

**ВЕДЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ  
с хроническими неинфекционными  
заболеваниями в условиях пандемии  
новой коронавирусной инфекции:  
междисциплинарный подход**



**Ведение пациентов с хроническими  
неинфекционными заболеваниями  
в условиях пандемии новой  
коронавирусной инфекции:  
междисциплинарный подход**

Москва  
2020

**Ведение пациентов с хроническими неинфекционными заболеваниями в условиях пандемии новой коронавирусной инфекции: междисциплинарный подход, М., 2020, 82 с.**

ISBN 978-5-6040456-6-4

В пособии представлены данные о современных тенденциях по хроническим неинфекционным и инфекционным заболеваниям, их прогностической значимости в структуре смертности среди взрослого населения. Приводятся определение и эпидемиология коронавирусной инфекции, ее выявление в отдельных группах. Описаны группы риска, а также заболевания/состояния, имеющие тесную связь с коронавирусной инфекцией. Рассматриваются принципы ведения пациентов в условиях пандемии при хронической обструктивной болезни легких, сахарном диабете, сердечно-сосудистых и онкологических заболеваниях. В отдельной главе представлены данные по ведению пациентов с сочетанными кардиологической и онкологической патологиями.

## Сведения об авторах

**Мамедов Мехман Низязиевич**, д.м.н., профессор, руководитель отдела вторичной профилактики ХНИЗ, ФГБУ НМИЦ ТПМ Минздрава России

**Явелов Игорь Семенович**, д.м.н., руководитель отдела фундаментальных и клинических проблем тромбоза при неинфекционных заболеваниях ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Минздрава России.

**Потиевская Вера Исааковна**, д.м.н., главный научный сотрудник, МНИ-ОИ им. П. А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России.

**Сарибекян Эрик Карлович**, д.м.н., ведущий научный сотрудник, МНИ-ОИ им. П. А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России.

**Дудинская Екатерина Наильевна**, к.м.н., заведующий лабораторией возрастных метаболических эндокринных нарушений, Российский геронтологический научно-клинический центр, ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава России.

**Смирнова Марина Игоревна**, к.м.н., руководитель лаборатории профилактики хронических болезней органов дыхания ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Минздрава России.

**Антипушина Диана Николаевна**, к.м.н., старший научный сотрудник лаборатории профилактики хронических болезней органов дыхания ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Минздрава России.

**Курехян Армине Сарибековна**, научный сотрудник лаборатории профилактики хронических болезней органов дыхания ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Минздрава России.

Рецензент — **Арабидзе Григорий Гурамович**, профессор кафедры госпитальной терапии № 2 лечебного факультета ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А. И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

## Содержание

<i>Мамедов М. Н.</i> Современные тенденции в динамике ХНИЗ и инфекционных заболеваний.....	6
<i>Мамедов М. Н.</i> Определение и эпидемиология коронавирусной инфекции.....	11
<i>Мамедов М. Н.</i> Группы риска и осложнения при коронавирусной инфекции.....	14
<i>Смирнова М.И., Антипушина Д.Н., Курехян А.С.</i> Острая респираторная инфекция и хронические болезни органов дыхания: от причинно-следственной связи до тактики подбора терапии.....	17
<i>Явелов И.С.</i> Ведение пациентов с ССЗ в условиях пандемии.....	41
<i>Дудинская Е.Н.</i> Особенности ведения пациентов с сахарным диабетом в условиях коронавирусной инфекции.....	55
<i>Сарибекян Э.К., Мамедов М. Н.</i> Взаимодействие онкологических заболеваний и коронавирусной инфекции.....	67
<i>Потиевская В. И.</i> Коморбидная патология и коронавирусная инфекция: фокус на кардиоонкологию.....	76

## Список сокращений

ESMO	— Европейское общество медицинской онкологии
МСБС	— шкалы масштабов клинических выгод
АГ	— артериальная гипертония
АПФ	— ангиотензинпревращающий фермент
АСИТ	— аллерген-специфическая иммунотерапия
БА	— бронхиальная астма
ВОЗ	— Всемирная организация здравоохранения
ДПП-4	— дипептидилпептидаза-4
ЖТ	— желудочковая тахикардия
ЗНО	— злокачественные новообразования
ЗНО	— злокачественные новообразования
ИБС	— ишемическая болезнь сердца
ИВЛ	— искусственной вентиляции легких
ИГКС	— ингаляционные глюкокортикостероиды
КТ	— компьютерная томография
МРТ	— магнитно-резонансная томография
ОР	— относительный риск
ОР	— отношение рисков
ОРВИ	— острая респираторная вирусная инфекция
ОРДС	— острый респираторный дистресс-синдром
ОФВ1	— объём форсированного выдоха за первую секунду манёвра
СД	— сахарный диабет
СИЗ	— средства индивидуальной защиты
ССЗ	— сердечно-сосудистые заболевания
ССО	— сердечно-сосудистые осложнения
ФЖ	— фибрилляция желудков
ФР	— факторы риска
ХБОД	— хронические болезни органов дыхания
ХНИЗ	— хронические неинфекционные заболевания
ХОБА	— хроническая обструктивная болезнь легких
ЭХО КГ	— эхокардиография
COVID-19	— новая коронавирусная инфекция, вызванная вирусом SARS-CoV-2

## СОВРЕМЕННЫЕ ТЕНДЕНЦИИ В ДИНАМИКЕ ХНИЗ И ИНФЕКЦИОННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

В конце XX века и начале XXI века во всем мире в структуре заболеваемости и осложнений (включая потери трудоспособности и летальных исходов) взрослых лиц трудоспособного возраста ХНИЗ занимают важное место [1]. По данным ВОЗ в 2002 году ХНИЗ в структуре смертности составили 48 %, а по прогнозам через 10 лет, то есть в 2030 году ожидается увеличение их частоты до 56 %. В первую очередь, это за счет увеличения кардиометаболических нарушений (сахарный диабет, сердечно-сосудистые заболевания) и онкологических заболеваний [2]. Следовательно, по прогнозам экспертов частота инфекционных заболеваний и их осложнения пропорционально снижаются, исключение составляет СПИД, который в этом временном интервале будет увеличен на 80 % (с 4,8 % в 2002 году до 8,7 % в 2030 году) (таблица 1). Другие источники также подтверждают эти тенденции, при этом отмечают наибольший прирост по онкологическим заболеваниям и СПИД (рисунок 1). Необходимо отметить, что ХНИЗ влияют не только на прогноз, но и на качество жизни лиц трудоспособного возраста [3–5]. Известно, что ХНИЗ имеют четкую корреляцию и связь с возрастом вне зависимости от гендерной принадлежности.

В последнее время одной из актуальных проблем современной медицины является коморбидность соматических заболеваний. Доказано, что в совокупности наличие двух и более заболеваний (и в случае умеренной степени выраженности) ухудшают прогноз жизни пациентов. Все чаще появляются призывы о междисциплинарном подходе и персонализированном подходе ведения пациентов.

Успешная борьба с инфекционными заболеваниями, в первую очередь в развитых странах, по мнению экспертов, дает надежду снижения их доли в структуре смертности взрослых лиц. К ним относятся инфекции нижних дыхательных путей, малярия и корь. Ожидается стабилизация темпов туберкулеза (2,7 % в 2002 году и 2,4 % в 2030 году, соответственно) При этом некоторые инфекционные заболевания сохраняют за собой доминирующее положение в структуре заболеваемости и осложнений в развивающихся странах. Заметно снизилась частота соматических заболеваний инфекционного генеза, за счет успешных профилактических программ [6].

В структуре заболеваемости взрослых лиц имеют место и сезонные вирусные заболевания (ОРВИ) и их осложнения. В последние годы отслеживаются вспышки новых инфекций, в первую очередь вирусной этиологии (птичий грипп и свиной грипп). По данным ряда исследований наибольшие осложнения при вирусной инфекции развиваются у лиц старшего возраста и с хроническими неинфекционными заболеваниями. COVID-19, объявленная ВОЗ в качестве пандемии, наглядно демонстрирует, что основной мишенью вирусных инфекций являются лица, имеющие ХНИЗ и их коморбидность [7].

Хронические неинфекционные заболевания (ХНИЗ) на фоне острых инфекций, в том числе респираторных, могут представлять проблему для врача с точки зрения их контроля. Очевидно, что возникновение нового инфекционного заболевания усложняет контроль над ХНИЗ [8].

Еще одной проблемой и объектом изучения во время пандемии и карантинного режима является контроль ХНИЗ. По рекомендации ВОЗ большинство стран перепрофилировали стационары для лечения различных заболеваний в инфекционные единицы для лечения коронавирусной инфекции. Во время пандемии объем профильных коек и медицинской помощи для ХНИЗ сократился более чем вдвое. Исследование, проведенное Strata Decision Technology (Чикаго, США) показывает, что за март и апрель 2020 года по всем направлениям обслуживания и во всех регионах страны число пациентов с ХНИЗ и другими заболеваниями, обратившихся за помощью в больницу, сократилось в среднем на 54,5 %. Для анализа использовали данные более 2 миллионов посещений из 228 больниц в 40 штатах США. Из-за ограничений по коронавирусной инфекции среди пациентов, не получивших доступ к медицинской помощи оказались и больные с опасными для жизни болезнями. Объем кардиологической помощи в среднем снизился на 57 %, объем лечения заболеваний молочной железы на 55 %, а лечение онкологических заболеваний на 37 %. Другие профильные медицинские учреждения и отделения испытали еще большее ограничения. Объем офтальмологической помощи снизился на 81 %; гинекологической помощи на 75 %; ортопедии

на 74%, ЛОР заболеваний на 72%, эндокринологической патологии на 68%, дерматологической помощи на 67%, гастроэнтерологии на 67%, ревматологии на 66%, неврологии на 66%, урологии на 62%, сосудистой патологии на 59%, а также гепатологии на 58%. В отчете говорится, что большинство из 10 востребованных стационарных вмешательств также были существенно ограничены: первичная замена коленного сустава (-99%), первичная замена бедренного сустава (-79%), диагностическая катетеризация (-65%), другие диагностические процедуры (-60%), чрескожное коронарное вмешательство (-44%) и восстановление перелома костей (-38%) [9].

Число регулярных и кесаревых сечений, с другой стороны, увеличилось на 1% и 2% соответственно. И, что неудивительно, использование механической вентиляции легких увеличилось на 24%.

В отчете отмечается, что на стационарные процедуры и операции приходится большая часть доходов больниц и, что на 10 топ-процедур приходится более 50% от общего объема платежей, выплачиваемых больницам. Число обращаемости и в амбулаторные службы также снизилось [10].

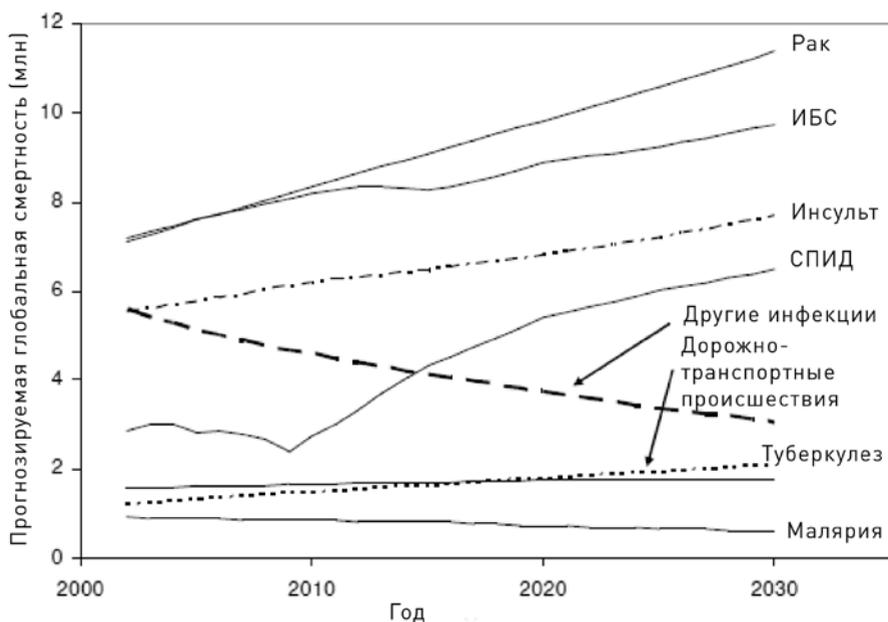


Рис. 1. Динамика смертности за 30-летний период

Таблица 1

**Структура смертности, обусловленная хроническими  
неинфекционными и инфекционными заболеваниями**

2002 год		2030 год	
Заболевания или повреждение		Заболевания или повреждение	
1	Ишемическая болезнь сердца 12,6%	1	Ишемическая болезнь сердца 13,1%
2	Цереброваскулярные болезни 9,7%	2	Цереброваскулярные болезни 10,3%
3	Инфекции нижних дыхательных путей 6,9%	3	ВИЧ/СПИД 8,7%
4	ВИЧ/СПИД 4,8%	4	Хроническая обструктивная болезнь легких 7,9%
5	Хроническая обструктивная болезнь легких 4,8%	5	Инфекции нижних дыхательных путей 3,5%
6	Перинатальная патология 4,3%	6	Сахарный диабет 3,1%
7	Заболевания, сопровождающиеся диареей (Острые кишечные инфекции) 3,3%	7	Рак трахеи, бронхов, легкого 3,0%
8	Туберкулез 2,7%	8	Дорожно-транспортные происшествия 2,8%
9	Рак трахеи, бронхов, легкого 2,2%	9	Туберкулез 2,4%
10	Дорожно-транспортные происшествия 2,1%	10	Перинатальная патология 2,1%
11	Сахарный диабет 1,7%	11	Рак желудка 1,8%
12	Малярия 1,6%	12	Гипертоническая болезнь сердца 1,8%
13	Гипертоническая болезнь сердца 1,6%	13	Самоповреждения 1,5%
14	Самоповреждения 1,5%	14	Нефрит и нефроз 1,3%
15	Рак желудка 1,5%	15	Рак печени 1,3%
16	Цирроз печени 1,4%	16	Заболевания, сопровождающиеся диареей (Острые кишечные инфекции) 1,2%
17	Нефрит и нефроз 1,2%	17	Рак прямой и толстой кишки 1,2%
18	Рак прямой и толстой кишки 1,1%	18	Цирроз печени 1,1%
19	Рак печени 1,1%	19	Насильственное убийство (насилие) 1,1%
20	Корь 1,1%	20	Рак пищевода 1,0%
21	Насильственное убийство (насилие) 1,0%	21	Малярия 0,8%
22	Рак пищевода 0,8%	22	Корь 0,4%

