Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования

«Санкт-Петербургский государственный университет»

Направление «Медицина»

**ВЫПУСКНАЯ КВАЛИФИКАЦИОННАЯ РАБОТА**

КОРОНАВИРУСНАЯ БОЛЕЗНЬ И АРИТМИИ СЕРДЦА. РЕТРОСПЕКТИВНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

Выполнила студентка 16.С01-м группы

Кобзева Татьяна Максимовна

Научные руководители: д.м.н., профессор Лукьянова Ирина Юрьевна

Санкт-Петербург 2022

**ОГЛАВЛЕНИЕ**

[**ПЕРЕЧЕНЬ УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ И СИМВОЛОВ 3**](#_Toc104313414)

[**ГЛАВА 1. КОРНАВИРУСНАЯ БОЛЕЗНЬ И ПОРАЖЕНИЕ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ 4**](#_Toc104313415)

[**1.1 Характеристика коронавируса SARS-CoV-2 и патогенеза заболевания COVID-19 4**](#_Toc104313416)

[**1.2 Поражение сердечно-сосудистой системы при коронавирусной болезни 8**](#_Toc104313417)

[**1.3 Эволюция протоколов ведения пациентов с коронавирусной болезнью 13**](#_Toc104313418)

[**СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ 23**](#_Toc104313419)

ПЕРЕЧЕНЬ УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ И СИМВОЛОВ

АПФ2/ACE2 - ангиотензинпревращающий фермент 2

ВМР – временные методические рекомендации

ВОЗ – всемирная организация здравоохранения

ГКС - глюкокортикостероиды

иАПФ/БРА – ингибиторы АПФ/блокаторы рецепторов ангиотензина II

ИЛ/IL - интерлейкин

ИФН/IFN - интерферон

ЛЖ – левый желудочек

МКА - моноклональные антитела

ОКС – острый коронарный синдром

ОРДС – острый респираторный дистресс-синдром

ПЖ – правый желудочек

ПЦР – полимеразная цепная реакция

РААС - ренин-ангиотензин-альдостероновая система

ТОРС – тяжелый острый респираторный синдром

ЭКГ - электрокардиография

ЭхоКГ - эхокардиография

TMPRSS2 - трансмембранная сериновая протеаза 2

TNF - фактор некроза опухоли

# **ГЛАВА 1. КОРНАВИРУСНАЯ БОЛЕЗНЬ И ПОРАЖЕНИЕ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ**

* 1. **Характеристика коронавируса SARS-CoV-2 и патогенеза заболевания COVID-19**

Новое инфекционное заболевание COVID-19 (Coronavirus disease 2019), впервые выявленное в декабре 2019 года в китайском г. Ухане, благодаря своей относительно высокой контагиозности стремительно распространилось на территории более 200 стран и к марту 2020 года достигло уровня пандемии. Возбудителем является РНК вирус из семейства Coronaviridae, новый штамм коронавируса SARS-CoV-2. Этот вирус, как и вирусы SARS-CoV и MERS-CoV относится к роду Betacoronavirus и является зоонозным. Именно с передачей вируса от животного человеку, вероятно посредством употребления животного в пищу, и связывают первые случаи заражения новой коронавирусной инфекцией. [1, 2] В отличие от ранее известных коронавирусов SARS-CoV и MERS-CoV, новый SARS-CoV-2 характеризуется более низкой летальностью, при этом, однако, обладает значительно большей вирулентностью и контагиозностью, что и сыграло значительную роль в развитии эпидемии. [3]

Передача вируса SARS-CoV-2 происходит воздушно-капельным, воздушно-пылевым и контактным путями. Инкубационный период вируса составляет от 2 до 14 дней (в основном 3–7 дней). [4] Для подтверждения диагноза COVID-19 широко применяется полимеразная цепная реакция (ПЦР) с обратной транскрипцией в режиме реального времени, позволяющая обнаружить РНК вируса. [5, 6]

Главными клетками-мишенями являются ACE2 позитивные клетки, в которых и реплицируется вирус. Высоким уровнем экспрессии ангиотензинпревращающего фермента 2 (ACE2) отличаются альвеолярные эпителиальные клетки и также, в меньшей степени, эпителиальные клетки тонкого кишечника, клетки печени и почек, что и обуславливает преимущественное поражение легких при COVID-19 и возможность возникновения у пациентов диспептических и абдоминальных синдромов. [4] Ключевую роль в проникновении SARS-CoV-2 в клетку играют RBD тримеры S-белка вируса. Прикрепление вируса происходит посредством одновременного связывания двух тримеров S-белка с димером ACE2. [7, 8] Именно RBD тримеры S-белка вируса SARS-CoV-2 обуславливают его значительно большую вирулентность в сравнении с другими коронавирусами, так как их степень аффинитета к протеину ACE2 значительно выше. [9, 10]

Терапия, направленная на препятствие образованию этой связи может позволить предотвратить инфицирование клетки и, соответственно, дальнейшее развитие заболевания. Тот факт, что ACE2 является функциональным рецептором к коронавирусу SARS-CoV-2 закономерно породил ряд вопросов, связанных с применением лекарственных препаратов, влияющих на РААС у больных COVID-19. Имелся ряд опасений касательно возможного негативного эффекта от назначения иАПФ/БРА пациентам с АГ, при инфекции, вызванной SARS-CoV-2. [11, 12] Однако на данный момент, несмотря на отсутствие большого объема работ по этой теме, данные указывают не только на отсутствие негативного эффекта, в плане снижения риска, но и на возможное положительное влияние блокады РААС. Было отмечено относительное снижение маркеров воспаления у больных, принимающих блокаторы РААС, в сравнении с группой больных, получающих терапию другими группами препаратов. Эксперты заключают что возможный вред от прекращения приема иАПФ/БРА превышает потенциальные риски при применении этих лекарственных средств, в связи с чем их отмена при COVID-19 не показана. Другое направление исследований лежит в области применения рекомбинантного ACE2 с целью связывания вируса в плазме крови, что приведет к уменьшению связывания вируса на поверхности клетки. [13]

