии атеросклероза, артериальной гипертензии, хронической сердечной недостаточности, сахарного диабета, хронической обструктивной болезни легких, болезней мочевыделительной системы, воспалительных заболеваний кишечника и многих других патологических состояний [42, 43]. При развитии осложнений, вызванных COVID-19, патогенез развития последующих нарушений также можно рассмотреть с позиции участия в каскаде патологических реакций эндотелиальной дисфункции [44], от характера и выраженности которой во многом зависят течение и исход заболевания. В формировании этапов эндотелиальной дисфункции при новой коронавирусной инфекции [41] можно выделить четыре фазы: I — фаза начала вирусной пневмонии; II — фаза генерализации легочного повреждения коронавирусом; III — фаза развернутой дыхательной и сосудистой недостаточности; IV — фаза нарастающей токсемии.

Основная причина формирования первой фазы — гиперцитокинемия. При генерализованном повреждении вирусом легочной ткани (альвеолоцитов I и II типа,

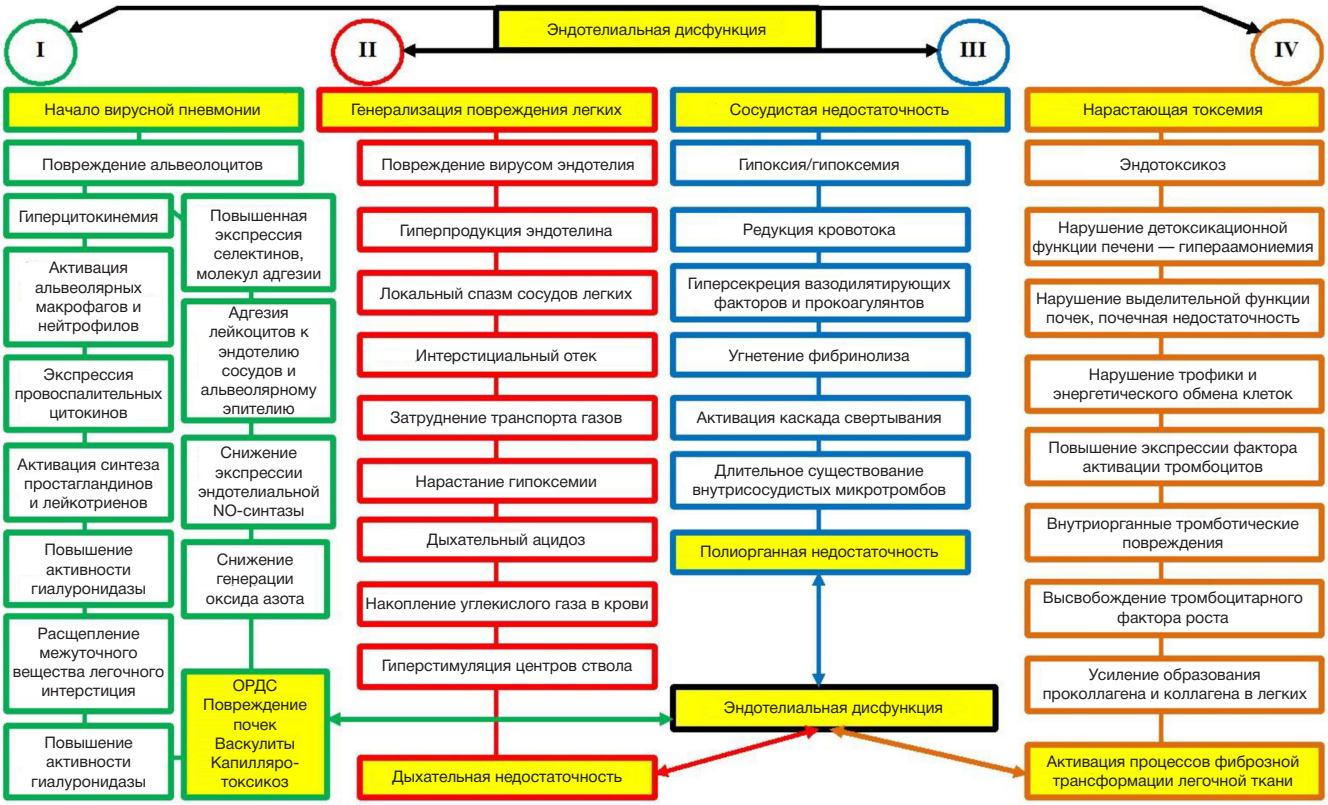

Рис. 3. Фазы влияния эндотелиальной дисфункции на формирование патологических процессов при новой коронавирусной инфекции

легочных макрофагов) происходит резкая активация альвеолярных макрофагов и нейтрофилов, экспрессия провоспалительных цитокинов (интерлейкина-1, интерлейкина-2, интерлейкина-6, интерлейкина-10, фактора некроза опухоли), а также активация синтеза простагландинов и лейкотриенов, приводящая к повышению активности гиалуронидазы. Гиалуронидаза, в свою очередь, начинает расщеплять межуточное вещество легочного интерстиция и снижает прочность альвеолярно-капиллярного барьера. Под влиянием провоспалительных цитокинов и простагландинов происходит гиперэкспрессия селектинов, молекул адгезии (ICAM-1, VCAM-1), которые, участвуя во взаимодействии с соответствующими лигандами лейкоцитов, обеспечивают их адгезию к эндотелию сосудов и альвеолярному эпителию. Одновременно с этим происходит снижение экспрессии эндотелиальной NO-синтазы, что приводит к снижению генерации оксида азота и связанной с ним вазодилятирующей, антикоагулянтной и противовоспалительной функции эндотелия. Повышение адгезивности эндотелия и неконтролируемая адгезия лейкоцитов имеют большое значение в патогенезе локальной воспалительной реакции при формировании ОРДС, а в более поздние сроки — повреждений почек, развитии периферических васкулитов и капилляротоксикоза.

Фаза генерализации легочного повреждения новым коронавирусом связана с прямым повреждением клеток эндотелия циркулирующим в крови SARS-CoV-2 — на поверхности эндотелиальных клеток есть несколько типов «ворот» для коронавируса. Наиболее значим этот фактор при формировании эндотелиальной дисфункции в легочных сосудах, клубочковом аппарате почек, коронарных и мозговых сосудах. Поврежденные эндотелиоциты легочных сосудов производят большое количество эндотелина, формируется локальный спазм сосудов микроциркуляторного русла легких, повышается легочное артериальное давление [45]. Жидкость из сосудистого русла проникает в интерстициальное пространство, развивается интерстициальный отек, затрудняющий транспорт газов через альвеолярно-капиллярный барьер. Далее резко снижается газообменная функция, усиливается гипоксемия, развивается дыхательный ацидоз, в крови накапливается углекислый газ, вызывающий гиперстимуляцию дыхательного и вегетативных центров ствола мозга. На этом фоне прогрессирует дыхательная недостаточность. В почках более значимым является генерация сосудосуживающих простагландинов H2, что приводит к нарушению клубочкового кровотока и снижению экскреционных и резорбтивных процессов в дистальных отделах нефрона.

На третьей фазе (фаза развернутой дыхательной и сосудистой недостаточности) неблагоприятные влияния на эндотелий оказывают редукция кровотока, ацидоз, гипоксемия и циркуляторная гипоксия. Нарушения функции эндотелия носят, в основном, компенсаторный характер и направлены на улучшение микроциркуляции, устранение повышенного тонуса и/или спазма регионарных сосудов. Однако при этом может усиливаться секреция вазодилатирующих факторов (оксида азота, эндотелиального релаксирующего фактора, эндотелиального деполяризующего фактора) и прокоагулянтов, особенно ингибитора тканевого активатора плазминогена и фактора Виллебранда. Угнетение фибринолиза и активация каскада свертывания поддерживает длительное существование внутрисосудистых микротромбов, что является важным элементом патогенеза синдрома полиорганной недостаточности.

В фазе нарастающей токсемии повреждение эндотелия связано с эндотоксикозом, вызванным нарушениями капиллярного барьера кишечника и резорбцией кишечных и микробных токсинов, нарушением детоксикационной

функции печени (в особенности — детоксикации аммиака в цикле синтеза мочевины), а также нарушением выведения шлаков обмена почками в результате начала формирования острой почечной недостаточности. Под влиянием эндотоксинов происходит ослабление трофики и энергетического обеспечения клеток эндотелия, их способности поддерживать отрицательный заряд на своей поверхности, поддерживать гемореологический и коагуляционный баланс. Повышается экспрессия фактора активации тромбоцитов, фибронектина. В результате формируются условия для внутриорганных тромботических повреждений, нарушении микроциркуляции, угнетения функции страдающих при этом органов. В активированных тромбоцитах происходит усиленное образование и высвобождение из гранул тромбоцитарного фактора роста, являющегося митогеном фибробластов, в результате чего усиливается образование проколлагена и коллагена, гиалиновых мембран в легких, вслед за тем активируются и поддерживаются процессы фиброзной трансформации легочной ткани. Фазы влияния эндотелиальной дисфункции на формирование патологических процессов при новой коронавирусной инфекции схематично изображены на рис. 3.

К настоящему времени известен широкий спектр групп лекарственных средств, устраняющих проявления эндотелиальной дисфункции [42]. Кроме препаратов, блокирующих цитокиновую активацию эндотелиальной дисфункции, доказана эффективность блокаторов эндотелиновых рецепторов, активаторов рецепторов релаксина-2, синтетических аналогов простагландинов и полисульфатированных соединений гликозамингликанов, в число которых входят сулодексид, фракционированные и нефракционированные гепарины, способные восстанавливать отрицательные заряды на поверхности эндотелия. Для улучшения микроциркуляции важно использовать производные аденозина (дипиридамол), метилксантинов и никотиновой кислоты. Вполне обоснована фармакотерапия эндотелиальной дисфункции ангиопротекторами, механизм действия которых связан с подавлением оксидативного стресса непосредственно в сосудистой стенке и торможением развития в ней воспалительных процессов. При тяжелых осложнениях, обусловленных развитием острого инфаркта миокарда, тромбоэмболии легочной артерии, ишемического инсульта, тромбоза сосудов сетчатки или почечных артерий рекомендовано использовать активаторы фибринолиза, но с обязательным учетом противопоказаний, предписанных стандартными протоколами проведения фибринолитической терапии.

В процессе восстановления эндотелиальной дисфункции целесообразно применять эссенциальные фосфолипиды [46], в механизме действия которых выделяют прямые мембранные эффекты (увеличение эластичности и текучести мембраны, уменьшение плотности фосфолипидных структур, восстановление проницаемости мембран, активация фосфолипидзависимых ферментов и транспортных белков), ведущие к уменьшению повреждения эндотелиоцитов, поддержанию в них обменных процессов, повышению секреторного (эндокринно-регулирующего) потенциала. Дополнительным компонентом, позволяющим рассматривать препараты этой группы необходимыми к назначению последствий коронавирусной инфекции, нужно рассматривать способность фосфолипидов ингибировать процессы перекисного окисления липидов, снижения концентрации простагландинов, уменьшения активации ретикулоэндотелиоцитов и продукции ими коллагена. Этап реконвалесценции в целом предусматривает широкий спектр реабилитационных мероприятий, включающих в себя не только фармакологическую поддержку, но и применение современных физиотерапевтических методов. От возможностей этого этапа лечения во многом зависит эффективность восстановления пациентов, перенесших COVID-19, поэтому система реабилитации при новой коронавирусной инфекции, безусловно, должна постоянно совершенствоваться.

Заключение

Таким образом, постоянный мониторинг поступающей информации о механизмах развития патологических процессов, обусловленных воздействием на организм коронавируса из семейства SARS-CoV-2 с последующей его репликацией, позволил описать наиболее вероятную цепь событий от момента попадания вируса в организм человека до развития ОРДС, полиорганной недостаточности и эндотоксикоза. Представленные материалы не предусматривали описания физических методов лечения вирусной пневмонии, не претендуют на исчерпывающий характер и должны уточняться и корректироваться специалистами (патофизиологами, патоморфологами, инфекционистами, иммунологами, пульмонологами, анестезиологами-реаниматологами и др.), в том числе по мере дальнейшего поступления клинических и лабораторно-инструментальных данных обследования пациентов с COVID-19. Тем не менее, представленный аналитический обзор предопределяет главные принципы в лечении COVID-19. К ним относятся комплексный подход с фармакологическим воздействием на основные звенья патогенеза в зависимости от стадии и тяжести заболевания и персонификация терапии, базирующаяся на всесторонней оценке исходного состояния здоровья пациента, заразившегося коронавирусом SARS-CoV-2, и учитывающая наличие хронических экзогенных и эндогенных факторов повышения риска развития осложнений.

Литература

1. Ge H., Wang X., Yuan X., Xiao G., Wang Ch., Deng T., Yuan Q., Xiao X. The epidemiology and clinical information about COVID-19. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 2020:1-9 Accessed March 20, 2020. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7154215/
2. Ahn D., Shin H., Kim M., Lee S., Kim H., Myoung J., Kim B., Kim S. Current status of epidemiology, diagnosis, therapeutics and vaccines for novel coronavirus disease 2019 (COVID-19). *J. Microbiol. Biotechnol.* 2020;30(3):313-324. Accessed March 20, 2020. https://doi.org/10.4014/jmb.2003.03011
3. Rothan H.A., Byrareddy S.N. The epidemiology and pathogenesis of coronavirus disease (COVID-19). *J. Autoimmun.* 2020;109. Accessed February 26, 2020. https://doi.org/10.1016/j.jaut.2020.102433
4. Горенков Д.В., Хантимирова Л.М., Шевцов В.А., Рукавишников А.В., Меркулов В.А., Олефир Ю.В. Вспышка нового инфекционного заболевания COVID-19: β-коронавирусы как угроза глобальному здравоохранению. *Профилактика, диагностика, лечение.* 2020;20(1):6–20.

5. Жмеренецкий К.В., Сазонова Е.Н., Воронина Н.В., Томилка Г.С., Сенькевич О.А., Гороховский В.С., Дьяченко С.В., Кольцов И.П., Куцый М.Б. COVID-19: только научные факты. *Дальневосточный медицинский журнал.* 2020;1:5–22.
6. Припутневич Т.В., Гордеев А.Б., Любасовская Л.А., Шабанова Н.Е. Новый коронавирус SARS-CoV-2 и беременность: обзор литературы. *Акушерство и гинекология.* 2020;5:6–12.
7. Dubei M.J., Grosh R., Chatterjee S., Biswas P., Chatterjee S., Dubei S. COVID-19 and addiction. *Diabetes Metab. Syndr.* 2020;14(5):817–823. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7282772/
8. Patanavanich R., Glantz S.A. Smoking is associated with COVID-19 progression: a meta-analysis. Nicotine Tob. Res. 2020. Accessed May 13, 2020. https://doi.org/10.1101/2020.04.13.20063669
9. Chick J. Alcohol and COVID-19. *Alcohol and Alcoholism.* 2020. Accessed May 13. https://doi.org/10.1093/alcalc/agaa039
10. Коростовцева Л.С., Ротарь О.П., Конради А.О. COVID-19: каковы риски пациентов с артериальной гипертензией? *Артериальная гипертензия.* 2020;26(2):124–132.
11. Временные методические рекомендации. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 7 от 03 июня 2020 г. [архив]. Ссылка активна на 15.06.2020. https://static-0.rosminzdrav.ru/system/attachments/attaches/000/050/584/original/03062020_%D0%9CR_COVID-19_v7.pdf
12. Fantini J., Di Scala C., Chahinian H., Yahi N. Structural and molecular modeling studies reveal a new mechanism of action of chloroquine and hydroxychloroquine against SARS-CoV-2 infection. *Int. J. Antimicrob. Agents.* 2020;55(5). Accessed May. https://doi:10.1016/j.ijantimicag.2020.105960
13. Lauer S.A., Grantz K.N., Bi O., Jones F.K., Zheng Q., Meredith H.R., Azman A.S., Reich N.G., Lessler J. The incubation period of coronavirus disease 2019 (COVID-19) from publicly reported confirmed cases: estimation and application. *Ann. Intern. Med.* 2020;172(9):577-582. Accessed May 5, 2020. https://www.acpjournals.org/doi/10.7326/M20-0504
14. Yan R., Zhang Y., Xia L., Guo Y., Zhou Q. Structural basis for the recognition of SARS-CoV-2 by full-length human ACE2. *Science.* 2020;367(6485):1444-1448. Accessed March 27. https://science.sciencemag.org/content/367/6485/1444
15. Hou Y., Peng C., Yu M., Li Y., Wang L.F., Shi Z. Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) proteins of different bat species confer variable susceptibility to SARS-CoV entry. *Arch.Virol.* 2010;155(10):1563-1569. Accessed June 22, 2010. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7086629/
16. Zou X., Chen K., Zou J., Han P., Hao J., Han Z. 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;14(2):185-192. Accessed March 12, 2020. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7088738/
17. Баклаушев В.Л., Кулемзин С.В., Горчаков А.А., Лесняк В.Н., Юсубалиева Г.М., Сотникова А.Г. COVID-19. Этиология, патогенез, диагностика, лечение. *Клиническая практика.* 2020;11(1):7–20.
18. Miller J.K., Whittaker G.R. Physiological and molecular triggers for SARS-CoV membrane fusion and entry into host cells. *Virology.* 2018;517:3-8. Accessed December 21, 2017. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7112017/
19. Bradding P., Richardson M., Hinks T.S.C., Howarth P.H., Choy D.F., Arron J.R., Wenzel S.E., Siddiqui S. ACE2, TMPRSS2, and furin gene expression in the airways of people with asthma-implications for COVID-19. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2020;S0091-6749(20)20430-2. Accessed May 22, 2020. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7243787/
20. Kanekura T., Chen X., Kanzaki T. Basigin (CD147) is expressed on melanoma cells and induced tumor cell invasion by stimulating production of matrix metalloproteinases by fibroblasts. *Int. J. Cancer.* 2002;99(4)520-528. Accessed June 1, 2002. https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/ijc.10390?sid=nlm%3Apubmed
21. Vankadary N., Wilce J.A. Emerging WuHan (COVID-19) coronavirus: glycan shield and structure prediction of spike glycoprotein and its interaction with human CD26. *Emerg. Microbes Infect.* 2020;9(1):601-604. Accessed March 17, 2020. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32178593/
22. Raj V.S., Mou H., Smits S.L., Dekkers D.H., Müller M.A., Dijkman R., Muth D., Demmers J.A., Zaki A., Foucher R.A., Thiel V., Drosten C., Rottier P.J., Osterhaus A.D., Bosch B.J., Haagmans B.L. Dipeptidyl peptidase 4 is a functional receptor receptor for the emerging human coronavirus-EMC. *Nature.* 2013;495(7440):251-254. Accessed March 14, 2013. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23486063/
23. Maggi E., Canonica C.W., Moretta L. COVID-19: unanswered questions on immune response and pathogenesis. J. Allergy Clin. Immunol. 2020;146(1):18-22. Published online May 8, 2020. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7205667/
24. Gurwitz D. Angiotensin receptor blockers as tentative SARS-CoV-2 therapeutics. *Drug Dev. Res.* 2020;1-4. Accepted February 27, 2020. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7228359/pdf/DDR-9999-na.pdf
25. Lei C., Fu W., Qian K., Li T., Zhang S., Ding M., Hu S. Potent neutralization of 2019 novel coronavirus by recombinant ACE2-Ig. 2020. Posted February 3, 2020. https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.02.01.929976v2.full.pdf
26. Самородская И.В., Ключников И.В. Проблемы диагностики и лечения COVID-19 на клиническом примере. *Врач.* 2020;31(4):19–25.
27. Сперанская А.А. Лучевые проявления новой коронавирусной инфекции COVID-19. *Лучевая диагностика и терапия.* 2020;1(11):18–25.
28. Новая коронавирусная инфекция (COVID-19): этиология, эпидемиология, клиника, диагностика, лечение и профилактика. М.:ФМБА; 2020.
29. Белоцерковская Ю.Г., Романовских А.Г., Смирнов И.П. COVID-19: респираторная инфекция, вызванная новым коронавирусом: новые данные об эпидемиологии, клиническом течении, ведении пациентов. *Consilium medicum.* 2020;22(3):12–20.
30. Guo Y.R., Cao Q.D., Hong Z.S., Tan Y.Y., Chen S.D., Jin H.J., Tan K.S., Wang D.Y., Yan Y. The origin, transmission and clinical therapies on coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak-an update on the status. *Mil. Med. Res.* 2020;7(1):11. Accessed March 13, 2020. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32169119/
31. Полунина Е.А., Белякова И.С., Якушев Р.Б. Оксидативный стресс при острой и хронической патологии бронхолегочной системы. *Новая наука: стратегии и векторы развития.* 2016;4-3(76):40–43.
32. Ставцева С.Н., Николаева Е.А., Сухоруков В.С. Окислительный стресс и митохондриальная дисфункция в патогенезе болезни Дауна. *Российский вестник перинатологии и педиатрии.* 2014;3:39–42.
33. Ye Q., Wang B., Mao J. The pathogenesis and treatment of the “Cytokine Storm” in COVID-19. *Journal of Infection.* 2020. Accepted March 24, 2020. https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.03/037
34. Фисенко В.П., Чичкарева Н.В. Современная пандемия COVID-19 и лекарственные средства. *Экспериментальная и клиническая фармакология.* 2020;83(4):43–44.
35. Романов Б.К. Коронавирусная инфекция COVID-2019. *Безопасность и риск фармакотерапии.* 2020;8(1):3–8.
36. Jamilloux Y., Henry T., Belot A., Viel S., Fauter M., Jammal T.El., Walzer T., François B., Sève P. Should we stimulate or suppress immune responses in COVID-19? Cytokine and anti-cytokine interventions. *Autoimmun. Rev.* 2020;19(7). https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7196557/
37. *Протокол лечения COVID-19 медицинского центра МГУ* [архив]. Ссылка активна на 16.06.2020. http://mc.msu.ru/protokol-mnoc.pdf
38. *Recovery trial statement. Statement from the chief investigators of the randomised evaluation of COVID-19 therapy (recovery) trial on hydroxychloroquine.* (5 June 2020). https://www.recoverytrial.net/files/hcq-recovery-statement-050620-final-002.pdf
39. Сухоруков В.П., Рагимов А.А., Пушкин С.Ю., Масленников И.А., Бондарь О.Г. *Перфторан — перфторуглеродный кровезаменитель с газотранспортной функцией.* М.: Московская медицинская академия им. И.М. Сеченова; 2008.
40. Усенко Л.В., Царев А.В. Перфторан — современные реалии