## Список литературы

1. Khan KS, Wojdyla D, Say L, Gülmezoglu AM, Van Look PF. WHO analysis of causes of maternal death: a systematic review. *Lancet*. 2006;367 (9516): 1066-1074. doi:10.1016/S0140-6736 (06) 68397-9
2. Alkema L, Chou D, Hogan D, et al. Global, regional, and national levels and trends in maternal mortality between 1990 and 2015, with scenario-based projections to 2030: a systematic analysis by the UN Maternal Mortality Estimation Inter-Agency Group. *Lancet*. 2016;387 (10017): 462-474. doi:10.1016/S0140-6736 (15) 00838-7
3. Dias SS, Rodrigues AM, Gregório MJ, de Sousa RD, Branco JC, Canhão H. Cohort Profile: The Epidemiology of Chronic Diseases Cohort (EpiDoC). *Int J Epidemiol*. 2018;47 (6): 1741-1742j. doi:10.1093/ije/dyy185
4. Koehlmoos TP, Anwar S, Cravioto A. Global health: chronic diseases and other emergent issues in global health. *Infect Dis Clin North Am*. 2011;25 (3): 623-ix. doi:10.1016/j.idc.2011.05.008
5. Nishtar S, Jané-Llopis E. A global coordinating platform for noncommunicable diseases. *J Health Commun*. 2011;16 Suppl 2:201-205. doi:10.1080/10810730.2011.599475
6. Allen L, Cobiac L, Townsend N. Quantifying the global distribution of premature mortality from non-communicable diseases. *J Public Health (Oxf)*. 2017;39 (4): 698-703. doi:10.1093/pubmed/fox008
7. [https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports /20200510-covid-19-sitrep-111.pdf?sfvrsn=1896976f\\_2](https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports /20200510-covid-19-sitrep-111.pdf?sfvrsn=1896976f_2)
8. <http://www.euro.who.int/ru/health-topics/health-emergencies/coronavirus-covid-19/weekly-surveillance-report>
9. Wilder-Smith A, Freedman DO. Isolation, quarantine, social distancing and community containment: pivotal role for old-style public health measures in the novel coronavirus (2019-nCoV) outbreak. *J Travel Med*. 2020;27 (2): taaa020. doi:10.1093/jtm/taaa020
10. Bayham J, Fenichel EP. Impact of school closures for COVID-19 on the US health-care workforce and net mortality: a modelling study. *Lancet Public Health*. 2020;5 (5): e271-e278. doi:10.1016/S2468-2667 (20) 30082-7

## ОПРЕДЕЛЕНИЕ И ЭПИДЕМИОЛОГИЯ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ

В конце 2019 года в Китае (провинция Ухань) появилась информация о тяжелой пневмонии нетипичного течения [1]. Ретроспективный анализ данных показал, что в некоторых регионах Российской Федерации еще осенью 2019 года случались вспышки необычной тяжелой пневмонии. Уже 30 января 2020 года Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) признала вспышку новой коронавирусной инфекции чрезвычайной ситуацией в области общественного здоровья международного значения. А в марте 2020 года появились данные, свидетельствующие о начале пандемии COVID-19 — заболевания, которое еще только предстоит всесторонне изучить, научиться лечить и предотвращать.

Коронавирус относится к РНК-содержащим вирусам, может инфицировать человека и некоторых видов животных. Она может индуцировать респираторные нарушения вплоть до тяжелого острого респираторного синдрома. Основными путями передачи являются воздушно-капельный, воздушно-пылевой и контактный [2, 3]. Инкубационный период составляет от 2 до 7 дней, и у большинства пациентов симптомы развиваются через 11 дней от заражения. Устойчивость вируса в окружающей среде варьируется: на картоне и бумажных изделиях — до 24, и на поверхности изделий из пластика — около 72 часов [4].

К основным симптомам коронавирусной инфекции относятся кашель и одышка, до 25% случаев может выявляться заложенность носа и симптомы расстройств желудочно-кишечного тракта. Основными осложнениями являются пневмония, острый респираторный дистресс-синдром и шок. По имеющимся на сегодняшний день данным, легкое течение выявлено у 80% инфицированных, тяжелое у 15%, и особо тяжелое у 5% [5].

При этом летальность составляет до 10 %, и зависит от многих факторов (регион, возраст, уровень и подготовленность системы медицинской помощи) [6].

В таблице 2 представлены данные по заболеваемости и смертности в различных регионах мира. Официальная наибольшая частота смертности зарегистрирована в Европе (9,1 %), второе место занимает Америка (5,9 %).

Таблица 1

**Смертность от осложнений коронавирусной инфекции в различных регионах мира (данные ВОЗ за май 2020 года)**

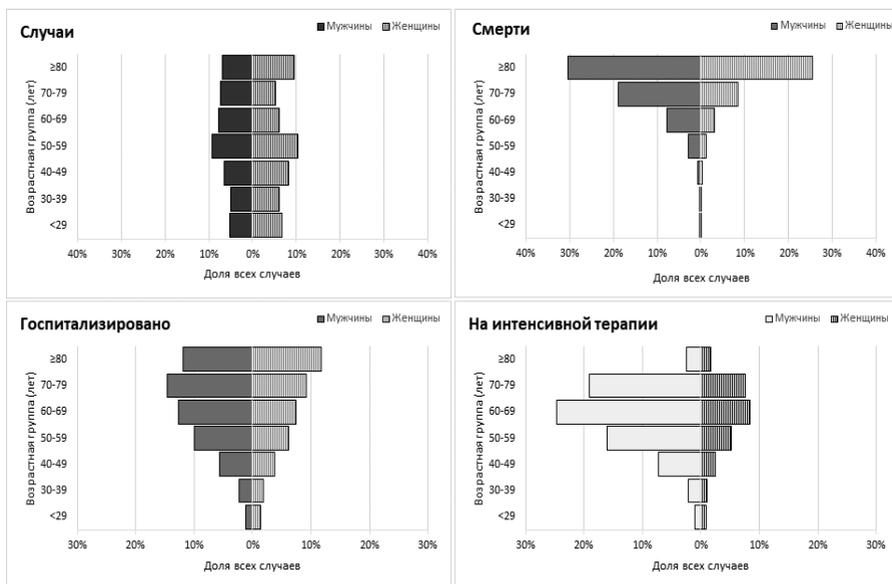
Регион	Заболеваемость, абс. цифры	Смертность, абс. цифры	Смертность, в %
По всему миру	3917 366	274 361	7%
Африка	42 626	1369	3,2%
Америка	1655 378	98 723	5,9%
Ближний Восток	255 728	8878	3,5%
Европа	1707 946	155 552	9,1%
Юго-Восточная Азия	95 314	3356	3,5%
Западно-Тихоокеанский регион	159 662	6470	4%

По данным ВОЗ, заболеваемость и смертность варьируется в отдельных группах. В частности, 18 % зараженных составляют работники здравоохранения, 79 % помещенных в отделение интенсивной терапии — люди в возрасте 50–79 лет, при этом 71 % всех пациентов, помещенных на интенсивную терапию, — мужчины, 94 % всех умерших — люди в возрасте от 60 лет, и 60 % всех умерших — мужчины. 96 % умерших, по которым есть информация, имели как минимум одно сопутствующее заболевание, чаще всего сердечно-сосудистое (66 %) [5].

На рисунке 2 представлено половозрастное распределение по случаям заболеваемости, госпитализации, интенсивности терапии и смертности.

**Список литературы**

- Ye ZW, Jin DY. Sheng Wu Gong Cheng Xue Bao. Diagnosis, Treatment, Control and Prevention of SARS-CoV-2 and Coronavirus Disease 2019: Back to the Future. 2020;36 (4): 571–592. doi:10.13345/j.cjb.200115
- Ludwig S, Zarbock A. Coronaviruses and SARS-CoV-2: A Brief Overview. Anesth Analg. 2020;131 (1): 93–96. doi:10.1213/ANE.0000000000004845



**Рис. 2.** Половозрастные особенности госпитализации и смертности от коронавирусной инфекции.

3. Weiss SR. Forty years with coronaviruses. J Exp Med. 2020;217 (5): e20200537. doi:10.1084/jem.20200537
4. Liu N, Chee ML, Niu C, et al. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): an evidence map of medical literature. BMC Med Res Methodol. 2020;20 (1): 177. Published 2020 Jul 2. doi:10.1186/s12874-020-01059-y
5. [https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200510-covid-19-sitrep-111.pdf?sfvrsn=1896976f\\_2](https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200510-covid-19-sitrep-111.pdf?sfvrsn=1896976f_2)
6. <http://www.euro.who.int/ru/health-topics/health-emergencies/coronavirus-covid-19/weekly-surveillance-report>

## ГРУППЫ РИСКА И ОСЛОЖНЕНИЯ ПРИ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ

С момента появления коронавирусной инфекции проводится анализ по выявлению группы риска пациентов, среди которых наблюдается высокая инфицированность и развитие осложнений [1].

В таблице 3 представлены данные европейского бюро ВОЗ по дополнительным факторам и заболеваниям среди пациентов с коронавирусной инфекцией [2].

Исследование OpenSAFELY посвящено изучению факторов, ассоциированных с госпитальной смертностью от коронавирусной инфекции среди 17 млн пациентов с ХНИЗ. Период наблюдения составил почти 3 месяца — с 1 февраля 2020 года по 25 апреля 2020 года [3].

Смертельные исходы, связанные с коронавирусной инфекцией составили 5683 случаев. Смертность от осложнений коронавирусной инфекции была связана с мужским полом (коэффициент риска 1,99, 95 % ДИ 1,88–2,10); пожилым возрастом, декомпенсированным диабетом (коэффициент риска 2,36, 95 % ДИ 2,18–2,56); тяжелой астмой (коэффициент риска 1,25, ДИ 1,08–1,44). Ожирение является одним из важных факторов, способствующих развитию осложнений коронавирусной инфекции. Относительный риск у лиц с ИМТ 30–34,9 кг/м<sup>2</sup> составил 1,27, а у пациентов с ИМТ ≥40 кг/м<sup>2</sup> относительный риск увеличился до 2,27. В исследование ISARIC (анализ 2212 инцидентов смерти) также указано, что после половозрастной коррекции относительный риск среди лиц с ожирением составил 1,37 (95 % ДИ 1,16–1,63). Анализ по расовой принадлежности показывает, что афро-американцы (с учетом возраста и пола, коэффициент риска 2,17, 95 % ДИ 1,84–2,57) и азиаты (с учетом возраста и пола HR 1,95 95 % ДИ 1,73–2,18) имеют большие осложнения по сравнению с белыми.

Таблица 3

### Социально-демографические показатели и сопутствующие заболевания среди инфицированных коронавирусной инфекцией

Характеристики		п	%	Общее число случаев по имеющимся данным
<b>Случаи</b>	Возраст (лет), среднее значение (диапазон)*	55 (1-105)		515506
	Пол – мужской*	238008	47	510893
	Находился в международной поездке*	17095	13	130206
	Выздоровел*	172847	86	200462
	Медицинский работник <sup>#</sup>	68360	18	376987
	Госпитализирован <sup>#</sup>	124606	32	383443
Госпитализирован в палату интенсивной терапии <sup>#</sup>	11584	4	277639	
<b>Смерти</b>	Возраст (лет), среднее значение (диапазон) <sup>^</sup>	81 (0-106)		83037
	Пол – мужской <sup>^</sup>	47871	60	80054
	Как минимум одно основное заболевание <sup>^</sup>	21710	96	22698
	● сердечно-сосудистые заболевания	12650	66	19060
	● диабет	6256	34	18298
	● легочные заболевания	4358	23	18778
	● неврологические заболевания/деменция	1388	26	5250
	● заболевания почек	934	20	4651
	● злокачественные опухоли	702	26	2669
	● ожирение	384	10	3826
	● заболевания печени	221	5	4601
● заболевания иммунной системы	162	4	4578	
● другое	9091	50	18232	

Источник:

\* Формы сообщения о случаях (n=515 506).

<sup>#</sup> Формы сообщения о случаях + сводные данные о ситуации в Италии (29/30 апреля и 4 мая 2020 г.) и Испании (4 мая 2020 г.) (n=731 382); характеристика «медицинский работник» относится к профессии, а не к месту заражения.

<sup>^</sup> Формы сообщения о случаях, исследования смертности, сводные данные о ситуации в Италии (30 апреля 2020 г.) и Испании (4 мая 2020 г.) (n=83 061).

Обобщая вышеуказанные данные можно прийти к выводу, что к группе риска относятся лица в возрасте старше 65 лет, преимущественно мужчи-

ны и наличие таких хронических заболеваний как ССЗ, сахарный диабет, ожирение, курение, заболевания легких, злокачественные новообразования и нарушения, ассоциированные иммуносупрессией, а также медицинские работники. Вероятность инфицирования медицинских сотрудников обусловлена высокой вирусной нагрузкой при непосредственной работе с пациентами, имеющими коронавирусную инфекцию. Полагаем, что по мере публикации научных материалов список состояний, входящих в группу риска будет расширен.

### Список литературы

1. [https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200510-covid-19-sitrep-111.pdf?sfvrsn=1896976f\\_2](https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200510-covid-19-sitrep-111.pdf?sfvrsn=1896976f_2).
2. <http://www.euro.who.int/ru/health-topics/health-emergencies/coronavirus-covid-19/weekly-surveillance-report>.
3. The OpenSAFELY Collaborative; Elizabeth Williamson, Alex J Walker, Krishnan Bhaskaran, Seb Bacon, Chris Bates, Caroline E Morton, Helen J Curtis, Amir Mehrkar1, David Evans, Peter Inglesby, Jonathan Cockburn, Helen I McDonald, Brian MacKenna, Laurie Tomlinson, Ian J Douglas, Christopher T Rentsch, Rohini Mathur, Angel Wong, Richard Grieve, David Harrison, Harriet Forbes, Anna Schultze, Richard Croker, John Parry, Frank Hester, Sam Harper, Raf Perera, Stephen Evans, Liam Smeeth, Ben Goldacre. OpenSAFELY: factors associated with COVID-19-related hospital death in the linked electronic health records of 17 million adult NHS patients. <https://doi.org/10.1101/2020.05.06.20092999>. this version posted May 7, 2020.

## **ОСТРАЯ РЕСПИРАТОРНАЯ ИНФЕКЦИЯ И ХРОНИЧЕСКИЕ БОЛЕЗНИ ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ: ОТ ПРИЧИННО-СЛЕДСТВЕННОЙ СВЯЗИ ДО ТАКТИКИ ПОДБОРА ТЕРАПИИ**

Бронхиальная астма (БА) и хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) относятся к наиболее широко распространенным хроническим болезням органов дыхания (ХБОД). В мире около 300 млн пациентов страдают БА [1]. В Российской Федерации распространенность БА среди взрослого населения составляет 6,9% [2]. Распространенность ХОБЛ среди взрослого населения в Российской Федерации составляет около 15% [2], а в некоторых странах — до 20% [3]. По данным ВОЗ за 2016 год ХОБЛ является 3-й из лидирующих причин смерти в мире [4]. Взаимосвязь ХБОД с острыми респираторными инфекциями известна давно. Они могут играть роль в патогенезе самих ХОБЛ и БА и их обострений [5,6]. Патогенные микроорганизмы, включая риновирус человека, респираторно-синцитиальный вирус, вирус гриппа, парагриппа и коронавирус зачастую идентифицируют при обострении БА или ХОБЛ [7]. Репликация вирусов в эпителиальных клетках дыхательной системы может вызвать их повреждение и гибель [8]. При выраженной инфекции непрерывная вирусная репликация с повреждением тканей и прогрессирующим воспалением приводит к острому респираторному дистресс-синдрому, пневмонии, присоединению вторичной бактериальной инфекции и смерти [9]. Различия между ХОБЛ и БА в типе воспаления, в патоморфологических и патофизиологических характеристиках заболева-

ний, в особенностях иммунного ответа на инфекционный агент могут обуславливать разную степень тяжести обострения, индуцированного вирусной инфекцией [10, 11, 12].