Наличие ACE2 является основным, но, вероятно, не единственным фактором для адгезии вируса. Данные некоторых исследований, отмечающих инфицирование клеток без определяемого уровня экспрессии ACE2 [14], позволяют предположить существование и других рецепторов, при помощи которых может происходить связывание вируса SARS-CoV-2 с клеткой. [15] После успешной адгезии SARS-CoV-2 для высвобождения его РНК требуется расщепление S-белка вируса и ACE2 протеина. Расщепление ACE2 происходит посредством трансмембранной сериновой протеазы 2 (TMPRSS2). Влияние на активность этой протеазы является еще одним вариантом воздействия с целью лечения COVID-19. [16] После проникновения вирусной РНК в цитоплазму клетки начинается репликация, формируются гликопротеины оболочки вируса, которые встраиваются в мембрану эндоплазматического ретикулума. Далее происходит транспорт везикул с вирусными частицами при участии комплекса Гольджи, и в конечном итоге слияние с цитоплазматической мембраной, что завершается высвобождением вирусов из клетки. Медикаментозное воздействие с целью предотвращения репликации вируса в клетке также применяется при терапии COVID-19. [17]

Стоит отметить, что большое значение в развитии жизнеугрожающих состояний при тяжелых формах заболевания имеет не непосредственно инфекция, а реакция иммунной системы - **цитокиновый шторм**. [18, 19] Именно изучение этого явления, которое характеризуется высоким уровнем продукции провоспалительных цитокинов иммунокомпетентными клетками, и механизмов его развития может позволить проводить более точную на оценку риска развития тяжелых форм заболевания, а также повлиять на его течение, с целью снижения уровня летальности. При цитокиновом шторме отмечается высокая концентрация IL-1 ß, IFN у, IL6, TNF а и других цитокинов. Иммуносупрессивный цитокин IL10 также повышается в результате действия компенсаторного механизма. Актуальной проблемой в исследования цитокинового шторма является поиск цитокина, запускающего реакции, ингибирование которого помогло бы в предотвращении развития данного феномена. [4] При этом, имеют место разные взгляды на то, что является основным индуктором цитокинового шторма. В одних исследованиях ведущую роль отводят IL-1 ß и IL6 [20], согласно другим же им является гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор. [21] Согласно исследования цитокинового шторма при SARS-CoV, проведенном на мышах, генетическое устранение рецептора интерферона α и β приводит к отсутствию летальности при инфекции SARS-CoV. Схожий эффект оказывает и удаление провоспалительных моноцитов и макрофагов. Тем временем для животных из контрольной группы введение той же дозы вируса было летальным. [22] Что доказывает ведущую роль цитокинового шторма в развитие потенциально летальных осложнений, в частности ОРДС и полиорганной недостаточности, и дает основание для применения ряда препаратов, направленных на подавление провоспалительных цитокинов для терапии COVID-19.

При изучении течения заболевания COVID-19 и оценке рисков необходимо учитывать и генетические факторы. Тяжесть течения заболевания в большинстве своем определяется именно особенностями организма пациента, чьи генетические механизмы и обуславливают развитие столь опасных гипервоспалительных состояний. [23] Наибольшее значение имеют гены, отвечающие за особенности функций иммунной системы. Проводимые в данной области исследования позволяют говорить о важности кластера генов 3p21.31, именно в данном локусе располагаются гены, отвечающие за предрасположенность к наиболее тяжелым формам течения инфекции COVID-19. Другой группой исследователей у некоторого количества пациентов с тяжелой COVID-19-ассоциированной пневмонией был обнаружен дефекты генов, кодирующих субъединицы рецепторов IFN α и IFN β. В то время как выявленная взаимосвязь с группами крови – повышенный риск у пациентов с группой крови А, в сравнении с другими группами, по последним данным имеет отношение к восприимчивости к вирусу SARS-CoV-2, а не к тяжести течения заболевания. Не стоит исключать и влияние генетических особенностей самого вируса SARS-CoV-2 на распространение инфекции и тяжесть течения заболевания. Изучение генома вируса SARS-CoV-2 помимо оценки его изменчивости может позволить пролить свет на проблему повторного заражения. [24]

Своевременная диагностика COVID-19 является важной для улучшения прогноза заболевания и контроля его распространения. Таким образом, необходимо считать случай подозрительным, если имеются характерные клинические признаки, в том числе симптомы ОРВИ, пневмонии, сочетающиеся с соответствующим эпидемиологическим анамнезом. Определяющим в постановке диагноза COVID-19 является ПЦР для выявления вирусной РНК SARS-CoV-2. Материалом для исследования служит слизистое отделяемое верхних дыхательных путей или же другие биологические жидкости больного. Также имеет большое значение характерная рентгенологическая картина на КТ грудной клетки, особенно в тех случаях, когда результат ПЦР отрицательный. [4, 5]

* 1. **Поражение сердечно-сосудистой системы при коронавирусной болезни**

Новый коронавирус SARS-CoV‑2 не только вызывает вирусную пневмонию, но и имеет серьезные последствия для других систем органов, в частности для сердечно-сосудистой системы. Высокая частота поражений сердца при COVID-19 обусловлена как особенностями самого вируса и его механизмов проникновения в клетку, так и специфическими реакциями организма на инфекцию. Поражения сердечно-сосудистой системы могут быть вторичными, как следствие тяжелого поражения легких и последующей увеличенной нагрузки на сердце. А могут носить и первичный характер так как важное место в патофизиологии процесса играет ACE2, присутствующий в том числе и в клетках сердца и сосудов. После связывания вируса с ACE2 и проникновения вирусной РНК в цитоплазму клетки происходит угнетение ACE2, что ведет к увеличению уровня циркулирующего ангиотензина II. Вследствие этого, происходит взаимодействие ангиотензина II с рецепторами ангиотензина 1 типа, что приводит к выраженной вазоконстрикции и затем и к нарушениям функции легких, вплоть до развития ОРДС. [25]