и перспективы. Общая реаниматология. 2007;3(1):5–7.
41. Мельникова Ю.С., Макарова Т.П. Эндотелиальная дисфункция как центральное звено патогенеза хронических болезней. *Казанский медицинский журнал.* 2015;96(4):659–665.
42. *Дисфункция эндотелия. Причины, механизмы, фармакологическая коррекция.* Под ред. Петрищева Н.Н. СПб.: Издательство СПБГМУ; 2003.
43. Балтаева Л.И., Поспелова Ю.С. Участие эндотелиальной дисфункции в развитии рассеянного склероза. *Международный студенческий вестник.* 2018;4:201–203.
44. *Рекомендации по диагностике и интенсивной терапии синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови при вирусном поражении легких.* Под ред. Воробьева П.А., Елыкомова В.А. М.: Московское городское общество терапевтов; 2020.
45. Дремина Н.Н., Шурыгин М.Г., Шурыгина И.А. Эндотелины в норме и патологии. *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований.* 2016;10(2):210–214.
46. *Рациональная фармакотерапия в гепатологии: руководство для врачей.* Под ред. Буерова А.О. М.: Литтера; 2009.

References

1. Ge H., Wang X., Yuan X., Xiao G., Wang Ch., Deng T., Yuan Q., Xiao X. The epidemiology and clinical information about COVID-19. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 2020:1-9 Accessed March 20, 2020. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7154215/
2. Ahn D., Shin H., Kim M., Lee S., Kim H., Myoung J., Kim B., Kim S. Current status of epidemiology, diagnosis, therapeutics and vaccines for novel coronavirus disease 2019 (COVID-19). *J. Microbiol. Biotechnol.* 2020;30(3):313-324. Accessed March 20, 2020. https://doi.org/10.4014/jmb.2003.03011
3. Rothan H.A., Byrareddy S.N. The epidemiology and pathogenesis of coronavirus disease (COVID-19). *J. Autoimmun.* 2020;109. Accessed February 26, 2020. https://doi.org/10.1016/j.jaut.2020.102433
4. Gorenkov D.V., Khantimirova L.M., SHevtcov V.A., Rukavishnikov A.V., Merkulov V.A., Olefir Yu.V. An outbreak of a new infectious disease COVID-19: β-coronaviruses as a threat to global healthcare. *Profilaktika, diagnostika, lechenie.* 2020;20(1):6-20. (in Russian)
5. Zhmerenetsky K.V., Sazonova E.N., Voronina N.V., Tomilka G.S., Senkevich O.A., Gorokhovsky V.S., Dyachenko S.V., Koltsov I.P., Kutsiy M.B. COVID-19: scientific facts only. *Dal'nevostochnyj medicinskij zhurnal.* 2020;1:5–22.
6. Priputnevich T.V., Gordeev A.B., Lyubasovskaya L.A., SHabanova N.E. The new coronavirus SARS-CoV-2 and pregnancy: a literature review. *Akusherstvo i ginekologiya.* 2020;5:6–12.
7. Dubei M.J., Grosh R., Chatterjee S., Biswas P., Chatterjee S., Dubei S. COVID-19 and addiction. *Diabetes Metab. Syndr.* 2020;14(5):817–823. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7282772/
8. Patanavanich R., Glantz S.A. Smoking is associated with COVID-19 progression: a meta-analysis. *Nicotine Tob. Res.* 2020. Accessed May 13, 2020. https://doi.org/10.1101/2020.04.13.20063669
9. Chick J. Alcohol and COVID-19. *Alcohol and Alcoholism.* 2020. Accessed May 13. https://doi.org/10.1093/alcalc/agaa039
10. Korostovceva L.S., Rotar' O.P., Konradi A.O. COVID-19: what are the risks of patients with hypertension? *Arterial'naya gipertenziya.* 2020;26(2):124-132. (in Russian)
11. Temporary guidelines. Prevention, diagnosis and treatment of new coronavirus infection (COVID-19). Version 7 from June 03, 2020 [archive]. The link is active on 15.06.2020. https://static-0.rosminzdrav.ru/system/attachments/attaches/000/050/584/origi-nal/03062020_%D0%9CR_COVID-19_v7.pdf
12. Fantini J., Di Scala C., Chahinian H., Yahi N. Structural and molecular modeling studies reveal a new mechanism of action of chloroquine and hydroxychloroquine against SARS-CoV-2 infection. *Int. J. Antimicrob. Agents.* 2020;55(5). Accessed May. https://doi:10.1016/j.ijantimicag.2020.105960
13. Lauer S.A., Grantz K.N., Bi O., Jones F.K., Zheng Q., Meredith H.R., Azman A.S., Reich N.G., Lessler J. The incubation period of coronavirus disease 2019 (COVID-19) from publicly reported confirmed cases: estimation and application. *Ann. Intern. Med.* 2020;172(9):577-582. Accessed May 5, 2020. https://www.acpjournals.org/doi/10.7326/M20-0504
14. Yan R., Zhang Y., Xia L., Guo Y., Zhou Q. Structural basis for the recognition of SARS-CoV-2 by full-length human ACE2. *Science.* 2020;367(6485):1444-1448. Accessed March 27. https://science.sciencemag.org/content/367/6485/1444
15. Hou Y., Peng C., Yu M., Li Y., Wang L.F., Shi Z. Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) proteins of different bat species confer variable susceptibility to SARS-CoV entry. *Arch.Virol.* 2010;155(10):1563-1569. Accessed June 22, 2010. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7086629/
16. Zou X., Chen K., Zou J., Han P., Hao J., Han Z. 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;14(2):185-192. Accessed March 12, 2020. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7088738/
17. Baklaushev V.P., Kulemzin S.V., Gorchakov A.A., Lesnyak V.N., Yusubalieva G.M., Sotnikova A.G. COVID-19. Aetiology, pathogenesis, diagnosis and treatment. *Klinicheskaya praktika.* 2020;11(1):7-20. (in Russian)
18. Miller J.K., Whittaker G.R. Physiological and molecular triggers for SARS-CoV membrane fusion and entry into host cells. *Virology.* 2018;517:3-8. Accessed December 21, 2017. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7112017/
19. Bradding P., Richardson M., Hinks T.S.C., Howarth P.H., Choy D.F., Arron J.R., Wenzel S.E., Siddiqui S. ACE2, TMPRSS2, and furin gene expression in the airways of people with asthma-implications for COVID-19. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2020;S0091-6749(20)20430-2. Accessed May 22, 2020. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7243787/
20. Kanekura T., Chen X., Kanzaki T. Basigin (CD147) is expressed on melanoma cells and induced tumor cell invasion by stimulating production of matrix metalloproteinases by fibroblasts. *Int. J. Cancer.* 2002;99(4)520-528. Accessed June 1, 2002. https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/ijc.10390?sid=nlm%3Apubmed
21. Vankadary N., Wilce J.A. Emerging WuHan (COVID-19) coronavirus: glycan shield and structure prediction of spike glycoprotein and its interaction with human CD26. *Emerg. Microbes Infect.* 2020;9(1):601-604. Accessed March 17, 2020. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32178593/
22. Raj V.S., Mou H., Smits S.L., Dekkers D.H., Müller M.A., Dijkman R., Muth D., Demmers J.A., Zaki A., Foucher R.A., Thiel V., Drosten C., Rottier P.J., Osterhaus A.D., Bosch B.J., Haagmans B.L. Dipeptidyl peptidase 4 is a functional receptor receptor for the emerging human coronavirus-EMC. *Nature.* 2013;495(7440):251–254. Accessed March 14, 2013. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23486063/
23. Maggi E., Canonica C.W., Moretta L. COVID-19: unanswered questions on immune response and pathogenesis. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2020;146(1):18-22. Published online May 8, 2020. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7205667/
24. Gurwitz D. Angiotensin receptor blockers as tentative SARS-CoV-2 therapeutics. *Drug Dev. Res.* 2020;1-4. Accepted February 27, 2020. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7228359/pdf/DDR-9999-na.pdf
25. Lei C., Fu W., Qian K., Li T., Zhang S., Ding M., Hu S. Potent neutralization of 2019 novel coronavirus by recombinant ACE2-Ig. 2020. Posted February 3, 2020. https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.02.01.929976v2.full.pdf
26. Samorodskaya I.V., Klyuchnikov I.V. Problems of diagnosis and treatment of COVID-19 on a clinical example. *Vrach.* 2020;31(4):19-25. (in Russian)
27. Speranskaya A.A. Radiological signs of a new coronavirus infection COVID-19. *Luchevaya diagnostika i terapiya.* 2020;1(11):18–25. (in Russian)
28. New coronavirus infection (COVID-19): etiology, epidemiology,

clinic, diagnosis, treatment and prevention. M.:FMBA; 2020.
29. Belotserkovskaia Y.G., Romanovskikh A.G., Smirnov I.P. COVID-19: a respiratory infection caused by new coronavirus: new data on epidemiology, clinical course, and patients management. *Consilium medicum.* 2020;22(3):12–20. (in Russian)
30. Guo Y.R., Cao Q.D., Hong Z.S., Tan Y.Y., Chen S.D., Jin H.J., Tan K.S., Wang D.Y., Yan Y. The origin, transmission and clinical therapies on coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak-an update on the status. *Mil. Med. Res.* 2020;7(1):11. Accessed March 13, 2020. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32169119/
31. Polunina E.A., Belyakova I.S., YAkushev R.B. Oxidative stress in acute and chronic pathology of the bronchopulmonary system. *Novaya nauka: strategii i vektory razvitiya.* 2016;4-3(76):40–43. (in Russian)
32. Stavtseva S.N., Nikolaeva E.A., Sukhorukov V.S. Oxidative stress and mitochondrial dysfunction in the pathogenesis of Down's disease. *Rossijskij vestnik perinatologii i pediatrii.* 2014;3:39–42. (in Russian)
33. Ye Q., Wang B., Mao J. The pathogenesis and treatment of the "Cytokine Storm" in COVID-19. *Journal of Infection.* 2020. Accepted March 24, 2020. https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.03/037
34. Fisenko V.P., Chickova N.V. Current COVID-19 pandemic and pharmacological agents. *Eksperimental'naya i klinicheskaya farmakologiya.* 2020; 83 (4): 43–44. (in Russian)
35. Romanov B.K. Coronavirus disease COVID-2019. *Bezopasnost i risk farmakoterapii.* 2020;8(1):3–8. (in Russian)
36. Jamilloux Y., Henry T., Belot A., Viel S., Fauter M., Jammal T.El., Walzer T., François B., Sève P. Should we stimulate or suppress immune responses in COVID-19? Cytokine and anti-cytokine interventions. Autoimmun. Rev. 2020;19(7). https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7196557/
37. *Treatment Protocol COVID-19 medical center of Moscow state University* [archive]. The link is active on 16.06.2020.http://mc.msu.ru/protokol-mnoc.pdf
38. *Recovery trial statement. Statement from the chief investigators of the randomised evaluation of COVID-19 therapy (recovery) trial on hydroxychloroquine.* (5 June 2020). https://www.recoverytrial.net/files/hcq-recovery-statement-050620-final-002.pdf
39. Suhorukov V.P., Ragimov A.A., Pushkin S.YU., Maslennikov I.A., Bondar' O.G.*Perfluorane is a perfluorocarbon blood substitute with a gas transport function*.M.: Moskovskaya medicinskaya akademiya im. I.M. Sechenova; 2008. (in Russian)
40. Usenko L.V., Tsarev A.V. Perfluorane: current realities and prospects. *Obshchaya reanimatologiya.* 2007;3(1):5–7. (in Russian)
41. Mel'nikova Yu.S., Makarova T.P. Endothelian dysfunction as the key link jf chronic diseases pathogenesis. *Kazanskij medicinskij zhurnal.* 2015;96(4):659–665. (in Russian)
42. *Dysfunction of the endothelium. Causes, mechanisms, pharmacological correction.* Pod red. Petrishcheva N.N. SPb.: Izdatel'stvo SPBGMU; 2003.
43. Baltaeva L.I., Pospelova J.S. Endothelian dysfunction is participation of the multiple sclerosis. *Mezhdunarodnyj studencheskij vestnik.* 2018; 4: 201–203. (in Russian)
44. *Recommendations for the diagnosis and intensive therapy of disseminated intravascular coagulation syndrome in viral lung disease.* Pod red. Vorobyova P.A., Elmykova V.A. M.: Moskovskoye gorodskoye obshchestvo terapevtov, 2020.
45. Dremina N.N., Shurigin M.G., Shurigina I.A. Endothelins under normal and pathological conditions. *Mezhdunarodnyj zhurnal prikladnyh i fundamental'nyh issledovanij.* 2016;10(2):210–214. (in Russian)
46. *Rational pharmacotherapy in Hepatology: a guide for physicians.* Pod red. Buerova A.O. M.: Littera; 2009.

ГИПЕРБАРИЧЕСКАЯ ОКСИГЕНАЦИЯ В ЛЕЧЕНИИ ОСЛОЖНЕННЫХ СЛУЧАЕВ COVID-19: ОБЗОР ПЕРВОГО ОПЫТА ПРИМЕНЕНИЯ

Е. Д. Мозговой[1], Ю. Д. Удалов[2], М. В. Очколяс[3]

[1] ФГУП «Государственный научно-исследовательский институт особо чистых биопрепаратов» ФМБА России, Санкт-Петербург, Россия

[2] ФГБУ «Государственный научный центр Российской Федерации — Федеральный медицинский биофизический центр им. А. И. Бурназяна» ФМБА России, Москва, Россия

[3] ГБУЗ ЛО «Гатчинская клиническая межрайонная больница», Гатчина, Россия

Высоковирулентный вирус SARS-CoV-2, впервые появившись в Ухане (Китай), быстро распространился по всему земному шару, поразил к настоящему времени более 14,5 миллионов человек и привел к смерти более 600 тысяч человек. Ключевыми критериями, влияющими на степень тяжести течения заболевания COVID-19, являются возраст пациента и развитие дыхательной недостаточности, требующей перевода пациента на искусственную вентиляцию легких (ИВЛ). Согласно опубликованным данным, смертность пациентов на ИВЛ при дыхательной недостаточности, вызванной вирусом SARS-CoV-2, составляет 76,4% в возрастной группе 18-65 лет и 97,2% в возрастной группе 65+ лет [1]. В настоящее время методом выбора спасения жизни при развивающейся дыхательной недостаточности является экстракорпоральная мембранная оксигенация (ЭКМО, «искусственное легкое»), заключающаяся в прямой оксигенации крови в обход пораженной легочной ткани. Данный метод является инвазивным, дорогостоящим и доступным только в клиниках специализированной медицинской помощи. В КНР, США, Германии, Франции, Израиле приступили к полномасштабным научным и клиническим исследованиям неинвазивных методов повышения эффективности кислородной поддержки пациентов при осложненном течении вирусной пневмонии, в первую очередь гипербарической оксигенации (ГБО) [2], которая является всемирно признанным методом лечения анаэробной и аэробной инфекций с некрозом мягких тканей, отравлений продуктами горения, хронических незаживающих ран, в том числе диабетических язв, осложнений лучевой терапии, последствий инсультов и травм головного мозга, декомпрессионной болезни и ряда других заболеваний и состояний [3]. Применение ГБО у пациентов с вирусной инфекцией, отеком легких и пневмонией, основано на знании законов физики и клинико-физиологических эффектов, возникающих в человеческом организме в ответ на одномоментное воздействие сразу двух факторов: повышенного давления и гипероксической среды. В настоящем обзоре приведено обоснование применения гипербарической оксигенации при вирусной пневмонии SARS-CoV-2 и первые сравнительные данные о положительном эффекте лечения ГБО в клинической практике в Китае при лечении осложненных форм заболевания новой коронавирусной инфекцией COVID-19.

