



ФЕДЕРАЛЬНОЕ МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКОЕ АГЕНТСТВО

клиническая практика

2020

Том 11 №2

ISSN 2618-8627 (Online)
ISSN 2220-3095 (Print)

ЖУРНАЛ ВКЛЮЧЕН В ПЕРЕЧЕНЬ ВАК



JOURNAL OF CLINICAL PRACTICE

Volume 11 Issue 2

www.clinpractice.ru

клиническая практика

2020, Том 11, №2

мультидисциплинарный рецензируемый журнал для врачей

Издается с 2009 г. Выходит четыре раза в год. ISSN (print) 2220-3095; ISSN (online) 2618-8627

Главный редактор: Троицкий А.В.

Зам. главного редактора, научный редактор: Баклаушев В.П.

Редакционная коллегия:

Аверьянов А.В., Агзамов Д.С., Алексеев Л.П.,
Алтынник Н.А., Арутюнов Г.П., Бабаев М.А.,
Белопасов В.В., Бойко А.Н., Васильев В.Н., Владимирова Е.В.,
Войтенков В.Б., Восканян С.Э., Гурина О.И., Даминов В.Д.,
Девиченский В.М., Дундуа Д.П., Екушева Е.В., Ерёменко А.А.,
Забозлаев Ф.Г., Затейщиков Д.А., Зотов А.С., Зыков К.А.,
Иванов Ю.В., Ищенко Р.В., Кедрова А.Г., Клыпа Т.В., Ковалык В.П.,
Комаров Г.А., Коноплянников М.А., Кочубей А.В., Лазко Ф.Л.,
Лесняк В.Н., Mally Ju., Мартынов М.Ю., Матушевская Е.В.,
Медведев М.В., Миргазизов М.З., Овечкин И.Г., Олесов Е.Е.,
Олесова В.Н., Орехов П.Ю., Павлова Г.В., Панченков Д.Н.,
Писарев В.М., Полунина Е.Г., Попугаев К.А., Редько А.Н.,
Решетов И.В., Савина М.И., Самойлов А.С., Скворцов Д.В.,
Соодаева С.К., Стасевич Н.Ю., Стручков П.В., Терещенко С.Н.,
Трубилин В.Н., Туруспекова С.Т., Хабазов Р.И., Хаитов М.Р.,
Чупин А.В., Ширшова Е.В., Chao Zhang,
Wang Guowen, Xin Wang.

Журнал зарегистрирован Федеральной службой по надзору в сфере связи,
информационных технологий и массовых коммуникаций.

Свидетельство о регистрации средства массовой информации
ПИ №ФС77-38032 от 11 ноября 2009 г.

Журнал включен в перечень ВАК

Фото на обложке: Геннадий Черкасов (Московский Комсомолец)

Адрес редакции: 115682, г. Москва, Ореховый бульвар, д. 28.
www.clinpractice.ru

Общий тираж: 1300 экз.

СОДЕРЖАНИЕ

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Т.В. Клыпа, М.В. Бычинин, И.А. Мандель, С.А. Андрейченко, А.И. Минец, Н.А. Колышкина, А.В. Троицкий КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦИЕНТОВ С COVID-19, ПОСТУПАЮЩИХ В ОТДЕЛЕНИЕ ИНТЕНСИВНОЙ ТЕРАПИИ. ПРЕДИКТОРЫ ТЯЖЕЛОГО ТЕЧЕНИЯ	6
Ф.Г. Забозлаев, Э.В. Кравченко, А.Р. Галлямова, Н.Н. Летуновский ПАТОЛОГИЧЕСКАЯ АНАТОМИЯ ЛЕГКИХ ПРИ НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ (COVID-19). ПРЕДВАРИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ АУТОПСИЙНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ.....	21
В.П. Баклашев, А.В. Аверьянов, А.Г. Сотникова, А.С. Перкина, А.В. Иванов, Г.М. Юсубалиева, О.Н. Новикова, В.Е. Шикина, Н.В. Дупик, А.Г. Кедрова, А.Е. Санжаров, Е.В. Ширшова, О.И. Балионис, В.Т. Валуев-Эллистон, Н.Ф. Закирова, Я.Н. Глазов, И.А. Панюхина, Н.А. Соловьёв, А.Г. Винокуров, Ю.В. Иванов, В.Н. Васильев, Т.В. Клыпа, А.В. Троицкий ПРЕДВАРИТЕЛЬНЫЕ ИТОГИ ИССЛЕДОВАНИЯ БЕЗОПАСНОСТИ И ЭФФЕКТИВНОСТИ ПЛАЗМЫ РЕКОНВАЛЕСЦЕНТОВ В ТЕРАПИИ COVID-19	38
В.Н. Лесняк, В.А. Журавлёва, А.В. Аверьянов ВОЗМОЖНОСТИ МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНОЙ ТОМОГРАФИИ В ДИАГНОСТИКЕ ПОРАЖЕНИЙ ЛЕГКИХ ПРИ COVID-19	51

ОБЗОРЫ

В.В. Белопасов, Я. Яшу, Е.М. Самойлова, В.П. Баклашев ПОРАЖЕНИЕ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ ПРИ COVID-19	60
В.Б. Войтенков, Е.В. Екушева К ВОПРОСУ О НЕЙРОТРОПНОСТИ И НЕЙРОИНВАЗИВНОСТИ КОРОНАВИРУСОВ.....	81

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

А.В. Аверьянов, А.Г. Сотникова, В.Н. Лесняк ПНЕВМОЦИСТНАЯ ПНЕВМОНИЯ, МИМИКРИРУЮЩАЯ ПОД COVID-19.....	87
А.С. Самойлов, Ю.Д. Удалов, Н.М. Кругляков, Д.А. Терехов, Г.И. Багжанов, С.С. Очкин ОПЫТ УСПЕШНОГО ПРИМЕНЕНИЯ НОВОЙ МЕТОДИКИ ЛЕЧЕНИЯ ТЯЖЕЛОЙ ФОРМЫ COVID-19	93
Р.В. Ищенко, С.В. Головинский, А.Р. Ахмедьянов, С.Э. Восканян, И.Ю. Колышев ДВУСТОРОННЯЯ ПОЛИСЕГМЕНТАРНАЯ ПНЕВМОНИЯ, ВЫЗВАННАЯ SARS-COV-2, У РЕЦИПИЕНТА ТРАНСПЛАНТИРОВАННОЙ ПЕЧЕНИ	101
О.В. Карпова, Ю.Д. Удалов, А.С. Самойлов, Р.А. Кудрявцев ОСОБЕННОСТИ ВЕДЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С НАРУШЕНИЕМ НЕРВНО-МЫШЕЧНОЙ ПЕРЕДАЧИ НА ФОНЕ COVID-19. КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ	107

ДИСКУССИЯ

А.В. Бочаров, Л.В. Попов ИЗМЕНЕНИЕ ТАКТИКИ РЕНТГЕНЭНДОВАСКУЛЯРНОГО ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ ОСТРЫМ КОРОНАРНЫМ СИНДРОМОМ С ПРОМЕЖУТОЧНОЙ И ТЯЖЕЛОЙ СТЕПЕНЬЮ ПОРАЖЕНИЯ КОРОНАРНОГО РУСЛА ПО ШКАЛЕ SYNTAX В УСЛОВИЯХ ПАНДЕМИИ COVID-19.....	118
---	-----

journal of clinical practice

Vol 11, N 2 (2020)

multidisciplinary peer-review medical journal

Published since 2009 Issued once in three months. ISSN (print) 2220-3095; ISSN (online) 2618-8627

Editor-in-Chief: Troitsky A.V.

Deputy Editor-in-Chief: Baklaushev V.P.

Editorial Board:

Averyanov A.V., Agzamov D.S., Alekseev L.P., Altynnik N.A., Arutyunov G.P.,
Babaev M.A., Belopasov V.V., Boyko A.N., Vasil'ev V.N., Vladimirova E.V.,
Voytenkov V.B., Voskanyan S.E., Gurina O.I., Daminov V.D., Devichensky V.M.,
Dundua D.P., Ekusheva E.V., Eremenko A.A., Zabozaev F.G.,
Zateyshchikov D.A., Zykov K.A., Zotov A.S., Ivanov Yu.V., Ishchenko R.V.,
Kedrova A.G., Klypa T.V., Kovalyk V.P., Komarov G.A., Konoplyannikov M.A.,
Kochubey A.V., Lazko F.L., Lesnyak V.N., Mályy Ju., Martynov M.Y.,
Matushevskaya E.V., Medvedev M.V., Mirgazizov M.Z., Ovechkin I.G.,
Olesov E.E., Olesova V.N., Orekhov P.Y., Pavlova G.V., Panchenkov D.N.,
Pisarev V.M., Polunina E.G., Popugaev K.A., Redko A.N., Reshetov I.V.,
Savina M.I., SamoiloV A.S., Skvortsov D.V., Soodaeva S.K., Stasevich N.Yu.,
Struchkov P.V., Tereshchenko S.N., Trubilin V.N., Turuspekova S.T.,
Khabazov R.I., Khaitov M.R., Chupin A.V., Shirshova E.V., Chao Zhang,
Wang Guowen, Xin Wang.

The journal is registered with Federal Service for Supervision of Communications,
Information Technology and Mass Media and Federal Service for Monitoring Compliance
with Cultural Heritage Protection Law PI № F577-38032 November, 11, 2009.

The Journal is included into the «*List of leading scientific peer-reviewed journals, where
principal data of applicants for scientific degree has to be published*».

Editorial office and founder
Federal Research Clinical Center FMBA of Russia
115682, 28 Orekhovy blvd, Moscow, Russia

Edition 1300 copies

CONTENTS

ORIGINAL RESEARCH

- T.V. Klypa, M.V. Bychinin, I.A. Mandel, S.A. Andreichenko, A.I. Minets, N.A. Kolyshkina, A.V. Troitsky**
CLINICAL CHARACTERISTICS OF PATIENTS ADMITTED TO AN ICU WITH COVID-19.
PREDICTORS OF THE SEVERE DISEASE6
- F.G. Zabozaev, E.V. Kravchenko, A.R. Gallyamova, N.N. Letunovskiy**
PULMONARY PATHOLOGY OF THE NEW CORONAVIRUS DISEASE (COVID-19).
THE PRELIMINARY ANALYSIS OF POST-MORTEM FINDINGS21
- V.P. Baklaushev, A.V. Averyanov, A.G. Sotnikova, A.S. Perkina, A.V. Ivanov, G.M. Yusubalieva, O.N. Novikova, V.E. Shikina, N.V. Dupik, A.G. Kedrova, A.E. Sanjarov, E.V. Shirshova, O.I. Balionis, V.T. Valuev-Elliston, N.F. Zakirova, Ya.N. Glazov, I.A. Panukhina, N.A. Solov'ev, A.G. Vinokurov, Yu.V. Ivanov, V.N. Vasiliev, T.V. Klypa, A.V. Troitskiy**
SAFETY AND EFFICACY OF CONVALESCENT PLASMA FOR COVID-19:
THE PRELIMINARY RESULTS OF A CLINICAL TRIAL.....38
- V.N. Lesnyak, V.A. Zhuravleva, A.V. Averyanov**
THE CAPABILITIES OF MRI IN THE LUNG LESIONS DIAGNOSIS IN PATIENTS WITH COVID-19.....51

REVIEWS

- V.V. Belopasov, Y. Yachou, E.M. Samoilova, V.P. Baklaushev**
THE NERVOUS SYSTEM DAMAGE IN COVID-1960
- V.B. Voitenkov, E.V. Ekusheva**
CONCERNING THE NEUROTROPY AND NEUROINVASIVENESS OF CORONAVIRUSES81

CLINICAL CASE

- A.V. Averyanov, A.G. Sotnikova, V.N. Lesnyak**
PNEUMOCYSTIS PNEUMONIA MIMICKING COVID-1987
- A.S. Samoylov, Yu.D. Udalov, N.M. Kruglyakov, D.A. Terekhov, G.I. Bazhanov, S.S. Ochkin**
A CLINICAL CASE OF SUCCESSFUL APPLICATION
OF A NEW TREATMENT METHOD FOR SEVERE COVID-1993
- R.V. Ischenko, S.V. Golovinskiy, A.R. Akhmedyanov, S.E. Voskanyan, I.Yu. Kolyshev**
BILATERAL POLYSEGMENTARY PNEUMONIA CAUSED BY SARS-COV-2
IN A TRANSPLANTED LIVER RECIPIENT101
- O.V. Karpova, Yu.D. Udalov, A.S. Samoylov, R.A. Kudryavtsev**
FEATURES OF CASE MANAGEMENT WITH NEUROMUSCULAR DISEASE DURING COVID-19.
CLINICAL IMPRESSION.....107

DISCUSSION

- A.V. Bocharov, L.V. Popov**
CHANGING THE TACTICS OF X-RAY ENDOVASCULAR TREATMENT
OF PATIENTS WITH ACUTE CORONARY SYNDROME WITH INTERMEDIATE
AND SEVERE DEGREES OF CORONARY LESIONS ON THE SYNTAX SCALE
IN THE CONDITIONS OF THE COVID-19 PANDEMIC118

Глубокоуважаемые коллеги, читатели журнала «Клиническая практика»!



Пандемия COVID-19 принесла мировому медицинскому сообществу нечто, чего никогда в жизни не испытывал ни один из ныне живущих медицинских работников. Никогда прежде в наш Федеральный научно-клинический центр не стояла очередь более чем из сорока машин скорой помощи, никогда наш стационар не был заполнен пациентами с одинаковым диагнозом и идентичными осложнениями, никогда госпитальная летальность пациентов на искусственной вентиляции легких не была столь чудовищно высока. В общей сложности за время работы ФНКЦ в качестве инфекционного стационара (с 6 апреля по 30 июня 2020 года) к нам было госпитализировано 1693 пациента, из них 316 в исходно тяжелом и крайне тяжелом состоянии. В системе ФМБА в нашу клинику госпитализировали наиболее тяжелых и сложных пациентов, и это было осознанное решение, обусловленное наличием в нашей многопрофильной клинике хорошо оснащенного центра анестезиологии-реаниматологии с сильной и сработанной командой. На пике волны COVID-19 в нашем центре одновременно до 40 пациентов в крайне тяжелом состоянии находились на искусственной вентиляции легких.

В этот тяжелейший период нашей жизни, который многие сравнивали с военным временем, наш коллектив показал удивительное сплочение. Врачи, медсестры, санитары, сотрудники технических подразделений изо дня в день самоотверженно выходили в «красную зону» и, рискуя своим здоровьем, выполняли свою работу. Для борьбы с SARS-CoV-2 вместе с медицинскими работниками мобилизовались научные подразделения ФНКЦ. Благодаря этому, в частности, мы первыми среди федеральных

учреждений применили плазму реконвалесцентов в лечении COVID-19. Образцы плазмы крови, собранные и охарактеризованные нашими учеными, помогли коллегам из СО РАН первыми в России получить биотехнологические вируснейтрализующие антитела к новому коронавирусу.

Применяя наиболее эффективные методы терапии COVID-19 и используя мультидисциплинарный подход, мы показали достойные результаты лечения, несмотря на большое число исходно тяжелых пациентов. Госпитальная летальность в нашем стационаре составила 6,73%, летальность реанимационных пациентов — 47,5%, что существенно ниже, чем во многих других стационарах, принявших сопоставимое количество тяжелых пациентов. За самоотверженный труд во время пандемии два наших сотрудника — руководитель реанимационной службы д.м.н. Татьяна Валерьевна Клыпа и заведующая отделением пульмонологии к.м.н. Анна Геннадиевна Сотникова, на плечи которых легла наиболее сложная работа, были удостоены ордена Пирогова — высшей государственной награды для медицинских работников.

Наши специалисты накопили уникальный опыт по диагностике и лечению COVID-19, раннему выявлению и профилактике его летальных осложнений. Этот опыт, несомненно, будет востребован в других регионах, где пандемия только начинается, а также в будущем — для лечения этой и других вирусных инфекций. В этой связи редакционная коллегия журнала «Клиническая практика» приняла решение полностью посвятить второй выпуск журнала 2020 года проблеме COVID-19. В этом номере вы найдете работы, характеризующие портрет реанимационного пациента с COVID-19, описание новых персонифицированных подходов к терапии острого респираторного дистресс-синдрома, примененных нашими коллегами из ФМБЦ им. А.И. Бурназяна, обзор неврологических осложнений COVID-19, первые результаты клинического исследования безопасности и эффективности плазмы реконвалесцентов, патоморфологическую классификацию COVID-19 и многое другое. Помимо своей научной и практической ценности, этот выпуск «Клинической практики» важен для нас в историческом аспекте как задокументированная хроника тяжелого испытания, с честью пройденного нашим коллективом.

Главный редактор журнала
«Клиническая практика»
д.м.н., профессор **А.В. Троицкий**

КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦИЕНТОВ С COVID-19, ПОСТУПАЮЩИХ В ОТДЕЛЕНИЕ ИНТЕНСИВНОЙ ТЕРАПИИ. ПРЕДИКТОРЫ ТЯЖЕЛОГО ТЕЧЕНИЯ

Т.В. Клыпа¹, М.В. Бычинин¹, И.А. Мандель^{1,2}, С.А. Андрейченко¹,
А.И. Минец¹, Н.А. Колышкина¹, А.В. Троицкий¹

¹ Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий Федерального медико-биологического агентства России, Москва, Российская Федерация

² Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация

Обоснование. Одной из серьезных задач в рамках пандемии COVID-19 стало оказание эффективной помощи пациентам самой тяжелой категории — пациентам реанимационного профиля. Клинический портрет типичного больного в отделении интенсивной терапии COVID-центров очень схож в различных странах, но ключ к улучшению результатов лечения крайне тяжелых больных еще не найден. В настоящий момент в отделении реанимации ФГБУ ФНКЦ ФМБА России пролечено более 160 больных. На 16 мая 2020 года летальность в отделении реанимации и интенсивной терапии по законченным случаям составляла 48,9%, летальность среди больных на ИВЛ — 57,9%. **Цель** — выявить возможные предикторы тяжелого течения пневмонии, вызванной вирусом SARS-CoV-2, и описать общие характеристики пациентов, госпитализированных в отделение реанимации и интенсивной терапии COVID-центра ФГБУ ФНКЦ ФМБА России. **Методы.** В статье описаны клинические, лабораторные и инструментальные данные 70 больных, госпитализированных в отделение реанимации и интенсивной терапии, выявлены предикторы тяжелого течения пневмонии, вызванной вирусом SARS-CoV-2. **Результаты.** Определен вклад ряда факторов в развитие тяжелого течения заболевания и риска неблагоприятного исхода: мужской пол, возраст старше 70,5 лет, исходная лимфоцитопения менее $0,98 \times 10^9/\text{л}$, нейтрофильно-лимфоцитарное соотношение более 7,75, уровень D-димера более 0,85 мкг/мл, IL6 более 184,7 пг/мл, прокальцитонин более 0,22 нг/мл, гипергликемия более 9 ммоль/л, а также признаки повреждения миокарда (высокочувствительный тропонин Т более 22 пг/мл, данные ЭхоКГ), наличие вторичной бактериальной инфекции и тяжелый гиповитаминоз D (менее 9,9 нг/мл). Приведено патофизиологическое обоснование вклада каждого из факторов в развитие тяжелого течения заболевания. **Заключение.** Клинические характеристики пациентов меняются с ходом пандемии. Влияет на это и изменение подходов к лечению, и новые открытия в области патофизиологии заболевания. Выделенные предикторы тяжелого течения заболевания частично являются модифицируемыми, и в наших силах на них повлиять, возможно, добившись при этом улучшения результатов лечения наиболее тяжелой категории пациентов с COVID-19.

Ключевые слова: вирусная пневмония, коронавирус, COVID-19, тяжелое течение, факторы риска.

(Для цитирования: Клыпа Т.В., Бычинин М.В., Мандель И.А., Андрейченко С.А., Минец А.И., Колышкина Н.А., Троицкий А.В. Клиническая характеристика пациентов с COVID-19, поступающих в отделение интенсивной терапии. Предикторы тяжелого течения. *Клиническая практика.* 2020;11(2):6–20. doi: 10.17816/clinpract34182)

ОБОСНОВАНИЕ

Пандемия COVID-19 стала огромной мировой проблемой, затронувшей все сферы человеческой жизнедеятельности, привела к колоссальным социальным, экономическим и человеческим трагедиям. Реанимационная служба приняла на себя основной удар пандемии, продемонстрировав высокий профессионализм, несмотря на изначальную неготовность медицинской системы к таким масштабам проблемы. При весьма достойных результатах лече-

ния больных средней тяжести в условиях коечных отделений крайне неудовлетворительными остаются показатели летальности у пациентов самой тяжелой категории — пациентов реанимационных отделений, в особенности больных, которым потребовалось проведение искусственной вентиляции легких (ИВЛ). По разным данным, летальность у данной категории больных составляет до 85% [1–7].

К настоящему времени мы располагаем обширными данными анализа различных параметров у ре-

CLINICAL CHARACTERISTICS OF PATIENTS ADMITTED TO AN ICU WITH COVID-19. PREDICTORS OF THE SEVERE DISEASE

T.V. Klypa¹, M.V. Bychinin¹, I.A. Mandel^{1,2}, S.A. Andreichenko¹, A.I. Minets¹, N.A. Kolyshkina¹, A.V. Troitsky¹

¹ Federal Scientific and Clinical Center of Specialized Types of Medical Care and Medical Technologies of the Federal Medical and Biological Agency of Russia, Moscow, Russian Federation

² Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russian Federation

Background. Providing an efficient care to the patients of the most severely affected category — ICU patients — has become one of the serious problems appearing in the COVID-19 pandemics. A typical patient's clinical portrait in ICUs of COVID centers is very similar in different countries, however, the key to improve the treatment results for critically ill patients has not yet been found. Currently, 160 patients have been treated in the ICU of the FRCC of the FMBA of Russia. To May 16, 2020, the lethality in the ICU was 48.9% by the closed cases, the lethality among the patients on ventilation was 57.9%. The **aim** of the study is to identify predictors of the severe pneumonia caused by the SARS-CoV-2 virus, and to describe the clinical characteristics of patients admitted to an intensive care unit of the COVID-center of the Federal Research Clinical Center of FMBA of Russia. **Methods.** In this report, we describe the clinical, laboratory and instrumental data of 70 patients admitted to the ICU, and discuss the found predictors of the severe COVID-19 pneumonia course. **Results.** The following factors have been determined which contribute to the development of the severe course of the disease and to the risk of the unfavorable outcome: male gender, age older than 70.5 years, initial lymphocytopenia of lower than $0.98 \times 10^9/l$, neutrophil to lymphocyte ratio of higher than 7.75, D-dimer level of higher than $0.85 \mu g/ml$, IL-6 of higher than $184.7 pg/ml$, procalcitonin of higher than $0.22 ng/ml$, hyperglycemia of higher than $9 mmol/l$, signs of myocardial damage (high-sensitive troponin T of higher than $22 pg/ml$, echocardiography data), signs of the presence of a secondary bacterial infection and a severe vitamin D deficiency (lower than $9.9 ng/ml$). The pathophysiological basics for the contribution of each factor to the severe course of the disease are provided. **Conclusions.** Clinical features of the patients change in course of pandemic. These influenced by changes in treatment approaches and new discoveries in disease pathophysiology. Above mentioned predictors of severe course of disease is partly modifiable and we are able to influence them and perhaps achieve better results in treatment of severe patients with COVID-19

Keywords: Viral pneumonia, coronavirus, COVID-19, severe disease, risk factors.

(For citation: Klypa TV, Bychinin MV, Mandel IA, Andreichenko SA, Minets AI, Kolyshkina NA, Troitsky AV. Clinical Characteristics of Patients Admitted to an ICU with COVID-19. Predictors of the Severe Disease. *Journal of Clinical Practice.* 2020;11(2):6–20. doi: 10.17816/clinpract34182)

анимационных пациентов многих стран мира [4–6, 8, 9]. В целом «портрет» типичного больного в отделении интенсивной терапии COVID-центров очень схож в различных мировых публикациях, но, к сожалению, ключ к решению проблемы — улучшению результатов лечения крайне тяжелых больных — еще не найден. Достаточно очевидным является тот факт, что патогенетическими звеньями тяжелого течения новой коронавирусной инфекции являются гипериммунная реакция в ответ на вирусную инвазию, эндотелиальная дисфункция и гиперкоагуляционный синдром, которые приводят к тяжелым нарушениям гомеостаза, распространенному микрососудистому тромбозу, дыхательной недостаточности и тяжелой полиорганной дисфункции.

Возможно, объединение усилий, увеличение количества проанализированных наблюдений,

а также выявление новых предикторов тяжелого течения заболевания поможет добиться улучшения результатов лечения.

Цель исследования — выявить предикторы тяжелого течения пневмонии, вызванной вирусом SARS-CoV-2, и описать общие характеристики пациентов, госпитализированных в отделения реанимации и интенсивной терапии COVID-центра ФГБУ ФНКЦ ФМБА России.

МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Проспективное наблюдательное исследование.

Критерии соответствия

Больные в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) соответствовали в среднем

характеристике общей популяции населения или не имели достаточной степени обследования на догоспитальном этапе. Многие из пациентов до настоящего заболевания практически не обращались за регулярной медицинской помощью.

Условия проведения

Представлены данные 70 пациентов, полученные при поступлении в отделение реанимации ФГБУ ФНКЦ ФМБА России, в настоящий момент перепрофилированного под центр лечения COVID-19 на 400 стационарных коек. Работа центра началась с 6 апреля 2020 года.

Описание медицинского вмешательства

С целью понимания общего «портрета» пациентов с тяжелым течением вирусной пневмонии мы проанализировали все доступные нам клинико-лабораторные и инструментальные данные больных при поступлении в ОРИТ.

Всем пациентам проводился мониторинг состояние кардио-респираторной системы при помощи мониторов Carescape B850 (General Electric, США) и BeneViVe T8 (Mindray, Китай). Регистрировали следующие параметры: ЭКГ, частоту сердечных сокращений, частоту дыханий, артериальное давление, SpO₂.

Всем пациентам проводили дуплексное исследование вен нижних конечностей и стандартное трансторакальное эхокардиографическое исследование ультразвуковым аппаратом Vivid 7 pro фирмы General Electric (США). Компьютерную томографию проводили на приборе Aquilion 64 (Toshiba, Япония).

Анализировали показатели газового состава крови, водно-электролитного и кислотно-щелочного состояния общепринятыми лабораторными методами с помощью автоматического газоанализатора ABL800FLEX (Radiometr, Дания). Клинический анализ крови проводили при помощи автоматического гематологического анализатора RUBY фирмы Abbott Laboratories (США). Определение концентрации креатинина плазмы, общего билирубина, альбумина, АСТ, АЛТ, С-реактивного белка выполняли на биохимическом анализаторе фирмы Architect 8000 (Abbott Laboratories, США). Уровень 25-ОН витамин D исследовали с помощью автоматического иммунохимического анализатора ARCHITECT i 2000SR фирмы Abbott Laboratories (США). Определение высокочувствительного тропонина Т, прокальцитонина, интерлейкина 6 выполнялось электрохемилюминес-

центным методом на приборе COBAS e 411 (Roche Diagnostics, Швейцария). Диагностику системы гемостаза, включая показатели D-димера, проводили на автоматическом коагулометрическом анализаторе ACLTOP 300 CTS (США).

Искусственную вентиляцию легких проводили на аппаратах Hamilton G5 и Hamilton C2 (Hamilton Medical, Швейцария), Engstrom CareStation (General Electric, США), Pulmonetic Itv 1200 (CareFusion/Viasys, США), Puritan Bennett 840 и Puritan Bennett 980 (Medtronic/Covidient, США). Высокопоточную кислородотерапию проводили с помощью аппарата AIRVO-2 (Fisher & Paykel Healthcare, Новая Зеландия). Дыхательный объем устанавливали из расчета 6 мл/кг, частоту дыхания — 12–22/мин, инспираторную фракцию кислорода и уровень положительного давления в конце выдоха подбирали индивидуально по параметрам биомеханики дыхания и корректировали по динамике состояния пациента и газового состава крови.

Статистический анализ

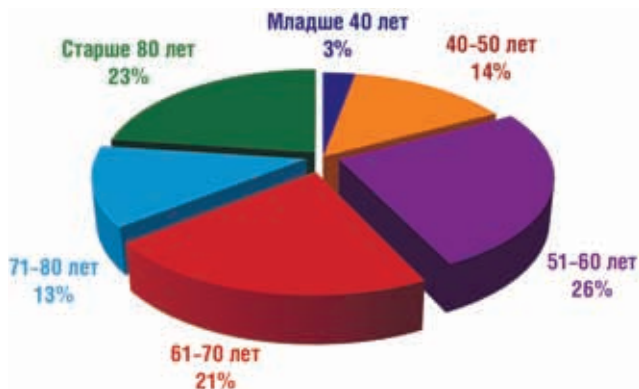
Статистический анализ проводили с помощью программы SPSS (версия 23, IBM, США). Данные представлены в виде абсолютных значений (частота в процентах), среднего (\pm стандартное отклонение) либо медианы (25–75-й процентиля) в зависимости от типа и распределения данных. Анализ различий между группами после проверки нормальности распределения (тест Колмогорова–Смирнова) проводили с использованием t-критерия Стьюдента, U-критерия Манна–Уитни, критерия χ^2 и точного критерия Фишера. Дискриминационная способность и достоверность прогностических возможностей факторов риска развития неблагоприятного исхода заболевания оценивали с помощью ROC-анализа. По ROC-кривым сравнивали диагностическую значимость выявленных межгрупповых различий анамнестических данных, лабораторных показателей и инструментальных исследований. Рассчитывали чувствительность и специфичность для каждого фактора риска. Двустороннее значение $p < 0,05$ считали статистически значимым.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Участники исследования

Изучены клинические, лабораторные и инструментальные данные 70 больных, госпитализированных в ОРИТ ФГБУ ФНКЦ ФМБА России. При анализе распределения больных по возрасту об-

Рис. 1. Распределение больных отделений реанимации и интенсивной терапии ФГБУ ФНКЦ ФМБА России по возрасту



обращает на себя внимание минимальное количество пациентов младше 40 лет. Основные возрастные группы наблюдаемых пациентов были представлены лицами 50–60 и старше 80 лет (рис. 1).

Средний возраст больных составил 66 лет, средний индекс массы тела повышенный (28 кг/м²), соотношение мужчин и женщин равное. Пациенты поступили в стационар примерно на 7-е сутки от манифестации заболевания и на фоне резкого ухудшения состояния были госпитализи-

рованы в отделение реанимации в первые трое суток после госпитализации. У 93% были подтверждены данные о наличии SARS-CoV-2 методом полимеразной цепной реакции. Многие больные имели сопутствующие заболевания — ишемическую болезнь сердца, артериальную гипертензию, сахарный диабет и т.д. (табл. 1). Небольшую часть больных составляли пациенты с заболеваниями легких в анамнезе, онкологические больные и пациенты с хроническим заболеванием почек. Курильщиков среди пациентов было меньше среднестатистических показателей.

В полученных результатах лабораторных данных обращают на себя внимание признаки выраженной системной воспалительной реакции: значительное повышение С-реактивного белка, интерлейкина (interleukin, IL) 6 и прокальцитонина на фоне значимой лимфоцитопении. При анализе коагулограммы отмечались признаки коагулопатии (значимое повышение D-димера и гиперфибриногенемия). Кроме того, были значительно повышены острофазные белки — ферритин, высокочувствительный тропонин Т; наблюдалась пограничная норма гипоальбуминемия. Также обращает на себя внимание выраженный дефицит витамина D у всей

Таблица 1

Демографическая характеристика пациентов (n=70)

Показатель	Значение
Возраст, лет	66 (±15)
Индекс массы тела, кг/м ²	28,0 (26,6–30,9)
Мужчины/женщины	35/35
Время от начала заболевания до поступления в ОРИТ, сут	7 (5–10)
Время от поступления в стационар до перевода в ОРИТ, сут	1 (0–3)
Лабораторно ПЦР-подтвержденный SARS-CoV-2, n (%)	65 (93)
Ишемическая болезнь сердца, n (%)	20 (28,6)
Артериальная гипертензия, n (%)	40 (57,1)
Прием ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента, n (%)	20 (28,6)
Хроническая болезнь почек, n (%)	1 (1,4)
Заболевания печени, n (%)	2 (2,9)
Сахарный диабет, n (%)	20 (28,6)
Заболевания легких, n (%)	7 (10)
Цереброваскулярные заболевания, n (%)	9 (12,9)
Онкологические заболевания, n (%)	4 (5,7)
Курение, n (%)	4 (5,7)

Примечание. ОРИТ — отделение реанимации и интенсивной терапии, ПЦР — полимеразная цепная реакция.

когорты пациентов в тяжелом состоянии. Присутствуют умеренные признаки печеночного повреждения, подтвержденные повышением печеночных ферментов (табл. 2). Остальные лабораторные показатели находились в пределах референсных (нормальных) значений.

У всех больных дыхательная недостаточность проявлялась снижением насыщения крови кислородом, медиана составила 86%. Большинство больных имели массивное (3–4-й степени) поражение легочной ткани по данным компьютерной томографии (КТ) (табл. 3). По данным эхокардиографии (ЭхоКГ), которую мы выполняли всем пациентам в рамках первичного скрининга, отметили умеренно сниженную фракцию изгнания левого желу-

дочка (ФИЛЖ) и повышенное давление в легочной артерии (ДЛА). Признаков перегрузки правого желудочка не выявлено. У 71,4% больных отметили признаки гиповолемии, у 14% выявили тромбозы различных вен нижних конечностей.

Находились в прон-позиции¹ не менее 16 ч/сут 46 (65,7%) пациентов, 19 (27%) больных получали лечение с использованием высокопоточной кислородотерапии, 14 (20%) из них в дальнейшем были подключены к аппарату ИВЛ. У 60% пациентов

¹ Прон-позиция — укладывание пациента, находящегося на искусственной вентиляции легких, на живот, что обеспечивает перемещение легочного кровотока и улучшение вентиляции тех зон легких, которые остаются гиповентилируемыми в положении пациента на спине.

Таблица 2

Лабораторные данные пациентов (n=70)

Характеристика	Значение	Референсные значения
Гемоглобин, г/л	135 (±19)	110–170
Лейкоциты, ×10 ⁹ /л	7,9 (5,6–10,0)	4–9
Тромбоциты, ×10 ⁹ /л	219 (±74)	120–380
Лимфоциты, ×10 ⁹ /л	0,9 (0,6–1,1)	1,2–3
Нейтрофилы, ×10 ⁹ /л	6,5 (4,3–8,9)	1,7–7,7
Нейтрофильно-лимфоцитарное соотношение	8,1 (5,1–13,0)	95% здоровых взрослых людей имеют соотношение в пределах 0,78–3,53
Фибриноген, г/л	5,1 (±1,4)	2–4
D-димер, мкг/мл	0,62 (0,4–1,88)	0,02–0,5
Сывороточный уровень калия, ммоль/л	3,9 (±0,6)	3,8–5,3
Сывороточный уровень натрия, ммоль/л	137 (134–139)	136–152
Сывороточный уровень глюкозы, ммоль/л	6,9 (5,4–8,7)	3,9–6,4
Сывороточный уровень альбумина, г/л	35 (±5)	35–50
Уровень высокочувствительного тропонина Т, пг/мл	17,5 (7,3–32,8)	до 14
Сывороточный уровень креатинина, мкмоль/л	90 (63–109)	53–97
Сывороточный уровень билирубина, мкмоль/л	11 (8–16)	3,4–17,1
C-реактивный белок, мг/л	139 (102–200)	до 5
Прокальцитонин, нг/мл	0,2 (0,1–0,4)	до 0,05
АСТ, Ед/л	42 (31–57)	5–31
АЛТ, Ед/л	28 (21–47)	5–31
Сывороточный уровень ферритина, нг/мл	806 (456,4–1392,5)	15–160
Сывороточный уровень витамина D, нг/мл	12 (9–15)	25–80
Интерлейкин 6, пг/мл	97 (37–201)	до 7

Примечание. Жирным шрифтом выделены отклонения от нормы. АСТ — аспартатаминотрансфераза, АЛТ — аланинаминотрансфераза.

Таблица 3

Данные инструментальных методов исследования пациентов (n=70)

Характеристика	Значение
SpO ₂ при поступлении в ОРИТ, %	86 (83–88)
Поражение легких по данным КТ, степень 0, n (%)	5 (7,1)
Поражение легких по данным КТ, степень 1, n (%)	2 (2,9)
Поражение легких по данным КТ, степень 2, n (%)	6 (8,6)
Поражение легких по данным КТ, степень 3, n (%)	28 (40)
Поражение легких по данным КТ, степень 4, n (%)	29 (41,4)
Ударный объем, мл	54 (46–60)
ФИЛЖ, %	55 (53–57)
ДЛА сист., мм рт.ст.	35 (29–41)
КСО ЛЖ, мл	42 (35–48)
КДО ЛЖ, мл	97 (82–108)
Коллабирование нижней полой вены более 50%, n (%)	50 (71,4)
Пациенты с тромбозами вен нижних конечностей, n (%)	10 (14,3)

Примечание. SpO₂ — насыщение капиллярной крови кислородом, ОРИТ — отделение реанимации и интенсивной терапии, КТ — компьютерная томография; ФИЛЖ — фракция изгнания левого желудочка, ЛЖ — левый желудочек, ДЛА — давление в легочной артерии, КСО — конечно-систолический объем, КДО — конечно-диастолический объем.

Таблица 4

Респираторная поддержка у пациентов в отделении реанимации и интенсивной терапии (n=70)

Характеристика	Значение
Пациенты в прон-позиции, n (%)	46 (65,7)
Высокопоточная кислородотерапия, n (%)	19 (27,1)
Продолжительность высокопоточной кислородотерапии, сут	2 (1–5)
ИВЛ, n (%)	46 (65,7)
Время от поступления в ОРИТ до начала ИВЛ, сут	2 (1–3)
Время от начала ИВЛ до трахеостомии, сут	2 (2–3)
Необходимость миорелаксации, n (%)	28 (60,9)

Примечание. ИВЛ — искусственная вентиляция легких, ОРИТ — отделение реанимации и интенсивной терапии.

во время ИВЛ нам пришлось применять миорелаксацию для возможности обеспечить необходимые режимы аппаратного дыхания (табл. 4). Мы придерживались тактики ранней пункционно-дилатационной трахеостомии для снижения необходимости в седации, максимально возможной ранней активизации и облегчения проведения туалета полости рта.

После проведенного нами анализа первых 70 пациентов госпитализация продолжалась, и на настоящий момент в нашем ОРИТ уже пролечено более 160 больных с соответствующими ежедневными коррекциями в данных по летальности. На

16 мая 2020 года летальность в ОРИТ по законченным случаям составляла 48,9%, летальность среди больных на ИВЛ — 57,9%, при этом ряд клинических наблюдений является еще незаконченным и об окончательных цифрах летальности говорить преждевременно.

На следующем этапе анализа мы сравнили исходные данные больных, которым в последующем потребовалась ИВЛ, и тех, чье состояние позволяло проводить лечение с сохраненным самостоятельным дыханием. Был выявлен ряд значимых отличий между этими группами больных (табл. 5). В группе ИВЛ было достоверно больше мужчин,

Таблица 5

Показатели пациентов с применением ИВЛ и без ее использования

Показатель	Группа без ИВЛ, n=24	Группа ИВЛ, n=46	p
Возраст, лет	62 (±15)	67 (±14)	0,197
Индекс массы тела, кг/м ²	27,8 (20,3–30,8)	28,2 (26,6–31,2)	0,606
Мужской пол, n (%)	7 (29,2%)	28 (60,9%)	0,012*
Время в стационаре до поступления в ОРИТ, сут	1 (0–3)	1 (0–3)	0,907
Время от начала заболевания до поступления в ОРИТ (сут)	7 (5–8)	7 (6–10)	0,113
Сопутствующая патология, n (%)			
Ишемическая болезнь сердца	7 (29,2)	13 (28,3)	0,937
Артериальная гипертензия	16 (66,7)	24 (52,2)	0,245
Прием ингибиторов АПФ	7 (29,2)	13 (28,3)	0,937
Хроническая болезнь почек	0 (0)	1 (2,2)	0,467
Заболевания печени	0 (0)	2 (4,3)	0,300
Сахарный диабет	5 (20,8)	15 (32,6)	0,301
Заболевания легких	2 (8,3)	5 (10,9)	0,737
Цереброваскулярные заболевания	5 (26,3)	4 (14,3)	0,304
Онкологические заболевания	3 (12,5)	1 (2,2)	0,077
Курение	1 (4,2)	3 (6,5)	0,687
Лабораторные данные			
Гемоглобин, г/л	136 (±17)	134 (±20)	0,715
Лейкоциты, ×10 ⁹ /л	8,0 (5,2–9,3)	7,7 (5,6–11,3)	0,612
Тромбоциты, ×10 ⁹ /л	229 (±77)	213 (±73)	0,404
Лимфоциты, ×10 ⁹ /л	1,0 (0,8–1,2)	0,8 (0,5–1,0)	0,013*
Нейтрофилы, ×10 ⁹ /л	6,3 (3,8–8,2)	6,5 (4,5–10,4)	0,383
Нейтрофил-лимфоцитарное соотношение	5,8 (3,9–11,8)	9,2 (6,3–14,6)	0,019*
Фибриноген, г/л	4,6 (±1,2)	5,3 (±1,5)	0,083
D-димер, мкг/мл	0,40 (0,29–0,68)	0,95 (0,57–2,31)	0,001*
Калий, ммоль/л	3,9 (±0,6)	3,9 (±0,6)	0,808
Натрий, ммоль/л	138 (135–141)	137 (134–139)	0,152
Глюкоза, ммоль/л	5,4 (5,0–7,7)	7,4 (6,1–9,3)	0,002*
Альбумин, г/л	36 (±4)	34 (±5)	0,346
Высокочувствительный тропонин Т, пг/мл	9,0 (5,8–25,2)	20 (10,6–34)	0,115
Креатинин, мкмоль/л	74 (63–98)	92 (64–114)	0,180
Билирубин, мкмоль/л	10 (7–16)	13 (9–16)	0,156
C-реактивный белок, мг/л	116 (86,8–159)	155 (114–206)	0,069
Прокальцитонин, нг/мл	0,2 (0,1–0,3)	0,2 (0,1–0,9)	0,207
Аспартатаминотрансфераза, Ед/л	40 (30–61)	44 (32–53)	0,799
Аланинаминотрансфераза, Ед/л	26 (17–46)	29 (22–50)	0,201
Ферритин, нг/мл	600 (404–1010)	900 (536,4–1708)	0,165

Таблица 5. Окончание

Показатель	Группа без ИВЛ, n=24	Группа ИВЛ, n=46	p
Витамин D, нг/мл	13,0 (10,2–15,1)	11,0 (8,4–15,0)	0,333
Интерлейкин 6, пг/мл	74,0 (36,5–166,3)	98,0 (38,5–209,5)	0,475
SpO ₂ при поступлении в ОРИТ, %	88 (85–90)	86 (82–88)	0,068
Поражение легких (КТ 3–4), n (%)	19 (79,2)	38 (82,6)	0,725
Ударный объем, мл	53 (43–56)	55 (47–60)	0,267
ФИЛЖ, %	56 (54–58)	55 (53–57)	0,324
ДЛА сист., мм рт.ст.	33 (29–38)	35 (29–44)	0,374
КСО ЛЖ, мл	41 (35–44)	42 (35–50)	0,264
КДО ЛЖ, мл	94 (80–97)	100 (88–118)	0,120
Коллабирование нижней полой вены более 50%, n (%)	20 (83,3)	30 (65,2)	0,111
Пациенты с тромбозами вен нижних конечностей, n (%)	3 (12,5)	7 (15,2)	0,758
Высокопоточная кислородотерапия, n (%)	5 (20,8)	14 (30,4)	0,391
Прон-позиция, n (%)	10 (41,7)	36 (78,3)	0,002*

Примечание. * — $p < 0,05$. SpO₂ — насыщение капиллярной крови кислородом, ОРИТ — отделение реанимации и интенсивной терапии, АПФ — ангиотензинпревращающий фермент, ЛЖ — левый желудочек, КТ 3–4 — поражение легочной ткани 3–4-й степени по данным компьютерной томографии, ФИЛЖ — фракция изгнания левого желудочка, ДЛА — давление в легочной артерии, КСО — конечно-систолический объем, КДО — конечно-диастолический объем.

у них отмечались более выраженная лимфопения и более высокие значения нейтрофильно-лимфоцитарного соотношения. Значимо более высокими были уровни D-димера и глюкозы крови при поступлении в ОРИТ. У больных, в дальнейшем переведенных на ИВЛ, была выявлена тенденция к более высокому уровню С-реактивного белка и более низким показателям насыщения крови кислородом по данным пульсоксиметрии. Этим пациентам чаще применяли прон-позицию для улучшения оксигенации.

Похожие результаты мы получили при изучении исходных показателей групп умерших и выздоровевших больных. Мы сделали акцент на анализе показателей, собранных при поступлении больных в ОРИТ, поскольку динамика показателей в процессе лечения зависит от многих факторов, что требует анализа большего числа наблюдений. Известно, что в более поздний период могут присоединяться вторичная бактериальная инфекция, повторные цитокиновые кризы, полиорганная дисфункция. В целом анализ данной сложной патологии требует отдельного изучения, направленного на оценку динамики состояния пациентов под влиянием различных протоколов лечения.

Умершие больные были старше, среди них было больше мужчин. В лабораторных анализах у них были более выраженная лимфопения, более высокие уровни D-димера, глюкозы и прокальцитонина. Также у них отметили тяжелый гиповитаминоз D, более высокие значения тропонина Т на фоне более выраженных нарушений сердечной функции по данным ЭхоКГ (табл. 6).

Компьютерная томография грудной клетки играет важную роль в диагностике и оценке в динамике вирусной пневмонии COVID-19. Недавние исследования сообщили о случаях с исходно отрицательными анализами на SARS-CoV-2, но типичными результатами КТ, большинство из них оказались положительными после повторных тестов [10]. В настоящее время для классификации поражения легочной ткани по данным КТ принята «Эмпирическая» визуальная шкала (примерный объем уплотненной легочной ткани в обоих легких) от 0 до 4, что соответствует 0–100% поражения легочной ткани [11].

Нами выявлены клинические и лабораторные данные, соответствующие разному объему поражения легочной ткани по КТ-картине. Так, у больных с КТ 3–4-й степени были достоверно выше уровни аланинаминотрансферазы, ферритина

Таблица 6

**Сравнение показателей пациентов в зависимости от исхода
(выписанные и умершие)**

Показатель	Выписанные, n=27	Умершие, n=28	p
Возраст, лет	62 (±15)	74 (±13)	0,003*
Индекс массы тела, кг/м ²	29,4 (25,1–31,3)	27,8 (26,5–31,3)	0,747
Мужской пол, n (%)	8 (29,6)	17 (60,7)	0,021*
Лимфоциты, ×10 ⁹ /л	1,0 (0,8–1,2)	0,7 (0,4–1,0)	0,023*
Нейтрофильно-лимфоцитарное соотношение	5,8 (4,0–11,4)	11,0 (7,1–16,9)	0,003*
D-димер, мкг/мл	0,40 (0,30–0,90)	1,8 (0,77–2,61)	0,001*
Глюкоза, ммоль/л	5,8 (5,0–7,0)	7,6 (6,5–9,8)	0,004*
Альбумин, г/л	36 (±5)	33 (±5)	0,050
Высокочувствительный тропонин T, пг/мл	11,0 (6,0–25,6)	30,0 (19,0–80,0)	0,009*
Креатинин, мкмоль/л	76 (63–98)	97 (72–148)	0,055
Прокальцитонин, нг/мл	0,181 (0,073–0,300)	0,350 (0,169–1,103)	0,019*
Витамин D, нг/мл	13,5 (10,0–16,2)	9 (7,4–11,5)	0,005*
SpO ₂ при поступлении в ОРИТ, %	88 (86–90)	86 (83–88)	0,057
ФИЛЖ, %	57 (55–58)	55 (51–56)	0,019*
ДЛА сист., мм рт.ст.	35 (29–38)	40 (30–47)	0,045*
ИВЛ, n (%)	4 (14,8)	28 (100)	<0,001*

Примечание. * — $p < 0,05$. SpO₂ — насыщение капиллярной крови кислородом, ОРИТ — отделение реанимации и интенсивной терапии, ФИЛЖ — фракция изгнания левого желудочка, ДЛА — давление в легочной артерии, ИВЛ — искусственная вентиляция легких.

и С-реактивного белка по сравнению с КТ 1–2-й степени, при этом они были значимо моложе и имели выше фракцию изгнания левого желудочка (табл. 7).

На основании выявленных достоверных различий по ряду факторов были рассчитаны их значимости и предиктивная способность в определении риска развития неблагоприятного исхода заболевания:

Таблица 7

Характеристика больных в зависимости от КТ-картины легких (n=70)

Показатель	КТ 1–2 (n=13)	КТ 3–4 (n=57)	p*
Возраст, лет	77 (65–85)	62 (54–74)	0,032
ФИЛЖ, %	54 (30–56)	56 (54–58)	0,015
Тропонин T, пг/мл	27 (12,9–33,8)	16,7 (7,0–32,0)	0,329
Ферритин, мкг/л	522 (256,5–650)	900 (470,3–1716)	0,010
D-димер, мкг/мл	0,8 (0,61–2,08)	0,57 (0,33–1,8)	0,243
Аланинаминотрансфераза, Ед/л	23 (17–26,5)	30 (22; 52)	0,018
С-реактивный белок, мг/л	108 (45,9–150,5)	148 (109,6–206)	0,034
Интерлейкин 6, пг/мл	174 (86,3–613,15)	85 (36–198,1)	0,155
Нейтрофильно-лейкоцитарный индекс	6,2 (3,4–12,4)	8,7 (5,2–13,04)	0,284
SpO ₂ , %	86 (78–88)	87 (83,3–88)	0,399
Прокальцитонин, нг/мл	0,19 (0,03–0,27)	0,2 (0,085–0,40)	0,349

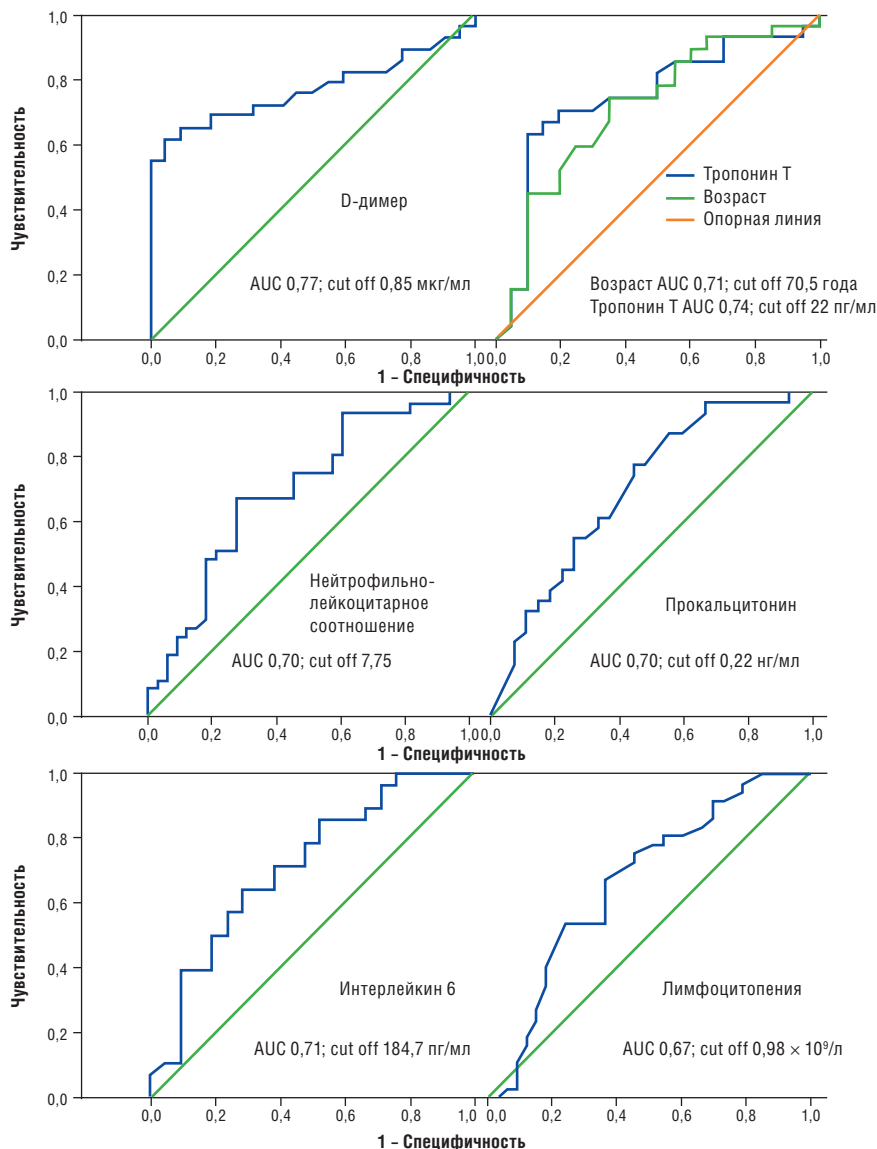
Примечание. * — $p < 0,05$. КТ — компьютерная томография, ФИЛЖ — фракция изгнания левого желудочка, SpO₂ — насыщение капиллярной крови кислородом.

- *возраст*: площадь под кривой (area under curve, AUC) 0,71 [0,56; 0,86], $p=0,014$; пороговое значение, или «точка отсечения» (cut off), — 70,5 лет (чувствительность 74%; специфичность 65%);
- *тропонин Т*: AUC 0,74 [0,56; 0,89], $p=0,005$; cut off 22 пг/мл (чувствительность 74%; специфичность 65%);
- *нейтрофильно-лейкоцитарное соотношение*: AUC 0,70 [0,58; 0,82], $p=0,004$; cut off 7,75 (чувствительность 68%; специфичность 73%);
- *D-димер*: AUC 0,773 [0,64; 0,91], $p=0,001$; cut off 0,85 мкг/мл (чувствительность 76%; специфичность 65%);
- *прокальцитонин*: AUC 0,70 [0,56; 0,84], $p=0,009$; cut off 0,22 нг/мл (чувствительность 74%; специфичность 56%);
- *интерлейкин 6*: AUC 0,713 [0,57; 0,86], $p=0,011$; cut off 184,7 пг/мл (чувствительность 86%; специфичность 48%);
- *лимфоцитопения*: AUC 0,67 [0,54; 0,80], $p=0,014$; cut off $0,98 \times 10^9$ /л (чувствительность 76%; специфичность 54%);
- *гиповитаминоз D*: AUC 0,69 [0,52; 0,86]; $p=0,044$; cut off 9,9 нг/мл (чувствительность 82%; специфичность 56%); рис. 2.

ОБСУЖДЕНИЕ

Клиническая характеристика поступающего в ОРИТ среднестатистического пациента с тяжелой дыхательной недостаточностью, вызванной COVID-19, выглядит следующим образом: это больные **пожилого возраста** (со значимой долей

Рис. 2. Прогностическое значение возраста, уровня тропонина Т, нейтрофильно-лейкоцитарного соотношения, D-димера, прокальцитона, интерлейкина 6, лимфоцитопении в определении риска развития неблагоприятного исхода заболевания



пациентов старческого возраста), с повышенной массой тела, сопутствующей патологией, явно недооцененной на догоспитальном этапе. Большое количество больных пожилого и старческого возраста описывается практически во всех аналогичных публикациях, что особенно ярко проявилось у итальянских коллег, хотя очевидно, что число заболевших данной категории в их случае связано, в первую очередь, с высокой продолжительностью жизни в Италии [9].

Подавляющее большинство исследователей указывают на пагубное влияние **ожирения** на течение и прогноз SARS-CoV2 [12, 13]. Наши данные подтвердили наличие ожирения у большинства больных, однако мы не можем рассматривать этот фактор как предиктор тяжелого течения и летальности, так как различия между группами не достигли статистической достоверности. Однако влияние ожирения на течение заболевания, безусловно, имеется. И объясняется это не только затрудненной механикой дыхания, но и глубокими предсуществующими нарушениями метаболизма, иммунитета и гормональной активности пациентов данной категории [14].

Все поступившие в ОРИТ больные страдали тяжелой **гипоксемией**, так как в силу ограниченности мест в реанимации среднетяжелые пациенты получали лечение в условиях коечных отделений. В нашей клинике критериями для перевода больных в ОРИТ является невозможность поддерживать насыщение крови кислородом более 90% любыми доступными в коечных отделениях средствами — ингаляция O_2 через маску в prone-позиции в сочетании с тахипноем и явно повышенными затратами организма на работу дыхания. Такая тактика принятия решения о переводе в ОРИТ не выглядит оптимальной, но, к сожалению, является общепринятой в мировой практике при пандемии COVID-19 в силу вынужденных обстоятельств [15, 16]. Помимо этого учитываются наличие высокой лихорадки (более $39^\circ C$), нестабильность гемодинамики и критерии значимого ухудшения состояния больного в течение последних суток по совокупности симптомов.

Самыми яркими находками при анализе первичного состояния больных наиболее тяжелой категории явились значимые отклонения в лабораторных данных, выбранных в том числе на основании результатов наших зарубежных коллег [5, 17]. Для большей части пациентов были характерны **лимфоцитопения** и повышенное **нейтрофильно-лим-**

фоцитарное соотношение, что свидетельствует о значимом угнетении иммунного ответа, а в некоторых публикациях даже расценивается как предиктор летального исхода в различных клинических ситуациях [18].

Все в большем количестве последних публикаций обсуждают проявления и клиническую значимость **гиперкоагуляции** у больных с COVID-19 [5, 19, 20]. Наши данные полностью подтверждают это — как лабораторно, так и клинически. В данной статье мы не представляем результаты тромбозэластографии, но повышение уровней фибриногена и D-димера также подтверждают клиническую картину гиперкоагуляционного синдрома, который манифестирует развитием периферических тромбозов и косвенными признаками тромбоземболического синдрома. В некоторых работах мы встретили указание на ключевой вклад в патогенез дыхательной недостаточности при SARS-CoV-2 состояния гиперкоагуляции, который заключается в тромбозе микроциркуляторного русла малого круга, которое сложно диагностировать стандартными прижизненными методами [21]. Умеренно выраженная **легочная гипертензия** как следствие изменения микроциркуляторного русла малого круга может быть выявлена у многих пациентов. Безусловно, состояние гиперкоагуляции при SARS-CoV-2 развивается на фоне нескольких патологических составляющих, которые становятся единым мощным процессом, поражающим все органы и системы. В их основе лежит эндотелиальная дисфункция, активация мощных воспалительных каскадов и активация свертывающей системы крови [22, 23].

По данным ЭхоКГ на этапе поступления больных в ОРИТ мы можем отметить признаки **гиповолемии**, что проявляется коллапсированием нижней полой вены и низкими значениями конечно-диастолического объема левого желудочка сердца, обусловленными длительным периодом интоксикации и отсутствием адекватной гидратации в дореанимационном периоде. Однако нужно быть достаточно осторожными с трактовкой данного состояния, оценив, помимо состояния нижней полой вены, наполнение правого и левого желудочков. Активная регидратация таких пациентов может быть опасна в рамках концепции рестриктивной стратегии инфузионной терапии, поскольку может вызвать гипероволемию интерстиция легких и ухудшить тем самым легочную функцию [24–27].

Особого внимания заслуживает негативное влияние **гипергликемии** на течение заболевания и его прогноз. И в данном случае, когда речь идет о больных в критическом состоянии, мы считаем, что именно стрессовая гипергликемия, развивающаяся у больных без верифицированного на догоспитальном этапе сахарного диабета, является наиболее опасной и ухудшает течение основного заболевания. Частота развития гипергликемии у пациентов, находящихся в критическом состоянии, достигает более 90% [28]. Течение пневмонии, вызванной новым коронавирусом, подтверждает эти данные, так как подавляющее большинство обсуждаемых больных имеют выраженную гипергликемию на протяжении всего времени пребывания в ОРИТ и нуждаются в постоянной ее коррекции путем инфузии инсулина [28, 29].

Установлено, что гипергликемия является значимым стимулом развития воспалительного ответа и увеличения выработки цитокинов [30], которые в свою очередь вызывают эндотелиальную дисфункцию и увеличивают прокоагулянтную активность [31]. Выраженность лейкоцитарной дисфункции коррелирует со степенью гипергликемии [32], эти изменения приводят к снижению бактерицидной активности крови. Многочисленные исследования подтвердили, что уровень гликемии коррелирует с госпитальной летальностью, которая достигает 42,5% при превышении значения 17 ммоль/л у пациентов, находящихся в ОРИТ, независимо от профиля больных и тяжести состояния по APACHE-II² [33, 34]. Таким образом, гипергликемия является одним из важных звеньев патофизиологического процесса, будучи взаимно связанной с гиперпродукцией провоспалительных цитокинов, эндотелиальной дисфункцией и гиперкоагуляцией.

При выявлении предикторов тяжелого течения SARS-CoV-2 было определено достоверное влияние **гиповитаминоза D**. Следует отметить, что влияние сниженного уровня витамина D было ранее доказано при анализе особенностей течения критических состояний различного генеза [35, 36]. Результатами ряда исследований, проведенных у пациентов в отделениях реанимации, продемонстрировано, что недостаточность витамина D ассоциируется с риском развития неблагоприятных исходов, таких как смерть, органная недоста-

точность, длительность ИВЛ, увеличение частоты вентиляторассоциированной пневмонии и развитие сепсиса [37–39]. М. Shojaei и соавт. [40] выявили, что у больных с сепсисом дефицит витамина D достоверно коррелировал с летальностью. У данной категории пациентов дефицит встречался в 60% случаев. Гиповитаминоз D ассоциируется с развитием гриппа, респираторного синцитиального вируса, туберкулеза [41, 42].

Для витамина D характерны различные механизмы действия, которые влияют на риск развития инфекции и смерти: это воздействие на клеточный и гуморальный иммунитет, усиление экспрессии генов витамин D-зависимых антимикробных пептидов и стимуляция выработки антиоксидантов [39]. За счет регуляции как провоспалительных, так и противовоспалительных цитокинов витамин D уменьшает «цитокиновый шторм», что становится особенно актуальным в рамках рассматриваемой патологии [43, 44]. Кроме этого, описано влияние витамина D на систему гемостаза и выявлена корреляция недостаточности витамина D с повышенным риском тромбозов [45].

Значимость различий уровня высокочувствительного **тропонина T** на фоне более низкой фракции изгнания левого желудочка и более выраженной легочной гипертензии в группах выживших и умерших пациентов, скорее всего, может быть объяснена вариантом повреждения миокарда 2-го типа на фоне интоксикации, гипертермии и полиорганной недостаточности. Не исключается также прямое повреждающее воздействие вируса, вызывающее картину миокардита, что коррелирует со снижением фракции изгнания левого желудочка в группе наиболее тяжелых больных [46–48].

Выявленные достоверные отличия в уровнях С-реактивного белка и прокальцитонина на фоне высокого IL6 в группе больных с неблагоприятным прогнозом объяснимы, так как свидетельствуют о более выраженной степени системного воспалительного ответа и возможном вторичном бактериальном инфицировании, что отягощает течение вирусного заболевания [17, 49].

В рамках обсуждения полученных нами данных о распределении больных по степеням тяжести согласно объему поражения легочной ткани по данным **компьютерной томографии** хотелось бы отметить, что при COVID-19 метод КТ выходит на ведущее место в диагностике, и часто диагноз SARS-CoV-2-пневмонии формулируется только по типичной КТ-картине, даже при отсутствии

² APACHE II (Acute Physiology And Chronic Health Evaluation) — шкала оценки острых физиологических расстройств и хронических нарушений состояния II.

лабораторного подтверждения. Многие авторы сообщили о фактически полном совпадении подтвержденной методом полимеразной цепной реакции COVID-19 и характерных признаков вирусной пневмонии по данным КТ [50, 51]. Чувствительность КТ в диагностике COVID-19 составила 97 и 98% [52], однако это подтверждается далеко не всеми публикациями. Мы в своей практической работе, безусловно, ориентируемся на данные КТ как при постановке диагноза, так и при оценке эффективности проводимого лечения. В нашем исследовании при массивном поражении легочной ткани закономерно более высокими были маркеры воспаления.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Клиническая характеристика типичного пациента с COVID-19 тяжелого течения, поступающего в ОРИТ: больной пожилого возраста с повышенной массой тела, недооцененной на догоспитальном этапе сопутствующей патологией, тяжелой дыхательной недостаточностью, умеренной легочной гипертензией на фоне снижения фракции изгнания левого желудочка, лимфоцитопенией и повышенным нейтрофильно-лимфоцитарным соотношением, повышенными уровнями фибриногена, D-димера, глюкозы и ферритина сыворотки крови, высокочувствительного тропонина Т, С-реактивного белка, прокальцитонина, IL6 и сниженным уровнем витамина D в сыворотке крови.

Предикторами тяжелого течения и развития неблагоприятного исхода заболевания являются мужской пол; возраст старше 70,5 лет; исходная лимфоцитопения менее $0,98 \times 10^9/\text{л}$; повышенные нейтрофильно-лимфоцитарное соотношение ($>7,75$), уровни D-димера ($>0,85$ мкг/мл), IL6 ($>184,7$ пг/мл), прокальцитонина ($>0,22$ нг/мл), гипергликемия >9 ммоль/л; признаки повреждения миокарда (высокочувствительный тропонин Т >22 пг/мл, данные ЭхоКГ); признаки вторичной бактериальной инфекции; тяжелый гиповитаминоз D ($<9,9$ нг/мл).

В заключение хотелось бы отметить, что с ходом пандемии несколько меняются клинические характеристики больных: безусловно, на это влияет и изменение подходов к лечению и новые открытия в области патофизиологии заболевания — все эти процессы являются очень динамичными, как и сама пандемия, и, возможно, через несколько недель или месяцев мы найдем пути улучшения результатов лечения наиболее тяжелой категории больных COVID-19.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Работа выполнена при финансовой поддержке ФМБА России (НИОКР 20.003.20.800).

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

УЧАСТИЕ АВТОРОВ

Т.В. Клыпа — анализ литературы, написание статьи; М.В. Бычинин, А.И. Минец — набор клинических данных; И.А. Мандель — методологическое обеспечение, статистическая обработка, корректура статьи; С.А. Андрейченко — статистическая обработка данных; Н.А. Колышкина — лабораторная диагностика; А.В. Троицкий — общее руководство. Все авторы внесли существенный вклад в подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию до публикации.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, et al. Clinical characteristics of Coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med*. 2020;382(18):1708—1720. doi: 10.1056/NEJMoa2002032.
2. 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;8(5):475—481. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30079-5.
3. Wang D, Hu B, Hu C, et al. Clinical Characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel Coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*. 2020;323(11):1061—1069. doi: 10.1001/jama.2020.1585.
4. Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020;395(10223):497—506. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5.
5. Zhou F, Yu T, Du R, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*. 2020;395(10229):1054—1062. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30566-3.
6. Chen N, Zhou M, Dong X, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet*. 2020;395(10223):507—513. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30211-7.
7. Phua J, Weng L, Ling L et al. Intensive care management of coronavirus disease 2019 (COVID-19): challenges and recommendations. *Lancet Respir Med*. 2020;8(5):506—517. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30161-2.
8. Lazzarini M, Putoto G. COVID-19 in Italy: momentous decisions and many uncertainties. *Lancet Glob Health*. 2020;8(5):e641—e642. doi: 10.1016/S2214-109X(20)30110-8.
9. Onder G, Rezza G, Brusaferro S. Case-fatality rate and characteristics of patients dying in relation to COVID-19 in Italy. *JAMA*. 2020. doi: 10.1001/jama.2020.4683.
10. Huanhuan Liu, Fang Liu, Jinning Li. Clinical and CT imaging features of the COVID-19 pneumonia: focus on pregnant women and children. *J Infect*. 2020;80(5):e7—e13. doi: 10.1016/j.jinf.2020.03.007.
11. Министерство здравоохранения Российской Федерации. *Временные методические рекомендации Минздрава России «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)»*, версия 6 от 28.04.2020. [Ministry

- of health of the Russian Federation. *Vremennyye metodicheskiye rekomendatsii Minzdrava Rossii "Profilaktika, diagnostika i lecheniye novoy koronavirusnoy infektsii (COVID-19)", versiya 6 ot 28.04.2020.* (In Russ.) Доступно по: https://static-3.rosminzdrav.ru/system/attachments/attaches/000/049/881/original/COVID19_recomend_v4.pdf. Ссылка активна на 15.05.2020.
12. Stefan N, Birkenfeld AL, Schulze MB, Ludwig DS. Obesity and impaired metabolic health in patients with COVID-19. *Natur Rev Endocrinol.* 2020;1—2. doi: 10.1038/s41574-020-0364-6.
 13. Petrilli CM, Jones SA, Yang J, et al. Factors associated with hospitalization and critical illness among 4,103 patients with COVID-19 disease in New York City. *Posted Content.* 2020. doi: 10.1101/2020.04.08.20057794.
 14. Simonnet A, Chetboun M, Poissy J, et al. High prevalence of obesity in severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 (SARS-CoV-2) requiring invasive mechanical ventilation. *Obesity.* 2020. doi: 10.1002/oby.22831.
 15. Anesi GL. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): Critical care and airway management issues. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/coronavirus-disease-2019-covid-19-critical-care-and-airway-management-issues>.
 16. Maves RC, Downar J, Dichter JR, et al. Triage of scarce critical care resources in COVID-19 an implementation guide for regional allocation: an expert panel report of the task force for mass critical care and the American college of chest physicians. *Chest.* 2020;S0012-3692(20)30691-7. doi: 10.1016/j.chest.2020.03.063.
 17. Ruan Q, Yang K, Wang W, et al. Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China. *Int Care Med.* 2020;46(5):846—848. doi: 10.1007/s00134-020-05991-x.
 18. Бахчоян М.Р., Космачева Е.Д., Славинский А.А. Индекс соотношения нейтрофилов к лимфоцитам как предиктор неблагоприятного прогноза у пациентов с сердечной недостаточностью некоронарогенной этиологии // *Клиническая практика.* — 2017. — №3. — С. 48—53. [Bakhchoyan MR, Kosmacheva ED, Slavinsky AA. Neutrophil-lymphocyte ratio as a predictor of adverse in patients with heart failure of noncoronary etiology. *Clinical practice.* 2017;(3):48—53. (In Russ.)]
 19. Spiezia L, Boscolo A, Poletto F, et al. COVID-19-related severe hypercoagulability in patients admitted to intensive care unit for acute respiratory failure. *Thromb Haemost.* 2020. doi: 10.1055/s-0040-1710018.
 20. Tang N, Bai H, Chen X, et al. Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy. *J Thromb Haemost.* 2020;18(5):1094—1099. doi: 10.1111/jth.14817.
 21. Ciceri F, Beretta L, Scandroglio AM, et al. Microvascular COVID-19 lung vessels obstructive thromboinflammatory syndrome (MicroCLOTS): an atypical acute respiratory distress syndrome working hypothesis. *Crit Care Resusc.* 2020.
 22. 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 perspectives of clinical immunologists from China. *Clin Immunol.* 2020;214:108393. doi: 10.1016/j.clim.2020.108393.
 23. Madjid M, Safavi-Naeini P, Solomon SD, Vardeny O. Potential effects of Coronaviruses on the cardiovascular system a review. *JAMA Cardiology.* 2020. doi: 10.1001/jamacardio.2020.1286.
 24. Alhazzani W, Møller MH, Arabiet YM, et al. Surviving sepsis campaign: guidelines on the management of critically ill adults with Coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Int Care Med.* 2020;46(5):854—887. doi: 10.1007/s00134-020-06022-5.
 25. Ярошецкий А.И., Грицан А.И., Авдеев С.Н., и др. Диагностика и интенсивная терапия острого респираторного дистресс-синдрома (Клинические рекомендации общероссийской общественной организации «Федерация анестезиологов и реаниматологов») // *Анестезиология и реаниматология (Медиа сфера).* — 2020. — №2. — С. 5—39. [Yaroshetskiy AI, Gritsan AI, Avdeev SN, et al. Diagnostics and intensive therapy of acute respiratory distress syndrome (Clinical guidelines of the Federation of anesthesiologists and reanimatologists of Russia). *Anestezilogija i reanimatologija (Media sfera).* 2020;(2):5—39. (In Russ.)] doi: 10.17116/anaesthesiology20200215.
 26. Еременко А.А. Инфузионно-трансфузионная терапия при критических состояниях. В кн.: Трансфузиология: национальное руководство / Под ред. А.А. Рагимова. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2018. — 536 с. [Eremenko AA. *Infuzionno-transfuzionnaya terapiya pri kriticheskikh sostoyaniyakh.* In: *Transfuziologiya: national'noye rukovodstvo.* Ed by A.A. Ragimov. Moscow: GEOTAR-Media; 2018. 536 p. (In Russ.)]
 27. Liu Z, Cummins C, Blake L, Meads C. *The Space Glucose Control system for managing blood-glucose in critically ill patients in intensive care.* Medtech innovation briefing. Published: 16 December 2014. Available from: https://www.researchgate.net/publication/298317600_The_Space_GlucoseControl_system_for_managing_blood-glucose_in_critically_ill_patients_in_intensive_care.
 28. Marcovecchio ML, Chiarelli F. The effects of acute and chronic stress on diabetes control. *Sci Signal.* 2012;5(247):pt10. doi: 10.1126/scisignal.2003508.
 29. Lazzeri C, Bevilacqua S, Ciappi F, Pratesi C. Glucose metabolism in cardiovascular surgery. *HSR Proc Intensive Care Cardiovasc Anesth.* 2010;2(1):19—26.
 30. Rybka J. [Glycaemia control in critically ill patients is justified and effective. (In Czech.)] *Vnitr Lek.* 2010;56(9 Suppl):977—987.
 31. Undurti N. *Das metabolic syndrome pathophysiology: the role of essential fatty acids.* John Wiley & Sons; 2010. 268 p.
 32. Haga KK, McClymont KL, Clarke S, et al. The effect of tight glycaemic control, during and after cardiac surgery, on patient mortality and morbidity: a systematic review and meta-analysis. *J Card Surg.* 2011;6:3. doi: 10.1186/1749-8090-6-3.
 33. Van den Berghe G, Wouters P, Weekers F, et al. Intensive insulin therapy in critically ill patients. *N Engl J Med.* 2001;345(19):1359—1367. doi: 10.1056/NEJMoa011300.
 34. Клыпа Т.В., Орехова М.С., Забросаева Л.И. Гипергликемия критических состояний // *Сахарный диабет.* — 2015. — Т.18. — №1. — С. 33—41. [Klypa TV, Orekhova MS, Zabolosaeva LI. Hyperglycaemia in critically ill patients. *Diabetes mellitus.* 2015;18(1):33—41. (In Russ.)] doi: 10.14341/DM2015133-41.
 35. Greiller CL, Martineau AR. Modulation of the immune response to respiratory viruses by vitamin D. *Nutrients.* 2015;7(6):4240—4270. doi: 10.3390/nu7064240.
 36. Du RH, Liang LR, Yang CQ, et al. Predictors of mortality for patients with COVID-19 pneumonia caused by SARS-CoV-2: a prospective cohort study. *Eur Respir J.* 2020;55(5):2000524. doi: 10.1183/13993003.00524-2020.
 37. Panarese A, Shahini E. Letter: Covid-19, and vitamin D. *Aliment Pharmacol Ther.* 2020;51(10):993—995. doi: 10.1111/apt.15752.
 38. Herr C, Shaykhiev R, Bals R. The role of cathelicidin and defensins in pulmonary inflammatory diseases. *Expert Opin Biol Ther.* 2007;7(9):1449—1461. doi: 10.1517/14712598.7.9.1449.
 39. Rondanelli M, Miccono A, Lamburghini S, et al. Self-care for common colds: the pivotal role of vitamin D, vitamin C, zinc, and echinacea in three main immune interactive clusters (physical barriers, innate and adaptive immunity) involved during an episode of common colds—practical advice on dosages and on the time to take these nutrients/botanicals in order to prevent or treat common colds. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2018;5813095. doi: 10.1155/2018/5813095.
 40. Shojaei M, Sabzghabaei A, Barhagh HV, Soltani S. The correlation between serum level of vitamin D and outcome of sepsis patients; a cross-sectional study. *Arch Acad Emerg Med.* 2019;7(1):e1.
 41. Berry DJ, Hesketh K, Power C, Hyppönen E. Vitamin D status has a linear association with seasonal infections and lung function in British adults. *Br J Nutr.* 2011;106(9):1433—1440. doi: 10.1017/S0007114511001991.
 42. Cannell JJ, Vieth R, Umhau JC. Epidemic influenza and vitamin D. *Epidemiol Infect.* 2006;134(6):1129—1140. doi: 10.1017/S0950268806007175.
 43. Khare D, Godbole NM, Pawar SD. Calcitriol [1, 25(OH)₂D₃] pre- and post-treatment suppresses inflammatory response to influenza A (H1N1) infection in human lung A549 epithelial cells. *Eur J Nutr.* 2013;52(4):1405—1415. doi: 10.1007/s00394-012-0449-7.