Цитокиновый шторм, обычно наблюдающийся у пациентов с тяжелой инфекцией, приводит к увеличению числа цитокинов и хемокинов, что ведет к повреждению клеток и тканей организма. Изменение проницаемости сосудов может привести к некардиогенному отеку легких и вызвать ОРДС, а также полиорганную дисфункцию. Отмечена зависимость активности цитокинового шторма от тяжести течения COVID-19.  [26, 27] Повреждения сердца также связывают с возможностью развития инфекционно-опосредованного васкулита, и с вероятным образованием микротромбов при гиперкоагуляции, вызванной тяжелым течением COVID-19. Поражения сердечно-сосудистой системы часто могут быть вызваны и сочетанием различных факторов. [28] Так, к повышенной нагрузке на сердце, вызванной поражением легких, присоединяется воспалительный ответ в виде цитокинового шторма. Стоит учитывать и тот факт, что легочная дисфункция ведет к снижению поступления кислорода в миокард. Последующая активация симпатической нервной системы лишь увеличивает нагрузку на сердце и, соответственно, потребность миокарда в кислороде. Сопутствующие нарушения баланса электролитов и развитие ацидоза тоже играют свою роль. [28, 29]

Наличие повреждения миокарда – немаловажный фактор для определения прогноза у пациентов с COVID-19. Острый коронарный синдром не только является достаточно частым осложнением данного заболевания, но и может стать одним из первых его проявлений. Подобное состояние может возникнуть как следствие тромбоза при гиперкоагуляциии или как результат разрыва атеросклеротической бляшки из-за выраженных воспалительных реакций. [30] При любом повышении тропонинов следует исключать ОКС, применяя для диагностики ангиографию или же коронарную компьютерную томографию. [31] У больных COVID-19 наблюдались и такие осложнения как острая сердечная недостаточность. В подобном случае для диагностики наиболее показательно будет выполнение ЭхоКГ для оценки функции желудочков. [28]

**Миокардит** проявляет себя у пациентов с COVID-19 через несколько дней после начала лихорадки. Это указывает на повреждение миокарда, вызванное вирусной инфекцией, что характерно и при других вирусных заболеваниях. Механизмы повреждения миокарда, вызванного SARS-CoV-2, могут быть связаны с прямым вирусным заражением сердца, чему способствует наличие ACE2 в сердце и коронарных сосудах. Дыхательная недостаточность и гипоксия при тяжелом течении COVID-19 также могут послужить причиной повреждения миокарда. Иммунные механизмы воспаления миокарда играют не менее важную роль. [32] Заболеваемость миокардитом оценивается на основе данных в первую очередь электрокардиографических исследований и исследований уровня тропонина I и T. Также для постановки подобного диагноза применяется ЭхоКГ, на которой, чаще всего, отмечается диффузная гипокинезия миокарда, снижение фракции выброса, дисфункция правого желудочка. [33] Стоит отметить важность оценки состояния правого желудочка, так как именно этот фактор связан с обнаружением высоких уровней D-димера и C-реактивного белка и наиболее высокой частоты сердечных сокращений. И именно у таких больных отмечается повышенная потребность в применении вентиляции легких в сравнении с другими пациентами. [34, 35] Согласно мнению группы российских исследователей деформация ЛЖ и ПЖ является необходимым и наиболее прогностически важным показателем для пациентов с поражением миокарда при COVID-19. [36] У пациентов с коронавирусной инфекцией отмечаются и фульминантные миокардиты, характеризующиеся стремительным развитием и тяжестью осложнений. В терапии подобных состояний были описаны случаи успешного применения кортикостероидов и иммуноглобулинов, но эти данные из ретроспективных исследований не могут считаться доказательными, так как оценка причинно-следственной связи затруднена. [33]

Различные **нарушения ритма** являются достаточно частым осложнение со стороны сердечно-сосудистой системы у больных новой коронавирусной инфекцией. По данным различных авторов аритмии наблюдались у 5-16% госпитализированных пациентов с COVID-19. Значительно чаще подобные нарушения отмечались у пациентов интенсивной терапии, в сравнении с пациентами в терапевтических отделениях. Нарушения ритма могут возникать как следствие гипоксемии, метаболических нарушений и миокардитов. Цитокиновый шторм является значимым звеном патогенеза нарушений ритма. Некоторые исследователи также выделяют особое место в развитии нарушений ритма такому явлению как «брадикининовый шторм». Избыток брадикинина ведет к гипокалиемии, и как следствие, к развитию аритмии. Выявленные нарушения ритма – фибрилляция предсердий, реже трепетание предсердий. [33, 36] Также отмечалось развитие желудочковой тахикардии и фибрилляции желудочков. Однако в преобладающем большинстве случаев механизмом остановки сердца у больных COVID-19 служат не эти нарушения ритма – они составляют лишь 5,9%, в то время как асистолия наблюдается в 89,7%. Наличие нарушений ритма у пациентов достоверно увеличивает потребность в искусственной вентиляции легких.

При изучении развития нарушений ритма стоит учитывать и тот факт, что некоторые препараты, применяемые для терапии COVID-19 могут обладать аритмогенным эффектом. Так, например, гидроксихлорохин, в особенности применяемый с азитромицином, может послужить причиной удлинения интервала QT. Что, в свою очередь, может угрожать развитием желудочковой тахикардии типа пируэт. [37, 38] И хотя недавний метаанализ свидетельствует о том, что этот риск минимален, во время заболевания COVID-19, связанный возможным удлинением с QT риск может быть усилен одновременным приемом других препаратов, удлиняющих QT, а также электролитным дисбалансом (гипокалиемия, гипомагниемия, гипокальциемия). Еще одна проблема, связанная с гидроксихлорохином - это возможное возникновение нарушений проводимости, хотя они встречаются редко и, судя по всему, связаны в основном с длительным лечением. [32] Для снижения риска при применении гидроксихлорохина необходимо своевременно корректировать электролитный баланс, ограничить прием или отменить других препаратов, способных спровоцировать развитие желудочковой тахикардии. При уже имеющимся удлинении интервала QT у пациента применение гидроксихлорохина не рекомендовано. При лечении нарушений ритма у пациентов с COVID-19 необходимо обращать внимание в первую очередь на выявление и возможности устранение их вероятных причин. [28]