Ключевые слова: коронавирус, SARS-CoV-2, COVID-19, SARS-COV-2, гипербарическая оксигенация

Статья получена: 28.06.2020 **Статья принята к печати:** 13.08.2020 **Опубликована онлайн:** 18.08.2020

DOI: 10.47183/mes.2020.010

HYPERBARIC OXYGENATION THERAPY FOR TREATING COMPLICATED COVID-19: FIRST EXPERIENCE

Mozgovoy ED[1], Udalov YuD[2], Ochkolias MV[3]

[1] FSUC "State scientific research institute for especially pure biospecimen" of the FMBA of Russia, Saint-Petersburg, Russia

[2] FSBI "Russian State Research Center — Burnasyan Federal Medical and Biophysical Center" of the FMBA of Russia, Moscow, Russia

[3] SBCI LR "Clinical interdistrict hospital of Gatchina", Gatchina, Russia

Highly virulent SARS-CoV-2 emerged in Wuhan, China, and rapidly spread across the globe afflicting 14.5 million and killing over 600,000 people. The key factors affecting the severity of COVID-19 include advanced age and respiratory failure requiring mechanical ventilation (MV). Mortality rates estimated for mechanically ventilated patients with SARS-CoV-2-induced respiratory failure are 76.4% in the 18–65 age group and 97.2% in individuals over 65 years. At present, extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) remains a life-saving method of choice. It is essentially a lung bypass system for direct oxygenation of the blood. It is an invasive and costly procedure performed only at specialized medical care facilities. China, USA, Germany, France and Israel have already launched large-scale research and clinical studies of non-invasive approaches to improving the efficacy of oxygen therapy in patients with complicated viral pneumonia, such as hyperbaric oxygen therapy (HBOT). HBOT is a well-established treatment for anaerobic and aerobic infections accompanied by soft tissue necrosis, carbon monoxide poisoning, stubborn wounds, including non-healing diabetic ulcers, complications of radiation therapy, stroke sequelae, brain injuries, decompression sickness, and other conditions. The use of HBTO in patients with viral infection, pulmonary edema and pneumonia is supported by the laws of physics and clinical/physiological effects in response to the exposure of elevated air pressure and hyperoxic environment. This review provides rationale for using hyperbaric oxygenation therapy in patients with SARS-CoV-2-induced viral pneumonia and presents the first data on the beneficial effects of HBTO in Chinese patients with COVID-19 complications.

Keywords: coronavirus, COVID-19, SARS-CoV-2, SARS-COV-2, hyperbaric oxygenation

Received: 28.06.2020 **Accepted:** 13.08.2020 **Published online:** 18.08.2020

DOI: 10.47183/mes.2020.010

Высоковирулентный вирус SARS-CoV-2, впервые появившись в Ухане (Китай), быстро распространился по всему земному шару, поразив более 14,5 миллионов человек и приведя к смерти более 600 тысяч человек.

Клиническое течение заболевания крайне разнообразно: от асимптоматичного течения до тяжелейших осложнений и угрожающей жизни полиорганной недостаточности. Среди факторов, предрасполагающих к тяжелому течению заболевания, можно выделить возраст и наличие сопутствующих заболеваний: пожилые пациенты и больные с выраженной сопутствующей патологией подвержены более высокому риску развития тяжелого острого респираторного синдрома (SARS) и смерти. Еще одним лабораторным показателем тяжести состояния при поступлении в стационар, является повышенный уровень D-димера (продукта распада фибриногена), что говорит о повышенном тромбообразовании [4, 5].

Главным критическим фактором течения заболевания и возрастания риска смертельного исхода является нарастание дыхательной недостаточности, требующей перевода пациента на искусственную вентиляцию легких (ИВЛ). Согласно опубликованным данным, смертность пациентов на ИВЛ при дыхательной недостаточности, вызванной вирусом SARS-CoV-2, составляет 76,4% в

возрастной группе 18–65 лет и 97,2% в возрастной группе 65+ лет [1, 6].

В настоящее время методом выбора спасения жизни при развивающейся дыхательной недостаточности является экстракорпоральная мембранная оксигенация (ЭКМО, «искусственное легкое»), заключающаяся в прямой оксигенации крови в обход пораженной легочной ткани. Данный метод является инвазивным, дорогостоящим и доступным только в клиниках специализированной медицинской помощи.

В условиях пандемии и массового поступления заболевших со средней и тяжелой формой заболевания особое значение приобретает метод гипербарической оксигенации, являющийся высокоэффективным неинвазивным способом спасения жизни, позволяющим в большинстве случаев избежать применения ИВЛ и ЭКМО [7].

Физические и физиологические основы ГБО

Гипербарическая оксигенация (ГБО) является признанным в мире методом лечения анаэробной и аэробной инфекции с некрозом мягких тканей, отравлений продуктами горения, хронических незаживающих ран, в том числе диабетических язв, осложнений лучевой терапии, последствий инсультов и травм головного мозга, декомпрессионной болезни и ряда других заболеваний и состояний [3].

Выбор метода ГБО для лечения пациентов с новой коронавирусной инфекцией не был случайным или эмпирическим. В основе обоснования самого метода лежат универсальные газовые законы, прежде всего закон Генри-Дальтона. Практическая реализация закона Генри-Дальтона при проведении гипербарической оксигенации заключается в том, что, находясь в барокамере, пациент вдыхает газовую смесь с повышенным содержанием кислорода при повышенном давлении, что позволяет увеличить кислородную емкость тканей и объем кислорода, растворенного в них. Захват и связывание молекул кислорода гемоглобином находится в зависимости от диффузии растворенного кислорода через стенку альвеол, стенку капилляра в плазму крови и через клеточную мембрану эритроцитов к гемоглобину. Снижение диффузии молекул кислорода на любом этапе отражается на последующем ухудшении показателя насыщения крови кислородом.

При интерстициальном вирусном отеке легких и нарастании дыхательной недостаточности стандартная кислородная поддержка через маску теряет эффективность, так как не имеет возможности влиять на давление газа в альвеолах. Как следствие, становится невозможным восполнение кислородного голодания и компенсация легочной и системной воспалительной реакции. Действие закона Генри–Дальтона при гипербарической оксигенации улучшает кислородное снабжение на всех физиологических этапах: повышает скорость диффузии кислорода в легочной ткани, растворимость кислорода в плазме крови, насыщение кислородом гемоглобина и доставку кислорода в микроциркуляторное русло тканей, страдающих от гипоксии, тем самым позволяет уменьшить или ликвидировать все формы кислородной задолженности [3].

Для клиницистов важна не столько физическая составляющая этого процесса, сколько клинико-физиологические эффекты, происходящие в организме в ответ на это воздействие. В первую очередь это антигипоксический эффект, позволяющий быстро поднять сатурацию и устранить гипоксию, прежде всего в центральной нервной системе, возникшую за счёт воспалительного процесса в лёгких при коронавирусной инфекции. Биоэнергетический эффект стимулирует расщепление глюкозы и поднимает уровень макроэргов, что может создать ресурсную базу для повышения толерантности к физической нагрузке и более раннему применению физической терапии для восстановления активности пациентов. При применении ГБО происходит стимуляция эпителизации и ангиогенеза за счёт увеличения функционирующих сосудов, прежде всего плазменных капилляров, снижается риск развития тромботических осложнений за счёт дезагрегации тромбоцитов и гепариноподобного влияния на свертывающую систему гипербарического кислорода. Вазопрессорный эффект процедуры ГБО обладает выраженным противоотечным свойством, а фармакодинамический и дезинтоксикационный эффекты усиливают действие противовирусных и антибактериальных препаратов и устраняют их побочное действие [3].

Одним из механизмов позитивного влияния ГБО на клеточном и молекулярном уровнях является прямое действие гидростатического давления и гипероксии на эпигенетическое модулирование экспрессии отдельных белок-продуцирующих генов человеческого генома. Самыми значительными кластерами стимулируемых генов являются гены роста, гены клеточного восстановления, гены клеточных медиаторов и противовоспалительные гены, в то время как в кластер подавляемых генов вошли гены воспалительного процесса и гены апоптоза. В частности, повышенный уровень растворенного в тканях кислорода обладает определенным антивирусным эффектом: увеличение количества свободных кислородных радикалов [8], повышение продукции индуцируемого гипоксией фактора (HIF), который в свою очередь стимулирует выработку антивирусных пептидов, таких как дефензины, кателецидины и понижает выделение воспалительных цитокинов, в том числе интерлейкина-6, приводящего к цитокиновому шторму [7, 9, 10].

В многочисленных исследованиях показано, что применение ГБО приводит к продолжительному системному воздействию на патофизиологические процессы заболеваний, особенно при остром воспалительном процессе в легких, нарушении перфузии тканей, тяжелых формах острого респираторного дистресс-синдрома и последствий острой сердечной недостаточности [3, 11, 12].

Таким образом, гипербарическая оксигенация (ГБО), базирующаяся на основных принципах физиологии и использующая законы физики для повышения диффузии и растворяемости кислорода в крови, может рассматриваться как альтернативный экстракорпоральной мембранной оксигенации (ЭКМО), эффективный и неинвазивный метод лечения новой коронавирусной инфекции, осложненной пневмонией.

Опыт применения ГБО при осложнениях COVID-19 в Китае

В апреле 2020 года в КНР (Речной госпиталь, г. Ухань) было опубликовано две статьи о клиническом применении гипербарической оксигенации (ГБО) у пациентов с пневмонией, вызванной новой коронавирусной инфекцией (COVID-19).

В частности, в опубликованном клиническом анализе лечащими врачами предложена выборка из пяти случаев лечения пациентов с тяжелой и критической формами течения инфекции COVID-19, двусторонней пневмонией, подтвержденной при компьютерной томографии и несостоятельностью стандартной ингаляционной кислородной поддержки (без интубации). Все пациенты до проведения сеансов ГБО находились на стандартной масочной ингаляционной терапии кислородом, при которой среднее значение показателя сатурации крови находилось на уровне 70%.

Сеансы гипербарической оксигенации проводились при давлении 1,6 АТА (2 АТА у одного из пациентов): первый сеанс длительностью 90 минут, последующие — 60 минут [13]. После проведения ГБО у каждого из пациентов в течение дня наблюдалось устойчивое увеличение показателя сатурации, сохраняющееся до утра следующего дня. Анализ колебаний показателя сатурации в течение суток, проведенный авторами, показал его снижение у всех пациентов до минимального значения в 8 часов утра и его общее динамическое нарастание с начала проведения гипербарической оксигенации.

После проведения 3–8 сеансов ГБО у всех пациентов отмечалось клиническое улучшение состояния (снижение температуры, нормализация частоты дыхания, уменьшение кашля) и улучшение лабораторных показателей (состав газов артериальной крови, снижение показателей фибриногена и D-димера). Среднее значение показателя сатурации возрастало ежедневно ($p < 0{,}01$), а среднее дневное значение показателя сатурации после завершения сеансов ГБО превысило 95%. После завершения терапии ГБО у всех пациентов была отмечена положительная динамика состояния легких по результатам компьютерной томографии и впоследствии они были выписаны из стационара [13, 14].

Авторами приведены дополнительные обобщенные сведения о 29 дополнительных случаях лечения пациентов с инфекцией COVID-19 при более легкой форме течения заболевания с аналогичными положительными результатами при проведении ГБО [14].

Значение вышеуказанных клинических случаев подкрепляется историческими научными данными. Врачами в Ухане (КНР) был практически воспроизведен исторический опыт применения ГБО при похожей клинической симптоматике вирусной пандемии испанского гриппа в 1918 году, когда в клинике Канзас-Сити (Миссури, США) доктором Каннигемом была применена гипербарическая оксигенация у агонизирующего больного испанским гриппом с тяжелой дыхательной недостаточностью [15]. Применение аналогичной схемы

Таблица. Перечень активных клинических исследований применения гипербарической оксигенации при лечении коронавирусной инфекции COVID-19 Национального института здравоохранения, США.

	Медицинская организация, город (штат), страна	Кол-во участников, чел	Идентификатор исследования ClinicalTrials.gov
1.	NYU Winthrop Hospital (Нью-Йорк, США)	40	NCT04332081
2.	Ochsner Medical Center, (Луизиана, США)	48	NCT04343183
3.	White River Wound Healing Center (Арканзас, США), Community Hospital (Калифорния, США), Innovative Healing Systems (Флорида, США), Decatur Memorial Hospital (Индиана, США), Providence Medical Wound Care Center (Канзас, США), West Jefferson Medical Center (Луизиана, США), Ascension Providence Rochester Hospital Wound Care Center (Мичиган, США), CHI Health Center (Теннесси, США), Klinika Baromedical (г.Познань, Польша)	100	NCT04386265
4.	Sainte Anne Military Teaching Hospital (г.Тулон, Франция)	100	NCT04344431
5.	Shamir Medical Center (г.Зарифин, Израиль)	30	NCT04358926
6.	Bergmannsheil und Kinderklinik Buer GmbH (г.Гельзенкирхен, Германия), Krankenhaus St. Joesf (г.Регензбург, Германия), Blekingesjukhuset (г.Карлскруна, Швеция), Karolinska Institutet (г.Стокгольм, Швеция), University of California (Калифорния, США)	200	NCT04327505

лечения ГБО при том же давлении (1,6 АТА) и с тем же количеством сеансов более века назад позволило достичь такого же незамедлительного улучшения, как и в случаях, описанных врачами в Ухане.

Международные клинические исследования ГБО при COVID-19

В настоящее время клинические исследования и разработка протоколов применения гипербарической оксигенации начаты в США, Германии, Франции и Израиле, в сотрудничестве со многими другими странами мира [2]. Исследования, зарегистрированные на сайте Национальной библиотеки медицины, США (таблица) включают в себя 6 активных исследований, из которых 2 клинических протокола являются международными многоцентровыми исследованиями.

Стоит отметить, что клинические исследования, проводимые странами, не учтенными в реестре Национальной библиотеки медицины Национальных институтов здравоохранения США (NLM NIH), доступны для поиска только на Международной платформе регистрации клинических исследований Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) [16], с возможностью детализированного поиска клинических исследований по национальным системам регистрации. В частности, в национальном регистре КНР зарегистрирован протокол исследования Шестого медицинского центра Центрального госпиталя (г.Пекин, КНР) о начале набора 45 пациентов для исследования эффективности применения гипербарической оксигенации при лечении пневмонии, вызванной COVID-19 (идентификатор ChiCTR2000032011) [17].

К сожалению, в последние десятилетия российская наука утратила приоритет в мировых исследованиях по гипербарической медицине, а использование рационального подхода в организации здравоохранения привело к стагнации направления гипербарической оксигенации в нашей стране. Отсутствие клинических и научных баз для фундаментальных и экспериментальных работ привело к тому, что сегодня отечественные специалисты в этой области вынуждены ориентироваться в первую очередь на научные и клинические данные, получаемые из зарубежных научных источников.

В этой связи особенно ценными являются первые сообщения о положительном эффекте клинического применения гипербарической оксигенации у пациентов с тяжелой формой COVID-19 в июне 2020 в реанимационном отделении «Научно-исследовательского института скорой помощи им. Н.В. Склифосовского Департамента здравоохранения Москвы» и ФГБУ «Государственный научный центр Российской Федерации — Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна» ФМБА России [18].

Опубликованные сотрудниками ГНЦ ФМБЦ им. А. И. Бурназяна ФМБА России данные демонстрируют отчетливый положительный эффект применения сеансов ГБО в комплексной терапии пациентов с COVID-19 среднетяжелого и тяжелого течения. Уже после первого сеанса ГБО в состоянии больных наблюдалась положительная динамика в виде достоверного прироста сатурации капиллярной крови кислородом. Отчетливое антигипоксическое действие ГБО улучшает клиническое состояние пациента в ожидании эффекта от лекарственной терапии, стабилизирует показатели газового состава крови и позволяет избежать (как минимум, в ряде случаев) перевода больных на ИВЛ, что, несомненно, является существенным успехом в лечении. Полученные достоверные клинические данные позволили авторам рекомендовать гипербарическую оксигенацию, как составную часть комплексного ведения пациента, в дополнение к базовой медикаментозной терапии, предложенной Временными методическими рекомендациями Минздрава России [19].

Особенности применения ГБО при COVID-19

Особое внимание при проведении исследований метода ГБО в клинике должно уделяться технике безопасности и профилактике перекрестного заражения в зоне лечения и внутри барокамеры. Во время организации работы отделения ГБО госпиталя г. Ухань, поток входящих и выходящих из красной зоны пациентов не смешивался и происходил в одностороннем направлении, а барокамеры, оборудование, система вентиляции и газоотведения регулярно дезинфицировались. Ни один из сотрудников отделения ГБО госпиталя г. Ухань не был заражен при лечении 35 пациентов, в то время как показатели перекрестного заражения COVID-19 в других отделениях больниц Китая оставались значительными. При проведении гипербарической оксигенации должны соблюдаться строгие противоэпидемические мероприятия и дезинфекция оборудования. Иначе барокамера может стать источником заболевания и способствовать перекрестному заражению персонала и других пациентов.

Большинство клиник России оборудованы одноместными кислородными барокамерами, что даёт определенное преимущество и возможность персонифицированного подхода к каждому пациенту и в выполнении противоэпидемических мероприятий. Больной может размещаться в барокамере в положение прон-позиции в течении всего сеанса. Это особый вид укладывания пациента на живот, что обеспечивает перемещение легочного кровотока, расправление ателектазов и улучшение вентиляции тех зон, которые остаются гиповентилируемыми в положении на спине.

Методика проведения сеансов гипербарической оксигенации при COVID-19 не отличается от обычных терапевтических сеансов. Пациенты могут быть направлены на сеанс при отсутствии стандартных противопоказаний, имея стабильную гемодинамику и дыхание через естественные дыхательные пути. Обязательный контроль основных показателей (ЧСС, АД, сатурации) до, во период и после сеанса позволяет оперативно отследить передозировку кислорода и предотвратить возможность кислородного отравления.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящее время в отечественной и зарубежной научной литературе начали появляться первые обнадеживающие клинические данные о возможности использования метода гипербарической оксигенации при лечении жизнеугрожающих осложнений новой коронавирусной инфекции, а многие медицинские центры приступили к полномасштабным научным и клиническим исследованиям возможностей более широкого применения гипербарической оксигенации [2, 13, 14, 18].

Применение гипербарической оксигенации в составе комплексного лечения заболевших осложненной вирусной пневмонией, позволяет избежать у них развития

критической гипоксемии, предотвращая тем самым перевод больных на искусственную вентиляцию лёгких.

Использование в клинике российских и зарубежных научных и клинических данных об успешном применении гипербарической оксигенации в лечении больных пневмонией COVID-19 с тяжёлой формой дыхательной недостаточности имеет сегодня важное значение для скорейшего возвращения этого надежного и эффективного метода в клиническую практику при лечении осложнений вирусной инфекции SARS-CoV-2 и других вирусных инфекций.