Новая коронавирусная болезнь, вспыхнувшая в декабре 2019 года в городе Ухань, COVID-19, спровоцировала весьма тяжелую эпидемическую ситуацию, став всемирной проблемой. Поскольку новая коронавирусная инфекция может приводить и к тяжелым респираторным проявлениям, таким как пневмония и острый респираторный дистресс-синдром, уже при первых сведениях о ней стали предполагать, что у пациентов с ХБОД могут развиваться более тяжелые варианты течения. Позднее это было подтверждено данными научных публикаций: пациенты как с ХОБА, так и БА входят в группу риска тяжелого течения COVID-19, ассоциированного с летальным исходом [13]. При этом ХОБА более сильно ассоциирована с риском неблагоприятного исхода COVID-19 [14, 15, 16].

## **ХРОНИЧЕСКАЯ ОБСТРУКТИВНАЯ БОЛЕЗНЬ ЛЕГКИХ**

### **Взаимосвязь с респираторными вирусными инфекциями**

Данные исследований демонстрируют тесную взаимосвязь ХОБА и респираторных вирусных инфекций. При обострении ХОБА респираторные вирусы в дыхательных путях могут быть выявлены у 47–56 % пациентов [20]. В систематическом обзоре 2010 г. Mohan A. и соавт. взвешенная средняя распространенность патогенных вирусов при обострении ХОБА составила 34,1 % (95 % ДИ 23,9–44,4), из них: пикорнавирусов — 17,3 % (95 % ДИ 7,2–27,3), вирусов гриппа — 7,1 % (95 % ДИ 2,5–11,6), респираторно-синцитиального вируса — 5,3 % (95 % ДИ 1,6–9,0), парагриппа — 2,6 % (95 % ДИ 0,4–4,8), коронавируса — 3,1 % (95 % ДИ 0,4–5,8), аденовирусов — 1,1 % (95 % ДИ –1,1–3,3), 0,7 % — метапневмовируса (95 % ДИ –0,3–1,7) [21]. Satia I. и соавт. [7] в феврале 2020 г. представили результаты крупного исследования обращений за неотложной медицинской помощью за 11 лет в Онтарио (Канада) по поводу респираторных инфекций, ХОБА и БА. Оценили 4365 578 обращений с респираторной инфекцией, 817 141 по поводу ХОБА и 646 666 по поводу БА. Из них госпитализированных больных с ХОБА оказалось в три раза больше, чем с БА — 31,9 % и 10,6 %, соответственно. Частота положительных тестов на вирусы гриппа А и В, респираторно-синцитиальный вирус, парагрипп и аденовирус у пациентов с ХОБА, обратившихся за неотложной помощью, составила 41,4 %, среди госпитализированных с ХОБА — 39,2 %, при БА — лишь 1,5 % и 2,7 %, соответственно. При этом добавление метапневмовиру-

сов, риновирусов и коронавирусов за последние 3 года исследования увеличило роль вирусной этиологии до 52,5% от всех неотложных обращений больных с ХОБЛ и до 48,2% от всех госпитализаций по поводу ХОБЛ, при БА до 13,3% и 10,4%, соответственно.

Можно добавить, что ряд исследований определяет ХОБЛ как независимый предиктор тяжелой острой респираторной инфекции и пневмонии. Например, в исследовании Kang SH. и соавт. ОШ для них при ХОБЛ составило 2,34 (95% ДИ 1,48–3,69) и 2,01 (95% ДИ 1,18–3,44), соответственно [22]. При этом обострения ХОБЛ ассоциированы с прогрессирующим снижением ОФВ1, риском госпитализации, ухудшения здоровья в целом, ССО и летальным исходом [3, 6].

## ХОБЛ и COVID-19

Патогенетические механизмы COVID-19 при ХБОД пока недостаточно изучены. Выявлено, что основной мишенью вируса при тяжелом поражении легких являются клетки альвеолярного эпителия, в цитоплазме которых происходит его репликация. Поражаются и клетки других органов (например, эпителия желудочно-кишечного тракта, почек). Вирус непосредственно использует в качестве рецептора для интрацеллюлярного входа ACE2. Аффинность S-протеина SARS-CoV и ACE2 напрямую взаимосвязана с репликацией вируса и тяжестью заболевания. Вход вируса в клетку также зависит от активности протеазы TMPRSS2 [23, 24]. Известно, что при ХОБЛ экспрессия ACE2 выше [25], особенно, при наличии ожирения [26]. Сочетание ХОБЛ и ожирения является, по-видимому, еще более весомым предиктором тяжелого течения и неблагоприятных исходов COVID-19. В экспрессии TMPRSS2 протеазы различий у больных ХОБЛ в зависимости от индекса массы тела не обнаружено [26].

Выраженный инфекционный процесс при COVID-19 приводит к гиперактивации Th1- и Th17-лимфоцитов, массивному высвобождению провоспалительных цитокинов (ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-21, TNF $\alpha$ , MIP1), что может привести к ОРДС и тяжелому нарушению функции легких [27, 28], в т. ч. и у больных ХОБЛ. Рентгеномографически ОРДС проявляется двусторонними субтотальными изменениями легочной ткани по типу консолидации и матового стекла. При этом диффузное поражение альвеол может быть причиной смерти без присоединения вторичной бактериальной или грибковой инфекции. У больных ХОБЛ риск развития выраженных фиброзных изменений легочной ткани при COVID-19, по-видимому, выше, что связывают с выраженной продукцией ИЛ-6 и других провоспалительных цитокинов на фоне данной коронавирусной инфекции [29]. В исследовании Zhou F. и соавт.

среди выживших больных ХОБЛ были только те, у которых уровень ИЛ-6 оставался при COVID-19 нормальным [30].

Mehra M.R. и соавт. [15] 1 мая 2020 г. представили результаты крупного исследования, в котором анализировали базы данных 169 больниц Азии, Европы, Северной Америки. Была оценена взаимосвязь ССЗ и внутригоспитальной смерти у пациентов, госпитализированных с COVID-19 в период с 20.12.2019 г. по 15.03.2020 г. Оценено 8910 пациентов, из них умерли 515 (5,8%). Среди факторов, независимо связанных с риском внутрибольничной смерти, оказалась и ХОБЛ (ОШ 2,96; 95 % ДИ 2,00–4,40).

Есть предположения, что при выздоровлении исход заболевания в случае тяжелого течения COVID-19 может характеризоваться развитием в легких фиброзной ткани с развитием хронической дыхательной недостаточности и вторичной легочной гипертензии. Однако, в настоящее время нет надежных научных данных об отдаленных исходах, в том числе у больных ХОБЛ, перенесших COVID-19.

Таким образом, исследования прошлых лет и COVID-19 демонстрируют, что больные ХОБЛ чаще и более тяжело переносят респираторную вирусную инфекцию, у них выше риск развития тяжелых осложнений и летального исхода.

## **Лечение ХОБЛ в период риска респираторной вирусной инфекции, включая COVID-19**

Тактика ведения больных ХОБЛ должна всегда соответствовать нормативным документам, в первую очередь, действующим Федеральным клиническим рекомендациям по ХОБЛ. Это относится и к периоду распространения респираторно-вирусных инфекций. В настоящее время, в период пандемии COVID-19, отечественные и международные специалисты в области ХОБЛ опубликовали согласованное экспертное мнение на своих ресурсах (мнение комитета GOLD опубликовано в феврале 2020 г.) [31, 32]: необходимо лечить больных ХОБЛ в период пандемии так же, как и ранее, в соответствии с разработанными принципами ведения. Основные выводы экспертов:

- Нет никаких научных данных, подтверждающих, что во время эпидемии COVID-19 следует избегать ингаляционных (или пероральных) глюкокортикостероидов у пациентов с ХОБЛ.
- Пациенты с ХОБЛ должны придерживаться назначенной врачом регулярной терапии заболевания.
- Кислородная терапия назначается на основании стандартных рекомендаций (при наличии показаний).

## Лечение COVID-19 у больных ХОБЛ

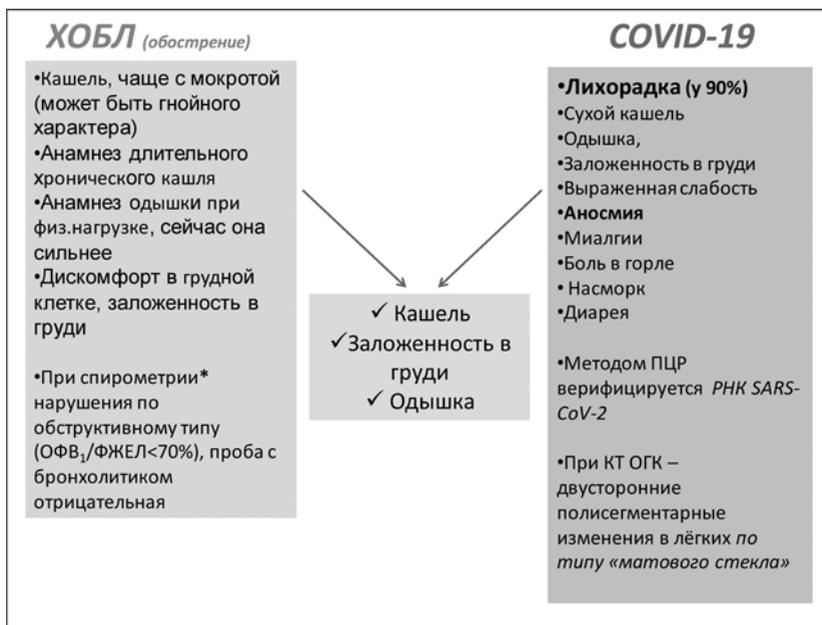
Лечение COVID-19 при ХОБЛ должно проводиться в соответствии с актуальной версией методических рекомендаций «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции COVID-19», утверждённых Министерством Здравоохранения Российской Федерации. Цитировать дословно документ мы не будем, т.к. информация регулярно обновляется в связи с получением важных результатов новых исследований. Обратим внимание на то, что в 6-й и 7-й версиях временных методических рекомендаций в качестве патогенетической терапии COVID-19 тяжелого течения отмечается целесообразность применения моноклональных антител к рецептору ИЛ-6 (тоцилизумаб, сарилумаб). Представляется важным, особенно при ведении больных ХОБЛ с COVID-19, тщательно мониторировать состояние больного, уровень ИЛ-6 и других параметров для своевременного назначения данного класса препаратов. Это согласуется с результатами упоминавшегося выше исследования и мнением некоторых ученых в отношении больных ХОБЛ [29, 30]. Однако, данный подход все же требует специального научного анализа в проспективном наблюдении или РКИ.

Одним из важных аспектов ведения больного ХОБЛ с COVID-19 является оценка наличия обострения ХОБЛ на фоне вирусной инфекции, в том числе при ее легком течении (рис. 3). Ключевой признак обострения — такое изменение респираторных симптомов, которое требует увеличения объема терапии ХОБЛ, например, доз или кратности применения быстродействующих бронхолитиков для купирования симптомов [33].

Если нет признаков обострения, то пациент должен продолжать всю ранее назначенную регулярную терапию ХОБЛ и принимать терапию по поводу COVID-19. Для пациентов с ХОБЛ, инфицированных COVID-19, допускается увеличение дозы бронхолитика, но только под контролем специалиста, например, дистанционным [34].

Если ранее регулярную терапию ХОБЛ больной не получал, ее надо назначить (с учетом принципов, описанных в актуальных клинических рекомендациях по ХОБЛ) и одновременно лечить COVID-19.

Если на фоне новой коронавирусной инфекции у пациента есть признаки обострения ХОБЛ, то, помимо терапии COVID-19, пациент должен получать лечение, соответствующее терапии именно обострения ХОБЛ с учетом подходов, описанных в действующих клинических рекомендациях в разделе, посвященном лечению обострений [33] (рис. 4). Для исключения/подтверждения активности бактериальной и другой инфекции у больного ХОБЛ с COVID-19 необходима оценка прокальцитонина и исследования мокроты и/или лаважной жидкости/бронхиальных смывов (анализ клеточного со-



\* В условиях эпидемии респираторной инфекции спирометрия проводится в соответствии с текущим регламентом

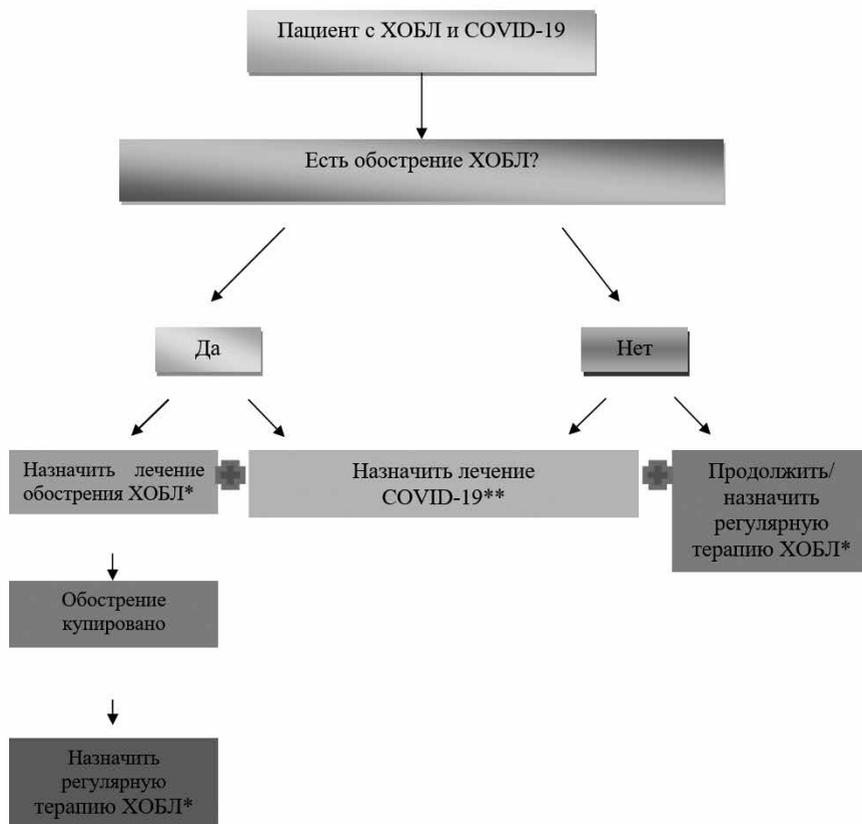
**Рис. 3.** Дифференциальная диагностика обострения ХОБЛ и COVID-19

става, посев на бактерии и грибы с определением чувствительности к антибиотикам).

При наличии острой дыхательной недостаточности респираторная поддержка, в частности НИВЛ, является важным аспектом лечения больного с обострением ХОБЛ и ассоциирована со снижением риска смерти [34].