Нарушения сверстывающей и фибринолитической систем крови при коронавирусной инфекции приводит к появлению широкого спектра **тромбоэмболических осложнений**. В основе механизма развития нарушений лежат, вероятно, воспалительные реакции, эндотелиальная дисфункция и общее тяжелое состояние пациентов. Помимо острых коронарных синдромов у больных наблюдаются нарушения мозгового кровообращения, системные тромбозы, тромбоэмболии легочной артерии. Высокая частота развития осложнений обуславливает необходимость профилактики венозных и артериальных тромбоэмболий у всех госпитализированных пациентов с COVID-19. [28]

Помимо острых осложнений, инфекция COVID-19 также может быть связана с повышенным долгосрочным риском сердечно-сосудистых заболеваний. [32] Сохранение структурных изменений сердца у пациентов после выздоровления было подтверждено рядом исследований. [33]

* 1. **Эволюция протоколов ведения пациентов с коронавирусной болезнью**

Рассмотрены изменения в рекомендуемых Министерством Здравоохранения Российской Федерации протоколах лечения новой коронавирусной инфекции COVID-19 в период с 29.01.2020 по 14.10.2021.

Основные направления терапии COVID-19 представлены во всех 13 версиях методических рекомендаций. В первую очередь это этиотропная терапия, а также поддерживающая патогенетическую и симптоматическая терапия. Лечение сопутствующих заболеваний и осложнений же осуществляется в соответствии с клиническими рекомендациями, стандартами медицинской помощи по данным заболеваниям.

**Этиотропное лечение** в первой временной методической рекомендации от 29.01.2020 основываясь на литературных данных по клиническому опыту ведения больных с атипичной пневмонией, связанной с SARS- и MERS-CoV, для терапии предлагаются рибавирин, в том числе и в комбинации с лопинавиром и ритонавиром. Данный препарат применялся при лечении инфекции ТОРС в Китае, Сингапуре и других странах, однако стоит учитывать его потенциальную способность вызывать тяжелые побочные эффекты (анемия и гипоксемия). [39]

В следующих методических рекомендациях от 03.02.2020 и 03.03.2020 сохраняются те же препараты, показанные к назначению. Однако большее внимание уделяется комбинированному препарату лопинавир+ритонавир, который используется для лечения ВИЧ-инфекции и является ингибитором протеазы вируса. Основываясь на применении данного препарата в лечении инфекции MERS-CoV он был рекомендован и для терапии новой коронавирусной инфекции. [40, 41]

Начиная с 4 версии ВМР к рекомендуемым препаратам относят хлорохин, гидроксихлорохин, лопинавир+ритонавир, азитромицин (в комбинации с гидроксилорохином). Среди препаратов, находящихся на стадии клинических испытаний у пациентов с COVID-19 отмечают умифеновир, ремдесивир, фавипиравир. [42 - 44] Перспективными для лечения COVID-19 представляются именно противомалярийные средства: хлорохин, гидроксихлорохин, мефлохин. [43, 44] В то время как в 5 версии ВМР от 08.04.2020 меняются показания к применению лопинавир+ритонавир, основываясь на проведенном исследовании, которое продемонстрировало, что монотерапия лопинавиром+ритонавиром не сокращала сроки госпитализации и не демонстрировала большую эффективность, чем стандартная симптоматическая терапия. В связи с этим применение препарата в монотерапии рекомендуется только при наличии противопоказаний к назначению хлорохина, гидроксихлорохина, мефлохина. [43]

Хлорохин, препарат для лечения малярии и других протозойных инфекций, в связи с противовоспалительным и иммуносупрессивным эффектом, он нашел свое применение в лечении пациентов с системными заболеваниями соединительной ткани, такими как ревматоидный артрит и красная волчанка. Механизм действия хлорохина против некоторых вирусных инфекций изучен не до конца, в опубликованных данных отмечаются несколько вариантов его воздействия на COVID-19, которые препятствуют проникновению вируса в клетку и его репликации.

Гидроксихлорохин схож по структуре, механизму действия и области применения с хлорохином, также рассматривается в качестве терапии инфекции COVID-19. В сравнении с хлорохином, гидроксихлорохин меньшее цитотоксичен и с более выраженным противовирусным эффектом. Было также показано, что его комбинация с азитромицином позволяет усилить противовирусный эффект.

Перед назначением противомалярийных препаратов, а также во время их приема необходимо уделить особое внимание результату ЭКГ, в частности, величине QT. Хлорохин и гидроксихлорохин обладают кардиотоксичностью, и их прием может привести к синдрому удлиненного QT.

Для контроля кардиотоксичности противомалярийных средств показано проведение инструментального и клинического мониторинга, в том числе интервала QT, у групп пациентов с повышенным риском. Продолжительность интервала QT корригированного оценивается по формуле Bazett, и она не должна превышать 480 мсек. При достижении порогового значения по рекомендации врача-кардиолога возможно назначение бета-адреноблокаторов (бисопролол, карведилол, небиволол, метопролол). Для пациентов, не включенных в группы повышенного риска кардиотоксичности, проводится клинический мониторинг. При появлении жалоб назначается ЭКГ. [42 - 45]

В 7 версии ВМР от 03.06.2020 отмечается, что по результатам клинических исследований препарат фавипиравир был зарегистрирован и теперь рекомендован к применению. А к наиболее перспективным противомалярийным препаратам относят гидроксихлорохин и мефлохин. [45]

В последующих временных методических рекомендациях от 03.09.2020 и 26.10.2020 к рекомендуемым препаратам относят фавипиравир, гидроксихлорохин, азитромицин (в сочетании с гидроксихлорохином), а также ремдесивир, умифеновир. [46, 47] В 10 версии рекомендованы к применению те же препараты, за исключением азитромицина (в сочетании с гидроксихлорохином). [48]