Литература

1. Richardson S. Presenting Characteristics, Comorbidities, and Outcomes Among 5700 Patients Hospitalized With COVID-19 in the New York City Area. // Journal of American Medical Association, 2020 Apr 22; [Epub ahead of print, e206775].
2. Https://clinicaltrials.gov/ct2/results?cond=hyperbaric+oxygen+covid [20.07.2020].
3. Jain KK. Textbook of Hyperbaric Medicine. 6th ed. Cham, Switzerland: Springer. 2017.
4. Zhou F et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective study. // Lancet 2020; 395(10229):1054–1062.
5. Huang C et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. // Lancet 2020; 395(10223):497–506.
6. Yang X et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. // Lancet Respiratory Medicine 2020; [Epub ahead of print].
7. Thibodeaux K et al. Hyperbaric oxygen therapy in preventing mechanical ventilation in COVID-19 patients: a retrospective case series. // Journal of wound care. 2020 May 1;29(Sup5a):S4-S8.
8. Baugh MA. HIV: reactive oxygen species, enveloped viruses and hyperbaric oxygen. // Medical hypotheses, 2000; 55(3):232–238.
9. Thom SR. Hyperbaric oxygen: its mechanisms and efficacy. // Plastic and reconstructive surgery, 2011; 127(Suppl 1):131S–141S.
10. Weisz G et al. Modification of in Vivo and in Vitro TNF-alpha, IL-1, and IL-6 Secretion by Circulating Monocytes During Hyperbaric Oxygen Treatment in Patients With Perianal Crohn's Disease. // Journal of clinical immunology, 1997 March; 17(2):154–9.
11. Sevtap Hekimoglu Sahin. The effect of hyperbaric oxygen treatment on aspiration pneumonia. // Journal of molecular histology, 2011; 42:301–310.
12. Rogatsky GG et al. Acute respiratory distress syndrome in patients after blunt thoracic trauma: the influence of hyperbaric oxygen therapy. // Advances in experimental medicine and biology. 2003;540:77–85.
13. Zhong X et al. Effect of hyperbaric oxygen therapy on hypoxia in patients with severe new coronavirus pneumonia: first report. // Chinese Journal of Marine Medicine and Hyperbaric Medicine. 2020.
14. Harch PG. Hyperbaric oxygen treatment of novel coronavirus (COVID-19) respiratory failure. // Medical Gas Research [Epub ahead of print, 2020 May 23].
15. Sellers LM. The fallibility of the forrestian principle «semper primus pervenio maxima cum VI». // Laryngoscope. 1964; 74:613–633.
16. Https://www.who.int/ictrp/ru/ [20.07.2020].
17. Http://www.chictr.org.cn/showprojen.aspx?proj=52142 [20.07.2020]
18. Самойлов А.С., Удалов Ю.Д., Шеянов М.В., Жолинский А.В., Литвиненко А.Б. Опыт применения гипербарической оксигенотерапии с использованием портативных барокамер для лечения пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19. // Биомедицина. 2020; (2):39–46.
19. Временные методические рекомендации Минздрава России «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)». // Версия 6 (28.04.2020).

References

1. Richardson S. Presenting Characteristics, Comorbidities, and Outcomes Among 5700 Patients Hospitalized With COVID-19 in the New York City Area. // Journal of American Medical Association, 2020 Apr 22; [Epub ahead of print, e206775].
2. Https://clinicaltrials.gov/ct2/results?cond=hyperbaric+oxygen+covid [20.07.2020].
3. Jain KK. Textbook of Hyperbaric Medicine. 6th ed. Cham, Switzerland: Springer. 2017.
4. Zhou F et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective study. // Lancet 2020; 395(10229):1054–1062.
5. Huang C et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. // Lancet 2020; 395(10223):497–506.
6. Yang X et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. // Lancet Respiratory Medicine 2020; [Epub ahead of print]
7. Thibodeaux K et al. Hyperbaric oxygen therapy in preventing mechanical ventilation in COVID-19 patients: a retrospective case series. // Journal of wound care. 2020 May 1;29(Sup5a):S4-S8.
8. Baugh MA. HIV: reactive oxygen species, enveloped viruses and hyperbaric oxygen. // Medical hypotheses, 2000; 55(3):232–238.
9. Thom SR. Hyperbaric oxygen: its mechanisms and efficacy. // Plastic and reconstructive surgery, 2011; 127(Suppl 1):131S–141S.
10. Weisz G et al. Modification of in Vivo and in Vitro TNF-alpha, IL-1, and IL-6 Secretion by Circulating Monocytes During Hyperbaric Oxygen Treatment in Patients With Perianal Crohn's Disease. // Journal of clinical immunology, 1997 March; 17(2):154–9.
11. Sevtap Hekimoglu Sahin. The effect of hyperbaric oxygen treatment on aspiration pneumonia. // Journal of molecular histology, 2011; 42:301–310.
12. Rogatsky GG et al. Acute respiratory distress syndrome in patients after blunt thoracic trauma: the influence of hyperbaric oxygen therapy. // Advances in experimental medicine and biology. 2003;540:77–85.
13. Zhong X et al. Effect of hyperbaric oxygen therapy on hypoxia in patients with severe new coronavirus pneumonia: first report. // Chinese Journal of Marine Medicine and Hyperbaric Medicine. 2020.
14. Harch PG. Hyperbaric oxygen treatment of novel coronavirus (COVID-19) respiratory failure. // Medical Gas Research [Epub ahead of print, 2020 May 23].
15. Sellers LM. The fallibility of the forrestian principle «semper primus pervenio maxima cum VI». // Laryngoscope. 1964; 74:613–633.
16. Https://www.who.int/ictrp/ru/ [20.07.2020].
17. Http://www.chictr.org.cn/showprojen.aspx?proj=52142 [20.07.2020]
18. Samoilov A.S., Udalov Y.D., Sheyanov M.V., Gholinsky A.V., Litvinenko A.B. Experience in Applying Hyperbaric Oxygen Therapy Using Portable Pressure Chambers for the Treatment of Patients with the Novel Coronavirus Infection COVID-19. Journal Biomed. 2020;(2):39-46. (In Russian).
19. [Temporary guidelines of the Ministry of health of the Russian Federation “Prevention, diagnosis and treatment of new coronavirus infection (COVID-19)”]. Version 6 (28.04.2020).

МЕРЫ ПРОТИВОДЕЙСТВИЯ ЗАНОСУ И РАСПРОСТРАНЕНИЮ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ COVID-19 В МЕДИЦИНСКИХ ОРГАНИЗАЦИЯХ

В. В. Никифоров[1,2], Т. Г. Суранова[1,3] ✉, В. Н. Комаревцев[3,4], С. Ю. Хлутков[5], В. И. Скворцова[6]

[1] Академия постдипломного образования ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий ФМБА России», Москва, Россия

[2] Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова, Москва, Россия

[3] ФГБУ «Всероссийский центр медицины катастроф «Защита» ФМБА России, Москва, Россия

[4] ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр реабилитации и курортологии Минздрава России, Москва, Россия

[5] ФГБУ «Северо-Кавказский федеральный научно-клинический центр» ФМБА России, г. Лермонтов, Россия

[6] Федеральное медико-биологическое агентство, Москва, Россия

В статье представлена краткая эпидемиологическая характеристика новой коронавирусной инфекции. Рассмотрены риски инфицирования медицинских работников и меры противодействия заносу и распространению COVID-19 в медицинских организациях.

Ключевые слова: COVID-19, коронавирусная инфекция, медицинские организации, санитарно-противоэпидемические мероприятия, меры инфекционной безопасности

✉ **Для корреспонденции:** Суранова Татьяна Григорьевна
ur.liam@anaitatavonarus

Статья получена: 19.06.2020 **Статья принята к печати:** 29.07.2020 **Опубликована онлайн:** 10.08.2020

DOI: 10.47183/mes.2020.008

COUNTERMEASURES AGAINST THE INTRODUCTION AND SPREAD OF CORONAVIRUS INFECTION COVID-19 IN MEDICAL ORGANIZATIONS

Nikiforov VV[1,2], Suranova TG[1,3] ✉, Komarevtsev VN[3,4], Khlutkov SYu[5], Skvortsova VI[6]

[1] Academy of Postgraduate Education under the Federal State Budgetary Unit “Federal Scientific and Clinical Center for Specialized Medical Assistance and Medical Technologies of the Federal Medical Biological Agency”, Moscow, Russia

[2] Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

[3] Russian Center for Disaster Medicine “Zashchita” of FMBA of Russia, Moscow, Russia

[4] National Medical Research Center Rehabilitation and Balneology, Moscow, Russia

[5]

[6] Federal Medical and Biological Agency, Moscow, Russia

The article presents a brief epidemiological characteristic of a new coronavirus infection. The risks of infection of medical workers and measures to counter the drift and spread of COVID-19 in medical organizations are considered.

Keywords: COVID-19, coronavirus infection, medical organizations, sanitary and anti-epidemic measures, infectious safety

✉ **Correspondence should be addressed:** Suranova G. Tatyana
ur.liam@anaitatavonarus

Received: 19.06.2020 **Accepted:** 29.07.2020 **Published online:** 10.08.2020

DOI: 10.47183/mes.2020.008

Вирусы занимают особое место среди возбудителей опасных инфекций. Известно, что вызываемые ими заболевания могут распространяться в глобальных масштабах, приобретая характер смертельно опасных угроз человечеству.

Вспышки тяжелого острого респираторного синдрома (SARS, 2002), ближневосточного коронавирусного синдрома (MERS, 2012), «птичьего» гриппа H5N1 (2007), пандемия «свиного» гриппа A H1N1 pdm (2009), вспышка лихорадки Зика, — неполный перечень опасных вирусных инфекций, появившихся в XXI веке. В 2014–2015гг. болезнь Эбола распространилась на новые территории Западной Африке, а занос инфекции в страны Европы показал неготовность систем здравоохранения к противодействию угрозам биологического характера [1].

Но все перечисленные болезни по опасности не идут ни в какое сравнение с новой инфекцией, которая фактически за считанные месяцы приобрела характер пандемии. Первые случаи заболевания пневмонией неизвестного происхождения были выявлены в конце декабря 2019г. в городе Ухань провинции Хубэй центрального Китая. 30 января ВОЗ признала вспышку нового коронавируса чрезвычайной ситуацией в области общественного здравоохранения, имеющей международное значение. 11 февраля 2020 года заболевание получило название новой коронавирусной инфекции (COVID-19). [Уведомление Национальной комиссии здравоохранения КНР о предварительном присвоении названия новой коронавирусной пневмонии. Национальный комитет здравоохранения КНР (9 февраля 2020)]. А уже 11 марта 2020 года ВОЗ объявила, что вспышка приобрела характер пандемии.

Следует вспомнить, что за последнее десятилетие вирусологами были открыты 4 новых коронавируса. К основным причинам появления новых вирусов и их штаммов относят мутации уже существующих вирусов. Конспирологические версии искусственного создания новых вирусов в данной статье мы не рассматриваем по очевидными мотивам.

Благодаря появлению новых свойств мутировавшие вирусы могут увеличивать контагиозность, патогенность, приобретать способность к преодолению межвидового

барьера и переходу к новым хозяевам. Вызванные измененными старыми и новыми возбудителями заболевания зачастую характеризуются более тяжелым течением вследствие отсутствия у нового хозяина механизмов защиты от незнакомой инфекции.

Новый коронавирус с легкостью распространился по планете, указав на то, что мы очень мало знаем о потенциале природно-очаговых вирусов, что риск подобных трагических происшествий будет расти по мере урбанизации, увеличения плотности населения, развития транспортной системы и роста миграционной активности, потепления климата, развития биотехнологий и других факторов [2].

Пандемия COVID-19 выявила недостатки национальных систем здравоохранения. Для многих стран оказалось проблематичным организовать оперативный мониторинг ситуации, быстрое реагирование системы здравоохранения для обеспечения средствами индивидуальной защиты медицинских работников и населения в целом, койками, аппаратами для искусственной вентиляции легких, перестроить работу других служб, обеспечивающих медицинскую деятельность, и др. [3].

Наибольшего успеха в борьбе с пандемией достигли те страны, в которых была сформирована единая система здравоохранения с возможностью координации из единого центра всех направлений противодействия распространению COVID-19: в организации санитарной охраны территории, в оказании медицинской помощи больным, в разработке методов диагностики, лечения и профилактики (создании вакцин).

Таким образом, рубеж 2019 / 2020 гг. уже вошел в историю человечества, как пандемия COVID-19 (coronavirus disease 2019). Коронавирусная инфекция — острое вирусное заболевание с преимущественным поражением органов дыхания, вызываемое SARS-CoV-2, РНК-геномным вирусом рода Betacoronavirus семейства Coronaviridae. SARS-CoV-2, предположительно, является рекомбинантным вирусом между коронавирусом летучих мышей и неизвестным по происхождению коронавирусом. Генетическая последовательность SARS-CoV-2 сходна с последовательностью SARS-CoV более чем на 80%.

Возбудитель относится к II группе патогенности. COVID-19 включен в перечень заболеваний, представляющих опасность для окружающих [Постановление Правительства Российской Федерации от 31 января 2020 г. № 66].

Пандемия коронавирусной инфекции COVID-19 характеризуется очень высокой скоростью распространения инфекции, обусловленной воздушно-капельным путем передачи, длительным инкубационным периодом, большой долей заболевших с бессимптомным течением болезни (источников инфекции), отсутствием вакцины и препаратов для этиотропной терапии.

К эпидемиологической характеристике пандемии COVID-19 следует отнести распространение инфекции в социально активных группах, выделенных с учетом особенностей жизнедеятельности. В этих группах формируются очаги (резервуары) инфекции. К активным группам относятся профессиональные группы: бригады, работающие вахтовым методом; люди, проживающие в учреждениях социальной защиты; сотрудники медицинских организаций. Формирование коллективного иммунитета в этих группах, в т.ч. поствакцинального, приведет к замедлению распространения инфекции.

В настоящее время «пандемия продолжает набирать обороты», — отметил глава Всемирной организации здравоохранения Тедрос Гебрейесус [на брифинге для государств-членов по вопросу об оценке мер борьбы с пандемией COVID-19, 9 июля 2020 г.]

Эпидемическая ситуация. По состоянию на 18.07.2020г. в мире зарегистрировано около 14 миллионов случаев заражения COVID-19, погибло около 600 тысяч человек. В Российской Федерации выявлено около 800 тыс. заболевших COVID-19 [Официальная информация о коронавирусе в России]. Умерли более 12 тысяч человек. Зарегистрированы сотни очагов коронавирусной инфекции COVID-19, в том числе в медицинских организациях.

Актуальной задачей здравоохранения является профилактика заноса и распространения COVID-19 в медицинских организациях. В условиях отсутствия вакцины и эффективных этиотропных препаратов главным направлением противодействия распространению COVID-19 в медицинских организациях является организация и проведение санитарно-противоэпидемических мероприятий. Разработаны и применяются порядки организации работы с пациентами, в том числе соблюдение правил инфекционной безопасности [4].

Работа медицинских работников сопряжена с очень высоким риском инфицирования COVID-19. В мире зарегистрированы тысячи подтвержденных случаев заболевания медицинских работников, оказывавших помощь больным COVID-19. Одну из причин инфицирования персонала следует выделить отсутствие у медицинских работников первой линии (кроме врачей-инфекционистов) соответствующей подготовки по профилактике и контролю инфекций, в частности, с воздушно-капельным путем передачи возбудителя [5].

При внутрибольничном распространении источниками инфекции чаще всего являются пациенты, но все больше появляется информации о вспышках COVID-19 в медицинских организациях, где источниками были сотрудники (врачи, медицинские сестры, младший медицинский персонал, лифтеры, сотрудники охраны, технический персонал). Известны случаи заражения пациентов от лечащих врачей, вернувшихся из-за рубежа и не прошедших 2-недельный карантин. Имели место случаи сокрытия пациентами данных эпидемиологического анамнеза при госпитализации в неспециализированные стационары (поездка в неблагополучные по COVID-19 страны или контакт с больным членом семьи).

Известно, что выделение вируса от больного может начинаться за 48 часов до появления симптоматики заболевания и максимально — в первые 1–3 дня от начала болезни, продолжается до 12 дней в легких/умеренных случаях и в течение 2 недель и более в тяжелых случаях.

Передача воздушно-капельным путем происходит при тесном контакте с больным, имеющим респираторные симптомы. Тесным считается контакт в течение 15 минут на расстоянии менее двух метров. Перемещения по коридору не являются опасными. При кашле и чихании источник возбудителя инфекции создает вокруг себя аэрозоль с каплями респираторного секрета, содержащими вирусные частицы. При контакте с источником возбудителя инфекции у восприимчивого лица происходит контаминация слизистой оболочки (рот и нос) или конъюнктивы (глаза) вирусом.

Возможна реализация воздушно-пылевого пути передачи. Опубликованы данные о сохранении жизнеспособности вируса SARS-CoV-2 до 3 суток в результате высыхания более крупных капель слизи, оседании их на различных предметах, где возбудитель также может присутствовать в частичках пыли [6].

Контактно-бытовой путь реализуется в медицинских организациях через медицинские изделия, используемые в лечебно-диагностическом процессе у пациента, например, пульсоксиметр, термометр, различные аппараты, расположенные в непосредственной близости от инфицированного человека, а также предметы немедицинского назначения, контаминированные возбудителем (дверные ручки, экраны смартфонов), возможно, через воду/пищевые продукты. Риск переноса вируса с рук на слизистые оболочки глаз, носовой и ротовой полости и заболевания доказан.

По имеющимся научным данным возможен фекально-оральный механизм передачи вируса. У больных, перенесших COVID-19, до месяца определяется наличие РНК вируса в фекалиях. Нуклеокапсидный белок SARS-CoV-2 был обнаружен в цитоплазме эпителиальных клеток слюнных желез, желудка, двенадцатиперстной кишки и прямой кишки, мочевыводящих путей. Возможно, идет выброс вируса SARS-CoV-2 из печени, из кишечника [6].

Риск реализации путей передачи возбудителя повышается в условиях несоблюдения требований санитарно-эпидемиологического режима, в том числе правил инфекционной безопасности.

Меры защиты медицинского персонала включают технические, административные средства управления и средства индивидуальной защиты.

Фундаментом защиты медицинского персонала от инфицирования является контроль источников инфекции.

В целях профилактики заноса и распространения коронавирусной инфекции в медицинских организациях необходимо каждого пациента рассматривать как потенциально инфицированного COVID-19. Мероприятия в отношении источника возбудителя инфекции включают раннюю диагностику, активное выявление больных, в т.ч. с бессимтомными формами; изоляцию больных и лиц с подозрением на заболевание.

С целью предупреждения заноса COVID-19 в медицинскую организацию необходимо обеспечить:

- госпитализацию больных (лиц с подозрением на заболевание) в боксы, боксированные палаты или, при их отсутствии, в палаты со шлюзом и санузлом с соблюдением принципа одномоментности (цикличности) заполнения палат и с учетом тяжести состояния больных;
- размещение лиц с подозрением на заболевание рекомендуется в одноместных палатах; больные с подтвержденным диагнозом могут быть размещены в палатах на 2–4 места при соблюдении гигиенических требований к площади палат на 1 койку в стационарах инфекционного профиля (не менее 8 кв. м) и размещении коек на расстоянии не менее 1,5–2 метра друг от друга;
- пациенты в присутствии персонала или других пациентов должны находиться в медицинских масках и соблюдать гигиену рук;
- запрещение выхода пациентов за пределы палат (боксов). Разрешается использование средств мобильной связи (в отделениях реанимации с учетом клинического состояния) с проведением их дезинфекции спиртосодержащими средствами [7].

Технические, организационные и административные меры включают: ограничение числа медицинских работников, контактирующих с пациентами; минимизация количества входов в палату; использование дистанционных форм консультирования пациентов.

По возможности следует использовать одноразовые инструменты или инструменты, специально выделенные для инфицированных больных (например, фонендоскопы, манжеты для измерения артериального давления, пульсоксиметры и термометры).

Среди мер противодействия распространению коронавирусной инфекции в медицинских организациях одной их ведущих является проведение дезинфекционных мероприятий. Доказано, что вирус чувствителен к ультрафиолету и нагреванию. Воздействие температурой до 56°С в течение 30 мин, до 70°С — в течение 5 минут. Дезинфицирующие средства могут эффективно инактивировать вирус (хлорсодержащие, кислородактивные и др.). Текущую дезинфекцию в очаге (в присутствии больного) проводят дезинфицирующими средствами, разрешенными к использованию в присутствии людей. Столовую посуду, белье больного, предметы ухода обрабатывают способом погружения в растворы дезинфицирующих средств.