44. Parlak E, Erturk A, Cag E. The effect of inflammatory cytokines and the level of vitamin D on prognosis in Crimean-Congo hemorrhagic fever. *Int J Clin Exp Med*. 2015;8(10):18302—18310.
45. Mohammad S, Mishra A, Ashraf MZ. Emerging role of vitamin D and its associated molecules in pathways related to pathogenesis of thrombosis. *Biomolecules*. 2019;9(11):649. doi: 10.3390/biom9110649.
46. Clerkin KJ, Fried JA, Raikhelkar J, et al. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) and cardiovascular disease. *Circulation*. 2020;141(20):1648—1655. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.046941.
47. Doyen D, Mocerri P, Ducreux D, et al. Myocarditis in a patient with COVID-19: a cause of raised troponin and ECG changes. *Lancet*. 2020;395(10235):1516. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30912-0.
48. Guo T, Fan Y, Chen M, et al. Association of cardiovascular disease and myocardial injury with outcomes of patients hospitalized with 2019-coronavirus disease (COVID-19). *JAMA Cardiol*. 2020.
49. Shi S, Qin M, Shen B, et al. Association of cardiac injury with mortality in hospitalized patients with COVID-19 in Wuhan, China. *JAMA Cardiol*. 2020;e200950. doi: 10.1001/jamacardio.2020.0950.
50. Fang Y, Zhang H, Xie J, et al. Sensitivity of chest CT for COVID-19: comparison to RT-PCR. *Radiology*. 2020:200432. doi: 10.1148/radiol.2020200432.
51. Ai T, Yang Z, Hou H, et al. Correlation of chest CT and RT-PCR testing in coronavirus disease 2019 (COVID-19) in China: a report of 1014 cases. *Radiology*. 2020:200642. doi: 10.1148/radiol.2020200642.
52. Hope MD, Raptis CA, Henry TS. Chest computed tomography for detection of Coronavirus disease 2019 (COVID-19): don't rush the science. *Ann Intern Med*. 2020;M20-1382. doi: 10.7326/M20-1382.

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Клыпа Т.В., д.м.н. [**Klypa T.V.**, MD, PhD]

e-mail: tvklypa@gmail.com, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-2732-967X>

Бычинин М.В., к.м.н. [**Bychinin M.V.**, MD, PhD]

e-mail: drbychinin@gmail.com, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0001-8461-4867>

Мандель И.А., к.м.н., доцент кафедры [**Mandel I.A.**, MD, PhD]

e-mail: irina.a.mandel@gmail.com, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0001-9437-6591>

Андрейченко С.А. [**Andreichenko S.A.**]

e-mail: sergandletter@gmail.com, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-3180-3805>

Минец А.И., к.м.н. [**Minets A.I.**, MD, PhD]

e-mail: minets.andrei@mail.ru, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0003-0382-4104>

Колышкина Н.А. [**Kolyshkina N.A.**]

e-mail: baklab_83@mail.ru, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0003-4486-5412>

Троицкий А.В., д.м.н., профессор [**Troitsky A.V.**, MD, PhD, Professor]

e-mail: dr.troitskiy@gmail.com, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0003-2411-6043>

ПАТОЛОГИЧЕСКАЯ АНАТОМИЯ ЛЕГКИХ ПРИ НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ (COVID-19). ПРЕДВАРИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ АУТОПСИЙНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Ф.Г. Забозлаев, Э.В. Кравченко, А.Р. Галлямова, Н.Н. Летуновский

Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий
Федерального медико-биологического агентства России, Москва, Российская Федерация

Обоснование. В настоящее время углубленно изучаются вопросы пато- и морфогенеза новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Актуально проведение сравнительного анализа морфологических изменений легких умерших пациентов в различные временные сроки после появления первых клинических симптомов заболевания. Клинико-морфологические сопоставления должны способствовать повышению квалифицированной медицинской помощи пациентам реанимационного профиля и снижению больничной летальности. **Цель исследования** — сформировать рабочую гипотезу концептуальной схемы клинико-морфологических фаз развития COVID-19 интерстициальной пневмонии на основе проведенных аутопсийных исследований. **Методы.** Проведен анализ 80 летально закончившихся случаев в COVID-центре ФГБУ ФНКЦ ФМБА России. Наряду с оценкой макро- и микроскопических изменений респираторного тракта применена дополнительная гистохимическая окраска по Ван Гизону и выполнены иммуногистохимические исследования, позволяющие оценить состояние легких при COVID-19. **Результаты.** Обнаруженные особенности диффузного альвеолярного повреждения при новой коронавирусной инфекции (COVID-19) позволили представить рабочую гипотезу патоморфогенеза COVID-19 интерстициальной пневмонии. Мы предлагаем три фазы — фульминантную, персистирующую и фибротическую, каждая из которых условно ограничена определенными временными параметрами и характеризуется определенными морфологическими признаками. Дисрегуляторная активация моноцитарных фагоцитов, развитие генерализованного тромбоза микроциркуляторного русла, патологическая репарация, прогрессирующий внутриальвеолярный и интерстициальный фиброз — основные звенья патоморфогенеза COVID-19-интерстициальной пневмонии. В ответ на внедрение вируса SARS-CoV-2 в экссудативной и пролиферативной стадиях преобладают реакции Т-клеточного иммунитета. В фибротической стадии общее количество Т-лимфоцитов резко снижено, клеток гуморального иммунитета не выявлено. Превалирование CD8+ Т-лимфоцитов-супрессоров над CD4+ Т-лимфоцитами-хелперами, возможно, связано с механизмами аутоиммунного поражения. **Заключение.** Поражение легких с развитием COVID-19-интерстициальной пневмонии — основная причина тяжелого течения заболевания и летальных исходов. Выявленные особенности патоморфогенеза клинико-морфологических фаз COVID-19-интерстициальной пневмонии позволят улучшить качество диагностики и лечения новой коронавирусной инфекции (COVID-19).

Ключевые слова: COVID-19, патоморфогенез, коронавирусная COVID-19-интерстициальная пневмония, клинико-морфологические фазы.

(Для цитирования: Забозлаев Ф.Г., Кравченко Э.В., Галлямова А.Р., Летуновский Н.Н. Патологическая анатомия легких при новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Предварительный анализ аутопсийных исследований. *Клиническая практика*. 2020;11(2):21–37. doi: 10.17816/clinpract34849)

ОБОСНОВАНИЕ

Новая коронавирусная инфекция (COVID-19) — потенциально опасное острое респираторное заболевание, вызванное новым коронавирусом (SARS-CoV-2), преимущественно с аспирационным механизмом передачи. В соответствии с санитарным законодательством Российской Федерации,

вирус SARS-CoV-2 отнесен ко II группе патогенности [1]. COVID-19 может протекать не только в виде легкой острой респираторной вирусной инфекции, но и в тяжелых формах, которые характеризуются развитием клинической картины острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС) и полиорганной недостаточности с высокой летальностью [2, 3].

PULMONARY PATHOLOGY OF THE NEW CORONAVIRUS DISEASE (COVID-19). THE PRELIMINARY ANALYSIS OF POST-MORTEM FINDINGS

F.G. Zabozaev, E.V. Kravchenko, A.R. Gallyamova, N.N. Letunovskiy

Federal Scientific and Clinical Center of Specialized Types of Medical Care and Medical Technologies of the Federal Medical and Biological Agency of Russia, Moscow, Russian Federation

Background. Currently, the patho- and morphogenesis of the new coronavirus infection (COVID-19) is being studied in depth. A comparative analysis of the morphological changes in the lungs of deceased patients is of importance, for various time periods after the onset of the first clinical symptoms. The clinical and morphological comparison should help to increase the qualified medical care for patients in the resuscitation profile and reduce the hospital mortality. **The aim** of the study was to formulate a working hypothesis for a conceptual scheme of clinical and morphological phases of development of the new coronavirus infection (COVID-19). **Methods.** An analysis of 80 fatal cases was carried out in the COVID-center of the Federal Research Clinical Center of FMBA of Russia. Along with the assessment of macro- and microscopic changes in the respiratory tract, additional histochemical van Gieson staining was applied and immunohistochemical studies were performed to assess the condition of the COVID-19-affected lungs. **Results.** The revealed features of diffuse alveolar damage in the case of the new coronavirus infection (COVID-19) made it possible to present a working hypothesis of the pathomorphogenesis of COVID-19 interstitial pneumonia. It proceeds through 3 phases: fulminant, persistent and fibrotic. Each phase is conditionally limited by certain time parameters and is characterized by certain morphological signs Dysregulatory activation of monocytic phagocytes, development of generalized microthrombosis, persistent signs of the exudative phase, pathological repair, progressive intraalveolar and interstitial fibrosis are the main links in the pathomorphogenesis of COVID-19 interstitial pneumonia. In response to the penetration of SARS-CoV-2, the T-cell immunity reactions prevail at the exudative and proliferative stages. At the fibrotic stage, the overall number of T-lymphocytes is drastically decreased, the cells of humoral immunity are not revealed. The CD8+ T-lymphocytes prevailing over CD4+ T-lymphocyte helpers is probably related to the autoimmune damage mechanisms. **Conclusions.** Damage to the lungs with the development of COVID-19 interstitial pneumonia is the main cause of the severe course of the disease and deaths. The revealed features of the pathomorphogenesis of the clinical and morphological phases of COVID-19 interstitial pneumonia will improve the quality of diagnosis and treatment of a new coronavirus infection (COVID-19).

Keywords: COVID-19, patho-morphogenesis, COVID-19 interstitial pneumonia, clinical and morphological phases.

(For citation: Zabozaev FG, Kravchenko EV, Gallyamova AR, Letunovskiy NN. Pulmonary Pathology of the New Coronavirus Disease (Covid-19). The Preliminary Analysis of Post-Mortem Findings. *Journal of Clinical Practice*. 2020;11(2):21–37. doi: 10.17816/clinpract34849)

На протяжении периода пандемии пополняются научные сведения об этиологии, эпидемиологии, патогенезе и морфологических изменениях, клинических особенностях, лечении и профилактике новой коронавирусной инфекции [4–7].

Распространение COVID-19 представляет особую опасность в отношении декомпенсации хронических заболеваний. Наиболее часто тяжелые формы COVID-19 наблюдаются у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких, ожирением, сахарным диабетом, артериальной гипертензией, ишемической болезнью сердца, хро-

ническими заболеваниями почек, злокачественными новообразованиями [8–11].

Патогенез COVID-19 находится в процессе активного изучения. В отечественной и зарубежной литературе констатировано, что основным рецептором клеток, с которым связывается S-белок (Spike Protein) оболочки SARS-CoV-2, является ангиотензинпревращающий фермент 2 (angiotensin-converting enzyme 2, ACE2). Инфицирование происходит при участии трансмембранной сериновой протеазы 2 (transmembrane protease serine 2, TMPRSS2), необходимой для активации S-белка [12–15].

Рецептор ACE2 обнаружен на клетках различных органов (легкие, сердце, почки, тонкая кишка и др.), в том числе он присутствует на клетках иммунной системы, эндотелиальных клетках артериальных и венозных сосудов [16–19].

Основной мишенью вируса SARS-CoV-2 является респираторный тракт. Происходит поражение альвеолоцитов 1-го и 2-го типов, клеток эндотелия сосудов, что приводит к нарушению функционирования аэрогематического барьера и сурфактантного альвеолярного комплекса [15, 16].

Одной из наиболее актуальных патогенетических концепций COVID-19 является иммунная дисфункция (дисрегуляция), в основе которой лежит синдром активации макрофагов (macrophage activation syndrome, MAS) [16, 20, 21].

Дисрегуляторная активация моноцитарных фагоцитов, наблюдаемая у пациентов с тяжелыми формами COVID-19, возможно, ассоциируется с гипериммунным ответом, стимулирующим моноцитарно-макрофагальную систему легких с массивным выбросом цитокинов [16, 22, 23].

При генерализации инфекционного процесса наблюдается высокая продукция провоспалительных цитокинов и хемокинов с развитием «цитокинового шторма». Тяжелое течение COVID-19 сопровождается наиболее высоким уровнем в сыворотке крови интерлейкинов (interleukin, IL) 6, 8, 18, 1 β и фактора некроза опухоли альфа (tumor necrosis factor-alpha, TNF α). Риск летального исхода ассоциирован с высоким уровнем IL6 в сыворотке крови [24, 25]. Гиперергическая иммунная реакция лежит в основе развития ОРДС и полиорганной недостаточности при COVID-19 [22].

Один из предполагаемых механизмов гибели клеток, инфицированных SARS-CoV-2, — пироптоз (вид программируемой некротической гибели клетки, при котором в результате активации каспазы 1 происходит нарушение целостности плазматической мембраны с формированием пор и быстрое высвобождение наружу содержимого клетки) [26, 27]. В очагах воспаления (внутриальвеолярно и в интерстиции) активированные макрофаги кроме выработки медиаторов воспаления секретируют ростовые факторы, запускающие процесс репарации и активирующие фибробласты.

В патогенезе ранних изменений важную роль играют активированные нейтрофилы, реагируя на любое нарушение гомеостаза в органах дыхания. Активация нейтрофилов способствует повреждению эндотелия, ухудшению реологических свойств

крови, активации тромбоцитов и нарушению микроциркуляции. Объем и степень поражения микроциркуляторного русла напрямую коррелируют с течением и прогнозом заболевания [20]. Активированные нейтрофилы выделяют фактор активации тромбоцитов, обуславливая тем самым агрегацию и секвестрацию тромбоцитов, синтез фактора роста тромбоцитов, стимулирующего процессы фиброобразования.

Система мононуклеарных фагоцитов легких сопоставима с системой мононуклеарных фагоцитов печени, а диффузно развивающийся фиброз ткани легкого в исходе ОРДС при COVID-19 по своему течению целесообразно сравнить с отдельными формами вирусных поражений паренхимы печени (например, при вирусных гепатитах с исходом в цирроз печени). Не исключается возможность распространения (персистенции) коронавируса SARS-CoV-2 в организме за счет инфицирования клеток иммунной системы, более вероятно, макрофагов [28].

Морфологические признаки COVID-19 на современном этапе сводятся в основном к описанию изменений ранней (экссудативной) и поздней (пролиферативной) стадий ОРДС. Также верифицируется повреждение эндотелиоцитов микроциркуляторного русла с нарушениями в системе свертывания крови, развитием ДВС-синдрома с мультифокальным микротромбозом и последующей полиорганной дисфункцией с преобладанием острой почечной недостаточности [2, 3, 29].

Некоторые специалисты считают, что в отношении определения поражения легких при COVID-19 термин «пневмония» совершенно не отражает морфологию, клинко-рентгенологические признаки патологического процесса, наблюдаемого при поражении легких вирусом SARS-CoV-2. Предлагается к использованию термин «вирусное поражение легких» (вирусный пневмонит, вирусная интерстициопатия) [30]. Ряд авторов в качестве нового названия тяжелой COVID-19 предлагает термин «микрососудистый обструктивный тромбовоспалительный синдром легких» [31].

Звенья патогенеза и морфологические особенности новой коронавирусной инфекции требуют дальнейшего комплексного изучения с применением современных методов исследований. Остаются актуальными также вопросы правильного учета летально закончившихся случаев и эпидемиологической безопасности при проведении патологоанатомических вскрытий.

Цель исследования — изучить патоморфогенез COVID-19 на основе проведенных аутопсийных исследований с формированием рабочей гипотезы концептуальной схемы клинико-морфологических фаз развития заболевания.

МЕТОДЫ

Условия проведения

Проведено комплексное патологоанатомическое исследование секционного материала, полученного после аутопсий 80 умерших пациентов в ФГБУ ФНКЦ ФМБА России с основным заболеванием COVID-19 тяжелого клинического течения, подтвержденным выявлением методом полимеразной цепной реакции как при жизни, так и посмертно РНК SARS-CoV-2.

Характеристика (градация) исследуемых групп

Учитывая широкий спектр обнаруженных морфологических изменений в легких, в основе которых лежит диффузное альвеолярное повреждение, градация исследуемых групп проведена в соответствии с тремя стадиями ОРДС — экссудативной, пролиферативной и фибротической.

Первая исследуемая группа составила 12 случаев летальных исходов в течение 10 сут от начала клинических признаков COVID-19, вторая — 28 случаев, от 11 до 20 сут, третья — 40 случаев, от 21 до 45 сут.

Во всех случаях были выполнены патологоанатомические вскрытия с соблюдением временных методических рекомендаций по исследованию умерших с подозрением на новую коронавирусную инфекцию [29].

Методы исследования

Для исследования аутопсийного материала применялись гистологические, гистохимические и иммуногистохимические методы. Фрагменты трахеи, крупных бронхов, легких и внутренних органов фиксировали в формалине не менее 72 ч, далее проводили заливку в парафин. Серийные парафиновые срезы окрашивали гематоксилином и эозином, пикрофуксином по Ван Гизону. Из парафиновых блоков изготавливали срезы толщиной 3 мкм, которые окрашивали общепринятыми методиками.

В 13 случаях были выполнены иммуногистохимические исследования с антителами к CD3, CD4, CD8, CD20, CD31 (PECAM-1), CD34, CD57, CD68, CD138, Cytokeratin 5 & 6, гладкомышечному актину

(actin, smooth muscle), сурфактантассоциированному белку A (surfactant A), коллагену IV типа (collagen type IV). Депарафинирование, регидратацию, демаскировку и окраску антигенов производили при помощи специализированной автоматизированной системы BenchMark® ULTRA (Ventana, США).

Статистический анализ

Результаты патологоанатомических исследований представлены в предварительном виде, так как набор и исследование материала продолжаются. Статистическая обработка будет выполнена позднее на большем объеме наблюдений.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Основные результаты исследования

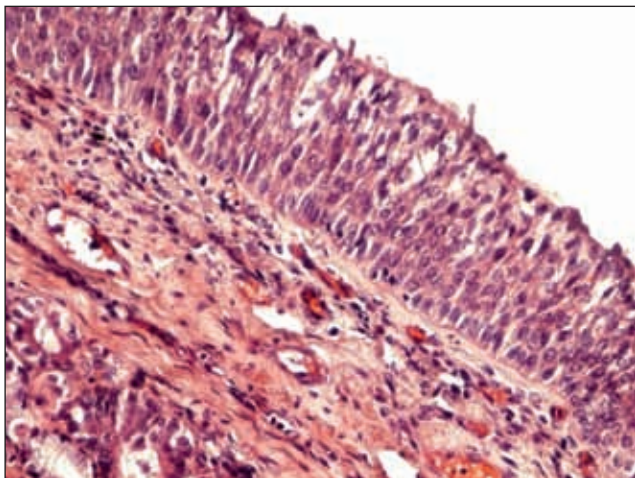
При аутопсийном макроскопическом и последующем гистологическом исследовании трахеи и легких пациентов, погибших от новой коронавирусной инфекции, были обнаружены морфологические признаки, отличающие ее от других острых респираторных вирусных инфекций.

Особенность макроскопической картины трахеи — неравномерность геморрагических изменений слизистой оболочки, которые чаще отсутствовали или минимально проявлялись в проксимальной части и были умеренно/резко выражены в дистальной части и главных бронхах.

При гистологическом исследовании дистальных отделов трахеи и бронхов крупного и среднего калибров были выявлены процессы нарушения кровообращения в сосудах микроциркуляторного русла подслизистого слоя в виде микроангиопатии (эритроцитарные сладжы, стазы, формирующиеся тромбы, периваскулярный отек). Нарушения кровообращения синхронно развивались с процессами повреждения, десквамации, очаговой базальноклеточной гиперплазии респираторного эпителия (рис. 1) с формированием фокусов плоскоклеточной метаплазии. Активные метапластические процессы, возможно, индуцированные вирусом, усугубляют течение инфекционного процесса, благоприятствуя распространению возбудителя, и нарушают мукоцилиарный клиренс, приводя к снижению барьерной функции эпителия.

В 12 случаях летального исхода в течение 10 сут от начала заболевания макроскопически легкие были увеличены, тяжелые, тестоватой или плотной консистенции, маловоздушные, на разрезе с обширными участками «лакированного» вида, темно-красного (вишневого) цвета (рис. 2, А, Б).

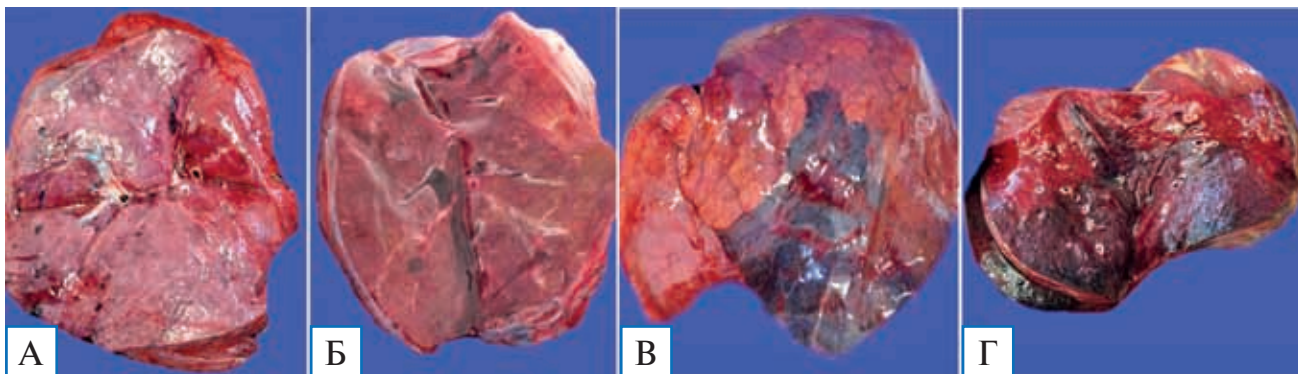
Рис. 1. Базальноклеточная гиперплазия эпителия трахеи. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 100$



Присутствовали участки неравномерной окраски с чередованием сероватых, светло-багровых очагов, резко выраженного отека. В 5 случаях (смерть от 7 до 10 сут от начала заболевания) также отмечались единичные очаги зернистого вида, серовато-желтого цвета, и четко определялись участки геморрагических инфарктов правильной треугольной формы (рис. 2, В, Г) с наличием обтурирующих тромбов в сегментарных и субсегментарных ветвях легочных артерий.

При гистологическом исследовании во всех случаях обнаружены основные морфологические признаки диффузного альвеолярного повреждения. Массивная гибель альвеолоцитов 1-го типа и синхронное поражение эндотелия капилляров приводят к экссудации жидкости и белковых молекул во внутриальвеолярное пространство, развитию отека легких, представленного серозным экссудатом, с присоединением преципитатов и нитей фи-

Рис. 2. Макроскопическая картина легких при фульминантной фазе COVID-19-интерстициальной пневмонии, 9–10-й дни болезни



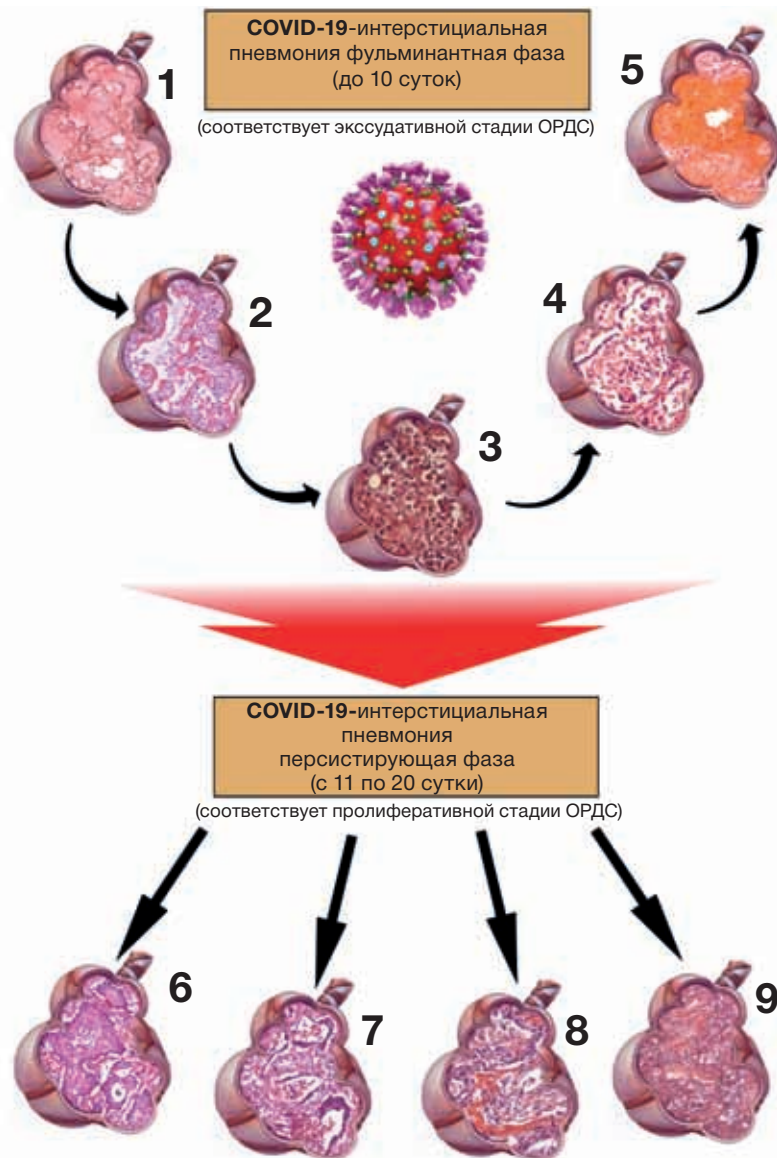
Примечание. А, Б — легкие «лакированного» вида на разрезе; В — участок геморрагического инфаркта легкого; Г — геморрагические инфаркты легкого на разрезе.

брина в просветах альвеол (рис. 3, схематическое изображение 1). По контурам альвеолярных ходов, альвеолярных мешочков, альвеол и части бронхиол формируются гиалиновые мембраны в виде полосовидных гомогенных эозинофильных масс (рис. 3, схематическое изображение 2). Погибшие альвеолоциты 1-го типа начинают компенсаторно замещаться пролиферирующими альвеолоцитами 2-го типа. Происходит денудация — «оголение» базальных мембран аэрогематического барьера (рис. 3, схематическое изображение 3–4) с разрушением его «рабочей зоны».

В альвеолах среди фрагментированных гиалиновых мембран наблюдаются диффузно расположенные клеточные инфильтраты из легочных макрофагов (в том числе с формированием полинуклеарных форм), полиморфно-ядерных лейкоцитов, немногочисленных лимфоцитов, которые располагаются по типу «опавших листьев». Полиморфно-ядерные лейкоциты локализуются преимущественно вдоль межальвеолярных перегородок, в которых выявляются признаки нарушения микроциркуляции в виде эритроцитарных сладжей, стазов, фокусов экстравазации и дилатации капилляров (рис. 4).

В просветах ветвей легочных артерий — фибриновые и эритроцитарно-фибриновые тромбы. Эндотелий в зонах прикрепления тромботических масс реактивно изменен: с признаками внутриклеточного отека, набухания, укрупненными ядрами. Также имеет место отек субэндотелиального слоя с гиперплазией мышечных клеток медиального слоя. Периваскулярная воспалительно-клеточная реакция во всех случаях выражена слабо, представлена скоплениями лимфоидных клеток и макрофагов. Вместе с тем определяются пост-

Рис. 3. Патоморфологические фазы COVID-19-интерстициальной пневмонии, соответствующие экссудативной (1–5) и пролиферативной (6–9) стадиям острого респираторного дистресс-синдрома (обозначения 1–9 приведены в тексте) [иллюстрация Ф.Г. Забозлаева]



капиллярные венулиты с диффузной лимфолейкоцитарной инфильтрацией (рис. 5).

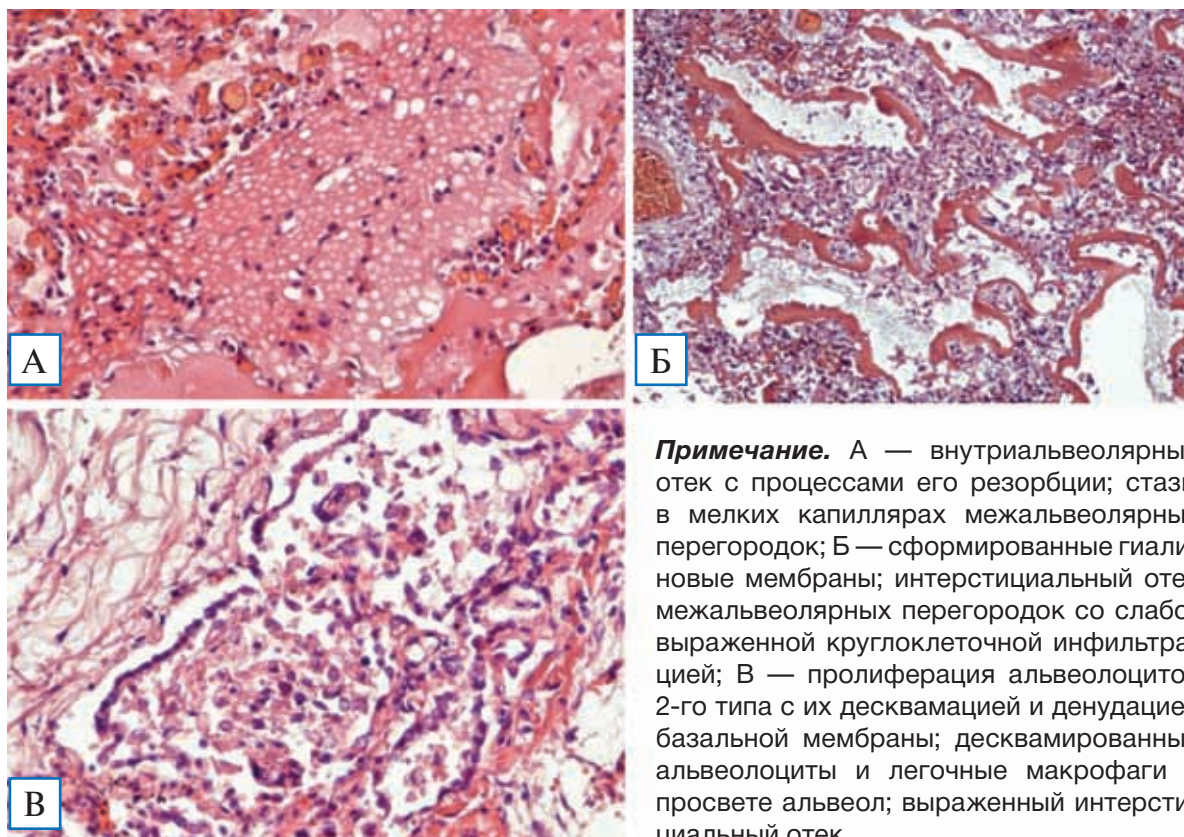
При развитии геморрагического инфаркта из бронхиальной артерии поступает кровь, которая разрывает капилляры и изливается в просвет альвеол (рис. 3, схематическое изображение 5).

Проведено иммуногистохимическое исследование секционного материала 3 пациентов, умерших в течение 10 сут от начала заболевания. Во всех случаях обнаружено преобладание CD3+ Т-лимфоцитов над CD20+ В-лимфоцитами, CD4+ Т-хелперы преобладают над CD8+ Т-супрессорами (рис. 6, А, Б). CD20+ В-лимфоциты, CD57+ NK-клетки, CD138+ плазматические клетки немногочисленны, располагаются преимущественно в виде редких

периваскулярных и перибронхиальных скоплений. Позитивная экспрессия антигена CD68 подтверждала наличие большого количества легочных макрофагов, расположенных преимущественно в просветах альвеол (рис. 6, В). Также высокая экспрессия CD31 (PECAM-1) документировалась в эндотелии кровеносных и лимфатических сосудов, макрофагах, гранулоцитах, при этом в данной стадии пролиферации кровеносных и лимфатических сосудов не выявлено (рис. 6, Г).

При оценке экспрессии сурфактантассоциированного белка А отмечены его гиперпродукция пролиферирующими альвеолоцитами 2-го типа и фагоцитоз легочными макрофагами, которые, заполняя просветы альвеол, входят в состав экссудата,

Рис. 4. Микроскопическая картина альвеол при фульминантной фазе COVID-19-интерстициальной пневмонии. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 100$



Примечание. А — внутриальвеолярный отек с процессами его резорбции; стазы в мелких капиллярах межальвеолярных перегородок; Б — сформированные гиалиновые мембраны; интерстициальный отек межальвеолярных перегородок со слабо-выраженной круглоклеточной инфильтрацией; В — пролиферация альвеолоцитов 2-го типа с их десквамацией и денудацией базальной мембраны; десквамированные альвеолоциты и легочные макрофаги в просвете альвеол; выраженный интерстициальный отек.

состоящего из погибших альвеоцитов 1-го типа, лизированных эритроцитов, фибрина. Происходит дополнительный перфузионный блок к образованным гиалиновым мембранам, что препятствует газообмену в альвеолах.

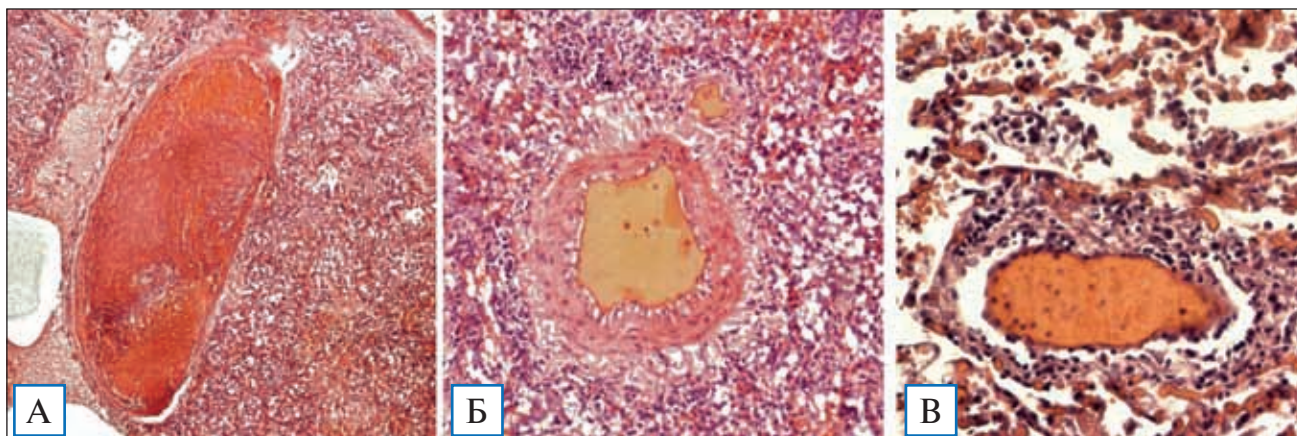
Экспрессия коллагена IV типа обнаружена в участках деформированных «оголенных» базальных мембран аэрогематического барьера без накопления данного маркера в межальвеолярных перегородках.

При макроскопическом исследовании легкие 28 умерших пациентов второй группы (11–20-е сут) были увеличены, более плотной консистенции, мало- или безвоздушные. На разрезе отмечались участки «мозаичного» вида в виде резко выраженной гиперемии, распространенных сливных и очаговых кровоизлияний в сочетании с желтовато-розовыми и серовато-белесоватыми участками. В 19 случаях определялись геморрагические инфаркты (с диффузной локализацией в сегментах легких) при наличии в ветвях легочных артерий обтурирующих белесоватых и темно-красных тромбов. В целом морфологическая картина легких на разрезе напоминала порфиридный гранит, что позволило нам образно называть их «порфиновые лег-

кие» (рис. 7, А). Также имели место кровоизлияния в висцеральной и париетальной плевре. Наряду с вышеописанными макроскопическими признаками с большим постоянством встречались в отдельных сегментах персистирующие участки слабо-/умеренно выраженного отека, зоны «лакированного» вида. В 16 случаях наблюдались очаги зернистого вида вследствие присоединения вторичной бактериальной инфекции. В субплевральных отделах верифицировались различной протяженности и топографии белесоватые участки фиброза с формированием ретикулярного/сетчатого рисунка сероватого цвета.

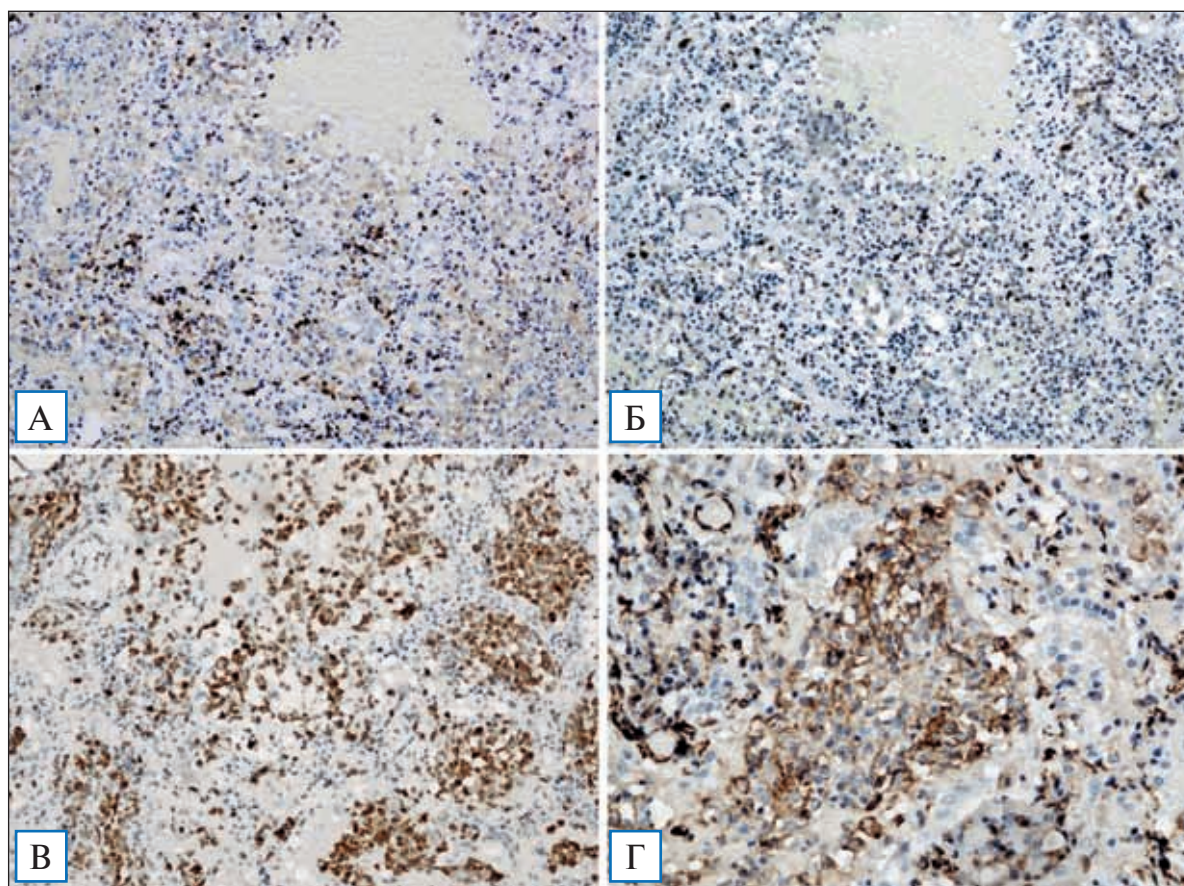
При гистологическом исследовании во всех случаях имеет место персистирование морфологических признаков экссудативной стадии диффузного альвеолярного повреждения с наличием внутриальвеолярного и интерстициального отека и формированием вновь образованных гиалиновых мембран. Вместе с тем наблюдается вращание грануляционной ткани в респираторные бронхиолы, альвеолярные ходы и альвеолы (рис. 3, схематическое изображение 8–9; рис. 7, Б). Синхронно определяются участки структурной перестройки архитектоники паренхимы легкого — зоны ателектазов

Рис. 5. Патоморфологические изменения в сосудах легких при фульминантной фазе COVID-19-интерстициальной пневмонии. Окраска гематоксилином и эозином



Примечание. А — фибриново-эритроцитарный тромб в мелкой ветви легочной артерии, $\times 40$; Б — отек субэндотелиального слоя с гиперплазией мышечных клеток медиального слоя; периваскулярная воспалительно-клеточная реакция, $\times 100$; В — посткапиллярный венулит с диффузной лимфоидной инфильтрацией, $\times 200$.

Рис. 6. Иммуногистохимический анализ изменений легких при фульминантной фазе COVID-19-интерстициальной пневмонии

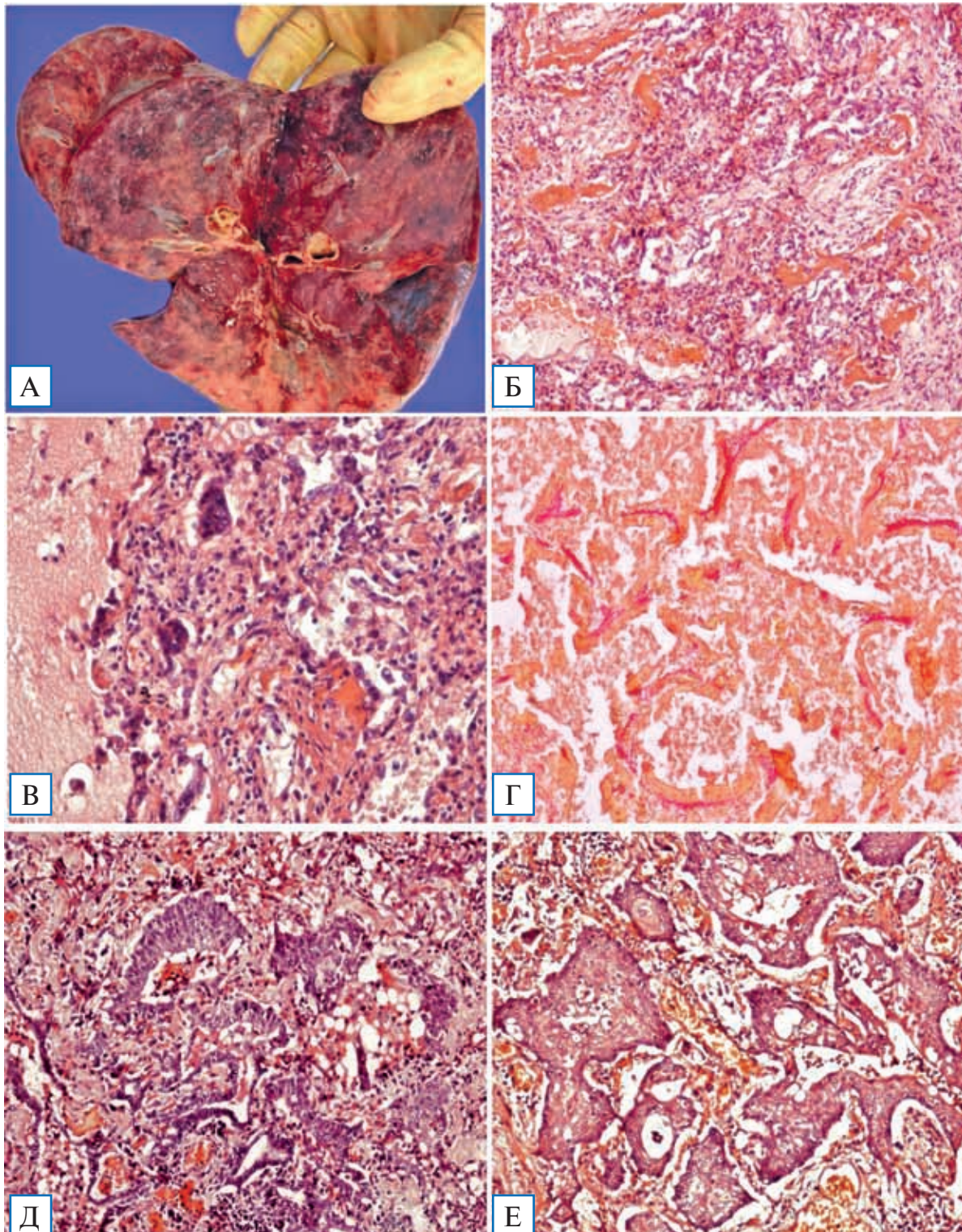


Примечание. А — экспрессия CD4 Т-лимфоцитами-хелперами, $\times 100$; Б — экспрессия CD8 Т-лимфоцитами-супрессорами, $\times 100$; В — экспрессия CD68, $\times 100$; Г — экспрессия CD31 (PECAM-1), $\times 200$.

и дистелектазов с компенсаторным расширением прилежащих альвеол и терминальных бронхиол. Просветы большинства альвеол щелевидной фор-

мы. В просветах альвеол определяются макрофаги, часть из которых с пенистой цитоплазмой, кариомегалией и формированием мультиядерных

Рис. 7. Макро- и микроскопическая картина легких при персистирующей фазе COVID-19-интерстициальной пневмонии, 18-й день болезни. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 100$ (Б, В, Д, Е); окраска по Ван Гизону, $\times 100$ (Г)



Примечание. А — «порфиговое» легкое; Б — участки деформированной альвеолярной паренхимы с гиалиновыми мембранами, врастанием грануляционной ткани в респираторные бронхиолы, альвеолярные ходы и альвеолы; В — внутриальвеолярный отек, макрофаги и десквамированные альвеоциты с формированием мультинуклеарных структур, моноциты; Г — слабо-/умеренно выраженный периваскулярный фиброз; Д, Е — гиперплазия альвеолярного и бронхиолярного эпителия с участками плоскоклеточной метаплазии и реактивной дисплазии.

структур, клетки десквамированного альвеолярного эпителия, сливающегося в поликарионы, лимфоидные клетки и полиморфно-ядерные лейкоциты.

В интерстиции многочисленные фокусы сосудистой пролиферации, участки грануляционной ткани. Во всех случаях межальвеолярные перегородки деформированы и утолщены за счет разрастания коллагеновых волокон и воспалительно-клеточной инфильтрации, представленной макрофагами, лимфоидными клетками, полиморфно-ядерными лейкоцитами. Выявлен слабо-/умеренно выраженный периваскулярный фиброз (рис. 7, В, Г).

Отмечается гиперплазия бронхиолярного эпителия с участками плоскоклеточной метаплазии и реактивной дисплазии (рис. 3, схематическое изображение 6–7; рис. 7, Д, Е). Также имеет место смещение границ бронхоальвеолярного перехода в сторону альвеолярных ходов с бронхиолизацией альвеолярного эпителия. На фоне пролиферативных изменений отмечается массивная десквамация альвеолярного и бронхиолярного эпителия.

В случаях присоединения вторичной бактериальной инфекции в легочной паренхиме наблюдаются очаги острого воспаления вокруг бронхов или бронхиол размерами от ацинуса до сегмента. Воспалительная инфильтрация стенок бронхиол с накоплением преимущественно гнойного и смешанного экссудата в просветах альвеол, бронхиол и бронхов.

Проведено иммуногистохимическое исследование секционного материала 5 пациентов, умерших в течение 11–20 сут от начала заболевания. Во всех случаях обнаружено преобладание CD3+ Т-лимфоцитов над CD20+ В-лимфоцитами, при этом в 2 случаях пролиферативной фазы — превалирование цитотоксических CD8+ Т-супрессоров над CD4+ Т-хелперами (рис. 8, А, Б), в 3 случаях соотношение двух типов Т-лимфоцитов равное. Резко уменьшено количество CD20+ В-лимфоцитов, CD57+ NK-клеток по сравнению с экссудативной фазой. Плазматических клеток не обнаружено (реакция к CD138 отрицательная). Экспрессия антигена CD68 выявлена во всех случаях в большом количестве функционально активных макрофагов, расположенных преимущественно в просветах альвеол, меньше — в интерстиции межальвеолярных перегородок (рис. 8, В). CD31 (PECAM-1) экспрессируется в эндотелиальных клетках кровеносных сосудов, в том числе грануляционной ткани, малых лимфатических сосудов, также преимущественно в макрофагах (рис. 8, Г). При иммуногистохимическом

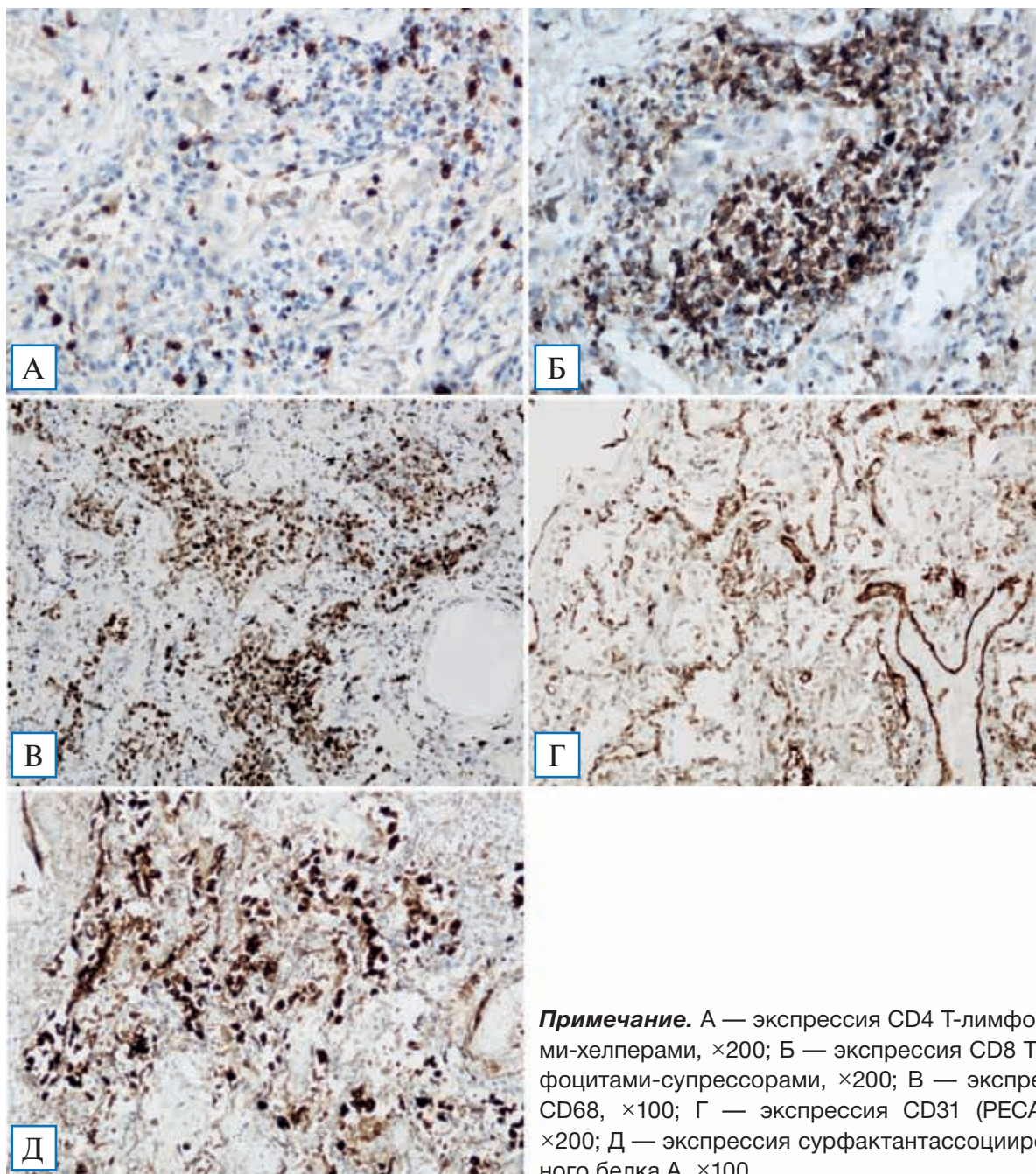
исследовании с CD31 и CD34 выявлены признаки очагового повреждения эндотелия. Обнаружена положительная реакция к сурфактантассоциированному белку А, преимущественно в участках локализации альвеолярных макрофагов (рис. 8, Д).

У 40 пациентов, умерших в срок 21–45 сут от начала заболевания, легкие увеличены, безвоздушные. На висцеральной плевре — множественные кровоизлияния, реже формирование спаечного процесса. На разрезе паренхима легкого пестрого вида, с четкой градацией стадий диффузного альвеолярного повреждения, в отдельных случаях — с «этажностью» изменений. Преимущественно в верхних отделах легких — чередование зон резкого полнокровия, фокальных или массивных кровоизлияний, геморрагических инфарктов, синхронно сочетающихся с обширными участками фиброза, начинающегося преимущественно в субплевральных отделах и занимающего несколько сегментов в средних и нижних отделах обоих легких. В 14 случаях имели место признаки присоединившейся вторичной бактериальной инфекции. Паренхима легких в участках фиброза плотная, «каучуковой» консистенции, при суперинфекции — мелко- и крупнодольчатого строения. Прилежащая к участкам фиброза висцеральная плевра легкого с мелкобугристой поверхностью визуально напоминала капсулу цирротически измененной печени (рис. 9, А).

При гистологическом исследовании — структурная дезорганизация паренхимы легкого с изменением нормальной гистоархитектоники за счет быстро прогрессирующего фиброза. Альвеолы преимущественно коллабированы (ателектазы и дистелектазы) с единичными щелевидными просветами (рис. 10, схематическое изображение 1–3). Межальвеолярные перегородки резко утолщены за счет отложения коллагеновых волокон с фокусами пролиферации фибробластов и миофибробластов, редукцией капиллярного русла, диффузной инфильтрацией макрофагами, полиморфно-ядерными лейкоцитами и немногочисленными лимфоцитами. Эпителиальная выстилка деформированных межальвеолярных перегородок представлена пролиферирующими альвеолоцитами 2-го типа, с признаками резко выраженных реактивных и дисрегуляторных изменений.

Наблюдаются пролиферативные, гиперпластические и метапластические изменения бронхиального эпителия с формированием аденоматозных структур, очагов плоскоклеточной метаплазии

Рис. 8. Иммуногистохимический анализ изменений легких при персистирующей фазе COVID-19-интерстициальной пневмонии



Примечание. А — экспрессия CD4 Т-лимфоцитами-хелперами, ×200; Б — экспрессия CD8 Т-лимфоцитами-супрессорами, ×200; В — экспрессия CD68, ×100; Г — экспрессия CD31 (PECAM-1), ×200; Д — экспрессия сурфактантассоциированного белка А, ×100.

с фокусами ороговения и реактивной дисплазии. В зонах аденоматозной гиперплазии — наполнение метаплазированного бронхиолярного эпителия в просветы альвеолярных ходов (рис. 9, Б). Окрашивание по Ван Гизону выявляло на этой стадии диффузный фиброз легких (рис. 9, В).

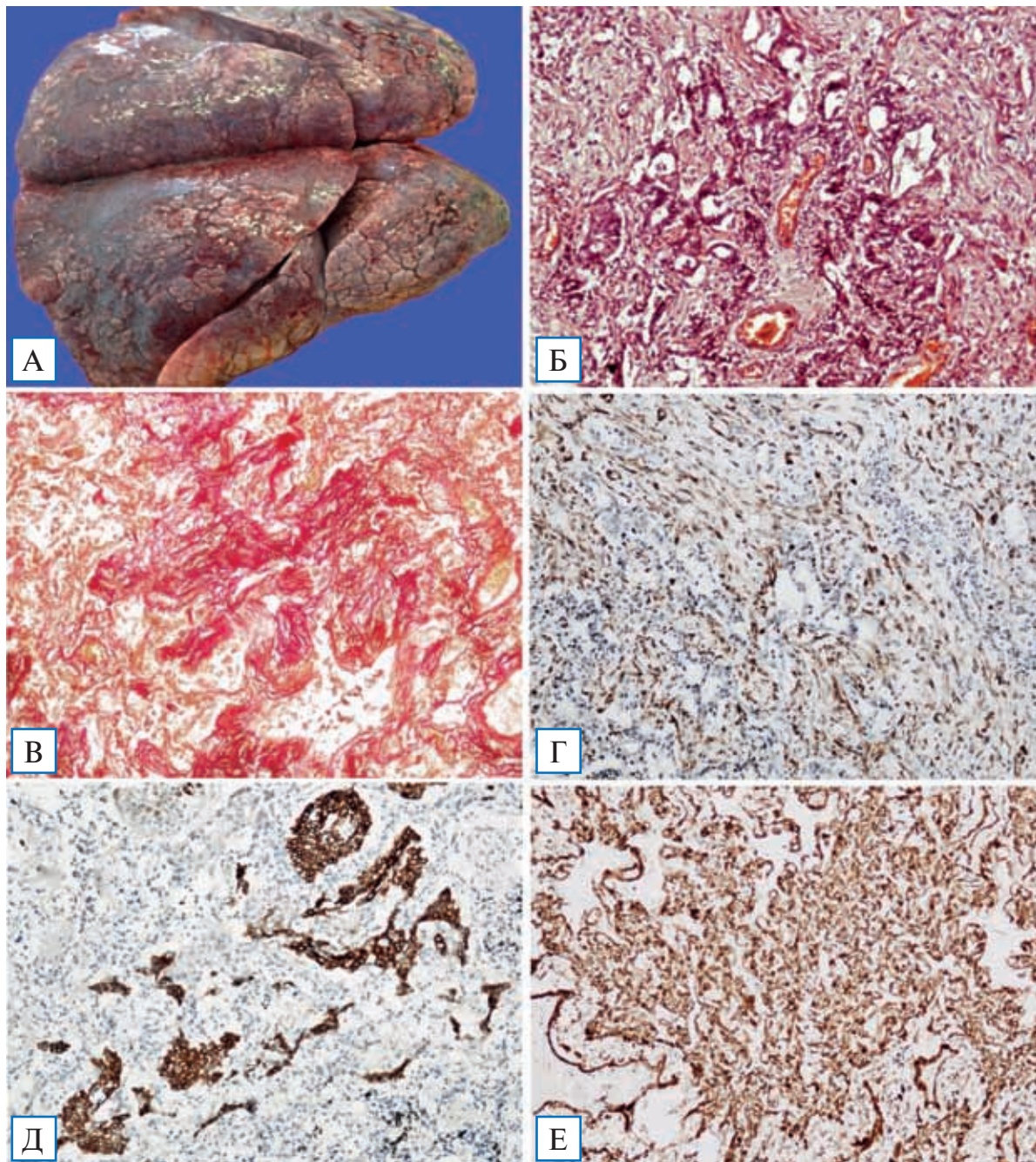
Проведено иммуногистохимическое исследование секционного материала 5 пациентов, умерших в течение 21–45 сут от начала заболевания. Во всех случаях фибротической фазы обнаружено преобладание CD8+ Т-супрессоров над CD4+

Т-хелперами, при этом общее количество Т-лимфоцитов резко снижено. CD20+ В-лимфоциты, CD57+ NK-клетки не выявлены.

Положительная реакция к гладкомышечному актину (actin, smooth muscle) пролиферирующих миофибробластов и миофибробластических фокусов (рис. 9, Г). В участках плоскоклеточной метаплазии — положительная реакция к cytokeratin 5 & 6 (рис. 9, Д).

Резко выраженная экспрессия коллагена IV типа определяется по ходу утолщенных базальных

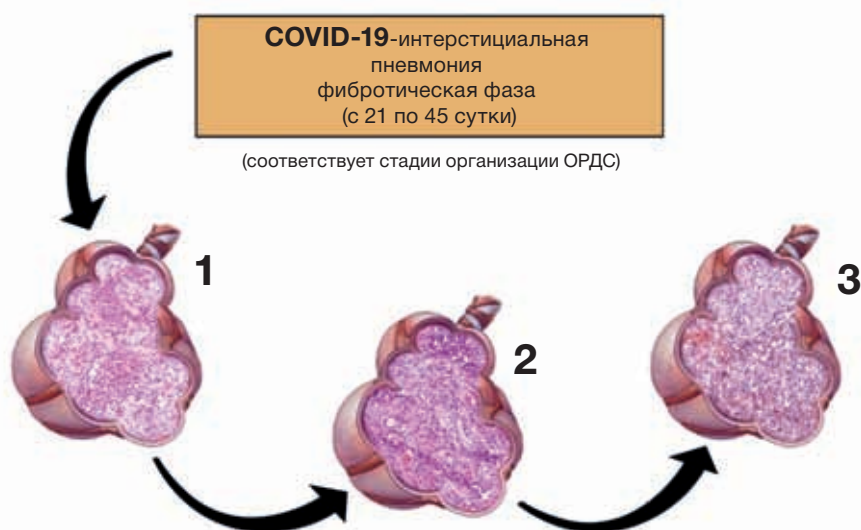
Рис. 9. Макро- и микроскопическая картина, иммуногистохимический анализ изменений легких при фибротической фазе COVID-19-интерстициальной пневмонии, 36-й день болезни. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 100$ (Б, Г-Е); окраска по Ван Гизону, $\times 100$ (В)



Примечание. А — макропрепарат легких: прилежащая к участкам фиброза висцеральная плевра легкого с мелкобугристой поверхностью, визуально напоминает капсулу цирротически измененной печени; Б — пролиферативные, гиперпластические и метапластические изменения бронхиального и альвеолярного эпителия с формированием аденоматозных структур, очагов плоскоклеточной метаплазии с фокусами ороговения и реактивной дисплазии; В — диффузный фиброз легочной паренхимы при фибротической фазе COVID-19-интерстициальной пневмонии; Г — экспрессия гладкомышечного актина (actin, smooth muscle) пролиферирующих миофибробластов; Д — экспрессия Cytokeratin 5 & 6 в очагах плоскоклеточной метаплазии; Е — экспрессия коллагена IV типа.

мембран, в том числе сосудистого русла, бронхиального дерева, в интерстиции утолщенных и резко деформированных межальвеолярных перегородо-

док (рис. 9, Е). На отдельных участках обнаружена более интенсивная реакция вокруг фокусов плоскоклеточной метаплазии.

Рис. 10. Патоморфология фибротической фазы COVID-19-интерстициальной пневмонии

Примечание. ОРДС — острый респираторный дистресс-синдром [иллюстрация Ф.Г. Забозлаева]

ОБСУЖДЕНИЕ

Наш предварительный опыт патологоанатомических исследований умерших пациентов с тяжелыми формами полисегментарных, субтотальных и тотальных пневмоний, вызванных новым коронавирусом (SARS-CoV-2), в сочетании с обширной междисциплинарной информацией позволяет представить рабочую гипотезу патоморфогенеза COVID-19-интерстициальной пневмонии.

Острый респираторный дистресс-синдром при COVID-19-интерстициальной пневмонии отличается от классической схемы развития диффузного альвеолярного повреждения, модифицированной в 2016 г. [32]. Согласно данной схеме, диффузное альвеолярное повреждение включает 2 стадии общей продолжительностью около 14 дней (рис. 11).

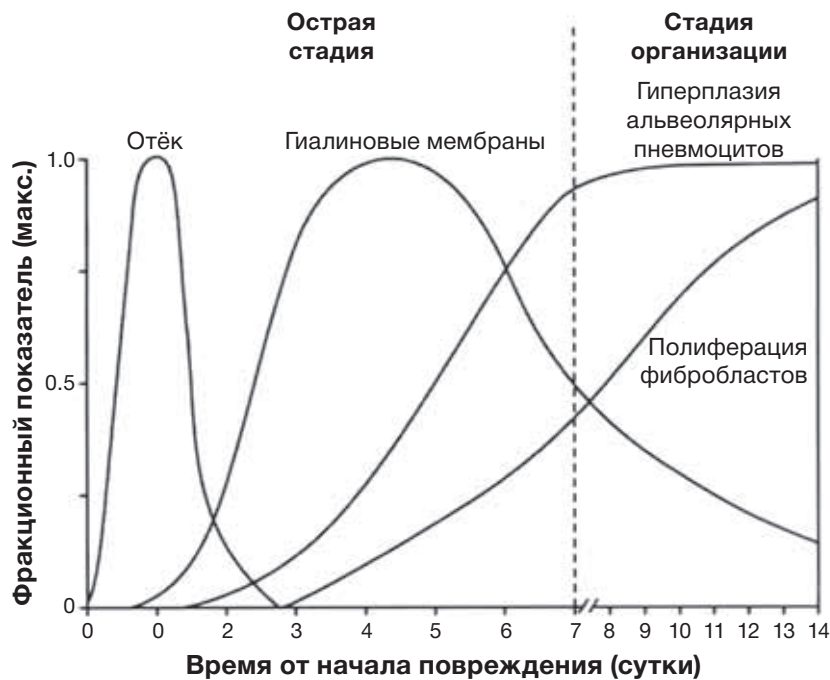
По нашему мнению, ОРДС при COVID-19 имеет 3 стадии, которые сопровождают развитие соответствующих клинко-морфологических фаз COVID-19-интерстициальной пневмонии:

- 1) экссудативная стадия с развитием фульминантной фазы COVID-19-интерстициальной пневмонии;
- 2) пролиферативная стадия с развитием персистирующей фазы COVID-19-интерстициальной пневмонии;
- 3) фибротическая стадия с развитием фибротической фазы COVID-19-интерстициальной пневмонии.

Каждая стадия соответствует определенному времени развития заболевания и представлена характерными макро- и микроскопическими признаками (рис. 12).

Экссудативная стадия соответствует острой фазе диффузного альвеолярного повреждения с развитием распространенного отека легких и формированием в последующем гиалиновых мембран (см. рис. 3), по протяженности занимает до 10 сут от начала клинических симптомов заболевания. Отличительная особенность экссудативной стадии — дисрегуляторная активация моноцитарных фагоцитов, вероятно, ассоциированная с гипериммунным ответом, стимулирующим моноцитарно-макрофагальную систему легких с последующим развитием микротромбоза в сосудах легких, при тяжелых формах — с генерализованным микротромбозом с поражением сосудов сердца, почек, головного мозга, верхних и нижних конечностей. При летальных исходах в течение экссудативной стадии мы посчитали необходимым указать на молниеносное течение соответствующей фульминантной фазы COVID-19-интерстициальной пневмонии.