Применение противомалярийных препаратов оказалось под вопросом, так как ВОЗ прекратила научные изыскания в группе лечения гидроксихлорохином, основываясь на данных, указывающих, что применение гидроксихлорохина не приводит к сокращению смертности среди госпитализированных пациентов с COVID-19 по сравнению со стандартом оказания помощи и использование гидроксихлорохина у пациентов с тяжелым течением заболевания, как правило, оказывается неэффективным. [46, 47] Также в нескольких клинических исследованиях у больных с COVID-19 было показано, что терапия гидроксихлорохином нередко ассоциирована с развитием серьезных неблагоприятных побочных реакций, прежде всего со стороны сердечно-сосудистой системы. Для ограничению амбулаторного применения гидроксихлорохина при COVID-19 были предложены следующие условия: исследование ЭКГ с расчетом и документированием корригированного интервала QT и дальнейшее назначение гидроксихлорохина только при удоволетворительных показателях, со скорректированным уровнем Ca2+, Mg2+, K+. [46 - 48]

И наконец, в последних рассмотренных ВМР – версиях 11, 12 и 13 для этиотропного лечения COVID-19 выделяют противовирусные препараты: фавипиравир, ремдесивир и умифеновир. [49 - 51]

Для этиотропного лечения коронавирусной инфекции рекомендуется и применение интерферонов. В первых версиях методических рекомендациях указанно, что интерфероны типа 1 (ИФН) обладают ингибирующей активностью, причем ИФН–β проявляет самую сильную ингибирующую активность. [39] В частности интерферон бета-1b (ИФН–β1b) обладает антипролиферативной, противовирусной и иммуномодулирующей активностью. [40] Во второй версии рекомендаций от 03.02.2020 отмечается, что комбинация препаратов может обладать большей эффективностью в сравнении с их применением в качестве монотерапии. Описан опыт использования следующих схем терапии: трехкомпонентная (рибавирин, лопинавир/ритонавир, ИФН) и двухкомпонентная (рибавирин, лопинавир/ритонавир; лопинавир/ритонавир, ИФН; рибавирин, ИФН). [40] В следующих версиях 3, 4, 5, 6 и 7 отмечается антипролиферативная, противовирусная и иммуномодулирующая активность интерферона бета-1b (ИФН-β1b) и описывается его использование в комбинации с лопинавир+ритонавир. Также рекомендуется рекомбинантный интерферон альфа 2b (ИФН-α2b) в виде раствора для интраназального введения, обладающий иммуномодулирующим, противовоспалительным и противовирусным действием. Механизм действия препарата основан на предотвращении репликации вирусов, попадающих в организм через дыхательные пути. [41 - 45]

Согласно 3 версии рекомендаций от 03.03.2020, комбинация препаратов может обладать большей эффективностью в сравнении с их применением в качестве монотерапии. Так, рекомендуются схемы терапии: трехкомпонентная (рибавирин, лопинавир+ритонавир, ИФН-α2b) и двухкомпонентная (рибавирин, лопинавир+ритонавир; лопинавир+ритонавир, ИФН-α2b; рибавирин, ИФН-α2b). [41] Однако в последующих методических рекомендациях – версиях 8, 9, 10, 11, 12 и 13 в период с 03.09.2020 по 14.10.2021 к назначению показан только рекомбинантный интерферон альфа 2b (ИФН-α2b) для интраназального введения. [46 - 51]

В 11 версии ВМР от 07.05.2021 для этиотропного лечения впервые предлагаются рекомбинантные моноклональные антитела человека класса IgG1. Они могут оказывать вируснейтрализующие действие путем связывания с неперекрывающимися эпитопами рецептор-связывающего домена S-белка SARS-CoV-2. Блокировка взаимодействия S-белка SARS-CoV-2 с ангиотензинпревращающим ферментом 2 (АПФ2) приводит к подавлению инфицирования клеток хозяина и останавливает репликацию вируса. Описано применение однокомпонентных (бамланивимаб), а также комбинированных (бамланивимаб в комбинации с этесевимабом; казиривимаб в комбинации с имдевимабом) препаратов. [49] В 13 версии к использованию рекомендуются однокомпонентные (сотровимаб, регданвимаб), а также комбинированные (бамланивимаб+этесевимабом; касиривимаб+имдевимабом) препараты. Применение препаратов на основе МКА показано в стационарных условиях, а также в условиях дневного стационара в срок не позднее 7 дня от начала болезни. [51]

Учитывая сходство клинической картины легких форм COVID-19 с клинической картиной сезонных ОРВИ, начиная с 5 версии от 08.04.2020 рекомендовано включать в схемы терапии препараты, рекомендуемые для лечения сезонных ОРВИ (интраназальные формы интерферона альфа, препараты индукторов интерферона, противовирусные препараты с широким спектром активности, например умифеновир) до подтверждения диагноза COVID-19. [43 - 51] Во всех версиях ВМР также отмечается возможность назначения препаратов с предполагаемой этиотропной эффективностью off-label, при этом их применение должно соответствовать этическим нормам, рекомендованным ВОЗ.

**Применение антиковидной плазмы**, заготовленной от лица с подтвержденным случаем COVID-19 в стадии выздоровления основано на концепции пассивной иммунизации. В 6 версии ВМР от 28.04.2020 был впервые рассмотрен данный вариант терапии и отмечено, что протоколы клинического применения антиковидной плазмы и правил её использования и заготовки находятся в разработке. [44] В следующих версиях рекомендаций уже были сформулированы показания к клиническому использованию антиковидной плазмы:

1. Оптимально применение в период от 3 до 7 дней с момента появления клинических симптомов заболевания у пациентов в тяжелом состоянии, с проявлениями ОРДС.
2. В случае длительности заболевания более 21 дня при неэффективности проводимого лечения.