Другим аспектом ведения больного ХОБЛ с COVID-19 является оценка коморбидности. У пациентов с ХОБЛ часто встречаются ССЗ [35, 36, 37]. При назначении препаратов для лечения COVID-19, обладающих потенциальным «кардиотоксическим» эффектом (группа хлорохина, азитромицин и другие), необходимо тщательно мониторировать показатели ЭКГ, включая длительность интервала QT. Это относится и к больным, получающим такие препараты при лечении COVID-19 на дому.

Пациентам с ХОБЛ, проходящим лечение COVID-19 амбулаторно, необходимо рекомендовать изолироваться в комнате и, в идеальном варианте, иметь доступ в отдельную ванную комнату [34]. Безусловно, важно как



\* См. действующие Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению ХОБЛ;

\*\* См. актуальную версию Временных методических рекомендаций «Профилактика, диагностика, лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)».

**Рис. 4.** Алгоритм ведения пациентов с ХОБЛ и COVID-19

можно чаще проводить очистку и дезинфекцию поверхностей в помещении, соблюдать правила личной гигиены и профилактики. Нужно помнить, что использование небулайзера для ингаляций лекарственных препаратов повышает риск аэролизации вируса SARS-CoV-2. Вирусные частицы могут сохраняться в воздухе от 1 до 3 часов [38]. Небулайзер, если без него нельзя обойтись, следует использовать в комнате с закрытой дверью. По окончании ингаляции через небулайзер дверь в комнату должна оставаться закрытой

в течение нескольких часов. Целесообразно рассмотреть возможность в домашних условиях использовать бактерицидный облучатель закрытого типа в соответствии с инструкцией к нему.

В период реконвалесценции от респираторной вирусной инфекции, начиная с раннего восстановительного периода, для больного ХОБЛ чрезвычайно важны «аккуратная» физическая реабилитация и грамотная нутритивная поддержка [34]. При наличии дыхательной недостаточности или десатурации при расширении физической активности больного необходимо решение вопроса о кислородной поддержке с контролем SpO<sub>2</sub>, частоты сердечных сокращений (пульса), артериального давления.

## **БРОНХИАЛЬНАЯ АСТМА**

### **Взаимосвязь БА и респираторных вирусных инфекций**

Взаимосвязь БА с острыми респираторными инфекциями известна и хорошо изучена [39–54]. Среди возбудителей последних основная роль отводится вирусам [39]. ОРВИ входят и в причины развития БА, и в триггеры ее обострений [12, 55, 56]. Обострение БА может быть связано с широким спектром респираторных вирусов: вирусы гриппа А и В, респираторно-синцитиальный вирус, парагриппа и аденовирус, метапневмовирус, риновирус, коронавирус [2, 7]. В 2009 году пандемия гриппа вызвала тяжелые респираторные заболевания у лиц молодого и среднего возраста. При анализе данных было определено, что наиболее часто госпитализировались пациенты, имеющие в анамнезе именно БА, однако при этом у них регистрировались менее тяжелые исходы, чем у пациентов с другими ХНИЗ [57]. Однако, другие исследования показывают, что вирусная инфекция у больных БА, как и при ХОБЛ, повышает риск развития ОРДС, пневмонии, бактериальных инфекций нижних дыхательных путей и смерти [9].

Kang S.H. и соавт. изучали факторы риска тяжелого течения острой респираторной инфекции и пневмонии у взрослых пациентов в период 2011–2014 гг. (n=5459). БА оказалась в числе прочих независимых предикторов: ОШ для тяжелого течения острой респираторной инфекции составило 2,33 (95% ДИ 1,62–3,36), для пневмонии — 2,13 (95% ДИ 1,35–3,35) [22]. В данной работе ОШ для БА и ХОБЛ были сопоставимы. Однако, некоторые исследования свидетельствуют о более низком риске госпитализации больных БА при острой респираторной инфекции по сравнению с больными ХОБЛ [7].

## БА и COVID-19

В настоящее время сведений о частоте COVID-19 среди пациентов с БА немного и они существенно разнятся. По относительно ранним данным Китайских центров контроля заболеваний (CDC) только 2,4% пациентов из 44 672 обследованных с COVID-19 имели хронические респираторные заболевания, включая астму [58]. В другом исследовании сообщалось об отсутствии сопутствующей БА при оценке 1590 пациентов в Китае [59]. Zhang J. С соавторами сообщили о 140 пациентах с COVID-19 в Ухане (Китай) среди которых 11,4% имели гиперчувствительность к определенным лекарствам, а у 1,4% наблюдалась крапивница, но ни у одного из них не было диагностировано БА или других аллергических заболеваний [60]. Исследование, проведенное в Ломбардии (Италия; n=1591), также показало относительно низкую распространенность обструктивных заболеваний лёгких — 42 пациента (4%) [61]. Однако, по Нью-Йоркским данным (США) частота БА уже составила 9% из 5700 обследованных с COVID-19 [62]. При этом нужно отметить, что в исследовании нет четкого определения точных клинических фенотипов и методов лечения пациентов, а, согласно статистике смертности штата Нью-Йорк, БА отсутствует в «топ-10» сопутствующих заболеваний на 30 апреля 2020 г. (New York State Department of Health COVID-19 Tracker-Fatality). Эти результаты в целом предполагают, что БА не является предрасполагающим фактором или усугубляющим течение COVID-19. Однако, с данным выводом надо быть весьма осторожными, поскольку разнообразные сведения о новой коронавирусной инфекции лишь накапливаются, будут далее накапливаться и тщательно анализироваться.

Данные при БА по риску смерти, ассоциированной с COVID-19, также демонстрируют относительно меньшую значимость данной патологии по сравнению с другими факторами риска и сопутствующими заболеваниями. Например, в Английском популяционном исследовании Williamson E. и соавт. [13] проанализировали 5683 случаев смерти больных с COVID-19, которые проходили лечение с 1 февраля по 25 апреля 2020 года. Наряду с мужским полом (ОР 1,99, 95% ДИ 1,88–2,10), пожилым возрастом, неконтролируемым сахарным диабетом (ОР 2,36, 95% ДИ 2,18–2,56) и другими заболеваниями/состояниями смерть от COVID-19 была независимо ассоциирована с тяжелой астмой (ОР 1,25, ДИ 1,08–1,44), т.е. БА, лечение которой включало прием оральных глюкокортикостероидов. В тоже время в препринте статьи с другим исследованием от 08 мая 2020 г. отмечается, что БА ассоциирована с более длительной интубацией больных в случае тяжелого течения COVID-19 (n=1003; 10,2±6,9 дней против 5,3±5,9 дней у пациентов без БА, p=0,002), но не с повышенным риском смерти [63]. Кроме того, в этом препринте на

основании данных американской CDC отмечено, что 17 % госпитализированных с COVID-19 имели БА, а в возрастной группе 20–49 лет 27 % имели БА — второе по частоте ХНИЗ после ожирения (распространенность БА в США — около 19 млн среди взрослого населения). Таким образом, имеющиеся данные несколько противоречивы и требуют продолжения изучения взаимосвязи и характеристик БА при COVID-19.

Патогенетические механизмы COVID-19 при БА недостаточно изучены. Можно предполагать, что течение и исход COVID-19 у больных БА, также как и у пациентов с другими ХНИЗ, могут быть связаны с экспрессией ACE2 и TMPRSS2. Недавно был опубликован препринт американского исследования, в котором изучали экспрессию генов ACE2 и TMPRSS2 у больных БА (n=330) по сравнению со здоровыми пациентами (n=79). Генная экспрессия ACE2 была ниже, чем TMPRSS2, и ее уровни у больных БА и здоровых были подобными. Однако, среди больных БА мужской пол, афро-американская раса, наличие сахарного диабета ассоциировались с более высокой экспрессией ACE2 и TMPRSS2. При этом применение ИГКС, наоборот, было взаимосвязано с более низкой экспрессией ACE2 и TMPRSS2. Лечение триамцинолона ацетатом не снижало экспрессию обоих генов. На основании этих данных авторы предположили, что будет разумным среди больных БА выделять подгруппы с вероятно более высоким риском плохих исходов при COVID-19 (мужчины, афро-американцы, пациенты с сахарным диабетом). Более низкая экспрессия на фоне лечения ИГКС, по мнению авторов статьи, служит поводом для проспективной оценки возможной протективной роли ИГКС в отношении снижения восприимчивости к SARS-CoV-2 и заболеваемости COVID-19 [64].

Связь COVID-19 непосредственно с обострением БА тоже мало изучена. Известно лишь, что хороший контроль симптомов БА всегда играет важное значение в снижении риска обострений, в том числе индуцированных респираторной инфекцией [39, 50, 65]. Следует учитывать и то, что обострение БА может быть вызвано другими причинами: воздействием аллергенов (например, сезонным), другой респираторной инфекцией (не SARS-CoV-2), прекращением регулярного использования ИГКС (патогенетической терапии БА).

Обострение БА (как и ее дебют) и заболевание COVID-19 могут быть трудно различимы клинически. Наиболее часто встречающиеся симптомы COVID-19 (сухой кашель и нарастающая одышка) входят в критерии обострения БА [39]. При сборе жалоб, дифференцируя БА и новую коронавирусную инфекцию, следует обратить внимание на аносмию, фебрильную лихорадку, выраженную слабость, характерные для COVID-19 (рис. 3). Вместе с тем, лихорадка может отмечаться и при обострении БА, вызванном течением другой инфекционной патологии. Учитывая изложенное, для более

точной дифференциации COVID-19 от обострения БА (как и у пациентов с любой другой нозологией) необходимо анализировать совокупность клинических признаков, проводить поиск РНК SARS-CoV-2 и по показаниям КТ ОГК.

В отношении отдаленных исходов у больных БА после COVID-19 в настоящее время нет сведений. Можно весьма осторожно предполагать, что перенесенная инфекция SARS-CoV-2 может быть пусковым механизмом в развитии БА у пациентов, ранее не имевших это ХНИЗ. Однако, это предположение требует длительных проспективных исследований пациентов, перенесших COVID-19.

Таким образом, в период пандемии COVID-19 больные БА нуждаются в пристальном врачебном внимании, тщательном контроле симптомов заболевания и профилактике новой коронавирусной инфекции. Особенное



\* — в условиях эпидемии респираторной инфекции спирометрия и пикфлоуметрия проводятся в соответствии с текущим регламентом

**Рис. 5.** Дифференциальная диагностика БА и новой коронавирусной инфекции

внимание следует уделять больным с БА тяжелого течения, принимающим оральные глюкокортикостероиды в качестве препарата базисной терапии.

## **Лечение астмы и коморбидной патологии в период риска респираторной вирусной инфекции, включая COVID-19**

Эксперты международного комитета GINA в марте и апреле 2020 г. опубликовали ряд рекомендаций по ведению больных БА в период пандемии COVID-19 [50]. Были сформулированы следующие основные выводы:

- Пациентам с БА следует продолжать принимать предписанные лекарства от астмы, в частности, ИГКС и пероральные глюкокортикостероиды (пГКС), если они назначены:
  - пациентам с БА необходимо придерживаться назначенной врачом регулярной терапии заболевания. Прекращение терапии ИГКС часто приводит к потенциально опасному ухудшению астмы,
  - пациентам с тяжелой формой БА следует продолжать биологическую терапию (дополнительное лечение инъекционными генно-инженерными препаратами) и не прекращать приём пГКС, если они назначены.
- У всех пациентов должен быть письменный план действий на случай потери контроля над симптомами БА с инструкциями:
  - об увеличении базисной терапии и терапии для облегчения симптомов (терапии по требованию) при учащении проявлений БА,
  - о назначении короткого курса пГКС при тяжелых обострениях БА (с указанием дозы и длительности приема),
  - о том, когда и куда обращаться за медицинской помощью (при первых признаках либо при подозрении на течение новой коронавирусной инфекции требуется незамедлительно обратиться за медицинской помощью по телефону поликлиники, 112 или 103),
  - дополнительные индивидуальные рекомендации по лечению и профилактике астмы.
- По возможности, избегать применения небулайзера — см. ниже подраздел «Рекомендуемое отношение к ингаляционной терапии и спирометрии в период распространения/эпидемии опасной респираторной инфекции»
- Пациенты с сопутствующим аллергическим ринитом при наличии показаний должны продолжать принимать интраназальные кортикостероиды, как это предписано врачом [66].

Аллергический ринит, сезонного или круглогодичного характера, у больных с БА зачастую встречается. Учитывая глобальную угрозу COVID-19 в 2020 году и тот факт, что 44 % всех заражений происходит от бессимптомных носителей [67], важно максимально контролировать аллергический ринит (АР), чтобы уменьшить его симптомы (чихание, ринорею и кашель), способствующие распространению вируса через образование аэрозоля. Пациентам с АР настоятельно рекомендуется соблюдать социальную дистанцию, носить маску с целью минимизации образования аэрозоля при чихании или разговоре, иметь при себе достаточный запас масок и безопасно их утилизировать после использования. Есть предположения, что может быть целесообразным обследование пациентов с АР на наличие SARS-CoV-2, поскольку они могут быть мощными распространителями этого инфекционного агента [68].

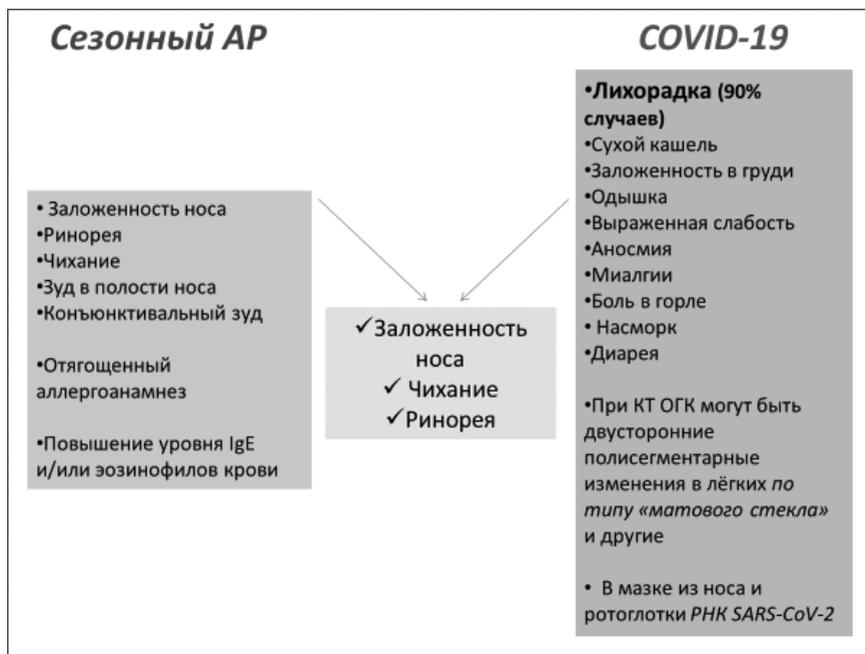
Согласно имеющимся данным, терапию сезонного АР лучше всего начинать как можно раньше и проводить регулярно в течение соответствующего периода пыления растения-аллергена. Ни один из рекомендуемых методов лечения АР не противопоказан, кроме системных кортикостероидов. Также нет и противопоказаний к применению интраназальных кортикостероидов — это согласованное мнение более 90 % экспертов [69]. Научно подтверждено, что интраназальные кортикостероиды не снижают иммунитет, нормализуют структуру и функцию слизистой оболочки носа [70]. Опубликованы даже предварительные данные о том, что некоторые кортикостероиды, например, циклесонид и мометазон, могут подавлять репликацию коронавируса [71].