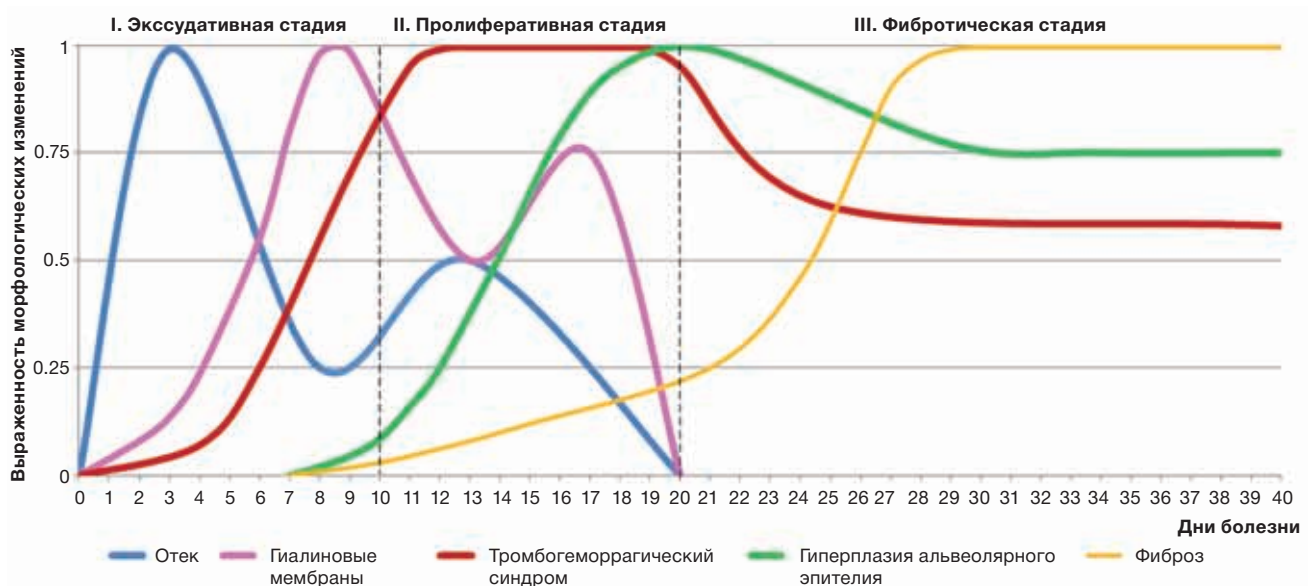
Особенность пролиферативной стадии, которая составляет до 20 сут от начала клинических симптомов заболевания, — широкий спектр морфологических проявлений, постоянное сочетание персистирующих признаков экссудативной стадии в виде вновь появляющихся фокусов внутриальвеолярного отека и гиалиновых мембран с гиперпластическими, реактивными и дисрегенераторными

Рис. 11. Стадии острого респираторного дистресс-синдрома по Anna-Luise A. Katzenstein, 2016 [32]

изменениями, начальными признаками развития фиброза. Эти морфологические изменения позволяют говорить об атипичном течении ОРДС при новой коронавирусной инфекции (COVID-19). При этом непосредственные причины смерти наиболее часто связаны с тромбоемболическими осложнениями и присоединением вторичной (бактериальной) инфекции.

При патологоанатомическом исследовании легких в фибротическую стадию (смерть от 21 до 45 сут и более от начала болезни) отмечалось

субтотальное, но чаще тотальное поражение паренхимы с развитием диффузного интраальвеолярного и интерстициального фиброза при практически полном отсутствии функционально жизнеспособной легочной ткани. Примечательно, что интерстициальный фиброз, который в течение длительного времени развивается и сопровождается течением обычной интерстициальной пневмонии, а также фиброзный вариант неспецифической интерстициальной пневмонии, при фибротической фазе прогрессирующего тяжелого течения

Рис. 12. Стадии острого респираторного дистресс-синдрома, соответствующие фазам развития COVID-19-интерстициальной пневмонии

COVID-19-интерстициальной пневмонии формируется всего за 1,5–2 мес. Ранее данный признак мы также наблюдали при острой интерстициальной пневмонии (синдром Хаммена–Рича).

В случаях выживания пациентов с фибротической фазой COVID-19-интерстициальной пневмонии требуется квалифицированное катамнестическое наблюдение, поскольку можно прогнозировать их тяжелую инвалидизацию, требующую постоянной респираторной поддержки и рассмотрения вопроса о трансплантации легких вследствие высокой вероятности развития пневмоцирроза и опухолевой трансформации.

Проведенные в небольшом объеме иммуногистохимические исследования предварительно свидетельствуют, что в ответ на внедрение вируса SARS-CoV-2 преобладают реакции Т-клеточного иммунитета, который более выражен в экссудативной стадии с дальнейшим снижением. Превалирование CD8+ Т-лимфоцитов-супрессоров над CD4+ Т-лимфоцитами-хелперами при персистирующей и фибротической фазах коронавирусной (COVID-19) интерстициальной пневмонии может рассматриваться как признак вероятного аутоиммунного поражения.

Слабая выраженность реакций гуморального иммунитета при фульминантной фазе коронавирусной (COVID-19) интерстициальной пневмонии, отсутствие CD20+ В-лимфоцитов и плазматических клеток в фибротической стадии требуют дальнейшего изучения и клинико-морфологических сопоставлений.

Поражение легких с развитием COVID-19-интерстициальной пневмонии — основная причина тяжелого течения заболевания и летальных исходов. Выраженная воспалительная инфильтрация легочной ткани провоспалительными макрофагами, генерализованное поражение микроциркуляторного русла и более крупных сосудов с развитием тромбозомболических осложнений, прогрессирующий фиброз паренхимы легких, присоединение вторичной бактериальной инфекции — предикторы неблагоприятного прогноза.

ВЫВОДЫ

1. В основе поражения легких при новой коронавирусной инфекции (COVID-19) лежит развитие ОРДС (диффузного альвеолярного повреждения) с атипическим течением, обуславливающим развитие COVID-19-интерстициальной пневмонии с синхронным

поражением респираторного тракта и микроциркуляторного русла.

2. Морфологические признаки фульминантной фазы прогрессирующего тяжелого течения COVID-19-интерстициальной пневмонии, приводящей к быстрому летальному исходу (до 10 сут), соответствуют экссудативной стадии ОРДС в сочетании с моноцитарно-макрофагальной гипериммунной реакцией и развитием обструктивных тромбовоспалительных процессов в микроциркуляторном русле легких, либо носят генерализованный характер.
3. Морфологические признаки персистирующей фазы прогрессирующего тяжелого течения COVID-19-интерстициальной пневмонии, приводящей к летальному исходу (до 20 сут), соответствуют пролиферативной стадии ОРДС. В этой фазе имеет место персистенция изменений экссудативной стадии в сочетании с моноцитарно-макрофагальной гипериммунной реакцией, развитием генерализованных обструктивных тромбовоспалительных процессов не только в микроциркуляторном русле, но и в более крупных сосудах, а также распространенных тромбозов и тромбозомболических осложнений.
4. Морфологические признаки фибротической фазы прогрессирующего тяжелого течения COVID-19-интерстициальной пневмонии, приводящей к летальному исходу (от 21 до 45 сут), соответствуют фибротической стадии ОРДС с дисрегенераторными метапластическими и диспластическими изменениями, мультипликативным резко форсированным эффектом фиброза и фибротическим ремоделированием легочной паренхимы.
5. Иммуногистохимические исследования, проведенные в небольшом объеме, предварительно свидетельствуют, что при COVID-19-интерстициальной пневмонии преобладают реакции Т-клеточного иммунитета. Резкое снижение общего количества Т-лимфоцитов, отсутствие CD20+ В-лимфоцитов, CD57+ NK-клеток в фибротической стадии — показатель прогрессивного угнетения иммунологической реактивности, при этом повышенная экспрессия CD68 и CD31 (PECAM-1) в макрофагах свидетельствует о неблагоприятном прогнозе.
6. Положительные иммуногистохимические реакции к гладкомышечному актину (actin, smooth muscle) пролиферирующих миофибробластов и миофибробластических фокусов,

к cytokeratin 5 & 6 — участков плоскоклеточной метаплазии, а также диффузная экспрессия коллагена IV типа в области локализации как внутриальвеолярного, так и интерстициального фиброза подтверждают процессы патологической репарации и фибротического ремоделирования легочной паренхимы при фибротической фазе COVID-19-интерстициальной пневмонии.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Работа выполнена при финансовой поддержке ФМБА России.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

УЧАСТИЕ АВТОРОВ

Ф.Г. Забозлаев — написание статьи, методологическое обеспечение, общее руководство; Э.В. Кравченко — корректура статьи, подготовка иллюстративного материала, обработка дополнительных методов исследования; А.Р. Галлямова — анализ литературы, обработка морфологического материала; Н.Н. Летуновский — обработка иммуногистохимических исследований. Все авторы внесли существенный вклад в подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию до публикации.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Постановление Главного государственного санитарного врача РФ от 22 мая 2020 г. № 15 «Об утверждении санитарно-эпидемиологических правил СП 3.1.3597-20 «Профилактика новой коронавирусной инфекции (COVID-19)»» [Resolution of the Chief State Sanitary Doctor of the Russian Federation № 15 “Ob utverzhdenii sanitarno-epidemiologicheskikh pravil SP 3.1.3597-20 “Profilaktika novoy koronavirusnoy infektsii (COVID-19)”” dated 2020 May 22. (In Russ).] Доступно по: <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/74077903/>. Ссылка активна на 12.05.2020.
2. Цинзерлинг В.А., Вашукова М.А., Васильева М.В., и др. Вопросы патоморфогенеза новой коронавирусной инфекции (COVID-19) // *Журнал инфектологии*. — 2020. — Т.12. — №2. — С. 5–11. [Zinserling VA, Vashukova MA, Vasilyeva MV, et al. Issues of pathology of a new coronavirus infection CoVID-19. *Journal Infectology*. 2020;12(2):5–11. (In Russ).] doi: 10.22625/2072-6732-2020-12-2-5-11.
3. Самсонова М.В., Михалева Л.М., Черняев А.Л., и др. Патологическая анатомия легких при COVID-19: атлас / Под ред. О.В. Зайратьянца. — Рязань: Рязанская областная типография, 2020. — 57 с. [Samsonova MV, Mikhaleva LM, Chernyayev AL, et al. *Patologicheskaya anatomiya legkikh pri COVID-19: atlas*. Ed. by O.V. Zayrat'yants. Ryazan': Ryazanskaya oblastnaya tipografiya; 2020. 57 p. (In Russ).]
4. Singhal TA. Review of Coronavirus Disease-2019 (COVID-19). *Indian J Pediatr*. 2020;87(4):281–286. doi: 10.1007/s12098-020-03263-6.
5. Epidemiology Working Group for NCIP Epidemic Response, Chinese Center for Disease Control and Prevention.

[The epidemiological characteristics of an outbreak of 2019 novel Coronavirus Diseases (COVID-19) – China. (In Chinese)]. *Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi*. 2020;41(2):145–151. doi: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2020.02.003.

6. Wu F, Zhao S, Yu B, et al. A new coronavirus associated with human respiratory disease in China. *Nature*. 2020;579(7798):265–269. doi: 10.1038/s41586-020-2008-3.
7. Xu Z, Shi L, Wang Y, et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *Lancet Respir Med*. 2020;8(4):420–422. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30076-X.
8. Zhou F, Yu T, Du R, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*. 2020;395(10229):1054–1062. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30566-3.
9. 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;41(19):1801–1803. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa235.
10. Ocaranza MP, Riquelme JA, Garcia L, et al. Counter-regulatory renin-angiotensin system in cardiovascular disease. *Nat Rev Cardiol*. 2020;17(2):116–129. doi: 10.1038/s41569-019-0244-8.
11. Guo T, Fan Y, Chen M, et al. Cardiovascular implications of fatal outcomes of patients with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol*. 2020;e201017. doi: 10.1001/Jamacardio. 2020.1017.
12. Zhang H, Penninger JM, Li Y, et al. Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) as a SARS-CoV-2 receptor: molecular mechanisms and potential therapeutic target. *Intensive Care Med*. 2020; 46:586–590. doi: 10.1007/s00134-020-05985-9.
13. Hamming I, Timens W, Bulthuis ML, et al. Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS coronavirus. A first step in understanding SARS pathogenesis. *J Pathol*. 2004;203:631–637. doi: 10.1002/path.1570.
14. Heurich A, Hofmann-Winkler H, Gierer S, et al. TMPRSS2 and ADAM17 cleave ACE2 differentially and only proteolysis by TMPRSS2 augments entry driven by the severe acute respiratory Syndrome Coronavirus spike protein. *J Virol*. 2014;88(2):1293–1307. doi: 10.1128/JVI.02202-13.
15. Tian X, Li C, Huang A, et al. Potent binding of 2019 novel coronavirus spike protein by a SARS coronavirus-specific human monoclonal antibody. *Emerg Microbes Infect*. 2020;9(1):382–385. doi: 10.1080/22221751.2020.1729069.
16. Coronavirus: Novel Coronavirus (COVID-19) Infection. Reviewed by: Perlman S, MD, PhD (Professor Department of Microbiology and 38 Immunology Department of Pediatrics University of Iowa). Published February 5, 2020; Updated 2020 March 25. Elsevier; 2020. 10 p.
17. Xu H, Zhong L, Deng J, et al. High expression of ACE2 receptor of 2019-nCoV on the epithelial cells of oral mucosa. *Int J Oral Sci*. 2020;12(1):8. doi: 10.1038/s41368-020-0074-x.
18. Magrone T, Magrone M, Jirillo E. Focus on receptors for Coronaviruses with special reference to angiotensin-converting Enzyme 2 as a potential drug target- a perspective. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets*. 2020. doi: 10.2174/1871530320666200427112902.
19. 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.
20. Абатuroв А.Е., Агафонова Е.А., Кривуша Е.Л., Никулина А.А. Патогенез COVID-19 // *Здоровье ребенка*. — 2020. — Т.15. — №2. — С. 133–144. [Abaturov AE, Agafonova EA, Krivusha EL, Nikulina AA. Pathogenesis of COVID-19. *Zdorov'e rebenka*. 2020;15(2):133–144. (In Russ).] doi: 10.22141/2224-0551.15.2.2020.00598.
21. Giamarellos-Bourboulis EJ, Netea MG, Rovina N, et al. Complex immune dysregulation in COVID-19 Patients with severe respiratory failure. *Cell Host Microbe*. 2020;27(6):992–1000. doi: 10.1016/j.chom.2020.04.009.
22. Astuti I, Ysrafil. Severe acute respiratory syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2): an overview of viral structure and host response. *Diabetes Metab Syndr*. 2020;18(4):407–412. doi: 10.1016/j.dsx.2020.04.020.

23. Qin, C, Zhou L, Hu Z, et al. Dysregulation of immune response in patients with COVID-19 in Wuhan, China. *Clin Infect Dis*. 2020;ciaa248. doi: 10.1093/cid/ciaa248.

24. Li H, Liu L, Zhang D, et al. SARS-CoV-2 and viral sepsis: observations and hypotheses. *Lancet*. 2020;395(10235):1517–1520. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30920-X.

25. Ruan Q, Yang K, Wang W, et al. Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China. *Intensive Care Med*. 2020;46(5):846–848. doi: 10.1007/s00134-020-05991-x.

26. Вартанян А.А., Косоруков В.С. Пироптоз — воспалительная форма клеточной гибели // *Клиническая онкогематология*. — 2020. — Т.13. — №2. — С. 129–135. [Vartanyan AA, Kosorukov VS. Pyroptosis as inflammatory cell death. *Clinical oncohematology*. 2020;13(2):129–135. (In Russ).] doi: 10.21320/2500-2139-2020-13-2-129-135.

27. Jeremy KY, Moriyama M, Iwasaki A. Inflammasomes and pyroptosis as therapeutic targets for COVID-19. *J Immunol*. 2020;ji2000513. doi: 10.4049/jimmunol.2000513.

28. Merad M, Martin JC. Pathological inflammation in patients with COVID-19: a key role for monocytes and macrophages. *Nat Rev Immunol*. 2020;20(6):355–362. doi: 10.1038/s41577-020-0331-4.

29. Франк Г.А., Ковалев А.В., Грибунов Ю.П., и др. *Исследование умерших с подозрением на коронавирусную инфекцию*

(COVID-19). Временные методические рекомендации МЗ РФ. Версия 15 (30.04.2020). — М., 2020. — 256 с. [Frank GA, Kovalev AV, Gribunov YuP, et al. *Issledovaniye umershih s podozreniyem na koronavirusnyuyu infektsiyu (COVID-19)*. Vremennyye metodicheskiye rekomendatsii MZ RF. Version 15 (30.04.2020). Moscow; 2020. 256 p. (In Russ).]

30. Зайцев А.А., Чернов С.А., Стец В.В., и др. *Алгоритмы ведения пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19 в стационаре*. Методические рекомендации. — М.: ГВКГ имени Н.Н. Бурденко, 2020. — 16 с. [Zaytsev AA, Chernov SA, Stets VV, et al. *Algoritmy vedeniya patsiyentov s novoy koronavirusnoy infektsiyey COVID-19 v statsionare*. Metodicheskiye rekomendatsii. Moscow: Main Military Clinical Hospital N.N. Burdenko; 2020. 16 p. (In Russ).]

31. Ciceri F, Beretta L, Scandroglio AM, et al. Microvascular COVID-19 lung vessels obstructive thromboinflammatory syndrome (MicroCLOTS): an atypical acute respiratory distress syndrome working hypothesis. *Crit Care Resusc*. 2020.

32. Katzenstein A.-L.A. *Diagnostic atlas of non-neoplastic lung disease: a practical guide for surgical pathologists*, NY: Demos Medical Publishing, LLC/Springer Publishing Company; 2016. P. 115–126.

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Забозлаев Фёдор Георгиевич, д.м.н. [**Fedor G. Zabozaev**, MD, PhD]; **адрес:** Москва, Ореховый бульвар, д. 28 [**address:** 28, Orechovy boulevard, Moscow 115682, Russia], **e-mail:** fزاب@mail.ru, **SPIN-код:** 3259-9332, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-7445-8319>

Кравченко Эдуард Васильевич, [**Eduard V. Kravchenko**, MD]; **e-mail:** patan-st@mail.ru, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0001-7317-2602>

Галлямова Анастасия Ринатовна [**Anasasia R. Gallyamova**, MD]; **e-mail:** kick-ass_13@mail.ru, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0001-7437-3270>

Летуновский Николай Николаевич [**Nikolay N. Letunovsky**, MD]; **e-mail:** mortalle@mail.ru, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0003-0004-1016>

ПРЕДВАРИТЕЛЬНЫЕ ИТОГИ ИССЛЕДОВАНИЯ БЕЗОПАСНОСТИ И ЭФФЕКТИВНОСТИ ПЛАЗМЫ РЕКОНВАЛЕСЦЕНТОВ В ТЕРАПИИ COVID-19

В.П. Баклашев^{1,2}, А.В. Аверьянов^{1,2}, А.Г. Сотникова^{1,2}, А.С. Перкина^{1,2}, А.В. Иванов³, Г.М. Юсубалиева¹, О.Н. Новикова¹, В.Е. Шикина¹, Н.В. Дупик¹, А.Г. Кедрова¹, А.Е. Санжаров¹, Е.В. Ширшова¹, О.И. Балионис¹, В.Т. Валуев-Эллистон³, Н.Ф. Закирова^{1,3}, Я.Н. Глазов⁴, И.А. Панюхина¹, Н.А. Соловьёв¹, А.Г. Винокуров¹, Ю.В. Иванов¹, В.Н. Васильев¹, Т.В. Клыпа¹, А.В. Троицкий¹

¹ Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий Федерального медико-биологического агентства России, Москва, Российская Федерация

² Научно-исследовательский институт пульмонологии Федерального медико-биологического агентства России, Москва, Российская Федерация

³ Институт молекулярной биологии имени В.А. Энгельгардта Российской академии наук, Москва, Российская Федерация

⁴ Центр крови Федерального медико-биологического агентства России, Москва, Российская Федерация

Обоснование. Отсутствие эффективной этиотропной терапии COVID-19 побудило исследователей всего мира к поиску различных средств элиминации SARS-CoV-2, в том числе с помощью вируснейтрализующих антител, содержащихся в плазме реконвалесцентов. **Цель** — изучить безопасность и эффективность терапии COVID-19 плазмой реконвалесцентов, содержащей специфические антитела к рецепторсвязывающему домену (RBD) S-белка SARS-CoV-2 в титре не менее 1:1000. **Методы.** Одноцентровое рандомизированное проспективное клиническое исследование с участием 86 пациентов, которые были стратифицированы в две группы. Первую группу составили 20 пациентов в крайне тяжелом состоянии, находящихся на искусственной вентиляции легких (ИВЛ), вторую группу — 66 пациентов со среднетяжелым и тяжелым течением COVID-19, находящихся на спонтанном дыхании. Пациенты второй группы были рандомизированы в две когорты в соотношении 2:1. В первой когорте (n=46) выполняли трансфузию патогенредуцированной плазмы реконвалесцентов (по 320 мл, двукратно, с интервалом один день), во второй когорте (n=20) переливали аналогичное количество неиммунной свежезамороженной плазмы. **Результаты.** Применение плазмы реконвалесцентов у пациентов с COVID-19 в крайне тяжелом состоянии на фоне острой дыхательной недостаточности и проведения ИВЛ не оказало влияния на исход заболевания. Летальность в данной группе составила 60%, что соответствовало летальности пациентов контрольной группы, находящихся на ИВЛ. Среди пациентов второй группы, получивших иммунную и неиммунную плазму, клиническое улучшение было отмечено в 75 и 51% соответственно. Из 46 человек, получивших антиковидную плазму, в дальнейшем на ИВЛ были переведены 3 (6,5%) пациента, двое из них скончались: у одного из умерших был декомпенсированный миелобластный лейкоз, у другого на фоне тяжелого течения COVID-19 после введения плазмы развился некардиогенный отек легкого. В группе, получившей неиммунную плазму, потребность в проведении ИВЛ возникла также у 3 (15%) пациентов, из них двое скончались. Госпитальная летальность в группе, получившей плазму реконвалесцентов, составила 4,3%, что достоверно ниже общей госпитальной летальности в нашем стационаре, определенной по всем законченным случаям (6,73%), и более чем в 2 раза ниже летальности в ретроспективно оцененной контрольной группе (n=150), подобранной по тяжести состояния, возрасту и сопутствующей патологии (12,0%). **Заключение.** На сегодняшний день можно сделать вывод об ограниченной безопасности применения плазмы переболевших COVID-19 и эффективности такой терапии как минимум с точки зрения выживаемости госпитализированных больных с тяжелой дыхательной недостаточностью, не находящихся на ИВЛ. В отсутствие биоинженерных вируснейтрализующих антител и эффективной этиотропной терапии применение гипериммунной плазмы реконвалесцентов является наиболее простым и эффективным средством специфической этиопатогенетической терапии тяжелых форм COVID-19.

Ключевые слова: SARS-CoV-2, COVID-19, плазма реконвалесцентов, антитела к RBD S-белка, острый респираторный дистресс-синдром, искусственная вентиляция легких.

(Для цитирования: Баклашев В.П., Аверьянов А.В., Сотникова А.Г., Перкина А.С., Иванов А.В., Юсубалиева Г.М., Новикова О.Н., Шикина В.Е., Дупик Н.В., Кедрова А.Г., Санжаров А.Е., Ширшова Е.В., Балионис О.И., Валуев-Эллистон В.Т., Закирова Н.Ф., Глазов Я.Н., Панюхина И.А., Соловьёв Н.А., Винокуров А.Г., Иванов Ю.В., Васильев В.Н., Клыпа Т.В., Троицкий А.В. Предварительные итоги исследования безопасности и эффективности плазмы реконвалесцентов в терапии COVID-19. *Клиническая практика.* 2020;11(2): 38–50. doi: 10.17816/clinpract35168)

SAFETY AND EFFICACY OF CONVALESCENT PLASMA FOR COVID-19: THE PRELIMINARY RESULTS OF A CLINICAL TRIAL

V.P. Baklaushev^{1,2}, A.V. Averyanov^{1,2}, A.G. Sotnikova^{1,2}, A.S. Perkina^{1,2}, A.V. Ivanov³, G.M. Yusubaliev¹, O.N. Novikova¹, V.E. Shikina¹, N.V. Dupik¹, A.G. Kedrova¹, A.E. Sanjarov¹, E.V. Shirshova¹, O.I. Balionis¹, V.T. Valuev-Elliston³, N.F. Zakirova^{1,3}, Ya.N. Glazov⁴, I.A. Panukhina¹, N.A. Solov'ev¹, A.G. Vinokurov¹, Yu.V. Ivanov¹, V.N. Vasiliev¹, T.V. Klypa¹, A.V. Troitskiy¹

¹ Federal Scientific and Clinical Center of Specialized Types of Medical Care and Medical Technologies of the Federal Medical and Biological Agency of Russia, Moscow, Russian Federation

² Research Institute of Pulmonology of the Federal Medical and Biological Agency of Russia, Moscow, Russian Federation

³ Engelhardt Institute of Molecular Biology of the Russian Academy of Sciences, Moscow, Russian Federation

⁴ Blood Center of the Federal Medical and Biological Agency of Russia, Moscow, Russian Federation

Background. The lack of effective etiotropic therapy for COVID-19 has prompted researchers around the globe to seek various methods of SARS-CoV-2 elimination, including the use of convalescent plasma. **Aim.** The aim of this work was to study the safety and efficacy of the convalescence plasma treatment of severe COVID-19 using the plasma containing specific antibodies to the receptor binding domain (RBD) of SARS-CoV-2 S protein in a titer of at least 1:1000. **Methods.** A single-center, randomized, prospective clinical study was performed at the FRCC FMBA of Russia with the participation of 86 patients who were stratified in two groups. The first group included 20 critically ill patients who were on mechanical ventilation the second group included 66 patients with moderate to severe COVID-19 and with spontaneous respiration. The patients in the second group were randomized into two cohorts in a ratio of 2:1. In the first cohort (46 patients), pathogen-reduced convalescent plasma was transfused (twice, 320 ml each), in the second cohort (20 patients) a similar amount of non-immune freshly frozen plasma was transfused to the patients. **Results.** The use of plasma of convalescents in patients with severe COVID-19 being on mechanical ventilation does not affect the disease outcome in these patients. The mortality rate in this group was 60%, which corresponds to the average mortality of COVID patients on mechanical ventilation in our hospital. In the second group, clinical improvement was detected in 75% and 51%, for convalescent and non-immune plasma, respectively. Of the 46 people who received convalescent plasma, three patients (6.5%) were transferred to mechanical ventilation, two of them died. In the group receiving non-immune plasma, the need for mechanical ventilation also arose in three patients (15%), of which two died. The hospital mortality in the group of convalescent plasma was 4.3%, which is significantly lower than the average COVID-19 hospital mortality at our Center (6.73%) and more than two times lower than the hospital mortality in the control group (n=150), matched by age and by the disease severity. **Conclusions.** Thus, we demonstrated a relative safety of convalescent plasma transfusion and the effectiveness of such therapy for COVID-19 at least in terms of the survival of hospitalized patients with severe respiratory failure without mechanical ventilation. In the absence of bioengineered neutralizing antibodies and effective etiotropic therapy, the use of hyperimmune convalescent plasma is the simplest and most effective method of specific etiopathogenetic therapy of severe forms of COVID-19.

Keywords: SARS-CoV-2, COVID-19, plasma of convalescents, antibodies to RBD S-protein, ARDS, mechanical ventilation.

(For citation: Baklaushev VP, Averyanov AV, Sotnikova AG, Perkina AS, Ivanov AV, Yusubaliev GM, Novikova ON, Shikina VE, Dupik NV, Kedrova AG, Sanjarov AE, Shirshova EV, Balionis OI, Valuev-Elliston VT, Zakirova NF, Glazov YaN, Panukhina IA, Solov'ev NA, Vinokurov AG, Ivanov YuV, Vasiliev VN, Klypa TV, Troitskiy AV. Safety and Efficacy of Convalescent Plasma for COVID-19: The First Results of A Clinical Study. *Journal of Clinical Practice*. 2020;11(2):38–50. doi: 10.17816/clinpract35168)

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ИВЛ — искусственная вентиляция легких
КТ — компьютерная томография
КТ0–КТ4 — классификация рентгенологических проявлений COVID-19
ОРИТ — отделение реанимации и интенсивной терапии
ОРДС — острый респираторный дистресс-синдром
ПЦР — полимеразная цепная реакция
РНК — рибонуклеиновая кислота
СРБ — С-реактивный белок
ACE2 (angiotensin-converting enzyme 2) — ангиотензинпревращающий фермент
COVID-19 (от англ. Coronavirus Disease 2019) — новая коронавирусная инфекция, вызываемая SARS-CoV-2
Ig (immunoglobulin) — иммуноглобулин
IL (interleukin) — интерлейкин

INFγ (interferon gamma) — интерферон гамма
MERS (Middle East Respiratory Syndrome) — ближневосточный респираторный синдром
SatO₂ — сатурация (насыщение) кислородом артериальной крови
SARS (Severe Acute Respiratory Syndrome) — тяжелый острый респираторный синдром
SARS-CoV-2 (Severe Acute Respiratory Syndrome, Coronavirus-2) — новый штамм коронавируса из рода бетакоронавирусов (Betacoronavirus)
RBD (receptor-binding domain) — рецепторсвязывающий домен
TNFα (tumor necrosis factor alpha) — фактор некроза опухоли альфа
TRALI (Transfusion-Related Acute Lung Injury) — трансфузионно-ассоциированное повреждение легких

ОБОСНОВАНИЕ

Пандемия COVID-19, волной прокатившаяся из Китая через Европу на Запад — в США, Бразилию — и на Восток — в Россию и страны постсоветского пространства, стала вызовом для всего медицинского сообщества. В отсутствие этиотропной терапии поиск эффективных методов лечения, по сути, осуществлялся в режиме глобального эксперимента и подчас базировался на не имеющих адекватной доказательной базы сообщениях из стран, первыми пострадавших от эпидемии [1]. Сказанное в полной мере касается гипериммунной плазмы реконвалесцентов, имеющей более чем столетнюю историю применения с тем или иным успехом при пандемии гриппа («испанка», H1N1 [2, 3]), кори, полиомиелите и ряде других заболеваний, включающих и коронавирусные инфекции SARS и MERS [4, 5], но по состоянию на апрель 2020 года не имеющей доказанной эффективности в отношении COVID-19.

Исследования эффективности плазмы реконвалесцентов при терапии MERS, характеризованного значительно более высокой летальностью, чем COVID-19, показали, что принципиальное значение имеет титр вируснейтрализующих антител, нарушающих нормальный цикл проникновения вируса в клетки-мишени [5]. У нового коронавируса SARS-CoV-2 проникновение в клетку осуществляется посредством взаимодействия шипикового S-белка с рецептором к ангиотензинпревращающему ферменту-2 (ACE2), поэтому нейтрализующие антитела должны прочно связываться с рецепторсвязывающим доменом S-белка, вытесняя его из связи с ACE2 [6].

Наличие в применяемой плазме вируснейтрализующих антител важно еще и с точки зрения профилактики потенциальных нежелательных явлений. Опыт исследований иммунного ответа на различные серотипы возбудителя лихорадки Денге и результаты некоторых доклинических исследований по MERS свидетельствовали о том, что наличие антител, не обладающих нейтрализующей активностью, может не только не способствовать защите от инфекционного агента, а наоборот, вызывать феномен усиления инфекционности и значимо утяжелять течение заболевания [7, 8].

Высокий титр вируснейтрализующих антител наблюдается далеко не у всех, кто перенес COVID-19 [6; собственные данные], хотя в целом иммунный ответ на SARS-CoV-2 вполне активный: к 15-му дню заболевания у подавляющего большинства паци-

ентов присутствуют IgM и IgG (у 94,3 и 79,8% заболевших соответственно) [9].

Первые сообщения об эффективности антиковидной плазмы при COVID-19 пришли из Китая и выглядели обнадеживающе, хотя и были выполнены в формате серии клинических случаев. Было показано, что плазма реконвалесцентов приводит к клиническому улучшению, нормализации сатурации O₂ и регрессу острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС), в том числе у пациентов в критическом состоянии и на искусственной вентиляции легких (ИВЛ) [10–12]. Во всех перечисленных исследованиях каких-либо серьезных побочных эффектов не зафиксировано, однако, учитывая размер выборки, сделать достоверные заключения о безопасности и эффективности трансфузии гипериммунной плазмы при COVID-19 не представлялось возможным. Более того, имелись отдельные сообщения, в которых наряду с потенциальной эффективностью отмечалась также возможность развития жизнеугрожающих осложнений при переливании плазмы, особенно у пациентов в критическом состоянии [13]. Вместе с тем, с учетом отсутствия эффективной этиотропной терапии против SARS-CoV-2, во всем мире в настоящее время проводятся клинические исследования плазмы реконвалесцентов I/II фазы [14–17], предварительные результаты которых позволили включить терапию плазмой в последнюю версию временных методических рекомендаций Минздрава РФ по COVID-19 [18].

Цель данной работы — изучить безопасность и эффективность трансфузии однокрупной гипериммунной плазмы реконвалесцентов пациентам с COVID-19 в виде полисегментарной пневмонии с дыхательной недостаточностью и ОРДС.

МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Открытое проспективное рандомизированное одноцентровое сравнительное исследование безопасности и эффективности патогенредуцированной иммунной плазмы реконвалесцентов, перенесших COVID-19, и свежезамороженной плазмы здоровых доноров.

Критерии соответствия

Критерии включения:

- подписанное информированное согласие пациента или его законного представителя, если пациент в бессознательном состоянии;

- мужчины или женщины в возрасте старше 18 лет (женщины фертильного возраста могут быть включены в исследование вне зависимости от наличия беременности);
- наличие COVID-19, подтвержденного с помощью исследования мазка на РНК SARS-CoV-2 из верхних дыхательных путей методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) и/или клинико-рентгенологически (наличие характерной клинической картины и характерных признаков полисегментарной вирусной пневмонии COVID-19 при компьютерной томографии (КТ) грудной клетки);
- наличие не менее трех из следующих показателей:
 - уровень $SpO_2 < 93\%$ на атмосферном воздухе;
 - лихорадка $\geq 38,5^\circ C$ в течение последних 3 сут;
 - лимфопения $< 0,85 \times 10^9/л$;
 - концентрация С-реактивного белка (СРБ) > 50 мг/л;
 - концентрация ферритина > 600 мкг;
 - повышение в течение последних 3 сут в ≥ 3 раза концентрации одного из показателей: IL6, IL2, TNF α , INF γ ;
 - наличие неблагоприятных факторов тяжелого течения COVID-19 (возраст 65+, сахарный диабет, гипертоническая болезнь, ожирение, хронические заболевания с нарушением функции жизненно важных органов, другие коморбидные состояния, ухудшающие прогноз для выздоровления);
 - респираторный индекс ≤ 300 ;
 - прием иммуносупрессивных препаратов в настоящий момент или в течение последних 2 нед.

Критерии невключения:

- наличие противопоказаний к трансфузии донорской иммунной плазмы;
- продолжительность ИВЛ > 48 ч;
- наличие хронических заболеваний легких с хронической дыхательной недостаточностью;
- потребность в постоянной кислородотерапии в домашних условиях до начала настоящего заболевания;
- уровень креатинина в сыворотке крови > 150 мкмоль/л;
- наличие заболевания с прогнозом выживания < 1 года;

- лечение моноклональными антителами к IL6, IL2, IL1, TNF α .

Критерии исключения

Критериями досрочного прекращения участия пациентов в исследовании являлись:

- отзыв пациентом информированного согласия;
- впервые выявленные состояния и/или заболевания, описанные в критериях невключения;
- возникновение серьезных нежелательных явлений;
- нежелательные явления, не отвечающие критериям серьезности, при развитии которых, по мнению исследователя, дальнейшее участие в исследовании может оказаться пагубным для здоровья или благополучия пациента;
- административные причины (прекращение исследования спонсором или регуляторными органами), а также грубые нарушения протокола, способные повлиять на результаты исследования;
- пациент получает/нуждается в дополнительном лечении, которое может повлиять на результат исследования или безопасность пациента;
- индивидуальная непереносимость препаратов исследования.

Условия проведения

Исследование выполнено на базе ФГБУ ФНКЦ ФМБА России в период с 28.04. по 30.06.2020, во время работы инфекционного стационара по терапии COVID-19.

Описание медицинского вмешательства

Заготовка гипериммунной плазмы

В исследовании добровольно и безвозмездно приняли участие 695 реконвалесцентов, перенесших COVID-19, из которых отобрали 146 потенциальных доноров гипериммунной антиковидной плазмы с высоким титром вируснейтрализующих антител к рецепторсвязывающему домену (RBD) S-белка SARS-CoV-2. Титр антител определяли методом иммуноферментного анализа с помощью тест-системы, разработанной в ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России. Плазму заготавливали от доноров без гемотрансмиссивных заболеваний, с нормальными биохимическими показателями и коагулограммой, имеющих титр антител к RBD не ниже 1:1000. Заготовка осуществлялась методом плазмафереза, объем заготавливаемой плазмы составлял 640 мл за одну до-

нацию, донации повторяли каждые 2 нед, до трех раз, с обязательным повторным определением титра антител.

Схема терапии

Введение свежеразмороженной одноклеточной патогенредуцированной антиковидной плазмы или неиммунной плазмы осуществляли двукратно с интервалом 24 ч по следующей схеме:

- I день: 320 мл, внутривенно, медленно, после проведения пробы на биосовместимость;
- II день: 320 мл, внутривенно, медленно.

С целью профилактики возможных аллергических и гипертермических реакций каждый раз перед введением плазмы внутривенно вводили 8 мг дексаметазона.

Исходы исследования

Основные конечные точки:

- для пациентов, госпитализированных по поводу тяжелого течения COVID-19 и находящихся на самостоятельном дыхании: частота перевода на ИВЛ в течение 7 дней после первого введения плазмы и летальность в течение 30 дней;
- для пациентов с крайне тяжелым течением, находящихся на ИВЛ, — летальность в течение 30 дней.

Вторичные конечные точки:

- частота развития ОРДС;
- длительность пребывания в отделении реанимации и интенсивной терапии;
- общая длительность госпитализации;
- клинический статус, оцениваемый в соответствии с рекомендациями Всемирной организации здравоохранения;
- длительность пребывания на ИВЛ;
- длительность потребности в кислородотерапии;
- повышение титра антител к SARS-CoV-2 в плазме крови;
- динамика уровня сатурации кислорода (газов артериальной крови);
- динамика цитокинов IL6, IL10, TNF α ;
- динамика уровня СРБ;
- динамика уровня лихорадки;
- частота возникновения показаний для введения моноклональных антител к рецептору IL6.

В данном сообщении будут представлены результаты по достижению первичных конечных точек, а также вторичных конечных точек в виде динамики уровня лихорадки и СРБ.

Этическая экспертиза

Протокол исследования был одобрен Локальным этическим комитетом ФНКЦ (протокол заседания № 4 от 28.04.2020) и размещен в международном регистре клинических исследований Clinicaltrials.gov (NCT04392414). В исследование было рекрутировано 86 пациентов с COVID-19 и 146 доноров антиковидной плазмы. Все участники исследования, находящиеся на момент рекрутирования в сознании, подписали информированное согласие. Пациенты в крайне тяжелом, бессознательном состоянии были включены в исследование решением консилиума и врачебной комиссии в соответствии с временными рекомендациями Минздрава России [18] с целью переливания гипериммунной плазмы по жизненным показаниям. Рандомизация в последнем случае не проводилась.

Статистический анализ

Статистическая обработка данных проводилась для всех пациентов, которым проведена хотя бы одна инфузия плазмы и которые имеют хотя бы одну оценку после исходной по параметрам безопасности и эффективности.

Обработка данных проводилась в электронной базе данных (Excel) с использованием программы IBM SPSS Statistics 23.0. Анализ динамики параметрических данных проводили с использованием двухфакторного ANOVA для параметрических показателей, а также с помощью непараметрических методов и сравнения результатов на основе таблиц сопряженности (критерий согласия χ^2 Пирсона).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Объекты (участники) исследования

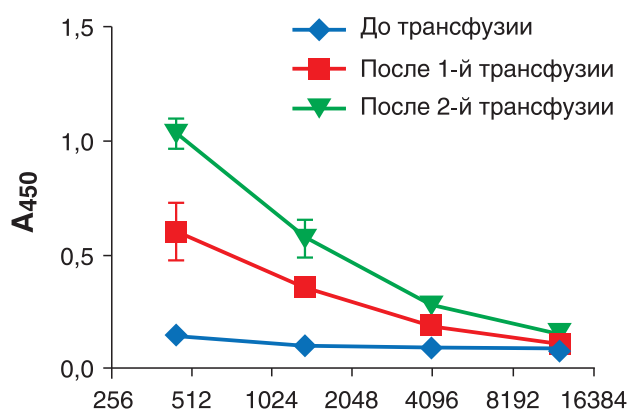
В исследование включено 86 пациентов с COVID-19. Пациентов рекрутировали в соответствии с критериями включения из числа вновь поступивших в инфекционный стационар с клинической картиной вирусной пневмонии, подтвержденным РНК SARS-CoV-2 и/или характерной рентгенологической картиной при КТ грудной клетки. Рекрутированные пациенты были стратифицированы в две группы: I группа ($n = 20$) — пациенты с ОРДС в крайне тяжелом состоянии, находящиеся на ИВЛ; II группа ($n = 66$) — пациенты с COVID-19 среднетяжелого ($n = 27$) и тяжелого ($n = 39$) течения на самостоятельном дыхании. Вторая группа была рандомизирована в 2 когорты в соотношении 2:1. Первая когорта (нечетные

рандомизационные номера) получала в качестве терапии гипериммунную патогенредуцированную антиковидную плазму ($n = 46$), вторая когорта ($n = 20$) по той же схеме получала неиммунную свежезамороженную плазму. В исследовании также были проанализированы две дополнительные группы ретроспективного контроля (PK1 и PK2) из пациентов с COVID-19, которые проходили лечение в ФНКЦ в тот же период времени, получая ту же стандартную терапию, но без плазмы. Группу PK1 составили 70 пациентов ОПИТ с крайне тяжелым течением COVID-19, которым проводилась ИВЛ. Группу PK2 составили 150 пациентов стационарных отделений, сопоставимых по возрасту с пациентами группы II, состояние которых на момент госпитализации расценивалось как средней тяжести (45%) и тяжелое (55%).

Всем пациентам, начиная с первых суток после переливания иммунной плазмы, проводили определение титра нейтрализующих антител. Это исследование еще не завершено, однако предварительные результаты показали, что после трансфузии наблюдается существенное повышение титра анти-RBD антител (до 1:1000 и выше), детектируемое не менее 3 сут после последней трансфузии (рис. 1). До введения иммунной плазмы нейтрализующие антитела у рекрутированных пациентов в сыворотке крови не детектировались.

Пациенты группы I получили трансфузию плазмы реконвалесцентов, находясь на ИВЛ в течение не более 48 ч. Один из пациентов группы I с развернутой картиной ОРДС получил плазму, будучи на самостоятельном дыхании, однако, уже имея показания для проведения высокопоточной кислородотерапии (SatO_2 90% на потоке 15 л O_2 /мин в проп-позиции). В течение 12 ч он был интубирован

Рис. 1. Определение титра вируснейтрализующих антител к RBD S-белка SARS-CoV-2 у пациента после трансфузии двух доз плазмы.



и переведен на ИВЛ, в связи с чем было принято решение отнести его к пациентам группы I, у которых тяжелый ОРДС уже развился. Средний возраст пациентов группы I составил $62,9 \pm 14,6$ года (табл. 1); 12 из 20 пациентов имели сопутствующую патологию в виде гипертонической болезни, сахарного диабета, стенокардии или цереброваскулярных заболеваний. Вместе с тем в группе с крайне тяжелым течением заболевания было 6 молодых мужчин (30%) с нормальным индексом массы тела, не имеющих никакой клинически значимой сопутствующей патологии. У всех пациентов группы I на фоне ОРДС и тяжелой дыхательной недостаточности имели место лабораторные признаки «цитокинового шторма»: выраженная лимфопения ($0,85 \pm 0,21$), очень высокий СРБ (166 ± 44 мг/мл), значительно повышенный IL6 (102 ± 18 пг/мл) (см. табл. 1). Подавляющее большинство пациентов в данной группе (15 из 20) на момент начала терапии плазмой имели субтотальное поражение легких (КТ3 или КТ4).

Пациенты группы II были несколько моложе (средний возраст $55,3 \pm 10,6$ и $57,4 \pm 12,3$ года в первой и второй когортах соответственно); более чем у 80% наблюдалась коморбидная патология (табл. 2). У всех пациентов группы II наблюдались признаки острой воспалительной реакции (лимфопения, повышение СРБ, ферритина, умеренное повышение IL6) и подтвержденная с помощью КТ полисегментарная вирусная пневмония с характерной рентгенологической картиной (участки «матового стекла», консолидации). Признаки дыхательной недостаточности (ДНЗ) имели 59 и 60% пациентов 1-й и 2-й когорты соответственно, что позволило классифицировать их состояние как тяжелое.

Основные результаты исследования

У пациентов группы I, находящихся на ИВЛ, серьезных нежелательных явлений не зарегистрировано. При переливании свежезамороженной плазмы пациентам группы II клинически значимых реакций также не наблюдалось (подробнее см. в нашей работе, посвященной анализу безопасности терапии плазмой реконвалесцентов [19]). Наиболее частыми побочными эффектами у всех пациентов, получивших как иммунную, так и неиммунную плазму, были сыпь по типу крапивницы — у 7 (10,8%) и 1 (5%), а также фебрильные негемолитические реакции — у 5 (7,6%) и 2 (10%) пациентов соответственно. У одного пациента группы II с тяжелым течением COVID-19, получившего антиковидную плазму, спустя час после трансфузии возник некардиогенный

Таблица 1

Общая характеристика и основные клинико-лабораторные показатели пациентов группы I, получавших терапию плазмой реконвалесцентоv (n = 20)

№	Показатель	Значение, M ± STD
1	Возраст, M ± STD (min; max), лет	62,9 ± 14,6 (35; 89)
2	Пол, м/ж	13/7
3	Индекс массы тела, кг/м ²	28,5 ± 4,2 (26; 31)
4	Время от начала заболевания, дни	7 (5; 11)
5	SpO ₂ на момент поступления в ОРИТ, Me (min; max)	87 (83; 89)
6	Респираторная поддержка на момент введения плазмы	ВПКТ — 5 (25%) ИВЛ — 15 (75%)
7	Длительность ИВЛ до начала терапии плазмой, сут, n (%)	1 сут — 7 (35) 2 сут — 8 (40)
8	Продолжительность ИВЛ, M ± STD (min; max), сут	14,9 ± 7 (6; 28)
9	ПЦР-подтвержденное наличие SARS-CoV-2, n (%)	16 (80)
10	Стадия по компьютерной томографии, n (%)	КТ2 — 5 (25) КТ3 — 11 (55) КТ4 — 4 (20)
11	СРБ, мг/л	166 ± 44
12	Количество лимфоцитов, 1 × 10 ⁹ /л	0,85 ± 0,21
13	Ферритин, мг/л	874 ± 214
14	Глюкоза, ммоль/л	7,14 ± 1,2
15	Уровень IL6, пг/мл	102 ± 18
16	Наличие сопутствующей патологии, ухудшающей прогноз заболевания, n (%)	12 (60)
17	Распределение по группам крови, n (%)	O (I) — 6 (30) A (II) — 10 (50) B (III) — 3 (15) AB (IV) — 1 (5)

Примечание. ОРИТ — отделение реанимации и интенсивной терапии, ВПКТ — высокопоточная кислородотерапия, ИВЛ — искусственная вентиляция легких, СРБ — С-реактивный белок.

Таблица 2

Общая характеристика и основные клинико-лабораторные показатели пациентов группы II

№	Показатель	Иммунная плазма n = 46	Неиммунная плазма n = 20
1	Возраст, M ±STD (min; max), лет	55,3 ± 10,6 (28; 89)	57,4 ± 12,3 (25; 78)
2	Пол, м/ж	29/17	12/8
3	Индекс массы тела, кг/м ²	26,5 (20; 31)	25,0 (20; 28)
4	Длительность заболевания, дни	9 (5; 14)	8 (5; 11)
5	Тяжесть состояния на момент включения в исследование, n (%)	Средней тяжести — 19 (41) Тяжелое — 27 (59)	Средней тяжести — 8 (40) Тяжелое — 12 (60)
6	SpO ₂ на атм. воздухе на момент включения в исследование, %	91,5 ± 4,7	93,0 ± 3,0
7	SpO ₂ на фоне оксигенотерапии, %	94,0 ± 1,7	94,1 ± 2,3
8	Температура тела на момент включения в исследование, °C	38,2 ± 0,6	38,1 ± 0,8

Таблица 2. Окончание

№	Показатель	Иммунная плазма <i>n</i> = 46	Неиммунная плазма <i>n</i> = 20
9	Длительность лихорадки $\geq 38,0^{\circ}\text{C}$, дней, Me (min; max)	5 (4; 8)	5 (3; 7)
10	Положительный ПЦР-тест на РНК SARS-CoV-2 перед терапией плазмой, <i>n</i> (%)	38 (83)	17 (81)
11	Стадия по компьютерной томографии, <i>n</i> (%)	КТ1 — 5 (11) КТ2 — 18 (39) КТ3 — 20 (44) КТ4 — 3 (6)	КТ1 — 2 (10) КТ2 — 13 (65) КТ3 — 5 (25) КТ4 — 0
12	СРБ, М \pm STD, мг/л	89,4 \pm 12,4	80,6 \pm 19,9
13	Количество лимфоцитов, $1 \times 10^9/\text{л}$	1,01 \pm 0,36	1,06 \pm 0,60
14	Ферритин, мг/л	863,4 \pm 678,1	823,0 \pm 429,9
15	Глюкоза, ммоль/л	7,11 \pm 2,96	6,44 \pm 1,95
16	Уровень IL6, пг/мл	44 \pm 11	38 \pm 11
17	Распределение по группам крови, <i>n</i> (%)	0 (I) — 14 (30) A (II) — 23 (50) B (III) — 5 (11) AB (IV) — 4 (9)	0 (I) — 5 (25) A (II) — 9 (45) B (III) — 4 (20) AB (IV) — 2 (10)
18	Наличие сопутствующей патологии, ухудшающей прогноз заболевания, <i>n</i> (%)	40 (87)	16 (80)

Примечание. ПЦР — полимеразная цепная реакция, СРБ — С-реактивный белок.

отек легкого, что было расценено как проявление синдрома острого посттрансфузионного повреждения легких (TRALI). Всего нежелательные явления в группе антиковидной плазмы (суммарно в отделении реанимации и интенсивной терапии и линейных отделениях) наблюдались у 14 пациентов, что составило 21,5% общего количества пациентов в группе, в то время как у получивших свежезамороженную плазму — лишь у 3 (15%).

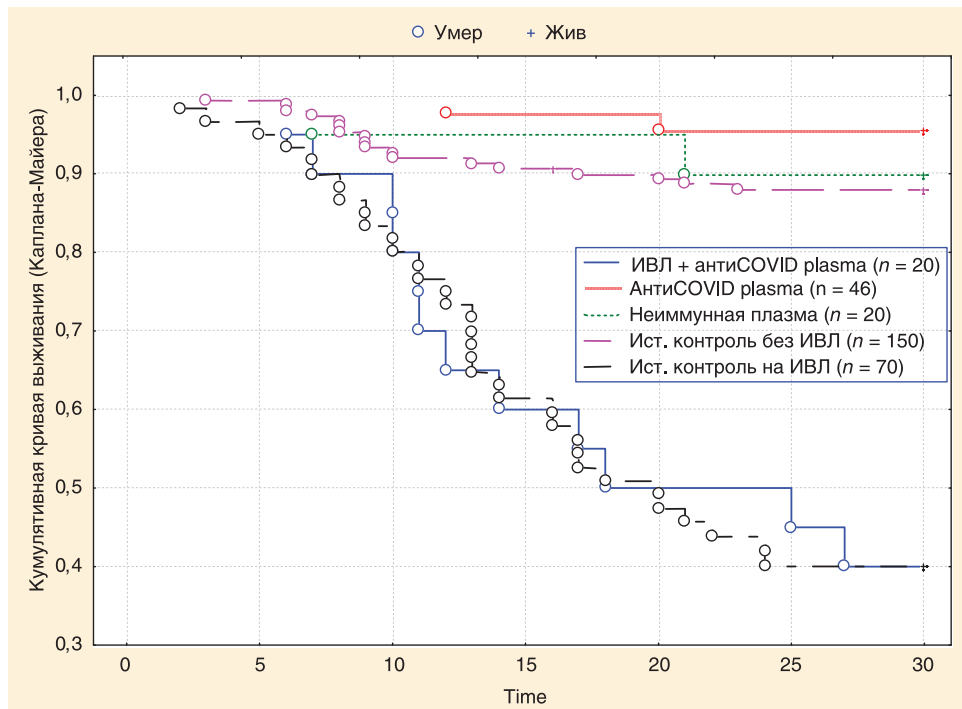
У большинства пациентов группы I после введения антиковидной плазмы, несмотря на определяющийся титр нейтрализующих антител, наблюдалось дальнейшее увеличение сывороточной концентрации СРБ и ферритина, прогрессирование лимфопении. Каких-либо других клинико-лабораторных признаков эффективности терапии плазмой в первые трое суток после введения у пациентов на ИВЛ мы не обнаружили. Тридцатидневная летальность пациентов группы I, получивших антиковидную плазму, составила 60%, что практически полностью соответствует средней летальности пациентов на ИВЛ в группе РК1, определенной по 70 законченным случаям в нашем стационаре, — 57,9% [20] (рис. 2).

У подавляющего большинства пациентов группы II (75%) после трансфузии плазмы реконвалес-

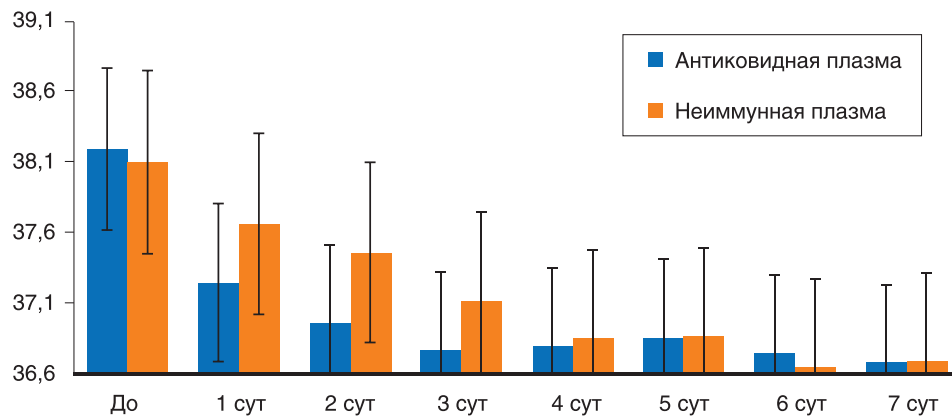
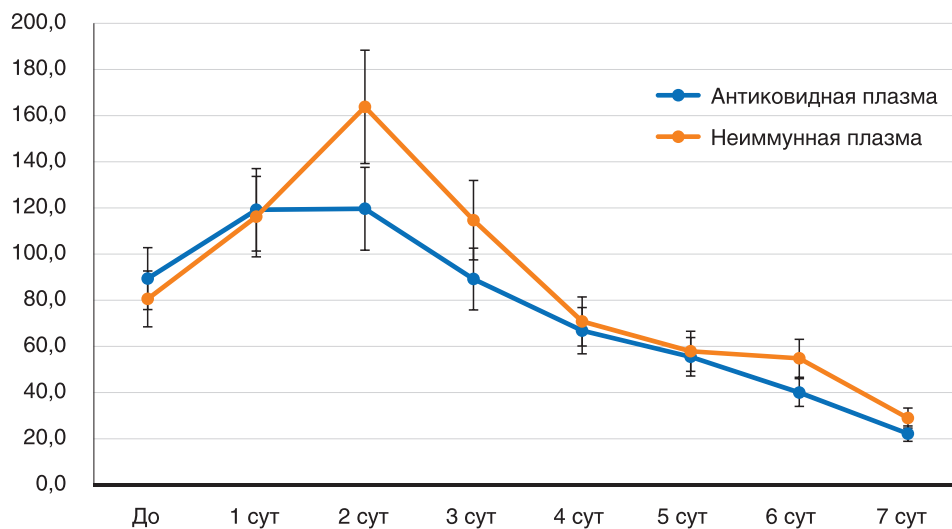
центов в течение 1–5 сут наступало клиническое улучшение, характеризуемое регрессом лихорадки, уменьшением дыхательной недостаточности, нормализацией лабораторных показателей. В подгруппе пациентов, получивших неиммунную плазму, клиническое улучшение в течение первых 5 сут наступило в 51% случаев.

У большинства пациентов группы II, получивших трансфузию иммунной и неиммунной плазмы, наблюдался значимый антипиретический эффект. При этом в группе иммунной плазмы температура нормализовалась несколько быстрее, но разница с группой свежезамороженной плазмы не достигла статистически значимого уровня (рис. 3). Аналогичная тенденция несколько большей эффективности гипериммунной плазмы наблюдалась при анализе динамики концентрации СРБ (рис. 4): на 2-е сут после трансфузии иммунной и неиммунной плазмы различия почти достигли уровня статистической значимости ($p = 0,07$).

Из 46 пациентов первой подгруппы группы II, получивших антиковидную плазму, на ИВЛ в течение первых 2 сут после трансфузии были переведены 3 (6,5%) пациента, двое из которых скончались. Причиной смерти одного пациента была коронавирусная пневмония на фоне декомпенсирован-

Рис. 2. Кумулятивные кривые выживания пациентов, получивших иммунную и неиммунную плазму

Примечание. ИВЛ — искусственная вентиляция легких.

Рис. 3. Динамика температуры тела у пациентов после переливания плазмы, °C**Рис. 4.** Динамика концентрации С-реактивного белка в сыворотке крови у пациентов после переливания плазмы, мг/л

ного миелобластного лейкоза, у другого на фоне тяжелого течения COVID-19 после введения плазмы развился некардиогенный отек легкого.

В группе, получившей свежезамороженную плазму, потребность в проведении ИВЛ также возникла у 3 (15%) пациентов, из которых двое скончались. Таким образом, госпитальная летальность в группе, получившей плазму реконвалесцентов, составила 4,3%, что достоверно ниже общей госпитальной летальности, определенной по всем законченным случаям в нашем стационаре (6,73%). В ретроспективно оцененной контрольной группе РК2, соответствующей группе антиковидной плазмы по тяжести состояния, возрасту и сопутствующей патологии, госпитальная летальность составляла 12,0% (18 пациентов из 150) (см. рис. 2). Таким образом, терапия плазмой реконвалесцентов позволила снизить показатель госпитальной летальности у среднетяжелых и тяжелых пациентов на самостоятельном дыхании более чем в 2 раза.

ОБСУЖДЕНИЕ

Данное клиническое исследование было инициировано нами на пике роста заболеваемости COVID-19 в городе Москве вследствие отсутствия эффективной этиотропной терапии и острейшей необходимости разработки средства экстренной помощи пациентам с тяжелым течением заболевания. Вместе с тем мы отдавали себе отчет в том, что переливание такой биологически активной субстанции, как донорская плазма, особенно плазма реконвалесцентов, может сопровождаться серьезными нежелательными явлениями, и решение о проведении трансфузии каждый раз должно приниматься только в случаях, когда риск прогрессирования и летального исхода заболевания значимо перевешивает возможные риски осложнений лечения. С учетом отсутствия доказательной базы эффективности терапии плазмой на момент начала наших исследований был выбран рекомендованный FDA формат открытого рандомизированного клинического исследования [21], которому предшествовало популяционное исследование по подбору доноров гипериммунной плазмы. Наш опыт показал, что среди потенциальных доноров, перенесших COVID-19, высокий титр антител к RBD S-белка (1:1000 и выше) имеют лишь 21% обследованных. Увеличить долю гипериммунных доноров можно лишь путем отбора тех, кто перенес тяжелую пневмонию (КТ2, КТ3) не более 2 мес назад, поскольку титр нейтрализующих антител спустя означенное

время может существенно снижаться (но совсем не обязательно).

Первые работы по оценке безопасности и эффективности плазмы реконвалесцентов в лечении COVID-19 уже завершены, а результаты опубликованы, при этом несколько десятков исследований, включая представленное, продолжаются или находятся на этапе анализа полученных результатов. Стоит заметить, что один из первых отчетов об успешном лечении 5 критически тяжелых пациентов с COVID-19, находившихся на ИВЛ, получивших по 2 инфузии плазмы объемом 200–250 мл, вдохновил многих исследователей и врачей [10]. Еще одно исследование из Китая с участием 10 тяжелых больных, трое из которых находились на ИВЛ, показало клиническое и лабораторное улучшение после переливания в течение 3 дней наблюдения у всех пациентов, а также быструю редукцию КТ-симптомов [11]. Однако дальнейшие более представительные и тщательно спланированные исследования не подтвердили оптимистических выводов об эффективности плазмы реконвалесцентов у больных в критическом состоянии. Совсем недавно, уже после завершения набора пациентов в наше исследование, были опубликованы результаты одного из первых открытых рандомизированных мультицентровых исследований безопасности и эффективности плазмы реконвалесцентов, проведенного L. Li и соавт., с участием 103 пациентов в семи медицинских центрах Ухани [22]. Согласно этим данным, сравнивавшим пациентов, получавших плазму ($n = 52$) или стандартную терапию ($n = 51$), достоверных различий в частоте клинического улучшения и в 28-дневной летальности не обнаружено, хотя вирусная нагрузка после терапии плазмой уменьшалась достоверно быстрее, чем в контрольной группе. Вместе с тем, проанализировав отдельно подгруппы пациентов в тяжелом и крайне тяжелом состоянии с проведением ИВЛ, обнаружили, что исходы у пациентов, которые получили плазму до развития критического состояния и начала ИВЛ, достоверно лучше при сравнении с соответствующим контролем, в то время как применение плазмы в критическом состоянии никак не влияет на исход [22].

Практически одновременно были опубликованы результаты исследователей из США, где в нескольких медицинских центрах Нью-Йорка также провели рандомизированное исследование безопасности и эффективности плазмы реконвалесцентов [23]. T. Sean и соавт. наблюдали эффект

от плазмы только у тех пациентов, которые еще не были интубированы, хотя многие из них получали высокопоточную кислородотерапию [23]. Таким образом, данные нашего исследования, в котором мы не обнаружили достоверного влияния терапии плазмой на исход заболевания у пациентов, находящихся на ИВЛ, полностью соответствуют результатам мультицентровых исследований из Ухани и Нью-Йорка. Следует добавить, что у этой категории пациентов с развернутым тяжелым ОРДС и субтотальным поражением легких уже не эффективны не только плазма реконвалесцентов, но и моноклональные антитела против рецепторов IL6 и другие иммуносупрессивные препараты. Коварство COVID-19 заключается в том, что данная стадия заболевания может развиваться очень быстро — в течение считанных часов, что требует от лечащего врача незамедлительного реагирования при первых признаках «цитокинового шторма».

Ключевым результатом, достигнутым нами, является более чем двукратное по сравнению с контрольными группами увеличение выживаемости пациентов, находящихся на самостоятельном дыхании после терапии плазмой. При этом в нашем исследовании было показано, что уменьшение летальности пациентов после введения плазмы не связано с неспецифическим действием иммуноглобулинов плазмы, поскольку достоверное снижение летальности не наблюдается после трансфузии неиммунной свежемороженой плазмы. Эти результаты свидетельствуют, что снижение летальности после переливания гипериммунной плазмы, вероятнее всего, обусловлено действием вируснейтрализующих антител, инактивирующих возбудителя и вызывающих перелом в течение заболевания. Вместе с тем антипиретическое и противовоспалительное действие трансфузии иммунной и неиммунной плазмы отличалось недостоверно и, по всей вероятности, обусловлено действием неспецифических иммуноглобулинов и других факторов, присутствующих в нормальной плазме.

Следует отметить, что практически все исследования отмечали хорошую переносимость терапии плазмой реконвалесцентов, побочные эффекты были редкими и незначительными, TRALI ни в одном случае не зафиксирован. К сожалению, наш опыт показал, что нежелательные явления при переливании гипериммунной плазмы возникают чаще, чем при переливании неиммунной

свежемороженой плазмы. С учетом возникновения у одного из пациентов с тяжелым течением COVID-19 TRALI, делать заключение о том, что переливание гипериммунной плазмы полностью безопасный метод не приходится.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, на сегодняшний день можно сделать вывод об ограниченной безопасности применения плазмы переболевших COVID-19 и эффективности такой терапии как минимум с точки зрения двукратного повышения выживаемости госпитализированных пациентов с тяжелой дыхательной недостаточностью, не находящихся на ИВЛ. В отсутствие биоинженерных вируснейтрализующих антител и эффективной этиотропной терапии применение гипериммунной плазмы реконвалесцентов является наиболее простым и эффективным средством специфической этиопатогенетической терапии тяжелых форм COVID-19.

БЛАГОДАРНОСТИ

Авторы благодарят руководителя ФМБА России В.И. Скворцову за помощь в организации НИОКР «Плазма-Антиковид».

Авторы благодарны руководителю службы крови ФМБА России О.В. Эйхлер за поддержку на этапе заготовки плазмы реконвалесцентов.

Авторы признательны руководителю лаб. трансплантационного иммунитета ФГБУ «НМИЦ гематологии» Г.А. Ефимову за помощь в выполнении иммуноферментного анализа.

Авторы благодарят А.С. Филатова (НИИ иммунологии ФМБА России) и С.А. Кулемзину (Институт молекулярной и клеточной биологии СО РАН) за помощь в оценке вируснейтрализующей активности антител.

Авторы признательны сотрудникам ФНКЦ О.А. Лебенковой и О.А. Филипповой за помощь с оформлением ИРК.

Авторы благодарят сотрудников Центра крови ФМБА России, принявших участие в заготовке плазмы реконвалесцентов.

Авторы благодарят всех доноров антиковидной плазмы, принявших участие в данном исследовании, за бескорыстную помощь медикам в борьбе с COVID-19 в тяжелый период пандемии в Москве.

Авторы выражают искреннюю благодарность и признательность всем врачам и медсестрам «красной зоны» ФНКЦ, принявшим участие в исследовании.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Работа выполнена за счет средств государственного задания ФМБА России (шифр «Глазма-Антиковид»).

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

УЧАСТИЕ АВТОРОВ

В.П. Баклаушев и А.В. Аверьянов внесли равный вклад в планирование и реализацию данного исследования (В.П. Баклаушев — анализ уровня нейтрализующих антител, обследование доноров, организация заготовки плазмы, написание статьи; А.В. Аверьянов — подбор пациентов по критериям включения, контроль за выполнением клин. исследования, корректура статьи). А.В. Перкина, О.И. Бабионис — ведение пациентов, заполнение ИРК. А.В. Иванов, В.Т. Валуев-Эллистон — выполнение иммуноферментного анализа. А.Г. Сотникова, О.Н. Новикова, В.Е. Шикина, Н.В. Дупик, А.Г. Кедрова, А.Е. Санжаров, Н.А. Соловьёв, А.Г. Винокуров, Ю.В. Иванов, В.Н. Васильев — ведение пациентов в линейных отделениях. Г.М. Юсубалиева, Н.Ф. Закирова — пробоподготовка, проведение иммунохимических исследований; Я.Н. Глазов — руководство заготовкой плазмы крови; Т.В. Клыпа — курирование больных в ОРИТ. А.В. Троицкий — общее руководство проектом. Все авторы приняли активное участие в выполнении работы, прочли, внесли правки и одобрили окончательную версию статьи.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Баклаушев В.П., Кулемзин С.В., Горчаков А.А., и др. COVID-19. Этиология, патогенез, диагностика и лечение // *Клиническая практика*. 2020;11(1):7–20. [Baklaushev VP, Kulemzin SV, Gorchakov AA, et al. COVID-19. Etiology, pathogenesis, diagnosis and treatment. *Journal of Clinical Practice*. 2020;11(1):7–20. (In Russ).] doi: 10.17816/clinpract26339.
2. Luke TC, Kilbane EM, Jackson JL, Hoffman SL. Meta-analysis: convalescent blood products for Spanish influenza pneumonia: a future H5N1 treatment? *Ann Intern Med*. 2006;145(8):599–609. doi: 10.7326/0003-4819-145-8-200610170-00139.
3. Hung IF, To KK, Lee CK, et al. Convalescent plasma treatment reduced mortality in patients with severe pandemic influenza A (H1N1) 2009 virus infection. *Clin Infect Dis*. 2011;52(4):447–456. doi: 10.1093/cid/ciq106.
4. Cheng Y, Wong R, Soo Y, et al. Use of convalescent plasma therapy in SARS patients in Hong Kong. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2005;24(1):44–46. doi: 10.1007/s10096-004-1271-9.
5. Ko JH, Seok H, Cho S, et al. Challenges of convalescent plasma infusion therapy in Middle East respiratory coronavirus infec-

tion: a single centre experience. *Antivir Ther (Lond)*. 2018;23(7):617–622. doi: 10.3851/IMP3243.

6. Bin Ju, Qi Zhang, Jiwan Ge, Ruoke Wang, Jing Sun, Xi-angyang Ge et al. Human neutralizing antibodies elicited by SARS-CoV-2 infection. 2020. doi: 10.1038/s41586-020-2380-z.

7. Sridhar S, Luedtke A, Langevin E Effect of dengue serostatus on dengue vaccine safety and efficacy. *N Engl J Med*. 2018;379(4):327–340. doi: 10.1056/NEJMoa1800820.

8. Wan Y, Shang J, Sun S, et al. Molecular mechanism for antibody-dependent enhancement of coronavirus entry. *J Virol*. 2020;94(5):e02015-19. doi: 10.1128/JVI.02015-19.

9. Zhao J, Yuan Q, Wang H, et al. Antibody responses to SARS-CoV-2 in patients of novel coronavirus disease 2019. *Clin Infect Dis*. 2020;ciaa344. doi: 10.1093/cid/ciaa344.

10. Zhang B, Liu S, Tan T, et al. Treatment with convalescent plasma for critically ill patients with SARS-CoV-2 infection. *Chest*. 2020. pii: S0012-3692(20)30571-7. doi: 10.1016/j.chest.2020.03.039.

11. Duan K, Liu B, Li C, et al. Effectiveness of convalescent plasma therapy in severe COVID-19 patients. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2020. pii: 202004168. doi: 10.1073/pnas.2004168117.

12. Shen C, Wang Z, Zhao F, et al. Treatment of 5 critically ill patients with COVID-19 with convalescent plasma. *JAMA*. 2020. doi: 10.1001/jama.2020.4783.

13. Dzik S. COVID-19 convalescent plasma: now is the time for better science. *Transfus Med Rev*. 2020. doi: 10.1016/j.tmr.2020.04.002.

14. Hyperimmune plasma for critical patients with COVID-19 (COVID-19-PLASMA). *ClinicalTrials.gov*; 2020. NCT04321421.

15. Convalescent plasma to limit coronavirus associated complications. *ClinicalTrials.gov*; 2020. NCT04325672.

16. Anti-SARS-CoV-2 inactivated convalescent plasma in the treatment of COVID-19. *ClinicalTrials.gov*; 2020. NCT04292340.

17. Safety in convalescent plasma transfusion to COVID-19. *ClinicalTrials.gov*; 2020. NCT04333355.

18. Временные методические рекомендации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)». Версия 7 (утв. Министерством здравоохранения РФ 3 июня 2020 г.). [Vremennyye metodicheskiye rekomendatsii «Profilaktika, diagnostika i lecheniye novoy koronavirusnoy infektsii (COVID-19)». Version 7 (utv. Ministerstvom zdravookhraneniya RF 3 iyunya 2020 g.). (In Russ).] Доступно по: <https://base.garant.ru/74212510/>. Ссылка активна на 12.06.2020.

19. Аверьянов А.В., Перкина А.С., Сотникова А.Г., и др. Исследование безопасности плазмы реконвалесценто в терапии COVID-19 // *Медицина экстремальных ситуаций*. — 2020 (принято в печать). [Aver'yanov AV, Perkina AS, Sotnikova AG, et al. Issledovaniye bezopasnosti plazmy rekonvalestsentov v terapii COVID-19. *Meditsina ekstremal'nykh situatsiy*. 2020. (In Russ).]

20. Клыпа Т.В., Бычинин М.В., Мандель И.А., и др. Клиническая характеристика пациентов с COVID-19, поступающих в отделение интенсивной терапии. предикторы тяжелого течения // *Клиническая практика*. — 2020. — Т.11. — №2. [Klypa TV, Vychinin MV, Mandel IA, et al. Clinical characteristics of patients admitted to an ICU with COVID-19. Predictors of the severe disease. *Journal of Clinical Practice*. 2020;11(2). (In Russ).] doi.org/10.17816/clinpract34182.