Суммарный объем трансфузии составляет 5-10 мл антиковидной плазмы/кг веса пациента, в среднем 400-600 мл. Антиковидная плазма также может быть использована для плазмозамещения при выполнении плазмафереза. [45 - 51]

В 12 и 13 версиях ВМР описан еще один препарат, действие которого основано на концепции пассивной иммунизации - высокоочищенный препарат иммуноглобулина. Действующим началом препарата являются иммуноглобулины класса G (не менее 95%), обладающие активностью антител к SARS-CoV-2, полученные из пула плазмы доноров. Препарат изготавливают по технологии, включающей процедуры инактивации и/или удаления вирусов. После внутривенной инфузии такого препарата длительность содержания IgG к SARS-CoV-2 в максимальной концентрации варьирует от 25 минут до 6 часов. Иммуноглобулин рекомендуется для назначения пациентам с высоким риском тяжелого течения заболевания. [50, 51]

**Патогенетическое лечение** во всех версиях временных методических рекомендаций имеет общие направления терапии, а именно:

1. Дезинтоксикационная терапия – регидротациия, при необходимости назначение энтеросорбентов, инфузионная терапия по показаниям (растворы электролитов, раствор глюкозы; альбумин; реамберин и др.)
2. Мукоактивные препараты (ацетилцистеин, амброксол, комбинированные препараты)
3. Бронхолитическая ингаляционная терапия с использованием сальбутамола, фенотерола, комбинированных средств (ипратропия бромид/фенотерол) - при наличии бронхообструктивного синдрома.

Во 2 и 3 версиях ВМР патогенетическая терапия ограничивается указанными препаратами. В 1 версии присутствовали также рекомендации по применению ингибиторов протеолиза/протеаз (апротинин, аминометилбензойная кислота), системных глюкокортикостероидов, флавоноидов и витаминов (рутозид, витамин С). [39 - 41]

В 4 версии ВМР впервые были представлены препараты, направленные непосредственно на купирование цитокинового шторма. Был рекомендован препарат тоцилизумаб, который применялся при тяжелом респираторном дистресс-синдроме с признаками цитокинового шторма и позволял у большинства достичь нормализации температуры тела, снижения выраженности клинических симптомов и потребности в кислороде уже после однократного введения. [42]

В следующей версии методических рекомендаций было добавлено ещё одно значимое направление терапии – терапия коагулопатий. Так, было рекомендовано включать в схемы терапии пациентов с высоким риском препараты низкомолекулярного гепарина. Критерием назначения препаратов могут быть совокупные изменения в общем анализе крови (тромбоцитопения) и коагулограмме (повышение уровня Д-димера, протромбинового времени) или риск развития коагулопатии, который был стратифицирован по шкале сепсис-индуцированной коагулопатии. [43]

В 6 версии от 28.04.2020 для патогенетической терапии в первую очередь рекомендуются блокаторы ИЛ-6 (тоцилизумаб и сарилумаб). При отсутствии данных препаратов по жизненным показана терапия глюкокортикостероидами. Кроме того, при среднетяжелых формах пневмоний с целью подавления гипервоспаления и развития серьёзных поражений легких и других органов, обусловленных COVID-19, можно рассматривать назначение таблетированного препарата барицитиниб (относится к группе ингибиторов янус-киназ) в качестве дополнительной терапии. Рекомендации по применению низкомолекулярных гепаринов (НМГ) были сохранены и дополнены - у пациентов с иммунной тромбоцитопенией в анамнезе для профилактики и лечения венозных тромбоэмболических осложнений рекомендуется использовать фондапаринукс натрия (так как он не способствует снижению уровня тромбоцитов в крови). [44]

В 7 версии ВМР всё так же важная роль отводится блокаторам ИЛ-6 (тоцилизумаб, сарилумаб и олокизумаб в качестве дополнительной терапии) При среднетяжелых формах пневмоний рекомендуется и применение ингибиторов янус-киназ (барицитиниб, тофацитиниб). Отмечают и возможность назначения моноклональных антител к интерлейкину-1β (канакинумабом). Рекомендации по применению ГКС не изменены. Терапия низкомолекулярными гепаринами (НМГ), или же фондапаринуксом натрия так же показана. [45]

В следующей версии ВМР отмечено, что ГКС следует назначать только пациентам с признаками цитокинового шторма. И не рекомендовано использовать для профилактики или лечения COVID-19 от легкой до умеренной степени. Ингибирование цитокинов и активности янус-киназ продолжает играть важную роль в блокировании цитокинового шторма. Таргетную терапию ингибиторами ИЛ-6 (тоцилизумаб или сарилумаб, также возможно назначение олокизумаба и левилимаба) или ИЛ-1β (канакинумаб) в комбинации с ГК рекомендуется инициировать до развития тяжелого поражения легких с целью подавления цитокинового шторма и предотвращения развития полиорганной недостаточности. При среднетяжелой форме пневмонии можно рассматривать назначение ингибиторов янус‑киназ – препаратов барицитиниб и тофацитиниб, а также ингибиторов ИЛ‑6. Назначение низкомолекулярных гепаринов (НМГ), как минимум, в профилактических дозах показано всем госпитализированным пациентам и должно продолжаться как минимум до выписки. В качестве антикоагулянтов для продленной профилактики тромбоэмболических осложнений рекомендованы профилактические дозы эноксапарина и ривароксабана. [46]

В 9 версии рекомендации по патогенетическому лечению сохраняются без значимых изменений. [47] В 10 версии была добавлена информация о возможности применения ингибитора ИЛ-17 (нетакимаб), а также рекомендован препарат экзогенного сурфактанта - Сурфактант-БЛ. [48] В последующих версиях ВМР не отмечается значимых изменений в предлагаемой схеме терапии. [49 - 51]

**Симптоматическое лечение** во всех версиях рекомендаций включает: купирование лихорадки (парацетамол, ибупрофен); комплексную терапию ринита и/или ринофарингита с применением увлажняющих / элиминационных препаратов, назальные деконгестантов; и комплексную терапию бронхита (показаны мукоактивные, бронхолитические и другие средства). [39 - 51]