Гигиеническую обработку рук с применением кожных антисептиков персоналу медицинской организации следует проводить после каждого контакта с кожными покровами больного (потенциально больного), его слизистыми оболочками, выделениями, повязками и другими предметами ухода, после контакта с оборудованием, мебелью и другими объектами, находящимися в непосредственной близости от больного.

Воздух в присутствии людей рекомендуется обрабатывать с использованием технологий и оборудования, разрешенных к применению в установленном порядке, на основе использования ультрафиолетового излучения (рециркуляторов), различных видов фильтров (в том числе электрофильтров).

Медицинские отходы, в том числе биологические выделения пациентов (кал, моча, мокрота и др.) относятся к чрезвычайно эпидемиологически опасным отходам класса В и подлежат обязательному обеззараживанию (дезинфекции)/обезвреживанию физическими методами (термические, микроволновые, радиационные и другие), для чего в медицинской организации необходимо предусмотреть наличие специализированной установки, работающей с использованием таких методов. Вывоз необеззараженных отходов класса В за пределы территории медицинской организации не допускается. После аппаратных способов обеззараживания с применением физических методов и изменения внешнего вида отходов класса В, отходы могут временно храниться, накапливаться, транспортироваться, уничтожаться и захораниваться совместно с отходами класса А. Применение химических методов дезинфекции возможно только для обеззараживания пищевых отходов и выделений больных.

Для заключительной дезинфекции в очагах COVID-19 требуется использовать средства из группы хлоактивных и кислородактивных соединений, поскольку они наиболее надежны и эффективны, обладают активностью в отношении оболочечных вирусов, к которым относится коронавирус. Воздух в отсутствие людей рекомендуется обрабатывать с использованием открытых ультрафиолетовых облучателей, аэрозолей дезинфицирующих средств.

Заключительная дезинфекция в непрофильной медицинской организации (где были зарегистрированные случаи COVID-19) проводится силами специализированных (дезинфекционных) организаций или обученным персоналом. При обработке поверхностей применяют способ орошения. Мягкий инвентарь, постельное белье подвергают камерной дезинфекции. Вентиляционные

системы обрабатывают аэрозольным или «дымовым» способом в соответствии с действующими методическими документами.

Мероприятия, направленные на защиту медицинского персонала и пациентов:

• элиминационная терапия (орошение слизистой оболочки полости носа изотоническим раствором хлорида натрия);

• использование лекарственных средств для местного применения, обладающих барьерными функциями;

• медикаментозная профилактика COVID-19 (рекомбинантный интерферон альфа и др.) [6].

Среди мер противодействия заносу и распространению коронавирусной инфекции в медицинских организациях одна их ведущих ролей принадлежит своевременной и точной диагностике COVID-19.

Работники медицинских организаций, имеющие риск инфицирования при профессиональной деятельности, при появлении симптомов, не исключающих COVID-19, в соответствии с СП 3.1.3597-20 "Профилактика новой коронавирусной инфекции (COVID-19)», относятся к приоритету 1-го уровня при проведении лабораторных исследований. Так же лабораторные исследования проводятся работникам медицинских организаций, имеющих риск инфицирования при профессиональной деятельности, 1 раз в неделю до появления IgG (приоритет 2-го порядка).

В зависимости от вида выполняемых работ по оказанию медицинской помощи можно выделить группы риска инфицирования медицинских работников:

• чрезвычайно высокого профессионального риска (должны использовать защитную одежду I типа): сотрудники специализированных инфекционных стационаров, имеющих непосредственный контакт с инфицированными COVID-19, сотрудники патологоанатомических отделений, выполняющих вскрытие трупов людей, умерших от COVID-19;

• высокого риска (должны использовать защитную одежду II типа): врачи скорой медицинской помощи, выполняющие эвакуацию больных; сотрудники перепрофилированных медицинских организаций для провизорного наблюдения за подозрительными на COVID-19; сотрудники приемных отделений, медицинские организации, оказывающих помощь больным с заболеваниями органов дыхания, реанимационную и специализированную помощь (стоматологическую, офтальмологическую, оториноларингологическую, пульмонологическую); сотрудники поликлиник, ФАПов, оказывающих медицинскую помощь на дому лицам с признаками инфекционных заболеваний; лица, проводящие текущую и заключительную дезинфекцию при наличии или после убытия больных COVID-19;

• дополнительно к группе высокого риска инфицирования относятся медицинские работники специализированных хирургических бригад по урологии, офтальмологии, торакальной и гнойной хирургии, ЛОР и т.д., создаваемые для оказания специализированной экстренной хирургической помощи, прежде всего, в инфекционных и перепрофилированных стационарах работающих по COVID-19, где нет этих подразделений;

• к лицам среднего профессионального риска, которые должны применять защитную одежду III–IV типа, относятся все медицинские работники, включая сотрудников обсерваторов и лиц, осуществляющих медицинское наблюдение за клинически здоровыми лицами на дому (III тип) [7].

Риск заноса и распространения инфекции в медицинских организациях различного профиля дополняется риском передачи инфекции при конкретных лечебно-диагностических манипуляциях, когда выполняются аэрозоль-генерирующие процедуры.

Следующие процедуры считаются потенциально опасными в отношении образования аэрозолей:

• эндотрахеальная интубация;

• бронхоскопия;

• санация трахеобронхиального дерева при незамкнутом (открытом) дыхательном контуре;

• лечение с применением небулайзера;

• ручная вентиляция легких до интубации, перемещение пациента в положение лежа, отключение пациента от аппарата искусственной вентиляции легких;

• неинвазивная вентиляция, например двухуровневая вентиляция с положительным давлением в дыхательных путях и непрерывная вентиляция с положительным давлением в дыхательных путях, вентиляция высокочастотными колебаниями;

• трахеостомия и сердечно-легочная реанимация;

• эндоскопия верхних отделов ЖКТ, подразумевающая открытую аспирацию содержимого верхних дыхательных путей;

• хирургические операции с использованием высокоскоростных устройств (пилы и пр.);

• некоторые экстренные стоматологические манипуляции (например, высокоскоростное сверление);

• стимуляция отхождения мокроты;

• высокопоточная назальная оксигенация.

Работники медицинских организаций, выполняющие аэрозоль-генерирующие процедуры, в соответствии с СП 3.1.3597-20 "Профилактика новой коронавирусной инфекции (COVID-19)», должны использовать:

• фильтрующие полумаски (одноразовый респиратор), обеспечиваюшие фильтрацию 99% твердых и жидких частиц или более высокий уровень защиты (пневмошлем);

• очки для защиты глаз или защитный экран;

• противочумный халат (или специальный защитный комплект) и перчатки, водонепроницамый фартук.

Для обеспечения максимальной защиты при использовании респиратора необходимо строго следовать правилам надевания, безопасного снятия, ухода и утилизации. В случае пользователей СИЗ, имеющих усы и (или) бороду, обеспечение герметичности может быть затруднено [7].

При анализе случаев инфицирования медицинских работников в начале эпидемии COVID-19 к факторам, обусловившим вовлечение персонала учреждений здравоохранения в эпидемический процесс, следует отнести неадекватную личную защиту работников из-за недостаточных знаний об особенностях возбудителя и дефицит средств индивидуальной защиты. Обращение за медицинской помощью большого количества пациентов с нетипичными симптомами не позволяли своевременно поставить верный диагноз. Кроме того отсутствовала возможность лабораторной диагностики заболевания в медицинской организации.

При анализе информации о случаях формирования эпидемических очагов в медицинских организациях на сегодняшнем этапе пандемии выявляется, что основная причина внутрибольничного распространения инфекции — несоблюдение персоналом санитарно-эпидемиологических правил оказания медицинской помощи и правил ухода за пациентами, подозрительными

на COVID-19, несвоевременное их выявление, нарушения выполнения требований при проведении дезинфекционных мероприятий.

В Федеральный закон от 01.04.2020 № 100-ФЗ внесены изменения в статью об ответственности за нарушение санитарно-эпидемиологических правил (ст. 236 УК). За массовое заражение пациентов и сотрудников штраф теперь составляет 700 тыс. руб. или в размере зарплаты за 18 месяцев. Также за нарушение могут лишить права занимать должности или заниматься медицинской деятельностью от года до 3 лет. Кроме того, по этой статье могут лишить свободы на 2 года (ч. 1 ст. 236 УК).

Теперь к уголовной ответственности могут привлечь даже если не произошло заражения людей, а только создана угроза заражения. Для этого достаточно факта, что руководитель не соблюдал санитарные нормы. Например, не обеспечил сотрудников респираторами и дезсредствами или не организовал процедуру прохождения медицинского осмотра с термометрией перед началом работы (с целью выявления сотрудников с признаками ОРВИ). Избежать проблем с законом помогут своевременные меры.

В Чек-лист соблюдения санитарно-эпидемиологических норм следует внести:

• подготовить подборку нормативных правовых актов по организации медицинской помощи в условиях пандемии COVID-19;

• издать приказ с поручениями конкретным сотрудникам или положение по организации работы в условиях пандемии (распределить обязанности среди сотрудников);

• организовать профилактические мероприятия среди работников (ношение масок и обработка рук антисептиками), в помещениях (проветривание, дезинфекционные мероприятия);

• проверять пополняемость запаса дезинфицирующих средств, медицинских изделий, СИЗ (наличие договоров, накладных, актов);

• обучение работников по вопросам профилактики COVID-19 (раздать для ознакомления нормативные документы, под роспись), медработникам пройти обучение на портале НМО.

В целях обеспечения готовности к проведению противоэпидемических мероприятий в случае заноса и распространения COVID-19, в медицинской организации необходимо иметь оперативный план первичных противоэпидемических мероприятий при выявлении больного, подозрительного на опасное инфекционное заболевание. Следует отметить, что наиболее действенным и эффективным способом проверки готовности медицинской организации является ежегодное проведение тактико-специальных учений [8].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Мероприятия по недопущению распространения COVID-19 в медицинских организациях проводятся в соответствии с Временными методическими рекомендациями Минздрава России «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)», приказом Минздрава России от 19.03.2020 №198н «О временном порядке организации работы медицинских организаций в целях реализации мер по профилактике и снижению рисков распространения новой коронавирусной инфекции COVID-19)» (с дополнениями), нормативными документами Роспотребнадзора (СП 3.1.3597-20 "Профилактика новой коронавирусной инфекции (COVID-19)» и др.

Разработаны алгоритмы действий медицинских работников при оказании помощи пациенту с подозрением на коронавирусную инфекцию, в том числе соблюдение правил инфекционной безопасности.

К мерам противодействия заносу и распространению коронавирусной инфекции в медицинских организациях следует отнести строгое соблюдение персоналом санитарно-эпидемиологических правил оказания медицинской помощи и правил ухода за пациентами, подозрительными на COVID-19, своевременное их выявление. Особое внимание нужно обратить на соблюдение процедуры прохождения медицинского осмотра с термометрией перед началом работы всех сотрудников (с целью выявления лиц с признаками ОРВИ).

Необходимо систематически проводить подготовку всех сотрудников медицинской организации, в т.ч. немедицинского персонала, по вопросам профилактики распространения инфекционного заболевания, проводить учения и тренировки. От компетентности всех работников в вопросах профилактики COVID-19, навыков использования средств индивидуальной защиты зависит, насколько своевременными и эффективными будут меры противодействия заносу и распространению инфекции в медицинских организациях.

Литература

1. Суранова Т.Г., Никифоров В.В. Состояние нормативной правовой базы по классификации биологических угроз. / Эпидемиология и инфекционные болезни. 2016. Т. 21. № 4. С. 188-195.
2. Брико Н.И., Каграманян И.Н., Никифоров В.В., Суранова Т.Г., Чернявская О.П., Полежаева Н.А./ Пандемия COVID-19. Меры борьбы с ее распространением в Российской Федерации./ Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2020.-Т. 19. № 2. С. 4–12.
3. Драпкина О.М., Самородская И.В., Сивцева М.Г., Какорина Е.П., Брико Н.И., Черкасов С.Н., Цинзерлинг В.А., Мальков П.Г. Методические аспекты оценки заболеваемости, распространенности, летальности и смертности при COVID-19. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2020;19(3):2585. doi:10.15829/1728-8800-2020-2585
4. Справочник по профилактике и лечению COVID-19 (Handbook of COVID-19 Prevention and Treatment) / под ред. Тинбо Лян. — Первая клиническая больница, Медицинский факультет университета Чжэцзян. — Перевод на русский язык выполнен МИА «Россия сегодня». – 2020. – 69 с.
5. Брико Н.И., Брусина Е.Б., Зуева Л.П., Ефимов Г.Е., Ковалишена О.В., Стасенко В.Л., Фельдблюм И.В., Шкарин В.В. Эпидемиологическая безопасность — важнейшая составляющая обеспечения качества и безопасности медицинской помощи. / Вестник Росздравнадзора. 2014. № 3. С. 27–32.
6. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции COVID-19 Временные методические рекомендации / Москва, 2020. Том Версия 7 https://static-0.rosminzdrav.ru/system/attachments/attaches/000/050/584/original/03062020_%D0%9CR_COVID-19_v7.pdf
7. Профилактика заноса и распространения COVID-19

в медицинских организациях. Временные методические рекомендации. Версия 2 от 14.05.2020. // Брико Н.И., Зуева Л.П., Любимова А.В., Светличная Ю.С., Брусина Е.Б., Ботвинкин А.Д., Петрухина М.И., Стасенко В.Л., Фельдблюм И.В., Квашнина Д.В., Чанышева Р.Ф., Ковалишена О.В., Суранова Т.Г. – 2020. – 46 с. http://nasci.ru/?id=11907

8. Эпидемиология чрезвычайных ситуаций: Учебное пособие/ под ред.акад.РАН, проф. Брико Н.И., акад.РАН, проф. Онищенко Г.Г.- Москва: ООО «Издательство «Медицинское информационное агентство», 2020.–168 с.

References

1. Suranova T.G., Nikiforov V.V. Sostoyanie normativnoi pravovoi bazi po rlassifikacii biologicheskih ugroz [State of the regulatory framework for the classification of biological threats]/ Epidemiologiya i infekcionniye bolezni. 2016.T.21. № 4. pp. 188–195. (In Russian).
2. Briko N.I., Kagramanyan L.N., Nikiforov V.V., Suranova T.G., Chernyavskaya O.P., Polezhaeva N.A. Pandemiya COVID-19. Meri borbi s ee rasprostraneniem v Rossiyskoi Federacii [The COVID-19 pandemic. Measures to combat its spread in the Russian Federation] Epidemiologiya i vakcinoprofilaktika/ T.19. №2 - 2020. – pp. 4–12. (In Russian).
3. Drapkina O.M., Samorodskaya I.V., Sivtseva M.G., Kakorina E.P., Briko N.I., Cherkasov S.N., Zinserling V.A., Malkov P.G. Metodicheskiye aspekti otsenki zabolevaemosti, rasprostranennosti, letalnosti i smertnosti pri COVID-19. [COVID-19: urgent questions for estimating morbidity, prevalence, case fatality rate and mortality rate] Kardiovaskularnaya terapia i profilaktika 2020; 19(3):2585. doi:10.15829/1728-8800-2020-2585 (In Russian).
4. Thinbo Lyan «Spravochnik po profilaktike i lecheniyu COVID-19» [Handbook of COVID-19 Prevention and Treatment] / Clinical Hospital No 1, Zhejiang University School of Medicine. - Trans. by MIA Rossiya segodnya Publ., Moscow – 2020. – 69 pp. (In Russian).
5. Briko N.I., Brusina E.B., Zueva L.P., Efimov G.E., Kovalishena O.V., Stasenko V.L., Feldblum I.V. , Shkarin V.V./ Epidemiologicheskaya bezopasnost — vazhneyshaya sostavlyaushaya obespetcheniya katchestva I bezopasnosti medicinskoi pomoshi [Epidemiological safety is the most important component of ensuring the quality and safety of medical care] Vestnik Roszdravnadzora. 2014. № 3. C. 27–32. (In Russian).
6. Vremenniye metodicheskiye rekomendacii /[Prevention, diagnosis and treatment of new coronavirus infection COVID-19] Moskow, 2020. Tom Versiya 7 (In Russian).
7. Briko N.I., Zueva L.P., Lubimova A.V. i dr. Profilaktika zanosa i rasprostraneniya COVID-19 v medicinskih organizaciyah. [Prevention of the introduction and spread of COVID-19 in medical organizations]Vremenniye metodicheskiye rekomendacii. Versiya 2, 14.05.2020. /– 2020. – 46 c. (In Russian) http://nasci.ru/?id=11907.
8. Epidemiologiya chrezvichainih situaciyi / uchebnoye posobiye pod red. Briko N.I., Onishchenko G.G./ [Epidemiology of emergencies] — Moskow: OOO «Izdatelstvo «Medicinskoye informacoinnoye agentstvo», 2020.-168 c. (In Russian).

МЕДИЦИНСКАЯ ЭВАКУАЦИЯ БОЛЬНЫХ COVID-19

Н. Н. Баранова[1,2], А. В. Акиньшин, С. Ф. Гончаров, М. А. Мешков[3], К. М. Зеленцов, В. П. Письменный[1]

[1] ФГБУ «Всероссийский центр медицины катастроф «Защита» ФМБА России, Москва, Россия

[2] ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва; Россия

[3] НИИ общей реаниматологии им. В.А. Неговского Федерального научно-клинического центра реаниматологии и реабилитологии, Москва, Россия

Цель исследования — обобщение опыта специалистов ВЦМК «Защита» по организации и проведению медицинской эвакуации больных COVID-19 в том числе авиационным транспортом. Материал и методы исследования: нормативные, методические документы, карты вызовов, методики подготовки и проведения медицинской эвакуации больных COVID-19, обеспечения инфекционной безопасности медицинской бригады, санитарного транспорта. Рассмотрены основные нормативные документы, регламентирующие организацию и проведение медицинской эвакуации больных инфекционного профиля, в том числе с новой короновирусной инфекцией COVID-19. Представлены основные результаты деятельности специалистов Всероссийского центра медицины катастроф "Защита" ФМБА России по проведению медицинской эвакуации больных COVID-19. Всего выполнено 555 эвакуаций, в том числе 64 авиационным транспортом. Обеспечение инфекционной безопасности специалистов медицинских бригад выполнялось в соответствии с действующими нормативными документами. Их применение было достаточным для защиты бригады. При существенном увеличении времени доезда до инфекционного больного (1 час и более) СИЗ целесообразно одевать по прибытии на место, в санитарном транспорте. Применение транспортировочного изолирующего бокса при проведении санитарно-авиационной эвакуации обязательно для больных COVID-19. Организации массовой медицинской эвакуации больных COVID-19 следует начинать с предварительной оценки их количества и тяжести состояния, на основании которых определяется состав бригад СМП, очередность транспортировки, объем неснижаемого запаса кислорода в санитарном транспорте. Приведены примеры из практики организации и проведения санитарно-авиационных медицинских эвакуаций больных COVID-19.