21. Food and Drug Administration. Recommendations for Investigational COVID-19 Convalescent Plasma. [cited 2020 May 1]. Available from: <https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/investigational-new-drug-ind-or-device-exemption-ide-process-cber/recommendations-investigational-covid-19-convalescent-plasma>.

22. Li L, Zhang W, Hu Y, et al. Effect of convalescent plasma therapy on time to clinical improvement in patients with severe and life-threatening COVID-19: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2020;e2010044. doi: 10.1001/jama.2020.10044.

23. Sean TH Liu, Hung-Mo Lin, Ian Baine, et al. Convalescent plasma treatment of severe COVID-19: A matched control study. *medRxiv*. 2020. Available from: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.05.20.20102236v1>.

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Баклаушев Владимир Павлович, д.м.н. [Vladimir P. Baklaushev, MD, PhD]; **адрес:** 115682, Москва, Ореховый бульвар, д. 28 [address: 28, Orechovy boulevard, Moscow 115682, Russia];
e-mail: baklaushev.vp@fnkc-fmba.ru, **SPIN-код:** 3968-2971, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0003-1039-4245>

Аверьянов Александр Вячеславович, д.м.н., профессор [**Alexander V. Averyanov**, MD, PhD, Professor];
e-mail: dr.averyanov@gmail.com, **SPIN-код:** 2229-7100, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0003-1031-6933>

Сотникова Анна Геннадиевна, к.м.н. [**Anna G. Sotnikova**, MD, PhD]; e-mail: sotnikoffaa@gmail.com,
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1237-8134>

Перкина Анастасия Сергеевна [**Anastasia S. Perkina**, MD], врач-пульмонолог;
e-mail: anastasyaperkina@gmail.com; **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0003-0351-1802>

Иванов Александр Владимирович, к.х.н. [**Alexander V. Ivanov**, PhD]; e-mail: aivanov@yandex.ru,
SPIN-код: 5776-5496, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-5659-9679>

Юсубалиева Гаухар Маратовна, к.м.н. [**Gaukhar M. Yusubalieva**, MD, PhD], старший научный сотрудник;
e-mail: gaukhar@gaukhar.org, **SPIN-код:** 1559-5866, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0003-3056-4889>

Новикова Оксана Николаевна, к.м.н., зав. отделением терапии [**Oksana N. Novikova**, MD, PhD];
e-mail: Novikova_oksana_@mail.ru, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0003-2779-0383>

Шикина Валентина Евгеньевна, к.м.н., [**Valentina E. Shikina**, MD, PhD]; e-mail: shik-val@mail.ru,
SPIN-код: 8371-5054, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-6672-4269>

Дупик Николай Васильевич, зав. отделением кардиологии [**Nikolay V. Dupik**, MD];
e-mail: dnv-74@yandex.ru

Кедрова Анна Генриховна д.м.н. [**Anna G. Kedrova**, MD, PhD]; e-mail: kedrova.anna@gmail.com,
SPIN-код: 3184-9760

Санжаров Андрей Евгеньевич [**Andrey E. Sanzharov**, MD]; e-mail: sanzha@mail.ru, **SPIN-код:** 5713-5791,
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1056-3053>

Ширшова Елена Вениаминовна, д.м.н., профессор [**Elena V. Shirshova**, MD, PhD],
e-mail: Shirshova60@rambler.ru, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0001-9193-0534>

Балионис Ольга Игоревна, врач-пульмонолог [**Olga I. Balionis**, MD]; e-mail: balionis.oi@gmail.com,
SPIN-код: 7208-4442, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-8251-4050>

Валуев-Эллистон Владимир Треворович, к.б.н. [**Vladimir T. Valuev-Elliston**, PhD];
e-mail: gansfaust@mail.ru, **SPIN-код:** 3492-4501, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0003-0365-570X>

Закирова Наталья Фанисовна, к.х.н. [**Natalia F. Zakirova**, PhD]; e-mail: nat_zakirova@mail.ru,
SPIN-код: 8050-2592, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0001-9704-6977>

Глазов Ярослав Николаевич, зав. отделением заготовки и фракционирования крови Центра крови
ФМБА России [**Yaroslav N. Glazov**, MD]; e-mail: yglazov@bloodfmba.ru, **SPIN-код:** 3344-8644,
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7761-8093>

Панюхина Ирина Анатольевна, зав. отделением [**Irina A. Panukhina**, MD]; e-mail: panyuirina@yandex.ru,
ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-8662-3457>

Соловьёв Николай Алексеевич, д.м.н., зав. отделением торакальной хирургии [**Nikolay A. Soloviev**, MD,
PhD]; e-mail: my_docs@mail.ru, **SPIN-код:** 8024-7220, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0001-9760-289X>

Винокуров Алексей Георгиевич, к.м.н. [**Alexei G. Vinokurov**, MD, PhD]; e-mail: avinok@yandex.ru

Иванов Юрий Викторович, д.м.н. [**Yuri V. Ivanov**, MD, PhD]; e-mail: ivanovkb83@yandex.ru,
SPIN-код: 3240-4335, **ORCID:** <http://orcid.org/0000-0001-6209-4194>

Васильев Валентин Николаевич, к.м.н., доцент кафедры онкологии и пластической хирургии АПО
ФНКЦ ФМБА России [**Valentin N. Vasilev**, MD]; e-mail: vasilievvn@list.ru,
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2853-4528>

Клыпа Татьяна Валерьевна, д.м.н. [**Tatyana V. Klypa**, MD, PhD]; e-mail: tvklypa@gmail.com,
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2732-967X>

Троицкий Александр Витальевич, д.м.н., профессор [**Alexander V. Troitsky**, MD, PhD, Professor];
e-mail: dr.troitskiy@gmail.com, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0003-2411-6043>

ВОЗМОЖНОСТИ МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНОЙ ТОМОГРАФИИ В ДИАГНОСТИКЕ ПОРАЖЕНИЙ ЛЕГКИХ ПРИ COVID-19

В.Н. Лесняк¹, В.А. Журавлёва¹, А.В. Аверьянов²

¹ Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий
Федерального медико-биологического агентства России, Москва, Российская Федерация

² Научно-исследовательский институт пульмонологии Федерального медико-биологического агентства России,
Москва, Российская Федерация

Обоснование. Методы имидж-диагностики приобрели особое значение во время пандемии COVID-19, а компьютерная томография органов грудной клетки (КТ) стала «золотым стандартом» в выявлении поражения легких, оценке изменений в легочной паренхиме в динамике. Вместе с тем хорошо известно, что метод КТ связан со значимой лучевой нагрузкой, особенно с учетом того обстоятельства, что многим пациентам, болеющим или перенесшим COVID-19, требуются повторные, часто неоднократные контрольные КТ-исследования. С целью потенциального снижения лучевой нагрузки и получения дополнительной диагностической информации мы применили метод магнитно-резонансной томографии (МРТ) при вирусных пневмониях в ФНКЦ ФМБА России, перепрофилированном в центр по лечению пациентов с COVID-19. **Цель** — оценить возможности МРТ легких в диагностике пневмоний, вызванных новой коронавирусной инфекцией, описать симптомы, характерные для поражения паренхимы легких с использованием различных импульсных последовательностей, сопоставить полученные результаты с данными КТ. **Методы.** Статья основана на опыте применения компьютерной томографии высокого разрешения (КТВР) и МРТ легких у 15 пациентов с пневмониями, вызванными COVID-19. **Результаты.** Сопоставление данных КТВР и T2-взвешенных изображений (T2-ВИ) выявило в 100% случаев полное соответствие размеров, количества и положения зон снижения воздушности легочной ткани по типу «матового стекла» и зон консолидации. Уровень выявления линейных и ретикулярных изменений при МРТ достигал 73,3%. Свободная жидкость в плевральных полостях в умеренном и минимальном объеме выявлялась на T2-ВИ у 12 (80%) больных, что не всегда было диагностировано с помощью КТВР. Уверенно визуализировались медиастинальные и внутрилегочные лимфатические узлы. На T1-взвешенных изображениях (T1-ВИ) зоны матового стекла либо не визуализировались, либо были представлены меньшими по площади в сравнении с данными КТВР, хуже отображались также ретикулярные изменения. В 73,3% участки консолидации на T1-ВИ полностью соответствовали или приближались по характеристикам к изменениям на КТВР, при этом стоит отметить, что выполнение T1-ВИ в фазу выдоха (out phase) более четко отображало зоны консолидации по сравнению с T1-ВИ на вдохе (in phase). У 3 пациентов на фоне участков консолидации были зарегистрированы очаги повышенного сигнала на T1-ВИ с жироподавлением, что в сопоставлении с данными T2-ВИ позволило предположить наличие паренхиматозных кровоизлияний. **Заключение.** МРТ легких является достаточно чувствительным методом по отношению к выявлению зон «матового стекла» и консолидации, ретикулярных изменений, лимфаденопатии и превосходит КТВР в отображении плеврального выпота. МРТ грудной клетки можно рекомендовать в качестве метода диагностики при подозрении на легочное поражение COVID-19 у детей и беременных для исключения воздействия ионизирующего излучения, а также при мониторинге состояния легочной ткани после перенесенной вирусной пневмонии, если пациент ранее был подвержен высокой лучевой нагрузке.

Ключевые слова: вирусная пневмония, коронавирус, COVID-19, компьютерная томография, магнитно-резонансная томография.

(Для цитирования: Лесняк В.Н., Журавлёва В.А., Аверьянов А.В. Возможности магнитно-резонансной томографии в диагностике поражений легких при COVID-19. Клиническая практика. 2020;11(2):51–59. doi: 10.17816/clinpract34843)

THE CAPABILITIES OF MRI IN THE LUNG LESIONS DIAGNOSIS IN PATIENTS WITH COVID-19

V.N. Lesnyak¹, V.A. Zhuravleva¹, A.V. Averyanov²

¹ Federal Scientific and Clinical Center of Specialized Types of Medical Care and Medical Technologies of the Federal Medical and Biological Agency of Russia, Moscow, Russian Federation

² Research Institute of Pulmonology of the Federal Medical and Biological Agency of Russia, Moscow, Russian Federation

Backgrounds. The imaging diagnostic methods have become particularly important during the COVID-19 pandemic, and computed tomography of the thorax (CT) is considered to be the “gold standard” in the cases of lung lesions and in the evaluation of changes in the pulmonary parenchyma in dynamics. However, it is well known that the CT method is associated with a significant radiation dose, especially given the fact that repeated, and often reiterated control CT-tests are required for many patients who suffer COVID-19 or have recovered from the disease. In order to reduce the potential radiation exposure and receive some additional diagnostic information, we applied the magnetic resonance imaging (MRI) method for viral pneumonia at the FRCC of FMBA of Russia, which was redesigned as a center for the treatment of patients with COVID-19. **Aim.** The aim is to evaluate the possibilities of the lung MRI in the diagnosis of pneumonia caused by the new coronaviral infection, to describe the specific symptoms of lung parenchyma lesions using various pulse sequences, and compare the results with the CT data. **Methods.** The article is based on the practice of applying high-resolution computed tomography (HRCT) and MRI of the lungs in 15 patients with pneumonia caused by COVID-19. **Results.** The comparison of the HRCT data and T2-weighted images (T2-WI) in 100% of cases revealed a complete correlation in the size, number and position of the lung tissue areas with reduced air saturation by the type of ground glass opacity and the consolidation zones. The level of linear and reticular changes detection in MRI reached 73.3%. Free fluid in the pleural cavities in a moderate and minimal volume was revealed on T2-WI in 12 patients (80% of cases), while it was not diagnosed by HRCT in all the cases. The mediastinal and intra-pulmonary lymph nodes were visualized distinctly. In T1-weighted images (T1-WI), the areas of ground glass opacity were either not visualized, or were represented by smaller areas when compared to the HRCT data and reticular changes were also displayed worse. In 73.3% cases, the consolidation zones on T1-WI fully corresponded or were almost similar in characteristics to changes visualized by HRCT. At the same time, it is worth noting that performing T1-WI out phase more clearly displayed the consolidation zones when compared to T1-WI in phase. Foci of increased signal on T1-WI with fat suppression were registered in 3 patients against the background of consolidation sites which in comparison with the data of T2-WI, would suggest the presence of parenchymal hemorrhages. **Conclusion.** Lung MRI is a fairly sensitive method for identifying areas of ground glass opacity and consolidation, reticular changes and lymphadenopathy, and is superior to HRCT when displaying pleural effusion. Chest MRI may be recommended as a diagnostic method for suspected pulmonary COVID-19 lesion in children and pregnant women in order to exclude ionizing radiation exposure, as well as for monitoring the condition of lung tissue after viral pneumonia, if the patient was previously exposed to a high radiation dose.

Keywords: viral pneumonia, coronavirus, COVID-19, computed tomography, magnetic resonance imaging.

(For citation: Lesnyak VN, Zhuravleva VA, Averyanov AV. The Capabilities of MRI in the Lung Lesions Diagnosis in Patients with COVID-19. *Journal of Clinical Practice*. 2020;11(2):51–59. doi: 10.17816/clinpract34843)

АКТУАЛЬНОСТЬ

Коллективный опыт диагностики поражения легких при COVID-19 свидетельствует о решающей роли компьютерной томографии высокого разрешения (КТВР) как для выявления пневмонии, так и детальной оценки распространенности поражения и мониторинга эффективности терапии [1–3]. КТ-семиотика пневмонии COVID-19 к настоящему

моменту достаточно детально изучена: наиболее часто обнаруживаются множественные фокусы повышения плотности легочной паренхимы по типу «матового стекла» субплевральной или перибронховаскулярной локализации, в части случаев сопровождаемые ретикулярными изменениями в виде утолщения междольковых перегородок и внутридолькового интерстиция вплоть до формирования

феномена «булыжной мостовой» [4–6]. При легком течении заболевания могут регистрироваться солитарные фокусы «матового стекла» либо немногочисленные очажки перибронхиальной локализации. При прогрессировании процесса зоны «матового стекла» трансформируются в участки консолидации, которые при неблагоприятном течении заболевания вовлекают большие объемы легочной ткани, особенно в базальных сегментах нижних долей, вплоть до субтотального и тотального поражения легких. В целом радиологический симптомокомплекс пневмоний, вызванных COVID-19, не является уникальным и близок другим вирусным поражениям легких, например, вирусом гриппа или цитомегаловирусом [7]. У большинства пациентов все изменения подвергаются обратному развитию, лишь в случаях обширного поражения на месте зон консолидации может ожидать формирование интерстициального фиброза, что аналогично течению пневмоний при гриппе H1N1 [8].

Несмотря на высокую диагностическую ценность КТБР в выявлении паренхиматозных и интерстициальных изменений в легких, общеизвестно, что данный метод основан на использовании ионизирующего излучения, связан с достаточно высокой лучевой нагрузкой, особенно при частых повторных исследованиях, как в случае с COVID-19-пневмониями, поэтому стремление к снижению дозовых нагрузок через применение методов диагностики, не использующих ионизирующего излучения, не теряет актуальности. В этом смысле определенные надежды могут быть возложены на магнитно-резонансную томографию (МРТ) как метод, обладающий высокой тканевой чувствительностью и широкими возможностями выявления различных патологических изменений в тканях.

Цель исследования — оценить возможности МРТ легких в диагностике пневмоний, вызванных новой коронавирусной инфекцией, описать симптомы, характерные для поражения паренхимы легких с использованием различных импульсных последовательностей, сопоставить полученные результаты с данными КТБР.

МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Данное исследование является пилотным. Выполнялась МРТ легких пациентам с подтвержденной ПЦР-тестами коронавирусной инфекцией COVID-19, имевшим признаки воспалительных изменений в паренхиме легких при КТБР.

Критерии соответствия

Включались взрослые пациенты обоих полов, любых возрастов. Исключались пациенты с тяжелой дыхательной недостаточностью, требовавшей кислородной поддержки.

Условия проведения

Обследованы пациенты, поступившие в ФГБУ ФНКЦ ФМБА России, перепрофилированный в центр лечения COVID-19 на 400 коек, в период с 15.04.2020 по 10.06.2020.

Описание медицинского вмешательства

Обследование проводилось с использованием методов КТБР и МРТ. Во всех случаях диагноз был подтвержден с помощью анализа назофарингеальных мазков методом полимеразной цепной реакции (ПЦР).

Компьютерная томография выполнялась на КТ-сканерах Toshiba Aquilion 64 (Япония), Philips Ingenuity 128 (Нидерланды) и Siemens Somatom Definition Edge (Германия). МРТ-исследование проводилось на аппарате GE Discovery MR750w 3.0T (США). Кабинеты КТ и МРТ находились в зоне инфекционного заражения — «красной зоне», оценка результатов исследования осуществлялась вне ее — в «зеленой зоне». Набор МРТ-импульсных последовательностей включал следующие программы: для получения T2-взвешенных изображений (T2-ВИ) применяли T2 SS-FSE, T2 FS PROPELLER, для T1-взвешенных изображений (T1-ВИ) — T1 LAVA (IN PHASE, OUT PHASE, WATER, FAT), для диффузионно-взвешенных изображений (ДВИ) — DWI (в 4 случаях). Сбор данных проводился в фазу выдоха (без респираторной синхронизации) или с использованием навигатора и датчика дыхания (последнее применялось у пациентов с одышкой и трудностями сдерживания кашлевого рефлекса). КТ во всех случаях выполнялась в день госпитализации, МРТ — в первый или второй день пребывания в стационаре. Во всех случаях клиническое состояние пациентов коррелировало с рентгенологическими данными (у 10 больных было констатировано состояние средней тяжести, в одном случае клиническое состояние пациента было расценено как тяжелое). КТ-стадирование выявляемых изменений было произведено по следующей классификации. Стадия КТ1 соответствовала зонам уплотнения по типу «матового стекла» (вовлечение паренхимы легкого $\leq 25\%$), стадия КТ2 выставлялась

при наличии зон уплотнения по типу «матового стекла» (вовлечение паренхимы легкого 25–50%) с единичными участками консолидации, стадия КТ3 — при наличии зон уплотнения по типу «матового стекла», зон консолидации (вовлечение паренхимы легкого 50–75%), КТ — соответствовала диффузному уплотнению легочной ткани по типу «матового стекла» и консолидации в сочетании с ретикулярными изменениями (вовлечение паренхимы легкого $\geq 75\%$), а также присоединению двустороннего гидроторакса [9].

Исходы исследования

Основной исход исследования

Определение чувствительности метода МРТ по отношению к выявлению воспалительных изменений в легочной паренхиме при COVID-19 пневмониях.

Этическая экспертиза

Исследование не носило интервенционного характера, КТВР проводилась в рамках обследования пациентов с COVID-19 по клиническим показаниям, МРТ является методом, не несущим рисков для пациента, поэтому проведение этической экспертизы не требовалось.

Статистический анализ

Проведена качественная оценка радиологических феноменов; количественной оценки и статистической обработки не проводилось.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Объекты (участники) исследования

Обследовано 15 пациентов, из них 8 мужчин и 7 женщин, в возрасте от 45 до 83 лет, средний возраст 61 год. Во всех случаях поражение легких,

вызванное коронавирусной инфекцией COVID-19, было подтверждено при помощи ПЦР-анализа назофарингеальных мазков.

Респираторная синхронизация потребовалась в 5 случаях из 15; 7 пациентов не смогли во всех случаях уверенно выполнять команды по задержке дыхания, несмотря на отсутствие одышки в покое, в силу чего на МР-томограммах констатировано присутствие артефактов, связанных с динамической нерезкостью разной степени выраженности, наличие которых в большинстве случаев все же позволило интерпретировать полученные изображения. Длительность исследования зависела от состояния больного и составляла от 25 до 50 мин, что обуславливало использование полного или редуцированного пакета программ сканирования. Сопоставление результатов КТВР и МРТ осуществлялось путем синхронного просмотра изображений, сопоставленных по полю обзора и анатомическим ориентирам или локализации отдельных патологических изменений.

Основные результаты исследования

Сопоставление данных КТВР и T2-ВИ

Синхронное сравнение данных КТВР и МРТ изображений выявило в 100% случаев (у всех 15 пациентов) полное соответствие размеров, количества и положения зон снижения воздушности легочной ткани по типу «матового стекла» и зон консолидации (рис. 1, А, Б). При этом уровень сигнала от участков консолидации был несколько большим, чем от зон «матового стекла» (рис. 2, А, Б). Линейные и ретикулярные изменения уверенно выявлялись у 7 пациентов (в 63% случаев): визуализировались изменения междолькового, внутридолькового интерстиция, а также интерстициальной ткани по ходу сосудов

Рис. 1. Пациент, 53 года, выявляются множественные участки «матового стекла», расположенные во всех долях, преимущественно перибронховаскулярно, с нечеткими контурами — стадия КТ2 (А); аналогичные по размерам, количеству и локализации гиперинтенсивные участки визуализируются на T2-сканах, полученных с помощью импульсной последовательности PROPELLER FS (Б); на T1-ВИ описанные выше изменения практически не видны (В)

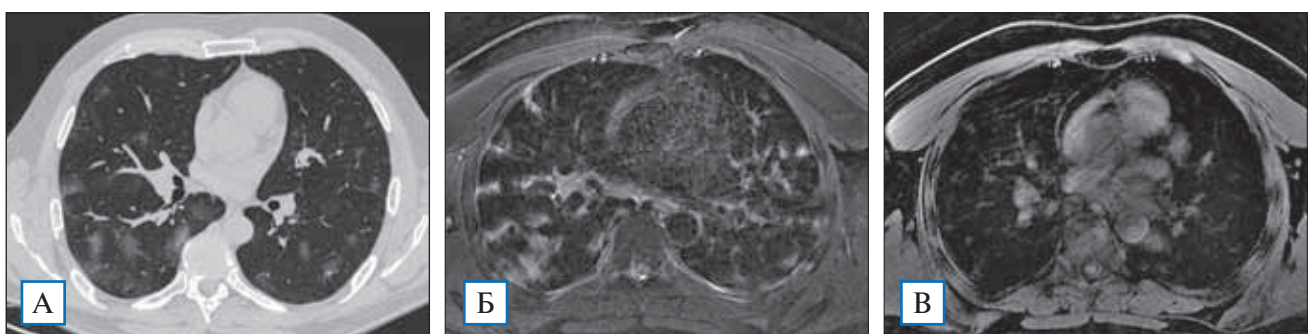
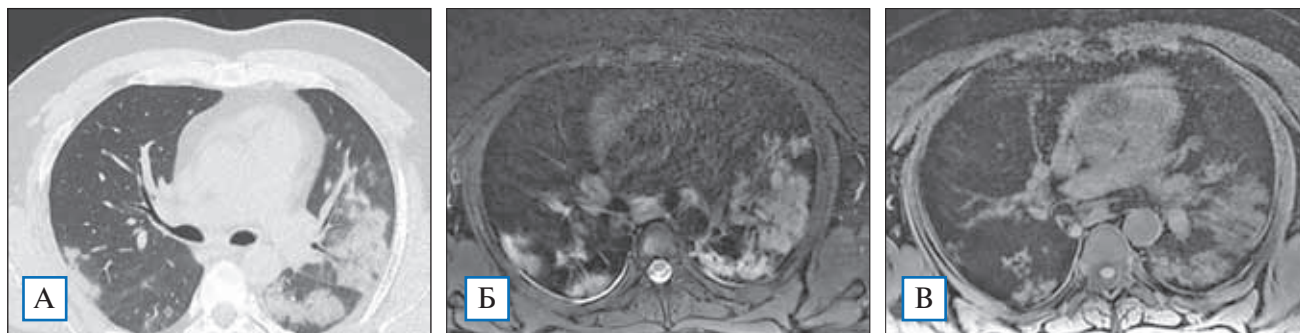


Рис. 2. Пациент, 28 лет, по данным КТВР в левом легком выявляются обширные зоны консолидации сливного характера, на фоне которых видны воздушные полоски бронхов (положительная бронхограмма). Меньшие по размерам зоны уплотнения легочной ткани визуализируются в кортикальном слое правого легкого (А); на Т2-ВИ, выполненных с применением импульсного режима PROPELLER FS, зонам консолидации соответствуют гиперинтенсивные участки, полностью совпадающие по размерам и локализации с данными, полученными при КТВР (Б); на Т1-ВИ зоны поражения отображаются участками средней интенсивности сигнала, несколько меньшего размера по сравнению с КТВР и Т2-ВИ



(рис. 3). Свободная жидкость в плевральных полостях в умеренном и минимальном количестве по данным Т2-ВИ МРТ выявлялась у 12 (80%) пациентов, изменения всегда регистрировались с двух сторон, объем жидкости, как правило, коррелировал со степенью поражения легочной паренхимы. Использование Т2-ВИ продемонстрировало заметное преимущество в выявлении малых гидротораксов в сравнении с данными КТВР (рис. 4). Уверенно визуализировались медиастинальные и внутрилегочные лимфатические узлы. Во всех случаях их размеры не превышали 1,5 см.

Сопоставление данных КТВР и Т1-ВИ

На Т1-ВИ-сканах зоны «матового стекла» либо не визуализировались, либо были представле-

ны меньшими по площади в сравнении с данными КТВР в сопоставимых зонах и определялись как участки незначительного повышения уровня сигнала, хуже отображались также ретикулярные изменения (см. рис. 1). В 11 случаях (73,3%) участки консолидации полностью соответствовали или приближались по характеристикам (размеры, локализация) к изменениям на КТВР, при этом стоит отметить, что выполнение Т1-ВИ out phase приводило к более четкому отображению зон консолидации по сравнению с Т1-ВИ in phase (см. рис. 2). Вместе с тем использование Т1-ВИ не позволяет достоверно выявлять изменения интерстиция легочной ткани, в части случаев удается уловить лишь отдельные элементы утолщенных междольковых перегородок или перибронховаскулярного

Рис. 3. Пациентка, 51 год, по данным КТВР в S6 правого легкого визуализируется обширная зона «матового стекла», переходящая в консолидацию, на фоне которой регистрируются ретикулярные изменения, представленные утолщенным внутридольковым интерстицием, что хорошо видно как на КТВР-срезах, так и на Т2-ВИ (А, Б, стрелки). Кроме того, Т2-ВИ позволяют уверенно выявлять утолщения интерстиция по ходу сосудов, отдельных междольковых перегородок — короткие стрелки). Т2-последовательности дают возможность четко дифференцировать увеличенные лимфатические узлы (Б, треугольная стрелка). Т1-ВИ не позволяет визуализировать в полной мере как изменения в паренхиме, так и интерстициальные проявления поражения легких (В)

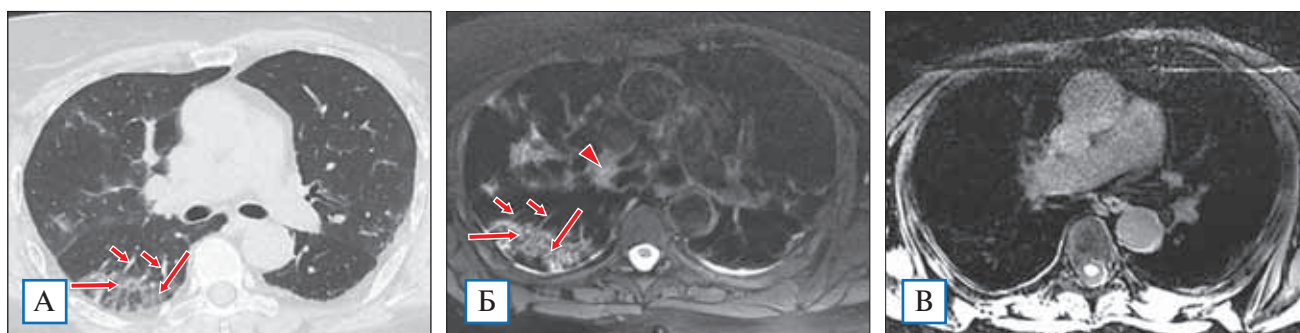
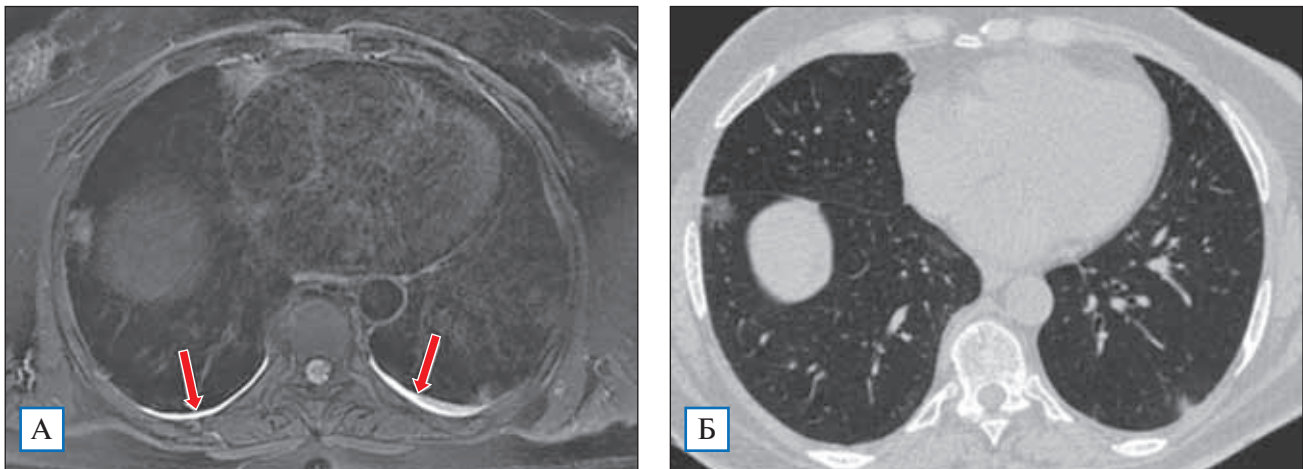


Рис. 4. T2-ВИ МРТ имеет заметные преимущества в сравнении с КТВР в выявлении небольших объемов жидкости в плевральных полостях. Малый двусторонний гидроторакс у пациентки Б., 69 лет (стадия КТ1), уверенно выявляется на T2 МРТ (стрелки, А) и практически не отображается на КТВР-срезах (Б)



интерстиция, тогда как утолщенные внутридольковые ретикулярные элементы не отображаются вовсе. У 3 пациентов на фоне участков консолидации были зарегистрированы очаги повышенного сигнала на T1-ВИ с жироподавлением, размерами от 0,4 см до 1,7 см, местами сливного характера, что в сопоставлении с данными T2-ВИ позволило предположить наличие паренхиматозных кровоизлияний (рис. 5).

Сопоставление данных КТВР и ДВИ

При использовании ДВИ обнаруживались ограниченные участки повышения сигнала, соответствующие на КТВР локализации крупных зон консолидации, с гиперинтенсивным сигналом на ДВИ с высоким b-фактором (800 мм/с), что соответствовало высокому ответному сигналу на

картах измеряемого коэффициента диффузии: полученный результат отображал так называемый эффект просвечивания (shine out), характерный для воспалительных изменений в паренхиматозных тканях.

Кратко возможности использованных импульсных последовательностей при выявлении изменений в легких у пациентов с вирусными пневмониями COVID-19 представлены в табл. 1.

ОБСУЖДЕНИЕ

Несмотря на широкие возможности в отображении тканевых характеристик, коллективный опыт применения МРТ при диффузных паренхиматозных поражениях легких пока невелик [10]: в диагностике пневмоний, вызванных SARS-CoV-2, имеется лишь на основе единичных клинических примеров.

Рис. 5. Пациент, 56 лет, тяжелое течение COVID 19. При КТВР констатировано наличие множественных среднего размера зон консолидации в различных сегментах легких, преимущественно перибронховаскулярной и субплевральной локализации (А). При МРТ в нижней доле правого легкого наряду с гиперинтенсивными зонами по T2 (В, стрелка) выявлялись разнокалиберные очаги повышенного сигнала на T1-ВИ (Б, стрелки). Обнаруженные изменения расценены как альвеолярные геморрагии

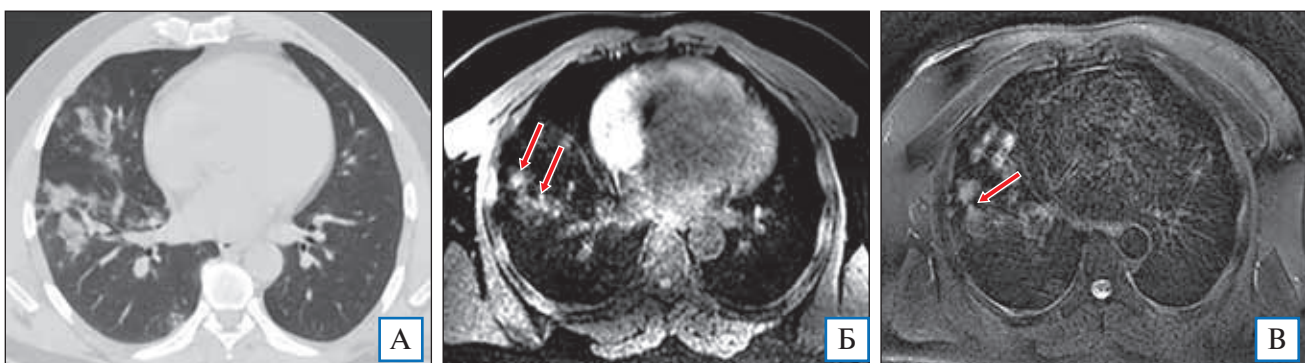


Таблица 1

**Возможности отдельных импульсных последовательностей
в оценке проявлений вирусных пневмоний**

Признак	MPT-импульсные последовательности
«Матовое стекло»	T2 FS PROPELLER — данные сопоставимы с полученной информацией при КТВР T1 LAVA «матовое стекло» выявляется лишь в части случаев DWI-информативность снижена, «матовое стекло» не визуализируется
Ретикулярный паттерн	T2 FS PROPELLER — данные сопоставимы с результатами КТВР в 75% случаев T1 LAVA — иногда отображаются утолщенные междольковые перегородки, измененный внутридольковый интерстиций не виден DWI-информативность снижена, ретикулярные изменения не визуализируются в полном объеме
Консолидация	T2 FS PROPELLER — данные аналогичны полученной информации при КТВР T1 LAVA — данные аналогичны КТВР в 73,3% случаев DWI — степень выраженности процесса зависит от давности воспалительных изменений
Выпот в плевральной полости	T2 FS PROPELLER более чувствительна к выявлению «малых» гидротораксов по сравнению с КТВР
Лимфаденопатия	T2 FS PROPELLER более чувствительна к выявлению нормальных и измененных лимфатических узлов средостения и корней легких
Альвеолярные геморрагии	T1 LAVA в сопоставлении с данными T2-ВИ позволяет визуализировать продукты биodeградации гемоглобина в отличие от КТВР

Примечание. MPT — магнитно-резонансная томография, КТВР — компьютерная томография высокого разрешения; T2 FS PROPELLER, T1 LAVA, DWI — программы для получения MPT-взвешенных изображений.

Резюме основного результата исследования

Полученные результаты свидетельствуют о высокой чувствительности T2-ВИ в выявлении зон консолидации и «матового стекла», сопоставимой в целом с данными КТВР, что объясняется высокой интенсивностью сигнала в тканях с повышенным содержанием жидкости (отек, воспаление), причем как в альвеолярных, так и интерстициальных пространствах. В данном исследовании для получения T2-ВИ использовались две импульсные последовательности, основанные на различных принципах сбора данных. Технология получения изображений с половинным преобразованием Фурье, основанная на принципе симметрии k-пространства (в нашем случае ее название T2 SS-FSE), позволяла обследовать довольно большой объем ткани за короткий временной интервал (до 20 сек), что было полезным при исследовании пациентов в тяжелом состоянии [11]. Вместе с тем данная методика имеет значимый недостаток: результирующее изобра-

жение представляется несколько расплывчатым, что связано с несовершенной симметрией k-пространства, в результате чего выявление основных симптомов пневмонии — «матового стекла», консолидации и ретикулярных изменений — уступало данным, полученным при КТВР. Другой примененный вариант построения T2-ВИ — это метод сбора данных вращающимся способом вокруг центра k-пространства (T2 FS PROPELLER): его использование, с одной стороны, приводит к удлинению времени сбора данных, а с другой — значительно увеличивает детализацию изображения [12]. В ходе сравнительного анализа T2 PROPELLER и КТВР отмечались практически полное сопоставление размеров, количества и положения зон снижения воздушности легочной ткани по типу «матового стекла» и консолидации, удовлетворительная визуализация ретикулярных изменений — утолщенного перивазального интерстиция, междольковых перегородок и междольковых перегородок в пре-

делах зон «матового стекла». К преимуществам T2-ВИ следует отнести лучшую визуализацию свободной жидкости в плевральных полостях в умеренном и минимальном количестве: при описании КТВР «малый» гидроторакс отмечен только в 5 случаях из 12, диагностированных на МРТ. Также стоит отметить высокую степень дифференцировки лимфатических узлов по сравнению с данными КТВР-исследований.

Для получения T1-ВИ использовалась импульсная последовательность T1 LAVA Flex — технология трехмерной визуализации, основанная на явлении химического сдвига, при которой в одной импульсной последовательности и за одну задержку дыхания представляется возможным получить несколько последовательностей — WATER (с подавлением сигнала от жировой ткани), FAT (отображение только жировой ткани), IN PHASE, OUT PHASE [13]. К преимуществам данной последовательности мы относим время получения изображения — около 30 сек. Сравнительный анализ КТВР и T1-ВИ показал, что данная МРТ-последовательность обладает низкой чувствительностью к визуализации ретикулярных изменений, инфильтративных изменений по типу «матового стекла» и лимфатических узлов, вместе с тем участки консолидации в большинстве случаев находят отображение.

Перспективной в преодолении недостаточной чувствительности МРТ в отношении важных симптомов ковидного поражения легких выглядит технология, предложенная китайскими авторами [14]. Они использовали сканирование на ультракоротком эхосигнале (ultrashort echo time MRI, UTE-MRI) и получили высокую конкордантность КТВР и МРТ изображений, в том числе в отношении феномена «матового стекла».

Выявление легочных геморрагий у пациентов с вирусными пневмониями имеет большое значение как с точки зрения влияния на лечебную тактику, так и с прогностических позиций. МРТ обладает уникальной возможностью ранней диагностики легочных геморрагий, основываясь на специфических характеристиках сигнала — повышенного на T1-ВИ с подавлением сигнала от жировой ткани и пониженного на T2-ВИ, что может соответствовать наличию внутриклеточного метгемоглобина в значимых количествах, или повышенного сигнала на T2-ВИ, что свидетельствует о разрыве клеточных мембран и выходе метгемоглобина во внеклеточное пространство. Подобные изменения мы наблюдали у 3 пациентов.

Метод визуализации движения свободных молекул воды в тканях DWI использовался у 4 (26,7%) пациентов. Метод уступает КТВР, T2-ВИ и T1-ВИ в выявлении основных симптомов пневмонии, однако может быть полезен для разграничения воспалительных и фиброзных изменений, оценки степени постпневмонического фиброза [15]. У одного пациента методика ДВИ позволила уверенно дифференцировать воспалительные изменения прикорневой области от неопластического процесса.

Полученные результаты позволяют рекомендовать метод МРТ для использования в качестве основного, если невозможно выполнить КТВР, или дополнительного метода оценки поражения легочной паренхимы при вирусных, а возможно, и при бактериальных пневмониях. В условиях эпидемии COVID-19 или при иных вирусных заболеваниях метод МРТ может применяться также для скрининга пациентов с положительной ПЦР на вирус или при легком течении заболевания — в этом случае можно ограничиться лишь выполнением T2-ВИ, информативность которых максимально приближена к данным КТВР. Скрининговое МРТ-исследование, проведенное с использованием необходимых импульсных последовательностей, в настоящее время вполне сопоставимо по стоимости с выполнением КТ и при любых условиях намного информативнее стандартного рентгенологического исследования. Трудно переоценить возможности метода в диагностике легочных геморрагий, своевременное выявление которых способно существенно повлиять на тактику лечения пациента. Несмотря на то что в последней версии Временных методических рекомендаций Минздрава России по диагностике и лечению новой коронавирусной инфекции от 03.06.2020 МРТ не рекомендуется в качестве метода диагностики ковидного поражения легких, мы считаем, что метод с учетом одного из основных его преимуществ — отсутствия лучевой нагрузки — можно рекомендовать при подозрении на легочное поражение у детей и беременных, а также с целью мониторинга состояния легочной ткани после перенесенной вирусной пневмонии, если пациент уже подвергался неоднократной лучевой нагрузке.

Ограничения исследования

Кроме хорошо известных стандартных противопоказаний к МРТ (наличие металла в теле пациента; имплантаты, не совместимые с магнитным полем, и др.), к ограничениям метода следует отнести невозможность исследования больных с тяжелой дыхательной недостаточностью и пациентов на ИВЛ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В условиях пандемии коронавируса COVID-19 метод КТВР занял ведущее место в диагностике и оценке степени поражения легочной ткани, а также при мониторинге эффективности проводимого лечения. В последние годы по мере оснащения лечебно-профилактических учреждений России сложным диагностическим оборудованием метод МРТ стал доступным не только в крупных медицинских центрах, но и в клиниках средней мощности, в том числе в негосударственном секторе. Применение метода МРТ легких у больных COVID-19-обусловленной пневмонией было направлено на улучшение диагностики поражения легочной паренхимы, а полученные результаты позволяют надеяться на расширение применения МРТ в пульмонологической практике, в том числе с целью дифференциальной диагностики.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Работа выполнена в ФНКЦ ФМБА России на диагностическом оборудовании Центра.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

УЧАСТИЕ АВТОРОВ

В.Н. Лесняк — концепция исследования, обработка материала, написание статьи; В.А. Журавлёва — выполнение МРТ-исследований, сбор и обработка материала; А.В. Аверьянов — экспертиза статьи с клинических позиций. Все авторы внесли существенный вклад в проведение поисково-аналитической работы и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию до публикации.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Yan L, Liming X. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): role of chest ct in diagnosis and management. *AJR Am J Roentgenol*. 2020;214(6):1280–1286. doi: 10.2214/AJR.20.22954.

2. Jieyun Z, Zhimei Z, Hongyuan L. CT imaging features of 4121 patients with COVID-19: A meta-analysis. *J Med Virol*. 2020;92(7):891–902. doi: 10.1002/jmv.25910.

3. Abbara S, Sanjeev B. Radiological Society of North America Expert Consensus Statement on reporting chest CT findings related to COVID-19. Endorsed by the Society of Thoracic Radiology, the American College of Radiology, and RSNA. *Radiol Cardiothorac Imaging*. 2020;2(2):e200152. doi: 10.1148/ryct.2020200152.

4. Zheng Y, Zhang Y, Wang Y, et al. Chest CT manifestations of new coronavirus disease 2019 (COVID-19): a pictorial review. *Eur Radiol*. 2020;1–9. doi: 10.1007/s00330-020-06801-0.

5. Carotti M, Salaffi F, Sarzi-Puttini P, et al. Chest CT features of coronavirus disease 2019 (COVID-19) pneumonia: key points for radiologists. *Radiol Med*. 2020;1–11. doi: 10.1007/s11547-020-01237-4.

6. Prokop M, van Everdingen W, van Rees VT, et al. CO-RADS — a categorical CT assessment scheme for patients with suspected COVID-19: definition and evaluation. *Radiology*. 2020;201473. doi: 10.1148/radiol.2020201473.

7. Shionoya Y, Kasai L, Terada J, et al. Cytomegalovirus pneumonia with progressive lung volume loss. *Am J Case Rep*. 2018;19:1393–1397. doi: 10.12659/AJCR.911708.

8. Xing Z, Sun X, Xu L, et al. Thin-section computed tomography detects long-term pulmonary sequelae 3 years after novel influenza A virus-associated pneumonia. *Chin Med J (Engl)*. 2015;128(7):902–908.

9. Морозов С.П., Проценко Д.Н., Сметанина С.В., и др. Лучевая диагностика коронавирусной болезни (COVID-19): организация, методология, интерпретация результатов. препринт № ЦДТ-2020-II. Версия 2 от 17.04.2020. Вып. 65. — М.: ГБУЗ «НПКЦ ДиТ ДЗМ», 2020. — 78 с. (Серия: Лучшие практики лучевой и инструментальной диагностики). [Morozov SP, Protsenko DN, Smetanina SV, et al. *Lučevaya diagnostika koronavirusnoy bolezni (COVID-19): organizatsiya, metodologiya, interpretatsiya rezul'tatov: preprint № TSDT-2020-II. Version 2 from 17.04.2020. Issue 65. Moscow: Scientific and practical clinical center for diagnostics and telemedicine technologies; 2020. 78 p. (Series: Luchshiye praktiki lučevoy i instrumental'noy diagnostiki). (In Russ.)]*

10. Langenbach MC, Hokamp NG, Persigehl T, Bratke G. MRI Appearance of COVID-19 Infection. *Diagn Interv Radiol*. 2020. doi: 10.5152/dir.2020.20152.

11. Questions and Answers in MRI. Visitors since 2015. Available from: <https://mriquestions.com/index.html>.

12. Biederer J, Hirsch W, Beer M, Wild J. MRI of the lung (2/3). Why ... when ... how? *Insights into Imaging*. 2012;3:355–371. doi: 10.1007/s13244-011-0146-8.

13. Kolodziej M, de Veer MJ, Cholewa M, et al. Lung function imaging methods in Cystic Fibrosis pulmonary disease. *Respir Res*. 2017;18(1):96. doi: 10.1186/s12931-017-0578-x.

14. Yang S, Zhang Y, Shen J, et al. Clinical potential of UTE-MRI for assessing COVID-19: patient- and lesion-based comparative analysis. *J Magn Reson Imaging*. 2020. doi: 10.1002/jmri.27208.

15. Huh J, Kim K, Diffusion-Weighted MR. Enterography to monitor bowel inflammation after medical therapy in crohn's disease: a prospective longitudinal study. *Korean J Radiol*. 2017;18(1):162–172. doi: 10.3348/kjr.2017.18.1.162.

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Лесняк Виктор Николаевич, к.м.н. [Viktor N. Lesnyak, MD]; **адрес:** 115682, Москва, Ореховый бульвар, д. 28 [address: 115682, 28, Orekhovy boulevard, Moscow, Russia] **e-mail:** lesnyak_kb83@mail.ru, **SPIN-код:** 5483-3113, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-2739-0649>

Журавлёва Вероника Андреевна [Veronika A. Zhuravleva]; **e-mail:** z-vera@bk.ru

Аверьянов Александр Вячеславович, д.м.н. [Aleksander V. Averyanov, MD, PhD];

e-mail: averyanovav@mail.ru, **SPIN-код:** 2229-7100, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0003-1031-6933>

ПОРАЖЕНИЕ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ ПРИ COVID-19

В.В. Белопасов¹, Я. Яшу¹, Е.М. Самойлова², В.П. Баклаушев²

¹ Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Российская Федерация

² Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий Федерального медико-биологического агентства России, Москва, Российская Федерация

В статье на основе имеющихся публикаций систематизированы сведения об основных формах поражения периферической и центральной нервной систем, их клинических проявлениях при COVID-19. Обсуждаются методы диагностики (лабораторные, инструментальные и лучевые) и лечебная тактика при разных нозологических формах — от краниальных мононевропатий до острой воспалительной полинейропатии Гийена–Барре и тяжелых поражений головного и спинного мозга в виде острой геморрагической некротизирующей энцефалопатии и миелопатий. С точки зрения патогенеза, неврологические нарушения при COVID-19 могут быть обусловлены «цитокиновым штормом», гипоксемией, нарушениями гомеостаза (энцефалопатия критических состояний), нейротропностью и нейровирулентностью SARS-CoV-2 (изолированное поражение черепных нервов, очаговые и диффузные поражения ЦНС), а также смешанным воздействием перечисленных факторов. COVID-19 влияет на течение хронических неврологических заболеваний, особенно, связанных с нейроиммунными нарушениями. Все перечисленное определяет необходимость мультидисциплинарного подхода к лечению COVID-19 и его осложнений с обязательным участием специалиста-невролога.

Ключевые слова: новая коронавирусная инфекция, COVID-19, SARS-CoV-2, вирусное поражение головного и спинного мозга, энцефалопатия критических состояний.

(Для цитирования): Белопасов В.В., Яшу Я., Самойлова Е.М., Баклаушев В.П. Поражение нервной системы при COVID-19. *Клиническая практика.* 2020;11(2):60–80. doi: 10.17816/clinpract34851

THE NERVOUS SYSTEM DAMAGE IN COVID-19

V.V. Belopasov¹, Y. Yachou¹, E.M. Samoilova², V.P. Baklaushev²

¹ Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russian Federation

² Federal Scientific and Clinical Center of Specialized Types of Medical Care and Medical Technologies of the Federal Medical and Biological Agency of Russia, Moscow, Russian Federation

Based on the available publications, the article systematizes the data on the forms of damage to the central nervous system in COVID-19 patients. We discuss the diagnostic approaches (laboratory, instrumental and radiological) and the therapeutic tactics for different nosological forms from cranial mononeuropathies to acute inflammatory Guillain-Barré polyneuropathy and severe damage to the brain and spinal cord with acute hemorrhagic necrotizing encephalopathy and myelopathies. Pathogenetically, neurological disorders in COVID-19 can be caused by a “cytokine storm”, hypoxemia, homeostasis disorders (encephalopathy of critical illness), neurotropic and neurovirulence features of SARS-CoV-2 (isolated damage to the cranial nerves, focal and diffuse lesions of the central nervous system), and mixed effects of these factors. COVID-19 affects the course of chronic neurological diseases, especially related with neuroimmune disorders. All of the above determines the need for a multidisciplinary approach to the treatment of COVID-19 and its complications with the mandatory participation of a neurologist.

Keywords: new coronavirus disease, COVID-19, SARS-CoV-2, viral damage of brain and spinal cord, viral meningoencephalitis, critical illness encephalopathy.

(For citation): Belopasov VV, Yachou Y, Samoilova EM, Baklaushev VP. The Nervous System Damage in COVID-19. *Journal of Clinical Practice.* 2020;11(2):60–80. doi: 10.17816/clinpract34851

ВВЕДЕНИЕ

Каждое заболевание имеет свою историю развития, клинические симптомы, течение, исход. Ставшая реальностью и катастрофой сего-

дняшнего дня для многих стран мира атипичная пневмония, вызванная новым зоонозным бета-коронавирусом SARS-CoV-2, характеризуется высокой степенью неблагоприятных осложнений

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ACE2 — ангиотензинпревращающий фермент 2
CAM-ICU (Confusion Assessment Method-Intensive Care Unit) — метод оценки спутанности сознания для отделения интенсивной терапии
DRS (Delirium Rating Scale) — шкала тяжести делирия
DRS-R-98 (Delirium Rating Scale-R-98) — шкала тяжести делирия R-98
DWI (Diffusion Weighted Imaging) — диффузионно-взвешенные изображения (режим МРТ)
FCoV (Feline Coronavirus) — коронавирус кошек
FLAIR — (Fluid attenuated inversion recovery) — режим МРТ
GM1 — ганглиозид GM1
GQ1b — ганглиозид Q1b
HCoV- HKU1 (Human coronavirus HKU1) — коронавирус человека HKU1
HCoV- NL63 (Human coronavirus NL63) — коронавирус человека NL63
hCoV-229E (Human coronavirus 229E) — коронавирус человека 229E
HCoV-NL63 (Human coronavirus NL63) — коронавирус человека NL63
HCoV-OC43 (Human coronavirus OC43) — коронавирус человека OC43
ICDSC (Intensive Care Delirium Screening Checklist) — контрольный список оценки спутанности сознания для отделения интенсивной терапии
Ig (immunoglobulin) — иммуноглобулин
IgA (immunoglobulin A) — иммуноглобулин класса А
IgG (immunoglobulin G) — иммуноглобулин класса G
IgM (immunoglobulin M) — иммуноглобулин класса M
IL (interleukin) — интерлейкин
JHMV — штамм JHM вируса гепатита мыши
MERS (Middle East respiratory syndrome) — ближневосточный респираторный синдром
MERS Co-V (Middle East respiratory syndrome-related coronavirus) — коронавирус ближневосточного респираторного синдрома
MHV (mouse hepatitis viruses) — вирус гепатита мыши
MHV-4 — штамм 4 вируса гепатита мыши
MHV-A59 — штамм A59 вируса гепатита мыши

NMDA (N-methyl-D-aspartic acid) — N-метил-D-аспарагиновая кислота
NMDAR (N-methyl-D-aspartic acid receptor) — рецептор N-метил-D-аспарагиновой кислоты
NT-proBNP — N-терминальный пропептид натрийуретического гормона
Nu-DESC (The Nursing Delirium Screening Scale) — шкала скрининга делирия
RAR (rapid adapting receptors) — быстро адаптирующиеся рецепторы
RASS (Richmond Agitation-Sedation Scale) — шкала возбуждения-седации Ричмонда
SARS (Severe acute respiratory syndrome) — тяжелый острый респираторный синдром (ТОРС)
SARS-CoV (Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus) — коронавирус тяжелого острого респираторного синдрома (ТОРС)
SARS-CoV-2 (Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus 2) — новый коронавирус тяжелого острого респираторного синдрома-2
Th (T helper cells) — Т-хелпер
TMPRSS2 (Transmembrane protease, serine 2) — мембраносвязанная сериновая протеаза
ГЭБ — гематоэнцефалический барьер
ИВЛ — искусственная вентиляция легких
КТ — компьютерная томография
МРТ — магнитно-резонансная томография
ПЦР — полимеразная цепная реакция
РНК — рибонуклеиновая кислота
COVID-19 (CoronaVirus Disease 2019) — коронавирусная инфекция 2019 года
ЦНС — центральная нервная система
ЦСЖ — цереброспинальная жидкость
ЭМГ — электромиография
ЭЭГ — электроэнцефалограмма

и летальности, причинно связанных не только с нарушением газообмена в легочных альвеолах, прогрессирующей дыхательной недостаточностью, гипоксией, но и декомпенсацией функционирования, структурным поражением многих органов и систем, обеспечивающих жизнедеятельность организма больного, в том числе головного и спинного мозга.

Анализ многочисленных публикаций, посвященных новой коронавирусной инфекции (COVID-19), с использованием баз данных PubMed, Scopus и Google Scholar свидетельствует о том, что в патологический процесс могут вовлекаться оболочки, сосуды, паренхима мозга. Возникающие под воздействием проникшего через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ) в центральную нервную систему (ЦНС) вирусного агента клеточные реакции в зависимости от состояния Т- и В-клеточного иммунитета заболевшего могут протекать бессимптомно, моносимптомно либо вызывать клинические проявления менингита, энцефалита, энцефалопатии. Поражение черепных, периферических нервов, скелетных мышц проявляется моно- и полиневропатиями, мышечной утомляемостью, миалгиями, рабдомиолизом [1–10].

В продромальном (5–7 дней) и остром периодах при наличии сухого кашля, лихорадки, дыхательной недостаточности больные предъявляют жалобы на подавленность, утомляемость, упадок сил, снижение активности, невозможность сосредоточения, нарастающую тревогу, ощущение стягивания, болезненность мышц, головную боль без

тошноты, рвоты, несистемное головокружение, неустойчивость при ходьбе, расстройство обоняния, вкуса. При обследовании во время госпитализации удельный вес миалгий и утомляемости в зависимости от возраста и выраженности респираторного синдрома составляет от 14,4 до 100%, инсомнии — 30,5%, головокружения — 9–7%, атаксии — 0,5–1%, головной боли — 3,4–41%, нарушений обоняния и вкуса — 19,7% (гипосмии 1,8–30,0%; гипогевзии — 5,6%, дисгевзии — 8,5%; агевзии — 1,7%) [1, 10–13]. Среди инфицированных большую часть составляют лица пожилого и старческого возраста с сердечно-сосудистой и цереброваскулярной патологией. Нарушения психики представлены когнитивными, соматизированными расстройствами тревожно-фобического (8,5–28,8%) и депрессивного (9,5–16,5%) спектра [14], их причинами становится дистресс, связанный с заболеванием, изоляцией, пребыванием в палате интенсивной терапии, реанимационном отделении, развитием осложнений, страхом ухода из жизни. Низкая стрессоустойчивость, деморализация, осознание некурабельности заболевания могут привести к суициду [15–17]. По данным системного обзора [16], неврологические нарушения, которые могут возникать до появления симптомов инфицирования и в последующие периоды течения заболевания, выявляются у 25% больных и требуют оказания неотложной помощи. К ним относятся ажитация, панические атаки, спутанность сознания, психомоторное возбуждение, дезориентация, делирий, сомноленция, оглушение, сопор, кома,

эпилептические приступы, церебральные дисгемии [14, 18–20]. Из известных форм сосудистой патологии на долю инфаркта мозга приходится 5–31%, на геморрагический инсульт — до 6%, тромбоз венозных синусов и вен — по 0,5% [21–23]. Развитие спутанности, потери сознания у 8–15% больных может быть причинно связано помимо острого нарушения мозгового кровообращения с регионарным воспалением, венозным застоем, отеком, гипоксией мозга, повышением интракраниального давления, возникновением неконвульсивного эпилептического статуса [24–26]. В генезе судорожных приступов важная роль отводится индукции цитокинов, нейротоксичности, активации рецепторов глутаматергической трансмиссии, гипокальциемии, гипоксемии [27, 28]. Носительство вируса, проникновение его в нейроны коры головного мозга не инициирует развития эпилептиформной активности, не влияет на клинические характеристики и частоту приступов у больных эпилепсией. Важное, но не определяющее значение для эпилептизации нейронов имеет структурно-функциональная дезорганизация в очаге поражения, вызванная воспалительным процессом в острой стадии заболевания, спровоцированного SARS-CoV-2 [29]. Частота данного осложнения при COVID-19 не превышает 1%. Однако при поступлении в стационар больного эпилепсией имеется риск не только провокации или учащения приступов, но и развития эпилептического статуса [30–33].

ФОРМЫ НЕВРОЛОГИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ

Острый менингоэнцефалит

Впервые описан у мужчины в возрасте 24 лет, жителя г. Ухань (Китай), находившегося на амбулаторном лечении по поводу гриппа [34]. Начало заболевания острое. На фоне лихорадки, не купируемой антипиретиками, появилась головная боль, сменившаяся на 9-й день энцефалитической реакцией в виде транзиторных билатеральных тонико-клонических судорог и потери сознания (кома 1,6 баллов, по шкале комы Глазго). При неврологическом осмотре выявлялась ригидность затылочных мышц, очаговые симптомы отсутствовали. Цереброспинальная жидкость (ЦСЖ) — ликворное давление 320 ммН₂O, цитоз 12 в μ l (10 – мононуклеары); тест на коронавирус РНК SARS-CoV-2 положительный, в крови, мазке из носоглотки — отрицательный. Антитела к простому герпесу 1-го типа и Varicella zoster в образцах сыворотки крови не определены. По результатам компьютерной

томографии (КТ) признаки отека головного мозга не визуализировались, в легких (правой верхней и обеих нижних долях) локальные тени, фокусы уплотнения по типу «матового стекла», характерные для COVID-19 пневмонии); по данным магнитно-резонансной томографии (МРТ) в режимах T2, DWI и FLAIR — гиперденсивность стенки правого бокового желудочка, мезиального отдела височной доли, гиппокампа. Проводимое лечение (искусственная вентиляция легких, внутривенное введение ацикловира, цефтриаксона, ванкомицина, кортикостероидов, а также леветирацетама для купирования судорог и фавипиравира через назогастральный зонд в течение 10 сут) дало положительный результат.

Аналогичный случай представлен М. Ye с соавт. [35]: при схожести симптомов, данных оценки ЦСЖ, результатов КТ легких и мозга, при положительном результате теста на SARS-CoV-2 доказать у наблюдаемого пациента мужского пола в возрасте 28 лет присутствие коронавируса в ликворе не удалось. Высказано предположение, что это связано с быстрой его элиминацией из ЦСЖ и, соответственно, низким титром, о чем свидетельствует отсутствие анти-SARS-CoV-2 IgM и IgG. По окончании курса лечения, включающего ингаляцию кислорода, инфузию маннита, введение арбидола через зонд, достигнуто полное выздоровление больного — вирус при двукратной оценке мазков из носоглотки не обнаружен. Диагноз поставлен клинически, МРТ головного мозга не проводилось.

На основании оценки имеющихся данных [36–38] можно заключить, что результаты неврологического обследования, лабораторной и лучевой диагностики взрослых больных сопоставимы. Исключением являются случаи, когда причиной гипертермии и менингоэнцефалита становится другой возбудитель. С. Lovati с соавт. [39] опубликовал наблюдение развития воспалительного поражения головного мозга в период вспышки COVID-19 в Италии, ассоциированного с вирусом простого герпеса (Herpes simplex virus 1-го типа). Присутствие его в ликворе, характерные изменения при нейровизуализации (МТ) и отрицательных результатах тестирования на SARS-CoV-2 (кровь, ликвор) не вызывают сомнения в правильности диагноза.

У детей до 16 лет, инфицированных SARS-CoV-2, неврологические осложнения не возникают [40], только некоторые из них предъявляют

жалобы на головную боль. Однако единственное описание развития менингоэнцефалита у ребенка 11 лет [41] заставляет по-иному оценить заключение, сделанное авторами. Речь пойдет о необычном случае. Согласно анамнестическим данным, у больного в отсутствии повышения температуры и катаральных признаков, но при наличии выраженной утомляемости внезапно развился эпилептический статус, купированный антиконвульсантами. Очаговой симптоматики также не наблюдалось. Характерных для воспалительного процесса и отека мозга признаков при КТ головы обнаружить не удалось, на электроэнцефалограмме (ЭЭГ) зарегистрирована медленная активность дельта-диапазона в лобных долях. В ликворе примесь крови (эритроциты — 921, лейкоциты — 16, содержание белка и глюкозы — норма), результат теста из носоглотки SARS-CoV-2 положительный. Через 6 дней без этиотропной терапии наступило выздоровление. Это вызывает сомнение в формулировке диагноза. Такие преходящие клинические проявления и изменения в ликворе возможны при атипично протекающем субарахноидальном кровоизлиянии вследствие частичного разрыва интракраниальной артериальной аневризмы. Проведение спиральной КТ- и МРТ-ангиографии с целью уточнения диагноза позволяет рассеять возникшие сомнения. В равной степени это касается и исследования ЦСЖ на наличие коронавируса [34, 42]. Примером может служить наблюдение М. Al-Olaima с соавт. [43]. Причиной повторного обращения больного к врачу на 4-й день заболевания стали головная боль, общемозговые проявления в виде заторможенности, нарушения ориентировки во времени и месте, сомноленции, рвоты, возникшие на фоне повышения температуры, миалгии, сухого кашля, диареи. Результаты амбулаторного обследования (ПЦР тест на SARS-CoV-2, физикальные данные) были отрицательные, КТ грудной клетки при поступлении в стационар без особенностей. Неврологический осмотр не выявил отклонений. Анализ крови: лейкоцитоз, высокое содержание глюкозы, прокальцитонина, D-димера. Мазок из носоглотки: наличие SARS-CoV-2. КТ головного мозга: интралобарная, субдуральная гематома, субарахноидальное кровоизлияние, отек мозга, масс-эффект, накопление контраста оболочками мозга. КТ-ангиография исключила наличие тромбоза синусов, вен, аномалий развития церебральных сосудов. Диагностирован геморрагический менингоэнцефалит, при

анализе ЦСЖ во время операции тест на коронавирус положительный.

Способность проникать в ликвор и головной мозг обнаруживают не только SARS-CoV-2, но и другие коронавирусы человека и животных (OC43, 229E, MERS и SARS) [44–47], но реально поражение оболочек и паренхимы мозга возникает крайне редко [48–51]. Оценить частоту встречаемости данного осложнения, ориентируясь только на публикации, невозможно. Глубокому анализу обычно подвергаются клинические, лабораторные и инструментальные данные, результаты аутопсий, отражающие состояние и развитие воспалительного процесса в верхних и нижних дыхательных путях, легких. Целенаправленное патоморфологическое исследование состояния головного мозга еще впереди. Все усилия медицинского персонала повсеместно и в первую очередь направлены на сохранение здоровья и жизни больных. Поэтому и в связи с ограниченными возможностями использования специальных методов исследования (люмбальная пункция, ЭЭГ, КТ, МРТ) у врача для постановки диагноза в этих условиях остаются только его клиническое мышление и профессионализм. Вместе с тем проведение полноценного обследования при доминировании в клинической картине психопатологических нарушений, отсутствии менингеальных и очаговых симптомов позволяет идентифицировать не воспалительную, а аутоиммунную природу их возникновения. Увеличение в ликворе интерлейкина 6 (IL6), антител к NMDA глутаматному рецептору (N-methyl-D-aspartic acid — N-метил-D-аспарагиновая кислота) определенно свидетельствует о возможности развития у больных COVID-19 паринфекционного анти-NMDAR-энцефалита [52]. Внутривенное введение иммуноглобулина и применение высоких доз дексаметазона даже при отмене антипсихотической терапии дает положительный результат.

Участие аутоиммунных механизмов в демиелинизации белого вещества головного мозга предполагается и при воздействии коронавируса на нейроглию [53]. Главным образом это касается случаев отсутствия плеоцитоза в ликворе. Апоптоз, гибель олигодендроцитов, активация провоспалительных цитокинов (гамма-интерферона, IL1, IL6, IL12, трансформирующего ростового фактора бета) [8, 54] способствуют развитию иммуноопосредованного поражения определенных, наиболее подверженных эксайтотоксичности церебральных структур, что морфологически проявляется в виде лейкоэн-

цефалита. Иммунокоррекция в начале курсового лечения в виде плазмафереза [37] при отсутствии признаков активной инфекции обеспечивает регресс общемозговой и очаговой неврологической симптоматики.

Острый геморрагический энцефалит/ некротизирующая энцефалопатия

Одна из форм вторичного поражения головного мозга известна неврологам, патологоанатомам, инфекционистам и педиатрам на протяжении более ста лет как острый геморрагический энцефалит (лейко-, полиоэнцефалит), некротический геморрагический энцефаломиелит (болезнь Харста). Как самостоятельное заболевание было выделено после эпидемии гриппа, охватившей многие страны Европы и Россию в 1918–1919 годах. Его типичные проявления развивались вслед за стремительным повышением температуры в считанные часы, дни, преимущественно у детей и молодых людей. В последующие годы регистрировались только единичные случаи. При уточнении этиологии установлена роль других нейроинфекций (энтеровирусов, парогриппа, герпеса, коронавируса hCoV-229E, OC43, NL63, HKU1, MERS Co-V, SARS-CoV) [55–61]. Развитие острой геморрагической некротизирующей энцефалопатии возможно и при COVID-19 [62–65]. У больных с клиническими признаками инфицирования верхних дыхательных путей (кашель, одышка) возникают головная боль, поведенческие нарушения (дезориентировка, двигательное беспокойство, непонимание и игнорирование речи окружающих), потеря сознания, гиперкинезы, судороги. Очаговые и оболочечные симптомы имеются не всегда. При нейровизуализации (КТ, МРТ головного мозга) выявляется симметричное распространенное или ограниченное поражение белого вещества височной доли, островка, базальных ганглиев, таламуса с признаками кровоизлияния (от множественных рассеянных микрогеморрагий до сливных), размягчение мозга, что типично для некротической энцефалопатии. Реже страдают ствол мозга, мозжечок. В отдельных зонах повреждения наблюдается накопление контраста в коре, пиаарахноидальных оболочках, по ходу извилин, в паренхиме полушарий мозга в виде «кольца».

Нейровизуализационные признаки лейкоэнцефалопатии с множественными юкстакортикальными и каллозальными микрогеморрагиями обнаруживаются преимущественно у больных с низкими показателями сатурации (менее 80%) со стабиль-

ной гемодинамикой, отсутствием нарушений свертываемости крови. Базальные ганглии, в отличие от гипоксико-ишемической энцефалопатии, остаются интактными [66, 67].

Превалирование очаговых симптомов над мозговыми, мультифокальность, выявляемая при нейровизуализации и неврологическом осмотре, билатеральное поражение зрительных нервов, белого вещества в полушариях мозга, торакальных сегментах спинного мозга, положительная ПЦР на SARS-CoV-2, лимфоцитарный плеоцитоз в ликворе, гиперпротеинария, олигоклональные IgG, положительный эффект иммунокоррекции (пульс-терапия метилпреднизолоном, внутривенно IgG) — доказательная база, позволяющая диагностировать редкое для взрослых демиелинизирующее осложнение, классифицированное в неврологии как острый диссеминированный энцефаломиелит [68, 69]. При морфологической оценке помимо геморрагических петехиальных и небольших сливных кровоизлияний видны очаги некроза, аксонального повреждения, потери миелина, лакунарные инфаркты, периваскулярные воспалительные инфильтраты, изменения, характерные для поражения мелких сосудов в виде артериолосклероза и эндотелиита [70]. В стволе, базальных ядрах, сером веществе спинного мозга, лептоменинге они отсутствуют, что отличает данную форму патологии от острой некротической геморрагической и гипоксико-ишемической энцефалопатии.

Еще один вариант вызванной коронавирусом патологии мозга, сходный по патогенезу, морфологической картине с описанной выше формой, но отличный по исходу, объему, локализации, обратимости, — острая геморрагическая задняя обратимая энцефалопатия [71]. Диагностируется у больных с головной болью, нарушенным сознанием, судорогами, поведенческими расстройствами без выраженных метаболических и соматических осложнений с использованием методов нейровизуализации (КТ, МРТ). Типичный паттерн — субкортикальный вазогенный отек, билатеральное, чаще симметричное поражение белого вещества затылочных, височных долей, подкорковых ядер, кроме таламуса, а также наличие множественных микрогеморрагий в коре, мозолистом теле. При проведении КТ-ангиографии и венографии изменения в сосудистом русле в виде стеноза, окклюзии и нарушения кровотока отсутствуют. Ликвор не изменен либо возможны протеинария, ксантохромия.

Геморрагический компонент при первичном обследовании (КТ) визуализируется не всегда [72]. На ЭЭГ регистрируются неспецифические изменения в виде медленноволновой или эпилептиформной активности в височных отведениях [73]. Результаты стандартного тестирования образцов крови и ЦСЖ на вирусы гриппа А, В, простого герпеса, ветряной оспы, цитомегаловируса, респираторно-синцитиального вируса, лихорадки Западного Нила отрицательные; в мазках, полученных из носоглотки, обнаруживается SARS-CoV-2, в ЦСЖ — не выявляется [29, 62, 66, 67, 71, 74].

Патоморфологическая картина представлена отеком, симметричным поражением белого вещества, воспалительными инфильтратами в периваскулярных пространствах, нервной ткани, образованными полинуклеарами, лимфоцитами, сливными фокусами кровоизлияния в подкорковых узлах, экссудативно-пролиферативными изменениями в стенках сосудов и нервной ткани [75, 76].

Вирус SARS-CoV-2 в связи с иницированием «цитокинового шторма» может обусловить развитие гемофагоцитарного лимфогистиоцитоза, клинические и нейровизуализационные проявления которого имитируют острую некротическую энцефалопатию при COVID-19 [45, 54, 66, 77], сепсисе [78, 79], полиорганной недостаточности [80], коагулопатическом кровотечении вследствие диссеминированного внутрисосудистого свертывания [81; собственные наблюдения]. Терапия назначается согласно протоколам ведения больных, находящихся в критическом состоянии. Положительный исход возможен не всегда.