# **СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ**

1. Coronaviridae Study Group of the International Committee on Taxonomy of Viruses. The species Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2. Nat Microbiol. 2020;5(4):536–544. doi: 10.1038/s41564-020-0695-z.
2. Zhu N, Zhang D, Wang W, et al. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. N Engl J Med. 2020;382(8):727–733. doi: 10.1056/NEJMoa2001017.
3. Li Q, Guan X, Wu P, et al. Early transmission dynamics in Wuhan, China, of novel coronavirus-infected pneumonia. N Engl J Med. 2020;382(13):1199–1207. doi: 10.1056/NEJMoa2001316
4. Баклаушев Владимир Павлович, Кулемзин Сергей Викторович, Горчаков Андрей Александрович, Юсубалиева Гаухар Маратовна, Лесняк Виктор Николаевич, Сотникова Анна Геннадиевна. "Covid-19. Этиология, патогенез, диагностика и лечение" Клиническая практика, vol. 11, no. 1, 2020, pp. 7-20. doi:10.17816/clinpract26339
5. Handbook of COVID-19 prevention and treatment. The First Affiliated Hospital, Zhejiang University School of Medicine, 2020. Available from: https://covid-19.alibabacloud.com.
6. Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. Lancet. 2020;15;395(10223):497–506. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5.
7. Morgun A.V., Salmin V.V., Boytsova E.B., Lopatina O.L., Salmina A.B. Molecular mechanisms of proteins — targets for SARS-CоV-2 (review). Sovremennye tehnologii v medicine 2020; 12(6): 98–110, https://doi.org/10.17691/stm2020.12.6.11
8. Lan J., Ge J., Yu J., Shan S., Zhou H., Fan S., Zhang Q., Shi X., Wang Q., Zhang L., Wang X. Structure of the SARS-CoV-2 spike receptor-binding domain bound to the ACE2 receptor. Nature 2020; 581(7807): 215–220, https://doi. org/10.1038/s41586-020-2180-5
9. Chen Y, Guo Y, Pan Y, Zhao ZJ. Structure analysis of the receptor binding of 2019-nCoV. Biochem Biophys Res Commun. 2020 Feb 17. doi:10.1016/j.bbrc.2020.02.071.
10. Wrapp D, Wang N, Corbett KS, et al. Cryo-EM structure of the 2019-nCoV spike in the prefusion conformation. Science. 2020;367(6483):1260–1263. doi:10.1126/science.abb2507.
11. Ferrario CM, Jessup J, Chappell MC, et al. Effect of angiotensin‐converting enzyme inhibition and angiotensin II receptor blockers on cardiac angiotensin‐converting enzyme 2. Circulation. 2005;111(20):2605-10. https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.104.510461. Epub 2005 May 16.
12. Sommerstein R, Gräni C. Rapid response: re: preventing a covid‐19 pandemic: ACE inhibitors as a potential risk factor for fatal Covid‐19. BMJ 2020; 368. https://doi.org/10.1136/bmj.m810.
13. Конради А.О., Недошивин А.О. Ангиотензин II и COVID-19. Тайны взаимодействий. Российский кардиологический журнал. 2020;25(4):3861 https://doi.org/10.15829/1560-4071-2020-3861
14. Li YC, Bai WZ, Hashikawa T. The neuroinvasive potential of SARS-CoV2 may play a role in the respiratory failure of COVID-19 patients. J Med Virol. 2020;10.1002/jmv.25728. doi:10.1002/jmv.25728.
15. Kuster GM, Pfister O, Burkard T, et al. SARS-CoV2: should inhibitors of the renin-angiotensin system be withdrawn in patients with COVID-19?. Eur Heart J. 2020;ehaa235. doi:10.1093/ eurheartj/ehaa235.
16. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, et al. SARS-CoV-2 Cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. Cell. 2020. doi: 10.1016/j.cell.2020.02.052.
17. Абатуров А.Е., Агафонова Е.А., Кривуша Е.Л., Никулина А.А.. "Патогенез covid-19" Здоровье ребенка, vol. 15, no. 2, 2020, pp. 133-144.
18. Tisoncik JR, Korth M, Simmons CP, et al. Into the eye of the cytokine storm. Microbiol Mol Biol Rev. 2012;76(1):16–32. doi: 10.1128/MMBR.05015-11.
19. Zhang C, Wu Z, Li JW, et al. The cytokine release syndrome (CRS) of severe COVID-19 and Interleukin-6 receptor (IL-6R) antagonist Tocilizumab may be the key to reduce the mortality. Int J Antimicrob Agents. 2020:105954. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2020.105954.
20. Giavridis T, van der Stegen S J, Eyquem J, et al. CAR T cell-induced cytokine release syndrome is mediated by macrophages and abated by IL-1 blockade. Nat Med. 2018;24(6):731-738. doi: 10.1038/s41591 -018-0041 -7.
21. Sterner RM, Sakemura R, Cox MJ, et al. GM-CSF inhibition reduces cytokine release syndrome and neuroinflammation but enhances CAR-T cell function in xenografts. Blood. 2019;133(7):697-709. doi: 10.1182/blood-2018-10-881722.
22. Channappanavar R, Fehr AR, Vijay R, et al. Dysregulated type I interferon and inflammatory monocyte-macrophage responses cause lethal pneumonia in SARS-CoV-infected mice. Cell Host Microbe. 2016;19(2):181-193. doi: 10.1016/j.chom.2016.01.007.
23. Kaser A. Genetic risk of severe Covid-19. N Engl J Med. 2020;383(16):1590–1591. doi: 10.1056/NEJMe2025501
24. Вологжанин Д.А., Голота А.С., Камилова Т.А., Шнейдер О.В., Щербак С.Г. Генетика COVID-19. Клиническая практика. 2021;12(1):41-52. doi: 10.17816/clinpract64972
25. Verdecchia P., Cavallini C., Spanevello A., Angeli F. The pivotal link between ACE2 deficiency and SARS-CoV-2 infection. Eur. J. Intern. Med. 2020; 76: 14-20. https://doi.org/10.1016/j.ejim.2020.04.037
26. Ye Q., Wang B., Mao J. The pathogenesis and treatment of the 'Cytokine Storm’ in COVID-19. J. Infect. 2020; 80(6): 607-613. https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.03.037
27. Chen G., Wu D., Guo W., Cao Y., Huang D., Wang H., Wang T., Zhang X., Chen H., Yu H., Zhang X., Zhang M., Wu S., Song J., Chen T., Han M., Li S., Luo X., Zhao J., Ning Q. Clinical and immunological features of severe and moderate coronavirus disease 2019. J. Clin. Invest. 2020; 130(5): 2620-2629. https://doi.org/10.1172/JCI137244