По данным аллергологов текущую аллерген-специфическую иммунотерапию (АСИТ) в период эпидемии респираторной инфекции можно продолжать. Однако, начало нового курса АСИТ либо инъекционный способ АСИТ не рекомендуются из-за необходимости повторных посещений врача или медицинского учреждения. Считаются предпочтительными сублингвальная иммунотерапии (SLIT), при которой под наблюдением врача должна быть принята только начальная доза, а также переход на SLIT с инъекционного способа введения препаратов [72].

Внезапная и полная anosmia может быть ранним признаком COVID-19, что облегчает дифференциацию инфекции от сезонного АР (рис. 4).

## **Лечение COVID-19 у больных БА**

Лечение COVID-19 при БА также должно проводиться в соответствии с актуальной версией методических рекомендаций «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции COVID-19», утверждённых

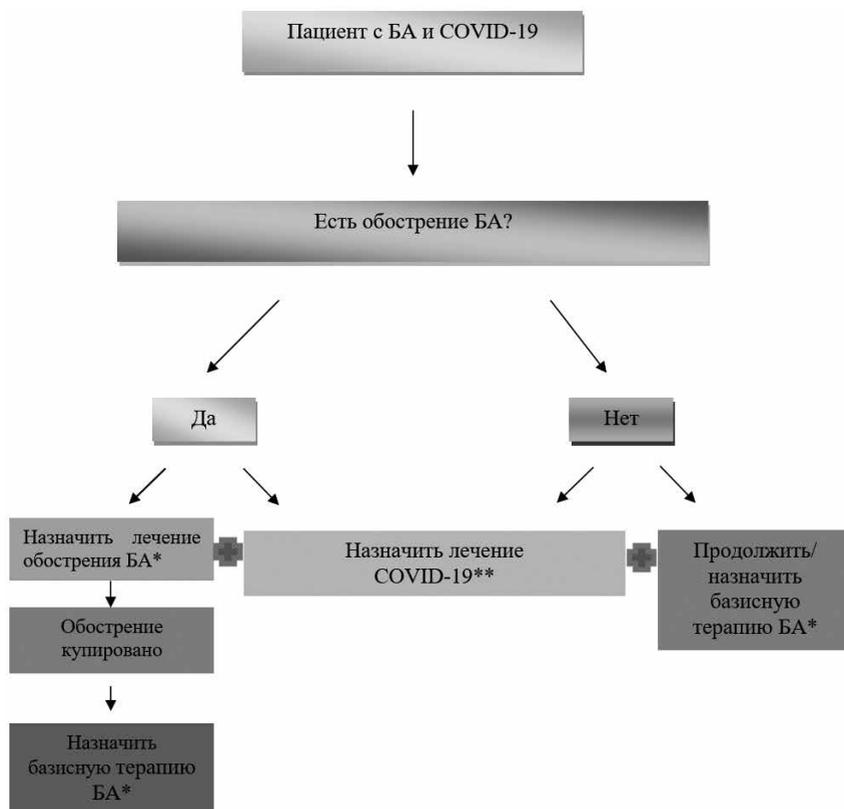


**Рис. 6.** Сходства и различия симптомов сезонного аллергического ринита и COVID-19

Министерством Здравоохранения РФ. Необходимо отметить, что у пациентов с БА отмечается высокая частота атопии, вероятности аллергических реакций (в т. ч. множественных). Учитывая это, крайне важен максимально тщательный сбор аллергологического анамнеза и его строгий учет при назначении различных лекарственных средств для лечения любой патологии, надежный мониторинг возможных побочных эффектов.

На фоне лечения COVID-19 противоастматическую терапию следует продолжать в полном объеме. Кроме того, следует учесть вероятность развития обострения БА. В подобном случае необходимо проводить соответствующее лечение [39], учитывая рекомендации по проведению ингаляционной терапии в период эпидемии респираторной инфекции (см. ниже), по санитарно-противоэпидемическим мероприятиям. Краткий алгоритм ведения больного БА с COVID-19 представлен на рис. 7.

Отметим, что в настоящее время идут исследования, направленные на разработку различных подходов к ведению больных COVID-19, имеющих БА или другие заболевания. Например, имеются предварительные данные исследования влияния ИЛ-13 на экспрессию ACE2 и TMPRSS2 в эпители-



\* См. действующие Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению БА;

\*\* См. актуальную версию Временных методических рекомендаций «Профилактика, диагностика, лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)».

**Рис. 7.** Алгоритм ведения пациентов с БА и COVID-19

альных клетках дыхательных путей больных БА: ex vivo ИЛ-13 подавляет экспрессию ACE2 и увеличивает экспрессию TMPRSS2 [73]. Эти результаты, по мнению авторов, заслуживают внимания и требуют дальнейшего изучения у больных астмой и атопией.

Поскольку в настоящее время нет научно-разработанных подходов к восстановительному лечению при/после COVID-19, реабилитационные мероприятия у больных БА проводятся по общим правилам.

## **Профилактика COVID-19 у больных ХОБЛ и БА**

Профилактика COVID-19 у пациентов с БА и ХОБЛ включает общепринятые принципы, разработанные экспертами ВОЗ и национальной системой здравоохранения (могут обновляться):

1) для пациентов:

- гигиена рук,
- ношение медицинской маски и одноразовых перчаток в общественных местах,
- соблюдение дистанции,
- прикрывание рта и носа при чихании и кашле,
- промывание носа раствором хлорида натрия,
- своевременное обращение за медицинской помощью при появлении симптомов,
- самоизоляция при подозрении на заболевание;

2) для медработников:

- использование средств индивидуальной защиты,
- проведение дезинфекционных мероприятий,
- утилизация медицинских отходов класса В,
- транспортировка больных специальным транспортом.

При ХБОД настоятельно рекомендуется следовать всем рекомендациям по профилактике респираторных инфекций, включая COVID-19, для минимизации риска заражения [3, 31, 32, 39, 50]. Врачам, у которых пациенты с ХБОД находятся на диспансерном наблюдении, следует его продолжать, но в период распространения и эпидемии респираторной инфекции отдавать предпочтение дистанционному контролю [75].

Следует убедительно информировать пациентов с ХБОД о необходимости незамедлительно обратиться за медицинской помощью при первых признаках респираторной инфекции по телефону поликлиники, 112 или 103.

### **Некоторые аспекты организации экстренной и стационарной помощи больным с астмой и ХОБЛ, заболевшим COVID-19.**

#### **Общие сведения об ингаляционной терапии в период эпидемии опасной респираторной инфекции**

Организация экстренной и стационарной помощи больным с астмой и ХОБЛ, заболевшим COVID-19, в целом, осуществляется на общих основаниях. Однако, она обязательно должна учитывать вероятность наличия обострения ХОБЛ и БА, необходимость проведения соответствующей ингаляционной терапии, а также возможную, при тяжелом течении COVID-19,

потребность в длительной респираторной поддержке (при наличии показаний предпочтительны различные виды НИВЛ, высокопоточная оксигенотерапия) [32,39].

Кроме того, у таких пациентов более высокая вероятность присоединения бактериальной и/или грибковой инфекции: больным ХОБЛ больше, чем больным БА, свойственна контаминация дыхательных путей условно патогенными и патогенными микроорганизмами, а при использовании в лечении высоких доз ИГКС или системных ГКС — имеется риск и микотического поражения. Соответственно, следует проводить микробиологические исследования мокроты, бронхиальных смывов для адекватного подбора антимикробной терапии. Целесообразно придерживаться принципа — «если есть мокрота, ее надо исследовать» (включая общий анализ).

Считаем важным повторно отметить, что в соответствии с актуальными рекомендациями отечественных и международных экспертов PPO, GINA и GOLD в настоящий момент неизвестно каких-либо научных данных, подтверждающих, что во время эпидемии COVID-19 следует избегать ингаляций или перорального приёма глюкокортикостероидов у пациентов с ХОБЛ и БА, если они показаны. Пациенты с данными нозологиями должны придерживаться рекомендованной ежедневной терапии или получать лечение обострения в соответствии с действующими клиническими рекомендациями [3, 31, 32, 39, 50].

### **Рекомендуемое отношение к ингаляционной терапии и спирометрии в период распространения/эпидемии опасной респираторной инфекции**

В марте 2020 г. эксперты международного комитета GINA сформулировали ряд рекомендаций, касающихся ингаляционной терапии для всех, включая врачей, оказывающих любой вид медицинской помощи в период эпидемии COVID-19 [50]. Эти принципиальные аспекты и все меры профилактики при работе с инфекцией II класса опасности требуется соблюдать для снижения риска инфицирования больных, медицинских и других работников учреждений.

- **Избегайте применения небулайзеров, где это возможно:**
  - небулайзеры увеличивают риск распространения вируса среди других пациентов и среди медицинских работников;
  - применение дозированного аэрозольного ингалятора через спейсер является предпочтительным лечением при тяжелых обострениях, при необходимости используйте мундштук или плотно прилегающую маску.

- **Избегайте спирометрии у пациентов с подтвержденным/подозреваемым COVID-19:**
  - спирометрия может распространять вирусные частицы и подвергать персонал и пациентов риску заражения;
  - до тех пор пока идет распространение вирусной инфекции в вашем регионе, откладывайте спирометрию и измерение пиковой скорости выдоха (пикфлоуметрию) в медицинских учреждениях, если в этом нет острой необходимости;
  - соблюдайте меры предосторожности при контакте с респираторным секретом.
- **Следуйте строгим правилам инфекционного контроля, если необходимы процедуры, генерирующие аэрозоль:**
  - ингаляции, оксигенотерапия (в том числе через нос), индукция мокроты, ручная вентиляция, неинвазивная вентиляция и интубация;
  - необходимо помнить, что использование небулайзерной терапии, высокопоточной оксигенотерапии и НИВЛ повышает аэролизацию COVID-19, увеличивая риск заражения медперсонала [74];
  - при использовании небулайзерной терапии, НИВЛ медицинские работники, находящиеся в палате или в комнате больного, должны носить средства индивидуальной защиты. Использование НИВЛ должно включать вирусные фильтры. НИВЛ широко признана в качестве важного аспекта лечения острой дыхательной недостаточности, вторичной к обострению ХОБЛ, и ассоциирована со снижением смертности [34].
  - для высокопоточной кислородотерапии рекомендуется ограничить поток менее 30 л/мин [34].

В заключение мы настоятельно призываем всех коллег следить за обновлениями различных официальных документов, клинических и методических рекомендаций по диагностике, лечению ХОБЛ, БА, COVID-19, неотложных состояний на соответствующих ресурсах (например, на сайтах [rosminzdrav.ru](http://rosminzdrav.ru), [spulmo.ru](http://spulmo.ru) и других).

## Список литературы

1. Boulet L. P. et al. The global initiative for asthma (GINA): 25 years later. *European Respiratory Journal*. 2019;54 (2): 1900598. doi: 10.1183/13993003.00598-2019.
2. Chuchalin A.G. et al. Chronic respiratory diseases and risk factors in 12 regions of the Russian Federation. *International Journal of COPD* 2014;9:963–974. (In Russ) Чуча-

- лин А.Г. и соавт. Хронические респираторные заболевания и факторы риска в 12 регионах Российской Федерации. *Международный журнал хронической обструктивной болезни легких*. 2014;9:963–974. DOI: 10.2147/COPD.S67283.
3. Global strategy the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease (2020 report) <http://www.goldcopd.org>.
  4. World Health Organization. Evidence-informed policy-making. 2016. <http://www.who.int/evidence> (<http://www.goldcopd.com>).
  5. Kalyuzhin O. V. Acute respiratory viral infections. Moscow. MIA. — 2014. (In Russ) Калюжин О. В. Острые респираторные вирусные инфекции. Москва. МИА. — 2014.
  6. Chuchalin A. G. et al. Russian respiratory society. Federal guidelines on diagnosis and treatment of chronic obstructive pulmonary disease. *Russian Pulmonology*. 2014;3:15–54. (In Russ) Чучалин А.Г. и др. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению хронической обструктивной болезни легких. *Пульмонология*. 2014;3:15–54.
  7. Satia I. et al. Prevalence and contribution of respiratory viruses in the community to rates of emergency department visits and hospitalizations with respiratory tract infections, chronic obstructive pulmonary disease and asthma. *PLoS one*. 2020;15 (2): e0228544. [doi.org/10.1371/journal.pone.0228544](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0228544).
  8. Vareille M. et al. The airway epithelium: soldier in the fight against respiratory viruses. *Clinical microbiology reviews*. 2011;24 (1): 210–229. [doi:10.1128/CMR.00014-10](https://doi.org/10.1128/CMR.00014-10).
  9. Krammer F. et al. Influenza (Primer). *Nature Reviews: Disease Primers* 2018;4:3. [doi:10.1038/s41572-018-0002-y](https://doi.org/10.1038/s41572-018-0002-y).
  10. Gan W.Q. et al. Association between chronic obstructive pulmonary disease and systemic inflammation: a systematic review and a meta-analysis. *Thorax*. 2004;59 (7): 574–580. [doi: 10.1136/thx.2003.019588](https://doi.org/10.1136/thx.2003.019588).
  11. Bade G. et al. Serum cytokine profiling and enrichment analysis reveal the involvement of immunological and inflammatory pathways in stable patients with chronic obstructive pulmonary disease. *International journal of chronic obstructive pulmonary disease*. 2014;9:759–773. [doi: 10.2147/COPD.S61347](https://doi.org/10.2147/COPD.S61347).
  12. Antonovich Zh. V., Tsarev V. P., Goncharova N. V. Natural regulatory T-cells and cytokines in patients with bronchial asthma in different periods of the disease. *Immunopathology, Allergology, Infectology*. 2009;4:35-44. (In Russ) Антонович Ж.В., Царев В. П., Гончарова Н. В. Естественные регуляторные Т-клетки и цитокины у больных бронхиальной астмой в разные периоды заболевания. *Иммунопатология, аллергология, инфектология*. 2009;4:35-44.
  13. Williamson E. et al. OpenSAFELY: factors associated with COVID-19-related hospital death in the linked electronic health records of 17 million adult NHS patients. *MedRxiv*. 2020.