Краниальные мононевропатии

Проникновение коронавирусов в организм человека происходит воздушно-капельным, воздушно-пылевым и контактным путями, поэтому в первую очередь поражаются эпителиальные клетки слизистых оболочек глаза, полости носа, рта, верхних и нижних дыхательных путей, иннервация которых обеспечивается терминальными ветвями и рецепторным аппаратом обонятельного, тройничного, лицевого, языкоглоточного и блуждающего нервов. РНК SARS-CoV-2 обнаруживаются в конъюнктивальном мешке, слезной жидкости, слюне, мокроте, мазках полости рта, носоглотки, промывных водах бронхов, паренхиме легкого при аутопсии [82–85]. Возможность развития глазной патологии в виде повреждения переднего сегмента глаза, оптической невропатии была уста-

новлена при обследовании больных, инфицированных 229E, HCoV-NL63, SARS-CoV-2 [84, 86–88], более того, конъюнктивит/кератоконъюнктивит может быть первым, в том числе у медперсонала, и единственным симптомом COVID-19 [89–91]. Китайский офтальмолог Ли Вэньлян из Уханя стал жертвой пандемии, заразившись от больного глаукомой, носителя SARS-CoV-2 [92]. При наличии лихорадки и пневмонии признаки воспаления (фотофобия, слезотечение/эпифора, гиперемия, отек/хемоз) конъюнктивы встречаются чаще, но им не всегда уделяется должное внимание [82]. Тяжелые проявления в виде увеита, васкулита, хореоидита, отслойки сетчатки описаны у кошек, умерших от FCoV [93]. В экспериментальных условиях нейротропные штаммы вируса гепатита мыши (MHV-A59, JHMV), а также бетакоронавирусы вирусов могут инициировать развитие дегенерации сетчатки, неврита зрительного нерва, энцефаломиелита у мышей, крыс, свиней [94–96]. Некоторые исследователи [97, 98] на основании полученных моделей считают вероятным участие коронавирусов в генезе рассеянного склероза. Было установлено, что аутореактивные лимфоциты могут перекрестно реагировать как с эпитопами коронавируса HCoV-OC43 зараженных мышей, так и с миелином человека [62].

Слизистые оболочки носа и полости рта, по сравнению с конъюнктивой и роговицей глазных яблок, более уязвимы [99]. Вирусы поступают в носоглотку не только при дыхании, но и из конъюнктивального мешка со слезой через слезно-носовую канал в нижнюю носовую раковину [12, 100–102]. Уже в дебюте заболевания больные могут предъявлять жалобы на боль в лице, заложенность носа без ринореи, изменения в восприятии запахов и вкуса [103–105]. Более того, внезапная потеря обоняния может наступать при хорошем самочувствии и благополучном течении заболевания [105]. Так, нарушение обонятельной функции, согласно данным проведенного опроса, проявилось у 357 (85,6%) из 417 выздоровевших от COVID-19 пациентов, при этом у большинства из них (88,2%) такое нарушение возникло одновременно или после проявления общеинфекционных симптомов, а у 11,8% — при их отсутствии. Потеря обоняния произошла у 284 (79,6%), хуже стали различать запахи 73 (20,4%) пациента. В течение первой недели после выписки из стационара восприятие выздоровевших восстанавливалось: при гипосмии — у всех, при аносмии — у 67,8% [103]. Эти данные

были подтверждены С. Hopkins с соавт. [106] при обследовании еще большего контингента больных (2428 человек). В выборке из 60 пациентов, но при использовании количественного теста на идентификацию запаха Пенсильванского университета (University of Pennsylvania Smell Identification Test, UPSIT), обоняние оказалось сохранным только у 1 [107], в другом исследовании [108] anosmia выявлена в 68% случаев COVID-19. При целенаправленном опросе не могли ощущать, дифференцировать запахи до 2/3 респондентов [109].

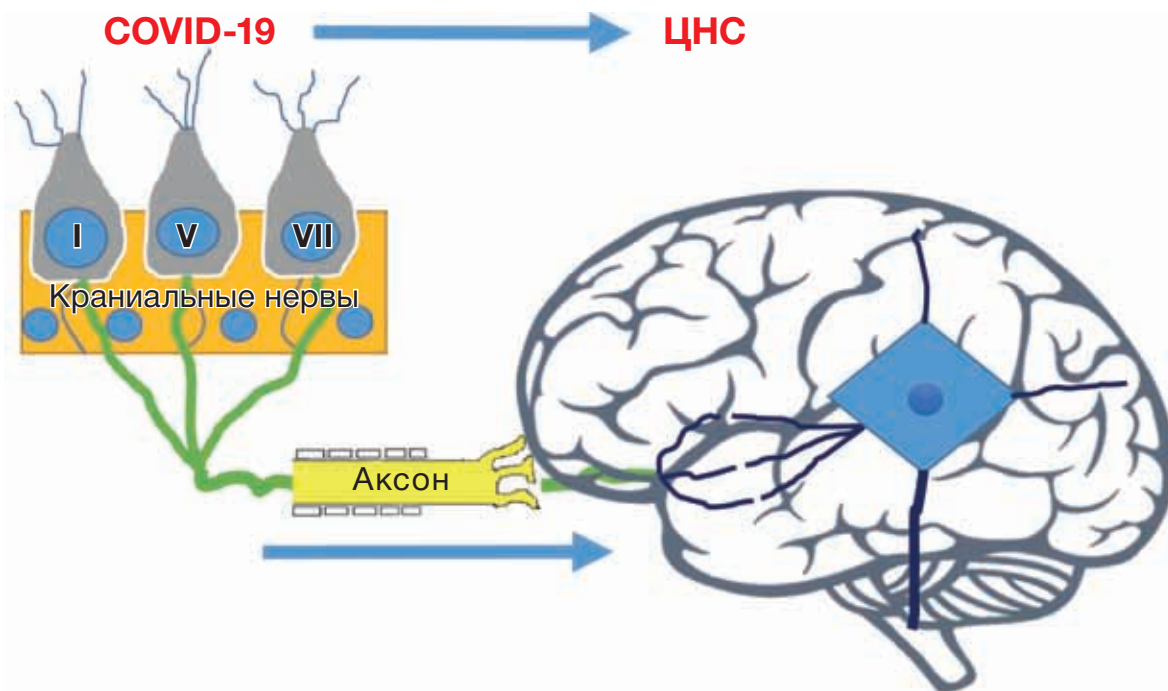
Наряду с указанными формами расстройства оценки обоняния могут проявляться в виде иллюзий, искаженного восприятия, обонятельных галлюцинаций (паросмии — 32,4%, фантомии — 12,6%) [103, 110]. Нарушение обоняния, описанное и при других коронавирусных инфекциях, но никогда не рассматриваемое как клинически значимый для постановки диагноза признак [111, 112], в настоящее время предлагается признать в качестве надежного биомаркера COVID-19-инфекции [107, 113, 114].

О нарушении вкуса сообщают многие исследователи [1, 107, 108, 115]. На основании опроса выделяют несколько клинических форм — агевзию (1,4–5,6%), гипогевзию (47,5%) и дисгевзию (21,1%). Другие ветви лицевого нерва, за исключением *n. lingualis*, обеспечивающего восприятие соленого, кислого, горького, сладкого на передних 2/3 языка, остаются интактными. «Мишенью» коронавирусов являются: (а) хеморецепторы сосочков языка, эпителиальные клетки слизистых оболочек полости рта, глотки; (б) афферентные нервные волокна краниальных нервов; (в) при виремии и ретроградном распространении — кора височной доли, ствол мозга [15, 99, 115]. Мимические мышцы лица страдают крайне редко [116]. Одной из причин может стать коинфекция [117]. Степень возникающих расстройств варьирует от незначительной (бессимптомные пациенты, у которых нарушения вкуса обнаруживаются при тестировании) до выраженной (лихорадящие, с респираторным синдромом) [118]. В 23,6–41,7% случаев развивается дисфункция не только вкусовой, но и обонятельной системы [101, 104, 119–120]. Специфичность ее поражения высокая — значительно выше, чем у больных с респираторными заболеваниями, вызванными риновирусом, вирусом Эпштейна–Барр, гриппа, некоторыми коронавирусами [121]. Выявляемость хемочувствительных расстройств (от 19,4 до 88%) у пациентов с COVID-19 зависит от качества и полноты их обследования. Восстановление

восприятия вкусовых ощущений происходит с той же полнотой и в те же сроки, как при нарушении обоняния, но у отдельных больных (34%) возникшие изменения сохраняются [119].

Дисфункция блуждающего нерва наиболее ярко проявляется при развитии тяжелого острого респираторного синдрома. В дебюте заболевания преобладают симптомы раздражения терминальных ветвей глоссофарингеальных (IX) и блуждающих (X) нервов, сенсорные рецепторы которых расположены в слизистых оболочках нёба, глотки, верхних отделах дыхательной системы, пищевода, желудка. Многие больные предъявляют жалобы на непрерывный сухой, насильственный, плохо купируемый мукоактивными препаратами и бронхолитиками кашель, на першение, боль в глотке, горле, парестезии, позывы на рвоту; более чем у 30% больных имеется диарея [122, 123]. Их наличие — прерогатива не только коронавирусных, но и других респираторных инфекций, что следует учитывать при постановке диагноза. Фарингодиния (фаринголарингит) — второй (52,9%) по частоте признак после кашля (80%) [103, 124]. Длительное сохранение каждого из них или их совокупности, с точки зрения современных знаний, можно объяснить периферической сенситизацией (повышением чувствительности ноцицепторов к медиаторам воспаления) при сенсорной вирусной невропатии (hypersensitive cough/laryngeal sensory neuropathy/postviral vagal neuropathy) [125]. Стимуляция немиелинизированных волокон блуждающего нерва вызывает кашель, беттолепсию (кашлемозговые синкопы), икоту, гастроинтестинальную дисфункцию (тошноту, рвоту, диарею), тахипноэ, апноэ, брадикардию, артериальную гипотензию; активация рецепторов растяжения (SAP), нейронных структур ростральных вентромедуллярных отделов продолговатого мозга оказывает влияние на функционирование диафрагмальных нервов, дыхательного центра; воздействие на быстро адаптирующиеся рецепторы (RAR) инициирует кашель, рефлекторный бронхоспазм, обструкцию верхних дыхательных путей [122, 123, 122–128]. Попадание слюны, слизи, пищевых комочков из глотки в трахею и бронхи ведет к аспирации, усилению кашля, резкому снижению сатурации, остановке дыхания. Предполагается, что аспирационная пневмония имеет нейрогенный характер, является следствием дисфункции глотки и гортани, которая возникает вторично в связи с транснейрональным распространением вируса [53, 129, 130]. Экспериментально установлено, что коронавирус может

Рис. 1. Инвазия SARS-CoV-2 в структуры мозга



ретроградно перемещаться по блуждающему нерву [131, 132] (рис. 1). У инфицированных интраназально SARS-CoV мышей высокие уровни вирусной РНК обнаруживаются в таламусе и стволе мозга со 2–4-го дня после инокуляции, летальный исход наступает к концу недели до развития клеточного иммунного ответа [133]. В связи с этим логично считать [65, 134], что тяжелый острый респираторный дистресс-синдром при инвазии SARS-CoV-2 не только связан с повреждением пневмоцитов и альвеолярных клеток легкого, но и с нейротропным влиянием вируса на дыхательный центр продолговатого мозга.

Синдром Гийена–Барре

Первый вариант — иммуноопосредованный — связан с демиелинизацией нервных волокон (миелинопатия) [3, 135–145], второй — с аксональным их повреждением (аксонопатия) [138, 140, 144, 146, 147], третий — с дизавтономией и неадекватной секрецией антидиуретического гормона [148].

Клинические проявления, нейрофизиологические и лабораторные данные аналогичны таковым при других вирусных и бактериальных инфекциях, включая некоторые типы коронавирусов [149–151]. Развитие симптомов (нарастающая слабость, парализация нижних конечностей) происходит на протяжении суток с наличием или без предшествующих признаков острого респираторного заболевания, но в ряде случаев первоначально возникает потеря вкуса и обоняния. К 3–4-му дню выраженность

двигательных нарушений достигает максимума. При осмотре больного выявляется выпадение коленных и ахилловых рефлексов, снижение тактильной и болевой чувствительности в виде «носка». В ЦСЖ определяются повышенное содержание белка (124 mg/dL при норме 8–43) при неизменном цитозе (белково-клеточная диссоциация), отсутствие антител к ганглиозидам GM1 и GQ1b. Данные нейрофизиологического исследования типичны для демиелинизирующей полинейропатии (удлинение дистальной латенции, значительное снижение скорости проведения по двигательным волокнам, отсутствие F-волны, H-рефлекса). При визуализации с гадолинием на МРТ определяются утолщение, накопление контраста в корешках спинного мозга, лицевого нерва [138, 142, 145, 152], оболочках по передней поверхности ствола и верхнешейных сегментов спинного мозга [153]. Диагностика острой моторно-сенсорной аксональной полинейропатии базируется на электромиографических критериях (уменьшение амплитуды, отсутствие дистального M-ответа, увеличение резидуальной латентности при нормальной или незначительно сниженной скорости проведения по нервам). Поражение черепно-мозговых нервов выражается развитием прозопареза/прозоплегии изолированно [154, 155] или в сочетании с бульбарными нарушениями. Обращает внимание, что клинические проявления миелно- и аксонопатий предшествуют появлению соматических жалоб (сухой кашель, одышка, повышение

температуры до 38°C) или возникают с интервалом 5–10 дней. О причинной связи с коронавирусной инфекцией COVID-19 свидетельствуют данные лучевой диагностики (КТ легких), наличие лимфопении в крови, положительный ПЦР-тест SARS-CoV-2 при оценке мазков из носоглотки. В ЦСЖ идентифицировать возбудитель не удается [140, 156]. Проведение активной неспецифической этиотропной (прием арбидола, лопинавира, ритонавира) и патогенетической (внутривенное введение иммуноглобулина G в дозе 0,4 г/кг в сутки) терапии обуславливает нейтрализацию вируса, полный или частичный регресс неврологических и висцеральных проявлений [144, 157]. У больных с прогрессирующим течением заболевания, тяжелым респираторным синдромом, сахарным диабетом, длительным пребыванием на ИВЛ прогноз не всегда благоприятен, возможен летальный исход [137].

Помимо VII, IX, X пар могут страдать III, IV, VI черепно-мозговые нервы, мозжечок, мозжечковые ножки, верхний, грудной отделы спинного мозга. Их поражение формирует картину атипично протекающих иммуноопосредованных вариантов краниальной и периферической моторно-сенсорной полиневропатии. У одной пациентки из 9 описанных больных имелся асимметричный неполный парез глазодвигательных мышц в сочетании с утолщением оболочек зрительных нервов (по данным МРТ), у остальных — аносмия, агевзия, клинические проявления синдрома Миллера–Фишера, для которого типична триада симптомов — наружная/межъядерная офтальмоплегия, атаксия, арефлексия [140, 158–160]. До развития неврологических симптомов все отмечали повышение температуры, общую слабость, сухой кашель, жидкий стул. Тесты на наличие коронавируса в ЦСЖ и смыве из ротоглотки были положительными, в ликворе — белково-клеточная диссоциация, повышенное, но не всегда, содержание IgG-антител к ганглиозиду GQ1b [140, 158]. Несмотря на возможность данных антител влиять на состояние нервно-мышечного синапса, патологической утомляемости мышц не наблюдается. Наружная офтальмоплегия как моносимптом возникает крайне редко [161].

Преходящая диплопия, ассоциированная с наличием антител к ацетилхолиновым рецепторам, описана А. Pérez с соавт. [162]. При пандемии больные с миастенией, синдромом Ламберта–Итона, другими нервно-мышечными заболеваниями [163–165] относятся к лицам с высоким риском

заражения, отягощения соматического статуса, развития и прогрессирования дыхательной недостаточности. Повышение экспрессии внутриклеточных цитокинов и продукции тканевых антител, а также применение сульфата магния, глюкокортикоидов, интерферонов, гидроксихлорохина, азитромицина, некоторых антибиотиков, деполяризующих миорелаксантов, антиконвульсантов, транквилизаторов, психотропных средств — далеко не все причины миастенического криза при COVID-19 [163, 166, 167].

Стволовой энцефалит (ромбэнцефалит) характеризуется подострым развитием прозо-, глоссопареза, глазодвигательных, мозжечковых, сенсорных нарушений в виде альтернирующей плечеконечностной гипестезии [168]. Объем движений, сила, мышечный тонус, рефлексy не изменены. Симптомы ирритации нейронов бульбарной группы (икота, тахипноэ) присоединяются на фоне имеющихся общеинфекционных проявлений (повышение температуры, кашель, диарея). Снижение сатурации, наличие признаков пневмонии при КТ, положительный тест на COVID-19 не оставляют сомнений в инфицировании коронавирусом. При исследовании ликвора обнаружены плеоцитоз, протеинария, бактериальная флора не выявлена, ПЦР на SARS-CoV-2 не проведена. На МРТ-изображениях отчетливо видны очаговые изменения в белом веществе ствола мозга, нижней ножке мозжечка, верхнешейных сегментах спинного мозга. Те же методы исследования были ранее использованы для диагностики атипичного варианта стволового энцефалита Бикерстаффа (подтипа синдрома Миллера–Фишера) [169, 170].

Случай, описанный J. Kim с соавт. [150], свидетельствует, что при заражении бетакоронавирусом возможно одновременное вовлечение в патологический процесс центральной и периферической нервной систем в виде развития воспалительной полиневропатии и стволового энцефалита Бикерстаффа. Число публикаций, освещающих эту проблему, постоянно растет, отражая значимость ее для практических неврологов [151].

Более тяжелой и труднокурабельной патологией является изолированное поражение спинного мозга в виде острого поперечного миелита [171]. Аналогичные проблемы приходится решать медперсоналу при лечении и реабилитации больных, находящихся на ИВЛ, в связи с малосимптомным развитием у них полиневропатии и/или миопатии критических состояний [172, 173].

Цереброваскулярные осложнения

Причинами развития ишемического инсульта при COVID-19 являются артериальная гипотензия, ишемия, воспаление миокарда, нарушения сердечного ритма, реологии и свертывающей системы крови, возникающие у больных с тяжелой, молниеносной пневмонией и/или с острым респираторным дистресс-синдромом. Предрасполагающие факторы, они же предикторы, — пожилой и старческий возраст, патология сердца (миокардит, инфаркт миокарда, кардиомиопатия), фибрилляция предсердий, интубация, ИВЛ, нестабильность системной гемодинамики, эндотелиальная дисфункция, прокоагулянтная активность, резкое возрастание уровня мозгового натрийуретического пептида В-типа, его предшественника NT-proBNP, сердечных тропонинов, D-димера, фибрина, наличие атеросклеротических бляшек, локального или tandemного стеноза магистральных артерий шеи и головы [174–181]. Разнообразие патогенетических механизмов определяет гетерогенность клинических форм инсульта. В генезе эмболического инсульта (кардиоэмболический подтип) главенствующая роль принадлежит поступлению в сосудистую сеть головного мозга эмболического материала из камер сердца при эндотелиальном воспалении, нарушении сократительной способности миокарда, тахисистолической форме мерцательной аритмии [182, 183]. Соматическое обследование и данные аутопсии свидетельствуют о максимальной представленности этих форм патологии у инфицированных SARS-CoV-2 больных. Развитие окклюзии магистральных экстракраниальных или интракраниальных сосудов происходит на фоне тяжелой пневмонии, иммобилизации больного, активации процесса тромбообразования, резистентности к гепарину и антиагрегантной терапии [184–187]. Риск возникновения ишемического инсульта, транзиторных ишемических атак, тромбоза синусов и вен головного мозга при респираторных инфекциях возрастает в несколько раз [20, 179]. Сочетание венозных и артериальных тромботических осложнений — характерная черта критических состояний [6, 181]. Установлена связь многоочагового поражения мозга с васкулокоагулопатией и антифосфолипидными антителами (к кардиолипину, β_2 -гликопротеину I, IgA и IgG) [188, 189]. При аутопсии церебральные инфаркты обнаруживаются у 15,4% больных, инфаркт миокарда — у 19,2% [183]. Использование современных методов визуализации повышает уровень выявляемости тром-

боза церебральных сосудов (артерий и вен) [67, 190–193], сердца, легочной артерии, глубоких вен конечностей, но в ряде случаев при отрицательных данных первой оценки возникает необходимость в повторном исследовании [194]. О наличии гиперкоагуляции свидетельствуют снижение активированного частичного тромбопластинового времени крови, увеличение протромбинового индекса, значительное возрастание уровня D-димера, фибрина — наиболее значимого маркера локального и системного тромбоза [185, 195].

Облигатные для ишемического инсульта очаговые симптомы развиваются до (редко) или в ближайшие дни от начала заболевания [4, 10, 172, 179, 196]. Их семиотика зависит от области локализации нарушенного кровоснабжения. По данным КТ, КТ-перфузии, МРТ, МРТ-ангиографии вскрытия умерших, образование инфарктов мозга связано с окклюзией внутренней сонной, средней мозговой, позвоночной, основной или задней мозговой артерии (эмболический, атеротромботический подтип инсульта) [21, 67, 186, 194, 196, 197]. Прогноз определяется не столько размером ишемии (исключение — обширные инфаркты), сколько особенностями течения основного заболевания [176, 184, 187, 198]. Анализ обращений в скорую помощь (2010–2020 гг.) не подтвердил первые впечатления об уменьшении числа больных с острыми нарушениями мозгового кровообращения. Транзиторные ишемические атаки и инсульты развиваются независимо от того, инфицирован больной или нет. Заболевание COVID-19 является значимым фактором риска возникновения цереброваскулярных осложнений. Их неблагоприятный исход наблюдается при нарастании гипоксемии, развитии сепсиса, синдрома полиорганной недостаточности, диссеминированного внутрисосудистого свертывания [185, 199]. Лечение и реабилитация больных с ишемическими инсультами проводится согласно принятым международным и республиканским протоколам терапии цереброваскулярных заболеваний с использованием системного тромболизиса, механической тромбэктомии и мер предупреждения заражения медицинского персонала. Описан случай заражения больного от лечащего врача [172, 179, 185, 200–202]. Те же правила и рекомендации следует соблюдать при диагностике (КТ, МРТ, доплерография, ангиография), выполнении хирургических вмешательств [203, 204].

В инициации геморрагических осложнений, в частности геморрагического инсульта, первостепенное значение отводится нарушениям гемостаза,

проницаемости гемовазального барьера при воспалительной васкулопатии и неконтролируемой артериальной гипертензии [65, 205]. Присутствие вируса SARS-CoV-2 в ЦСЖ с помощью ПЦР не констатируется [67, 206], при SARS-CoV-1 его удалось обнаружить как в ликворе, так и в мозге [130, 198].

Особенностью клинических проявлений интрацеребрального кровоизлияния, геморрагического инфаркта при тромбозе внутримозговых синусов является преобладание общемозговых симптомов над очаговыми [184, 185, 207]. Отрицательные результаты КТ-, МРТ-обследования не исключают обнаружения эритроцитов и ксантохромии в ликворе. Выполнение люмбальной пункции при негативных данных нейровизуализации обязательно! Наличие высокой температуры, симптомов раздражения мозговых оболочек делает необходимым проведение дифференциального диагноза с инфекционным менингитом [206], но, к сожалению, в условиях пандемии нозологическая форма возникающих осложнений определяется часто без люмбальной пункции и исследования ликвора. Правильный диагноз становится очевидным только после проведения аутопсии.

Энцефалопатии критических состояний

Большая часть больных, находящихся в палатах интенсивной терапии и реанимационных отделениях, имеют фоновые заболевания, по поводу которых они на протяжении многих лет до поступления в больницу получали лечение в поликлиниках и терапевтических стационарах. Наличие коморбидных форм патологии при COVID-19 определяет не только выбор лекарственных средств, но и прогноз, исход осложнений, возникающих на любом этапе их развития, что важно для проведения персонализированной терапии, адекватной ситуации [208]. В группу высокого риска входят больные хроническими заболеваниями легких (бронхит, хроническая обструктивная болезнь легких), сердечно-сосудистой системы (гипертоническая болезнь и симптоматическая артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца, кардиомиопатия), почек, нервной, мышечной системы, а также с сахарным диабетом, онкопатологией [209]. Основными причинами смерти больных являются обусловленные «цитокинным штормом» острый респираторный дистресс-синдром, сочетание дыхательной и сердечной недостаточности, септический шок, множественные тромбозы вследствие коагулопатии, полиорганная недостаточность [210–213]. Каскад взаимосвязанных и взаимно усугубляющих друг

друга патологических процессов оказывает отрицательное влияние на головной мозг, инициируя нарушения микроциркуляции и функционирования нейрональной сети, проводящих путей, синаптического аппарата на корковом, подкорковом и стволовом уровнях. Реакция церебральных структур на вирусную инвазию, прогрессирующую гипоксию, ишемию тканей неспецифична, определяется включением компенсаторных резервов и адекватностью патогенетической терапии. Недостаточность, отсутствие эффективного реагирования саногенетических механизмов, организационные, диагностические, лечебно-тактические ошибки по неведению становятся причинами нарушения соматического и/или психоневрологического статуса. Характерные для энцефалопатии симптомы в виде изменения поведения, понимания речи, обнубления, помрачнения сознания (сопор, кома), эпилептических приступов/статуса, психомоторного возбуждения, бреда, дезориентировки во времени, окружающей обстановке, но не в личности (гиперактивный, «тихий» делирий), могут возникнуть на любом этапе заболевания, но чаще при неэффективности терапии, являясь предвестником летального исхода [14, 24, 26, 29, 207, 213–215]. У половины больных старше 60 лет, находящихся в стационаре, и у 80% пациентов на фоне проведения ИВЛ развивается делирий [214]. Его возникновение возможно до появления признаков респираторной инфекции, при их наличии — во время лечения (> 20%), в палате интенсивной терапии, реанимационном отделении (> 50%), из них у 1/2 — в гипоактивной форме [215–218]. Прогностическая значимость психотических нарушений примерно в 75% случаев, к сожалению, не оценивается должным образом медицинским персоналом. То же относится и к провоцирующим факторам — изоляции (социальной, физической, сенсорной), когнитивным нарушениям, длительной иммобилизации, респираторной поддержке, назначению антихолинергических препаратов, гипнотиков, бензодиазепинов, антипсихотиков, кроме указанных в рекомендациях (дексмететомидин по 0,2–1,4 мкг/кг в час, галоперидол не более 6 мг/сут) [173, 215, 219, 220]. Использование психометрических шкал (RASS, DRS, DRS-R-98, ICDSC, CAM-ICU, Nu-DESC, CAM-ICU), обладающих высокой чувствительностью и специфичностью, позволяет своевременно диагностировать тип делирия, определить степень его тяжести, эффективно в короткие сроки купировать угрожающее жизни больного осложнение, характеризующее дисфункцию нейроме-

диаторных систем (снижение уровня ацетилхолина и мелатонина, повышение дофамина) [221–223].

Судорожный синдром представлен различными типами приступов — генерализованным/мультифокальным миоклонусом, частыми билатеральными тонико-клоническими судорогами, конвульсивным, бессудорожным эпилептическим статусом [29, 46, 224, 225]. При анализе причин их развития необходимо учитывать не только роль гипоксии, воспаления, метаболических, водно-электролитных нарушений, но и прекращение больным лечения в связи с отсутствием принимаемых постоянно антиконвульсантов, их заменой, несовместимостью с назначенными по поводу COVID-19 препаратами, а также другими причинами или изменением их фармакокинетики на фоне полиорганной патологии [31–33, 222, 226–229].

Форма и клинические проявления церебральной дисфункции индивидуальны для каждого больного, первопричиной служат соматические, иммунные, гемодинамические, реже метаболические нарушения, цитокиновая «буря», сепсис [229–231] (табл. 1). При осмотре пациента признаки, свидетельствующие о наличии очагового неврологического дефицита, обычно не определяются. По данным КТ, МРТ, структурные изменения в белом и сером веществе головного мозга отсутствуют [199, 229], за исключением случаев ангиита (васкулита), лейкоэнцефалопатии, острой некротической энцефалопатии/геморрагического, параинфекционного NMDAR-энцефалита [52, 232–234]. Частыми находками являются лобно-височная гипоперфузия, перивентрикулярный отек, сдавливание боковых желудочков мозга, стертость границ между корой и белым веществом, сужение/исчезновение субарахноидальных пространств, базальных цистерн. Данные морфологического исследования свидетельствуют о схожести поражения нейронов, олигодендроглии, эндотелия кровеносных сосудов при всех формах энцефалопатий, независимо от их генеза [235]. На ЭЭГ регистрируются неспецифические изменения [199]. Ликвор не изменен, тест на коронавирус обычно отрицателен, но на аутопсии его присутствие в нейронах мозга выявить вполне возможно [45, 46, 229, 236]. Разрушительное, порой необратимое действие на структуры мозга (паренхиму, базальные ядра, ромбэнцефалон) и питающие их сосуды оказывают цитокиновое воспаление и стремительное накопление в клетках ферритина [237]. При нейровизуализации и аутопсии в этих случаях, помимо цитотоксического, вазогенного

Таблица 1

Подтипы критических энцефалопатий

	Инфекционная токсико-гипоксическая (цитокиновая) энцефалопатия
	Гипоксико-ишемическая энцефалопатия
	Ишемическая / гипоперфузионная энцефалопатия
	Острая гипертоническая энцефалопатия
	Венозная энцефалопатия / псевдоинсульт
	Метаболическая энцефалопатия: <ul style="list-style-type: none"> • диабетическая • почечная • гипонатриемическая
	Септическая энцефалопатия
	Смешанная энцефалопатия

отека, обнаруживаются периваскулярные клеточные инфильтраты, пролиферация макро- и микроглии, очаги демиелинизации, кровоизлияния, некроз, расплавление вещества мозга. Максимальные изменения находят в диэнцефальной области, таламусе, височных долях, а также в структурах, наиболее уязвимых к гипоксии-ишемии. Избирательное поражение серого и белого вещества в виде отечной некротической геморрагической энцефалопатии — не уникальное явление, свойственное только COVID-19: аналогичное поражение

мозга описано при микробных и вирусных инфекциях, сепсисе, шоке, гемофагоцитарном лимфогистоцитозе, болезни Стилла, остановке сердца, длительном апноэ, пролонгированной реанимации, перинатальной тяжелой гипоксии, телэнцефальном глиозе у новорожденных [77, 78, 237, 238]. Выход из длительной комы при любой форме энцефалопатии чреват развитием тяжелых когнитивных, двигательных, речевых нарушений.

НЕЙРОИНВАЗИВНОСТЬ И НЕЙРОВИРУЛЕНТНОСТЬ ВИРУСА SARS-CoV-2

Оценка клинических исследований и экспериментальных данных свидетельствует о том, что возбудители острых респираторных инфекций — бетакоронавирусы MERS-CoV, SARS-CoV и SARS-CoV-2 — имеют тропность не только к эпителиоцитам легких, но при вирусемии могут вызывать поражение других органов и систем [175, 236, 239–242]. Очередность проникновения в клетки конкретного органа определяется эффективностью его систем защиты и организма человека в целом. Великий французский микробиолог Луи Пастер в начале XX в. прозорливо заметил: «Микроб ничто, почва все» [243]. Это объясняет, почему у одних заболевание протекает асимптомно, у других — в легкой форме, а у многих, преимущественно пожилых, отягощенных хроническими заболеваниями, — тяжело и даже стремительно, заканчиваясь летальным исходом. Симптомы поражения периферической и центральной нервной системы могут предшествовать инфекционным, возникать, согласно анамнестическим данным, одновременно или на фоне развития и прогрессирования дыхательной и/или сердечно-сосудистой недостаточности. Но есть особенность, не свойственная другим респираторным вирусным инфекциям: у подавляющей части больных дисфункция краниальных нервов, иннервирующих носоглотку и полость рта, предшествует церебральным расстройствам. Другая особенность заключается в том, что потеря сознания, кома и клинические проявления острого респираторного синдрома могут возникнуть при отсутствии лихорадки, пневмонии и симптомов поражения верхних дыхательных путей. Многие вирусы и бактерии внедряются в организм человека через слизистые оболочки глаз, носа, носоглотки, но не все поражают рецепторный аппарат, терминальные ветви краниальных нервов, структуры ЦНС. Например, при лепре головной мозг и легкие остаются интактны-

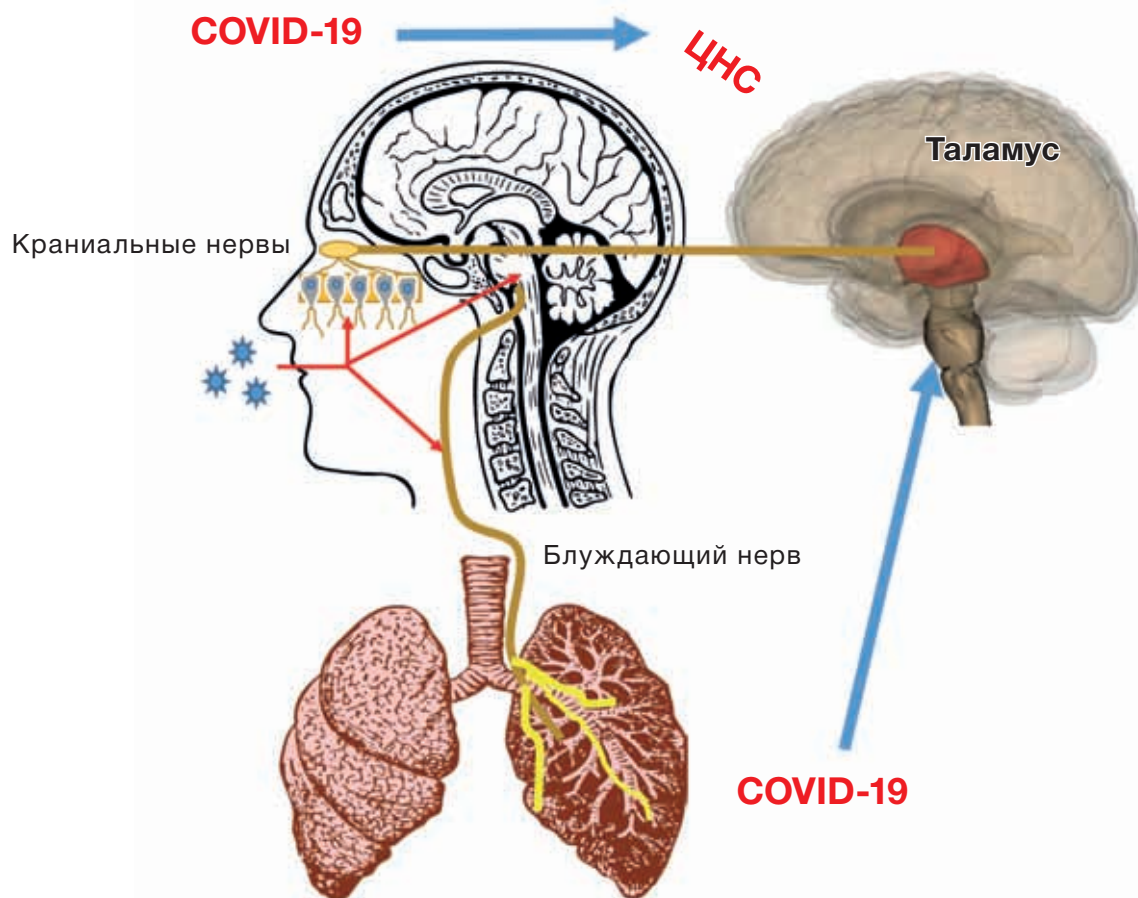
ми, при гриппе, коронавирусной инвазии основной мишенью являются верхние и нижние дыхательные пути.

В литературе рассматривается несколько причин поражения нервной системы:

- прямое избирательное воздействие вируса на краниальные нервы и ткань мозга;
- выработка вирусом нейротоксинов;
- активация вирусом нейромедиаторов воспаления;
- перемещение вируса в эндотелий церебральных сосудов, внедрение в структуры мозга;
- вторичное повреждение вследствие развития острого, подострого аутоиммунного процесса.

При контактно-воздушно-капельном заражении вирусы, внедряясь и размножаясь в эпителиальных клетках носовой полости, носоглотки, по аксонам терминальных ветвей «мигрируют» в нейроны I, V, VII пары черепно-мозговых нервов (рис. 2) [244]. Преградой на их пути к оболочкам и структурам головного мозга становится локальный иммунный контроль на территории взаимодействия вируса с рецепторами ангиотензинпревращающего фермента (ACE2) и TMPRSS2. С помощью белка шипов S SARS-CoV-2 фиксируется к клеткам, фузин и TMPRSS2 протеаза способствуют его проникновению внутрь [45, 85, 245, 246]. Возникшие на стадии инициации апоптоза нарушения обоняния и вкуса у большей части больных обратимы. В связи с большей экспрессией гена ACE2 в нижних дыхательных путях агрессии SARS-CoV-2 становятся подвержены легкие [247, 248]. При недостаточной активации автономного клеточного и гуморального ответа, мутации G758R в белке S, модифицирующей вирусное распространение и нейровирулентность, вирусы и вторичные продукты их жизнедеятельности (токсины) могут проникнуть через гематоэнцефалический барьер в сосудистую систему, оболочки, кору головного мозга, базальные ганглии, ствол мозга [249–251]. Преимущественно страдают сосуды микроциркуляторного русла, обеспечивающие кровоснабжение зрительных бугров, субкортикальных, перивентрикулярных областей белого вещества больших полушарий, что находит подтверждение при нейровизуализации в виде некроза (энцефалоллизиса), макро- и микрокровоизлияний, лейкоэнцефалопатии (поражении мозолистого тела, белого вещества лобных и височных долей). О преодолении вирусом гематоэнцефалического барьера свидетельствуют данные аутопсии (обнаружение РНК SARS-CoV-2 в паренхиме мозга и ликворе с помо-

Рис. 2. Поражение сенсорных ветвей *n. vagus*, базальных ядер и ствола мозга при COVID-19



щью ПЦП) [45, 46, 252, 253]. Аналогичная динамика развития патологического процесса и, поразительно, в те же сроки, как и у людей, наблюдается при заражении экспериментальных животных корона-вирусами другого типа. В частности, при назальном вдыхании, инокуляции HCoV-OC43, MERS-CoV-13, SARS-CoV, SARS-CoV-34 вирусы были обнаружены через несколько суток сначала в обонятельной луковице, затем последовательно в грушевидной (обонятельной) коре, таламусе, стволе, спинном мозге [254, 255]. Прерывание распространения вируса путем абляции на уровне обонятельной луковицы делало невозможным его инвазию в мозговые нейроны [256]. Продвижение к «мишени» по краниальным и блуждающему нерву осуществляется по аксону и дендритам ретроградно, anterоградно, трансинаптически [27, 65, 257–259]. Возникающие при коронавирусной нейроинвазии морфологические и клинические проявления, органые и системные, независимо от типа вируса, вида животного, имеют сходство с теми, что наблюдаются при атипичной пневмонии MERS, остром респираторном синдроме SARS, COVID-19 в том числе. Это касается не толь-

ко форм поражения головного, спинного мозга, периферических нервов, нервно-мышечного аппарата, но и структурных изменений, выявляемых при нейровизуализации и аутопсии [9, 10, 245, 260–265].

Если клеточные механизмы защиты тканей и интерфероны на начальном этапе инфицирования не срабатывают, происходит локальное, а затем и системное усиление продукции хемокинов и противовоспалительных цитокинов, негативной стороной действия которых является цитопатическое повреждение клеток «мишени» вследствие аутоантгенной агрессии [27, 266]. Возникший воспалительный «цитокиновый шторм» вызывает иммунопатогенное повреждение тканей и органов [2, 80, 130, 171, 267–269]. Клиническим проявлением тканевой альтерации на начальном этапе становятся катаральные симптомы, лихорадка, утомляемость, миалгии, повреждение альвеолярных эпителиальных клеток легкого (падение сатурации, респираторный синдром), кардиомиоцитов (кардиалгия, аритмия), лептоменикса (менингеальные симптомы), глии и нейронов мозга (психические нарушения, эпилептические приступы, потеря сознания из-за

прогрессирования цитотоксического и вазогенного отека мозга). Вторичное повреждение коры, белого вещества больших полушарий, мозжечка, базальных ядер связано с гипоксией, ишемией мозга, изменениями метаболизма при пневмонии, анемии, остром миокардите, кардиомиопатии, вариабельности систолического артериального давления, сепсисе, шоке, гипергликемии, водно-электролитном дисбалансе. Причиной цереброваскулярных осложнений являются эндотелиальная дисфункция, внутрисосудистая коагуляция, кардиальная, артерио-артериальная эмболия, гипертонические кризы, срыв ауторегуляции церебральных сосудов, малые и фатальные кровоизлияния при проведении лекарственной терапии. Острый респираторный дистресс-синдром — следствие не только воспалительной клеточной инфильтрации, отека, фиброза легких, но и гиперактивности нейронов дыхательного центра. Критическое состояние и смерть могут быть ассоциированы с первичным поражением легочной ткани и ствола мозга [131, 132, 258, 266, 270]. Проникновение вирусов в ядра (*n. solitarius*, *n. ambiguus*) и комплекс Бетцингера дыхательного центра, получающих информацию от хеморецепторов о содержании в крови O_2 , CO_2 , регулирующих глубину, ритм дыхания, возможно по сенсорным волокнам блуждающего нерва и микроциркуляторной сети [129]. Причем в низкой концентрации коронавирусы при интраназальном введении животным попадают только в мозг [271]. При вирусемии РНК и белки MERS-CoV, SARS-CoV, SARS-CoV-2 определяются в верхних дыхательных путях, легких, стволе мозга, таламусе, гипоталамусе, гиппокампе, корковых извилинах лобной, височной доли, гипофизе, щитовидной, паращитовидной железе, внутренних, репродуктивных органах, потовых железах, спинномозговой жидкости [10, 263, 268, 272]. Для фиксации в нервных окончаниях, глиальных клетках, нейронах SARS-CoV-2 использует рецепторы ACE2 и фермент TMPRSS2, экспрессия которых обнаружена в эндотелии сосудов и мозге [85, 134, 251, 269]. Носители мутаций в гене, кодирующем белок RANBP2 (Ran Binding Protein 2), составляют группу риска развития острой некротической энцефалопатии, ассоциированной с респираторной инфекцией [273, 274].

Генетическая предрасположенность, гибель олигодендроцитов, нервных клеток и их отростков, активация микроглии, цитокинов (фактор некроза опухоли альфа, IL4, IL10), аутоенсибилизован-

ных клонов (CD4+, Th1, Th17 клеточного иммунного ответа), молекулярная мимикрия — значимые факторы инициации демиелинизации в центральной и периферической нервной системе во время инфицирования и пребывания больного в стационаре [275]. Многообразие механизмов, вовлечение различных структур определяет разнообразие клинических форм в широком диапазоне — от лейкоэнцефалопатии, энцефалита, поперечного миелита до основных и атипичных вариантов синдрома Гийена–Барре. Представленная «палитра» осложнений не зависит от типа коронавируса, возраста, наличия у больного предшествующих коморбидных форм патологии.

Еще одна не менее важная проблема — вирусная нейроинвазия — способствует развитию обострений и прогрессированию приобретенных (миастения, рассеянный склероз, оптикомиелит, воспалительные, аутоиммунные, парапротеинемические хронические полиневропатии), наследственных демиелинизирующих, метаболических, нейродегенеративных и нервно-мышечных заболеваний [165, 276–281]. Ее решение требует объединения общих усилий врачей и исследователей во всех странах мира. Первые шаги уже сделаны [6, 282–284]: Европейской академией неврологии создана многопрофильная целевая группа EANcore COVID-19 для разработки рекомендаций по диагностике и лечению больных COVID-19; с мая 2020 года при поддержке национальных обществ ведется международный реестр стандартизированной информации обо всех проявлениях, осложнениях заболевания, их исходах, течении в последующие годы. Актуальность и практическая значимость международного сотрудничества с участием отечественных неврологов в этой области знаний очевидны.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Спектр неврологических нарушений при COVID-19 весьма широк — от краниальных мононевропатий, клинически проявляющихся в виде аноسمии, агевзии/дисгевзии и др., до острой воспалительной полинейропатии Гийена–Барре и тяжелых поражений головного и спинного мозга в виде острой геморрагической некротизирующей энцефалопатии и миелопатий. С точки зрения патогенеза, неврологические нарушения при COVID-19 могут быть обусловлены гипоксемией, нарушениями гомеостаза (энцефалопатия критических состояний), нейротропностью и нейровирулентностью SARS-CoV-2 (изолированное поражение

черепных нервов, очаговые и диффузные поражения ЦНС), «цитокиновым штормом», а также смешанным воздействием перечисленных факторов. COVID-19 влияет на течение хронических неврологических заболеваний, особенно связанных с нейроиными нарушениями. Все перечисленное определяет необходимость мультидисциплинарного подхода к лечению COVID-19 и его осложнений с обязательным участием специалиста-невролога.

ИСТОЧНИК ФИНАСИРОВАНИЯ

Часть аналитического обзора, выполненная Е.М. Самойловой, была сделана при финансовой поддержке гранта РФФИ 19-29-01090.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

УЧАСТИЕ АВТОРОВ

В.В. Белопасов — идея и концепция обзора, анализ литературы, написание текста, подготовка рисунков; Я. Яшу — анализ литературы, подготовка рисунков; Е.М. Самойлова — аналитический обзор, техническая подготовка рукописи; В.П. Баклаушев — анализ литературы, корректура текста. Все авторы внесли существенный вклад в подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию до публикации.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Mao L, Jin H, Wang M, et al. Neurologic manifestations of hospitalized patients with coronavirus disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA Neurol.* 2020;77(6):1-9. doi: 10.1001/jamaneurol.2020.1127.
- Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet.* 2020;395(10223):497-506. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5.
- Dalakas MC, Guillain-Barré syndrome: The first documented COVID-19-triggered autoimmune-neurologic disease: More to come with myositis in the offing. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm.* 2020;7(5):e781. doi: 10.1212/NXI.0000000000000781.
- Sellner J, Taba P, Öztürk S, Helbok R. The need for neurologists in the care of COVID-19 patients. *Eur J Neurol.* 2020;10.1111/ene.14257. doi: 10.1111/ene.14257.
- Jin M, Tong Q. Rhabdomyolysis as potential late complication associated with COVID-19. *Emerg Infect Dis.* 2020;26(7):1618-1620. doi: 10.3201/eid2607.200445.
- Román GC, Spencer PS, Reis J, et al. The neurology of COVID-19 revisited: a proposal from the environmental neurology specialty group of the world federation of neurology to implement international neurological registries. *J Neurol Sci.* 2020;414:116884. doi: 10.1016/j.jns.2020.116884.
- Sepehrinezhad A, Shahbazi A, Negah SS. COVID-19 virus may have neuroinvasive potential and cause neurological complications: a perspective review. *J Neurovirol.* 2020;26(3):324-329. doi: 10.1007/s13365-020-00851-2.
- Robinson CP, Busl KM. Neurologic manifestations of severe respiratory viral contagions. *Crit Care Explor.* 2020;2(4):e0107. doi: 10.1097/CCE.0000000000000107.
- Vonck K, Garrez I, De Herdt V, et al. Neurological manifestations and neuroinvasive mechanisms of the severe acute respiratory syndrome Coronavirus Type 2. *Eur J Neurol.* 2020;10.1111/ene.14329. doi: 10.1111/ene.14329.
- Tsai ST, Lu MK, San S, Tsai CH. The Neurologic Manifestations of Coronavirus Disease-2019 Pandemic: A Systemic Review. *Front Neurol.* 2020;11:498. doi: 10.3389/fneur.2020.00498.
- Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med.* 2020;382(18):1708-1720. doi: 10.1056/NEJMoa2002032.

- Giacomelli A, Pezzati L, Conti F, et al. Self-reported olfactory and taste disorders in SARS-CoV-2 patients: a cross sectional study. *Clin Infect Dis.* 2020;ciaa330. doi: https://doi.org/10.1093/cid/ciaa330.
- Liguori C, Pierantozzi M, Spanetta M, et al. Subjective neurological symptoms frequently occur in patients with SARS-CoV2 infection. *Brain Behav Immun.* 2020;S0889-1591(20)30876-X. doi: 10.1016/j.bbi.2020.05.037.
- Rogers JP, Chesney E, Oliver D, et al. Psychiatric and neuropsychiatric presentations associated with severe coronavirus infections: a systematic review and meta-analysis with comparison to the COVID-19 pandemic. *Lancet Psychiatry.* 2020;7(7):611-627. doi: 10.1016/S2215-0366(20)30203-0.
- Мосолов С.Н. Проблемы психического здоровья в условиях пандемии COVID-19 // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* — 2020. — Т.120. — №5. — С. 7-15. [Mosolov SN. Problemy psikhicheskogo zdorov'ya v usloviyakh pandemii COVID-19. S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry. 2020;120(5):7-15. (In Russ).] https://doi.org/10.17116/jnevro20201200517
- Troyer EA, Kohn JN, Hong S. Are we facing a crashing wave of neuropsychiatric sequelae of COVID-19? Neuropsychiatric symptoms and potential immunologic mechanisms. *Brain Behav Immun.* 2020;87:34-39. doi: 10.1016/j.bbi.2020.04.027.
- Galea S, Merchant RM, Lurie N. The mental health consequences of COVID-19 and physical distancing. The need for prevention and early intervention. *JAMA Intern Med.* 2020. doi: 10.1001/jamainternmed.2020.1562.
- Colizzi M, Bortoletto R, Silvestri M, Mondin F. Medically unexplained symptoms in the times of Covid-19 pandemic: A case-report. *Brain Behav Immun Health.* 2020;5:100073. doi: 10.1016/j.bbih.2020.100073.
- Asadi-Pooya AA, Simani L. Central nervous system manifestations of COVID-19: A systematic review. *J Neurol Sci.* 2020;413:116832. doi: 10.1016/j.jns.2020.116832.
- Ahmad I, Rathore FA. Neurological manifestations and complications of COVID-19: A literature review. *J Clin Neurosci.* 2020;77:8-12. doi: 10.1016/j.jocn.2020.05.017.
- Li Y, Wang M, Zhou Y, et al. Acute cerebrovascular disease following COVID-19: a single, retrospective, observational study. *Lancet.* 2020. doi: 10.2139/ssrn.3550025.
- Mahmmedi A, Saba L, Vagal A, et al. Imaging in neurological disease of hospitalized COVID-19 patients. An Italian multicenter retrospective observational study. *Radiology.* 2020;201933. doi: 10.1148/radiol.2020201933.
- Guillan M, Villaceros-Alvarez J, Bellido S, Perez-Jorge Peremarch C, et al. Unusual simultaneous cerebral infarcts in multiple arterial territories in a COVID-19 patient. *J Thromb Res.* 2020 Jun 9;193:107-109. doi: 10.1016/j.thromres.2020.06.015
- Lu L, Xiong W, Liu D, Liu J, et al. New-onset acute symptomatic seizure and risk in Coronavirus Diseases 2019: A retrospective multicenter study. *Epilepsia.* 2020;61(6):e49-e53. doi: 10.1111/epi.16524.
- Le Guennec L, Devienne J, Jalin L, Cao A, Galanaud D, Navarro V, Bouteleau D, Rohaut B, Weiss N, Demeret S. Orbitofrontal involvement in a neuro-COVID-19 patient. *Epilepsia.* 2020. doi: 10.1111/epi.16612.
- Fasano A, Cavallieri F, Canali E, Valzania F. First motor seizure as presenting symptom of SARS-CoV-2 infection. *Neurol Sci.* 2020;1-3. doi: 10.1007/s10072-020-04460.
- Zubair AS, McAlpine LS, Gardin T, et al. Neuropathogenesis and neurologic manifestations of the Coronaviruses in the age of Coronavirus disease 2019: A review. *JAMA Neurol.* 2020. doi: 10.1001/jamaneurol.2020.2065.
- Elgamasy S, Kamel MG, Ghozy S, et al. First case of focal epilepsy associated with sars-coronavirus-2. *J Med Virol.* 2020;10.1002/jmv.26113. doi: 10.1002/jmv.26113.
- Hepburn M, Mullaguri N, George P, et al. Acute symptomatic seizures in critically ill patients with COVID-19: Is there an association? *Neurocrit Care.* 2020;1-5. doi: 10.1007/s12028-020-01006-1.
- Kuroda N. Epilepsy and COVID-19: Associations and important considerations. *Epilepsy Behav.* 2020;108:107122. doi: 10.1016/j.yebeh.2020.107122.
- Карлов В.А., Бурд С.Г., Лебедева А.В., и др. Эпилепсия и COVID-19. Тактика и лечение. Рекомендации Российской противоэпилептической лиги // *Эпилепсия и пароксизмальные состояния.* — 2020. — Т.12. — №1. — С. 84-88. [Karlov VA, Burd SG, Lebedeva AV, et al. Epilepsy and COVID-19. Tactic and treatment. Recommendations of Russian League Against Epilepsy. *Epilepsy and paroxysmal conditions.* 2020;12(1):84-88. (In Russ).] doi: 10.17749/2077-8333.2020.12.1.84-88.
- Karimi N, Sharifi Razavi A, Rouhani N. Frequent convulsive seizures in an adult patient with COVID-19: A case report. *Iran Red Crescent Med J.* 2020;22(3):e102828. doi: 10.5812/ircmj.102828.
- Холин А.А., Заваденко Н.Н., Холина Е.А. Международные рекомендации по ведению пациентов с эпилепсией в условиях пандемии COVID-19 (по материалам ILAE) // *ПМЖ. Неврология.* — 2020. — №8. — С. 2-4. [Kholin AA, Zavadenko NN, Kholina EA. Mezhdunarodnyye rekomendatsii po vedeniyu patsiyentov s epilepsiyey v usloviyakh pandemii COVID-19 (po materialam ILAE). *Russian Medical Journal.* 2020;(8):2-4. (In Russ).]
- Moriguchi T, Harii N, Goto J, et al. A first case of meningoencephalitis associated with SARS-Coronavirus-2. *Int J Infect Dis.* 2020;94:55-58. doi: 10.1016/j.ijid.2020.03.062.
- Ye M, Ren Y, Lv T. Encephalitis as a clinical manifestation of COVID-19. *Brain Behav Immun.* 2020;S0889-1591(20)30465-7. doi: 10.1016/j.bbi.2020.04.017.
- Bernard-Valnet R, Pizzarotti B, Anichini A, et al. Two patients with acute meningoencephalitis concomitant to SARS-CoV-2 infection. *Eur J Neurol.* 2020;10.1111/ene.14298. doi: 10.1111/ene.14298.
- Dogan L, Kaya D, Sarikaya T, et al. Plasmapheresis treatment in COVID-19-related autoimmune meningoencephalitis: case series. *Brain Behav Immun.* 2020;87:155-158. doi: 10.1016/j.bbi.2020.05.022.
- Duong L, Xu P, Liu A. Meningoencephalitis without respiratory failure in a young female patient with COVID-19 infection in downtown Los Angeles, early april 2020. *Brain Behav Immun.* 2020;7:33. doi: 10.1016/j.bbi.2020.04.024.

39. Lovati C, Osio M, Pantoni L. Diagnosing Herpes simplex-1 Encephalitis at the Time of COVID-19 pandemic. *Neural Sci.* 2020;41(6):1361–1364. doi: 10.1007/s10072-020-04461-y.
40. Lu X, Zhang L, Du H, et al. SARS-CoV-2 infection in children. *N Engl J Med.* 2020;382(17):1663–1665. doi: 10.1056/NEJMc2005073.
41. McAbee GN, Brosqol Y, Pavlakis S, et al. Encephalitis associated with COVID-19 infection in 11 year-old child. *Pediatric Neurology.* 2020. doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2020.04.013.
42. Perchetti GA, Nalla AK, Huang M-L, et al. Validation of SARS-CoV-2 detection across multiple specimen types. *J Clin Virol.* 2020;128:104438. doi: 10.1016/j.jcv.2020.104438.
43. Al-Olama M, Rashid A, Garozzo D. COVID-19-associated Meningoencephalitis complicated with intracranial hemorrhage: a case report. *Acta Neurochir (Wien).* 2020;162(7):1495–1499. doi: 10.1007/s00701-020-04402-w.
44. Gu J, Gong E, Zhang B, et al. Multiple organ infection and the pathogenesis of SARS. *J Exp Med.* 2005;202(3):415–424. doi: 10.1084/jem.20050828.
45. Wu Y, Xu X, Chen Z, et al. Nervous system involvement after infection with COVID-19 and other Coronaviruses. *Brain Behav Immun.* 2020;87:18–22. doi: 10.1016/j.bbi.2020.03.031.
46. Hung EC, Chim SS, Chan PK, et al. Detection of SARS coronavirus RNA in the cerebrospinal fluid of a patient with severe acute respiratory syndrome. *Clin Chem.* 2003;49(12):2108–2109. doi: 10.1373/clinchem.2003.025437.
47. Zhang QL, Ding YQ, Hou JL, et al. Detection of severe acute respiratory syndrome (SARS)-associated coronavirus RNA in autopsy tissues with in situ hybridization. *Di Yi Jun Yi Da Xue Xue Bao.* 2003;23(11):1125–1127.
48. Pilotto A, Odolini S, Masciocchi SS, et al. Steroid-responsive Encephalitis in Covid-19 disease. *Ann Neurol.* 2020;10.1002/ana.25783. doi: 10.1002/ana.25783.
49. Arbour N, Day R, Newcombe J, Talbot PJ. Neuroinvasion by human respiratory Coronaviruses. *J Virol.* 2000;74(19):8913–8921. doi: 10.1128/jvi.74.19.8913-8921.2000.
50. Lau K-K, Yu W-C, Chu C-M, et al. Possible central nervous system infection by SARS coronavirus. *Emerg Infect Dis.* 2004;10(2):342–344. doi: 10.3201/eid1002.030638.
51. Tsai LK, Hsieh ST, Chang YC. Neurological manifestations in severe acute respiratory syndrome. *Acta Neurol Taiwan.* 2005;14(3):113–119.
52. Panariello A, Bassetti R, Radice A, et al. Anti-NMDA receptor encephalitis in a psychiatric Covid-19 patient: a case report. *Brain Behav Immun.* 2020;87:179–181. doi: 10.1016/j.bbi.2020.05.054.
53. Yashavantha Rao HC, Jayabaskaran C. The emergence of a novel Coronavirus (SARS-CoV-2) disease and their neuroinvasive propensity may affect in COVID-19 patients. *J Med Virol.* 2020;92(7):786–790. doi: 10.1002/jmv.25918.
54. Mehta P, McAuley DF, Brown M, et al. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet.* 2020;395(10229):1033–1034. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30628-0.
55. Hoshino A, Saitoh M, Oka A, et al. Epidemiology of acute encephalopathy in Japan, with emphasis on the association of viruses and syndromes. *Brain Dev.* 2012;34(5):337–343. doi: 10.1016/j.braindev.2011.07.012.
56. Bohmwald K, Galvez N, Rios M, Kalgiris AM. Neurologic alterations due to respiratory virus infections. *Front Cell Neurosci.* 2018;12:386. doi: 10.3389/fncl.2018.00386.
57. Чучин М.Ю. Острая некротическая энцефалопатия при вирусной инфекции // *Детская больница.* — 2012. — №1. — С. 23–28. [Chuchin MYu. Acute necrotizing encephalopathy after viral infection. *Detskaya bol'nitsa.* 2012;(1):23–28. (In Russ).]
58. Mizuguchi M, Yamanouchi H, Ichiyama T, Shiomi M. Acute encephalopathy associated with influenza and other viral infections. *Acta Neurol Scand.* 2007;115(4Suppl):45–56. doi: 10.1111/1600-0404.2007.00809.x.
59. Araujo R, Gouveia P, Fineza I. Bilateral thalamic lesions in acute necrotizing encephalopathy due to H1N1 infection visual diagnosis. *Pediatr Neurol.* 2016;65:96–97. doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2016.08.008.
60. Meijer WJ, Linn FH, Wensing AM, et al. Acute influenza virus-associated encephalitis and encephalopathy in adults: a challenging diagnosis. *JMM Case Reports.* 2016;3(6):e005076. doi: 10.1099/jmmcr.0.005076.
61. Иванова Г.П. Лейкоэнцефалиты у детей: дифференциально-диагностические, патогенетические и терапевтические аспекты: Автореф. дис. ... докт. мед. наук. — СПб., 2012. — 44 с. [Ivanova GP. *Leukoencephalitis in children: differential/etiological, pathogenetic and therapeutic aspects.* 2012. 44 p. (In Russ).] Доступно по: <https://search.rsl.ru/record/01005012368>. Ссылка активна на 14.02.2020.
62. Desforges M, Le Coupanec A, Dubeau P, et al. Human Coronaviruses and other respiratory viruses: underestimated opportunistic pathogens of the central nervous system? *Viruses.* 2019;12(1):14. doi: 10.3390/v12010014.
63. Das G, Mukherjee N, Ghosh S. Neurological insights of COVID-19 pandemic. *ACS Chem Neurosci.* 2020;11(9):1206–1209. doi: 10.1021/acscchemneuro.0c00201.
64. Dixon L, Varley J, Gontsarova A, Mallon D, et al. COVID-19-related acute necrotizing encephalopathy with brain stem involvement in a patient with aplastic anemia. *Neural Neuroimmunol Neuroinflamm.* 2020;7(5):e789. doi: 10.1212/NXI.0000000000000789.
65. Cardona GC, Quintana Pájaro LD, Quintero Marzola GC, et al. Neurotropism of SARS-CoV 2: mechanisms and manifestations. *J Neurol Sci.* 2020;412:116824. doi: 10.1016/j.jns.2020.116824.
66. Radmanesh A, Derman A, Lui YW, et al. COVID-19-associated diffuse leukoencephalopathy and microhemorrhages. *Radiology.* 2020;202040. doi: 10.1148/radiol.20202040.
67. Kandemirli SG, Dogan L, Sarikaya ZT, et al. Brain MRI findings in patients in the intensive care unit with COVID-19 infection. *Radiology.* 2020;201697. doi: 10.1148/radiol.2020201697.
68. Novi G, Rossi T, Pedemonte E, et al. Acute disseminated encephalomyelitis after SARS-CoV-2 infection. *Neural Neuroimmunol Neuroinflamm.* 2020;7(5):e797. doi: 10.1212/NXI.0000000000000797.
69. Parsons T, Banks S, Bae C, et al. COVID-19-associated Acute Disseminated Encephalomyelitis (ADEM). *J Neurol.* 2020;1–4. doi: 10.1007/s00415-020-09591-9.
70. Reichard RR, Kashani KB, Boire NA, et al. Neuropathology of COVID-19: a spectrum of vascular and acute disseminated encephalomyelitis (ADEM)-like pathology. *Acta Neuropathol.* 2020;140(1):1–6. doi: 10.1007/s00401-020-02166-2.
71. Franceschi AM, Ahmed O, Giliberto L, Castillo M. Hemorrhagic posterior reversible encephalopathy syndrome as a manifestation of COVID-19 infection. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2020. doi: 10.3174/ajnr.A6595.
72. Byrnes S, Bisen M, Syed B, et al. COVID-19 Encephalopathy masquerading as substance withdrawal. *J Med Virol.* 2020;10.1002/jmv.26065. doi: 10.1002/jmv.26065.
73. Pastor J, Vega-Zelaya L, Abad EM. Specific EEG encephalopathy pattern in SARS-CoV-2 patients. *J Clin Med.* 2020;9(5):E1545. doi: 10.3390/jcm9051545.
74. Poyiadji N, Shahin G, Noujaim D, et al. COVID-19-associated acute hemorrhagic necrotizing encephalopathy: CT and MRI features. *Radiology.* 2020;20118. doi: 10.1148/radiol.2020201187.
75. Цинзерлинг В.А., Чухловина М.Л. *Инфекционные поражения нервной системы: вопросы этиологии, патогенеза и диагностики. Руководство для врачей.* — СПб.: ЭЛБИ-СПб, 2011. — 584 с. [Tsinslerling VA, Chukhlovina ML. *Infeksionnyye porazheniya nervnoy sistemy: voprosy etiologii, patogeneza i diagnostiki.* Rukovodstvo dlya vrachev. Saint Petersburg: ELBI-SPb; 2011. 584 p. (In Russ).]
76. Шмидт Т.Е. Редкие демиелинизирующие заболевания центральной нервной системы // *Неврологический журнал.* — 2016. — Т.21. — №5. — С. 252–264. [Shmidt TE. Rare demyelinating diseases of central nervous system. *Neurologicheskiy Zhurnal (Neurological Journal).* 2016;21(5):252–264. (In Russ).] doi: 10.18821/1560-9545-2016-21-5-252-264.
77. Radmanesh F, Rodriguez-Pla A, Pincus MD, Burns JD. Severe cerebral involvement in adult-onset hemophagocytic lymphohistiocytosis. *J Clin Neurosci.* 2020;76:236–237. doi: 10.1016/j.jocn.2020.04.054.
78. Finelli PF, Uphoff DF. Magnetic resonance imaging abnormalities with septic encephalopathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2004;75(8):1189–1191. doi: 10.1136/jnnp.2003.030833.
79. Karakike E, Giamarellos-Bourboulis EJ. Macrophage activation-like syndrome: a distinct entity leading to early death in sepsis. *Front Immunol.* 2019;10:55. doi: 10.3389/fimmu.2019.00055.
80. Misra DP, Agarwal V, Gasparyan AY, Zimba O. Rheumatologists' perspective on coronavirus disease 19 (COVID-19) and potential therapeutic targets. *Clin Rheumatol.* 2020;39(7):2055–2062. doi: 10.1007/s10067-020-05073-9.
81. Valade S, Azoulay E, Galicier L, et al. Coagulation disorders and bleedings in critically ill patients with hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Medicine.* 2015;94(40):e1692. doi: 10.1097/MD.0000000000001692.
82. Wu P, Duan F, Luo C, et al. Characteristics of ocular findings of patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19) in Hubei Province, China. *JAMA Ophthalmol.* 2020;138(5):575–578. doi: 10.1001/jamaophthalmol.2020.1291.
83. Loon SC, Teoh SC, Oon LL, et al. The severe acute respiratory syndrome Coronavirus in tears. *Br J Ophthalmol.* 2004;88(7):861–863. doi: 10.1136/bjo.2003.035931.
84. Salducci M, La Torre G. COVID-19 emergency in the cruise's ship: a case report of conjunctivitis. *Clin Ter.* 2020;171(3):e189–e191. doi: 10.7417/CT.2020.2212.
85. Баклаушев В.П., Кулемзин С.В., Горчаков А.А., и др. COVID-19. Этиология, патогенез, диагностика и лечение // *Клиническая практика.* — 2020. — Т.11. — №1. — С. 7–20. [Baklaushov VP, Kulemzin SV, Gorchakov AA, et al. COVID-19. Etiology, pathogenesis, diagnosis and treatment. *Journal of Clinical Practice.* 2020;11(1):7–20. (In Russ).] doi: 10.17816/clinpract26339.
86. Li JO, Lam DS, Chen Y, Ting DS. Novel Coronavirus disease 2019 (COVID-19): the importance of recognising possible early ocular manifestation and using protective eyewear. *Br J Ophthalmol.* 2020;104(3):297–298. doi: 10.1136/bjophthalmol-2020-315994.
87. Chen Lu, Liu M, Zhang Z, et al. Ocular manifestations of a hospitalised patient with confirmed 2019 novel coronavirus disease. *Br J Ophthalmol.* 2020;104(6):748–755. doi: 10.1136/bjophthalmol-2020-316304.
88. Vassilara F, Spyridaki A, Pothitos G, et al. A rare case of human coronavirus 229E associated with acute respiratory distress syndrome in a healthy adult. *Case Rep Infect Dis.* 2018;2018:6796839. doi: 10.1155/2018/6796839.
89. Zhou Y, Zeng Y, Tong Y, et al. Ophthalmologic evidence against the interpersonal transmission of 2019 novel coronavirus through conjunctiva. *New York: medRxiv.* 2020. doi: 10.1101/2020.02.11.20021956.
90. Scalinci SZ, Trovato Battaglia E. Conjunctivitis can be the only presenting sign and symptom of COVID-19. *IDCases.* 2020;20:e00774. doi: 10.1016/j.idcr.2020.e00774.
91. Cheema M, Aghazadeh H, Nazari S, et al. Keratoconjunctivitis as the initial clinical presentation of the novel coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Can J Ophthalmol.* 2020;S0008-4182(20)30305-7. doi: 10.1016/j.cjco.2020.03.003.
92. Sadhu S, Agrawal R, Pyare R, et al. COVID-19: Limiting the risks for eye care professionals. *Ocul Immunol Inflamm.* 2020;1–7. doi: 10.1080/0927394-8.2020.1755-442.
93. De Grootmijnes JD, van Dun JM, van der Most RG, de Groot RJ. Natural history of a recurrent feline coronavirus infection and the role of cellular immunity in survival and disease. *J Virol.* 2005;79(2):1036–1044. doi: 10.1128/JVI.79.2.1036-1044.2005.
94. Neri P, Pichi F. COVID-19 and the eye immunity: lesson learned from the past and possible new therapeutic insights. *Int Ophthalmol.* 2020;40(5):1057–1060. doi: 10.1007/s10792-020-01389-2.
95. Nakagaki K, Nakagaki K, Taguchi F. Receptor-independent spread of a highly neurotropic murine coronavirus JHMV strain from initially infected microglial cells in mixed neural cultures. *J Virol.* 2005;79(10):6102–6110. doi: 10.1128/JVI.79.10.6102-6110.2005.