Ключевые слова: средства индивидуальной защиты, COVID-19, коронавирусная инфекция, медицинская эвакуация, инфекционная безопасность, санитарно-авиационная эвакуация, транспортировочный изолирующий бокс

Статья получена: 26.06.2020 **Статья принята к печати:** 29.07.2020 **Опубликована онлайн:** 10.08.2020

DOI: 10.47183/mes.2020.007

MEDICAL EVACUATION OF PATIENTS COVID-19

Baranova NN[1,2], Akin'shin AV, Goncharov SF, Meshkov MA[3], Zelentsov KM, Pys'mennij VP[1]

[1] Russian Center for Disaster Medicine “Zashchita” of FMBA of Russia, Moscow, Russia

[2] Russian Medical Academy of Continuous Professional Education of the Russian Ministry of Healthcare, Moscow, Russia

[3] Negovsky Research Institute of General Reanimatology, Moscow, Russia

The aim of this article was to summarize the experience of the National Center for Disaster Medicine “Zashchita” in organizing and performing medical evacuations (including those by air) of patients with COVID-19. Materials and methods used in the study included legal, normative and guidance documents, emergency call forms, methods for preparing for and performing medical transport of patients with COVID-19, EMS safety guidelines. The article lists basic normative documents regulating medical evacuation of patients with infections, including COVID-19, and describes the missions carried out by Zashchita and their outcomes. So fat, the Center has successfully completed 555 medical evacuations, including 64 aeromedical missions. Biosafety of EMS teams involved in medical evacuations was ensured following the existing safety guidelines. For long journeys over 1 h, PPE should be donned upon arrival at the scene before leaving the EMS vehicle. Using patient isolation transport units is mandatory during medical evacuations of COVID-19 patients by air. Prior to starting a mass medical evacuation of patients with COVID-19, their number and condition should be assessed to determine the priority sequence for evacuation and the required oxygen supply.

Keywords: COVID-19, coronavirus infection, PPE, medical evacuation, biosafety, aeromedical mission, patient isolation transport unit

Received: 26.06.2020 **Accepted:** 29.07.2020 **Published online:** 10.08.2020

DOI: 10.47183/mes.2020.007

Организация оказания специализированной и высокотехнологичной помощи больным новой коронавирусной инфекцией COVID-19 (далее — COVID-19) предполагает их своевременную медицинскую эвакуацию в профильное лечебное учреждение. В Российской Федерации способы и методы медицинской эвакуации больных, в том числе с особо опасными инфекциями, регламентированы приказом Минздравсоцразвития России от 31.01.2012 № 69н, методическими рекомендациями, утвержденными Главным государственным санитарным врачом [1, 2]. Появление значительного числа заболевших COVID-19 потребовало уточнения порядка проведения их медицинской эвакуации и, прежде всего, принятия мер по повышению уровня инфекционной безопасности специалистов бригад скорой медицинской помощи (СМП) и маршрутизации, что нашло отражение в 7-й версии (от 03.06.2020 г.) «Временных методических рекомендаций…», в которых разделы медицинской эвакуации разработаны, представлены и уточняются медицинскими специалистами Всероссийского центра медицины катастроф «Защита» ФМБА России (далее — ВЦМК «Защита») с учетом приобретаемого опыта [3].

Среди нормативных актов, определяющих порядок медицинской эвакуации пациентов (контактных, подозрительных) COVID-19 необходимо отметить ряд основополагающих документов, уточняющих и дополняющих действующие. Алгоритм действий специалистов СМП при транспортировке больного/подозрительного COVID-19 обобщен и представлен в приказах ФМБА России от 18.04.2020 г. № 112, от 24.04.2020 г. № 126 [4, 5]. В документах впервые имеется указание на необходимость определения сотрудниками скорой медицинской помощи совместно с врачом-инфекционистом количества и очередности эвакуации больных/подозрительных, а также подчеркнута необходимость уточнения маршрута медицинской эвакуации. В приказе ФМБА России от 18.04.2020 г. № 112 определен момент одевания средств индивидуальной защиты (СИЗ) — «члены бригады

медицинской эвакуации по прибытии к месту выявления больного перед входом в помещение, где находится больной, под наблюдением врача-руководителя бригады надевают защитные костюмы в установленном порядке». Указано, что «за членами бригады, проводившей медицинскую эвакуацию, устанавливается наблюдение на срок, равный инкубационному периоду подозреваемой инфекции», что в корне отличается от необходимости помещения такой бригады в карантин или изоляцию на 14 суток в соответствии с ранее утвержденными нормативными актами.

Сотрудниками ВЦМК «Защита» разработан проект методических рекомендаций «Медицинская эвакуация пациентов с инфекционными заболеваниями, в том числе больных или лиц с подозрением на болезнь, вызванную возбудителями особо опасных инфекций». Проект размещен на сайте ВЦМК «Защита» для широкого обсуждения, рецензирования и последующей доработки [6].

Специалистам авиамедицинских бригад (АМедБр) ВЦМК «Защита», осуществляющим санитарно-авиационные эвакуации больных и пострадавших письмом Роспотребнадзора разрешена непрерывная работа (без домашней изоляции сроком на 14 сут.) при соблюдении всех мер инфекционной безопасности. Указанное решение существенно повысило эффективность деятельности сотрудников ВЦМК «Защита» по проведению медицинской эвакуации.

При подготовке данной публикации проведен библиографический поиск по изучаемой проблеме. В доступной отечественной и зарубежной литературе нами не найдены работы, освещающие вопросы медицинской эвакуации больных COVID-19.

Цель исследования — обобщение опыта специалистов Центра санитарной авиации (ЦСА) и Полевого многопрофильного госпиталя (ПМГ) ВЦМК «Защита» по организации и проведению медицинской эвакуации больных COVID-19 в том числе авиационным транспортом.

Материал и методы исследования: правовые, нормативные, методические документы, карты вызовов, методики подготовки и проведения медицинской эвакуации больных COVID-19, документы по обеспечению инфекционной безопасности медицинской бригады, санитарного транспорта.

Результаты исследования и их анализ. Медицинскую эвакуацию больных COVID-19 проводилась специалистами ЦСА и ПМГ ВЦМК «Защита».

Первая медицинская эвакуация восьми пациентов (3 пациента с подтвержденной инфекцией COVID-19 и 5 контактных лиц) выполнена специалистами ЦСА 21-24 февраля 2020 г. из Японии (г. Токио) в профильное лечебное учреждение г. Казани в условиях специализированного воздушного судна (ВС). Из 8 пациентов 5 были в контакте с инфицированными COVID-19, у трёх была лабораторно подтвержденная инфекция COVID-19. Визуальный осмотр, смена респираторов у пациентов и бесконтактное измерение температуры тела проводились в автомобиле до посадки в самолет. На момент первичного осмотра у всех пациентов температура тела была нормальной, жалобы не предъявлялись. Во время проведения санитарно-авиационной эвакуации, которая продолжалась 18 часов осуществлялся мониторинг состояния здоровья каждого пациента. При промежуточных посадках для дозаправки самолета пациенты и медицинская бригада салона самолета не покидали. В состав авиамедицинской бригады, проводившей санитарно-авиационную эвакуацию входили: врач анестезиолог-реаниматолог и фельдшер. В качестве средств индивидуальной защиты (СИЗ) членами бригады применялись комбинезон Тайкем 2000 С (DuPont), полнолицевая маска респиратор 6800 (3M) с фильтрами класса FFP3, бахилы высокие на завязках, перчатки медицинские, костюм КВАРЦ-1М [7].

СИЗ были надеты поверх медицинского костюма — брюк и блузы с V-образной горловиной. Сопровождающие специалисты Роспотребнадзора и МЧС России, включая авиационный персонал, находились в аналогичных СИЗ. У пациентов применялись респираторы класса FFP3 без клапана выдоха. По окончании санитарно-авиационной эвакуации пациенты были доставлены в профильную медицинскую организацию, после чего была произведена заключительная дезинфекция самолета и санитарная обработка персонала с дезинфекцией СИЗ [8].

Основное количество медицинских эвакуаций в соответствии с государственным заданием было выполнено санитарным автотранспортом (табл. 1).

У 40,0% госпитализируемых на момент проведения медицинской эвакуации были положительные результаты теста на COVID-19, у остальных пациентов (в т. ч. контактных) тестирование не проводилось или результат не был получен. Но во всех случаях присутствовали клинические признаки пневмонии, такие как повышение ЧДД, наличие смешанной одышки и лихорадки, а также другие симптомы, позволяющие расценивать данных пациентов как угрожаемых по инфицированию COVID-19.

Показания и противопоказания к проведению медицинской (в том числе санитарно-авиационной) эвакуации больных COVID-19 оценивалась по состоянию пациента исходя из степени тяжести. Прямыми противопоказаниями для медицинской эвакуации являлись продолжающееся кровотечение, нестабильная отрицательная гемодинамика, пневмоторакс, пневмоцефалия и другие, которые невозможно корректировать, исправлять и купировать во время транспортировки на борту воздушного судна, автомобиле СМП. У всех 555 больных COVID-19 противопоказаний к медицинской эвакуации не выявлено.

При проведении кратковременных (до 1 часа) медицинских эвакуаций для адекватной оценки состояния больного обязательному мониторингу подлежали ЧСС, АД, SatO2, температура тела, оценка данных показателей проводилась в непрерывном режиме, за исключением АД, которое оценивалось раз в 15 минут. Исследование других параметров состояния организма выполнялось по показаниям. В большинстве случаев состояние пациентов не требовало проведения патогенетической терапии, но

Таблица 1. Число пациентов с COVID–19, эвакуированных ЦСА и ПМГ ВЦМК «Защита», чел. с 23.02.2020 г. по 20.06.2020 г.

Пациенты	Всеми видами транспорта	Авиационным транспортом			Санитарным автотранспортом
		Всего	По России	Из-за рубежа	
С подтвержденным диагнозом или подозрением на COVID-19	555	63	52	11	492

кислородная поддержка проводилась всем. В условиях продолжительных медицинских, в том числе санитарно-авиационных эвакуаций, содержание диагностических и лечебных манипуляций определялось конкретным состоянием больного.

При поступлении в ЦСА ВЦМК «Защита» заявок на проведение медицинской эвакуации обязательному уточнению подлежали диагноз (кем, когда поставлен), степень тяжести состояния, положительный или отрицательный тест на COVID-19.

Временными методическими рекомендациями «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)» Минздрава России (версия 7) определено, что в составе медицинской бригады должны входить 1 врач-специалист, 1 фельдшер, 1 санитар [3]. На практике в состав медицинской бригады не включался санитар, а его функции распределялись между другими членами бригады.

Начиная с первой «коронавирусной» эвакуации особое внимание уделялось защите медицинского персонала. До настоящего времени все медицинские эвакуации пациентов с возможным инфицированием COVID-19 выполняются с обязательным использованием одноразовых защитных комбинезонов и костюмов класса защиты «4В» (обладающих противоинфекционной защитой) и респираторов не ниже класса защиты «FFP-2».

По нашему опыту, строгая регламентация одевания СИЗ непосредственно перед выездом — недостаточно обоснована. Учитывая разночтения в действующих нормативных документах по времени одевания СИЗ (перед выездом бригады или перед контактом медицинских специалистов с инфекционным больном) мы ориентировались на положения приказа ФМБА России от 18.04.2020 г. № 112. Специалисты бригады, выполняющие медицинскую эвакуацию при вызовах в пределах г. Москвы защитный костюм одевают перед выездом на вызов, очки и респиратор — перед выходом из машины. При вызовах со значительным доездом (более 1 часа) и за пределы города, защитный костюм, очки и респиратор одевают по прибытии, не выходя из санитарного транспорта.

Безопасность водителя санитарного транспорта обеспечивается защитным костюмом, респиратором, медицинскими перчатками. Защитные очки не применяются так как могут снизить реакцию водителя на возникающие дорожные ситуации. Салон, в котором находится больной COVID-19, отделяется от водительской кабины полиэтиленовой пленкой. При проведении медицинской эвакуации медицинские работники находятся в салоне санитарного автотранспорта с больным и не контактируют с водителем.

При транспортировке больного COVID-19 обеззараживание воздуха в салоне выполняется ультрафиолетовым бактерицидным облучателем-рециркулятором воздуха. Биологический материал от пациента в салоне автомобиля обеззараживается жидкими дезинфицирующими средствами, собирается в контейнеры и утилизируется как медицинские отходы класса В. В санитарном транспорте обработка СИЗ, обуви сотрудников бригады проводится путем орошения дезрастворами.

Специалисты ВЦМК «Защита» разработали и реализуют следующую схема дезинфекции санитарного автотранспорта:

– после передачи больного в приемное отделение стационара производится обработка всех внутренних поверхностей автомобиля, дверных ручек и медицинской аппаратуры дезинфицирующим средством;

– специалисты бригады возвращаются в ВЦМК «Защита», не снимая СИЗ;

– в ВЦМК «Защита», на специальной площадке происходит повторная обработка санитарного автомобиля, СИЗ и обуви дезинфицирующим раствором, дополнительное обеззараживание воздуха салона ультрафиолетовым бактерицидным облучателем-рециркулятором воздуха. СИЗ обрабатываются дезинфицирующим средством и после выдерживания необходиомой экспозиции утилизируются в установленном порядке, как медицинские отходы класса В;

– по окончанию обработки делается запись в журнале с указанием дезинфицирующего средства, времени экспозиции и времени обработки воздуха бактерицидным облучателем [7].

Пополнение медицинских укладок проводится по возвращении бригады в салоне автомобиля. Таким образом предупреждается возможность случайного заноса инфекции в помещение ЦСА. Для дезинфекции документации, заполняемой во время проведения медицинской эвакуации и карт вызовов, используется сухожаровой шкаф.

Транспортировочные изолирующие боксы (ТИБ) применяются, как правило, при проведении санитарно-авиационной эвакуации (рис1). Такое положение обусловлено следующими причинами:

– сложности при обработке и подготовке ТИБ для последующего применения не позволяют проводить в них каждую медицинскую эвакуацию на санитарном автотранспорте;

– невозможность проведения тотальной дезинфекции воздушного судна если инфекционный больной транспортируется без ТИБ.

Во время работы в ТИБ создается положительное или отрицательное давление воздуха, величина которого предустановлена производителем. По опыту медицинских эвакуаций больных с COVID-19 можно сделать вывод, что поддержание отрицательного давления в ТИБ имеет ряд негативных моментов. При отрицательном давлении, несмотря на достаточное количество фильтров, ТИБ «сжимается», отсутствует возможность полноценной работы для медицинского персонала, у пациента появляется тревога и психомоторное возбуждение в связи с замкнутостью пространства и появлением «спадающихся» стенок. Все проведенные нашими специалистами медицинские эвакуации, выполнялись с нагнетанием и поддержанием незначительного положительного давления внутри ТИБ. В таких условиях воздушный насос ТИБ, установленный на клапане входа, не использовался на полную мощность, что увеличивало продолжительность его работы от аккумулятора на 1,5–2 часа.

При проведении медицинских эвакуаций мы придерживались правила о минимизации веса оборудования при сохранении его функционала. В связи с этим вопрос о применении вместо ТИБ, при проведении медицинской эвакуации, портативных барокамер для проведения гипербарической оксигенации, требующих значительного технического обеспечения и сопровождения, нами не рассматривался. Вместе с тем в перспективе возможно применение для проведения медицинской эвакуации изолирующего реанимационного бокса для инфекционных больных, созданного на базе комплекса «Афалина» в МГУ им. Н. В. Ломоносова [8].

Пример проведения санитарно-авиационной эвакуации больного в тяжелом состоянии с применением ТИБ. Специальным бортом на самолете АН-148 22–23 мая 2020 г. из г. Грозного в г. Москву специалисты ЦСА ВЦМК «Защита» провели эвакуацию пациента с подозрением на COVID-19, осложненную двусторонней полисегментарной пневмонией тяжелой степени (КТ-3 — по данным компьютерной томографии).

Для защиты медицинского персонала и членов экипажа, предотвращения контаминации COVID-19 салона и системы вентиляции самолёта медицинская эвакуация проводилась с использованием ТИБ (BIO-BAG EBV-30/40). По прибытии самолёта в аэропорт Грозного, сотрудники медицинской бригады одели СИЗ и вместе с ТИБ были доставлены санитарным автотранспортом в стационар, где находился пациент. В лечебном учреждении была проведена оценка состояния больного, заполнены необходимые документы. Далее пациент был помещён в ТИБ, через боковые порты бокса подведены датчики монитора для оценки витальных функций (ЭКГ, SpO2, АД). В целях компенсации дыхательной недостаточности через лицевую маску типа «Вентури» подавался кислород. В ТИБ постоянно поддерживался режим отрицательного давления, при котором достигается высшая степень биологической защиты BSL-4 (рис.2). Перед погрузкой в реанимобиль, следующий в аэропорт, члены медицинской бригады, ТИБ с пациентом, предметы, находившиеся вне бокса (кардиомонитор, кислородный баллон) – прошли частичную санитарную обработку дезинфицирующим раствором, выдержана экспозиция. Дальнейшая медицинская эвакуация проходила в штатном режиме. При проведении эвакуации выполнялась симптоматическая терапия. Состояние пациента оставалось стабильным, необходимости в открытии транспортировочного инфекционного бокса не было.

По прибытии в Москву медицинскую бригаду встречали 2 реанимобиля. Первый — с двумя медработниками, одетыми в СИЗ. В данном автомобиле пациент извлечен из ТИБ и, затем доставлен в специализированное лечебное учреждение. Во втором автомобиле бригада, выполнившая санитарно-авиационную эвакуацию, ТИБ и оборудование доставлены на площадку специальной обработки в ВЦМК «Защита.

Продолжительность работы бригады с пациентом при проведении медицинской эвакуации составила 4,5 часа, в т.ч. 2 часа — перелет.

Данный пример показывает последовательность действий бригады, направленных на сохранение должного уровня инфекционной безопасности при проведении санитарно-авиационной эвакуации больного с COVID-19 в ТИБ.

Опыт проведения санитарно-авиационных эвакуации больных, в том числе больных COVID-19 показывает, что бригада, как правило, проводит эвакуацию больного (или больных) в несколько этапов. На первом этапе по прибытии на место нахождения больного необходимо его подготовить к проведению медицинской эвакуации, стабилизировать состояние, уточнить параметры кислородной поддержки, вентиляции легких и т.п. Второй этап — транспортировка больного из лечебного учреждения до воздушного судна. Следующий этап — санитарно-авиационная эвакуация на воздушном судне. Завершающий этап — транспортировка от борта воздушного судна до лечебного учреждения, являющего конечной целью медицинской эвакуации. Таким образом, одна медицинская бригада выполняет многоэтапную комбинированную эвакуацию, что существенно повышает требования как к медицинским специалистам, так и к оснащению бригады.

Пример многоэтапной комбинированной медицинской эвакуации пациента в тяжелом состоянии. Специализированной реанимационной бригадой ВЦМК «Защита» выполнена санитарно-авиационная эвакуация пациента Б. 78 лет из ЦКБ г. Черкесск в Москву. Подготовка и проведение эвакуации осуществлялись в 4 этапа. Мероприятия каждого этапа были направлены на обеспечения безопасности выполнения последующего этапа.

1-й этап подготовительный. По прибытию в ЦКБ г. Черкесск собран полный анамнез жизни и заболевания пациента, так как из-за невозможности получения полной информации при проведении телемедицинской консультации и экстренности выезда авиамедицинской бригады ВЦМК «Защита», не были получены исчерпывающие сведения о состоянии больного. После получения необходимой информации состояние больного оценено как крайне тяжелое. Принято решение о корректировке терапии, изменении параметров респираторной поддержки. По результатам осмотра, проведенного после изменения тактики лечения, и после стабилизации состояния было принято решение о возможности выполнения санитарно-авиационной эвакуации в условиях специализированного воздушного судна.

Рис. 1. Транспортировочный изолирующий бокс

Рис. 2. Транспортировка больного COVID-19 в ТИБ

Для предупреждения распространения COVID-19 инфекции, транспортировка пациента осуществлялась в ТИБ. Через специализированные порты бокса к больному были подведены дыхательный контур, инфузионные линии, датчики мониторинга состояния, дренажные системы. Вся медицинская аппаратура находилась вне зоны заражения и была доступна медперсоналу для работы. Перед выездом из ЦКБ г. Черкесск сотрудники бригады, ТИБ с пациентом, медицинское оборудование были обработаны дезинфицирующим раствором, выдержана экспозиция.