14. Tal-Singer R., Crapo J. D. COPD at the Time of COVID-19: A COPD Foundation Perspective. *Chronic obstructive pulmonary diseases* (Miami, Fla.). 2020;7 (2): 73–75. doi: 10.15326/jcopdf.7.2.2020.0149.
15. Mehra M. R. et al. Cardiovascular disease, drug therapy, and mortality in Covid-19. *New England Journal of Medicine*. 2020. doi: 10.1056/NEJMoa2007621.
16. Wang L. et al. Coronavirus Disease 2019 in elderly patients: characteristics and prognostic factors based on 4-week follow-up. *Journal of Infection*. 2020. doi: 10.1016/j.jinf.2020.03.019
17. Dickens J. A. et al. Evaluation of COPD longitudinally to identify surrogate endpoints (ECLIPSE) study investigators. COPD association and repeatability of blood biomarkers in the ECLIPSE cohort. *Respir Res*. 2011;12 (1): 146–155.
18. Shaw J.G. et al. Biomarkers of progression of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *J Thorac Dis* 2014;6 (11): 1532–1547. doi: 10.3978/j.issn.2072–1439.2014.11.33.
19. Stockley R.A. Biomarkers in chronic obstructive pulmonary disease: confusing or useful? *International Journal of chronic obstructive pulmonary disease*. 2014;9:163–177. doi.org/10.2147/COPD.S42362.
20. Singanayagam A. et al. Viruses exacerbating chronic pulmonary disease: the role of immune modulation. *BMC medicine*. 2012;10:27. doi: 10.1186/1741–7015-10-27.
21. Mohan A. et al. Prevalence of viral infection detected by PCR and RT-PCR in patients with acute exacerbation of COPD: A systematic review. *Respirology*. 2010;15:536–542. doi: 10.1111/j.1440–1843.2010.01722.x.
22. Kang S.H. et al. Analysis of risk factors for severe acute respiratory infection and pneumonia and among adult patients with acute respiratory illness during 2011–2014 influenza seasons in Korea. *Infection & chemotherapy*. 2016;48 (4): 294–301. doi: 10.3947/ic.2016.48.4.294.
23. Zhou, P. et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature*. 2020;579 (7798): 270–273. doi: 10.1038/s41586–020-2012-7.
24. Hoffmann, M. et al. SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. *Cell*. 2020.16;181 (2): 271–280. doi:10.1016/j.cell.2020.02.052.
25. Leung J.M. et al. ACE-2 Expression in the Small Airway Epithelia of Smokers and COPD Patients: Implications for COVID-19. *European Respiratory Journal*. 2020;55 (5). doi: 10.1183/13993003.00688–2020.
26. Higham A., Singh D. Increased ACE2 Expression in the Bronchial Epithelium of COPD Patients who are Overweight. *Obesity*. doi: 10.1002/oby.22907.
27. Li G. et al. Coronavirus infections and immune responses. *Journal of medical virology*. 2020;92 (4): 424–432. doi: 10.1002/jmv.25685.
28. Huang C. et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *The Lancet*. 2020;395 (10223): 497–506. doi: 10.1016/S0140–6736 (20) 30183–5.

29. Andrew Leask. COVID-19: is fibrosis the killer? *Journal of Cell Communication and Signaling*. Published online 13 May 2020. doi.org/10.1007/s12079-020-00569-0.
30. Zhou F. et al (2020) Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet* 395:1054–1062. doi: 10.1016/S0140-6736 (20) 30566-3.
31. Хронические болезни лёгких и COVID-19 <http://spulmo.ru/covid-19>.
32. GOLD COVID-19 guidance <https://goldcopd.org/gold-covid-19-guidance/>
33. Федеральные клинические рекомендации «Хроническая обструктивная болезнь легких» 2018. <https://spulmo.ru/obrazovatelnye-resursy/federalnye-klinicheskie-rekomendatsii/>
34. Attaway A. Management of patients with COPD during the COVID-19 pandemic. *Cleveland Clinic Journal of Medicine*. Downloaded from ccjm.org on May 20, 2020. ccc007. doi: 10.3949/ccjm.87a.ccc007.
35. Clarenbach C.F., Kohler M. Is COPD a Cardiovascular Risk Factor? *Praxis*. 2011;100 (2): 85–90. doi: 10.1024/1661-8157/a000411.
36. Perera P.N. et al. Acute exacerbations of COPD in the United States: inpatient burden and predictors of costs and mortality. *COPD: Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*. 2012;9 (2): 131–141. doi: 10.3109/15412555.2011.650239.
37. Mannino D.M. et al. Prevalence and outcomes of diabetes, hypertension and cardiovascular disease in COPD. *European Respiratory Journal*. 2008;32 (4): 962–969. doi: 10.1183/09031936.00012408.
38. Van Doremalen N. et al. & Lloyd-Smith, JO (2020). Aerosol and surface stability of SARS-CoV-2 as compared with SARS-CoV-1. *New England Journal of Medicine*. 2020; Mar 17. doi:10.1056/NEJMc2004973.
39. Федеральные клинические рекомендации «Бронхиальная астма», 2019 г. Доступно на 3.06.2020: [http://spulmo.ru/upload/kr\\_bronhastma\\_2019.pdf](http://spulmo.ru/upload/kr_bronhastma_2019.pdf) [Klinicheskie rekomendacii "Bronhial'naya astma", 2019. Dostupno na 3.06.2020:(InRuss.)]
40. World Health Organization. Asthma. Available 03.06.2020: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/asthma>.
41. Masoli M. et al. The global burden of asthma: executive summary of the GINA Dissemination Committee report. *Allergy*. 2004;59 (5): 469–478. doi: 10.1111/j.1398-9995.2004.00526.x.
42. Diagnosing asthma: a 21<sup>st</sup> century challenge. Available 03.06.2020: <https://www.asthma.org.uk/globalassets/get-involved/external-affairs-campaigns/diagnostics/diagnosing-asthma-21st-century-challenge.pdf>.
43. Connected asthma: how technology will transform care. Available 03.06.2020: <https://www.asthma.org.uk/f29019fc/globalassets/get-involved/external-affairs-campaigns/publications/connected-asthma/connected-asthma--aug-2016.pdf>.
44. <https://www.rosminzdrav.ru/ministry/61/22/stranitsa-979/statisticheskie-i-informatsionnye-materialy/statisticheskiy-sbornik-2017-god>.

45. Mukherjee, M. et al. The epidemiology, healthcare and societal burden and costs of asthma in the UK and its member nations: analyses of standalone and linked national databases. *BMC Med* 2016;14:113. doi.org/10.1186/s12916-016-0657-8.
46. Canonica G.W. et al. GAPP Survey Working Group. Unmet needs in asthma: Global Asthma Physician and Patient (GAPP) Survey: global adult findings. *Allergy*. 2007;62 (6): 668–74. doi.org/10.1111/j.1398-9995.2007.01352.x.
47. Levy M.L. National Review of Asthma Deaths (NRAD). *British Journal of General Practice* [Internet]. Royal College of General Practitioners; 2014;64 (628): 564.2–564. doi.org/10.3399/bjgp14x682237.
48. Price D., Fletcher M., van der Molen T. Asthma control and management in 8,000 European patients: the REcognise Asthma and LInk to Symptoms and Experience (REALISE) survey. *NPJ Prim Care Respir Med*. 2014;24:14009. doi.org/10.1038/nppcrm.2014.
49. Gupta S. et al. Optimizing the language and format of guidelines to improve guideline uptake. *CMAJ* 2016;188: E362–68. doi.org/10.1503/cmaj.151102.
50. GINA Full Report 2020. [https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2020/04/GINA-2020-full-report\\_-final-\\_wms.pdf](https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2020/04/GINA-2020-full-report_-final-_wms.pdf).
51. Kim et al. Asthma biomarkers in the age of biologics. *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2017;13 (1): 48. DOI 10.1186/s13223-017-0219-4.
52. Tiotiu A. Biomarkers in asthma: state of the art. *Asthma Research and Practice*. 2018;4 (1): 10. doi.org/10.1186/s40733-018-0047-4.
53. Dusser D. et al. Mild asthma: an expert review on epidemiology, clinical characteristics and treatment recommendations. *Allergy*. 2007;62 (6): 591–604. doi.org/10.1111/j.1398-9995.2007.01394.x.
54. Mukherjee M. et al. The epidemiology, healthcare and societal burden and costs of asthma in the UK and its member nations: analyses of standalone and linked national databases. *BMC Med* 2016;14 (1): 113. doi.org/10.1186/s12916-016-0657-8.
55. Hogg J.C. Persistent and latent viral infections in the pathology of asthma. *Am Rev Respir Dis* 1992;145:S7.
56. Балкарова Е.О., Чучалин А.Г. Бронхиальная астма и респираторная вирусная инфекция. *РМЖ*. 1998;6:17.
57. Jain S. et al. Hospitalized patients with 2009 H1N1 influenza in the United States, April–June 2009. *N. Engl. J. Med*. 2009;361 (20): 1935–1944. doi: 10.1056/NEJMoa0906695.
58. Novel C. P. E. R. E. et al. The epidemiological characteristics of an outbreak of 2019 novel coronavirus diseases (COVID-19) in China. *Zhonghua liu xing bing xue za zhi=Zhonghua liuxingbingxue zazhi*. 2020;41 (2): 145–151. doi: 10.3760/cma.j.isn.0254-6450.2020.02.003.
59. Guan W.J. et al. (2020) Comorbidity and its impact on 1590 patients with Covid-19 in China: a nationwide analysis. *Eur Respir J*:2000547. doi.org/10.1183/13993003.00547-2020.

60. Zhang J.J. et al. (2020) Clinical characteristics of 140 patients infected with SARS-CoV-2 in Wuhan, China. *Allergy*. doi.org/10.1111/all.14238.
61. Grasselli G. et al. Baseline Characteristics and Outcomes of 1591 Patients Infected With SARS-CoV-2 Admitted to ICUs of the Lombardy Region, Italy [published online ahead of print, 2020 Apr 6]. *JAMA*. 2020;323 (16): 1574-1581. doi:10.1001/jama.2020.5394.
62. Richardson S. et al. Presenting characteristics, comorbidities, and outcomes among 5700 patients hospitalized with COVID-19 in the New York City area. *JAMA*. doi.org/10.1001/jama.2020.6775.
63. Mahdavinia M. et al. Asthma prolongs intubation in COVID-19. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*. Accepted Date: 8 May 2020. DOI: doi.org/10.1016/j.jaip.2020.05.006.
64. Michael C. et al. COVID-19 Related Genes in Sputum Cells in Asthma: Relationship to Demographic Features and Corticosteroids. *AJRCCM Articles in Press*. Published April 29, 2020 doi 10.1164/rccm.202003-0821OC.
65. Shaker M.S. et al. COVID-19: Pandemic Contingency Planning for the Allergy and Immunology Clinic. *J Allergy Clin Immunol Pr*. 2020 in press. doi: 10.1016/j.jaip.2020.03.012.
66. Covid-19: gina answers to frequently asked questions on asthma management <https://ginasthma.org/covid-19-gina-answers-to-frequently-asked-questions-on-asthma-management/>
67. He X. et al. Temporal dynamics in viral shedding and transmissibility of COVID-19. *Nat Med*. 2020;26: 672–675. doi.org/10.1038/s41591-020-0869-5.
68. Claus B. et al. Allergic respiratory disease care in the COVID-19era: a EUFOREA statement. *The World Allergy Organization Journal*. Accepted 7may 2020. DOI:10.1016/j.waojou.2020.100124.
69. Bousquet J. et al. Intranasal Corticosteroids in Allergic Rhinitis in COVID-19Infected Patients: An ARIA-EAACI Statement *Allergy*. 2020. doi.org/10.1111/ALL.14302
70. Minshall E. et al. Assessment by nasal biopsy of long-term use of mometasone furoate aqueous nasal spray (Nasonex) in the treatment of perennial rhinitis. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 1998 May;118 (5): 648–654. PubMed PMID: 9591864. doi: 10.1177/019459989811800514.
71. Halpin D.M.G., Singh D., Hadfield R.M. Inhaled corticosteroids and COVID-19: a systematic review and clinical perspective. *Eur Respir J*. 2020. doi.org/10.1183/13993003.01009-2020. in press.
72. Canonica G.W. et al. Sublingual immunotherapy: world Allergy Organization position paper 2013 update. *World Allergy Org J*. 2014;7 (1): 1. doi: 10.1186/1939-4551-7-6.
73. Kimura H. et al. Type 2 Inflammation Modulates ACE2 and TMPRSS2 in Airway Epithelial Cells, *Journal of Allergy and Clinical Immunology* (2020). doi.org/10.1016/j.jaci.2020.05.004.

74. Tran K. et al. Aerosol generating procedures and risk of transmission of acute respiratory infections to healthcare workers: a systematic review. PLoS One 2012;7 (4): e35797. doi:10.1371/journal.pone.0035797.
75. Смирнова М.И., Антипушина Д.Н., Драпкина О.М. Дистанционные технологии ведения больных бронхиальной астмой (обзор данных научной литературы). Профилактическая медицина. 2019; 22 (6): Вып. 1:125–132. [Smirnova M.I., Antipushina D.N., Drapkina O.M. Distancionnye tekhnologii vedeniya bol'nyh bronhial'noj astmoj (obzor dannyh nauchnoj literatury). Profilakticheskaya medicina. 2019; 22 (6): Vyp. 1:125–132. (InRuss.)].

## **ВЕДЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ С ССЗ В УСЛОВИЯХ ПАНДЕМИИ**

### **ССЗ и COVID-19: статистические данные**

По имеющимся данным частота сердечно-сосудистых фактов риска и ССЗ у больных, госпитализированных с COVID-19, достаточно высока и наиболее частым сопутствующим ССЗ является АГ (таблица 3). При этом очевидно, что результат оценки во многом зависит от региона, где проводилось изучение, особенностей распространения инфекции в период изучения, подходов к отбору больных для госпитализации, а также возраста изученных больных. Соответственно, по мере накопления данных и их систематизации текущие представления о частоте встречаемости различных сердечно-сосудистых фактов риска и ССЗ у различных контингентов больных с COVID-19 будут корректироваться.

### **ССЗ и COVID-19: особенности течения заболевания**

Накапливаются свидетельства, что COVID-19 у больных с ССЗ характеризуется более тяжелым течением и худшим прогнозом.