96. Shindler KS, Kenyon LC, Dutt M, et al. Experimental optic neuritis induced by a demyelinating strain of mouse hepatitis virus. *J Virol.* 2008;82(17):8882–8886. doi: 10.1128/JVI.00920-08.
97. Bailey OT, Pappenheimer AM, Cheever FS, Daniels JB. A murine virus (JHM) causing disseminated encephalomyelitis with extensive destruction of myelin. II. Pathology. *J Exp Med.* 1949;90(3):195–212. doi: 10.1084/jem.90.3.195.
98. Seah I, Agrawal R. Can the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) affect the eyes? A review of Coronaviruses and ocular implications in humans and animals. *Ocul Immunol Inflamm.* 2020;28(3):391–395. doi: 10.1080/09273948.2020.1738501.
99. Butowt R, Bilinska K. SARS-CoV-2: olfaction, brain infection, and the urgent need for clinical samples allowing earlier virus detection. *ACS Chem Neurosci.* 2020;11(9):1200–1203. doi: 10.1021/acscchemneuro.0c00172.
100. Qing H, Li Z, Yang Z, et al. The possibility of COVID-19 transmission from eye to nose. *Acta Ophthalmol.* 2020;98(3):e388. doi: 10.1111/aos.14412.
101. Giacomelli A, Pezzati L, Conti F, et al. Self-reported olfactory and taste disorders in SARS-CoV-2 patients: A cross-sectional study. *Clin Infect Dis.* 2020;ciaa330. doi: 10.1093/cid/ciaa330.
102. Ralli M, Di Stadio A, Greco A, et al. Defining the burden of olfactory dysfunction in COVID-19 patients. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2020;24(7):3440–3441. doi: 10.26355/eurrev_202004_20797.
103. Lechien JR, Chiesa-Estomba CM, Place S, et al.; COVID-19 Task Force of YO-IFOS. Clinical and epidemiological characteristics of 1,420 European patients with mild-to-moderate Coronavirus Disease 2019. *J Intern Med.* 2020;10.1111/joim.13089. doi: 10.1111/joim.13089.
104. Xydakis MS, Dehgan-Mobaraki P, Holbrook EH, et al. Smell and taste dysfunction in patients with COVID-19. *Lancet Infect Dis.* 2020;S1473-3099(20)30293-0. doi: 10.1016/S1473-3099(20)30293-0.
105. Gane SB, Kelly C, Hopkins K. Isolated sudden onset anosmia in COVID-19 infection. A novel syndrome? *Rhinology.* 2020;58(3):299–301. doi: 10.4193/Rhin20.114.
106. Hopkins C, Surda P, Kumar N. Presentation of new onset anosmia during the COVID-19 pandemic. *Rhinology.* 2020;58(3):295–298. doi: 10.4193/Rhin20.116.
107. Moein ST, Hashemian SM, Mansourafshar B, et al. Smell dysfunction: a biomarker for COVID-19. *Int Forum Allergy Rhinol.* 2020;10.1002/alf.22587. doi: 10.1002/alf.22587.
108. Yan CH, Faraji F, Prajapati DP, et al. Association of chemosensory dysfunction and Covid-19 in patients presenting with influenza-like symptoms. *Int Forum Allergy Rhinol.* 2020;10.1002/alf.22579. doi: 10.1002/alf.22579.
109. Gautier J-F, Ravussin Y. A new symptom of COVID-19: loss of taste and smell. *Obesity (Silver Spring).* 2020;28(5):848. doi: 10.1002/oby.22809.
110. Izquierdo-Dominguez A, Rojas-Lechuga MJ, Molló J, Alobid I. Olfactory dysfunction in the COVID-19 outbreak. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2020. doi: 10.18176/jiaci.0567.
111. Temmel AF, Quint C, Schickinger-Fischer B, et al. Characteristics of olfactory disorders in relation to major causes of olfactory loss. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2002;128(6):635–641. doi: 10.1001/archotol.128.6.635.
112. Soler ZM, Patel ZM, Turner JH, Holbrook EH. A primer on viral-associated olfactory loss in the era of COVID-19. *Int Forum Allergy Rhinol.* 2020;10.1002/alf.22578. doi: 10.1002/alf.22578.
113. Lovato A, de Filippis C. Clinical presentation of COVID-19: a systematic review focusing on upper airway symptoms. *Ear Nose Throat J.* 2020;145561320920762. doi: 10.1177/0145561320920762.
114. Heidari F, Karimi E, Firouzifar M, et al. Anosmia as a prominent symptom of COVID-19 infection. *Rhinology.* 2020;58(3):302–303. doi: 10.4193/Rhin20.140.
115. Obiefuna S, Donohoe C. Neuroanatomy, Nucleus Gustatory. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020.
116. Goh Y, Beh DL, Makmur A, et al. Pearls and oysters: facial nerve palsy as a neurological manifestation of Covid-19 infection. *Neurology.* 2020;10.1212/WNL.0000000000009863. doi: 10.1212/WNL.0000000000009863.
117. Andorinho de Freitas Ferreira AC, Romão TT, Macedo YS, et al. COVID-19 and herpes zoster coinfection presenting with trigeminal neuropathy. *Eur J Neurol.* 2020;10.1111/ene.14361. doi: 10.1111/ene.14361.
118. Vaira LA, Salzano G, Deiana G, De Riu G. Anosmia and ageusia: common findings in COVID-19 patients. *Laryngoscope.* 2020;130(7):1787. doi: 10.1002/lary.28692.
119. Vaira LA, Deiana G, Fois AG, et al. Objective evaluation of anosmia and ageusia in COVID-19 patients: Single-center experience on 72 cases. *Head Neck.* 2020;42(6):1252–1258. doi: 10.1002/hed.26204.
120. Finsterer J, Stollberger C. Causes of Hypogeusia/Hyposmia in SARS-CoV2 infected patients. *J Med Virol.* 2020;10.1002/jmv.25903. doi: 10.1002/jmv.25903.
121. Wee LE, Chan YF, Teo NW, et al. The role of self-reported olfactory and gustatory dysfunction as a screening criterion for suspected COVID-19. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2020;1–2. doi: 10.1007/s00405-020-05999-5.
122. Ng SC, Tilg H. COVID-19 and the gastrointestinal tract: more than meets the eye. *Gut.* 2020;69(6):973–974. doi: 10.1136/gutjnl-2020-321195.
123. Agarwal A, Chen A, Ravindran N, et al. Gastrointestinal and liver manifestations of COVID-19. *J Clin Exp Hepatol.* 2020;10(3):263–265. doi: 10.1016/j.jceh.2020.03.001.
124. Rothe C, Schunk M, Sothmann P, et al. Transmission of 2019-nCoV infection from an asymptomatic contact in Germany. *N Engl J Med.* 2020;382(10):970–971. doi: 10.1056/NEJMc2001468.
125. Collins AM, Neurogenic Cough. Neurologic and Neurodegenerative Diseases of the Larynx. 2020. P. 253–261.
126. Татарников В.С. Роль ростральных вентролатеральных отделов продолговатого мозга в регуляции активности дыхательного центра: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Самара, 1996. — 22 с. [Tatarnikov VS. Rol' rostral'nykh ventrolateral'nykh otdelov prodolgovatogo mozga v regulyatsii aktivnosti dykhatel'nogo tsentra. [dissertation abstract] Samara; 1996. 22 p. (In Russ.)] Доступно по: <https://search.rsl.ru/record/01000098524>. Ссылка активна на 14.02.2020.
127. Lee I-C, Huo T-I, Huang Yi-H. Gastrointestinal and liver manifestations in patients with COVID-19. *J Chin Med Assoc.* 2020;10.1097/JCMA.0000000000000319. doi: 10.1097/jcma.0000000000000319.
128. Shastin D, Nidamanuri P, Nannapaneni R. Recurrent hiccups may signal brainstem pathology and should be investigated. *BMJ Case Rep.* 2018;2018. pii: bcr-2017-222926. doi: 10.1136/bcr-2017-222926.
129. Xu J, Zhong S, Liu J, et al. Detection of severe acute respiratory syndrome coronavirus in the brain: potential role of the chemokine mig in pathogenesis. *Clin Infect Dis.* 2005;41(8):1089–1096. doi: 10.1086/444461.
130. Baig AM, Khaleeq A, Ali U, Syeda H. Evidence of the COVID-19 virus targeting the CNS: tissue distribution, host-virus interaction, and proposed neurotropic mechanisms. *ACS Chem Neurosci.* 2020;11(7):995–998. doi: 10.1021/acscchemneuro.0c00122.
131. Li Y-C, Bai W-Z, Hashikawa T. The neuroinvasive potential of SARS-CoV2 may play a role in the respiratory failure of COVID-19 patients. *J Med Virol.* 2020;92(6):552–555. doi: 10.1002/jmv.25728.
132. Tassorelli C, Mojoli F, Baldanti F, et al. COVID-19: What if the brain had a role in causing the deaths? *Eur J Neurol.* 2020;10.1111/ene.14275. doi: 10.1111/ene.14275.
133. McCray PB, Pewe L, Wohlford-Lenane C, et al. Lethal infection of K18-hACE2 Mice infected with severe acute respiratory syndrome Coronavirus. *J Virol.* 2007;81(2):813–821. doi: 10.1128/JVI.02012-06.
134. Natoli S, Oliveira V, Calabresi P, et al. Does SARS-Cov-2 invade the brain? Translational lessons from animal models. *Eur J Neurol.* 2020;10.1111/ene.14277. doi: 10.1111/ene.14277.
135. Camdessanche JP, Morel J, Pozzetto B, et al. COVID-19 may induce Guillain-Barré syndrome. *Rev Neurol (Paris).* 2020;176(6):516–518. doi: 10.1016/j.neuro.2020.04.003.
136. Riva N, Russo T, Falzone YM, et al. Post-infectious Guillain-Barré syndrome related to SARS-CoV-2 infection: a case report. *J Neurol.* 2020;1–3. doi: 10.1007/s00415-020-09907-z.
137. Alberti P, Beretta S, Piatti M, et al. Guillain-Barré Syndrome Related to COVID-19 Infection. *Neuro Immunol Neuroinflamm.* 2020;7(4):e741. doi: 10.1212/XI.0000000000000741.
138. Toscano G, Palmerini F, Ravaglia S, et al. Guillain-Barré syndrome associated with SARS-CoV-2. *N Engl J Med.* 2020;382(26):2574–2576. doi: 10.1056/NEJMc2009191.
139. Padroni M, Mastrangelo V, Asioli GM, et al. Guillain-Barré syndrome following COVID-19: new infection, old complication? *J Neurol.* 2020;1–3. doi: 10.1007/s00415-020-09849-6.
140. Finsterer J, Scorza FA, Ghosh R. COVID-19 Polyradiculitis in 24 Patients Without SARS-CoV-2 in the Cerebro-Spinal Fluid. *J Med Virol.* 2020;10.1002/jmv.26121. doi: 10.1002/jmv.26121.
141. Coen M, Jeanson G, Almeida LA, et al. Guillain-Barré Syndrome as a complication of SARS-CoV-2 infection. *Brain Behav Immun.* 2020;87:111–112. doi: 10.1016/j.bbi.2020.04.074.
142. Lascano AM, Epiney J-B, Coen M, et al. SARS-CoV-2 and Guillain-Barré Syndrome: AIDP variant with favorable outcome. *Eur J Neurol.* 2020;10.1111/ene.14368. doi: 10.1111/ene.14368.
143. Bigaut K, Mallaret M, Baloglu S, et al. Guillain-Barré syndrome related to SARS-CoV-2 infection. *Neuro Immunol Neuroinflamm.* 2020;7(5):e785. doi: 10.1212/NXI.0000000000000785.
144. Assini A, Benedetti L, Di Maio S, et al. New clinical manifestation of COVID-19 related Guillain-Barré Syndrome highly responsive to intravenous immunoglobulins: two Italian cases. *Neuro Sci.* 2020. doi: 10.1007/s10072-020-04484-5.
145. Oguz-Akarsu E, Ozpar R, Mirzayev H, et al. Guillain-Barré syndrome in a patient with minimal symptoms of COVID-19 infection. *Muscle Nerve.* 2020;10.1002/mus.26992. doi: 10.1002/mus.26992.
146. Sedaghat Z, Karimi N. Guillain-Barre syndrome associated with COVID-19 infection: a case report. *J Clin Neurosci.* 2020;76:233–235. doi: 10.1016/j.jocn.2020.04.062.
147. El Otmani H, El Moutawakil B, Rafai MA, et al. Covid-19 and Guillain-Barré syndrome: more than a coincidence! *Rev Neurol (Paris).* 2020;176(6):518–519. doi: 10.1016/j.neuro.2020.04.007.
148. Su XW, Palka SV, Rao RR, et al. SARS-CoV-2-associated Guillain-Barré syndrome with dysautonomia. *Muscle Nerve.* 2020;10.1002/mus.26988. doi: 10.1002/mus.26988.
149. Turgay C, Emine T, Ozlem K, et al. A rare cause of acute flaccid paralysis: human coronaviruses. *J Pediatr Neurosci.* 2015;10(3):280–281. doi: 10.4103/1817-1745.165716.
150. Kim JE, Heo JH, Kim HO, et al. Neurological complications during treatment of Middle East respiratory syndrome. *J Clin Neurol.* 2017;13(3):227–233. doi: 10.3988/jcn.2017.13.3.227.
151. Gigli GL, Bax F, Marini A, et al. Guillain-Barré syndrome in the COVID-19 era: just an occasional cluster? *J Neurol.* 2020;1–3. doi: 10.1007/s00415-020-09911-3.
152. Gupta A, Paliwal VK, Garg RK. Is COVID-19-related Guillain-Barré syndrome different? *Brain Behav Immun.* 2020;87:177–178. doi: 10.1016/j.bbi.2020.05.051.
153. Sancho-Saldaña A, Lambea-Gil Á, Capablo Liesa JL, et al. Guillain-Barré syndrome associated with leptomeningeal enhancement following SARS-CoV-2 infection. *Clin Med (Lond).* 2020;clinmed.2020-0213. doi: 10.7861/clinmed.2020-0213.
154. Chan JL, Ebadi H, Sarna JR. Guillain-Barré syndrome with facial diplegia related to SARS-CoV-2 infection. *Can J Neurol Sci.* 2020;1–10. doi: 10.1017/cjn.2020.106.
155. Caamaño DS, Beato AR. Facial diplegia, a possible atypical variant of Guillain-Barré Syndrome as a rare neurological complication of SARS-CoV-2. *J Clin Neurosci.* 2020;77:230–232. doi: 10.1016/j.jocn.2020.05.016.

156. Helbok R, Beer R, Löscher W, et al. Guillain-Barré syndrome in a patient with antibodies against SARS-CoV-2. *Eur J Neurol*. 2020. doi: 10.1111/ene.14388.
157. Scopetta C, Di Gennaro G, Polverino F. Editorial – High dose intravenous immunoglobulins as a therapeutic option for COVID-19 patients. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2020;24(9):5178–5179. doi: 10.26355/eurrev_202005_21214.
158. Gutiérrez-Ortiz C, Méndez A, Rodrigo-Rey S, et al. Miller fisher syndrome and polyneuritis Cranialis in COVID-19. *Neurology*. 2020;10.1212/WNL.0000000000009619. doi: 10.1212/WNL.0000000000009619.
159. Lantos JE, Strauss SB, Lin E. COVID-19-associated miller fisher syndrome: MRI findings. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2020. doi: 10.3174/ajnr.A6609.
160. Dinkin M, Gao V, Kahan J, et al. COVID-19 presenting with ophthalmoparesis from cranial nerve palsy. *Neurology*. 2020;10.1212/WNL.0000000000009700. doi: 10.1212/WNL.0000000000009700.
161. Wei H, Yin H, Huang M, Guo Z. The 2019 novel coronavirus pneumonia with onset of oculomotor nerve palsy: a case study. *J Neurol*. 2020;267(5):1550–1553. doi: 10.1007/s00415-020-09773-9.
162. Pérez Álvarez ÁI, Suárez Cuervo C, Fernández Menéndez S. [Infección por SARS-CoV-2 asociada a diplopía y anticuerpos antirreceptor de acetilcolina. (In English, Spanish)]. *Neurología*. 2020;35(4):264–265. doi: 10.1016/j.nrl.2020.04.003.
163. Anand P, Slama MC, Kaku M, et al. COVID-19 in patients with myasthenia gravis. *Muscle Nerve*. 2020;10.1002/mus.26918. doi: 10.1002/mus.26918.
164. Guidon AC, Amato AA. COVID-19 and neuromuscular disorders. *Neurology*. 2020;94(22):959–969. doi: 10.1212/WNL.0000000000009566.
165. Jacob S, Muppidi S, Guidon A, et al; International MG/COVID-19 Working Group. Guidance for the management of myasthenia gravis (MG) and Lambert-Eaton myasthenic syndrome (LEMS) during the COVID-19 pandemic. *J Neurol Sci*. 2020;412:116803. doi: 10.1016/j.jns.2020.116803.
166. Delly F, Syed MJ, Lisak RP, Zutshi D. Myasthenic crisis in COVID-19. *J Neurol Sci*. 2020;414:116888. doi: 10.1016/j.jns.2020.116888.
167. Ramaswamy SB, Govindarajan R. COVID-19 in Refractory Myasthenia Gravis – A Case Report of Successful Outcome. *J Neuromuscul Dis*. 2020;7(3):361–364. doi: 10.3233/JND – 200520.
168. Wong PF, Craik S, Newman P, et al. Lessons of the month 1: a case of rhombencephalitis as a rare complication of acute COVID-19 infection. *Clin Med (Lond)*. 2020. pii: clinmed.2020-0182. doi: 10.7861/clinmed.2020-0182.
169. Cuneo GL, Grazzini I, Guadagni M, et al. An atypical Bickerstaff's brainstem encephalitis with involvement of spinal cord. *Neuroradiol J*. 2016;29(5):396–399. doi: 10.1177/197140091666 5383.
170. Муртазина А.Ф., Наумова Е.С., Никитин С.С., и др. Стволовой энцефалит Бикерстаффа, острый поперечный миелит и острая моторная аксональная нейропатия: сложности диагностики и лечения пациентов с перекрестными синдромами. Клиническое наблюдение // *Нервно-мышечные болезни*. — 2017. — Т.7. — №3. — С. 56–62. [Murtazina AF, Naumova ES, Nikitin SS, et al. Bickerstaff brainstem encephalitis, acute transverse myelitis, and acute motor axonal neuropathy: diagnostic and treatment challenges in patients with concomitant syndromes. Clinical observation. *Neuromuscular Diseases*. 2017;7(3):56–62. (In Russ).] doi: 10.17650/2222-8721-2017-7-3-56-62.
171. Sotoca J, Rodríguez-Álvarez Y. COVID-19-associated acute necrotizing myelitis. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2020;7(5):e803. doi: 10.1212/NXI.0000000000000803.
172. Гусев Е.И., Мартынов М.Ю., Бойко А.Н., и др. Новая коронавирусная инфекция (COVID-19) и поражение нервной системы: механизмы неврологических расстройств, клинические проявления, организация неврологической помощи // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. — 2020. — Т.120. — №6. — С. 7–16. [Gusev EI, Martynov MYu, Boyko AN, et al. Novaya koronavirusnaya infektsiya (COVID-19) i porazheniye nervnoy sistemy: mekhanizmy neurologicheskikh rasstroystv, klinicheskiye proyavleniya, organizatsiya neurologicheskoy pomoshchi. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2020;120(6):7–16. (In Russ).] doi: 10.17116/jnevro20201200617. https://doi.org/10.17116/jnevro20201200617
173. *Анестезиолого-реанимационное обеспечение пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19*. Федерация анестезиологов и реаниматологов. Методические рекомендации. — М., 2020. — 183 с. [Anesteziologyo-reatimatsionnoye obespecheniye patsiyentov s novoy koronavirusnoy infektsiyey COVID-19. Federatsiya anesteziologov i reanimatologov. Metodicheskiye rekomendatsii. Moscow; 2020. 183 p. (In Russ).]
174. Lai C-C, Liu YH, Wang C-Yi, et al. Asymptomatic carrier state, acute respiratory disease, and pneumonia due to severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2): facts and myths. *J Microbiol Immunol Infect*. 2020;53(3):404–412. doi: 10.1016/j.jmii.2020.02.012.
175. Varga Z, Flammer AJ, Steiger P, et al. Endothelial cell infection and endothelitis in COVID-19. *Lancet*. 2020;395(10234):1417–1418. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30937-5.
176. Morassi M, Bagatto D, Cobelli M, et al. Stroke in patients with SARS-CoV-2 infection: case series. *J Neurol*. 2020;1–8. doi: 10.1007/s00415-020-09885-2.
177. Inciardi RM, Lupi L, Zaccone G, et al. Cardiac involvement in a patient with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol*. 2020. doi: 10.1001/jama-cardio.2020.1096.
178. Guo T, Fan Y, Chen M, et al. Cardiovascular implications of fatal outcomes of patients with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol*. 2020:e201017. doi: 10.1001/jamacardio.2020.1017.
179. Qureshi AI, Abd-Allah F, Alsenani F, et al. Management of acute ischemic stroke in patients with COVID-19 infection: Report of an international panel. *Int J Stroke*. 2020;1747493020923234. doi: 10.1177/1747493020923234.
180. Pranata R, Huang I, Lukito AA, Raharjo SB. Elevated N-terminal Pro-Brain natriuretic peptide is associated with increased mortality in patients with COVID-19: systematic review and meta-analysis. *Postgrad Med J*. 2020;96(1137):387–391. doi: 10.1136/postgradmedj-2020-137884.
181. Tu WJ, Cao J, Yu L, et al. Clinicolaboratory study of 25 fatal cases of COVID-19 in Wuhan. *Intensive Care Med*. 2020;46(6):1117–1120. doi: 10.1007/s00134-020-06023-4.
182. Madjid M, Safavi-Naeini P, Solomon SD, Vardeny O. Potential effects of coronaviruses on the cardiovascular system: a review. *JAMA Cardiol*. 2020. doi: 10.1001/jamacardio.2020.1286.
183. Akhmerov A, Marban E. COVID-19 and the heart. *Circ Res*. 2020;126(10):1443–1455. doi: 10.1161/CIRCRES.AHA.120.317055.
184. Aggarwal G, Lippi G, Henry BM. Cerebrovascular disease is associated with an increased disease severity in patients with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): a pooled analysis of published literature. *Int J Stroke*. 2020;15(4):385–389. doi: 10.1177/1747493020921664.
185. Hess DC, Eldahshan W, Rutkowski E. COVID-19-related stroke. *Transl Stroke Res*. 2020;11(3):322–325. doi: 10.1007/s12975-020-00818-9.
186. Young K. COVID-19: Stroke in Young Adults/New Presentation in Kids/ACS Advertisers. *N Engl J Med*. 2020. doi: 10.1056/NEJMc2009787.
187. Jin H., Hong C., Chen S., Zhou Y., Wang Y, et al. Consensus for Prevention and Management of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) for Neurologists. *Stroke*. 2020; svn-2020-0003-82. doi:10.1136/svn-2020-000382.
188. Lodigiani C, Iapichino G, Carenzo L, et al. Venous and arterial thromboembolic complications in COVID-19 patients admitted to an academic hospital in Milan, Italy. *Thromb Res*. 2020;191:9–14. doi: 10.1016/j.thromres.2020.04.024.
189. Zhang Y, Xiao M, Zhang S, et al. Coagulopathy and antiphospholipid antibodies in patients with Covid-19. *N Engl J Med*. 2020;382(17):e38. doi: 10.1056/NEJMc2007575.
190. Bernstein L, Stead Sellers F. *Patients with heart attacks, strokes and even appendicitis vanish from hospitals*. 2020. Available from: https://www.washingtonpost.com/health/patients-with-heart-attacks-strokes-and-even-appendicitis-vanish-from-hospitals/2020/04/19/9ca32f24-7eb4-11ea-9040-68981f488eed_story.html.
191. Cavalcanti DD, Raz E, Shapiro M, et al. Cerebral venous thrombosis associated with COVID-19. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2020. doi: 10.3174/ajnr.A6644.
192. Hughes C, Nichols T, Pike A, et al. Cerebral venous sinus thrombosis as a presentation of COVID-19. *Eur J Case Rep Intern Med*. 2020;7(5):001691. doi: 10.12890/2020_001691.
193. Poillon G, Obadia M, Perrin M, et al. Cerebral venous thrombosis associated with COVID-19 infection: causality or coincidence? *J Neuroradiol*. 2020;S0150-9861(20)30167-X. doi: 10.1016/j.neu-rad.2020.05.003.
194. Avula A, Nalleballe K, Narula N, et al. COVID-19 presenting as stroke. *Brain Behav Immun*. 2020;87:115–119. doi: 10.1016/j.bbi.2020.04.077.
195. Violi F, Pastori D, Cangemi R, et al. Hypercoagulation and antithrombotic treatment in Coronavirus 2019: a new challenge. *Thromb Haemost*. 2020;120(6):949–956. doi: 10.1055/s-0040-1710317.
196. Zhao J, Rudd A, Liu R. Challenges and potential solutions of stroke care during the Coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak. *Stroke*. 2020;51(5):1356–1357. doi: 10.1161/STROKEAHA.120.029701.
197. Oxley TJ, Mocco J, Majidi S, et al. Large-Vessel stroke as a presenting feature of Covid-19 in the young. *N Engl J Med*. 2020;382(20):e60. doi: 10.1056/NEJMc2009787.
198. Siniscalchi A, Gallelli L. Could COVID-19 represent a negative prognostic factor in patients with stroke? *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2020;1. doi: 10.1017/ice.2020.146.
199. Helms J, Kremer S, Merdji H, et al. Neurologic features in severe SARS-CoV-2 infection. *N Engl J Med*. 2020;382(23):2268–2270. doi: 10.1056/NEJMc2008597.
200. Dafer RM, Osteraas ND, Biller J. Acute stroke care in the Coronavirus disease 2019 pandemic. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2020;29(7):10488. doi: 10.1177/10771166200932036. doi: 10.1177/1576286420932036.
201. Leira EC, Russman AN, Biller J, et al. Preserving stroke care during the COVID-19 pandemic: potential issues and solutions. *Neurology*. 2020;10.1212/WNL.00000-0000009713. doi: 10.1212/WNL.0000000000009713.
202. Tsvigoulis G, Palaioimidou L, Katsanos AH, et al. Neurological manifestations and implications of COVID-19 pandemic. *Ther Adv Neurol Disord*. 2020;13:1756286420932036. doi: 10.1177/1576286420932036.
203. Smith MS, Bonomo J, Knight 4th WA, et al. Endovascular therapy for patients with acute ischemic stroke during the COVID-19 Pandemic: a proposed algorithm. *Stroke*. 2020;51(6):1902–1909. doi: 10.1161/STROKEAHA.120.029863.
204. Fraser JF, Arthur AS, Chen M, et al. Society of neurointerventional surgery recommendations for the care of emergent neurointerventional patients in the setting of Covid-19. *J Neurointerv Surg*. 2020;12(6):539–541. doi: 10.1136/neu-rint-surg-2020-016098.
205. Sharifi-Razavi A, Karimi N, Rouhani N. COVID-19 and intracerebral haemorrhage: causative or coincidental? *New Microbes New Infect*. 2020;35:100669. doi: 10.1016/j.nmni.2020.100669.
206. Saiegh FA, Ghosh R, Leibold A, et al. Status of SARS-CoV-2 in cerebrospinal fluid of patients with COVID-19 and stroke. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2020;jnnp-2020-323522. doi: 10.1136/jnnp-2020-323522.
207. Chougar L., Mathon B., Weiss N., Degos V., Shor N. Atypical Deep Cerebral Vein Thrombosis with Hemorrhagic Venous Infarction in a Patient Positive for COVID-19. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2020. doi: 10.3174/ajnr.A6642.
208. Herman C., Mayer K., Sarwal A. Scoping review of prevalence of neurologic comorbidities in patients hospitalized for COVID-19. *Neurology*, 2020; 95:1–8. doi:10.1212/WNL.0000000000 009673.
209. Tay HS, Harwood R. Atypical presentation of COVID-19 in a frail older person. *Age Ageing*. 2020;afaa068. doi: 10.1093/ageing/afaa068.
210. Shi S, Qin M, Shen B, et al. Association of cardiac injury with mortality in hospitalized patients with COVID-19 in Wuhan, China. *JAMA Cardiol*. 2020:e200950. doi: 10.1001/jamacardio.2020.0950.
211. Potere N, Valeriani E, Candeloro M, Tana M, Porreca E, et al. Acute complications and mortality in hospitalized patients with coronavirus disease 2019:

268. Baig AM. Updates on what ACS reported: emerging evidences of COVID-19 with nervous system involvement. *ACS Chem Neurosci*. 2020;11(9):1204–1205. doi: 10.1021/acscchemneuro.0c00181.
269. Ye Q, Wang B, Mao J. The pathogenesis and treatment of the 'cytokine storm' in COVID-19. *J Infect*. 2020;80(6):607–613. doi: 10.1016/j.jinf.2020.03.037.
270. Chigr F, Merzouki M, Najimi M. Autonomic Brain Centers and Pathophysiology of COVID-19. *ACS Chem Neurosci*. 2020;11(11):1520–1522. doi: 10.1021/acscchemneuro.0c00265.
271. Li K, Wohlford-Lenane C, Perlman S, et al. Middle east respiratory syndrome coronavirus causes multiple organ damage and lethal disease in mice transgenic for human dipeptidyl peptidase 4. *J Infect Dis*. 2016;213(5):712–722. doi: 10.1093/infdis/jiv499.
272. Li Z, Huang Y, Guo X. The Brain, Another Potential Target Organ, Needs Early Protection From SARS-CoV-2 Neuroinvasion. *Sci. China Life Sci*. 2020;63(5):771–773. doi: 10.1007/s11427-020-1690-y.
273. Neilson DE, Adams MD, Orr CMD, Schelling DK, Eiben RM et al. Infection-triggered familial or recurrent cases of acute necrotizing encephalopathy caused by mutations in a component of the nuclear pore, RANBP2. *Am J Hum Genet*. 2009; 84:44–51. doi: 10.1016/j.ajhg.2008.12.009.
274. Singh R.R., Sedani S., Lim M., Wassmer E., Absoud M. RANBP2 Mutation and Acute Necrotizing Encephalopathy: 2 Cases and a Literature Review of the Expanding Clinico-Radiological Phenotype. *Eur. J. Paediatr. Neurol.*, 2015;19(2):106–113. doi: 10.1016/j.ejpn.2014.11.010.
275. Cappello F. COVID-19 and molecular mimicry: The Columbus' egg? *J Clin Neurosci*. 2020;77:246. doi: 10.1016/j.jocn.2020.05.015.
276. Lippi A, Domingues R, Setz C, et al. SARS-CoV-2: at the crossroad between aging and neurodegeneration. *Mov Disord*. 2020;35(5):716–720. doi: 10.1002/mds.28084.
277. Papa SM, Brundin P, Fung VS, et al. Impact of the COVID-19 pandemic on parkinson's disease and movement disorders. *Mov Disord*. 2020;35(5):711–715. doi: 10.1002/mds.28067.
278. Бойко А.Н., Лащ Н.Ю., Спиринов Н.Н., и др. *Ведение пациентов с рассеянным склерозом в условиях пандемии COVID-19*. Временные методические рекомендации. Версия 1.19.04. — М., 2020. — 12 с. [Boiko AN, Lashch NYu, Spirin NN, et al. *Vedeniye patsiyentov s rasseyannym sklerozom v usloviyakh pandemii COVID-19*. Vremennyye metodicheskiye rekomendatsii. Version 1.19.04. Moscow; 2020. 12 p. (In Russ).].
279. Rajabally YA., Goedee HS., Attarian S., Hartung H-P. Management Challenges for Chronic Dysimmune Neuropathies During the COVID-19 Pandemic. *Muscle Nerve*., 2020;10.1002/mus.26896. doi:10.1002/mus.26896.
280. Robertson MM, Eapen V, Rizzo R, et al. Gilles de la tourette syndrome: advice in the times of COVID-19. *F1000Res*. 2020;9:257. doi: 10.12688/f1000research.23-275.2.
281. Копишинская С. В., Жаринова Н. О., Величко И. А. и др. Основные принципы ведения неврологических пациентов в период пандемии COVID-19. *Нервно-мышечные болезни* 2020; 10(1):31–42. DOI: 10.17650/2222-8721-2020-10-1-31-42.
282. Moro E., Deuschl G., de Visser M., Muresanu D. et al. A Call From the European Academy of Neurology on COVID-19. *Lancet Neurol.*, 2020; 19(6):482. doi:10.1016/S1474-4422(20)30151-4.
283. Needham EJ., Chou S. H-Y., Coles A.J., Menon D19 Infections. *Neurocrit. Care.*, 2020; K Neurological Implications of COVID-19 Infections. *Neurocrit. Care.*, 2020; 1-5. doi: 10.1007/s12028.
284. <https://isaric.tghn.org/covid-19-clinical-research-resources/>. COVID-19 Rapid Evidence Reviews Group.

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Белопасов Владимир Викторович, д.м.н., профессор [**Vladimir V. Belopasov**, MD, PhD, Professor];
e-mail: belopasov@yandex.ru; **SPIN-код**: 6089-1321, **ORCID**: <https://orcid.org/0000-0003-0458-0703>

Яшу Яссин [**Yachou Yassine**, Student]; e-mail: yassine.yachou@gmail.com

Самойлова Екатерина Михайловна, научный сотрудник [**Ekaterina M. Samoilova**, MD];
e-mail: samoyket@gmail.com; **ORCID**: <https://orcid.org/0000-0002-0485-6581>

Баклаушев Владимир Павлович, д.м.н. [**Vladimir P. Baklaushev**, MD, PhD];
адрес: 115682, Москва, Ореховый бульвар, д. 28 [**address**: 28, Orechovy boulevard, Moscow 115682, Russia], **e-mail**: baklaushev.vp@fnkc-fmba.ru, **SPIN-код**: 3968-2971,
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1039-4245>

К ВОПРОСУ О НЕЙРОТРОПНОСТИ И НЕЙРОИНВАЗИВНОСТИ КОРОНАВИРУСОВ

В.Б. Войтенков^{1,2}, Е.В. Екушева^{2,3}

¹ Детский научно-клинический центр инфекционных болезней Федерального медико-биологического агентства, Санкт-Петербург, Российская Федерация

² Академия постдипломного образования ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий Федерального медико-биологического агентства России», Москва, Российская Федерация

³ Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего профессионального образования Белгородский государственный национальный исследовательский университет, Белгород, Российская Федерация

В настоящий момент развития ситуации с инфекцией COVID-19 можно делать предварительные выводы относительно непосредственных и отдаленных последствий этого заболевания. В обзоре литературных данных мы предполагаем, что для вируса SARS-CoV-2, как и для ряда других вирусов семейства Coronaviridae, характерны нейротропность и нейроинвазивность с интраназальным путем доступа, который считается наиболее опасным с точки зрения дальнейшего развития неврологических осложнений с поражением клеток дыхательного центра. Кроме того, лекарственные средства для интраназального применения, обладающие местными иммуномодулирующими и противовирусными свойствами, могут рассматриваться в качестве возможных методов профилактики и терапии лиц, контактирующих с пациентами, инфицированными COVID-19, что требует дальнейшего углубленного изучения. Возможным объяснением развития дыхательной недостаточности у ряда пациентов является угнетение дыхательного центра, что также нуждается в дальнейшем подробном изучении с проведением рандомизированных экспериментальных, клинических и патоморфологических исследований.

Ключевые слова: коронавирусы, COVID-19, интраназальный путь, неврологические осложнения.

(Для цитирования: Войтенков В.Б., Екушева Е.В. К вопросу о нейротропности и нейроинвазивности коронавирусов. *Клиническая практика*. 2020;11(2):81–86. doi: 10.17816/clinpract34890)

CONCERNING THE NEUROTROPY AND NEUROINVASIVENESS OF CORONAVIRUSES

V.B. Voitenkov^{1,2}, E.V. Ekusheva^{2,3}

¹ Pediatric Research and Clinical Center for Infectious Diseases, St-Petersburg, Russian Federation

² Federal Research and Clinical Center of Specialized Medical Care and Medical Technologies, Moscow, Russian Federation

³ Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Professional Education Belgorod State National Research University, Belgorod, Russian Federation

At the present moment of COVID-19 development, we may propose some preliminary thoughts on its direct and distant sequels. In our review we suggest that the novel SARS-CoV-2 virus, as well as other members of the Coronaviridae family, may possess neurotropic and neuroinvasive features; they may enter the nervous system via the intranasal way and directly infect the human brain, causing lesions in the brainstem nuclei of the cardiorespiratory center. We assume that such a lesion may worsen the respiratory distress and lead to the respiratory failure in some patients. Taking this into consideration, immunomodulating and antiviral drugs that utilize the intranasal way of delivery may help in the prevention and treatment of COVID-19 in those contacting with COVID-19-infected patients. All these proposals are preliminary and need an in-depth investigation involving randomized experimental, clinical and pathomorphological studies.

Keywords: coronaviruses, COVID-19, intranasal pathway, neurologic sequelae.

(For citation: Voitenkov VB, Ekusheva EV. Concerning the Neurotropy and Neuroinvasiveness of Coronaviruses. *Journal of Clinical Practice*. 2020;11(2):81–86. doi: 10.17816/clinpract34890)

ОБОСНОВАНИЕ

Коронавирусы (лат. *Coronaviridae*; англ. *Coronavirus*, CoV) являются большим семейством РНК-содержащих вирусов, способных вызывать различные заболевания у людей и животных, чаще всего поражая дыхательную систему и желудочно-кишечный тракт [1]. Название семейства связано с похожими на корону шиповидными булавовидными отростками, которые расположены на внешней оболочке, покрывающей мембрану нуклеокапсида вируса. Коронавирусы (КоВ) могут привести к развитию широкого спектра заболеваний — от легких и умеренных вариантов острой респираторной инфекции при поражении верхних дыхательных путей, преимущественно обусловленной такими представителями семейства, как HCoV-229E, -OC43, -NL63 и -HKU1 [2], до острого респираторного синдрома с тяжелым поражением дыхательной системы на фоне инфицирования другими КоВ — SARS-CoV, MERS-CoV и SARS-CoV-2, о которых стало известно в начале XXI в. [3].

Возбудитель атипичной пневмонии SARS-CoV, или SARS (англ. *Severe Acute Respiratory Syndrome* — тяжелый острый респираторный синдром), был впервые описан в 2002 г. [4], вирус MERS-CoV, или MERS (англ. *Middle East Respiratory Syndrome* — ближневосточный респираторный синдром) — в 2015 г. [5], а четыре года позднее — возбудитель потенциально тяжелой острой респираторной инфекции, часто приводящей к пневмонии SARS-CoV-2, распространенность которой приняла характер пандемии, согласно мнению экспертов Всемирной организации здравоохранения. Следует отметить, что с 2004 г. не было зарегистрировано пациентов с атипичной пневмонией, вызванной SARS-CoV, тогда как продолжают наблюдаться случаи MERS-CoV-коронавирусной инфекции. Все три рассматриваемых представителя семейства — SARS-CoV-2, SARS-CoV и MERS-CoV — принадлежат к бетакоронавирусам (Beta-CoV B) и относятся ко II группе патогенности инфекционных возбудителей как одни из наиболее опасных биологических агентов, имеющих высокий эпидемический потенциал и способных вызвать летальный исход у пациентов.

Коронавирусы проникают через мембрану клетки в местах, где находятся трансмембранные рецепторы, определенным образом: расположенные на отростках или короне вируса S-протеины позволяют ему имитировать важные для жизнедеятельности клеток молекулы, а с другой стороны,

усложняют в дальнейшем распознавание самого коронавируса системой иммунитета организма [6]. В частности, SARS-CoV-2 и SARS-CoV посредством S-белка на их отростках или короне прикрепляются к трансмембранным рецепторам ангиотензинпревращающего фермента 2 (англ. *angiotensin-converting enzyme*, ACE2) [6], проникая в дальнейшем в клетки дыхательных путей (в том числе паренхимы легких), сосудистого эндотелия, тонкого кишечника и почек [7]. Проникновение в клетку другого представителя семейства коронавирусов — MERS-CoV — происходит посредством прикрепления к рецепторам дипептидилпептидазы 4 (англ. *dipeptidyl peptidase 4*, DPP4), наибольшая представленность которых наблюдается в нижних отделах дыхательных путей, почках, тонком кишечнике, печени и иммунocyтах [8]. Разумеется, само по себе наличие трансмембранных рецепторов ACE2 и DPP4 не является гарантией успешного проникновения коронавирусов в клетки-мишени: в частности, клетки эндотелия и кишечника человека, имеющие на своей мембране рецепторы ACE2, продемонстрировали устойчивость к возбудителю SARS-CoV [9], и, напротив, гепатоциты, не имеющие данные трансмембранные элементы, были подвержены инфекции, вызванной возбудителем SARS-CoV [10]. Надо отметить, что относительно молодой вирус SARS-CoV-2, или COVID-19 (англ. *Corona Virus Disease 2019*), отличается большей устойчивостью и легче прикрепляется к рецепторам-мишеням, таким образом, является более контагиозным, вместе с тем он менее фатален в плане летальности [4].

Большинство представителей семейства КоВ обладают сходной клеточной структурой вируса и имеют те же пути заражения и распространения инфекции в организме [11], в связи с чем обнаруженные ранее особенности течения вызванных ими заболеваний могут быть важны как при исследовании нового вируса, так и при определении тактики ведения инфицированных SARS-CoV-2 пациентов. В частности, вирус SARS-CoV-2 имеет не только близкую к SARS-CoV гомологичную структуру и использует аналогичные трансмембранные рецепторы для проникновения в человеческие клетки [12], но и схожие клинические проявления вызванной им острой тяжелой пневмонии с высокой летальностью, как и при инфекционном поражении возбудителем MERS-CoV [6]. У большинства пациентов с COVID-19 развиваются лихорадка, сухой или с небольшим количеством мокроты кашель, миалгии, выраженная слабость, ощущение заложен-

ности в грудной клетке, у некоторых из них через несколько дней присоединяются одышка и билатеральное затемнение по данным компьютерной томографии легких [2].

Поскольку известно, что коронавирусы обладают нейротропными свойствами [13–15], в клиническом и прогностическом аспектах важно понимание, способен ли SARS-CoV-2 проникать в центральную нервную систему (ЦНС) и поражать нейрональные системы, что может привести к острой дыхательной недостаточности и другим urgentным состояниям и негативно повлиять на течение инфекционного заболевания у этих пациентов.

Как известно, структуры ЦНС хорошо защищены от большинства инфекционных возбудителей, в том числе вирусных, гематоэнцефалическим и гематоликворным барьером, предотвращающим проникновение вирусов в спинномозговую жидкость и нейрональные клетки, а также элементами микроглии, обеспечивающими иммунную защиту нервной системы [14]. Тем не менее коронавирусы и представители ряда других семейств, в частности вирусы Коксаки В3 [15], иммунодефицита человека [16], флавивirusы [16], чикунгунья [17], Зика [18] и экховирус 30 [19], могут проникать в ЦНС через гематоэнцефалический барьер путем нейроретроградного транспорта [14]. Аналогичный механизм проникновения в ЦНС имеют вирусы гриппа А и В [20] и энтеровирус D68 [21], поражающие преимущественно дыхательную систему человека. Вместе с тем эти возбудители могут проникать в нейрональные структуры ЦНС через обонятельный тракт [22, 23] и черепно-мозговые нервы — тройничный [24] и блуждающий [25–27]. Важно отметить, что именно элементы микроглии, в частности периваскулярные макрофаги, играют ключевую роль в сопротивляемости центральных нейрональных систем к проникновению КоВ и их дальнейшей репликации, и в формировании дальнейшего иммунитета после перенесенной коронавирусной инфекции [28, 29].

Семейство коронавирусов хорошо известно своей способностью проникать в структуры ЦНС (нейротропность). Это касается выделенных возбудителей у животных: PHEV (англ. Porcine hemagglutinating encephalomyelitis virus — гемагглютинирующий вирус энцефаломиелита свиней) [30], FCoV (англ. Feline Coronavirus — кошачий коронавирус) [31, 32] и MHV (англ. Mouse hepatitis virus — мышинный вирус гепатита). Экспериментальные

работы, выполненные на трансгенных мышях, продемонстрировали при интраназальном введении проникновение SARS-CoV [13] и MERS-COV [33] в структуры головного мозга по обонятельным нервам и дальнейшее размножение вирусов в клетках таламуса и ствола мозга [13, 34]. Любопытно, что, несмотря на высокую смертность подопытных животных, патоморфологическое исследование мышей выявило возбудителей только в клетках ЦНС, тогда как в легких они не были обнаружены [2, 34]. В других исследованиях КоВ человека OC43 [35] показан путь передачи этой инфекции, начинающийся со слизистой оболочки полости носа и распространяющийся по обонятельным нервам через обонятельную луковицу по ветвям тройничного нерва посредством ретроаксонального транспорта с последующим размножением вируса в структурах ствола головного мозга.

ОБСУЖДЕНИЕ

На сегодняшний день большая часть экспериментальных и клинических исследований влияния различных представителей семейства коронавирусов на структуры нервной системы проведена на животных. Показано, что КоВ HEV 67N обладает способностью проникать в клетки нервной системы свиней, причем последовательность вируса более чем на 91% схожа с таковой у КоВ OC43 [36]. Коронавирус, вызывающий бронхит у птиц, помимо поражения дыхательной системы также размножается в нейронах ядра одиночного пучка покрышки продолговатого мозга и двойного ядра в ЦНС [37]. Ядро солитарного тракта получает афферентную информацию от хемо- и механорецепторов дыхательной системы, в то время как эфферентные волокна двойного ядра иннервируют клетки гладкомышечной ткани, желез и кровеносных сосудов дыхательных путей [38], что в итоге приводит к смерти инфицированных животных от дисфункции дыхательного центра ствола мозга [2]. Вместе с тем нейротропность коронавирусов и клинические проявления описаны и у людей. Так, в литературе представлены эпизоды развития энцефалита с летальным исходом, обусловленного КоВ OC43, у 11-месячного мальчика [39] и у ребенка, прошедшего химиотерапию по поводу лимфобластного лейкоза [40], а также клинические случаи возникновения острого вялого паралича на фоне инфицирования КоВ OC43 [41]. Результаты патоморфологического исследования головного мозга у здоровых лиц и у пациентов с рассеянным склерозом [42]

обнаружили наличие у них другого КоВ — 229E — в нейронах ЦНС. По данным S. Lau и соавт. [43], у половины детей с фебрильными судорогами является инфекционный возбудитель КоВ HKU1.

У пациентов, умерших от атипичной пневмонии, вызванной SARS-CoV, результаты патоморфологического исследования демонстрировали отек головного мозга и гибель нейронов, а также наличие вирусных частиц в нейронах ЦНС [44–47]. Описано поражение ЦНС и развитие судорожного синдрома у больных с осложнениями атипичной пневмонии, обусловленной MERS-CoV и SARS-CoV [44]. Также продемонстрированы неврологические осложнения при инфекционном заболевании, вызванном возбудителем MERS-CoV [48, 49]. Частота развития осложнений при поражении ЦНС составляет около 2%, описаны симптомы спутанности, развитие геморрагического инсульта и полиневропатии критических состояний [48]. Лабораторное исследование уровня антител к КоВ среди детей, госпитализированных в связи с острым вирусным энцефалитом, обнаружило у 11% наличие анти-КоВ IgM в крови и ликворе [50].

Следует отметить, что коронавирусы способны активировать («запускать») процессы, приводящие к демиелинизации различных структур в периферической и центральной нервной системе [51]. Одним из клинических примеров такого сочетанного поражения является развитие у пациента с инфекционным заболеванием вследствие MERS-COV энцефалита Бикерстаффа и синдрома Гийена–Барре, симптомы которых появились лишь спустя 2–3 нед от начала болезни [52].

На сегодняшний день нейротропность и нейроинвазивность различных представителей семейства коронавирусов являются доказанными, и встречаются не так редко. Существующие руководства по ведению пациентов, инфицированных SARS-CoV-2, указывают на такие общемозговые неврологические проявления, как головные боли (в 8% случаев), тошнота и рвота (в 1% случаев) [2, 53]. Учитывая сходство между возбудителями SARS-CoV и SARS-CoV2, можно предположить, что последний обладает также аналогичными негативными влияниями на нейроны ЦНС. Во время эпидемии COVID-19 в Китае время от момента возникновения первых симптомов заболевания до развития одышки составляло в среднем 5 сут, тогда как поступление пациентов в стационар происходило лишь на 7-е сут, в отделение реанимации и интенсивной терапии — на 8-е сут [2]. Этот латентный

период позволял вирусу проникать в нейроны ЦНС и поражать клетки дыхательного центра. Имеются сведения о частом развитии в дебюте новой инфекции нарушений со стороны обонятельной системы и органа вкуса, что позволяет предположить важность интраназального пути и возможное поражение нейронов, участвующих в передаче вкусовых ощущений [54]. В опубликованной работе по патоморфологическому исследованию головного мозга пациентов, умерших от COVID-19 ($n=18$), у всех при микроскопическом исследовании были выявлены острое гипоксическое поражение мозжечка и других частей головного мозга с гибелью нейронов коры, гиппокампа, клеток Пуркинью в мозжечке; тромбоз и васкулит не обнаружены. Редкие очаги периваскулярного скопления лимфоцитов были выявлены в 2 случаях, местное лептоменингеальное воспаление регистрировалось у 1 пациента. Микроскопически каких-либо нарушений со стороны нейронов обонятельного пути не выявлено. Авторы пришли к выводу, что в случае с их когортой пациентов изменения со стороны ЦНС носили гипоксический характер без признаков энцефалита либо других специфических признаков поражения нервной ткани вирусом [55]. В другой работе у пациентов, умерших от новой коронавирусной инфекции, патоморфологически описываются выраженное поражение вещества мозга с развитием панэнцефалита, менингита и повреждения нейронов ствола [56]. Несомненно, что работы являются одними из первых в данной области, и полученные результаты нуждаются в дальнейшем исследовании с использованием большего числа выборок материала.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, в настоящий момент развития и изучения инфекции COVID-19 можно делать лишь предварительные выводы относительно непосредственных и отдаленных последствий заболевания, вызванного возбудителем SARS-CoV-2. Учитывая все вышеизложенное, можно предположить, что наиболее уязвимым для поступления в организм человека вируса SARS-CoV-2 является интраназальный путь, как и наиболее опасным с точки зрения дальнейшего развития неврологических осложнений с поражением клеток дыхательного центра. К мерам профилактики представленного сценария относится правильное ношение медицинской маски. Кроме того, лекарственные средства для интраназального

применения, обладающие местным иммуномодулирующим и противовирусным свойством, могут рассматриваться в качестве возможных методов профилактики и терапии лиц, контактирующих с пациентами, инфицированных COVID-19, однако данная гипотеза требует дальнейшего углубленного изучения. Возможным объяснением развития дыхательной недостаточности у ряда пациентов является угнетение дыхательного центра, возникающее лишь у некоторых из них и отсутствующее при других путях инфицирования, вместе с тем гипотеза нуждается в дальнейшем подробном изучении с проведением рандомизированных экспериментальных, клинических и патоморфологических исследований.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Исследование выполнено без финансовой поддержки третьих сторон.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

УЧАСТИЕ АВТОРОВ

Авторы внесли равноценный вклад в проведение поисково-аналитической работы и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию до публикации.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Lai CC, Shih TP, Ko WC, et al. Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) and coronavirus disease-2019 (COVID-19): The epidemic and the challenges. *Int J Antimicrob Agents*. 2020;55(3):105924. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2020.105924.
- 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;92(6):552–555. doi: 10.1002/jmv.25728.
- Al-Tawfiq JA. Viral loads of SARS-CoV, MERS-CoV and SARS-CoV-2 in respiratory specimens: What have we learned? *Travel Med Infect Dis*. 2020;34:101629. doi: 10.1016/j.tmaid.2020.101629.
- Gralinski LE, Menachery VD. Return of the Coronavirus: 2019-nCoV. *Viruses*. 2020;12(2):135. doi: 10.3390/v12020135.
- Yin Y, Wunderink RG. MERS, SARS and other coronaviruses as causes of pneumonia. *Respirology*. 2018;23(2):130–137. doi: 10.1111/resp.13196.
- Song Z, Xu Y, Bao L, et al. From SARS to MERS, Thrusting Coronaviruses into the Spotlight. *Viruses*. 2019;11(1):59. doi: 10.3390/v11010059.
- Hamming I, Timens W, Bulthuis ML, et al. Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS coronavirus A first step in understanding SARS pathogenesis. *J Pathol*. 2004;203(2):631–637. doi: 10.1002/path.1570.
- Boonacker E, van Noorden CJ. The multifunctional or moonlighting protein CD26/DPPIV. *Eur J Cell Biol*. 2003;82(2):53–73. doi: 10.1078/0171-9335-00302.
- Ding Y, Wang H, Shen H, Li Z. The clinical pathology of severe acute respiratory syndrome (SARS): a report from China. *J Pathol*. 2003;200(3):282–289. doi: 10.1002/path.1440.
- To KF, Lo AW. Exploring the pathogenesis of severe acute respiratory syndrome (SARS): the tissue distribution of the coronavirus (SARS-CoV) and its putative receptor, angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2). *J Pathol*. 2004;203(3):740–743. doi: 10.1002/path.1597.
- Yuan Y, Cao D, Zhang Y, et al. Cryo-EM structures of MERS-CoV and SARS-CoV spike glycoproteins reveal the dynamic receptor binding domains. *Nat Commun*. 2017;8:15092. doi: 10.1038/ncomms15092.
- Yu F, Du L, Ojcius DM, et al. Measures for diagnosing and treating infections by a novel coronavirus responsible for a pneumonia outbreak originating in Wuhan, China. *Microbes Infect*. 2020;22(2):74–79. doi: 10.1016/j.micinf.2020.01.003.
- Netland J, Meyerholz DK, Moore S, et al. Severe acute respiratory syndrome coronavirus infection causes neuronal death in the absence of encephalitis in mice transgenic for human ACE2. *J Virol*. 2008;82(15):7264–7275. doi: 10.1128/JVI.00737-08.
- Desforges M, Le Coupanec A, Dubeau P, et al. Human Coronaviruses and other respiratory viruses: underestimated opportunistic pathogens of the central nervous system? *Viruses*. 2019;12(1):14. doi: 10.3390/v12010014.
- Atluri, VS, Hidalgo M, Samikkannu T, et al. Effect of human immunodeficiency virus on blood-brain barrier integrity and function: An update. *Front Cell Neurosci*. 2015;9:212. doi: 10.3389/fncel.2015.00212.
- Neal JW. Flaviviruses are neurotropic, but how do they invade the CNS? *J Infect*. 2014;69(3):203–215. doi: 10.1016/j.jinf.2014.05.010.
- Couderc T, Chretien F, Schilte C, et al. A mouse model for Chikungunya: Young age and inefficient type-I interferon signaling are risk factors for severe disease. *PLoS Pathog*. 2008;4(2):e29. doi: 10.1371/journal.ppat.0040029.
- Войтенков В.Б., Екушева Е.В., Скрипченко Н.В., и др. Вирус Зика и поражение нервной системы // *Инфекционные болезни*. — 2019. — Т.17. — №1. — С. 153–156. [Voitenkov VB, Ekusheva EV, Skripchenko NV. Zika virus and nervous system involvement. *Infekcionnye bolezni*. 2019;17(1):153–156. (In Russ).] doi: 10.20953/1729-9225-2019-1-153-156.
- Schneider H, Weber CE, Schoeller J, Steinmann U. Chemotaxis of T-cells after infection of human choroid plexus papilloma cells with Echovirus 30 in an in vitro model of the blood-cerebrospinal fluid barrier. *Virus Res*. 2012;170(1-2):66–74. doi: 10.1016/j.virusres.2012.08.019.
- Choi SM, Xie H, Campbell AP, Kuypers J. Influenza viral RNA detection in blood as a marker to predict disease severity in hematopoietic cell transplant recipients. *J Infect Dis*. 2012;206(12):1872–1877. doi: 10.1093/infdis/jis610.
- Imamura T, Suzuki A, Lupisan S, et al. Detection of enterovirus 68 in serum from pediatric patients with pneumonia and their clinical outcomes. *Influenza Other Respir Viruses*. 2014;8(1):21–24. doi: 10.1111/irv.12206.
- Koyuncu OO, Hogue IB, Enquist LW. Virus infections in the nervous system. *Cell Host Microbe*. 2013;13(4):379–393. doi: 10.1016/j.chom.2013.03.010.
- Mori I. Transolfactory neuroinvasion by viruses threatens the human brain. *Acta Virol*. 2015;59(4):338–349. doi: 10.4149/av_2015_04_338.
- Lochhead JJ, Kellohen KL, Ronaldson PT, Davis TP. Distribution of insulin in trigeminal nerve and brain after intranasal administration. *Sci Rep*. 2019;9(1):2621. doi: 10.1038/s41598-019-39191-5.
- Bohmwald K, Galvez NM, Rios M, Kalergis AM. Neurologic alterations due to respiratory virus infections. *Front Cell Neurosci*. 2018;12:386. doi: 10.3389/fncel.2018.00386.
- Driessen AK, Farrell MJ, Mazzone SB, McGovern AE. Multiple neural circuits mediating airway sensations: Recent advances in the neurobiology of the urge-to-cough. *Respir Physiol Neurobiol*. 2016;226:115–120. doi: 10.1016/j.resp.2015.09.017.
- Audrit KJ, Delventhal L, Aydin O, Nassenstein C. The nervous system of airways and its remodeling in inflammatory lung diseases. *Cell Tissue Res*. 2017;367(3):571–590. doi: 10.1007/s00441-016-2559-7.

28. Wheeler DL, Sariol A, Meyerholz DK, Perlman S. Microglia are required for protection against lethal coronavirus encephalitis in mice. *J Clin Invest*. 2018;128(3):931–943. doi: 10.1172/JCI97229.
29. Atkinson JR, Bergmann CC. Protective humoral immunity in the central nervous system requires peripheral CD19-Dependent germinal center formation following Coronavirus encephalomyelitis. *J Virol*. 2017;91(23):pii: e01352-17. doi: 10.1128/JVI.01352-17.
30. Mora-Diaz JC, Piñeyro PE, Houston E, et al. Porcine hemagglutinating encephalomyelitis virus: a review. *Front Vet Sci*. 2019;6:53. doi: 10.3389/fvets.2019.00053.
31. Jaimes JA, Millet JK, Stout AE, et al. A tale of two viruses: the distinct spike glycoproteins of feline Coronaviruses. *Viruses*. 2020;12(1):83. doi: 10.3390/v12010083.
32. Zalinger ZB, Elliott R, Weiss SR. Role of the inflammasome-related cytokines Il-1 and Il-18 during infection with murine coronavirus. *J Neurovirol*. 2017;23(6):845–854. doi: 10.1007/s13365-017-0574-4.
33. Li K, Wohlford-Lenane C, Perlman S, et al. Middle east respiratory syndrome Coronavirus causes multiple organ damage and lethal disease in mice transgenic for human dipeptidyl peptidase 4. *J Infect Dis*. 2016;213(5):712–722. doi: 10.1093/infdis/jiv499.
34. McCray PB Jr, Pewe L, Wohlford-Lenane C, Hickey M. Lethal infection of K18-hACE2 mice infected with severe acute respiratory syndrome coronavirus. *J Virol*. 2007;81(2):813–821. doi: 10.1128/JVI.02012-06.
35. Dubé M, Le Coupanec A, Wong AH, Rini JM. Axonal transport enables neuron-to-neuron propagation of human Coronavirus OC43. *J Virol*. 2018;92(17):e00404-18. doi: 10.1128/JVI.00404-18.
36. Li Z, He W, Lan Y, et al. The evidence of porcine hemagglutinating encephalomyelitis virus induced nonsuppurative encephalitis as the cause of death in piglets. *Peer J*. 2016;4:e2443. doi: 10.7717/peerj.2443.
37. Matsuda K, Park CH, Sundén Y, et al. The vagus nerve is one route of transneuronal invasion for intranasally inoculated influenza A virus in mice. *Vet Pathol*. 2004;41(2):101–107. doi: 10.1354/vp.41-2-101.
38. Raux H, Flamand A, Blondel D. Interaction of the rabies virus P protein with the LC8 dynein light chain. *J Virol*. 2000;74(21):10212–10216. doi: 10.1128/jvi.74.21.10212-10216.2000.
39. Morfopoulou S, Brown JR, Davies EG, et al. Human coronavirus OC43 associated with fatal encephalitis. *N Engl J Med*. 2016;375(5):497–498. doi: 10.1056/NEJMc1509458.
40. Nilsson A, Edner N, Albert J, Ternhag A. Fatal encephalitis associated with coronavirus OC43 in an immunocompromised child. *Infect Dis (Lond)*. 2020;52(6):419–422. doi: 10.1080/23744235.2020.1729403.
41. Turgay C, Emine T, Ozlem K, et al. A rare cause of acute flaccid paralysis: human coronaviruses. *J Pediatr Neurosci*. 2015;10(3):280–281. doi: 10.4103/1817-1745.165716.
42. Arbour N, Day R, Newcombe J, Talbot PJ. Neuroinvasion by human respiratory coronaviruses. *J Virol*. 2000;74(19):8913–8921. doi: 10.1128/jvi.74.19.8913-8921.2000.
43. Lau SK, Woo PC, Yip CC, et al. Coronavirus HKU1 and other coronavirus infections in Hong Kong. *J Clin Microbiol*. 2006;44(6):2063–2071. doi: 10.1128/JCM.02614-05.
44. Lau KK, Yu WC, Chu CM, et al. Possible central nervous system infection by SARS coronavirus. *Emerg Infect Dis*. 2004;10(2):342–344. doi: 10.3201/eid1002.030638.
45. Lang ZW, Zhang LJ, Zhang SJ, Meng X. A clinicopathological study of three cases of severe acute respiratory syndrome (SARS). *Pathology*. 2003;35(6):526–531. doi: 10.1080/00313020310001619118.
46. Gu J, Gong EC, Zhang B, Zheng J. Multiple organ infection and the pathogenesis of SARS. *J Exp Med*. 2005;202(3):415–424. doi: 10.1084/jem.20050828.
47. Jiang G, Korteweg C. Pathology and pathogenesis of severe acute respiratory syndrome. *Am J Pathol*. 2007;170(4):1136–1147. doi: 10.2353/ajpath.2007.061088.
48. Algahtani H, Subahi A, Shirah B. Neurological complications of middle east respiratory Syndrome Coronavirus: a report of two cases and review of the literature. *Case Rep Neurol Med*. 2016;2016:3502683. doi: 10.1155/2016/3502683.
49. Arabi YM, Harthi A. Severe neurologic syndrome associated with Middle East respiratory syndrome corona virus (MERS-CoV). *Infection*. 2015;43(4):495–501. doi: 10.1007/s15010-015-0720-y.
50. Li Y, Li H, Fan R, et al. Coronavirus infections in the central nervous system and respiratory tract show distinct features in hospitalized children. *Intervirology*. 2016;59(3):163–169. doi: 10.1159/000453066.
51. Savarin C, Dutta R, Bergmann CC. Distinct gene profiles of bone marrow-derived macrophages and microglia during neurotropic Coronavirus-Induced demyelination. *Front Immunol*. 2018;9:1325. doi: 10.3389/fimmu.2018.01325.
52. Kim JE, Heo JH, Kim HO, Song SH. Neurological complications during treatment of middle east respiratory syndrome. *J Clin Neurol*. 2017;13(3):227–233. doi: 10.3988/jcn.2017.13.3.227.
53. Никифоров В.В., Суранова Т.Г., Миронов А.Ю., Забозлаев Ф.Г. *Новая коронавирусная инфекция (COVID-19): этиология, эпидемиология, клиника, диагностика, лечение и профилактика. Учебно-методическое пособие. — М., 2020. — 48 с. [Nikiforov VV, Suranova TG, Mironov AYu, Zabozyayev FG. Novaya koronavirusnaya infektsiya (COVID-19): etiologiya, epidemiologiya, klinika, diagnostika, lecheniye i profilaktika. Uchebno-metodicheskoye posobiye. Moscow; 2020. 48 p. (In Russ).]*
54. Ekusheva EV, Voitenkov VB. Anosmia and ageusia as the early signs in patients with laboratory confirmed COVID-19 infection. *Eur J Neurol*. 2020;27 (Suppl. 1):1035.
55. Solomon IH, Normandin E, Bhattacharyya S, et al. Neuropathological Features of Covid-19. *N Engl J Med*. 2020;NEJMc2019373. doi: 10.1056/NEJMc2019373.
56. Weyhern C, Kaufmann I, Neff F, Kremer M. Early evidence of pronounced brain involvement in fatal COVID-19 outcomes. *Lancet*. 2020;395(10241):e109. doi: 10.1016/S0140-6736(20)31282-4.

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Войтенков Владислав Борисович, к.м.н. [Vladislav B. Voitenkov, MD, PhD];

адрес: 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, д. 9 [address: 9 Professor Popov street, 197022 Saint-Petersburg, Russia]; **e-mail:** vlad203@inbox.ru, **SPIN-код:** 6190-6930,

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0448-7402>

Екушева Евгения Викторовна, д.м.н., профессор [Eugene V. Ekusheva, MD, PhD, Professor];

e-mail: ekushevaev@mail.ru, **SPIN-код:** 8828-0015, **ORCID:** <http://orcid.org/0000-0002-3638-6094>

ПНЕВМОЦИСТНАЯ ПНЕВМОНИЯ, МИМИКРИРУЮЩАЯ ПОД COVID-19

А.В. Аверьянов^{1,2}, А.Г. Сотникова¹, В.Н. Лесняк¹

¹ Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий Федерального медико-биологического агентства России, Москва, Российская Федерация

² Научно-исследовательский институт пульмонологии Федерального медико-биологического агентства России, Москва, Российская Федерация

Обоснование. Новая коронавирусная инфекция COVID-19, вызываемая зоонозным бетакоронавирусом SARS-CoV-2, во многом перевернула наши представления об участии иммунной системы в инфекционном процессе. Успешное применение антиинтерлейкиновых моноклональных антител и ингибиторов Янус-киназ при COVID-19, традиционно противопоказанных при инфекциях, свидетельствует о том, что иммунный ответ на возбудителя может быть опаснее самой инфекции. Однако, назначая иммуносупрессивную терапию пациентам с COVID-19, не следует забывать, что некоторые интерстициальные пневмонии, вызываемые оппортунистической микрофлорой, такой как *Pneumocystis jirovecii*, имеют сходные клинические и рентгенологические проявления.

Описание клинического случая. Пациентка Я., 29 лет, поступила в инфекционный стационар с жалобами на фебрильную лихорадку, одышку в покое, малопродуктивный кашель, выраженную слабость. Больна в течение 14 дней, на догоспитальном этапе выявлена РНК SARS-CoV-2. При поступлении выполнена компьютерная томография грудной клетки, выявившая субтотальное повреждение легких с характерными рентгенологическими проявлениями интерстициальной пневмонии в виде зон «матового стекла», наличия «воздушных ловушек», что первоначально было расценено как проявления двусторонней вирусной пневмонии (КТЗ/4). Дальнейшее обследование, подтвердившее впервые выявленную ВИЧ-инфекцию и положительный анализ мокроты на *P. jirovecii*, позволило поставить правильный клинический диагноз пневмоцистной пневмонии на фоне ВИЧ-инфекции и легкого течения COVID-19, провести терапию ко-тримоксазолом и получить благоприятный исход. **Заключение.** Данное наблюдение демонстрирует необходимость индивидуализированного подхода к каждому пациенту, поступающему в ковидный стационар, и проведения дифференциального диагноза даже при наличии лабораторно подтвержденного COVID-19, чтобы не пропустить другие интерстициальные пневмонии, в частности пневмоцистную пневмонию, возникающую на фоне иммунодефицита.

Ключевые слова: *Pneumocystis jirovecii*, интерстициальная пневмоцистная пневмония, COVID-19, дифференциальный диагноз.

(Для цитирования: Аверьянов А.В., Сотникова А.Г., Лесняк В.Н. Пневмоцистная пневмония, мимикрирующая под COVID-19. *Клиническая практика*. 2020;11(2):87–92. doi: 10.17816/clinpract34995)

ОБОСНОВАНИЕ

В период пандемии COVID-19 при массовом поступлении пациентов в стационары, перепрофилированные для оказания помощи больным коронавирусной инфекцией, внимание врачей сосредоточено прежде всего на данном заболевании. Однако болезни, имеющие сходные клинические и рентгенологические проявления, не исчезли из популяции и могут мимикрировать под коронавирусную пневмонию. Это относится прежде всего к интерстициальным пневмониям, вызванным оппортунистическими возбудителями, чаще *Pneumocystis jirovecii*. Данный возбудитель является сапрофитным дрожжеподобным грибом,

активирующимся только в условиях тяжелого Т-клеточного иммунодефицита, чаще всего вследствие инфицирования вирусом иммунодефицита (ВИЧ). Если при поступлении в ковидный госпиталь анамнез ВИЧ-инфекции или другого иммунодефицитного состояния отсутствует, то рентгенологи и клиницисты по результатам клинко-рентгенологической картины первично расценивают пациента как больного с вероятным COVID-19.

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР

О пациенте

В качестве клинического примера можно привести историю пациентки Я., 29 лет, домохозяйки, не

PNEUMOCYSTIS PNEUMONIA MIMICKING COVID-19

A.V. Averyanov^{1,2}, A.G. Sotnikova¹, V.N. Lesnyak¹

¹ Federal Research and Clinical Center of Specialized Medical Care and Medical Technologies FMBA of Russia, Moscow, Russian Federation

² Federal State Budgetary Institution "Pulmonology Scientific Research Institute under Federal Medical and Biological Agency of Russian Federation, Moscow, Russian Federation

Background. The new coronavirus infection COVID-19 caused by a SARS-CoV-2 zoonotic beta-coronavirus has radically transformed the conventional concept of the immune system's participation in an infectious process. The successful application of anti-interleukin monoclonal antibodies and inhibitors of Janus kinases in COVID-19, traditionally contraindicated in infections, testifies that the immune response to the pathogen may be more dangerous than the infection itself. However, when prescribing the immunosuppressive therapy to COVID-19 patients, one should not forget that some interstitial pneumonias caused by opportunistic microflora, such as *Pneumocystis Jirovecii*, have similar clinical and radiological manifestations. **Clinical case description.** A 29-year old female patient was admitted to the infectious disease hospital with complaints of a febrile temperature, shortness of breath at rest, low-productive cough, pronounced weakness. She had been ill for 14 days, the SARS-CoV-2 RNA was detected at the pre-hospital stage. After the admission, a chest CT scan was performed showing a subtotal lung damage with the characteristic radiological manifestations of interstitial pneumonia in the form of ground glass opacity regions, presence of "air traps", that was initially attributed to bilateral viral pneumonia (CT-3/4). The subsequent examination confirming primary HIV infection and a sputum analysis positive for *P. Jirovecii* allowed us to establish a correct clinical diagnosis of pneumocystis pneumonia against the background of HIV infection and a mild COVID-19 course, administer a co-trimoxazole therapy and obtain a favorable outcome. **Conclusion.** This observation demonstrates the necessity of applying an individual approach to each patient admitted to a COVID hospital and performing a differential diagnosis, even when COVID-19 is confirmed by the laboratory work, in order not to miss other interstitial pneumonias, in particular, pneumocystis pneumonia appearing against the background on immunodeficiency.

Key words: *Pneumocystis jirovecii*, interstitial pneumocystic pneumonia, COVID-19, differential diagnosis.

(For citation: Averyanov AV, Sotnikova AG, Lesnyak VN. Pneumocystis Pneumonia Mimicking COVID-19. *Journal of Clinical Practice*. 2020;11(2):87–92. doi: 10.17816/clinpract34995)

курящей (с ее слов), не имевшей профессиональных вредностей и хронических заболеваний. Женщина поступила в ФНКЦ ФМБА России (в период реперофилитирования для оказания медицинской помощи пациентам с COVID-19) с жалобами на повышение температуры до фебрильной (40°C), одышку 4-й степени по шкале mMRC (modified Medical Research Council) при минимальной физической нагрузке и в покое, малопродуктивный кашель со слизистой мокротой, выраженную общую слабость.

Из анамнеза известно, что пациентка больна 14 дней, с момента, когда отметила кратковременное повышение температуры до субфебрильных цифр, сухой кашель, астению. При амбулаторном обследовании методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) выявлена РНК SARS-CoV-2; компьютерная томография (КТ) органов грудной клетки в тот период не выполнялась. Лечилась амбулаторно

антибактериальными, симптоматическими препаратами с положительным клиническим эффектом: температура тела нормализовалась, кашель не беспокоил. Через 2 нед от начала симптомов заболевания отметила повышение температуры тела и появление нарастающей одышки, в связи с чем была доставлена в ФНКЦ с подозрением на коронавирусную инфекцию.

Диагностические процедуры

Физикальная диагностика

Состояние при поступлении расценивалось как тяжелое. При осмотре: кожные покровы бледные, повышенной влажности, чистые. При осмотре ротовой полости — орофарингеальный кандидоз. Частота дыхания 28/мин. Сатурация O₂ на атмосферном воздухе 88%, на малопоточной кислородотерапии со скоростью потока 4 л/мин — 95%. Гемодинамические показатели стабильны.

Инструментальная и лабораторная диагностика

При компьютерной томографии органов грудной полости выявлены распространенные субтотальные зоны «матового стекла», в верхних отделах на фоне наиболее интенсивных зон — «воздушные ловушки»: первоначально КТ-картина расценена как проявления двусторонней вирусной пневмонии (КТЗ/4) (рис. 1).

По лабораторным данным в день поступления: в клиническом анализе крови: лейкоциты $14 \times 10^9/\text{л}$, гемоглобин 112 г/л, тромбоциты $236,1 \times 10^9/\text{л}$, лимфоциты 1,8% (в абсолютных значениях 0,25), скорость оседания эритроцитов по Вестергрену 110 мм/ч; биохимические показатели без существенных отклонений от нормы: ферритин 660,6 нг/мл; D-димер 0,45 (норма 0,02–0,5) мкг/мл, С-реактивный белок 96 мг/л, интерлейкин 6 (ИЛ6) 1316 пг/мл, прокальцитонин (колич.) 1,93 нг/мл; ПЦР-тест на РНК SARS-CoV-2 отрицательный.