28. Канорский С.Г. COVID-19 и сердце: прямое и косвенное влияние. Кубанский научный медицинский вестник. 2021;28(1):16-31. https://doi.org/10.25207/1608-6228-2021-28-1-16-31
29. Xiong T.Y., Redwood S., Prendergast B., Chen M. Coronaviruses and the cardiovascular system: acute and long-term implications. Eur. Heart J. 2020; 41(19): 1798-1800. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa231
30. Wang D., Hu B., Hu C., Zhu F., Liu X., Zhang J., Wang B., Xiang H., Cheng Z., Xiong Y., Zhao Y., Li Y., Wang X., Peng Z. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. J.A.M.A. 2020; 323(11): 1061-1069. https://doi.org/10.1001/jama.2020.1585
31. Welt F.G.P., Shah P.B., Aronow H.D., Bortnick A.E., Henry T.D., Sherwood M.W., Young M.N., Davidson L.J., Kadavath S., Mahmud E., Kirtane A.J.; American College of Cardiology’s Interventional Council and the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions. Catheterization Laboratory Considerations During the Coronavirus (COVID-19) Pandemic: From the ACC’s Interventional Council and SCAI. J. Am. Coll. Cardiol. 2020; 75(18): 23722375. https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.03.021
32. The European Society for Cardiology. ESC Guidance for the Diagnosis and Management of CV Disease during the COVID-19 Pandemic. https://www.escardio.org/Education/COVID-19-and-Cardiology/ESC-COVID-19-Guidance.
33. Карпунина Н.С., Хлынова О.В., Шумович И.В. Поражение сердца при COVID-19: Непосредственные и отдаленные наблюдения // Пермский медицинский журнал. 2021. Т.38, №3. С.48-60. https://doi.org/10.17816/pmj38348-60
34. Argulian E., Sud K., Vogel B. Right ventricular dilation in hospitalized patients with COVID-19 infection. JACC Cardiovasc Imaging 2020; 13: 2459–2461.
35. Li Y., Li H., Zhu S. Prognostic value of right ventricular longitudinal strain in patients with COVID-19. JACC Cardiovasc Imaging 2020; 13: 2287–2299.
36. Павлюкова Е.Н., Скидан В.И., Россейкин Е.В., Нарциссова Г.П., and Карпов Р.С.. "ПОРАЖЕНИЕ СЕРДЦА И РОЛЬ УЛЬТРАЗВУКОВОГО ИССЛЕДОВАНИЯ В УСЛОВИЯХ ПАНДЕМИИ COVID-19" Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины, vol. 36, no. 1, 2021, pp. 38-48.
37. Turagam M.K., Musikantow D., Goldman M.E., Bas-sily-Marcus A., Chu E., Shivamurthy P., Lampert J., Kawamura I., Bokhari M., Whang W., Bier B.A., Malick W., Hashemi H., Miller M.A., Choudry S., Pumill C., Ruiz-Maya T., Hadley M., Giustino G., Ko-ruth J.S., Langan N., Sofi A., Dukkipati S.R., Halperin J.L., Fuster V., Kohli-Seth R., Reddy V.Y. Malignant Arrhythmias in Patients With COVID-19: Incidence, Mechanisms, and Outcomes. Circ. Arrhythm. Electrophysiol. 2020; 13(11): e008920. https://doi.org/10.1161/CIR-CEP.120.008920
38. Ардашев А.В., Озерофф О., Сансалоне Р., Желя-ков Е.Г., Каппато Р., Снежицкий В.А., Канорский С.Г., Абзалиева С.А., Беленков Ю.Н., Карпенко Ю.И., Пуоджюкинас А., Сайганов С.А., Сантини Л., Спе-ранса Р., Яковлева М.В., Колоцей Л.В. Рекомендации Евразийской аритмологической ассоциации (EURA), Аргентинского общества аритмий (SADEC) и Европейского аритмологического общества (ECAS) по проведению антиаритмической терапии у пациентов с нарушениями ритма сердца и проводимости и коронавирусной инфекцией COVID-19. Кардиология. 2020; 60(10): 4-12. https://doi.org/10.18087/cardio.2020.10.n1283
39. Временные методические рекомендации Минздрава России: Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (2019-nCoV), версия 1 (29.01.2020). — М.: Минздрав РФ, 2020.
40. Временные методические рекомендации Минздрава России: Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (2019-nCoV), версия 2 (03.02.2020). — М.: Минздрав РФ, 2020.
41. Временные методические рекомендации Минздрава России: Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19), версия 3 (03.03.2020). — М.: Минздрав РФ, 2020.
42. Временные методические рекомендации Минздрава России: Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19), версия 4 (27.03.2020). — М.: Минздрав РФ, 2020.
43. Временные методические рекомендации Минздрава России: Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19), версия 5 (08.04.2020). — М.: Минздрав РФ, 2020.
44. Временные методические рекомендации Минздрава России: Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19), версия 6 (28.04.2020). — М.: Минздрав РФ, 2020.
45. Временные методические рекомендации Минздрава России: Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19), версия 7 (03.06.2020). — М.: Минздрав РФ, 2020.
46. Временные методические рекомендации Минздрава России: Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19), версия 8 (03.09.2020). — М.: Минздрав РФ, 2020.
47. Временные методические рекомендации Минздрава России: Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19), версия 9 (26.10.2020). — М.: Минздрав РФ, 2020.
48. Временные методические рекомендации Минздрава России: Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19), версия 10 (08.02.2021). — М.: Минздрав РФ, 2021.
49. Временные методические рекомендации Минздрава России: Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19), версия 11 (07.05.2021). — М.: Минздрав РФ, 2021.
50. Временные методические рекомендации Минздрава России: Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19), версия 12 (21.09.2021). — М.: Минздрав РФ, 2021.
51. Временные методические рекомендации Минздрава России: Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19), версия 13 (14.10.2021). — М.: Минздрав РФ, 2021.