Так, при ретроспективном анализе данных 99 последовательно поступивших больных COVID-19 и пневмонией, для которых были известны исходы в первые 14 суток после госпитализации, в одном из стационаров г. Бреция (Северная Италия), у 53 человек с заболеванием сердца (ХСН, ФП или ИБС) отмечались более высокие уровни креатинина, NT-proBNP, сердечного тропонина, определенного высокочувствительным методом, а также прокальцитонина [1]. При этом они исходно намного чаще получали блокаторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), антикоагулянты и статины. В итоге, при сопутствующих заболеваниях сердца, летальность и частота септического шока оказались существенно выше (36 % против 15 %,

Таблица 3

**Частота сердечно-сосудистых факторов риска и ССЗ у больных, госпитализированных с лабораторно подтвержденным COVID-19**

	Inciardi R. M. и соавт. [1]	Goyal P. и соавт. [2]	Cummings M. J. и соавт. [3]	Myers L. C. и соавт. [4]	Guo T. и соавт. [5]	Shi S. и соавт. [6]	Guan W. и соавт. [7]	Mehta M. R. и соавт. [8]
Число больных	99	393	257 с гипоксемической острой дыхательной недостаточностью	377	187	671, тяжелый COVID-19	1099	8910
Порядок отбора больных	Последовательно поступившие с пневмонией, ретроспективный анализ	Последовательно поступившие, ретроспективный анализ электронных записей	Проспективное когортное исследование	Ретроспективное когортное исследование	Ретроспективный анализ электронных записей	Ретроспективный анализ электронных записей	Ретроспективный анализ электронных записей	Surgical Outcomes Collaborative registry
Лечебные учреждения	1 стационар в г. Бреция (Италия)	1 стационар в г. Нью-Йорк (США)	2 стационара в г. Нью-Йорк (США)	47 стационаров в Калифорнии	1 стационар в г. Юхань (Китай)	1 стационар в г. Юхань (Китай)	552 стационара в 30 регионах Китая	169 стационаров в 11 странах Азии, Европы и Северной Америки
Время оценки	4–25 марта 2020	3–27 марта 2020	2 марта—1 апреля 2020	1 марта—31 марта 2020	23 января—23 февраля 2020	1 января—23 февраля 2020	11 декабря 2019—29 января 2020	20 декабря—28 марта 2020
Сердечно-сосудистые факторы риска (по данным анамнеза)								
Возраст (лет)	Средний 67,0	Медиана 62,2	Медиана 62,0	Средний 61,0	Средний 58,5	Медиана 63 года	Медиана 47,0	Средний 49,0
Продолжают курить	20%	5,1%	13% (включая бросивших)		9,6%		12,6%	5,5%

Окончание таблицы 3

	Inciardi R. M. и соавт. [1]	Goyal P. и соавт. [2]	Cummings M. J. и соавт. [3]	Myers L. C. и соавт. [4]	Guo T. и соавт. [5]	Shi S. и соавт. [6]	Guan W. и соавт. [7]	Mehta M. R. и соавт. [8]
Дислипидемия	30%							30,5%
Сахарный диабет	31%	25,2%	36%	31,3%	15,0%	14,5%	7,4%	14,3%
Ожирение	23%	35,8%						
ХБП	15%		14%	12,7%	3,2%	4,2%	0,7%	
Сердечно-сосудистые заболевания (по данным анамнеза)								
АГ	64%	50,1%	63%	43,5%	32,6%	29,7%	15%	26,3%
ХСН	21%			5,8%		3,3%		2,1%
ИБС	16%	13,7%			11,2%	8,9%	2,5%	11,3%
Фибрилляция предсердий	19%		19%			1,0%		
Нарушения ритма сердца								3,4%

$p=0,02$  и 11 % против 5  $p=0,02$ , соответственно) и имела тенденция к более частому возникновению респираторного дистресс-синдрома, а также венозных и артериальных тромбозов. Наряду с возрастом, летальность была достоверно выше при наличии ХСН, ИБС, сахарного диабета, ХБП и более высоком уровне NT-proBNP, но не при предшествующем приеме блокаторов РААС и антикоагулянтов.

При ретроспективном анализе данных 187 больных в университетской клинике г. Ухань (Китай) госпитальная летальность у больных без ССЗ и нормальным уровнем сердечного тропонина составляла 13,3%, при наличии ССЗ при нормальном уровне сердечного тропонина — 37,5%, а при сочетании ССЗ с повышенным уровнем сердечного тропонина — 69,4% [5]. При этом уровень сердечного тропонина чаще повышался у пожилых и больных с ССЗ (54,5 против 13,2%) и коррелировал с концентрацией СРБ и NT-proBNP в крови. Помимо более высокой госпитальной летальности, у больных с повышенным уровнем сердечного тропонина в крови чаще отмечались злокачественные желудочковые аритмии и требовалась механическая ИВЛ.

По данным ретроспективного анализа историй болезни 671 пациентов, госпитализированных с тяжелым COVID-19 в университетскую клинику г. Ухань (Китай), с повышенным уровнем сердечного тропонина I были независимо связаны пожилой возраст, наличие АГ, ИБС, ХСН и высокий уровень СРБ [6]. При этом повышенная концентрация сердечного тропонина I в крови наряду с повышенным уровнем МВ фракции КФК и NT-proBNP была независимым предиктором смерти в стационаре. Кроме того, независимыми предикторами летального исхода при отдельных вариантах многофакторного регрессионного анализа становились ИБС и хроническое заболевание сердца.

У 5257 больных с гипоксемической острой дыхательной недостаточностью в г. Нью-Йорк, независимыми предикторами смерти в стационаре оказались возраст, наличие ИБС или ХСН [3].

При анализе данных в рамках международного регистра Surgical Outcomes Collaborative (Surgisphere) у 8910 больных, госпитализированных с COVID-19, независимыми предикторами смерти в стационаре наряду с возрастом являлось наличие в анамнезе ИБС, ХСН, нарушений ритма сердца, также продолжение курения [8]. С другой стороны, прием на момент госпитализации ингибиторов АПФ (но не блокаторов рецептора ангиотензина) и статинов был сопряжен с более низкой летальностью.

Таким образом, все эти данные указывают на более тяжелое течение заболевания, включая повреждение и дисфункцию миокарда, при сочетании COVID-19 и ССЗ.

Возможные причины этого феномена многообразны.

### 1. Повреждение сердечно-сосудистой системы при COVID-19.

Считается, что вирус SARS-CoV-2 тропен к эпителиальным клеткам легких, желудка и кишечника, однако при COVID-19 обнаружено повреждение эндотелиоцитов не только легких и тонкого кишечника, но и почек, сердца, печени, что может быть следствием непосредственного воздействия вируса, системного иммунного ответа, иногда доходящего до уровня «цитокинового шторма», а также патологических изменений, характерных для прогрессирующего любого инфекционного процесса [9–13]. Поскольку дисфункция эндотелия является важным звеном патогенеза различных ССЗ, можно ожидать утяжеления их клинических проявлений и/или возникновения осложнений. Для COVID-19 характерно также появление воспалительных изменений в миокарде с возникновением соответствующих осложнений (сердечная недостаточность, нарушения сердечного ритма и проводимости) [14]. Кроме того, сердечно-сосудистая система может дополнительно повреждаться при прогрессировании существующего или возникновении нового ССЗ на фоне COVID-19, а также выраженной дисфункции других органов (легкие, почки, печень).

При COVID-19 отмечается активация тромбообразования, что в наиболее тяжелых случаях может закончиться возникновением коагулопатии потребления (тромбогеморрагического синдрома) [15,16]. Эти процессы способствуют появлению тромботических/тромбоэмболических осложнений (в основном венозных). Кроме того, при COVID-19 описано возникновение микроангиопатии с наличием воспаления и тромбоза в мелких сосудах без признаков тромбоэмболии, что связывают не только с активацией процессов тромбообразования, но и с возможным непосредственным воздействием вируса SARS-CoV-2 на эндотелий, а также выраженным иммунным воспалением, запускающим процессы «иммунотромбоза» [9,10,11]. Полагают, что подобные изменения являются важным звеном патогенеза прогрессирующего поражения легких при COVID-19. Эти же данные лежат также в основе гипотезы о большей вероятности дестабилизации атеросклеротических бляшек и повышенном риске «типичных» атеротромботических осложнений у больных с COVID-19.

Частота тромботических/тромбоэмболических осложнений у госпитализированных больных с COVID-19 представлена в таблице 2. Очевидно, что она нарастает по мере утяжеления заболевания.

### 2. Модификация лечения ССЗ из-за возникновения COVID-19.

К потенциально неблагоприятным последствиям может приводить отказ от использования или существенное снижение доз лекарственных средств, положительно влияющих на течение и исходы ССЗ в условиях, когда из-за возникновения COVID-19 повышается риск осложнений существующих

Таблица 4

**Тромбозы/тромбоэмболии у больных, госпитализированных с COVID-19**

Контингент больных	Профилактика тромбоза, дозы гепарина	Общее число тромбозов/тромбоэмболий	ТТВ ног/ТЭЛА	Другие тромбозы
388 (закрытых случаев 362), из них 16% в БИТ. УЗДГ/КТ по клинике [17]	Вне БИТ 75% В БИТ 100% (промежуточные дозы 21%, лечебные дозы 23%)	7,7%: вне БИТ 6,6%, в БИТ 27,6%. Половина в первые 24 часа после госпитализации	ТТВ 4,4% ТЭЛА 2,8%	Ишемический инсульт 2,5% ОКС1,1%
184 с пневмонией в БИТ. УЗДГ/КТ по клинике [18]	У всех (дозы увеличивались со временем от профилактических до промежуточных)	16,8%	ТТВ 1,6% ТЭЛА 13,6%	Ишемический инсульт, ИМ или артериальная тромбоэмболия 1,6%
198 больных, из них 37% в БИТ на ИВЛ. УЗДГ рандомно/КТ по клинике [19]	У всех (дозы, близкие к промежуточным)	17%: вне БИТ 3,2%, в БИТ 39%	ТТВ 11%: вне БИТ 1,6%, в БИТ 27% ТЭЛА 5,6%: вне БИТ 1,6%, в БИТ12%	
81 с тяжелой пневмонией в БИТ. УЗДГ всем [20]	Нет		25%	
143, исходно тяжелые/критические 74,2%. УЗДГ всем [21]	37,1%		ТТВ 46,1% (проксимальный у 34,8% из них) — 34,0% на профилактике, 63,3%—без	

Примечания:

- БИТ—блок интенсивной терапии,
- УЗДГ—компрессионная ультразвуковая доплерография,
- КТ—компьютерная томография,
- ТТВ—тромбоз глубоких вен нижних конечностей,
- ТЭЛА—тромбоэмболия легочных артерий.

ССЗ. Это касается, прежде всего, ингибиторов РАСС и бета-адреноблокаторов при ХСН со сниженной ФВ левого желудочка и у больных, недавно перенесших инфаркт миокарда, препаратов для контроля ишемии миокарда, антиаритмических лекарственных средств, необходимых для предупреждения угрожающих жизни или тяжело протекающих нарушений ритма сердца, а также утраты контроля над АД у больных с АГ.

3. Кардиотоксическое действие лекарственных средств, применяемых для профилактики и лечения COVID-19.

4. Последствия массовой заболеваемости COVID-19 для системы здравоохранения, у которой может не хватать ресурсов для своевременного лечения ССЗ.

Помимо нехватки ресурсов для лечения неинфекционных заболеваний при COVID-19 ограничена доступность к современным (особенно инвазивным) методам диагностики и лечения ССЗ, что связано с необходимостью проведения противоэпидемических мероприятий после каждого обследования, стремлением уменьшить контакты персонала с потенциально заболевшими и ограничить обследования, связанные с повышенным риском заражения. В частности, эксперты Европейского кардиологического общества предлагают увеличить допустимое время до проведения первичного чрескожного коронарного вмешательства при ОКС со стойкими подъемами сегмента ST на 60 минут, что потенциально способно привести к увеличению смертности, особенно в первые часы после начала заболевания [14].

5. Психологические последствия пандемии COVID-19 с длительным нахождением на карантине, повышением уровня стресса и стремлением избежать обращения в медицинские учреждения из-за опасений заразиться COVID-19 (в том числе при острых проявлениях ССЗ).

При сравнении числа госпитализаций в Северной Калифорнии с 1 января по 14 апреля 2019 и 2020 годов оказалось, что по мере увеличения числа заболевших COVID-19 снижается число госпитализация с острым ИМ [22]. Аналогичная закономерность в отношении острого ИМ отмечена и на севере Италии [23]. В многоцентровом национальном регистре больных, последовательно поступивших в блоки интенсивной терапии в Италии, отмечено, что с 12 по 19 марта в период пандемии COVID-19 по сравнению с аналогичной неделей в 2019 году число госпитализаций с ИМ достоверно уменьшилось на 48,4% (ИМ с подъемами сегмента ST на ЭКГ — на 26,5%, ИМ без стойких подъемов сегмента ST на ЭКГ — на 65,1%) и эта закономерность отмечалась во всех регионах страны (в северной, центральной и южной частях) [34]. При ИМ с подъемами сегмента ST на ЭКГ при этом отмечалось достоверное увеличение летальности (относительный риск 3,3;  $p < 0,001$ ) и частоты наиболее тяжелых осложнений заболевания — кардиогенный шок, угрожающие жизни

аритмии, разрывы миокарда, выраженная митральная регургитация (относительный риск 1,8;  $p=0,009$ ). При ИМ с подъемами сегмента ST на ЭКГ увеличения летальности не произошло, но тяжелые осложнения тоже возникали чаще (относительный риск 2,1;  $p=0,037$ ). При этом частота выполнения коронарных ангиографий не уменьшилась (94,9 и 94,5 %, соответственно). Одновременно уменьшилось и число госпитализаций с сердечной недостаточностью (достоверное снижение на 46,8 %) и фибрилляцией предсердий (достоверное снижение на 53,4 %). Причины этого феномена анализируются, но очевидно, что это может быть следствием как нехватки ресурсов системы здравоохранения, так и нежеланием больных находиться в стационаре, в результате чего туда попадают наиболее тяжелые пациенты с худшим прогнозом. Очевидно, частоту отказов от госпитализации среди больных, которым она была необходима, и исходы заболевания в этих случаях еще предстоит выяснить.

## Особенности диагностики ССЗ при COVID-19

Подходы к диагностике ССЗ при пандемии COVID-19 остаются прежними. При этом плановые диагностические процедуры, которые могут быть отсрочены, рекомендуется перенести до окончания пандемии, чтобы уменьшить риск передачи инфекции и защитить медицинский персонал.

У тяжелых больных с COVID-19 могут возникать дополнительные трудности в диагностике, когда изменения, характерные для инфекционного заболевания, требуется дифференцировать от возникновения или прогрессирования ССЗ. В частности, при COVID-19 увеличивается концентрация D-димера в крови, что свидетельствует о прогрессировании заболевания и указывает на потенциально неблагоприятный прогноз, но далеко не всегда является следствием явных тромботических/тромбоэмболических осложнений [24,25].

Другой важной проблемой является дифференциальная диагностика причин повышения уровня сердечного тропонина в крови, свидетельствующего о повреждении кардиомиоцитов [12,13]. Это может происходить за счет возникновения ишемического некроза (инфаркта) миокарда и тогда необходимо решить, лежит ли в основе инфаркта миокарда атеротромбоз или речь идет о дисбалансе потребности и доставки кислорода к миокарду вследствие иных причин — гипоксия, гипотония, тахикардия и другие (инфаркт миокарда 2 типа). Кроме того, для COVID-19 характерны другие, не ишемические причины повреждения (некроза) миокарда — миокардит, микроангиопатия с признаками воспаления и тромбоза, стрессорная кардиомиопатия (тако-тсубо), последствия инфекционного процесса (например, поврежде-

ние миокарда при сепсисе), массивная тромбоэмболия легочных артерий. Разграничение этих состояний важно для выбора подходов к лечению больного (например, современное «классическое» лечение острого коронарного синдрома сочетанием двух антиагрегантов и антикоагулянта у больных без инфаркта миокарда I типа может быть избыточным). Очевидно, чем тяжелее COVID-19, тем больше оснований связывать повреждение миокарда с различными проявлениями/осложнениями инфекционного процесса.