Предварительный диагноз

С учетом анамнеза заболевания, клинико-рентгенологической картины и положительной ПЦР на РНК SARS-CoV-2 на амбулаторном этапе был уста-

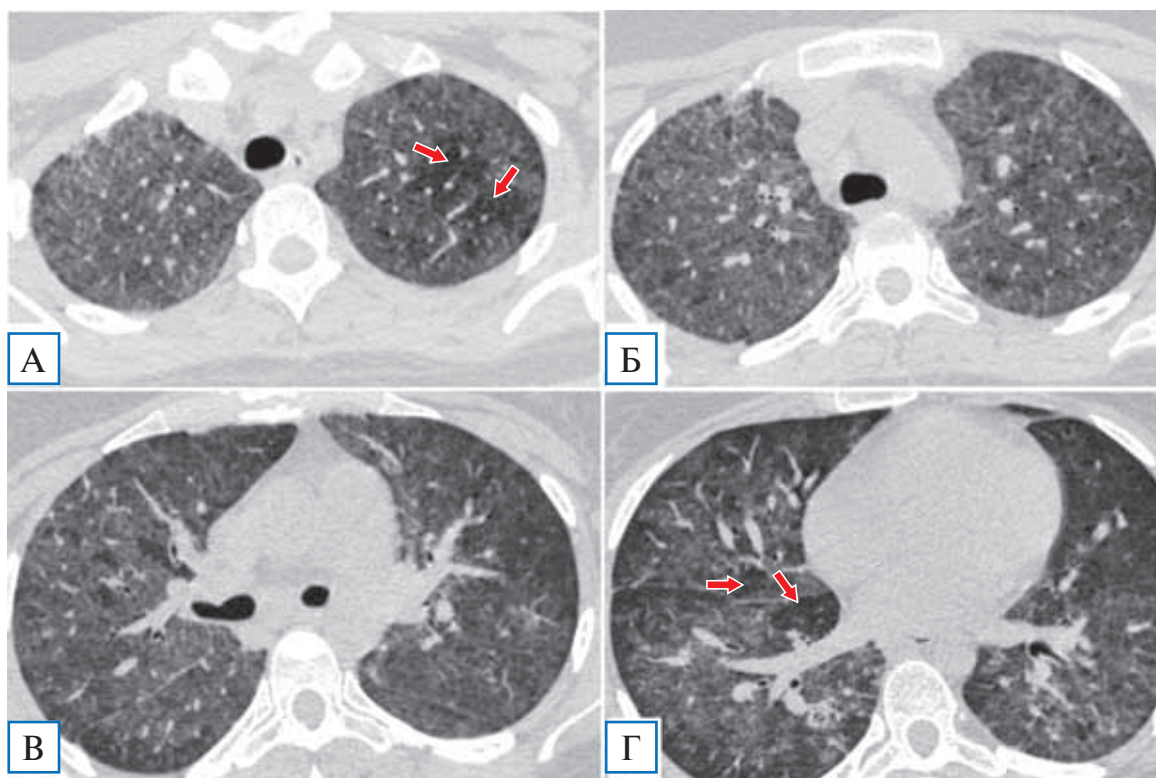
новлен диагноз подтвержденного COVID-19, двусторонней полисегментарной вирусной пневмонии тяжелого течения, острой дыхательной недостаточности.

Лечение и исходы

В связи с прогрессирующим течением, выраженными лабораторными воспалительными изменениями, высоким уровнем ИЛ6, а также в соответствии с временными Методическими рекомендациями Минздрава России пациентке было проведено внутривенное введение моноклональных антител к рецепторам ИЛ6 сарилумаба в дозе 400 мг внутривенно капельно с быстрым клиническим эффектом в виде снижения температуры тела до субфебрильных цифр в течение 6 ч, улучшения общего самочувствия, но с сохранением дыхательной недостаточности.

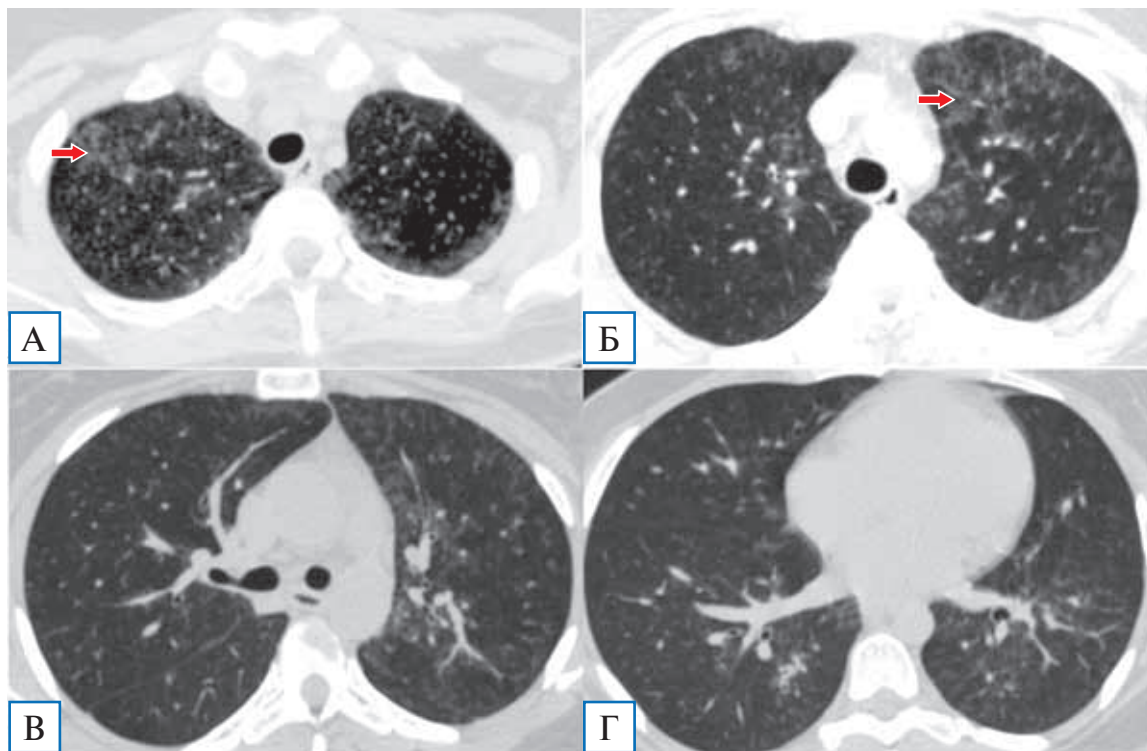
При пересмотре КТ-данных заведующим отделением рентгенологии было высказано мнение, что в данном случае с учетом диффузного характера распределения «матового стекла» и наличия «воздушных ловушек» КТ-картина более всего соответствует пневмоцистной пневмонии, а не COVID-19. В этой связи, а также с учетом того, что из

Рис. 1. Пациентка Я., 29 лет: компьютерная томография грудной клетки в день госпитализации



Примечание. Диффузные сливные зоны «матового стекла», почти равномерно распределенные как в верхних (А, Б), так и в нижних отделах легких (В, Г), на фоне которых визуализируются участки повышенной прозрачности — «воздушные ловушки» (показаны стрелками на А и Г).

Рис. 2. Пациентка Я., 29 лет: контрольная компьютерная томография грудной клетки на 7-й день госпитализации



Примечание. Отмечается существенная положительная динамика: сохраняются отдельные фокусы «матового стекла» преимущественно в верхних долях (А, Б, показаны стрелками), в нижних долях минимальные интерстициальные изменения (В, Г). «Воздушные ловушки» не визуализируются.

клинико-диагностической лаборатории к этому моменту поступил положительный результат анализа на антитела к ВИЧ и в дальнейшем ВИЧ-инфекция была подтверждена с помощью иммуноблота, пациентке назначено исследование методом ПЦР мокроты на *P. jirovecii*, давшее положительный результат.

Диагноз коронавирусной инфекции изменен на диагноз пневмоцистной пневмонии на фоне ВИЧ-инфекции, в связи с чем начата терапия ко-тримоксазолом (в дозе 1920 мг внутривенно капельно 4 раза в день), глюкокортикостероидами (метилпреднизолон по 250 мг внутривенно капельно в первые трое суток, далее перорально по 16–12 мг/сут), а также антикоагулянтная, дезинтоксикационная терапия. В течение первых 12 ч от начала терапии отмечалась дальнейшая положительная клиническая динамика в виде полной нормализации температуры тела, регресса дыхательной недостаточности (сатурация O_2 на атмосферном воздухе составляла 97%), уменьшения кашля и астении. В дальнейшем отмечено улучшение лабораторных показателей: нормализация уровней лейкоцитов, С-реактивного белка (3,1 мг/л), ИЛ6, прокальцитонина, снижение лимфопении до 7,5% (0,67 в абсолютных значени-

ях). Также была обнаружена положительная КТ-динамика в виде значительного регресса зон «матового стекла» (рис. 2). Пациентка была выписана с рекомендациями продолжения терапии ко-тримоксазолом и метилпреднизолоном перорально еще не менее 2 нед и обращения в СПИД-центр для дальнейшего обследования и назначения антиретровирусной терапии.

ОБСУЖДЕНИЕ

Данное наблюдение демонстрирует необходимость индивидуализированного подхода к каждому пациенту, поступающему в ковидный стационар, сохранения настороженности к другим похожим заболеваниям и проведения дифференциального диагноза. Случай интересен тем, что у пациентки уже была подтверждена коронавирусная инфекция, а клинические, рентгенологические и лабораторные симптомы вполне соответствовали диагнозу COVID-19.

Клинически пневмоцистная пневмония проявляется обычно фебрильной лихорадкой и нарастающей дыхательной недостаточностью [1]. Коронавирус, поражая иммунную систему, при

тяжелом течении также вызывает существенное снижение уровня лимфоцитов в крови, поэтому изменения в периферической крови также могут быть очень похожи на те, что выявляются при иммунодефицитном состоянии, на фоне которого развивается пневмоцистная пневмония. КТ-характеристики *P. jirovecii*-обусловленного поражения легких в целом неспецифичны и включают в себя фокусы или зоны «матового стекла» в начале заболевания, тяготеющие сначала к распределению в верхних отделах легких и захватывающие большую часть паренхимы по мере прогрессирования заболевания. Возможно утолщение междольковых перегородок, создающее картину «булыжной мостовой», и появление «воздушных ловушек» [2]. Похожая картина может наблюдаться при COVID-19, экзогенном аллергическом альвеолите и десквамативной интерстициальной пневмонии, однако для двух последних не характерны высокая лихорадка и лимфопения в крови [3].

В нашем случае коронавирусная инфекция COVID-19, имевшая исходно нетяжелое течение, по-видимому, явилась катализатором развития пневмоцистной пневмонии у иммунокомпрометированной пациентки с ВИЧ-инфекцией, усугубив исходно имеющуюся лимфопению и другие иммунологические сдвиги. Однако, поскольку оба заболевания очень похожи, нельзя полностью исключить одновременное поражение легких коронавирусом и *P. jirovecii*, хотя быстрый регресс клинической и рентгенологической симптоматики на фоне отсутствия этиотропной терапии COVID-19, все-таки более характерен для пневмоцистной пневмонии.

Новый коронавирус SARS-CoV-2 во многом перевернул наши представления об участии иммунной системы в инфекционном процессе. Так, по данным P. Vizcarra и др. [4], у 32% пациентов ВИЧ в целом не утяжелял течения COVID-19, но способствовал более длительному — свыше 40 дней — персистированию коронавируса. Успешное применение антиинтерлейкиновых моноклональных антител и ингибиторов Янус-киназ при COVID-19 традиционно противопоказанных при инфекциях, свидетельствует о том, что иммунный ответ на возбудителя может быть опаснее самой инфекции. В нашем случае до установления диагноза ВИЧ больной был введен сарилумаб с быстрым клиническим эффектом. По-видимому, с учетом высокого уровня ИЛ6 «цитокиновый

шторм» у пациентки мог быть обусловлен поражением *P. jirovecii*.

Возможно, в будущем при фульминантном течении как пневмоцистной пневмонии, так и других инфекций с диффузным поражением легких показателями ИЛ6 следует рассматривать в качестве маркера гипериммунного ответа, а антиинтерлейкиновые препараты использовать для купирования данного состояния.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Описываемый клинический случай продемонстрировал необходимость проведения дифференциального диагноза у пациентов, поступающих в ковидный стационар, даже при наличии лабораторно подтвержденного COVID-19, с тем чтобы не пропустить другие интерстициальные пневмонии, в частности пневмоцистную, возникающую на фоне иммунодефицита.

ИНФОРМИРОВАННОЕ СОГЛАСИЕ

От пациента получено письменное добровольное информированное согласие на участие в клиническом исследовании и публикацию описания клинического случая.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Исследование выполнено в рамках финансирования на перепрофилирование и работу ФГБУ ФНКЦ ФМБА России в качестве инфекционного стационара.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы декларируют отсутствие конфликта интересов.

УЧАСТИЕ АВТОРОВ

А.В. Аверьянов — идея описания клинического случая, консультирование пациентки, корректура; А.Г. Сотникова — ведение пациентки, написание текста статьи; А.В. Лесняк — проведение и интерпретация МСКТ пациентки, подготовка рисунков в статью. Все авторы внесли существенный вклад в проведение поисково-аналитической работы и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию до публикации.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Enomoto T, Azuma A, Kohno A, et al. Differences in the clinical characteristics of pneumocystis jirovecii pneumonia in immunocompromized patients with and without HIV infection. *Respirology*. 2010;15(1):126–131. doi: 10.1111/j.1440-1843.2009.01660.x.

2. Kanne J, Yandow D, Meyer C. Pneumocystis jiroveci pneumonia: high-resolution CT-findings in patients with and without HIV infection. *AJR Am J Roentgenol.* 2012;198(6):W555–561. doi: 10.2214/AJR.11.7329.
3. Аверьянов А.В., Лесняк В.Н., Коган Е.А. *Редкие заболевания легких: диагностика и лечение* / Под ред. А.В. Аверьянова. — М.: Медицинское информационное агентство, 2016. — 248 с. [Aver'yanov AV, Lesnyak VN, Kogan EA. *Redkiye zabolevaniya legkikh: diagnostika i lecheniye.* Ed by A.V. Aver'yanov. Moscow: Medical News Agency; 2016. 248 p. (In Russ).]
4. Vizcarra P, Pérez-Eliás MJ, Quereda C, et al. Description of COVID-19 in HIV-infected individuals: a single-centre, prospective cohort. *Lancet HIV.* 2020;28:S2352-3018(20)30164-8. doi: 10.1016/S2352-3018(20)30164-8.

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Аверьянов Александр Вячеславович, д.м.н., профессор, заслуженный врач Российской Федерации [Alexander V. Averyanov, MD, PhD, ScD]; **e-mail:** dr.averyanov@gmail.com, **SPIN-код:** 2229-7100, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0003-1031-6933>

Сотникова Анна Геннадиевна, к.м.н. [Anna G. Sotnikova, MD, PhD]; **e-mail:** sotnikoffaa@gmail.com, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0003-1237-8134>

Лесняк Виктор Николаевич, к.м.н. [Viktor N. Lesnyak, MD, PhD]; **e-mail:** lesnyak_kb83@mail.ru, **SPIN-код:** 5483-3113, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-2739-0649>

ОПЫТ УСПЕШНОГО ПРИМЕНЕНИЯ НОВОЙ МЕТОДИКИ ЛЕЧЕНИЯ ТЯЖЕЛОЙ ФОРМЫ COVID-19

А.С. Самойлов, Ю.Д. Удалов, Н.М. Кругляков, Д.А. Терехов, Г.И. Багжанов, С.С. Очкин

Государственный научный центр «Федеральный медицинский биофизический центр имени А.И. Бурназяна», Москва, Российская Федерация

COVID-19, ранее коронавирусная инфекция 2019-nCoV, — потенциально тяжелая острая респираторная инфекция, вызываемая коронавирусом SARS-CoV-2 (2019-nCoV). Представляет собой опасное заболевание, которое может протекать как в форме острой респираторной вирусной инфекции легкого течения, так и в тяжелой форме с развитием двусторонней полисегментарной пневмонии, специфические осложнения которой могут включать острый респираторный дистресс-синдром, влекущий за собой острую дыхательную недостаточность с высоким риском смерти. В связи с отсутствием этиотропной терапии коронавирусной инфекции на первый план выходит патогенетическое лечение. Нами представлен клинический случай тяжелой формы COVID-19 у 33-летнего мужчины, которому была применена новая, основанная на иммуносупрессивной терапии с последующим терапевтическим плазмообменом и введением неспецифического иммуноглобулина человека методика патогенетического лечения.

Ключевые слова: COVID-19, иммуносупрессия, плазмообмен, селективная плазмофильтрация, клинический случай.

(Для цитирования: Самойлов А.С., Удалов Ю.Д., Кругляков Н.М., Терехов Д.А., Багжанов Г.И., Очкин С.С. Опыт успешного применения новой методики лечения тяжелой формы COVID-19. *Клиническая практика*. 2020;11(2):93–100. doi: 10.17816/clinpract34529)

A CLINICAL CASE OF SUCCESSFUL APPLICATION OF A NEW TREATMENT METHOD FOR SEVERE COVID-19

A.S. Samoylov, Yu.D. Udalov, N.M. Kruglyakov, D.A. Terekhov, G.I. Bazhanov, S.S. Ochkin

State Research Center — Burnasyan Federal Medical Biophysical Center of Federal Medical Biological Agency, Moscow, Russian Federation

COVID-19, formerly coronavirus infection 2019-nCoV, is a potentially severe acute respiratory infection caused by the SARS-CoV-2 coronavirus (2019-nCoV). It is a dangerous disease that can occur both in the form of a mild acute respiratory viral infection and in a severe form with the development of bilateral polysegmental viral pneumonia, specific complications of which may include acute respiratory distress syndrome, resulting in the respiratory failure with a high risk of death. Due to the absence of etiotropic therapy for the coronavirus infection, pathogenetic treatment becomes of primary importance. We present a clinical case of a severe form of COVID-19 in a 33-year-old man to whom we administered a new method of pathogenetic treatment of this disease based on immunosuppressive therapy followed by therapeutic plasma exchange and infusion of non-specific human immunoglobulin.

Keywords: COVID-19, selective plasma filtration, immunosuppression, plasma exchange, case report.

(For citation: Samoylov AS, Udalov YuD, Kruglyakov NM, Terekhov DA, Bazhanov GI, Ochkin SS. A Clinical Case of Successful Application of a New Treatment Method for Severe COVID-19. *Journal of Clinical Practice*. 2020;11(2):93–100. doi: 10.17816/clinpract34529)

ОБОСНОВАНИЕ

В большинстве (примерно в 80%) случаев COVID-19 какого-либо специфического лечения не требуется, а выздоровление происходит само по себе [1]. Тяжелые формы болезни с большей вероятностью могут

развиться у пожилых людей и у лиц с определенными сопутствующими заболеваниями, включающими астму, диабет и сердечные заболевания [2]. В тяжелых случаях применяются средства для поддержания функций жизненно важных органов [3].

Примерно в 15% случаев заболевание протекает в тяжелой форме с необходимостью применения кислородной терапии, еще в 5% — состояние больных критическое. В целом по миру летальность заболевания оценивается примерно в 6,5% [4].

Вопросы лечения новой коронавирусной инфекции имеют острейшую актуальность. На сегодняшний день не существует доказанной этиотропной терапии, эффективных методов профилактики заболевания, при этом тяжелые формы болезни имеют высочайшие риски неблагоприятного исхода [5].

Теория цитокинового шторма, объясняющая повреждение практически всех систем организма, и в первую очередь тяжелейшее повреждение легочной ткани, позволяет предположить гиперергическую реакцию иммунной системы на провоцирующий агент, при этом нельзя исключить наличие аутоиммунного компонента в патогенезе цитокинового шторма и синдрома гиперактивации макрофагов. Кроме того, развивается связанная с повреждением эндотелия сосудов агрессивная гиперкоагуляция. Все это определило три основных направления — гипоксемию, гиперергическую иммунную реакцию организма, агрессивную гиперкоагуляцию — для патогенетической терапии тяжелых форм болезни [1, 5].

Применение плазмообмена обосновано возможностью удаления цитокинов, связанных с патогенезом цитокинового шторма при COVID-19 [6]. Применение иммуноглобулина повышает неспецифическую резистентность организма после проведения иммуносупрессивной терапии, показано при всех тяжелых вирусных и бактериальных инфекциях. Необходимо также учесть потери иммуноглобулинов при проведении плазмообмена [7].

ОПИСАНИЕ КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ

О пациенте

Пациент П., возраст 33 года, поступил в Федеральный медицинский биофизический центр имени А.И. Бурназяна (далее ФМБЦ им. А.И. Бурназяна) 21.04.2020 по каналу скорой медицинской помощи с направительным диагнозом «Двусторонняя пневмония» (по данным компьютерной томографии, выполненной на догоспитальном этапе).

Из анамнеза заболевания. Считает себя больным с 14.04.2020, когда появились слабость и головная боль. С 15.04.2020 — повышение температуры тела до 39,5°C. Принимал жаропонижающие препараты (парацетамол, Нурофен) — без эффекта. Бригадой скорой медицинской помощи, вызван-

ной 18 апреля, проведены общие мероприятия по нормализации температуры тела (жаропонижающие препараты); оставлен под наблюдение врача поликлиники. 19.04.2020 осмотрен участковым врачом-терапевтом из поликлиники, по рекомендации которого выполнена компьютерная томография (КТ) органов грудной клетки: выявлена двусторонняя пневмония. Назначено лечение: Сумамед, Тамифлю.

Пациент строго соблюдал режим самоизоляции, выходил только в магазин за продуктами, всегда использовал медицинскую маску. В течение 3 мес, предшествовавших заболеванию, пределы России не пересекал. Операций, гемотрансфузий, внутримышечных или внутривенных инъекций, лечения зубов в последние 6 мес не проводилось.

21.04.2020 в связи с отсутствием эффекта от проводимой терапии бригадой скорой медицинской помощи госпитализирован в ФМБЦ им. А.И. Бурназяна.

Заключение по результатам КТ от 21.04.2020: Двусторонняя полисегментарная пневмония. Оценка тяжести пневмонии — КТ3.

Наследственных и хронических заболеваний не имеет. Вредных привычек нет.

Предъявляет жалобы на общую слабость, повышение температуры тела до 39°C, головокружение, снижение аппетита.

Исследования при поступлении

Физикальное исследование. Общее состояние тяжелое. Телосложение правильное. Конституция нормостеническая. Рост 184 см, масса тела 96 кг, индекс массы тела 28,4. Кожа и слизистые оболочки физиологической окраски и влажности, теплые. Видимые слизистые — влажные, чистые. Подкожная жировая клетчатка развита несколько избыточно.

Область сердца не изменена. Аускультация сердца невыполнима. Артериальное давление 105/70 мм рт.ст. Частота пульса 106/мин.

Аускультация легких невыполнима. Частота дыхательных движений 24/мин. Насыщение (сатурация) крови кислородом (blood oxygen saturation, SpO₂) 90% на фоне инсуффляции увлажненного кислорода 4 л/мин.

Язык влажный. Живот симметричный, при пальпации — мягкий, безболезненный, равномерно участвует в акте дыхания. Печень у края реберной дуги. Стул 20.04.2020, оформленной консистенции, без патологических примесей. Дизурических явле-

ний нет. Симптом поколачивания отрицательный с обеих сторон.

Нервная система и органы чувств: сознание ясное, ориентирован во времени, месте, собственной личности. Адекватен. Чувствительность сохранена, симметрична. Мышечная сила конечностей D = S, удовлетворительная. Координаторные пробы выполняет удовлетворительно. В позе Ромберга устойчив. Менингеальной, патологической неврологической симптоматики нет.

Локальный статус: при осмотре гиперемия, отечность слизистой зева, выделения слизистого характера из носовых ходов.

Оценка по шкале органной недостаточности (quick Sequential Organ Failure Assessment, qSOFA) 1 балл. Пациент госпитализирован в инфекционное отделение № 1, где начата терапия по принятым клиническим рекомендациям.

Лабораторное исследование. Выраженная протеинурия (до 1 г/л), небольшая гипергликемия (до 7,8 ммоль/л), уровень С-реактивного белка 44,6 мг/л, ферритин 2540 мг/мл, D-димер 1,41 мг/л, прокальцитонин менее 0,5 нг/мл. Тест на COVID-19 (методом полимеразной цепной реакции) от 22.04.2020 — положительный. Остальные показатели лабораторного спектра в пределах референсных значений.

Инструментальное исследование. Электрокардиограмма: синусовая тахикардия с частотой сердечных сокращений 100 уд./мин. Умеренные изменения миокарда. Снижен вольтаж зубца R в грудных отведениях. Группа крови АВ (IV) Rh+.

23.04.2020, несмотря на проводимую терапию, состояние продолжало ухудшаться, нарастала одышка до 30/мин, SpO₂ на фоне оксигенотерапии 5 л/мин, не более 88% в прон-позиции. Повторно выполнена КТ легких: признаки двусторонней полисегментарной пневмонии, высокая вероятность COVID-19, КТ4.

Учитывая значительную отрицательную динамику состояния, 23.04.2020 пациент переведен в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ).

Несмотря на молодой возраст и отсутствие сопутствующей патологии, у данного пациента отмечалось резкое прогрессирование болезни (индекс PaO₂/FiO₂ < 100) с высоким риском неблагоприятного исхода.

Лечение

Принято решение о применении новой схемы лечения тяжелой формы коронавирусной болезни:

- тоцилизумаб в разовой дозе 400 мг инфузионно в течение 1 ч однократно;
- пульс-терапия метилпреднизолоном по 1000 мг/сут в течение 3 сут;
- процедура терапевтического плазмообмена (therapeutic plasma exchange, TPE) на аппарате Prismaflex (Gambro Hospal, Швеция) (объем у данного пациента составил 4000 мл);
- эноксапарин натрия по 0,8 мг 2 раза/сут;
- после завершения пульс-терапии — Имбиоглобулин по 200 мл (20 г) инфузионно курсом на 4 дня;
- продолжена антибактериальная терапия цефтриаксоном по 2 г 2 раза/сут;
- аскорбиновая кислота по 2 г/сут внутривенно;
- нутритивная поддержка в дозе 35 ккал/кг в сутки;
- высокопоточная оксигенотерапия на аппарате AIRVO2 (Fisher & Paykel, Новая Зеландия) с потоком 50 л/мин и фракцией кислорода во вдыхаемой смеси (fraction of inspired oxygen, FiO₂) 50%.

Дальнейшее наблюдение

Несмотря на небольшое улучшение оксигенации (SpO₂ 94%, индекс PaO₂/FiO₂ 133), сохранялась выраженная одышка с вовлечением вспомогательной мускулатуры даже в прон-позиции. Частота дыхательных движений до 30/мин, вовлечение вспомогательной мускулатуры, втяжение межлестничных промежутков, нарастание тахикардии до 118/мин. Принято решение о необходимости применения искусственной вентиляции легких (ИВЛ): режим BiLevel (в условиях седации пропофолом) с параметрами положительного давления в конце выдоха (positive end-expiratory pressure, PEEP) 14 mbar, PEEP2 28 mbar, FiO₂ 55%, I/E = 1/1,3, дыхательным объемом на этом фоне 500–550 мл, минутным объемом дыхания до 10–10,5 л/мин под контролем капнометрии (максимальная концентрация CO₂ в конце каждого дыхательного цикла, etCO₂ 36–39). Отмечено, что ИВЛ не привела к улучшению оксигенации: SpO₂ 92–94%, индекс PaO₂/FiO₂ 118–125. Однако тахикардия регрессировала, отмечалась склонность к брадикардии с частотой сердечных сокращений 55–58/мин и гипотензии до 80/45 мм рт. ст., потребовавшим катехоламиновой поддержки норадреналином в течение нескольких часов. По данным эхокардиографии отмечалось снижение фракции выброса до 44% с дилатацией всех камер сердца без нарушений локальной сократимости.

Тропонин в пределах нормальных значений. Оценка по SOFA 6 баллов.

24.04.2020 повторно выполнена КТ легких: отрицательная динамика по сравнению с предыдущим исследованием, выражающаяся увеличением распространенности и интенсивности патологических изменений в легких, с субтотальным поражением легочной паренхимы, КТ4. КТ-картина позволяла предположить развитие острого респираторного дистресс-синдрома на фоне воспалительного процесса (рис. 1).

По данным ультразвукового мониторинга легочной ткани выявлено большое количество В-линий во всех отделах легких, при этом С-линий не обнаружено. Лабораторно отмечено снижение уровня С-реактивного белка до 15 мг/л, ферритина до 1140 мг/мл, а также значительное снижение протеинурии до 0,5 г/л, отсутствие лихорадки. Терапия продолжена. 25.04.2020 отмечалось значительное улучшение легочной биомеханики, при прежних параметрах ИВЛ дыхательный объем достиг 700 мл. Седация прекращена, режим вентиляции изменен на вспомогательный — спонтанный (SPONT) с параметрами постоянного положительного давления (constant positive airway pressure, CPAP) 12 mbar, FiO₂ 45%, поддержкой давлением (pressure support, Ps) 14 mbar, дыхательным объемом до 650 мл, частотой дыхательных движений 12–14/мин, минутным объемом дыхания до 9,5 л/мин, etCO₂ 42–46. Также значительно улучшились показатели оксигенации: SpO₂ 94%, индекс PaO/FiO 160. С целью облегчения активизации пациента, обеспечения самостоятельного питания и создания комфорта выпол-

нена ранняя пункционно-дилатационная трахеостомия. В течение последующих 2 сут состояние постепенно улучшалось, была значимо снижена респираторная поддержка, но сохранялась необходимость в CPAP не менее 11 mbar, т.к. на более низких значениях отчетливо увеличивалась работа дыхания, снижался дыхательный объем, появлялись тахипноэ и тахикардия. 27.04.2020 появилась гипертермия до 38,6°C, которая не отмечалась с 24.04.2020; уровень прокальцитонина соответствовал > 2 нг/мл, наблюдался резкий рост лейкоцитоза до 16,9 со сдвигом формулы влево, что соответствовало бактериальной сперинфекции.

По данным КТ легких, на фоне улучшения состояния легочной ткани отмечалось развитие правосторонней нижнедолевой бронхопневмонии (рис. 2).

Антибактериальная терапия изменена на меропенем в дозе 2 г по 3 раза/сут. По данным микробиологического исследования выявлен *Acinetobacter baumannii*. В течение 3 дней лихорадка, лабораторные признаки воспаления и уровень прокальцитонина были нормализованы. Индекс PaO/FiO достиг 300, SpO₂ 98–99%. Оценка по SOFA 0 баллов. С 30.04.2020 пациент приступил к тренировкам самостоятельного дыхания, а со 02.05.2020 механическая вентиляция легких прекращена полностью, выполнена деканюляция трахеи. Респираторная терапия в объеме оксигенотерапии через назальные канюли 4 л/мин. Тест на COVID-19 (методом полимеразной цепной реакции) от 01.05.2020 положительный. КТ от 02.05.2020 с дальнейшей положительной динамикой (рис. 3).

Рис. 1. Компьютерная томография легких от 24.04.2020: увеличение распространенности и интенсивности патологических изменений с субтотальным поражением легочной паренхимы, КТ4

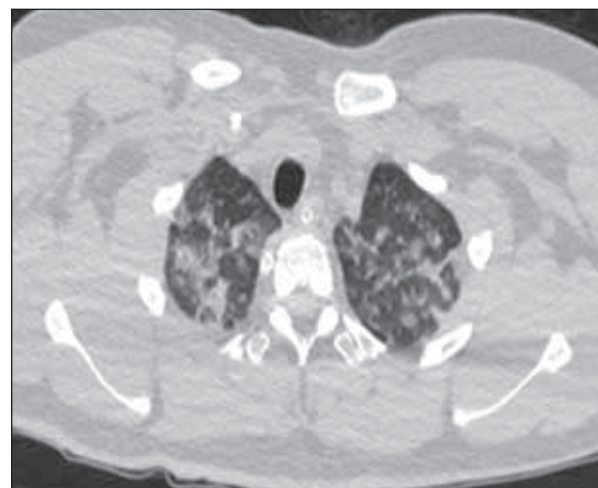
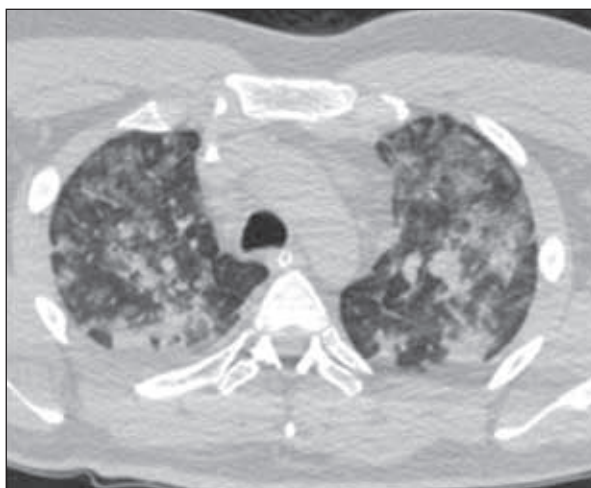


Рис. 2. Компьютерная томография легких от 29.04.2020: на фоне улучшения состояния легочной ткани отмечается развитие правосторонней нижнедолевой бронхопневмонии

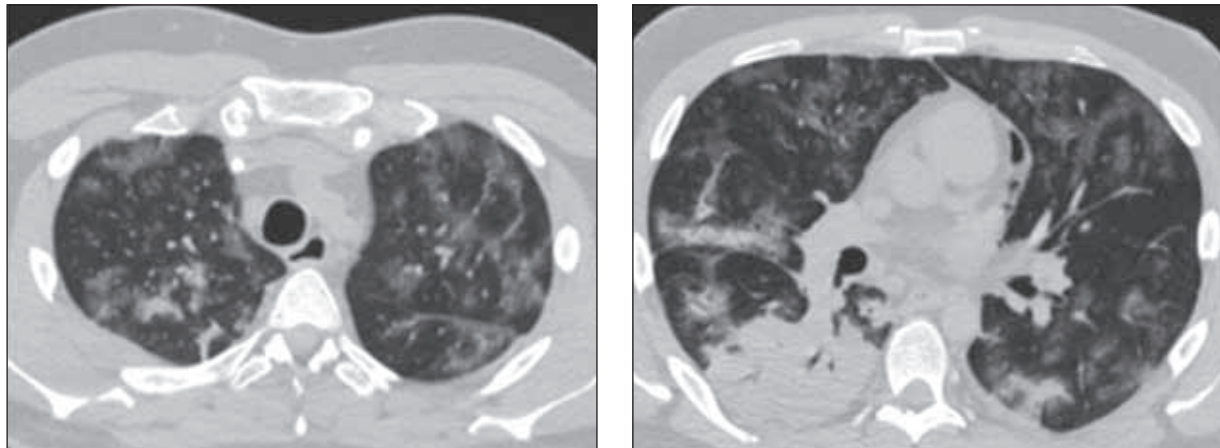
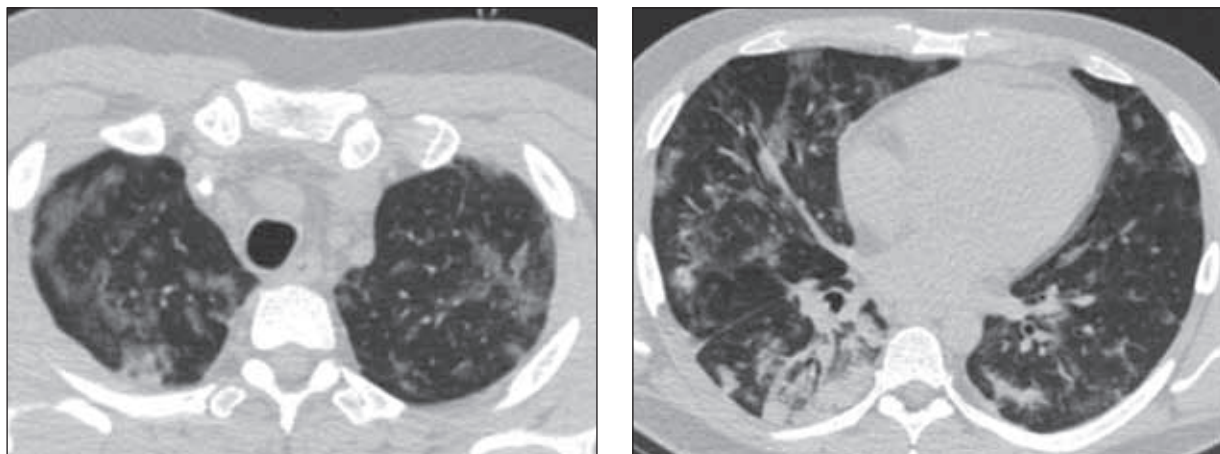


Рис. 3. Компьютерная томография легких 02.05.2020: положительная динамика на фоне лечения



Исход

К 05.05.2020 терапия деэскалирована практически полностью, продолжается только антикоагулянтная профилактика, в оксигенотерапии не нуждается. Лабораторно все показатели в пределах референсных значений. Переведен для дальнейшего лечения и реабилитации в 1-е инфекционное отделение. 12.05.2020 выписан из стационара после получения отрицательного результата от 10.05.2020 теста на COVID-19.

Длительность пребывания в ОРИТ составила 11 дней, общая длительность госпитализации — 21 день.

ОБСУЖДЕНИЕ

Успешный опыт в нашем случае показывает, что стоит попробовать своевременное патогенетическое лечение, особенно у пациентов в критическом состоянии с инфекцией COVID-19, поскольку это может значительно улучшить прогноз. Наш отчет о болезни дает новый взгляд на стра-

тегию лечения этого потенциально смертельного заболевания.

1. Воздействие на иммунный ответ, включающее несколько ступеней:

- 1-я ступень — иммуносупрессия. Пациентам с поражением легких по данным КТ 3–4-й степени, уровнем прокальцитонина < 0,5 нг/мл, самостоятельным дыханием либо при использовании ИВЛ менее 48 ч для купирования цитокинового шторма вводится тоцилизумаб в разовой дозе 400 мг инфузионно в течение 1 ч однократно (при отсутствии тоцилизумаба — сарилумаб по 200 мг шприц-ручка подкожно однократно). Для подавления гиперергической иммунной реакции, а возможно, и аутоиммунного компонента патогенеза — короткий агрессивный курс пульс-терапии метилпреднизолоном в дозе 1000 мг/сут в течение 3 сут [8–11];
- 2-я ступень — эфферентная терапия для удаления циркулирующих иммунных комплексов, цитокинов и других биологически активных ве-

ществ в виде плазмообмена объемом 60 мл/кг массы тела либо селективная плазмодифльтрация с использованием фракционатора плазмы Evaclio 2C20 (Kawasumi Laboratories Inc., Япония). Метод позволяет очистить около трех объемов циркулирующей плазмы (7500 мл). Замещение осуществляется кристаллоидами, 20% раствором альбумина или, при необходимости, свежезамороженной плазмой. Фракционатор плазмы Evaclio 2C20 имеет размер пор 20 нм. Это позволяет эффективно удалять из кровотока медиаторы воспаления, эндогенные молекулы (миоглобин, аммиак, билирубин, свободный гемоглобин, желчные кислоты), бактериальные токсины. При этом белковые молекулы (иммуноглобулины, факторы свертывающей системы, альбумин) удается сохранить практически полностью [12];

- 3-я ступень — иммунокоррекция после завершения пульс-терапии и плазмообмена препаратами иммуноглобулина человеческого. Применение иммуноглобулина повышает неспецифическую резистентность организма после проведения иммуносупрессивной терапии, показано при всех тяжелых вирусных и бактериальных инфекциях. Также необходимо учесть потери иммуноглобулинов при проведении плазмообмена. Возможно применение антикоронавирусной плазмы.

2. Воздействие на гиперкоагуляцию и эндотелиальную дисфункцию:

- антикоагуляция: применение нефракционированного гепарина, низкомолекулярных гепаринов либо фондапаринукса натрия в лечебных дозах под контролем тромбоэластографии и биохимической коагулографии, а также инструментального выявления фокусов тромбоза [11];
- антиагрегантная терапия (опционально): пациенты, принимавшие ранее аспирин, должны продолжать его применение; целесообразным видится и дополнительное назначение аспирина в дозе 100–125 мг/сут в сочетании с антикоагулянтами;
- ангиотропная терапия (опционально): Вазапростан в дозе 60 мкг внутривенно в течение 10 ч курсом 3 дня параллельно с проведением пульс-терапии (препарат ПГЕ1 улучшает микроциркуляцию и периферическое кровообращение, оказывает вазопротекторное действие; при системном введении вызывает расслабление гладкомышечных волокон, оказывает сосудод-

расширяющее действие, уменьшает общее периферическое сосудистое сопротивление без изменения артериального давления, при этом отмечается рефлекторное увеличение сердечного выброса и частоты сердечных сокращений; способствует повышению эластичности эритроцитов, уменьшает агрегацию тромбоцитов и активность нейтрофилов, повышает фибринолитическую активность крови; оказывает стимулирующее действие на гладкую мускулатуру кишечника, мочевого пузыря, матки; подавляет секрецию желудочного сока). Также можно рассмотреть применение ингаляционных простагландинов (илопрост) у пациентов с менее тяжелым течением болезни;

- аскорбиновая кислота в дозе 1–2 г/сут внутривенно.
3. Лечение гипоксемии. Алгоритм респираторной терапии при COVID-19:
- стандартная оксигенотерапия через лицевую маску или назальные канюли (4–6 л/мин) + пропирование (обязательно! не менее 16 ч в сутки). Гипербарическая оксигенация по принятой в клинике методике. Цель: SpO₂ > 88%, частота дыхания < 30, нормакапния. При необходимости потока кислорода более 6 л/мин — переход на следующую ступень;
 - высокочастотная оксигенотерапия (AIRVO2, либо аппараты ИВЛ, имеющие данную функцию) со скоростью потока до 60 л/мин и FiO₂ до 80% + пропирование (обязательно! не менее 16 ч в сутки). Цель: SpO₂ через несколько минут > 90%, снижение частоты дыхания в течение 1 ч < 30/мин или на 30%, нормакапния. При неэффективности — переход на следующую ступень;
 - неинвазивная вентиляция легких с помощью шлемов, что дает возможность поддержания достаточно высокого положительного давления в конце выдоха в режиме CPAP/PSV + пропирование (обязательно, не менее 16 ч в сутки). При неэффективности — переход на следующую ступень;
 - инвазивная ИВЛ через интубационную или трахеостомическую трубку в протективном режиме вентиляции: дыхательный объем 6 (4–8) мл на килограмм идеальной массы тела (по формуле Брока: рост - 100), оптимальное положительное давление в конце выдоха (PEEP) 10–12 mbar, при избыточной массе тела — до 15 mbar. I/E = 1/1,5–1/1, движущее давление (driving pressure) не более 15 mbar (по формуле: Pplato - PEEP), пико-

вое давление не более 35 mbar, давление плато (P_{plato}) не более 27 mbar, FiO₂ не более 60%, контроль профиля потока, минимально возможная частота дыхания (pCO₂ в артерии 30–50 мм рт.ст.) + прон-позиция до 24 ч в сутки. При неэффективности — переход на следующую ступень;

- вено-венозная экстракорпоральная мембранная оксигенация с настраиваемыми параметрами. Применение целесообразно только у пациентов с благоприятным прогнозом.

Оценка эффективности респираторной терапии должна занимать не более 2 ч (<http://www.far.org.ru/recomendation>).

4. Базисная интенсивная терапия имеет не менее важное значение: антибактериальная терапия препаратами широкого спектра действия до получения результатов микробиологического исследования; нутритивная поддержка в виде гиперкалорийной высокобелковой диеты (пациенты, питающиеся самостоятельно, обязательно должны получать сипинг); профилактика острых язв желудка и двенадцатиперстной кишки по общепринятым схемам; применение прокинетики и слабительных при затруднениях пассажа; максимально возможная физическая активность; доступность общения пациентам ОРИТ с родственниками посредством мобильной связи [13].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Наш опыт показывает, что применение методики интенсивной патогенетической терапии у данного пациента значительно уменьшило продолжительность ИВЛ и пребывание в ОРИТ, а также позволило быстро деэскалировать терапию и приступить к ранней реабилитации.

Необходимо проведение рандомизированных контролируемых исследований для подтверждения эффективности применения иммуносупрессии, методов экстракорпоральной гемокоррекции и иммуноглобулина человеческого у пациентов с тяжелой формой COVID-19.

ИНФОРМИРОВАННОЕ СОГЛАСИЕ

От пациента получено информированное согласие на публикацию описания клинического случая 10.05.2020 г.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Госзадание ФМБА России.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

УЧАСТИЕ АВТОРОВ

А.С. Самойлов — поисково-аналитическая работа, участие в разработке методики; Ю.Д. Удалов — поисково-аналитическая работа, организация исследовательской деятельности; Д.А. Терехов, Н.М. Кругляков — поисково-аналитическая работа, участие в разработке методики; С.С. Очкин, Г.И. Багжанов — поисково-аналитическая работа, участие в разработке методики, написание статьи. Все авторы внесли существенный вклад в проведение поисково-аналитической работы и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию до публикации.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. ВОЗ. Клиническое руководство по ведению пациентов с тяжелой острой респираторной инфекцией при подозрении на инфицирование новым коронавирусом (2019-nCoV). Временное руководство от 28 января 2020 г. WHO/nCoV/Clinical/2020.2 [интернет]. [Clinical management of severe acute respiratory infection when novel coronavirus (2019-nCoV) infection is suspected. Interim guidance 28 January 2020. WHO/nCoV/Clinical/2020.2 [Internet]. (In Russ.)] Доступно по: <https://webmaster.yandex.ru/siteinfo/?site=www.rospotrebnadzor.ru>. Ссылка активна на 16.05.2020.
2. Роспотребнадзор. Рекомендации ВОЗ для населения в связи с распространением нового коронавируса (2019-nCoV): мифы и ложные представления [интернет]. [Rosпотребнадзор. Rekomendatsii VOZ dlya naseleniya v svyazi s rasprostraneniem novogo koronavirusa (2019-nCoV): mify i lozhnyye predstavleniya [Internet]. (In Russ.)] Доступно по: https://www.rospotrebnadzor.ru/region/rss/rss.php?ELEMENT_ID=13990. Ссылка активна на 16.05.2020.
3. Bassetti M, Vena A, Giacobbe DR. The novel chinese coronavirus (2019-nCoV) infections: challenges for fighting the storm. *Eur J Clin Invest.* 2020;50(3):e13209. doi: 10.1111/eci.13209.
4. Beeching, Fletcher, Fowler, 2020, Prognosis, Case fatality rate. Available from: [https://www.semanticscholar.org/paper/The-novel-Chinese-coronavirus-\(2019-nCoV\)-for-the-Bassetti-Vena/d3373cd7db828a91a2709ea8fbec7d6776b6f42f](https://www.semanticscholar.org/paper/The-novel-Chinese-coronavirus-(2019-nCoV)-for-the-Bassetti-Vena/d3373cd7db828a91a2709ea8fbec7d6776b6f42f)
5. Mandell LA, Wunderink RG, Anzueto A, et al. Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society consensus guidelines on the management of community-acquired pneumonia in adults. *Clin Infect Dis.* 2007;44(Suppl 2):S27–72. doi: 10.1086/511159.
6. Faqih F, Alharthy A, Alodat M, et al. A pilot study of therapeutic plasma exchange for serious SARS CoV-2 disease (COVID-19): A structured summary of a randomized controlled trial study protocol. *Trials.* 2020;21:506. doi: 10.1186/s13063-020-04454-4.
7. Hua Shi, Chaomin Zhou, Pinghong He, et al. Successful treatment of plasma exchange followed by intravenous immunoglobulin in a critically ill patient with 2019 novel coronavirus infection. *Int J Antimicrob Agents.* 2020;105974. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2020.105974.
8. Gorbalenya AE, Baker SC, Baric RS, et al. Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: The species and its viruses — a statement of the Coronavirus Study Group. *bioRxiv.* 2020. doi: 10.1101/2020.02.07.937862.

9. Lu H. Drug treatment options for the 2019-new coronavirus (2019-nCoV). *Biosci Trends*. 2020;14(1):69–71. doi: 10.5582/bst.2020.01020.
10. Zhang J, Zhou L, Yang Yu, et al. Therapeutic and triage strategies for 2019 novel coronavirus disease in fever clinics. *Lancet Respir Med*. 2020;8(3):e11–e12. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30071-0.
11. Chang L, Yan Y, Wang L. Coronavirus disease 2019: coronaviruses and blood safety. *Transfus Med Rev*. 2020;34(2):75–80. doi: 10.1016/j.tmr.2020.02.003.
12. Распоряжение Правительства РФ от 12 октября 2019 г. № 2406-р. [Order of the Government of the Russian Federation № 2406-r dated 2019 October 12. (In Russ.) Доступно по: <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/72761778/>. Ссылка активна на 20.04.2020.
13. Диагностика и интенсивная терапия острого респираторного дистресс-синдрома. (In Russ.) Доступно по: <http://www.far.org.ru/recomendation>

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Самойлов Александр Сергеевич, д.м.н., профессор, чл.-корр. РАН [**Alexander S. Samoylov**, Corresponding Member of RAS, M.D., Professor];

e-mail: asamoilov@fmbcfmba.ru, **SPIN-код:** 3771-4848, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-9241-7238>

Удалов Юрий Дмитриевич, д.м.н. [**Yuri D. Udalov, M.D.**];

e-mail: Udalov@fmbcfmba.ru, **SPIN-код:** 7016-7538, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-9739-8478>

Кругляков Николай Михайлович [**Nikolai M. Kruglyakov**];

e-mail: nik160@mail.ru, **SPIN-код:** 5763-0498, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0001-5011-6288>

Терехов Дмитрий Анатольевич [**Dmitry A. Terekhov**];

e-mail: terexov-d@mail.ru

Багжанов Герман Игоревич [**German I. Bagzhanov**];

e-mail: 1380-1410@mail.ru, **SPIN-код:** 8981-3430, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0003-3363-5195>

Очкин Сергей Сергеевич [**Sergey S. Ochkin**];

адрес: 123098, Москва, ул. Живописная, д. 46 [**address:** 46 Zhivipisnaja street, Moscow 123098, Russia];

e-mail: Gazme@yandex.ru, **SPIN-код:** 2071-7804, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0001-8103-4963>

ДВУСТОРОННЯЯ ПОЛИСЕГМЕНТАРНАЯ ПНЕВМОНИЯ, ВЫЗВАННАЯ SARS-COV-2, У РЕЦИПИЕНТА ТРАНСПЛАНТИРОВАННОЙ ПЕЧЕНИ

Р.В. Ищенко¹, С.В. Головинский¹, А.Р. Ахмедьянов¹, С.Э. Восканян², И.Ю. Колышев²

¹ Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий
Федерального медико-биологического агентства России, Москва, Российская Федерация

² Государственный научный центр «Федеральный медицинский биофизический центр имени А.И. Бурназяна»,
Москва, Российская Федерация

Обоснование. В декабре 2019 года человечество встретилось с ранее неизвестным инфекционным заболеванием (COVID-19), вызванным новым коронавирусом — SARS-CoV-2, клиническая картина которого проявляется полисегментарной пневмонией и часто осложняется острым респираторным дистресс-синдромом. Важная роль в лечении COVID-19 принадлежит препаратам противовоспалительного и иммуносупрессивного действия. В этой связи особый интерес представляют случаи заболевания пациентов, находящихся на длительной иммуносупрессивной терапии, например реципиентов трансплантированных органов. Приводим собственное клиническое наблюдение COVID-19 у пациента-реципиента печени, которое, по-видимому, является первым в Российской Федерации. **Описание клинического случая.** Мужчина, 54 года; десять лет назад в ФМБЦ им. А.И. Бурназяна получил родственную трансплантацию правой доли печени по поводу гепатоцеллюлярной карциномы, T2N0M0; цирроз печени в исходе вирусного гепатита С. На момент госпитализации постоянно получал иммуносупрессивную монотерапию препаратом эверолимус. В инфекционный стационар переведен после обнаружения РНК SARS-CoV-2. При поступлении состояние удовлетворительное, признаков дыхательной недостаточности не выявлено. В дальнейшем наблюдалась легкая форма течения COVID-19 без признаков острой воспалительной реакции с нормальными значениями С-реактивного белка и незначительным повышением ферритина. Спустя 7 дней после проведенного лечения пациент выписан под амбулаторное наблюдение. **Заключение.** Данное клиническое наблюдение представляет интерес не только достигнутым успехом в лечении COVID-19 у иммунокомпрометированного пациента-реципиента трансплантированной печени, но также дебютом заболевания с транзиторного увеличения печеночных аминотрансфераз, что можно отнести к гастроинтестинальным проявлениям COVID-19.

Ключевые слова: SARS-CoV-2, COVID-19, реципиенты трансплантированных органов, пересадка печени.

(Для цитирования: Ищенко Р.В., Головинский С.В., Ахмедьянов А.Р., Восканян С.Э., Колышев И.Ю. Двусторонняя полисегментарная пневмония, вызванная SARS-CoV-2, у реципиента трансплантированной печени. *Клиническая практика.* 2020;11(2):101–106. doi: 10.17816/clinpract35121)

ОБОСНОВАНИЕ

В декабре 2019 года человечество встретилось с ранее неизвестным инфекционным заболеванием — COVID-19. Клиническая картина COVID-19 проявляется тяжелым острым респираторным синдромом (от англ. Sever Acute Respiratory Syndrome, SARS), в связи с чем новый коронавирус получил название SARS-CoV-2 [1–3]. Лекарственная терапия данного вирусного заболевания носит исключительно эмпирический характер, а ее эффек-

тивность до настоящего времени противоречива [4, 5]. Определенная роль в лечении COVID-19 принадлежит препаратам противовоспалительного и иммуносупрессивного действия [6, 7]. В этой связи особый интерес представляют случаи заболевания пациентов, находящихся на длительной иммуносупрессивной терапии, например реципиенты трансплантированных органов. Местом первых клинических наблюдений течения COVID-19 у таких пациентов (реципиенты трансплантированного

BILATERAL POLYSEGMENTARY PNEUMONIA CAUSED BY SARS-COV-2 IN A TRANSPLANTED LIVER RECIPIENT

R.V. Ischenko¹, S.V. Golovinskiy¹, A.R. Akhmedyanov¹, S.E. Voskanyan², I.Yu. Kolyshev²

¹ Federal Scientific and Clinical Center of Specialized Types of Medical Care and Medical Technologies of the Federal Medical and Biological Agency of Russia, Moscow, Russian Federation

² A.I. Burnazyan Federal Medical Biophysical Center of the Federal Medical and Biological Agency of Russia, Moscow, Russian Federation

Background. In December 2019, the humanity met a previously unknown infectious disease (COVID-19) caused by a new coronavirus called SARS-CoV-2. An important role in the treatment of COVID-19 belongs to anti-inflammatory and immunosuppressive drugs. In this regard, the cases of the disease in patients undergoing long-term immunosuppressive therapy, for example, organ transplant recipients, are of particular interest. We present our clinical observation of COVID-19 in a liver recipient patient, which, apparently, is the first in the Russian Federation. **Clinical case description** A 54-year-old man, 10 years ago at the A.I. Burnazyan Center underwent transplantation of the right lobe of the liver after resection of hepatocellular carcinoma, T2N0M0, and due to liver cirrhosis as a result of HCV hepatitis. At the time of hospitalization, he had been constantly receiving immunosuppressive monotherapy with everolimus. The patient was transferred to an infectious disease hospital due to a positive PCR test for SARS-CoV-2 RNA. No signs of respiratory failure were found upon admission. Subsequently, a mild course of COVID-19 was observed, without signs of an acute inflammatory reaction, with normal CRP values and a slight increase of ferritin. 7 days after the treatment, the patient was discharged for outpatient observation. **Conclusion.** This clinical case is of interest not only by the success of the treatment of the new coronavirus infection COVID-19 in an immunocompromised patient — a recipient of a liver transplant, but also by the fact that the disease manifested itself primarily as a transient increase in hepatic aminotransferases, which can be attributed to the gastrointestinal manifestations of COVID-19.

Keywords: SARS-CoV-2, COVID-19, organ transplant recipients, liver transplant.

(For citation: Ischenko RV, Golovinskiy SV, Akhmedyanov AR, Voskanyan SE, Kolyshev IYu. Bilateral Polysegmentary Pneumonia Caused By SARS-COV-2 in a Transplanted Liver Recipient. *Journal of Clinical Practice*. 2020;11(2):101–206. doi: 10.17816/clinpract35121)

сердца), безусловно, был Китай [8]. В международной научной медицинской литературе, по данным на 14 мая 2020 года, нами обнаружены одна публикация серии наблюдений COVID-19 у реципиентов органов из США [9] и не более 10 клинических наблюдений из других стран. Приводим собственное клиническое наблюдение COVID-19 у пациента с пересаженной печенью, которое, по-видимому, является первым в Российской Федерации.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

О пациенте

Мужчина, 54 года, в экстренном порядке переведен из ФГБУ ГНЦ «ФМБЦ им. А.И. Бурназяна» ФМБА России в наш Центр (ФГБУ ФНКЦ ФМБА России) с жалобами на сухой кашель, повышение температуры до 38,5°C, общую слабость.

Из анамнеза известно, что в 2010 г. в ФМБЦ им. А.И. Бурназяна пациенту выполнена родственная трансплантация правой доли печени после

удаления гепатоцеллюлярной карциномы T2N0M0 на фоне цирроза печени в исходе вирусного гепатита С. На момент госпитализации пациент постоянно получал иммуносупрессивную монотерапию препаратом эверолимус в дозировке 4 мг/сут. Контроль С0-концентрации эверолимуса в крови перед переводом — 6 нг/мл. Терапия ингибитором mTOR-рецепторов была выбрана еще в раннем посттрансплантационном периоде в связи с выраженной нефротоксичностью и развитием хронической болезни почек II стадии (скорость клубочковой фильтрации по формуле СКД-ЕР1 — 62 мл/мин/м²) на фоне приема ингибиторов кальциневрина (такролимус, циклоспорин).

В конце марта 2020 г. при плановом обследовании по поводу трансплантированного органа по данным биохимического анализа крови выявлены высокие уровни печеночных трансаминаз, в связи с чем 06.04.2020 пациент был госпитализирован в Центр хирургии и трансплантологии ФГБУ ГНЦ

«ФМБЦ им. А.И. Бурназяна» ФМБА России с предварительным диагнозом дисфункции печеночного трансплантата.

На обзорной рентгенограмме органов грудной клетки от 07.04.2020 выявлены инфильтративные изменения в проекции С4–5 слева. 08.04.2020 выполнена трепан-биопсия трансплантата печени. По данным гистологического исследования: фиброз F1 по Metavir, активность A0–1, слабовыраженный венулит, признаков отторжения трансплантата не выявлено. По результатам компьютерной томографии (КТ) органов брюшной полости и грудной клетки от 14.04.2020 в 3, 6, 10-м сегментах левого легкого и в 6, 7, 10-м сегментах правого легкого выявлены участки инфильтрации по типу «матового стекла» различной степени интенсивности и консолидации легочной ткани, участки тяжистого уплотнения, мелкие ретикулярные изменения (рис. 1).

Клинический диагноз: Двусторонняя полисегментарная вирусная пневмония.

Учитывая данные КТ-исследования, пациент был изолирован в боксированную палату, после чего ему выполнили анализ назофарингеального мазка на наличие РНК SARS-CoV-2 методом полимеразной цепной реакции (ПЦР). 16.04.2020 отмечалось появление сухого кашля и повышение температуры тела до 38,0°C. 17.04.2020 получен положительный результат ПЦР на наличие РНК SARS-CoV-2. Пациент переведен в специализированный стационар для продолжения лечения.

При поступлении состояние пациента удовлетворительное, температура тела 38,4°C; пальцевая пульсоксиметрия 96% на атмосферном воздухе. Повторное исследование мазка со слизистой оболочки ротоглотки методом ПЦР в момент поступ-

ления пациента подтвердило наличие РНК вируса SARS-CoV-2.

Инструментальная и лабораторная диагностика

По данным лабораторных анализов крови выявлена лимфопения на фоне умеренно повышенного ферритина и нормального С-реактивного белка, а также повышение уровней гамма-глутамилтрансферазы, щелочной фосфатазы на фоне нормальных показателей билирубина и печеночных трансаминаз (табл. 1).

Лечение

Назначена лекарственная терапия в соответствии с рекомендациями Министерства здравоохранения Российской Федерации: гидроксихлорохин в дозе 200 мг 1 раз/сут внутрь (дозировка снижена относительно протокольной — 400 мг 2 раза/сут — в связи с анамнезом лекарственного поражения почек и высокого уровня печеночных трансаминаз); азитромицин по 500 мг 1 раз/сут внутрь, цефоперазон/сульбактам по 2,0 мг 1 раз/сут внутривенно, клексан 0,4 мл подкожно 1 раз/сут, инфузионная внутривенная терапия растворами кристаллоидов в объеме 1000 мл/сут. Кроме этого, пациент продолжил прием иммуносупрессивного препарата (эверолимус) в прежней дозировке — 4 мг/сут внутрь, а также индивидуально подобранную ранее антигипертензивную и базовую противоязвенную терапию.

Динамика и исходы

Со вторых суток стационарного лечения наблюдалась нормализация температуры тела. При контрольном лабораторном исследовании отмечено

Рис. 1. Пациент, 54 года: данные компьютерной томографии органов грудной клетки от 14 апреля 2020 г. при плановом обследовании

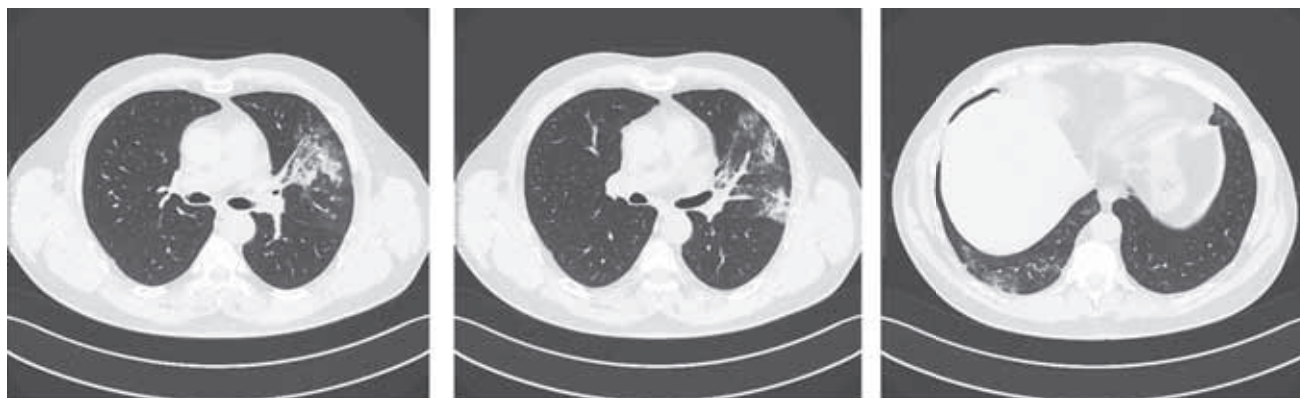


Таблица 1

Динамика лабораторных показателей (биохимическое исследование крови)

Показатель	Койко-дни стационарного лечения			
	1	3	6	7
Гамма-глутамилтранспептидаза, Ед/л	134	161	179	173
Щелочная фосфатаза, Ед/л	188	118	191	183
С-реактивный белок, мг/л	5,8	-	-	3,8
Лейкоциты, $\times 10^9/\text{л}$	3,71		4,97	6,01
Лимфоциты, абс., $\times 10^9/\text{л}$	0,86	0,75	-	0,91
Общий белок	57	-	-	-
Ферритин	390,7	-	-	457,3
Билирубин	7,2	-	-	9,7
Аланинаминотрансфераза	27	33	-	45
Аспартатаминотрансфераза	23	23	-	36

небольшое повышение в динамике гамма-глутамил-транспептидазы и щелочной фосфатазы, в связи с чем, учитывая отсутствие лихорадки и референсный уровень С-реактивного белка в сыворотке крови (см. табл. 1), антибактериальная терапия цефоперазоном/сульбактамом была отменена.

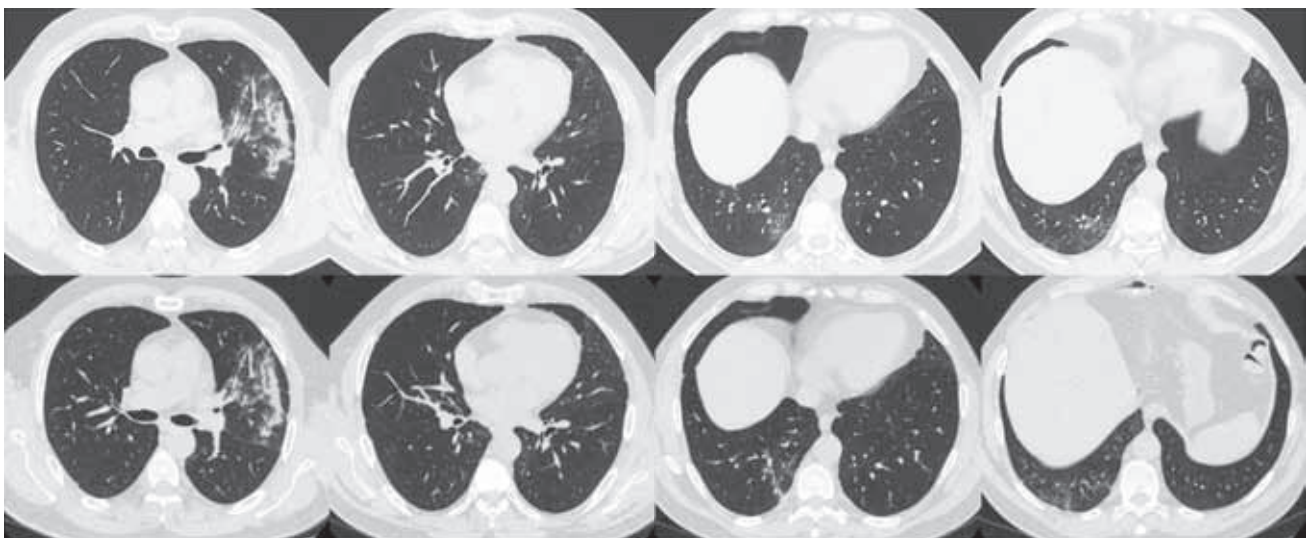
Контрольные исследования на 5-е и 7-е сут стационарного лечения мазка со слизистой оболочки ротоглотки методом ПЦР не выявили наличие РНК вируса SARS-CoV-2. Результаты КТ органов грудной клетки от 24.04.2020 продемонстрировали положительную динамику, уменьшение очагов «матового стекла» (рис. 2). Учитывая стабильное

состояние пациента, отсутствие лихорадки и лабораторные маркеры острой воспалительной реакции, а также двукратный отрицательный результат ПЦР на РНК SARS-CoV-2, на 10-е сут стационарного лечения пациент был выписан на амбулаторное долечивание с рекомендациями продолжить иммуносупрессивную терапию под контролем концентрации препарата.

ОБСУЖДЕНИЕ

Данное наблюдение демонстрирует необходимость индивидуального подхода к каждому пациенту, поступающему в инфекционный стационар,

Рис. 2. Пациент, 54 года: данные компьютерной томографии органов грудной клетки от 24 апреля 2020 г. на фоне лечения



особенно после перенесенной трансплантации органов. Представленный случай интересен тем, что у пациента, принимающего иммуносупрессивную терапию по поводу трансплантации печени, была обнаружена подтвержденная новая коронавирусная инфекция; клинические, рентгенологические и лабораторные симптомы вполне соответствовали диагнозу COVID-19.

В настоящее время влияние предшествующей иммуносупрессивной терапии на течение COVID-19 изучено недостаточно, и рекомендации по SARS/MERS не подтверждены из-за короткой продолжительности эпидемии с ограниченными случаями. Необходимость приема глюкокортикостероидов при мягком течении COVID-19 является спорной. Также существует опасение, что снижение или прекращение иммуносупрессивной терапии может вызвать острое отторжение трансплантата. Позиционный документ европейских ассоциаций по изучению печени (EASL) и клинической микробиологии и инфекционным заболеваниям (ESCMID) рекомендует не снижать иммуносупрессивную терапию при COVID-19 [10].

Оптимальное управление трансплантационной иммуносупрессией в условиях COVID-19 также является предметом постоянных дискуссий. Аналогично другим вирусным инфекциям, было рекомендовано снижение или прекращение приема микофенолата мофетила [11]. Исследование 2012 г. показало, что репликация коронавирусов человека зависит от интактных иммунофилиновых путей и может быть ингибирована такролимусом. Наша многопрофильная команда рекомендовала пациенту продолжить прием эверолимуса как для защиты функции трансплантата, так и с целью предотвращения обострения воспалительной реакции на вирусную инфекцию.

В одной из работ описано более длительное выявление вируса у пациентов с легкой формой инфекции COVID-19 без значительного ухудшения по основному заболеванию [12]. На сегодняшний день очевидно, что наш пациент не прогрессировал до тяжелой формы болезни, связанной с гипериммунными реакциями, вероятно, вследствие его иммунокомпromетированного статуса.

Дальнейшие рандомизированные контролируемые клинические испытания особенностей течения и вирусологического клиренса при COVID-19 у реципиентов трансплантированных органов на фоне иммуносупрессии будут ценными для оптимизации подходов к лечению.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Данный клинический случай демонстрирует успешное выздоровление реципиента трансплантата печени с пневмонией COVID-19 на фоне иммуносупрессивной терапии эверолимусом. Этот случай представляет интерес не только успехом лечения иммунокомпromетированного пациента-реципиента трансплантированной печени, но также тем, что дебют заболевания проявился в первую очередь транзиторным увеличением печеночных аминотрансфераз, что можно отнести к гастроинтестинальным симптомам новой коронавирусной инфекции COVID-19.

ИНФОРМИРОВАННОЕ СОГЛАСИЕ

От пациента получено письменное добровольное информированное согласие на публикацию описания клинического случая (дата подписания 06.06.2020).

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы декларируют отсутствие конфликта интересов.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Отсутствует.

УЧАСТИЕ АВТОРОВ

Р.В. Ищенко, С.В. Головинский, А.Р. Ахмедьянов — написание текста статьи, поиск литературных источников; С.Э. Восканян, И.Ю. Колышев — анализ литературных данных, корректура статьи. Все авторы внесли существенный вклад в проведение поисково-аналитической работы и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию до публикации.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020;395(10223):497–506. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5.
2. Rothe C, Schunk M, Sothmann P, et al. Transmission of 2019-nCoV infection from an asymptomatic contact in Germany. *N Engl J Med*. 2020;382(10):970–971. doi: 10.1056/NEJMc2001468.
3. Holshue ML, De Bolt C, Lindquist S, et al. First case of 2019 novel coronavirus in the United States. *N Engl J Med*. 2020;382(10):929–936. doi: 10.1056/NEJMoa2001191.
4. Wang M, Cao R, Zhang L, et al. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. *Cell Res*. 2020;30(3):269–271. doi: 10.1038/s41422-020-0282-0.
5. Cao B, Wang Y, Wen D, et al. A trial of lopinavir-ritonavir in adults hospitalized with severe Covid-19. *N Engl J Med*. doi: 10.1056/NEJMoa2001282.
6. Qin C, Zhou L, Hu Z, et al. Dysregulation of immune response in patients with COVID-19 in Wuhan, China [e-pub ahead of print]. *Clin Infect Dis*. 2020. doi: 10.1093/cid/ciaa248.

7. Siddiqi HK, Mehra MR. COVID-19 illness in native and immunosuppressed states: A clinical-therapeutic staging proposal. *J Heart Lung Transplant*. 2020;39(5):405–407. doi: 10.1016/j.healun.2020.03.012.
8. Li F, Cai J, Dong N. First Cases of COVID-19 in heart transplantation from China. *J Heart Lung Transplant*. 2020;39(5):496–497. doi: 10.1016/j.healun.2020.03.006.
9. Pereira MR, Mohan S, Cohen DJ, et al. COVID-19 in solid organ transplant recipients: Initial report from the US epicenter. *Am J Transplant*. 2020. doi: 10.1111/ajt.15941.
10. Liu H, He X, Wang Y, et al. Management of COVID-19 in patients after liver transplantation: Beijing working party for liver transplantation [published online ahead of print, 2020 Apr 10]. *Hepatol Int*. 2020;1–5. doi: 10.1007/s12072-020-10043-z.
11. Chen D, Yang B, Zhang Y, et al. Withdrawing mycophenolate mofetil in treating a young kidney transplant recipient with COVID-19: A case report. *Medicine (Baltimore)*. 2020;99(24):e20481. doi: 10.1097/MD.00000000000020481.
12. Hoehl S, Rabenau H, Berger A, et al. Evidence of SARS-CoV-2 infection in returning travelers from wuhan, China. *N Engl J Med*. 2020;382(13):1278–1280. doi: 10.1056/NEJMc2001899.