2-й этап. Транспортировки больного в аэропорт выполнена на реанимобиле класса «С» со всем необходимым оборудованием для мониторинга состояния и продолжения терапии. Важное условие — уменьшение количества «перекладываний», «выкатываний», перемещений больного. В связи с этим, автомобиль должен иметь возможность подъехать на летном поле максимально близко к самолету. Загрузку больного в самолет следует осуществлять с применением специализированного «Амбу-лифта», который позволяет поднять носилки с больным на необходимую высоту ко входу в салон. В связи с отсутствием «Амбу-лифта» в аэропорту г. Минеральные Воды подъем пациента осуществлялся силами авиамедицинской бригады, что могло отрицательно сказаться на состоянии больного в связи с техническими трудностями при подъеме.

3-й этап — санитарно-авиационная эвакуация на специализированном воздушном судне Ан-148 с установленным медицинским модулем. Во время полета больному проводились поддерживающая в том числе инфузионная терапия, искусственная вентиляция легких, мультимодальный мониторинг витальных функций организма. Условия специализированного воздушного судна позволили более эффективно и максимально удобно организовывать и выполнять необходимые медицинские манипуляции.

На заключительном этапе эвакуации важную роль играет также максимально близкий подъезд санитарного транспорта к борту самолета. После перемещения больного в реанимобиль продолжена автомобильная эвакуация. Без отрицательной динамики и ухудшений в стабильно-тяжелом состоянии больной доставлен в реанимационное отделение НМХЦ им. Н.И. Пирогова. На месте проведено дезинфекция и обработка ТИБ, контактной аппаратуры, выдержана необходимая экспозиция. Все медицинские расходные материалы являлись одноразовыми и были утилизированы в соответствии с действующими нормами.

Несмотря на уменьшение числа в целом по Российской Федерации больных COVID-19, медицинские специалисты ЦСА и ПМГ ВЦМК «Защита» продолжают активную работу по проведению медицинских эвакуаций.

Начато поэтапное восстановление профильной деятельности лечебных медицинских организаций, подведомственных ФМБА России, перепрофилированных ранее для оказания медицинской помощи пациентам с COVID-19. На основании Распоряжения Правительства Российской Федерации от 3 июня 2020 г. №1470-р и приказа ФМБА России от 10 июня 2020 г. № 172 специалисты ВЦМК «Защита» обеспечивают межгоспитальную медицинскую эвакуацию наиболее тяжелых пациентов из лечебных учреждений ФМБА России в профильные стационары. 16–17 июня 2020 г. специалисты ВЦМК «Защита» в соответствии с распоряжением ФМБА России провели массовую медицинскую эвакуацию 7 больных COVID-19 из клиники ФГБУ ФЦМН ФМБА России в медицинские организации ФМБА России для продолжения лечения и оказания специализированной помощи.

Пример проведения массовой медицинской эвакуации больных COVID-19. Выполнена межгоспитальная медицинская эвакуация из клиники ФГБУ ФЦМН ФМБА России в профильные лечебные учреждения двух пациентов в состоянии средней тяжести и 5-ти пациентов в тяжелом состоянии (в том числе одного на ИВЛ).

Для проведения медицинской эвакуации были привлечены 2 реанимационные бригады СМП (врач анестезиолог-реаниматолог и фельдшер) и общепрофильная врачебная бригада СМП (врач скорой медицинской помощи и фельдшер). Все медицинские специалисты бригад были одеты в СИЗ в соответствии с действующими нормативами.

С целью медицинской разведки и определения очередности медицинской эвакуации первой на вызов была направлена общепрофильная врачебная бригада СМП [9]. По прибытию в ФГБУ ФЦМН ФМБА России бригада доложила о текущем состоянии пациентов, их транспортабельности и потребности в кислороде. На основании полученной информации приняты следующие решения:

– пациентов в состояние средней тяжести эвакуировать общепрофильной врачебной бригадой СМП;

– реанимационную бригаду усилить фельдшером, так как у одного пациента было подтверждено наличие морбидного ожирения;

– первоначально эвакуировать пациента в наиболее тяжелом состоянии, находящегося на ИВЛ;

– определить потребность пациентов в кислороде — были доукомплектованы необходимым запасом кислорода в 1,5 раза превышающий необходимый запас для одной транспортировки.

Все пациенты эвакуировались по 1 человеку в реанимобиле, доставлены в профильные медицинские организации в стабильном состоянии. После проведения медицинской эвакуации бригады проходили санитарную обработку согласно действующим правилам, при необходимости пополняли запас кислорода и преступали к выполнению следующей медицинской эвакуации.

На момент подготовки данной статьи проведены 15 подобных медицинских эвакуаций. По нашему мнению, при планировании массовой межгоспитальной медицинской эвакуации больных COVID-19 целесообразно:

– направить бригаду медицинских специалистов для оценки состояния всех больных, подлежащих транспортировке;

– на основании анализа полученных данных определить очередность проведения медицинской эвакуации, т.е. провести эвакотранспортную медицинскую сортировку;

– обеспечить достаточную кислородную поддержку больных от начала до завершения транспортировки.

В различных субъектах Российской Федерации, к сожалению, остаются очаги со значительным числом больных COVID-19. В настоящее время в соответствии с указанием ФМБА России, две медицинские бригады специалистов ВЦМК «Защита» вахтовым методом, обеспечивают проведение санитарно-авиационной эвакуации пациентов с коронавирусной инфекцией из г. Благовещенска в города Комсомольск-на-Амуре и Алдан для оказания специализированной медицинской помощи. Всего за период с 13 по 20.06.2020 г. эвакуировано 44 пациента в состоянии разной степени тяжести с двусторонней полисегментарной пневмонией

среднетяжелого течения ДН I-II ст., с подозрением на COVID-19 и с подтвержденной инфекцией. Санитарно-авиационная эвакуация выполнялась дважды, группами по 22 пациента. При посадке и высадке соблюдалась строгая очередность с поддержанием дистанции не менее 1,5 м. Во время размещения больных на воздушном судне соблюдалась аналогичная дистанция, на всех были одеты защитные маски и перчатки. Наиболее тяжелых пациентов разместили в носовой части самолета таким образом, чтобы облегчить доступ персоналу авиамедицинской бригады для контроля за состоянием больных и проведения поддерживающей терапии.

В госпитале, развернутом в г. Свободном, силами специалистов бригад ЦСА ВЦМК «Защита» организовано реанимационное отделение для подготовки наиболее тяжелых больных COVID-19 к медицинской эвакуации. Проконсультировано более 130 пациентов для принятия решения о возможности проведения санитарно-авиационной эвакуации, назначена и проведена поддерживающая терапия.

Особое внимание было уделено медицинской эвакуации заболевшим ветеранам — участникам Парада Победы в Великой отечественной войне. До парада около 30 ветеранов, все старше 94-х лет, находились в Реабилитационном центре в Московской области под контролем медицинских работников. При появлении симптомов острых респираторных или иных заболеваний специалисты бригады ЦСА и ПМГ ВЦМК «Защита» выполняли медицинскую эвакуацию в Клиническую больницу № 123 (ФНКЦ ФХМ ФМБА России) для дальнейшего лечения. В день проведения парада бригада медицинских специалистов сопровождала ветеранов при поездке их на Красную площадь и обратно.

На ФМБА «России» возложена задача медицинского обеспечения фестиваля и форума молодых деятелей культуры и искусств «Таврида», который будет проводиться в Крыму с июля по октябрь 2020 г. Накопленный опыт организации и проведения медицинских эвакуаций больных COVID-19 планируется применить в работе медицинских специалистов ВЦМК «Защита» на форуме, особенно при проведении санитарно-авиационной эвакуации.

ВЫВОДЫ

1. При проведении медицинской эвакуации больных COVID-19 во время начала пандемии обеспечение инфекционной безопасности выполнялось в соответствии с действующими нормативными документами. Их применение было достаточным для защиты бригады.

2. Обеспечение внутренней инфекционной безопасности в ВЦМК «Защита» осуществляется на основе действующих нормативных документов и дополнительных приемов и методов, обеспечивающих их реализацию.

3. При существенном увеличении времени доезда до инфекционного больного (1 час и более) СИЗ целесообразно одевать в санитарном транспорте, по прибытии на место.

4. При организации массовой медицинской эвакуации больных COVID-19 необходима предварительная оценка их числа и тяжести состояния на основании которых определяется состав бригад СМП, очередность транспортировки, объем неснижаемого запаса кислорода в санитарном транспорте.

5. Санитарно-авиационная эвакуация больных COVID-19 имеет ряд отличительных особенностей от эвакуаций пациентов с другими патологиями. Анализ положительных и отрицательных сторон проведенных эвакуаций выявил возможность улучшения и усовершенствования тактики проведения санитарно-авиационных транспортировок.

6. Соблюдение действующих норм и регламентов на всех этапах медицинской эвакуации позволяет добиться высокой степени безопасности медицинского персонала, предупредить распространение инфекционных заболеваний, сохранить стабильное состояние больного.

Литература

1. Методические указания МУ 3.1.3260-15 "Противоэпидемическое обеспечение населения в условиях чрезвычайных ситуаций, в том числе при формировании очагов опасных инфекционных заболеваний" (утв. Главным государственным санитарным врачом РФ 24 марта 2015 г.). Дата введения 24 марта 2015 г.
2. Приказ Министерства здравоохранения и социального развития РФ от 31.01.2012 г. N 69н "Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи взрослым больным при инфекционных заболеваниях".
3. Временные методические рекомендации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)» версия 7 (утв. Заместителем Министра здравоохранения Российской Федерации Е.Г. Камкиным) от 03.06.2020 г.
4. Приказ Федерального медико-биологического агентства от 18 апреля 2020 г. N 112 "О профилактике внутрибольничного инфицирования персонала медицинских организаций ФМБА России новой коронавирусной инфекцией COVID-19".
5. Приказ Федерального медико-биологического агентства от 24 апреля 2020 г. N 126 "О внесении изменений в приказ ФМБА России от 18 апреля 2020 г. N 112 "О профилактике внутрибольничного инфицирования персонала медицинских организаций ФМБА России новой коронавирусной инфекцией COVID-19".
6. Проект методических рекомендаций «Медицинская эвакуация пациентов с инфекционными заболеваниями, в том числе больных или лиц с подозрением на болезнь, вызванную возбудителями особо опасных инфекций». М.: ВЦМК «Защита». 39 с. http://www.vcmk.ru/metod_rek/proekt/Проект_27.01.20.pdf. Дата обращения 22.06.2020 г.
7. Баранова Н.Н. Акиньшин А.В., Немаев С.А. Мешков М.А., Зеленцов К.М., Письменный В.П. Организация медицинской эвакуации пациентов с подозрением на новую коронавирусную инфекцию COVID-19. // Медицина катастроф. 2020, №1. С. 67–70.
8. Гончаров С.Ф., Соколов М.Э., Баранова Н.Н., Солодова Р.Ф. Концепция переносного изолируемого роботизированного медицинского модуля для эвакуации больных и пострадавших // Медико-биологические и социально-психологические проблемы безопасности в чрезвычайных ситуациях. 2020 № 3, С. 24–32.
9. Постановление Главного государственного санитарного врача Российской Федерации от 9 декабря 2010 г. N 163 "Об утверждении СанПиН 2.1.7.2790-10 "Санитарно-эпидемиологические требования к обращению с медицинскими отходами".

References

1. Metodicheskie ukazaniya MU 3.1.3260-15 "Anti-epidemic provision of the population in emergency situations, including the formation of foci of dangerous infectious diseases " (утв. Главным государственным санитарным врачом РФ 24 марта 2015 г.). Data vvedeniya 24 marta 2015 g.
2. Prikaz Minzdravsocrazvitiya Rossii ot 31.01.2012 N 69n "About the approval of the Order of rendering medical care to adult patients with infectious diseases".
3. Vremennye metodicheskie rekomendacii «Prevention, diagnosis and treat ment of new coronavirus infection (COVID-19)» versiya 7 ot 28.04.2020 g.
4. Prikaz Federal'nogo mediko-biologicheskogo agentstva ot 18 aprelya 2020 g. № 112 " About prevention of nosocomial infection of the personnel of medical organizations of FMBA of Russia with a new coronavirus infection COVID-19".
5. Prikaz Federal'nogo mediko-biologicheskogo agentstva ot 24 aprelya 2020 g. № 126 " About modification of the order of the FMBA of Russia of April 18, 2020 N 112 "about prevention of nosocomial infection of the personnel of medical organizations of the FMBA of Russia with the new COVID-19 coronavirus infection".
6. Proekt metodicheskih rekomendacij "Medical evacuation of patients with infectious diseases, including patients or persons with suspected diseases caused by pathogens of particularly dangerous infections» M.: VCMK «Zashchita». 39 s.
7. Baranova N.N. Akin'shin A.V., Nemaev S.A. Meshkov M.A., Zelencov K.M., Pis'mennyj V.P. // Organization of medical evacuation of patients with suspected new covid-19 coronavirus infection. Medicina katastrof. 2020, №1. S. 67–70.
8. Postanovlenie Glavnogo gosudarstvennogo sanitarnogo vracha Rossijskoj Federacii ot 9 dekabrya 2010 g. № 163 "About the approval of SanPiN 2.1.7.2790-10 " Sanitary and epidemiological requirements for the treatment of medical waste".

НЕОЧЕВИДНЫЕ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ЗВЕНЬЯ МЕХАНИЗМОВ ВОЗДЕЙСТВИЯ НА ОРГАНИЗМ ЧЕЛОВЕКА ВИРУСА SARS-COV-2

И. Б. Ушаков[1] ✉, А. Н. Парфенов[2], Р. А. Бондаренко[2], В. Н. Комаревцев[3,4]

[1] Федеральный медицинский биофизический центр имени А. И. Бурназяна ФМБА России, Москва, Россия

[2] НИИЦ (АКМ и ВЭ) ЦНИИ ВВС МО РФ, Москва, Россия

[3] ФГБУ «Всероссийский центр медицины катастроф «Защита» ФМБА России, Москва, Россия

[4] ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр реабилитации и курортологии Минздрава России, Москва, Россия

Авторами сформулирована гипотеза о важном звене патогенеза COVID-19, в котором ключевую роль играют нарастающая гипоксия и острая ответная реакция организма по типу общего адаптационного синдрома, сопровождающиеся системными патологическими сдвигами, в том числе опасными нарушениями реологии и коагуляции крови.

Ключевые слова: коронавирус, COVID-19, гипоксия, общий адаптационный синдром, кортизол, иммунитет нейтрофилы, моноциты, лимфоциты, цитокины

✉ **Для корреспонденции:** Ушаков И. Б, доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, главный научный сотрудник ФМБЦ им А.И. Бурназяна ФМБА России, 123098, Москва, ул. Живописная, д. 46, iushakov@fmbcfmba.ru

Статья получена: 19.07.2020 **Статья принята к печати:** 29.07.2020 **Опубликована онлайн:** 19.08.2020

DOI: 10.47183/mes.2020.012

INOBVIOUS PATHOGENETIC LINKS OF MECHANISMS EFFECTS ON THE HUMAN ORGANISM OF THE SARS-COV-2 VIRUS

Ushakov IB[1] ✉, Parfyonov AN[2], Bondarenko RA[2], Komarevtsev VN[3,4]

[1] A.I. Burnazyan Federal Medical Biophysical Center of FMBA of Russia, Moscow, Russia

[2] Research and Testing Center for Aviation Space and Military Ergonomics, Moscow, Russia

[3] Russian Center for Disaster Medicine “Zashchita” of FMBA of Russia, Moscow, Russia

[4] National Medical Research Center Rehabilitation and Balneology, Moscow, Russia

The authors formulated a hypothesis about an important link in the pathogenesis of COVID-19, in which the increasing hypoxia and an acute response of the body like a general adaptation syndrome, accompanied by systemic pathological changes, including dangerous disorders of rheology and blood coagulation, play a key role.

Keywords: coronavirus, COVID-19, hypoxia general adaptation syndrome, cortisol immunity, neutrophils, monocytes, lymphocytes, cytokines

✉ **Correspondence should be addressed:** Igor Borisovich Ushakov, M.D., Burnasyan Federal Medical Biophysical Centre (FMBC), 123098, Russia, Moscow, Zhivopisnaya Str., 46 iushakov@fmbcfmba.ru

Received: 19.07.2020 **Accepted:** 29.07.2020 **Published online:** 19.08.2020

DOI: 10.47183/mes.2020.012

Внимание специалистов различных областей знаний в настоящее время приковано к проблемам, связанным с COVID-19 — новым заболеванием, вызываемом коронавирусом SARS-CoV-2 и приобретшим характер разрастающейся пандемии. Объем накапливаемой научной информации по COVID -19 лавинообразно нарастает, но по понятным причинам пока мало работ, обобщающих этот массив разрозненных сведений.

В данном сообщении представлены для обсуждения тезисы гипотезы об одном из вероятно значимых звеньев патогенеза заболевания, вызываемого коронавирусной инфекцией, которые были сформулированы на основании ставших нам известными литературных сведений о свойствах SARS-CoV-2. Намеренно тезисы изложены настолько сжато, насколько это возможно для формата краткого сообщения, и последовательно сформулированы в следующем виде:

А. Коронавирусная инфекция во многих случаях заболевания COVID-19 вызывает развитие выраженной смешанной гипоксии из-за первичной дыхательной недостаточности при поражении легких (респираторная гипоксия), нарушения структуры гемоглобина эритроцитов и связанной с этим функциональной несостоятельности эритроцитов по транспорту кислорода (гемическая гипоксия), из-за вирусного миокардита (циркуляторная гипоксия), а также из-за формирующегося снижения активности дыхательных ферментов в митохондриях (первично-тканевая гипоксия).

1. Вирус SARS-CoV-2 проникает в клетки, комплементарно присоединяясь к рецепторам ангиотензинпревращающего фермента-2 (АПФ-2), экспрессируемым клетками легочной ткани [14, 19, 21, 31].

2. Уровень экспрессии рецепторов АПФ-2 клетками может повышаться в 3–5 раз при систематическом применении пациентами с COVID-19 гипотензивных лекарственных средств, которые блокируют превращение ангиотензина-1 в ангиотензин-2 или блокируют рецепторы к ангиотензину-2 [14, 15]. Это создает условия для интенсификации проникновения вирионов в клетки, ускорения развития заболевания и, что вполне вероятно, приводит в конечном итоге к повышению тяжести течения [28].

3. Блокирование вирионами рецепторов АПФ-2 нарушает нормальный метаболизм ангиотензина-2 (АТ-2), что обуславливает, по-видимому, локальное внутрилегочное повышение уровня АТ-2 и локальную внутрилегочную сосудистую гипертензию, а в дальнейшем, вероятно, приводит к дезорганизации системы регуляции артериального давления в организме в целом. Не исключено, что данное нарушение метаболизма АТ-2 тем более выражено, чем выше уровень экспрессии клетками рецепторов АПФ-2 и выше степень вирусной нагрузки.

4. Внутрилегочным симптомом являевтся сосудистая гипертензия на фоне воспалительной реакции организма в ответ на вирусную инфекцию приводит к развитию отека легких и повышению гидратации интерстициальной ткани. (На КТ это проявляется появлением «мутных стёкол»). Нарушаются респираторные функции, нарастает гипоксия, о чем свидетельствует выраженное снижение уровня оксигенации крови у многих больных с COVID-19. Присоединение циркуляторной, гемической и тканевой гипоксии закономерно приводит к тотальной кислородной недостаточности и запуску механизмов ее минимизации и компенсации.

Б. На острую гипоксию организм отвечает, в первую очередь, генетически детерминированной универсальной приспособительной реакцией — развитием общего адаптационного синдрома (ОАС), включающего резкое и значительное повышение уровня кортизола.

1. Дальнейшее снижение оксигенации организма приводит к нарастающей острой гипоксии и нарушению функций многих тканей и органов, в том числе критически важных для поддержания жизнедеятельности организма [5, 12].

2. Состояние острой гипоксии воспринимается организмом как опасное нарушение гомеостаза [10, 11].

3. На острую гипоксию, как и на другие угрожающие жизни нарушения гомеостаза, организм отвечает развитием комплекса реакций ОАС [9, 11] и, следовательно, значительным повышением уровня кортизола [2, 7].

Nota bene! В настоящее время в клинической практике контроль за уровнем кортизола у больных с ковидными пневмониями не практикуется, поэтому маловероятно рассчитывать на наличие литературных данных о корреляции при COVID-19 степени гипоксии и уровня кортизола.

В. Повышение уровня кортизола приводит к существенным изменениям функционирования иммунной системы, гемопоэза, поддержания реологических и коагуляционных свойств крови, нарушению продукции эйкозаноидов [4].

1. Выброс кортизола индуцирует увеличение количества нейтрофилов [4, 6, 22, 23], что усиливает тотальную перекисную атаку с их стороны не только на вирионы, но и на клетки легочного эпителия, эндотелия сосудов и другие клетки. Массированное поражение клеток эндотелия сосудов легких провоцирует образование пристеночных сгустков крови, нарушающих гемодинамику, что создает предпосылку для усиления циркуляторной гипоксии.

2. Выброс кортизола вызывает резкое снижение количества и подавляет функциональную активность лимфоцитов [4, 18, 24], что приводит к потере большинства противовирусных компетенций иммунной системы, позволяющих строго избирательно и целенаправленно бороться с вирусной инфекцией посредством блокирования проникновения вирионов в клетки, обеспечения возможности их последующей элиминации, а также избирательного уничтожения зараженных клеток.

Nota bene! О значимости для организма потери данной компетенции иммунной системы можно судить по высокой эффективности применения в клинической практике лечения больных с тяжелыми формами заболевания COVID-19 переливания плазмы крови людей, переболевших ковидной инфекцией, содержащей антитела к SARS-CoV-2.

3. Выброс кортизола вызывает уменьшение количества моноцитов-макрофагов, которые в норме элиминируют помеченные антителами вирионы [4, 13].

4. Выброс кортизола вызывает увеличение количества эритроцитов и тромбоцитов, а также усиливает сосудосуживающее действие других гормонов [4], что приводит к снижению текучести, повышению вязкости и свертываемости крови, появлению склонности ее к тромбообразованию (в том числе ДВС-синдрому). В совокупности эти изменения еще более усугубляют гипоксию за счет развития ее циркуляторной составляющей [13].

5. Выброс кортизола подавляет продукции всего спектра эйкозаноидов, в том числе простациклинов и тромбоксанов [4]. У пациентов со склонностью к повышенной вязкости и свертываемости крови (что характерно для пациентов с повышенным базальным уровнем кортизола) исчезновение данной пары «модераторов оперативного управления» реологическими свойствами крови может с большой вероятностью приводить к тромбообразованию (в том числе ДВС-синдрому, острому респираторному дистресс-синдрому) и существенному усилению циркуляторной гипоксии [13].

6. Выброс кортизола, как можно предполагать, вносит основную лепту в развитие "цитокинового шторма". Провоспалительные цитокины, массированно продуцируемые на начальном этапе развития реакции воспаления, в начале тучными клетками, а затем и нейтрофилами, в избытке присутствующими в зоне воспаления, должны в норме запускать активацию системы адаптивного иммунитета (систему лимфоцитов) и миграцию в зону воспаления моноцитов-макрофагов. На стадии завершения воспаления именно противовоспалительные факторы, продуцируемые макрофагами (трансформирующий фактор роста TGF-β) и отчасти лимфоцитами [29], блокируют миграцию в зону воспаления новых нейтрофилов и продукцию ими и тучными клетками провоспалительных цитокинов [20, 25, 26]. В условиях повышенного базального уровня кортизола, когда функция макрофагов и лимфоцитов подавлена, реакция воспаления не может быть завершена, следовательно, воспаление может продолжаться в самоподдерживающемся режиме или нарастать, переходя в «цитокиновый шторм». Не менее важную роль в завершении реакции воспаления в норме играют медиаторы из группы эйкозаноидов (липоксины, резольвины, простагландин D2 и др.) [14, 17], но в рассматриваемом случае их продукция также репрессирована действием кортизола [1, 3, 4].

В завершение данной последовательности теоретических рассуждений мы сочли уместным представить для обсуждения несколько связанных с гипотезой обобщений, имеющих, по нашему мнению, практическое значение.

1. Снижение уровня оксигенации крови и повышение уровня кортизола предшествует изменению реологических и коагуляционных свойств крови.

Если данное предположение будет подтверждено у пациентов с ковидной пневмонией клинико-лабораторными данными, то сопряженные во времени моменты начала снижения уровня оксигенации крови и повышения уровня кортизола должны стать сигналом к началу обязательного постоянного мониторинга коагуляционных свойств крови и проведения соответствующей антикоагуляционной терапии.

2. Возникающая при ковидной пневмонии острая гипоксия наиболее тяжелым образом сказывается на состоянии пациентов с органной недостаточностью, обусловленной наличием у них хронических заболеваний. Органы, работающие на пределе своих возможностей, в случае недостаточного снабжения их кислородом не смогут обеспечить свои функции даже на предельно

низком, необходимом для поддержания жизнеспособности организма, уровне. Патологический процесс быстро становится лавинообразным.

3. Поиск средств и способов предотвращения негативного действия кортизола на физиологические процессы в организме у пациентов с тяжелыми формами ковидной пневмонии (не исключено, что и пневмоний другой этиологии) может рассматриваться как перспективное направление повышения эффективности лечения воспалительных заболеваний легких.

Литература

1. Биохимия человека в 2-х томах. / Мари Р., Греннер Д., Мейес П., Родуэлл В. М.: Мир, 1993. – 384 с.
2. Виноградов В.В. Гормоны, адаптация и системные реакции организма, Минск: Наука и техника, 1989. – 222 с.
3. Голиков П.П. Рецепторные механизмы глюкокортикоидного эффекта. М.: Медицина, 1988. – 256 с.
4. Доровских В.А., Баталова Т.А., Сергиевич А.А., Уразова Г.Е. Глюкокортикоиды: от теории к практике. Благовещенск, 2006. – 77 с.
5. Лукьянова Л. Д. Биохимические основы формирования механизмов адаптации к гипоксии // Эколого-физиологические проблемы адаптации. – М., 1994. – С. 161 – 164.
6. Мануйлов Б. М. Регулирующая роль легких и других органов в генерации активных форм кислорода лейкоцитами, их фагоцитарной активности и механизмы этого явления в норме и патолгии: Автореф. дисс. д. биол. н. – М., 1994. – 41 с.
7. Меерсон Ф.З., Пшенникова М.Г. Адаптация к стрессорным ситуациям и физическим нагрузкам. М.: Медицина, 1988. – 552 с.
8. Нагау С.М., Гершвин М.Э. Секреты аллергологии и иммунологии. Пер. с англ. М.- СПб: БИНОМ, 2004. – 319 с.
9. Проблемы гипоксии: молекулярные, физиологические и медицинские аспекты. Под редакцией Л.Д. Лукьяновой и И.Б. Ушакова. М.: Истоки, 2004. – 584 с.
10. Рафф Г. Секреты физиологии. Пер. с англ. Б. Скуратова. М.- СПб. : Издательство БИНОМ - Невский диалект, 2001. – 448 с.
11. Селье Г. Стресс без дистресса. М.: «Прогресс», 1979. – 123с.
12. Справочник по профилактике и лечению COVID-19 (Handbook of COVID-19 Prevention and Treatment) / под ред. Тинбо Лян. — Первая клиническая больница, Медицинский факультет университета Чжэцзян. — Перевод на русский язык выполнен МИА «Россия сегодня». – 2020. – 69 с.
13. Теппермен Дж., Теппермен Х. Физиология обмена веществ и эндокринной системы. М.: Мир, 1989. – 656 с.
14. Bannenberg G.L., Chiang N., Ariel A., Arita M., Tjonahen E., Gotlinger K.H., Hong S., Serhan C.N. Molecular circuits of resolution: formation and actions of resolvins and protectins // J Immunol, 2005, 174(7):4345-4355.
15. De Qin C., Jiang C., Penninger J.M. A crucial role of angiotensin converting enzyme 2 (ACE2) in SARS coronavirus–induced lung injury // Nat Med., 2005, 11:875–879.
16. Ferrario C.M., Jessup J., Chappell M.C. et al. Effect of angiotensin-converting enzyme inhibition and angiotensin II receptor blockers on cardiac angiotensin-converting enzyme 2. // Circulation, 2005;111:2605-10.
17. Gilroy D. The role of aspirin-triggered lipoxins in the mechanism of action of aspirin// Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids. 2005, 73(3-4):203-10.
18. Hsiao H.W., Hsu T.S., Liu W.H., Hsieh W.C., Chou T.F., Wu Y.J. et al. Deltex1 antagonizes HIF-1α and sustains the stability of regulatory T cells in vivo. // Nat. Commun., 2015, 6, 6353.
19. Hoffmann M., Kleine-Weber H., Krüger N., Müller M., Drosten C., Pöhlmann S. The novel coronavirus 2019 (2019-nCoV) uses the SARS-coronavirus receptor ACE2 and the cellular protease TMPRSS2 for entry into target cells. // bioRxiv 2020:2020.01.31. 929042.
20. Mani H, Sidhu GS, Kumari R, Gaddipati JP, Seth P, Maheshwari RK. Curcumin differentially regulates TGF-beta1, its receptors and nitric oxide synthase during impaired wound healing. // Biofactors. 2002, 16(1-2):29-43
21. Kuba K., Imai Y., Rao S., Gao H., Guo F., Guan B., Huan Y., Yang P., Zhang Y., Deng W., Bao L., Zhang B., Liu G., Wang Z., Chappell M., Liu Y., Zheng D., Leibbrandt A., Wada T., Slutsky A. S., Liu D., Qin C., Jiang C., Penninger J.M. A crucial role of angiotensin converting enzyme 2 (ACE2) in SARS coronavirus–induced lung injury. // Nat Med., 2005. 11:875–879.
22. Netea M.G., Latz E., Mills K.H., O'Neill L.A. Innate immune memory: a paradigm shift in understanding host defense. // Nat. Immunol., 2015. 16 (7), 675–679.
23. Palazon A., Goldrath A.W., Nizet V., Johnson R.S. HIF transcription factors, inflammation, and immunity. // Immunity. 2014, 41 (4), 518–528.
24. Phan A.T. and Goldrath A.W. Hypoxia-inducible factors regulate T cell metabolism and function. Mol. Immunol. doi: 10.1016 / J.Molimm., 2015, 2015.08.004
25. Serhan CN, Savill J. Resolution of inflammation: the beginning programs the end. // Nat Immunol. 2005, 6(12): 1191–1197.
26. Serhan CN. Resolution Phases of Inflammation: Novel Endogenous Anti-Inflammatory and Proresolving Lipid Mediators and Pathways. // Annu Rev Immunol. 2007, 25: 101–37.
27. Sommerstein R. Rapid Response: Preventing a covid-19 pandemic: ACE inhibitors as a potential risk factor for fatal Covid-19. // BMJ 2020; 368:m810
28. Yao Y., Vent-Schmidt J., McGeough M.D., Wong M., Hoffman H.M., Steiner T.S., Levings M.K. (2015). Tr1 cells, but not Foxp3^{+} regulatory T cells, suppress NLRP3 inflammasome activation via an IL-10—dependent mechanism. // J. Immunol., 2015. 195 (2), 488–497.
29. Zakharov P., Gudimchuk N., Voevodin V., Tikhonravov A., Ataullakhanov F. I., Grishchuk E. L. Molecular and Mechanical Causes of Microtubule Catastrophe and Aging // Biophys. J., 2015. -V. 109. -Issue 12. -P. 2574–2591.
30. 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). // https://doi.org/10.1007/s00134-020-05985-9
31. Zhou Y., Vedantham P., Lu K., Agudelo J., Carrion R. Jr., Nunneley J.W., Barnard D., Pöhlmann S., McKerrow J.H., Renslo A.R., Simmons G. Protease inhibitors targeting coronavirus and filovirus entry. // Antiviral Res 2015, 116:76–84.

References

1. Биохимия человека в 2-х томах. / Мари Р., Греннер Д., Мейес П., Родуэлл В. М.: Мир, 1993. – 384 с.
2. Виноградов В.В. Гормоны, адаптация и системные реакции организма, Минск: Наука и техника, 1989. – 222 с.
3. Голиков П.П. Рецепторные механизмы глюкокортикоидного эффекта. М.: Медицина, 1988. – 256 с.
4. Доровских В.А., Баталова Т.А., Сергиевич А.А., Уразова Г.Е. Глюкокортикоиды: от теории к практике. Благовещенск, 2006. – 77 с.
5. Лукьянова Л. Д. Биохимические основы формирования механизмов адаптации к гипоксии // Эколого-физиологические проблемы адаптации. – М., 1994. – С. 161 – 164.
6. Мануйлов Б. М. Регулирующая роль легких и других органов в генерации активных форм кислорода лейкоцитами, их

фагоцитарной активности и механизмы этого явления в норме и патолгии: Автореф. дисс. д. биол. н. – М., 1994. – 41 с.
7. Меерсон Ф.З., Пшенникова М.Г. Адаптация к стрессорным ситуациям и физическим нагрузкам. М.: Медицина, 1988. – 552 с.
8. Нагау С.М., Гершвин М.Э. Секреты аллергологии и иммунологии. Пер. с англ. М.- СПб: БИНОМ, 2004. – 319 с.
9. Проблемы гипоксии: молекулярные, физиологические и медицинские аспекты. Под редакцией Л.Д. Лукьяновой и И.Б. Ушакова. М.: Истоки, 2004. – 584 с.
10. Рафф Г. Секреты физиологии. Пер. с англ. Б. Скуратова. М.- СПб. : Издательство БИНОМ - Невский диалект, 2001. – 448 с.
11. Селье Г. Стресс без дистресса. М.: «Прогресс», 1979. – 123с.
12. Справочник по профилактике и лечению COVID-19 (Handbook of COVID-19 Prevention and Treatment) / под ред. Тинбо Лян. — Первая клиническая больница, Медицинский факультет университета Чжэцзян. — Перевод на русский язык выполнен МИА «Россия сегодня». – 2020. – 69 с.
13. Теппермен Дж., Теппермен Х. Физиология обмена веществ и эндокринной системы. М.: Мир, 1989. – 656 с.
14. Bannenberg G.L., Chiang N., Ariel A., Arita M., Tjonahen E., Gotlinger K.H., Hong S., Serhan C.N. Molecular circuits of resolution: formation and actions of resolvins and protectins // J Immunol, 2005, 174(7):4345-4355.
15. De Qin C., Jiang C., Penninger J.M. A crucial role of angiotensin converting enzyme 2 (ACE2) in SARS coronavirus–induced lung injury // Nat Med., 2005, 11:875–879.
16. Ferrario C.M., Jessup J., Chappell M.C. et al. Effect of angiotensin-converting enzyme inhibition and angiotensin II receptor blockers on cardiac angiotensin-converting enzyme 2. // Circulation, 2005;111:2605-10.
17. Gilroy D. The role of aspirin-triggered lipoxins in the mechanism of action of aspirin// Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids. 2005, 73(3-4):203-10.
18. Hsiao H.W., Hsu T.S., Liu W.H., Hsieh W.C., Chou T.F., Wu Y.J. et al. Deltex1 antagonizes HIF-1α and sustains the stability of regulatory T cells in vivo. // Nat. Commun., 2015, 6, 6353.
19. Hoffmann M., Kleine-Weber H., Krüger N., Müller M., Drosten C., Pöhlmann S. The novel coronavirus 2019 (2019-nCoV) uses the SARS-coronavirus receptor ACE2 and the cellular protease TMPRSS2 for entry into target cells. // bioRxiv 2020:2020.01.31. 929042.
20. Mani H, Sidhu GS, Kumari R, Gaddipati JP, Seth P, Maheshwari RK. Curcumin differentially regulates TGF-beta1, its receptors and nitric oxide synthase during impaired wound healing. // Biofactors. 2002, 16(1-2):29-43
21. Kuba K., Imai Y., Rao S., Gao H., Guo F., Guan B., Huan Y., Yang P., Zhang Y., Deng W., Bao L., Zhang B., Liu G., Wang Z., Chappell M., Liu Y., Zheng D., Leibbrandt A., Wada T., Slutsky A. S., Liu D., Qin C., Jiang C., Penninger J.M. A crucial role of angiotensin converting enzyme 2 (ACE2) in SARS coronavirus–induced lung injury. // Nat Med., 2005. 11:875–879.
22. Netea M.G., Latz E., Mills K.H., O'Neill L.A. Innate immune memory: a paradigm shift in understanding host defense. // Nat. Immunol., 2015. 16 (7), 675–679.
23. Palazon A., Goldrath A.W., Nizet V., Johnson R.S. HIF transcription factors, inflammation, and immunity. // Immunity. 2014, 41 (4), 518–528.
24. Phan A.T. and Goldrath A.W. Hypoxia-inducible factors regulate T cell metabolism and function. Mol. Immunol. doi: 10.1016 / J.Molimm., 2015, 2015.08.004
25. Serhan CN, Savill J. Resolution of inflammation: the beginning programs the end. // Nat Immunol. 2005, 6(12): 1191–1197.
26. Serhan CN. Resolution Phases of Inflammation: Novel Endogenous Anti-Inflammatory and Proresolving Lipid Mediators and Pathways. // Annu Rev Immunol. 2007, 25: 101–37.
27. Sommerstein R. Rapid Response: Preventing a covid-19 pandemic: ACE inhibitors as a potential risk factor for fatal Covid-19. // BMJ 2020; 368:m810
28. Yao Y., Vent-Schmidt J., McGeough M.D., Wong M., Hoffman H.M., Steiner T.S., Levings M.K. (2015). Tr1 cells, but not Foxp3^{+} regulatory T cells, suppress NLRP3 inflammasome activation via an IL-10—dependent mechanism. // J. Immunol., 2015. 195 (2), 488–497.
29. Zakharov P., Gudimchuk N., Voevodin V., Tikhonravov A., Ataullakhanov F. I., Grishchuk E. L. Molecular and Mechanical Causes of Microtubule Catastrophe and Aging // Biophys. J., 2015. -V. 109. -Issue 12. -P. 2574–2591.
30. 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). // https://doi.org/10.1007/s00134-020-05985-9
31. Zhou Y., Vedantham P., Lu K., Agudelo J., Carrion R. Jr., Nunneley J.W., Barnard D., Pöhlmann S., McKerrow J.H., Renslo A.R., Simmons G. Protease inhibitors targeting coronavirus and filovirus entry. // Antiviral Res 2015, 116:76–84.