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Ахмедьянов Артур Робертович [Artur R. Akhmedianov, MD];

адрес: 115682, Москва, Ореховый бульвар, д. 28 [**address:** 28 Orekhovy boulevard, 115682 Moscow, Russia]; **e-mail:** rbervich-artur@rambler.ru, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0003-2099-9344>

Ищенко Роман Викторович [Roman V. Ishenko, MD]; e-mail: ishenkorv@rambler.ru,

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0260-6922>

Головинский Сергей Владимирович [Sergei V. Golovincki, MD]; e-mail: lungtranspl@gmail.com,

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6898-5393>

Восканян Сергей Эдуардович, д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН

[**Sergei E. Voskanyan**, MD, PhD, Professor]; **e-mail:** voskanyan_se@mail.ru, **SPIN-код:** 8872-7160,

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5691-5398>

Колышев Илья Юрьевич, к.м.н. [**Ilya Yu. Kolyshev**, MD, PhD]; **e-mail:** diffdiagnoz@mail.ru,

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6254-130X>

ОСОБЕННОСТИ ВЕДЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С НАРУШЕНИЕМ НЕРВНО-МЫШЕЧНОЙ ПЕРЕДАЧИ НА ФОНЕ COVID-19. КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

О.В. Карпова, Ю.Д. Удалов, А.С. Самойлов, Р.А. Кудрявцев

Государственный научный центр «Федеральный медицинский биофизический центр имени А.И. Бурназяна»,
Москва, Российская Федерация

Новая коронавирусная инфекция COVID-19, ставшая пандемией, представляет собой весьма опасное заболевание, клиническая картина которого может варьировать от легких до крайне тяжелых форм течения. В настоящее время нет достоверных сведений о патогенезе SARS-CoV-2, однако предлагается множество вероятных факторов риска развития крайне тяжелых форм COVID-19. Изучение данных механизмов становится наиболее актуальным в аспекте профилактики развития и влияния на течение заболевания у пациентов с нарушениями иммунной системы и нервно-мышечной передачи. В статье описаны два клинических случая крайне тяжелого течения COVID-19 у пациентов на фоне нарушения нервно-мышечной передачи. На основе анализа течения заболеваний сделаны выводы о возможном усугублении и взаимной активации иммунопатологического процесса с запуском каскадного механизма цитокинового шторма. Выдвинуто предположение о влиянии человеческих лейкоцитарных антигенов (HLA) на тяжесть течения COVID-19, подтверждаемое положительной динамикой на фоне введения внутривенного иммуноглобулина, глюкокортикостероидов, патогенредуцированной антиковидной плазмы, проведения экстракорпоральных методов детоксикации.

Ключевые слова: вирусная пневмония, коронавирус, COVID-19, тяжелое течение, нарушение нервно-мышечной передачи, миастения, полиневропатия критических состояний.

(Для цитирования: Карпова О.В., Удалов Ю.Д., Самойлов А.С., Кудрявцев Р.А. Особенности ведения пациентов с нарушением нервно-мышечной передачи на фоне COVID-19. Клиническое наблюдение. *Клиническая практика*. 2020;11(2):107–117. doi: 10.17816/clinpract34580)

FEATURES OF CASE MANAGEMENT WITH NEUROMUSCULAR DISEASE DURING COVID-19. CLINICAL IMPRESSION

O.V. Karpova, Yu.D. Udalov, A.S. Samoylov, R.A. Kudryavtsev

State Research Center — Burnasyan Federal Medical Biophysical Center of Federal Medical Biological Agency,
Moscow, Russian Federation

The new COVID-19 coronavirus infection, which has become a pandemic, is a very dangerous disease, the clinical picture of which can vary from mild to extremely severe forms of the course. Currently, there are no complete data on the pathogenetic mechanism of SARS-CoV-2, but there are extensive data on the probable risk factors for the development of extremely severe forms of COVID-19. The study of such factors becomes most suitable in terms of preventing their development and influence on the course of the disease in individuals with compromised immune systems and patients with impaired neuromuscular transmission. The article describes two clinical cases of extremely severe COVID-19 in patients with impaired neuromuscular transmission. Based on the analysis of the course of diseases, the conclusions are made about the possible aggravation and mutual activation of the immunopathological process with the launch of the cascade mechanism of the “cytokine storm”. An assumption has been made about the influence of human leukocyte antigen (HLA) on the severity of COVID-19, which is confirmed by a positive dynamics against the background of administration of IVIG, glucocorticosteroids (GCS), virusinactivated plasma and extracorporeal detoxification methods.

Keywords: viral pneumonia, coronavirus, Covid-19, severe disease, impaired neuromuscular transmission, myasthenia, critical illness polyneuropathy.

(For citation: Karpova OV, Udalov YuD, Samoylov AS, Kudryavtsev RA. Features of Case Management with Neuromuscular Disease During COVID-19. Clinical Impression. *Journal of Clinical Practice*. 2020;11(2):107–117. doi: 10.17816/clinpract34580)

АКТУАЛЬНОСТЬ

2019-й год внес коррективы в отлаженную работу всех систем здравоохранения развитых стран мира. Повсюду зарегистрированы случаи заболевания коронавирусной инфекцией COVID-19, а 11 марта 2020 г. Всемирная организация здравоохранения признала эпидемию пандемией [1].

Клиническая картина поражения новым коронавирусом SARS-CoV-2 характеризуется в первую очередь нарушениями работы дыхательной системы (91,1% случаев [2] с развитием тяжелого острого респираторного дистресс-синдрома как ведущего осложнения), лихорадочным синдромом (83–99% случаев [3]), патологией со стороны кожных покровов [4], желудочно-кишечного тракта (до 15% случаев [5]), мочевыделительной и нервной систем [6].

Тяжесть заболевания варьирует от легкой до тяжелой [6–8], при этом соматически отягощенные пациенты с врожденными патологиями иммунной системы имеют, вероятно, более высокий риск инфицирования и развития тяжелых форм COVID-19 [9, 10], а также обусловленных ими тяжелой степени дыхательной недостаточности, требующей проведения искусственной вентиляции легких (ИВЛ). Летальность у данной категории больных может составлять от 50 до 85% [10].

Среди иммунокомпрометированных состояний можно выделить миастению, в основе патогенеза которой лежит аутоиммунное нарушение нервно-мышечной передачи, в частности механизмов, направленных против ацетилхолинового рецептора постсинаптической мембраны поперечнополосатой мускулатуры (80–90% случаев), специфической мышечной тирозинкиназы (40% случаев) или липопротеинового рецептора низкой плотности (9% случаев) [11].

Однако необходимо отметить, что не только аутоиммунный механизм обуславливает тяжесть течения миастении. Среди таких причин описано воздействие целого ряда лекарственных препаратов, влияющих на нервно-мышечную передачу. Так, симптоматическое назначение магния сульфата пациентам с верифицированной миастенией с целью коррекции гипوماгнемии, возникающей в рамках дисэлектролитемии при развитии цитокинового шторма, может привести у них к миастеническому кризу с выраженным усугублением дыхательной недостаточности.

В настоящее время нет объективных данных о влиянии COVID-19 на течение миастении и миастенического синдрома Ламберта–Итона или на паци-

ентов с другими заболеваниями, получающими иммуносупрессивную терапию, тем не менее логично предположить, что у данной категории пациентов (в том числе со слабостью дыхательной мускулатуры) существует повышенный риск инфицирования и более тяжелого течения COVID-19. В качестве иллюстрации приводим описание двух клинических случаев пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19 на фоне имеющихся нарушений нервно-мышечной передачи, госпитализированных в перепрофилированный инфекционный стационар ФГБУ «ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна» ФМБА России.

Цель — проанализировать особенности течения заболеваний, сопровождающихся нарушением нервно-мышечной передачи, выявить возможные предикторы тяжелого течения COVID-19 для данной категории пациентов.

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРИМЕРЫ

Клинический пример 1

О пациенте

Пациент П., возраст 58 лет (1962 года рождения), поступил в инфекционное отделение 14.05.2020 г.

Из анамнеза: болен с 10.05.2020, когда появились фебрильная лихорадка (39°C), сухой кашель, выраженная общая слабость, потеря аппетита. Осмотрен участковым терапевтом на дому, рекомендован прием Арбидола, азитромицина.

11.05.2020 взят назофарингеальный мазок на SARS-CoV-2. Амбулаторно выполнена мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) органов грудной клетки: картина соответствует вирусному поражению легких (высокая вероятность COVID-19), оценка тяжести пневмонии — КТ2.

14.05.2020 после положительного результата на SARS-CoV-2 методом полимеразной цепной реакции бригадой скорой медицинской помощи госпитализирован с диагнозом: «COVID-19, вирус подтвержден, средняя тяжесть: острая респираторная вирусная инфекция, двусторонняя полисегментарная пневмония, КТ2. Дыхательная недостаточность 1–2-й степени».

Дополнительно к анамнезу известно, что с 2006 г. наблюдается участковым неврологом по поводу генерализованной формы миастении (с анамнестическим указанием на слабость жевательной мускулатуры), в связи с чем принимал пиридостигмина бромид по 60 мг (1/2 таблетки 3 раза в день). Иммуномодулирующей, иммуносупрессивной терапии ранее не получал.

При поступлении состояние расценено как средней степени тяжести, обусловленное наличием дыхательной недостаточности 2-й степени: сатурация на фоне дыхания атмосферным воздухом 91%, частота дыхательных движений 30/мин, частота сердечных сокращений 100 уд./мин. Клинически в неврологическом статусе признаков декомпенсации миастении не выявлено.

Исследования при поступлении

По данным лабораторного контроля отмечено повышение уровня азотистых оснований: креатинина до 133 мкмоль/л, мочевины до 19 ммоль/л; трансаминаз (аланинаминотрансфераза до 152 Ед/л, аспартатаминотрансфераза до 78 Ед/л); маркеров воспаления (С-реактивный белок 163 мг/л) на фоне нормолейкоцитемии ($8,9 \times 10^9$ /л, из них нейтрофилов 83,7%: сегментоядерных 69%; лимфоцитов 12,9%); нормокоагуляции.

Учитывая стационарную форму миастении, фазу компенсации на фоне приема антихолинэстеразных препаратов, отсутствие нарастания неврологического дефицита и верифицированное заболевание новой коронавирусной инфекцией средней степени тяжести, врачебной комиссией в соответствии с нормативными документами, сопоставлением пользы и риска принято решение о назначении стандартной схемы терапии в виду опасности развития тяжелого течения COVID-19: патогенетическая терапия мефлохином, антибактериальная терапия цефалоспоридами [12], иммуностимулирующая терапия тилороном, антикоагулянтная терапия эноксапарином, антипиретическая терапия парацетамолом (по требованию), низкопоточная масочная оксигенотерапия. На фоне проводимой терапии состояние пациента сохранялось относительно стабильным, средней степени тяжести. Сатурация поддерживалась на уровне 94–95%.

На 8-й день заболевания при выполнении контрольной МСКТ органов грудной клетки выявлены отрицательная динамика во всех сегментах обоих легких в виде увеличения объема поражения паренхимы легких до 45%; увеличение размеров и количества участков уплотнения по типу «матового стекла»; множественные дисателектазы. Неврологический статус без существенной динамики. Продолжено динамическое наблюдение.

На 9-й день заболевания в связи с нарастанием дыхательной недостаточности (десатурация до 88–91%, тахипное до 30/мин, тахисистолия

до 112 уд./мин) пациент переведен в реанимационное отделение. Лабораторно отмечено нарастание маркеров воспаления: С-реактивный белок 198 мг/л; лейкоцитоз $16,9 \times 10^9$ /л (из них нейтрофилов 90,2%: сегментоядерных 85%, лимфоцитов 12%); прокальцитониновый тест отрицательный. По данным контроля МСКТ органов грудной клетки от 19.05.2020: «Объем поражения паренхимы легких немногим более 50%. Во всех долях обоих легких имеются множественных дисателектазы. КТЗ (тяжелая)».

Лечение

Решением врачебной комиссии, учитывая сочетанный генез нарастания дыхательной недостаточности, обусловленный как тяжелым вирусным поражением, так и первичным нарушением нервно-мышечной передачи, проведена коррекция терапии: доза пиридостигмина бромида увеличена до 360 мг/сут, дополнительно к терапии (в рамках клинического исследования) назначен в качестве репаранта и регенеранта препарат Даларгин по схеме 1,0 мл 1 раз/сут внутримышечно в течение 5 дней.

Общее состояние пациента сохранялось тяжелым. На фоне высокопоточной оксигенации (55 л/мин) сатурация составляла 85–87%. Гемодинамически был стабилен. В ясном сознании. Лабораторно сохранялся высокий лейкоцитоз до $16,7 \times 10^9$ /л (из них нейтрофилов 91,3%, лимфоцитов 6,5%), прокальцитониновый тест отрицательный.

22.05.2020 с учетом высокого риска крайне тяжелого течения COVID-19 консилиумом принято решение о проведении пульс-терапии Метипредом в дозе 1000 мг внутривенно капельно, № 3; начата иммунокорректирующая терапия: пациенту введена 1 доза патогенредуцированной антиковидной плазмы объемом 320 мл (в рамках клинического исследования).

На 13-й день болезни с дезинтоксикационной целью проведен сеанс селективной плазмофильтрации (объем замещения 400,0 мл).

С 24.05 по 28.05.2020 пациенту вводился внутривенный иммуноглобулин Имбиоглобулин в дозе 1000 мг/сут.

26.05.2020 (16-й день болезни) пациенту повторно введена патогенредуцированная антиковидная плазма объемом 300 мл.

Проводимая комплексная терапия, направленная на купирование сочетанной тяжелой дыхательной недостаточности, с применением

экстракорпоральных методов, введением патогенредуцированной антиковидной плазмы, использованием высокопоточной оксигенации, введением внутривенного иммуноглобулина позволила стабилизировать состояние пациента с компрометированным состоянием иммунной системы, и на 18-й день от момента заболевания (14-й день госпитализации, 6-й день пребывания в реанимационном отделении) в состоянии средней степени тяжести он был переведен на долечивание из реанимационного в профильное коечное отделение. На момент перевода: дыхание самостоятельное, частота дыхательных движений 20–22/мин, сатурация 94% на фоне низкопоточной масочной оксигенации со скоростью 4–5 л/мин. Гемодинамически стабилен. Неврологический статус: в ясном сознании. Феномены генерализации мышечной слабости и утомляемости отрицательные. Тест задержки дыхания — 30 сек. Доза пиридостигмина бромида снижена до 240 мг/сут.

Исходы и прогноз

Спустя 15 дней (33-й день госпитализации) на фоне продолжающейся терапии и введенного восстановительного лечения в качестве реабилитационных мероприятий (лечебная физкультура, дыхательная гимнастика) пациент выписан на амбулаторное долечивание в удовлетворительном состоянии. В неврологическом статусе: без признаков декомпенсации миастении.

Заключительный клинический диагноз: 1) COVID-19, вирус подтвержден, тяжелого течения: острая респираторная вирусная инфекция, двусторонняя полисегментарная пневмония, КТЗ. Дыхательная недостаточность 3-й степени; 2) миастения, генерализованная среднетяжелая стационарная форма с нарушением функции бульбарной мускулатуры, компенсация на фоне приема антихолинэстеразных препаратов.

Клинический пример 2

О пациенте

Пациент А., возраст 56 лет (1964 года рождения), поступил в инфекционное отделение 13.04.2020.

Из анамнеза: ухудшение состояния остро 06.04.2020, когда появилась фебрильная лихорадка (38°C). Лечился самостоятельно, за медицинской помощью не обращался. 10.04.2020 присоединились сухой кашель, одышка. Осмотрен на дому участковым терапевтом: учитывая наличие в анамнезе хронической обструктивной болезни легких,

пациенту были рекомендованы антибактериальная терапия фторхинолонами — левофлоксацин (Таваник) в дозе 1000 мг/сут; нестероидные противовоспалительные препараты (с антипиретической целью), небулайзерные ингаляции с Беродуалом и Пульмикортом.

11.04.2020 назофарингеальный мазок на SARS-CoV-2 изучен методом полимеразной цепной реакции.

Несмотря на выполнение рекомендаций, у пациента сохранялась лихорадка и отмечалась отрицательная динамика в виде нарастания одышки, в связи с чем в экстренном порядке, не дожидаясь результатов назофарингеального мазка, бригадой скорой медицинской помощи он был госпитализирован в инфекционный стационар.

Дополнительно известно, что пациент в течение длительного времени страдает пароксизмальной формой мерцательной аритмии, постоянно принимает β -адреноблокаторы (бисопролол по 5 мг/сут).

При поступлении общее состояние пациента расценено как средней степени тяжести, обусловленное дыхательной недостаточностью 2-й степени: сатурация на фоне дыхания атмосферным воздухом 93%, тахипное до 26/мин, тахикардия 112/мин. В неврологическом статусе: сознание ясное; парезов, параличей нет.

В срочном порядке выполнена МСКТ органов грудной клетки: признаки двусторонней полисегментарной вирусной пневмонии, высокая вероятность COVID-19, КТЗ. Лабораторно выявлены лейкопения до $3,5 \times 10^9$ /л; некротическое повышение уровня азотистых оснований (креатинин 168 мкмоль/л, мочевины 11,91 ммоль/л), трансаминаз (аспартатаминотрансфераза 67 Ед/л) на фоне нормокоагуляции.

Установлен клинический диагноз: «COVID-19, вирус не подтвержден, среднетяжелая форма: острая респираторная вирусная инфекция, двусторонняя полисегментарная пневмония средней степени тяжести, дыхательная недостаточность 2-й степени».

Лечение

Учитывая высокий риск крайне тяжелого течения COVID-19, врачебной комиссией в соответствии с нормативными документами принято решение о назначении комплексного лечения с использованием индукторов интерферона (тилорон по схеме), противовирусных препаратов (мефлорин по схеме); комбинированной антибактери-

альной респираторной терапии (цефалоспорины + макролиды) [12].

16.04.2020 получен подтвержденный методом полимеразной цепной реакции результат назофарингеального мазка на SARS-CoV-2.

Несмотря на проводимую комбинированную терапию, в контроле МСКТ органов грудной клетки на 4-й день госпитализации (11-й день заболевания) выявлена отрицательная динамика: увеличение распространенности и интенсивности патологических участков в легких, появление множественных новых участков уплотнения по типу «матового стекла». КТЗ.

В клинической картине пациента сохранялись состояние средней степени тяжести с нарастанием интоксикационного синдрома, лихорадочный синдром, дыхательная недостаточность 2-й степени с субъективным нарастанием одышки. Сатурация на фоне низкочастотной оксигенации со скоростью 5–6 л/мин составляла 91–92%.

Решением врачебной комиссии в соответствии с регламентированными на тот момент клиническими рекомендациями проведена смена противовирусной терапии на лопинавир + ритонавир (Калетра) 200/50 по схеме. К терапии добавлены препарат комплексного иммуномодулирующего и широкого противовирусного действия умифеновир (Арбидол) по схеме и интерферон бета-1b (Инфибета) по 9,6 млн МЕ (1 мл); с целью протекции дыхательной функции и уменьшения выраженности цитокинового шторма — метилпреднизолон по 125 мг/сут, № 3.

На фоне коррекции терапии в течение 3 дней состояние пациента сохранялось относительно стабильным.

Тем не менее на 14-й день заболевания при лабораторно-инструментальном контроле наблюдалась разнонаправленная динамика: по МСКТ органов грудной клетки отмечался «характер поражения легких множественно-диффузный, поражено около 2/3 объема легких»; лабораторно — нормализация количества лейкоцитов ($5,3 \times 10^9/\text{л}$), снижение уровня азотистых оснований (креатинин 87 мкмоль/л, мочевины 9,0 ммоль/л), незначительное снижение уровня трансаминаз (аспартатаминотрансфераза 65 Ед/л). В рамках клинического исследования с протективной целью к терапии добавлен Далаггин по схеме.

Несмотря на проводимую интенсивную терапию, на 18-й день заболевания пациент А. был переведен в реанимационное отделение в связи с выра-

женной отрицательной динамикой: десатурация до 82–84%, тахипное до 36/мин, тахикардия до 120/мин; лабораторно отмечено нарастание маркеров воспаления (лейкоцитоз $9,2 \times 10^9/\text{л}$; прокальцитонин $> 0,5$ нг/мл) на фоне легкой гиперкоагуляции (активированное частичное тромбопластиновое время 24,2 сек; международное нормализованное отношение 1,01) и умеренной белковой недостаточности (альбумин 30 г/л, общий белок 55 г/л).

Начата высокопоточная оксигенотерапия со скоростью 50 л/мин с увеличением сатурации до 89%. Продолжена терапия глюкокортикостероидами (метилпреднизолон по 125 мг/сут).

Учитывая высокий риск развития респираторного дистресс-синдрома, повышенный уровень прокальцитонина ($> 0,5$ нг/мл), в терапию с целью иммуномодуляции введен внутривенный иммуноглобулин (Имбиоглобулин 0,4 г/кг, по схеме). Проведена замена антибактериальной терапии на резервную группу — карбапенемы (меропенем 3 г/сут); продолжена противовирусная терапия в полном объеме.

Однако в клинической картине прогрессивно нарастала дыхательная недостаточность (десатурация до 75–80%, тахипное до 35/мин), сопровождающаяся психомоторным возбуждением. Пациент был седирован, интубирован с последующим переводом на ИВЛ и восстановлением сатурации до 94–96%. Состояние пациента расценивалось как тяжелое. Тяжесть была обусловлена прогрессированием полиорганной недостаточности: дыхательной недостаточностью на фоне двусторонней полисегментарной пневмонии тяжелого течения, явлениями почечной недостаточности с гиперазотемией, печеночной недостаточностью с коагулопатией и тромбоцитопенией (в рамках синдрома системно-воспалительного ответа — сепсиса). По электрокардиомонитору был зафиксирован пароксизм мерцания предсердий с частотой сердечных сокращений 140/мин, купированный медикаментозно.

Учитывая необходимость длительной протекции функции дыхания с помощью ИВЛ, выполнена чрескожная дилатационно-пункционная трахеостомия.

По данным МСКТ органов грудной клетки: КТ-картина соответствовала 4-й степени тяжести. Лабораторно отмечалось нарастание уровней ферритина до 3826 нг/мл, С-реактивного белка до 25 мг/л, лейкоцитоза до $11,2 \times 10^9/\text{л}$, что косвенно свидетельствовало о высоком уровне активации

иммунной системы. С целью подавления явлений цитокинового шторма и повреждающих иммунных реакций продолжена терапия средними дозами глюкокортикостероидов (метилпреднизолон 125 мг/сут), начаты сеансы гемодиализа (коррекция почечной недостаточности) с последующей гемосорбцией с помощью системы CytoSorb (США) для удаления избытка цитокинов (в рамках лечения бактериального сепсиса).

Решением врачебной комиссии (в рамках клинического исследования) пациенту вводилась патогенредуцированная антиковидная плазма и Протромплекс в дозе 1200 Ед с целью восполнения факторов свертывания.

Через 8 дней пребывания в состоянии медикаментозной седации с целью синхронизации с аппаратом ИВЛ при попытке отлучения отмечалась десинхронизация. В неврологическом статусе (на фоне стоп-седации): оценка по шкале возбуждения-седации Ричмонда (Richmond Agitation-Sedation Scale, RASS) 2 балла (кратковременно пробуждался, открывал глаза на обращение); по шкале комы Глазго — 9–11 баллов (сопор — глубокое оглушение).

Всего за время пребывания в реанимационном отделении проведено 3 сеанса заместительной почечной терапии с ультрафильтрацией; последовательно выполнены санационная бронхоскопия и введение в просвет сегментарных бронхов по 20 мл сурфактанта; по показаниям проводилась гемозаместительная терапия (лейкоредуцированной эритро массой, свежзамороженной плазмой); проводилась коррекция антибактериальной терапии с учетом результатов посевов биологических сред.

На 16-й день пребывания в реанимационном отделении (33-й день болезни) удалось достичь референсных показателей лейкоцитемии; нормализовались уровни прокальцитонина (< 0,5 нг/мл), азотистых оснований с восстановлением темпа диуреза, трансаминаз. В неврологическом статусе: снижение уровня бодрствования до умеренного оглушения (по шкале комы Глазго 13 баллов).

На 39-й день болезни пациент А. был отлучен от ИВЛ (суммарно 18 дней ИВЛ). В неврологическом статусе: сознание ясное, быстро истощался. Вялый тетрапарез со снижением силы преимущественно в проксимальных отделах конечностей до 2 баллов, с угнетением сухожильных рефлексов.

При контрольной ларингоскопии — парез левой голосовой складки.

С учетом клинико-anamnestических данных, длительного критического состояния пациента, сепсиса с синдромом полиорганной недостаточности, неврологического дефицита, затруднительным отлучением от ИВЛ проводился дифференциальный диагноз между миастеноподобным синдромом и полиневропатией критических состояний. В ходе дообследования данных за миастению и миастенический синдром не выявлено. В соответствии с критериями диагностики верифицирована полиневропатия критических состояний [13].

С целью стимуляции нервно-мышечной передачи к терапии добавлены ипидакрин 1,5% по 1,0 мл внутримышечно с последующим переходом на пероральный прием 60 мг/сут, пиридостигмина бромид 180 мг/сут, усилена витаминотерапия.

При дальнейшем наблюдении отмечалась положительная клинико-лабораторная динамика: по данным МСКТ органов грудной клетки — КТ2, лабораторно — восстановлен белковый состав крови. В неврологическом статусе: нарастание мышечного тонуса. Расширена двигательная активность: пациент был активизирован в пределах кровати, с односторонней поддержкой начал присаживаться. С учетом вегетативных проб начато высаживание пациента в кресло со спущенными ногами и упором стоп, введены индивидуальные занятия пассивной и активной лечебной физкультурой, кинезитерапия.

Исходы и прогноз

На 46-й день болезни переведен в коечное отделение, в котором продолжены реабилитационно-восстановительные мероприятия. С целью тренировки и восстановления самостоятельного глотания под дистанционным контролем логопеда-афазиолога начаты индивидуальные занятия, направленные на укрепление мышц глотки. Декаюлирован на 50-й день заболевания.

На 57-й день болезни пациент в состоянии средней степени тяжести, ближе к удовлетворительному, выписан на амбулаторное долечивание. В неврологическом статусе отмечалось нарастание мышечной силы до 3 баллов в проксимальных группах мышц, в дистальных — до 4 баллов; восстановились сухожильные рефлексы. Расширена двигательная активность: пациент был активизирован в пределах палаты, с односторонней поддержкой присаживался, длительное время сидел в кресле. С минимальной поддержкой передвигался до 20 м по коридору отделения.

Заключительный диагноз

Основное заболевание. COVID-19, вирус подтвержден, тяжелая форма: острая респираторная вирусная инфекция, двусторонняя полисегментарная пневмония тяжелого течения. Дыхательная недостаточность 3-й степени.

Осложнения основного заболевания. Синдром системно-воспалительного ответа. Сепсис. Синдром полиорганной недостаточности (дыхательной, почечной, печеночной). Продленная ИВЛ (18 дней). Нозокомиальная двусторонняя пневмония. Дыхательная недостаточность 3-й степени. Чрескожная дилатационно-пункционная трахеостомия от 28.04.2020. Деканюляция от 03.06.2020.

Полиневропатия критических состояний с формированием вялого умеренного тетрапареза, фаза регрессирования.

Сопутствующие заболевания. Хроническая обструктивная болезнь легких (анамнестически). Нарушение ритма сердца: пароксизмальная форма фибрилляции предсердий (пароксизм от 27.04.2020, купированный медикаментозно Кордароном). Церебральный атеросклероз с максимальным стенозом устья правой внутренней сонной артерии до 50%.

ОБСУЖДЕНИЕ

Описанные клинические случаи схожи в тяжести проявления крайней дыхательной недостаточности, обусловленной как нарушением нервно-мышечной передачи, так и непосредственным осложнением течения COVID-19, однако различны по своему первичному происхождению.

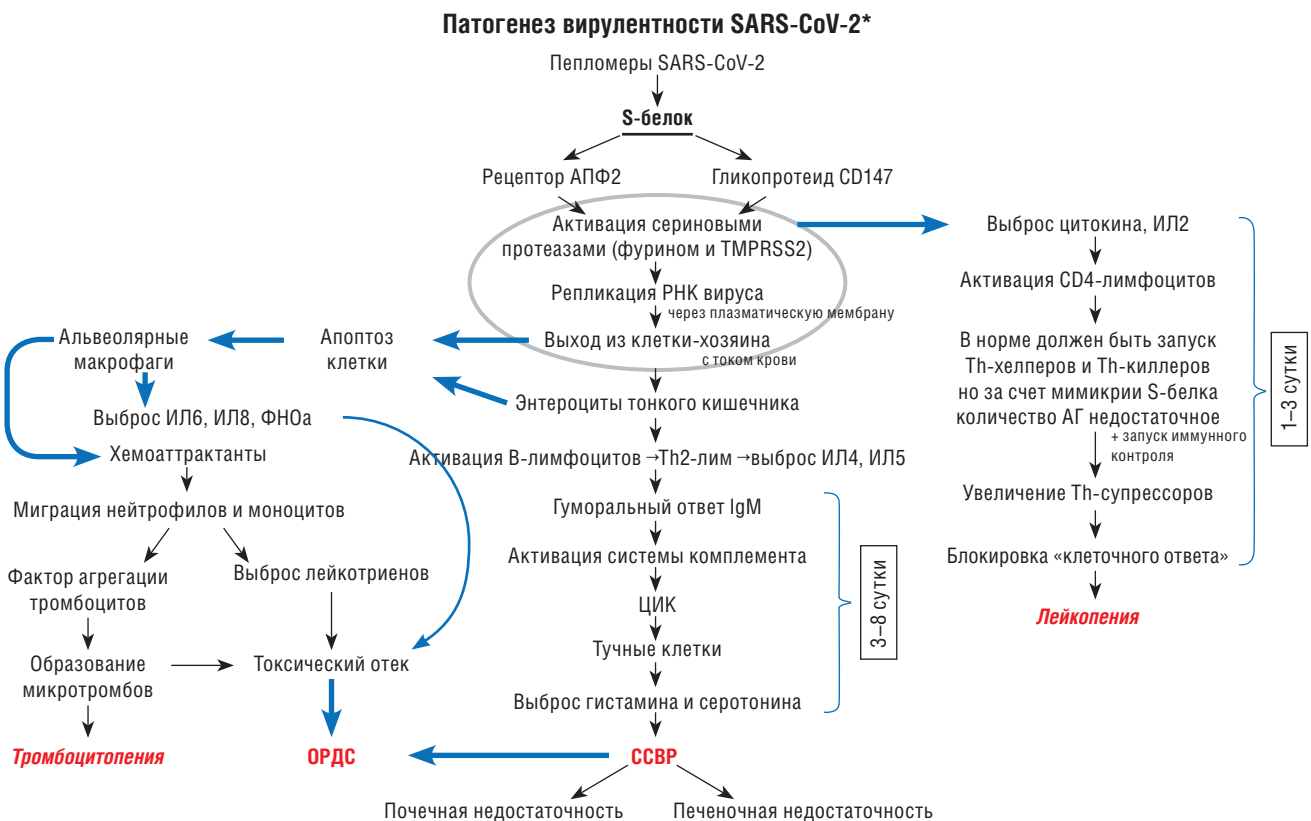
В первом случае у пациента верифицировано иммунокомпromетированное состояние — миастения гравис, во втором — нарушение нервно-мышечной передачи произошло вследствие критического состояния, сепсиса, продленной ИВЛ, с формированием вторичного иммунодефицитного состояния.

На основе имеющихся научных данных [9, 14–18] нами разработана концепция мультисистемного ответа организма на проникновение вируса SARS-CoV-2.

На рис. 1 мы постарались обобщить известные на данный момент патогенетические особенности вирулентности SARS-CoV-2.

Как установлено в настоящее время, SARS-CoV-2 тропен к альвеолоцитам 2-го типа и энтероцитам тонкого кишечника [15]. Вирус проникает в клетку за счет присоединения S-белка пепломера

Рис. 1. Патогенетические особенности вирулентности SARS-CoV-2



* — установлена тропность SARS-CoV-2 к альвеолоцитам 2-го типа и энтероцитам тонкого кишечника.

к рецептору ангиотензинпревращающего фермента 2 (имитируя его) [16] и гликопротеиду CD147 [17].

Попадая в клетку, вирус преактивируется сериновыми протеазами (фурином и TMPRSS2), далее начинается активная фаза репликации РНК вируса несколькими независимыми частями. После завершения фазы репликации везикулы, содержащие вирион, сливаются с плазматической мембраной клетки, и происходит выделение вируса. В момент активации сериновых протеаз происходит выброс цитокинов и интерлейкинов-2 (interleukin, IL2), запускающих активацию CD4-лимфоцитов, в свою очередь активирующих Th1-лимфоциты. Однако за счет мимикрии вируса иммунная система не может адекватно распознать количество вирусных антигенов своевременно, в том числе, вероятно, вследствие включения иммунного контроля и запуска Th-супрессоров, что, возможно, служит одной из причин лейкопении. Данная гипотеза объясняет высокую контагиозность вируса в латентный период заболевания.

После выделения вируса из «первичной» клетки — альвеоцита 2-го типа — он разносится с током крови, и второй по значимости мишенью становятся энтероциты тонкого кишечника. Механизм проникновения в энтероциты аналогичный. Местный ответ активирует В-лимфоциты, запускает Th2-лимфоциты, способствуя выбросу в кровь IL4 и IL5. Начинает формироваться гуморальный ответ (3–8-е сут), вырабатываются иммуноглобулины М. В ответ на это активируется система комплемента; формирующиеся циркулирующие иммунные комплексы улавливаются тучными клетками, увеличивая выброс в кровь гистамина и серотонина, запуская тем самым системный воспалительный ответ.

Через несколько суток латентного периода в клетках-мишенях начинаются изменения метаболических процессов, нарушается обычный ритм работы клетки, включая синтез необходимых для функционирования составляющих, запускается процесс апоптоза [16, 18, 19]. Активируются альвеолярные макрофаги с выбросом провоспалительных агентов — IL6, IL8, фактора некроза опухоли альфа. В кровь выбрасываются хемоаттрактанты, стимулируя перемещения моноцитов и нейтрофилов из крови через эндотелий и альвеолярный эпителий, что, в конечном итоге, вызывает нарушение процессов вентиляции и перфузии с накоплением жидкости в альвеолах. В свою очередь сами лейкоциты являются источником лейкотриенов, проте-

аз и фактора агрегации тромбоцитов, что вызывает выпадение фибрина в альвеолах, образование гиалиновых мембран и микротромбообразование в сосудистом русле легких, формируя токсический отек и острый респираторный дистресс-синдром [16, 19, 20]. Дальнейшее прогрессирование дыхательной недостаточности связано с присоединением бактериальной флоры [21, 22].

Таким образом, на основании имеющихся на данный период научных данных, вероятно предположить, что быстрое развитие, мультисистемное поражение, быстрое нарастание синдрома системного воспалительного ответа и цитокинового шторма [9, 11, 14] обусловлено заведомо компрометированными состояниями иммунной системы.

Поскольку запускается каскадный механизм, носящий молниеносный характер, иммунная система не успевает среагировать своевременно и адекватно. Вероятные причины этому следующие:

- «нарушение» распознавания вируса за счет мимикрии S-белка SARS-Cov-2 к ангиотензинпревращающему ферменту 2 и презентации его как антигена антигенпрезентирующими клетками [14, 16, 18];
- быстрая репликация вируса в альвеоцитах 2-го типа (первичные ворота инфекции) с последующей блокировкой региональных лимфоузлов [14] ввиду особенностей формирования иммунного ответа, способствующей увеличению местного кровоснабжения и притоку лимфоцитарных клеток из рециркулирующего пула с «торможением» клеточного иммунитета;
- быстрая миграция и последующая диссеминация реплицированных SARS-CoV-2 с током крови в тонкий кишечник, «вторичная» репликация вируса в энтероцитах с «торможением» гуморального иммунитета [14, 17].

Поскольку за качество антигенпрезентирующих клеток отвечает система тканевой совместимости человека (human leukocyte antigens, HLA), логично предположить генетическую обусловленность реагирования иммунной системы в рамках интенсивности и массивности ответа, особенно у пациентов с аутоиммунными заболеваниями.

Таким образом, в качестве скрининга активации иммунного ответа (или его заведомо высокого уровня при наличии аутоиммунного заболевания) и высокого риска развития тяжелых форм COVID-19 в будущем, по нашему мнению, возможно использование уровней так называемых неклассических комплексов HLA:

- HLA-MICA как раннего сигнала иммунного ответа на инфекционное повреждение;
- HLA-E как попытки организма справиться с каскадом пролиферативных иммунных реакций;
- HLA-B27 как показателя количества и активности антигенпрезентирующих клеток.

Учитывая популяционные особенности HLA, закономерно предположить особенности иммунного ответа у лиц с разной группой крови. Так, вероятно, лица, имеющие гемагглютиногены (лица с группой крови А (II), В (III), АВ (IV) могут иметь более тяжелые формы COVID-19 вследствие мимикрии S-белка SARS-CoV-2), однако данное предположение гипотетично и требует дальнейшего детального изучения.

Тем не менее ясно, что наличие хронических заболеваний с постоянным уровнем стимулирования иммунной системы способствует гиперреактивации, повышенному выбросу цитокинов и развитию тяжелых форм новой коронавирусной инфекции (в доказательство этому — положительный эффект от применения глюкокортикостероидов).

Учитывая особенности репликации SARS-CoV-2, также вероятно предположить в ближайшее время следующие варианты лечения-блокировки репликации вируса [10, 17, 19]:

- блокировка CD147 моноклональными антителами (меполизумаб) в отсутствие признаков бактериальной инфекции;
- блокировка сериновых протеаз (фурин, TM-PRSS2) Калистатом;
- блокировка репликации РНК-азы (Авифавир).

Сделанные нами предположения носят гипотетический характер и, безусловно, нуждаются в проведении дальнейшего исследования.

Выводы

На основе имеющихся научных данных, косвенно подтвержденных в описанных клинических случаях пациентов с нарушением нервно-мышечной передачи, по нашему мнению, можно сделать следующие выводы.

1. Пациенты с компрометированным состоянием иммунной системы имеют повышенный риск инфицирования COVID-19 (вследствие повышенной вирусной нагрузки) и развития тяжелого течения, однако за счет малой интенсивности иммунного ответа у данной категории пациентов менее вероятно развитие крайне тяжелой формы течения COVID-19.
2. Развитие цитокинового шторма при тяжелом течении заболевания COVID-19, сопровожда-

емое гиперактивным иммунным ответом, возможно, может являться пусковым элементом применительно к миастении для активизации аутоиммунного поражения ацетилхолиновых рецепторов постсинаптической мембраны.

3. Пациенты с миастенией должны получать лечение в соответствии с регламентированными национальными рекомендациями и стандартами и дополнительными рекомендациями для лиц группы *высокого* риска тяжелого течения COVID-19 (решения об изменениях текущей терапии, в особенности иммуносупрессивной и иммуномодулирующей, должны приниматься коллегиально в индивидуальном порядке в зависимости от степени тяжести COVID-19 и миастении).
4. Изменение или прекращение текущей иммуносупрессивной терапии у пациентов с миастенией сопряжено с высоким риском повышения активности заболевания, развитием обострения и миастенического криза; изменение терапии требует коллегиального решения с сопоставлением риска и пользы принятия такого решения.
5. Применение внутривенных иммуноглобулинов и плазмообмена в качестве поддерживающего лечения миастении при наличии индивидуальных показаний следует продолжать и при верификации COVID-19 (что, вероятно, улучшает прогноз).
6. Применение внутривенного иммуноглобулина и экстракорпоральных методов детоксикации при критической дыхательной недостаточности показано пациентам с отягощенным бронхолегочным анамнезом еще до развития септических осложнений.
7. Применение иммуномодулирующей терапии (а именно препаратов, снижающих уровень В-лимфоцитов, в частности ритуксимаба) целесообразно временно отложить до завершения пандемии COVID-19, кроме пациентов, у которых риск откладывания иммуномодулирующей терапии превышает риск развития тяжелых форм COVID-19.
8. Пациенты со слабостью дыхательной мускулатуры (и снижением форсированной жизненной емкости легких < 60%) попадают в группу высокого риска по тяжести течения заболевания.
9. Применение препарата Даларгин в качестве регенеранта и репаранта, возможно, улучшает течение тяжелых форм COVID-19 в сочетании

с миастенией у пациентов с выраженной дыхательной недостаточностью (но данный эффект нуждается в дальнейшем изучении).

10. Вероятно, в качестве предиктора тяжелого течения COVID-19, с учетом особенностей иммунного ответа, возможно исследование уровней HLA-MICA, HLA-E, HLA-B27.

В будущем всем пациентам с компрометированным состоянием иммунной системы показано проведение иммунопрофилактики инактивированными вакцинами, в том числе и против COVID-19.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, новая коронавирусная инфекция, вызванная SARS-CoV-2, наряду с поражением дыхательной системы, может приводить к появлению и усугублению неврологической симптоматики. Отмечены более тяжелые формы течения COVID-19 у иммунокомпрометированных пациентов, в том числе с наличием аутоиммунного поражения нервной системы. В свою очередь наличие неврологической патологии значительно усугубляет течение COVID-19.

Комплексное применение терапии, направленное на патогенетические механизмы, иммуномодуляцию, симптоматическое лечение, в том числе применение экстракорпоральных методов, а также в рамках клинического исследования антигенредуцированной антиковидной плазмы, препарата Далаггин у пациентов с нарушением нервно-мышечной передачи, способствовало восстановлению дыхательной функции и регрессированию соматического и неврологического дефицита. Применение моноклональных антител было ограничено ввиду наличия бактериальных осложнений. Тем не менее открытым остается вопрос о влиянии SARS-CoV-2 на течение аутоиммунных заболеваний. Сделанные нами выводы являются гипотетическими и нуждаются в дальнейшем углубленном изучении.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Работа выполнена без финансовой поддержки.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

УЧАСТИЕ АВТОРОВ

О.В. Карпова — анализ литературы, написание статьи; Ю.Д. Удалов — методологическое обеспе-

чение, корректура статьи; Р.А. Кудрявцев — статистическая обработка; А.С. Самойлов — общее руководство. Все авторы внесли существенный вклад в подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию до публикации.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. World Health Organization. Tedros Adhanom Ghebreyesus. Breaking [cited 2020 March 11]. Available from: <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. Wei-Jie Guan, Zheng-Yi Ni, Yu Hu, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med*. 2020;382(18):1708–1720. doi: 10.1056/NEJMoa2002032.
3. Всемирная организация здравоохранения [интернет]. *Вопросы и ответы о COVID-19* [доступ от 1 марта 2020]. [WHO. *Voprosy i otvety o COVID-19*. (In Russ).] Доступно по: <https://www.who.int/ru/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/advice-for-public/q-a-coronaviruses>.
4. CDC. *Interim clinical guidance for management of patients with confirmed coronavirus disease (COVID-19)*. U. S. Centers for Disease Control and Prevention; 2020 [cited 2020 February 11]. Available from: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/clinical-guidance-management-patients.html>.
5. Mao R, Qiu Y, He JS, et al. Manifestations and prognosis of gastrointestinal and liver involvement in patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2020;5(7):667–678. doi: 10.1016/S2468-1253(20)30126-6.
6. Hess DC, Eldahshan W, Rutkowski E. COVID-19-Related Stroke. *Transl Stroke Res*. 2020;11(3):322–325. doi: 10.1007/s12975-020-00818-9.
7. *Рекомендации Британской Ассоциации Неврологов по COVID-19 для людей с неврологическими заболеваниями, их врачей и ухаживающих лиц*. Версия 3 [доступ от 22 марта 2020]. [Rekomendatsii Britanskoy Assotsiatsii Nevrologov po COVID-19 dlya lyudey s nevrologicheskimi zabolevaniyami, ikh vrachey i ukhazhivayushchikh lits. Version 3. (In Russ).] Доступно по: https://www.ructrims.org/files/2020/rekomendacii_britanskoj_associacii_nevrologov_po_c.pdf. Ссылка активна на 22.03.2020.
8. Phua J, Weng L, Ling L, et al. Intensive care management of coronavirus disease 2019 (COVID-19): challenges and recommendations. *Lancet Respir Med*. 2020;8(5):506–517. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30161-2.
9. Ye Q, Wang B, Mao J. Цитокиновый шторм при COVID-19 и его лечение // *J Infection*. — 2020. [Ye Q, Wang B, Mao J. Cytokine storm in COVID-19 and treatment. *J Infection*. 2020. (In Russ).] doi: 10.1016/j.jinf.2020.03.037.
10. Heymann DL, Shindo N, WHO Scientific and Technical Advisory Group for Infectious Hazards. COVID-19: what is next for public health? *Lancet*. 2020;395(10224):542–545. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30374-3.
11. Гасымлы Э.Д. Иммунопатогенез миастении гравис (обзор литературы) // *Архив внутренней медицины*. — 2018. — Т.8. — №3. — С. 176–185. [Gasymly ED. Immunopathogenesis of myasthenia gravis (review). *The Russian Archives of Internal Medicine*. 2018;8(3):176–185. (In Russ).] doi: 10.20514/2226-6704-2018-8-3-176-185.
12. Белобородов Б.В., Гусаров В.Г., Дехнич А.В., и др. Методические рекомендации российской некоммерческой общественной организации «Ассоциация анестезиологов-реаниматологов», межрегиональной общественной организации «Альянс клинических химиотерапевтов и микробиологов», межрегиональной ассоциации по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии (МАКМАХ), общественной организации «Российский сепсис-форум» «Диагностика и антимикробная терапия инфекций, вызванных полирезистентными микроорганизмами» // *Вестник анестезиологии и реаниматологии*. — 2020. — Т.17. — №1. — С. 52–83. [Beloborodov VB,

Gusarov VG, Dekhnich AV, et al. Guidelines of the Association of Anesthesiologists-Intensivists, the Interregional Non-Governmental Organization Alliance of Clinical Chemotherapists and Microbiologists, the Interregional Association for Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy (IACMAC), and NGO Russian Sepsis Forum "Diagnostics and antimicrobial therapy of the infections caused by multiresistant microorganisms". *Vestnik anesteziologii i reanimatologii*. 2020;17(1):52–83. (In Russ.) doi: 10.21292/2078-5658-2020-17-1-52-83.

13. Давидов Н.Р., Виноградов О.И., Гороховатский Ю.И., Кузнецов А.Н. Полиневропатия критических состояний: причины, диагностика, подходы к лечению и профилактике // *Неврологический журнал*. — 2016. — Т.21. — №1. — С. 48–55. [Davidov NR, Vinogradov OI, Gorokhovatsky Yul, Kuznetsov AN. Polyneuropathy of critical conditions: causes, diagnosis, management and preventive approaches. *Journal Neurology*. 2016;21(1):48–55. (In Russ.)] doi: 10.18821/1560-9545-2016-21-1-48-55.

14. Супрун Е.Н. Динамика иммунного ответа // *Аллергология и иммунология в педиатрии*. — 2014. — №2. — С. 35–40. [Suprun EN. Dinamika immunnogo otveta. *Allergologiya i immunologiya v pediatrii*. 2014;(2):35–40. (In Russ.)]

15. Zhou Peng, Shi Zheng-Li. Discovery of a novel coronavirus associated with the recent pneumonia outbreak in humans and its potential bat origin. *BiorXiv*. 2020. doi: 10.1101/2020.01.22.914952.

16. Li SR, Tang ZJ, Li ZH, Liu X. Searching therapeutic strategy of new coronavirus pneumonia from angiotensin-converting enzyme 2: the target of COVID-19 and SARS-CoV. Version 2. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2020;39(6):1021–1026. doi: 10.1007/s10096-020-03883-y.

17. Wang K, Chen W, Zhou YS, et al. SARS-CoV-2 invades host cells via a novel route: CD147-spike protein. *BioRxiv*. 2020. doi: 10.1101/2020.03.14.988345.

18. Gheblawi M, Wang K, Viveiros A, et al. angiotensin-converting enzyme 2: sars-cov-2 receptor and regulator of the renin-angiotensin system: celebrating the 20th anniversary of the discovery of ACE2. *Circ Res*. 2020;126(10):1456–1474. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.120.317015.

19. Wan Y, Shang J, Graham R, et al. Receptor recognition by the novel coronavirus from Wuhan: An analysis based on decade-long structural studies of SARS. *J Virology*. 2020;94(7):e00127-20. doi: 10.1128/JVI.00127-20.

20. Коровин А.Е., Новицкий А.А., Макаров Д.А. Острый респираторный дистресс-синдром. Современное состояние проблемы // *Клиническая патофизиология*. — 2018. — Т.24. — №2. — С. 32–41. [Korovin AE, Novitskiy AA, Makarov DA. Acute respiratory distress syndrome. Current state of the problem. *Clinical pathophysiology*. 2018;24(2):32–41. (In Russ.)]

21. Светлицкая О.И., Сирош Ю.А., Блатун В.П., Канус И.И. Риск развития острого респираторного дистресс-синдрома у пациентов с внегоспитальными вирусно-бактериальными пневмониями // *Экстренная медицина*. — 2018. — Т.7. — №4. — С. 564–569. [Sviatlitskaya V, Sirash Y, Blatun V, Kanus I. The risk of development of acute respiratory distress syndrome and prognosis in patients with community-acquired viral and bacterial pneumonia. *Ekstremnaya meditsina*. 2018;7(4):564–569. (In Russ.)]

22. Галкин А.А., Демидова В.С. Центральная роль нейтрофилов в патогенезе синдрома острого повреждения легких (острый респираторный дистресс-синдром) // *Успехи современной биологии*. — 2014. — Т.134. — №4. — С. 377–394. [Galkin AA, Demidova VS. The central role of neutrophils in pathogenesis of acute lung injury syndrome (ALI/ARDS). *Advances in current biology*. 2014;134(4):377–394. (In Russ.)]

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Карпова Ольга Валентиновна, к.м.н. [Olga V. Karpova, MD, PhD];

адрес: 123098, Москва, ул. Маршала Новикова, д. 23 [address: 23, Marshalla Novikova street, Moscow 123098, Russia]; **e-mail:** okarpova@fmbcfmba.ru, **SPIN-код:** 7818-8525,

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9466-219X>

Удалов Юрий Дмитриевич, д.м.н., доцент [Yury D. Udalov, MD, PhD];

e-mail: udalov@fmbcfmba.ru, **SPIN-код:** 7016-7538, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0001-7108-1774>

Самойлов Александр Сергеевич, д.м.н., профессор, чл.-корр. РАН [Alexander S. Samoylov, Corresponding Member of RAS, MD, PhD]; **e-mail:** asamoylov@fmbcfmba.ru, **SPIN-код:** 3771-4848,

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4824-5683>

Кудрявцев Роман Александрович [Roman A. Kudryavtsev, MD];

e-mail: romangde@gmail.com

ИЗМЕНЕНИЕ ТАКТИКИ РЕНТГЕНЭНДОВАСКУЛЯРНОГО ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ ОСТРЫМ КОРОНАРНЫМ СИНДРОМОМ С ПРОМЕЖУТОЧНОЙ И ТЯЖЕЛОЙ СТЕПЕНЬЮ ПОРАЖЕНИЯ КОРОНАРНОГО РУСЛА ПО ШКАЛЕ SYNTAX В УСЛОВИЯХ ПАНДЕМИИ COVID-19

А.В. Бочаров¹, Л.В. Попов²

¹ Костромская областная клиническая больница имени Королева Е.И., Кострома, Российская Федерация

² Национальный медико-хирургический центр имени Н.И. Пирогова, Москва, Российская Федерация

Рассматриваются связанные с карантинными мероприятиями вследствие коронавирусной инфекции COVID-19 изменения структуры клинических групп пациентов с острым коронарным синдромом, поступивших в отделение рентгенохирургии Регионального сосудистого центра. Представлена измененная тактика эндоваскулярного лечения острого коронарного синдрома в условиях пандемии COVID-19.

Ключевые слова: острый коронарный синдром, инфаркт миокарда, стентирование коронарных артерий, чрескожное коронарное вмешательство, коронавирус, COVID-19.

(Для цитирования): Бочаров А.В., Попов Л.В. Изменение тактики рентгэнэндоваскулярного лечения больных острым коронарным синдромом с промежуточной и тяжелой степенью поражения коронарного русла по шкале SYNTAX в условиях пандемии COVID-19. *Клиническая практика.* 2020;11(2):118–121. doi: 10.17816/clinpract34519

CHANGING THE TACTICS OF X-RAY ENDOVASCULAR TREATMENT OF PATIENTS WITH ACUTE CORONARY SYNDROME WITH INTERMEDIATE AND SEVERE DEGREES OF CORONARY LESIONS ON THE SYNTAX SCALE IN THE CONDITIONS OF THE COVID-19 PANDEMIC

A.V. Bocharov¹, L.V. Popov²

¹ Kostroma Regional Clinical Hospital named after Korolev E.I., Kostroma, Russian Federation

² National Medical and Surgical Center named after N.I. Pirogov, Moscow, Russian Federation

This article shows the changes in the structure of patients with acute coronary syndrome admitted to the Department of X-ray Surgery of the Regional Vascular Center, associated with the quarantine measures due to the COVID-19 coronavirus infection. The modified tactics of endovascular treatment of acute coronary syndrome in the context of the COVID-19 pandemic is presented.

Keywords: acute coronary syndrome, myocardial infarction, coronary artery stenting, percutaneous coronary intervention, coronavirus, COVID-19.

(For citation): Bocharov AV, Popov LV. Changing the Tactics of X-Ray Endovascular Treatment of Patients with Acute Coronary Syndrome with Intermediate and Severe Degrees of Severity of Coronary Lesions on the SYNTAX Scale in the Conditions of the COVID-19 Pandemic. *Journal of Clinical Practice.* 2020;11(2):118–121. doi: 10.17816/clinpract34519

АКТУАЛЬНОСТЬ

Болезни системы кровообращения до настоящего времени сохраняют ведущие позиции среди причин смертности и инвалидизации населения развитых и развивающихся стран [1]. В услови-

ях пандемии коронавирусной инфекции пациенты с болезнями системы кровообращения представляют особую группу риска, так как непосредственно сам вирус SARS-CoV-2, а также карантинные мероприятия, в том числе меры по самоизоляции,

способствуют утяжелению течения заболеваний сердечно-сосудистой системы, увеличению частоты обострений хронических заболеваний, в частности острого коронарного синдрома [2].

ПАЦИЕНТЫ С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА: СТРАТЕГИИ ЭНДОВАСКУЛЯРНОГО ЛЕЧЕНИЯ

Диагноз острого коронарного синдрома является предварительным и требует уточнения лечащим врачом не позднее 48 ч от момента поступления. В группе острого коронарного синдрома наиболее часто встречаются острый инфаркт миокарда, нестабильная стенокардия и впервые возникшая стенокардия [3, 4]. Учитывая различную тактику лечения и прогноз развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, пациентов с острым коронарным синдромом по результатам электрокардиограммы делят на 2 группы — с подъемом и без подъема сегмента ST [5, 6]. Тем не менее любое инфекционное осложнение, в том числе и COVID-19, может увеличивать риск неблагоприятных сердечно-сосудистых событий и ухудшать прогноз [7, 8].

Ожидается, что в группе ишемической болезни сердца во время текущей пандемии COVID-19 максимальный риск возникновения осложнений и наихудший прогноз имеют пациенты со стенокардией и тяжелым анатомическим поражением коронарного русла по шкале SYNTAX, а также пациенты с острым коронарным синдромом с промежуточ-

ной степенью тяжести поражения коронарных артерий по шкале SYNTAX и выполненным стентированием симптомзависимой артерии, ожидающие аортокоронарного шунтирования. Этому способствуют ограничение (запрет) на оказание плановой медицинской помощи, закрытие консультативных кардиологических поликлиник, уменьшение пропускной способности рентгеноперационного блока вследствие увеличения интервалов между интервенциями. Значимое падение уровня жизни экономически активного населения, высокая стрессовая нагрузка населения, отсутствие социальной рекламы по профилактике острого инфаркта миокарда вследствие пандемии COVID-19, с одной стороны, не привели к увеличению количества случаев экстренной реваскуляризации коронарных артерий у пациентов с острым коронарным синдромом ($t = 30; p < 0,05$) (рис. 1), с другой стороны — увеличилось время от момента возникновения клинических симптомов до госпитализации в стационар ($t = 2,1; p < 0,05$) (рис. 2), чем, соответственно, обусловлено более тяжелое течение инфаркта миокарда. Также возросло количество повторных госпитализаций пациентов с тяжелым многососудистым поражением коронарного русла, которым было выполнено стентирование инфарктзависимой артерии, и ожидающим выполнения аортокоронарного шунтирования ($t = 7,9; p < 0,05$) (см. рис. 1).

С учетом вышеизложенного было принято решение о необходимости изменения стратегии эндоваскулярного лечения больных острым

Рис. 1. Общее количество стентирований коронарных артерий, а также количество стентирований в группе ожидания аортокоронарного шунтирования (АКШ) за периоды март-апрель 2016–2020 гг.

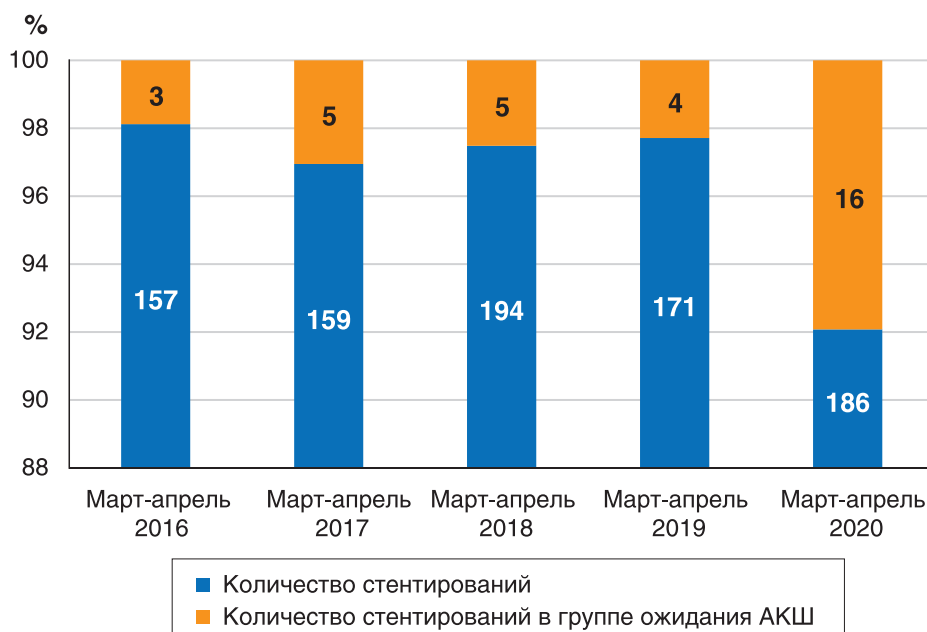
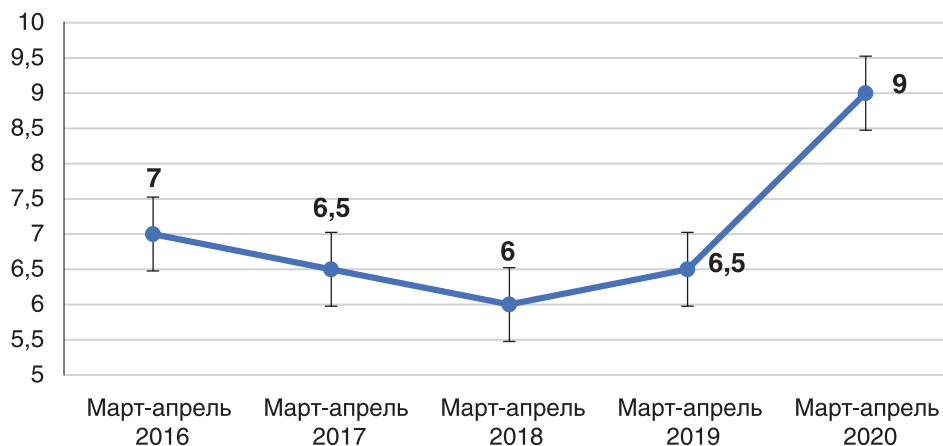


Рис. 2. Время от момента появления клинических симптомов острого коронарного синдрома до ре-васкуляризации миокарда за периоды марта-апреля 2016–2020 гг. (определено в результате анализа данных 900 пациентов)



коронарным синдромом и многососудистым поражением коронарного русла с тяжелой или промежуточной степенью тяжести по шкале SYNTAX, в частности отказ от стентирования только инфарктзависимой артерии в пользу максимально полной эндоваскулярной реваскуляризации коронарного русла, при невозможности выполнения последней — стентирование гемодинамически значимых поражений проксимальных и средних отделов крупных коронарных артерий и/или их ветвей, включая ствол левой коронарной артерии (рис. 3).

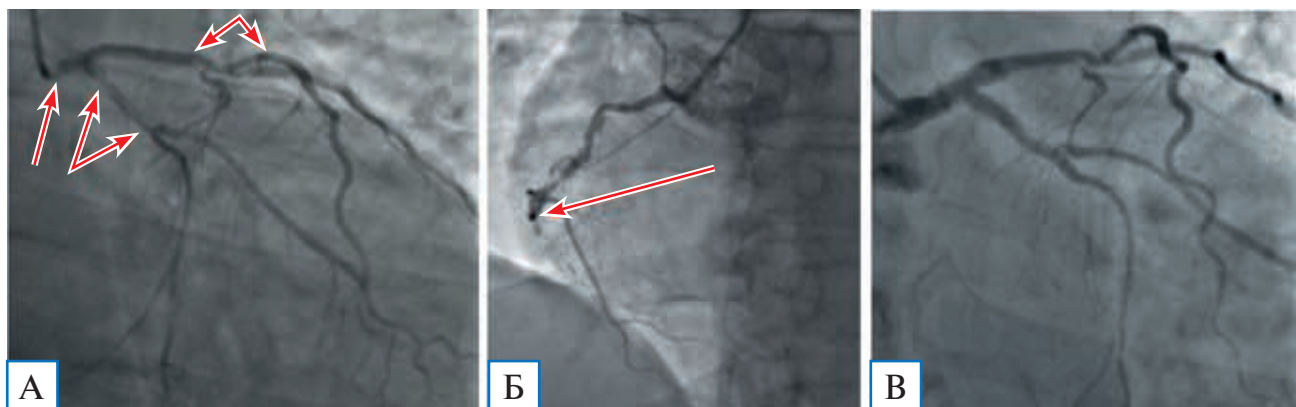
Несмотря на данные существующих исследований и рекомендаций, в условиях COVID-19 данная тактика, вероятно, уменьшила количество больших неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у пациентов с тяжелым и промежуточным поражением коронарного русла, в том числе с поражением ствола левой коронарной артерии. Хотя в дальней-

шем, скорее всего, будет иметь место увеличение их числа, прежде всего за счет развития рестеноза, и возрастет потребность этих пациентов в аортокоронарном шунтировании, что требует дальнейшего наблюдения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В условиях карантинных мероприятий вследствие коронавирусной инфекции COVID-19 отмечается увеличение времени от момента возникновения клинических симптомов до госпитализации в стационар ($t = 2,1; p < 0,05$), а также количества повторных госпитализаций пациентов с тяжелым многососудистым поражением коронарного русла, которым было выполнено стентирование симптомзависимой артерии, и ожидающим выполнения аортокоронарного шунтирования ($t = 7,9; p < 0,05$). В этих условиях следует выполнять максимально

Рис. 3. Коронароангиограмма пациента Б. с тяжелым поражением коронарного русла (38 баллов по шкале SYNTAX)



Примечание. А — гемодинамически значимые стенозы проксимального сегмента ствола левой коронарной артерии, проксимального сегмента огибающей артерии и средней трети передней нисходящей артерии (стрелки); Б — окклюзия правой коронарной артерии (стрелка); В — непосредственно после стентирования коронарного русла.

полную эндоваскулярную реваскуляризацию коронарного русла, при невозможности выполнения последней — стентирование гемодинамически значимых поражений проксимальных и средних отделов крупных коронарных артерий и/или их ветвей, включая ствол левой коронарной артерии.

Сообщение создано на основе данных Регионального сосудистого центра Костромской области и отражает позицию авторов, которая может изменяться по мере поступления новой информации.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Отсутствует.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы подтверждают отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

УЧАСТИЕ АВТОРОВ

А.В. Бочаров — идея, написание текста, сбор данных, обработка данных, проверка; Л.В. Попов — написание текста, обработка данных, проверка. Авторы прочли и одобрили финальную версию до публикации.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. WHO. The top 10 causes of death [cited 24 May 2018]. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death>.

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Бочаров Александр Владимирович, к.м.н. [**Aleksandr V. Bocharov**, MD, PhD];

адрес: Россия, 156013, Кострома, пр. Мира, д. 114 [**address:** 114 avenue Prospekt Mira, 156013 Kostroma, Russia]; **e-mail:** bocharovav@mail.ru, **SPIN-код:** 6073-1445,

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6027-2898>

Попов Леонид Валентинович, д.м.н., профессор [**Leonid V. Popov**, MD, PhD, Professor];

e-mail: popovcardio@mail.ru, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-0530-3268>

2. Шляхто Е.В., Конради А.О., Арутюнов Г.П., и др. Руководство по диагностике и лечению болезней системы кровообращения в контексте пандемии COVID-19 // *Российский кардиологический журнал*. — 2020. — Т.25. — №3. — С. 3801. [Shlyakhto EV, Konradi AO, Arutyunov GP, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of circulatory diseases in the context of the COVID-19 pandemic. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(3):3801. (In Russ).] doi: 10.15829/1560-4071-2020-3-3801.

3. Мелехов А.В., Островская Ю.И. Острый коронарный синдром: тактика на догоспитальном этапе. Атмосфера // *Новости кардиологии*. — 2018. — №1. — С. 30–34. [Melekhov AV, Ostrovskaya Yul. Acute coronary syndrome: Prehospital Strategy. *Atmosphere. Cardiology News*. 2018;(1):30-34. (In Russ).]

4. Перепеч Н.Б. Острый коронарный синдром: патогенез, диагностика, лечение, реабилитация (часть 1) // *КардиоСоматика*. — 2016. — Т.7. — №1. — С. 70–81. [Perepetch NB. Acute coronary syndrome: pathogenesis, diagnosis, treatment, rehabilitation (part I). *CardioSomatics*. 2016;7(1):70-81. (In Russ).]

5. Ibanez B, James S, Agewall S, et al. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal*. 2018;39(2):119–177. doi:10.1093/eurheartj/ehx393.

6. Roffi M, Patrono C, Collet JPh, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting without ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting without ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal*. 2016;37(3):267–315. doi:10.1093/eurheartj/ehv320.

7. Musher DM, Abers MS, Corrales-Medina VF. Acute Infection and myocardial infarction. *NEJM*. 2019;380:171-176.

8. Warren-Gash Ch, Blackburn R, Whitaker H, et al. Laboratory-confirmed respiratory infections as triggers for acute myocardial infarction and stroke: a self-controlled case series analysis of national linked datasets from Scotland. *Eur Respir J*. 2018;51:1701794. doi: 10.1183/13993003.01794-2017.



АКАДЕМИЯ ПОСТДИПЛОМНОГО ОБРАЗОВАНИЯ ФГБУ ФНКЦ ФМБА РОССИИ

Академия постдипломного образования (правопреемник Института повышения квалификации ФМБА России с декабря 2018 г.) работает в системе дополнительного профессионального медицинского образования с 1990 года.

- Более 12 000 обучающихся в год
- Проведение выездных циклов и семинаров
- Обучение на бюджетной (для специалистов ЛПУ ФМБА России) и договорной основах
- Дистанционные и симуляционные технологии обучения
- Подготовка руководящих кадров в здравоохранении
- Мультидисциплинарное обучение



Образовательные программы

- Высшее образование – ординатура
- Профессиональная переподготовка специалистов
- Повышение квалификации (сертификационные циклы)
- Повышение квалификации (программы тематического усовершенствования)
- Краткосрочные программы
- Непрерывное медицинское образование (НМО)





Клинические базы

Ведущие медицинские учреждения
Федерального медико-
биологического агентства,
Департамента здравоохранения Москвы,
Министерства обороны России

Задачи Академии

- Совершенствование образовательного процесса
- Обеспечение непрерывности образования
- Использование инновационных технологий
- Отвечать запросам практического здравоохранения



Москва,
Волоколамское
шоссе, д. 91

 Тушинская
автобусы №2,
210, 266, 741, 777, 930

Подробная информация
и заявки на все виды
обучения:

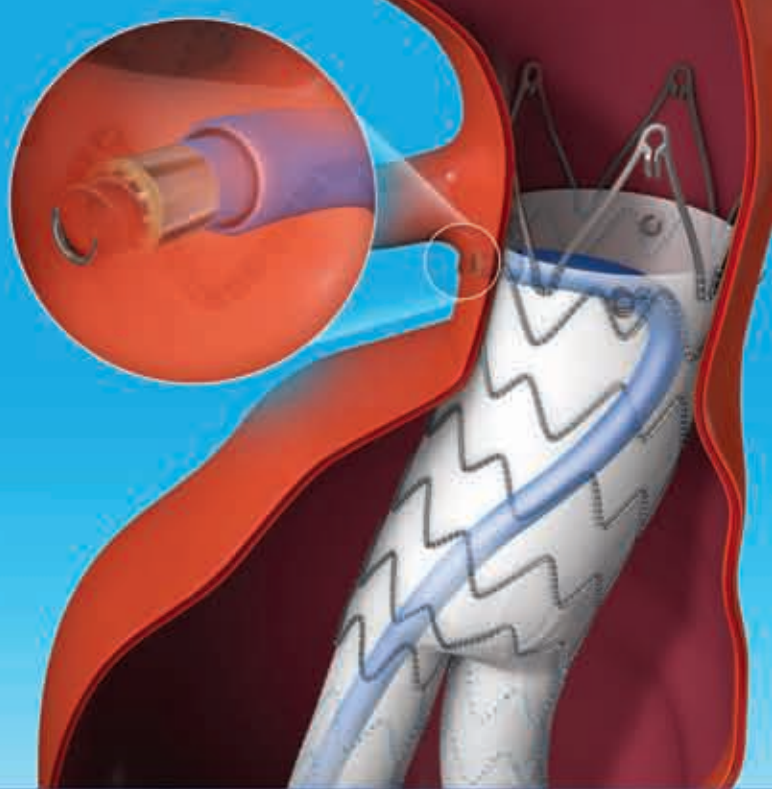
 8 (495) 601 91 79

 opk@medprofedu.ru

 www.medprofedu.ru

Лицензия на осуществление
образовательной деятельности:
серия 90Л01 № 0009896,
регистрационный № 2793
от 14 декабря 2018 г.
Свидетельство о государственной
аккредитации № 3193
от 10 июля 2019 г.

ПРЕВОСХОДНЫЕ И ДОЛГОСРОЧНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ EVAR*



Heli-FX

Система эндоваскулярной фиксации



РАСШИРЕНИЕ ВОЗМОЖНОСТЕЙ ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ

**ПЕРВОЕ ОДОБРЕННОЕ
РЕШЕНИЕ ДЛЯ
КОРОТКОЙ ШЕЙКИ
НЕЗАВИСИМО ОТ
СТЕНТИРОВАНИЯ
ПОЧЕЧНЫХ АРТЕРИЙ**

Heli-FX

Система эндоваскулярной фиксации

Endurant II/IIa

Система стент-графта для лечения аневризмы брюшной аорты

Medtronic предоставляет возможность лечения для пациентов с длиной шейки от 4 до 10 мм

* эндоваскулярное лечение аневризмы аорты

Регистрационное удостоверение № P3H 2018/7083 от 26.04.2018

Medtronic

ООО «Медтроник»
125112, Москва
Пресненская набережная, д.10
тел.: 8 (495) 5807377
факс: 8 (495) 5807378
www.cardiovasc.ru
www.aortic.medtronicendovascular.com

UC201606157RU © Medtronic 2016.
Все права защищены.