## **Особенности профилактики и лечения ССЗ при COVID-19**

Очевидно, что у больных с COVID-19 необходимо придерживаться стандартных (рекомендованных) подходов к профилактике и лечению ССЗ. В условиях пандемии COVID-19 это представляется особенно важным, поскольку инфекционное заболевание способствует дополнительному повреждению сердечно-сосудистой системы с возможным утяжелением существующих или возникновением новых ССЗ. Однако стремление уменьшить вероятность распространения инфекции и максимально обезопасить медицинский персонал лежит в основе рекомендаций ограничить инструментальные исследования (особенно инвазивные) и инвазивное лечение ССЗ наиболее тяжелыми случаями, когда без них нельзя обойтись и отказ от вмешательств приведет к существенному ухудшению клинического течения и прогноза заболевания [14]. При этом большое значение придается попыткам разграничить потоки больных с возможным или несомненным COVID-19 и документированным отсутствием этого заболевания [14]. Однако, накапливающиеся данные об ограничениях существующих методов диагностики COVID-19, особенно на ранних стадиях, делают эти попытки в условиях массового заражения сомнительными. В итоге представляется, что в условиях пандемии все госпитализированные больные должны считаться потенциальными носителями вируса SARS-CoV-2, пока не будет доказано обратное. К сожалению, на это может уйти много времени, в то время как лечение ССЗ, ставших причиной госпитализации, откладывать нельзя.

При лечении ССЗ у больных с COVID-19 необходимо учитывать лекарственные взаимодействия с противовирусными препаратами. Информация о лекарственных взаимодействиях публикуется группой по лекарственным взаимодействиям университета Ливерпуля [26], а также представлена в документах, подготовленных другими группами экспертов [14,16].

Пока не ясно, может ли лечение ССЗ влиять на частоту возникновения и тяжесть COVID-19. Так, широкая дискуссия относительно возможной роли ингибиторов АПФ/блокаторов рецептора ангиотензина не дала однозначного ответа: с одной стороны, аргументы в пользу гипотезы о неблагоприятном

течении COVID-19 у получавших ингибиторов АПФ/блокаторы рецептора ангиотензина, основанные в основном на патофизиологических соображениях, не выглядят достаточно убедительными, с другой — появляются клинические свидетельства нейтрального и даже положительного эффекта препаратов этой группы [1, 5, 8, 27, 28, 29, 30, 34]. Есть также данные о более низкой летальности стационаре у больных с COVID-19, на момент госпитализации получавших статины [8,34]. Вместе с тем следует учитывать, что факты о роли сердечно-сосудистых препаратов при COVID-19 получены при ретроспективном анализе результатов повседневного лечения больных и с точки зрения медицины, основанной на доказанном, недостаточно надежны.

Согласно сложившимся представлениям о патогенезе COVID-19, в настоящее время у всех госпитализированных больных рекомендуется использовать препараты гепарина (предпочтительно низкомолекулярного) в дозе, предназначенной для профилактики тромбоза глубоких вен, с возможностью ее увеличения до промежуточной (выше обычной профилактической, но ниже лечебной) или даже лечебной при условии, что нет неприемлемо высокого риска кровотечений [16]. Единого мнения об оптимальной дозе антикоагулянтов при COVID-19 нет, однако многие предпочитают более высокие дозы у больных с тяжелым течением заболевания, когда ожидаемая частота тромбозов/тромбоэмболий достаточно высока и можно подозревать наличие микрососудистого тромбоза. Однако, с другой стороны, у больных, находящихся на искусственной вентиляции легких, существуют опасения спровоцировать высокими дозами антикоагулянтов кровоизлияния в ткань легких с возникновением геморрагического пневмонита [35]. Несомненное показание к лечебным дозам антикоагулянтов — верифицированное тромботическое/тромбоэмболическое осложнение, однако, на практике допускается их применение и у больных с подозрительной клинической симптоматикой, когда инструментальное обследование не доступно или откладывается [16]. Один из аргументов в пользу предпочтительности парентерального введения препаратов гепарина при COVID-19 — его плейотропные эффекты, включая противовоспалительный [31].

К неблагоприятным последствиям может приводить уменьшение интенсивности антитромботического лечения (в частности, отказ от надлежащей антитромботической терапии) из-за неприемлемых лекарственных взаимодействий или при развитии тромбогеморрагического синдрома с коагулопатией потребления. В частности, низкая концентрация тромбоцитов в крови может препятствовать применению антиагрегантов [15,16]. Из-за существенного изменения антитромботической активности клопидогрела (снижение) и тикагрелора (увеличение) их не рекомендуют сочетать с лопинавиром/ритонавиром. В итоге для больных, нуждающихся в двойной анти-

тромботической терапии (после недавнего стентирования коронарных артерий, острого коронарного синдрома) предлагают использовать сочетание ацетилсалициловой кислоты с прасугрелом, а если последний недоступен или противопоказан — монотерапию ацетилсалициловой кислотой или (возможно) тикагрелором, что способно привести к увеличению частоты коронарного тромбоза у уязвимых больных, или рассмотреть попытку подбора доз клопидогрела/тикагрелора с учетом функциональной активности тромбоцитов, оцененной современными методами, которые не всегда доступны и практическое значение которых не всегда очевидно [16].

Отдельные лекарственные средства, применяемые для лечения COVID-19, могут оказывать неблагоприятное воздействие на сердце, особенно у больных с ССЗ. В частности, одна из наиболее обсуждаемых с настоящим временем проблем — потенциальный риск, связанный с применением хлорохина/гидроксихлорохина, способных удлинять интервал QT и за счет этого способствовать возникновению опасных желудочковых аритмий, а также — что менее вероятно — способствовать возникновению блокад [14]. Степень удлинения QT может усиливаться при сочетании хлорохина/гидроксихлорохина с азитромицином [32].

При ретроспективном анализе данных 1438 больных с COVID-19, случайным образом отобранных в 25 лечебных учреждениях Нью-Йорка, остановка сердца достоверно чаще отмечалась у больных, получавших сочетание гидроксихлорохина с азитромицином [33]. Аналогичная тенденция имела место при монотерапии гидроксихлорохином, однако она не достигала статистической значимости.

Перед применением лекарственных средств, способствующих удлинению интервала QT, эксперты Европейского кардиологического общества рекомендуют оценить наличие у больного других предрасполагающих факторов (синдром врожденного удлинения интервала QT, прием других препаратов, удлиняющих интервал QT, женский пол, возраст старше 65 лет, наличие структурной патологии сердца — прежде всего сниженной сократимости левого желудочка и гипертрофии миокарда, брадикардия с ЧСС ниже 50 ударов в минуту, наличие ХПН, печёночной недостаточности, а также электролитных расстройств — гипокалиемии, гипомagneмии, гипокальциемии) [14]. При этом до начала приема подобных лекарственных средств следует устранить все обратимые факторы риска удлинения интервала QT и желудочковых аритмий из этого списка. Необходимо также контролировать ЭКГ с обязательной оценкой скорректированного интервала QT, который не должен быть  $\geq 500$  мс (или  $\geq 550$  мс при ширине комплекса QRS больше 120 мс) и на фоне лечения не должен удлиняться на 60 мс или более [14]. Кроме того, особое внимание рекомендуется уделить больным с клиническими

симптомами, характерными для возникновения аритмий, а также больным с рвотой, поносом, признаками сердечной или дыхательной недостаточности и дисфункцией других органов.

Очевидно, что в процессе лечения COVID-19 необходимо вовремя заподозрить возникновение или утяжеление ССЗ и соответствующим образом скорректировать проводимое лечение. После излечения COVID-19 важно оценить его последствие для сердечно-сосудистой системы и соответствующим образом скорректировать лечение, ориентируясь на существующие подходы к профилактике и лечению различных ССЗ (каких-либо специфических вмешательств для больных, перенесших COVID-19, нет).

## Список литературы

1. Inciardi R.M., Adamo M., Lupi L. et al. Characteristics and outcomes of patients hospitalized for COVID-19 and cardiac disease in Northern Italy. *European Heart Journal* (2020) 41, 1821–1829.
2. Goyal P., Choi J.J., Pinheiro L.C. et al. Clinical Characteristics of Covid-19 in New York City. *N Engl J Med* 2020; DOI: 10.1056/NEJMc2010419
3. Cummings M.J., Baldwin M.R., Abrams D. et al. Epidemiology, clinical course, and outcomes of critically ill adults with COVID-19 in New York City: a prospective cohort study. *Lancet* 2020; [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31189-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31189-2)
4. Myers L.C., Parodi S.M., Escobar G.J., Liu V.X. Characteristics of Hospitalized Adults With COVID-19 in an Integrated Health Care System in California. *JAMA* 2020; doi:10.1001/jama.2020.7202.
5. Guo T., Fan Y., Chen M. et al. Cardiovascular Implications of Fatal Outcomes of Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol* 2020; doi:10.1001/jamacardio.2020.1017.
6. Shi S., Qin M., Cai Y. et al. Characteristics and clinical significance of myocardial injury in patients with severe coronavirus disease 2019. *EurHeart J* 2020; doi:10.1093/eurheartj/ehaa408.
7. Guan W., Ni Z., Hu Y. et al., for the China Medical Treatment Expert Group for Covid-19. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med* 2020;382:1708–1720.
8. Mehra M.R., Desai S.S., Kuy S., et al. Cardiovascular Disease, Drug Therapy, and Mortality in Covid-19. *N Engl J Med* 2020; DOI: 10.1056/NEJMoa2007621
9. Ackermann M., Verleden S.E., Kuehnel M. Pulmonary Vascular Endothelialitis, Thrombosis, and Angiogenesis in Covid-19. *N Engl J Med* 2020; DOI: 10.1056/NEJMoa2015432.

10. Lax S.F., Skok K., Zechner P. et al. Pulmonary Arterial Thrombosis in COVID-19 With Fatal Outcome: Results From a Prospective, Single-Center, Clinicopathologic Case Series. *Ann Intern Med* 2020; <https://doi.org/10.7326/M20-2566>.
11. Varga Z., Flammer A.J., Steiger P. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *Lancet* 2020; [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30937-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30937-5).
12. Tersalvi G., Vicenzi M., Calabretta D. et al. Elevated troponin in patients with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): possible mechanisms. *Catdiac Fail* 2020; <https://doi.org/10.1016/j.cardfail.2020.04.009>.
13. Chapman A.R., Bularga A., Mills N.L. High-Sensitivity Cardiac Troponin Can Be An Ally in the Fight Against COVID-19. *Circulation* 2020; doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047008.
14. ESC Guidance for the Diagnosis and Management of CV Disease during the COVID-19 Pandemic. <https://www.escardio.org/Education/COVID-19-and-Cardiology/ESC-COVID-19-Guidance>.
15. Thachil J., Tang N., Gando S. et al. ISTH interim guidance on recognition and management of coagulopathy in COVID-19. *JThrombHaemost* 2020; doi: 10.1111/jth.14810.
16. Bikdeli B., Madhavan M.V., Jimenez D. et al. COVID-19 and Thrombotic or Thromboembolic Disease: Implications for Prevention, Antithrombotic Therapy, and Follow-up. *JACC* 2020; doi: 10.1016/j.jacc.2020.04.031.
17. Lodigiani C., Iapichino G., Carenzo L. et al., on behalf of the Humanitas COVID-19 Task Force. Venous and arterial thromboembolic complications in COVID-19 patients admitted to an academic hospital in Milan, Italy. *ThrombRes* 2020; 191: 9–14.
18. Klok F.A., Kruip M.J.H.A., van der Meer N.J.M. et al. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. *ThrombRes* 2020; <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2020.04.013>.
19. Middeldorp S., Coppens M., Van Haaps T.F. et al. Incidence of Venous Thromboembolism in Hospitalized Patients with COVID-19. doi: 10.20944/preprints202004.0345.v1.
20. Cui S., Chen S., Li X. et al. Prevalence of venous thromboembolism in patients with severe novel coronavirus pneumonia. *J ThrombHaemost* 2020; <https://doi.org/10.1111/jth.14830>.
21. Zhang L. et al. Deep Vein Thrombosis in Hospitalized Patients with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in Wuhan, China: Prevalence, Risk Factors, and Outcome. *Circulation* 2020; 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.046702.
22. Solomon M.D., McNulty E.J., Rana J.S. et al. The Covid-19 Pandemic and the Incidence of Acute Myocardial Infarction. *N Engl J Med* 2020; DOI: 10.1056/NEJMc2015630.
23. De Filippo O., D'Ascenzo F., Angelini F. et al. Reduced rate of hospital admissions for ACS during Covid-19 outbreak in northern Italy. *N Engl J Med* 2020; DOI: 10.1056/NEJMc2009166.

24. Zhang L., Feng X., Zhang D. et al. Deep Vein Thrombosis in Hospitalized Patients with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in Wuhan, China: Prevalence, Risk Factors, and Outcome. *Circulation* 2020; <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.046702>.
25. Cui S., Chen S., Li X., Liu S., Wang F. Prevalence of venous thromboembolism in patients with severe novel coronavirus pneumonia. *J ThrombHaemost* 2020; doi:10.1111/JTH.14830.
26. Liverpool Drug Interaction Group. Interactions with Experimental COVID-19 Therapies. <https://www.covid19-druginteractions.org/>
27. Mackey K., King V.J., Gurley S. et al. Risks and Impact of Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors or Angiotensin-Receptor Blockers on SARS-CoV-2 Infection in Adults. A LivingSystematicReview. *AnnInternMed* 2020; doi:10.7326/M20-1515
28. Zhang P., Zhu L., Cai J. et al. Association of Inpatient Use of Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors and Angiotensin II Receptor Blockers with Mortality Among Patients With Hypertension Hospitalized With COVID-19. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.120.317134.
29. Kuster G.M., Pfister O., Burkard T. et al. SARS-CoV2: should inhibitors of the renin-angiotensin system be withdrawn in patients with COVID-19? *EurHeart J* 2020; 41: 1801-1803.
30. Vaduganathan M., Vardeny O., Michel T. et al. Renin-Angiotensin-Aldosterone System Inhibitors in Patients with Covid-19. *N Engl J Med* 2020; 382: 1653-1659.
31. Thachil J. The versatile heparin in COVID-19. *J ThrombHaemost* 2020; doi: 10.1111/JTH.14821.
32. Mercurio N.J., Yen C.F., Shim D.J. et al. Risk of QT Interval Prolongation Associated With Use of Hydroxychloroquine With or Without Concomitant Azithromycin Among Hospitalized Patients Testing Positive for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol* 2020; doi: 10.1001/jamacardio.2020.1834.
33. Rosenberg E.S., Dufort E.M., Udo T. Association of Treatment With Hydroxychloroquine or Azithromycin With In-Hospital Mortality in Patients With COVID-19 in New York State. *JAMA* 2020; doi:10.1001/jama.2020.8630.
34. De Rosa S., Spaccarotella C., Basso C. et al.; on behalf of SocietaItaliana di Cardiologia and the CCU Academy investigators group. Reduction of hospitalizations for myocardial infarction in Italy in the COVID-19 era. *Eur Heart J* 2020; doi:10.1093/eurheartj/ehaa409.
35. Obi A.T., Barnes G.D., Wakefield T.W., et al. Practical diagnosis and treatment of suspected venous thromboembolism during COVID-19 pandemic. *VascSurg: Venous and LymDis* 2020; doi: 10.1016/j.jvsv.2020.04.009.

# ОСОБЕННОСТИ ВЕДЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ В УСЛОВИЯХ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ

## **Эпидемиология COVID-19 при сахарном диабете**

Раннее исследование в Ухани лиц с тяжелой пневмонией вследствие COVID-19 описало высокую распространенность сахарного диабета (СД) (22 %) у умерших пациентов [1].

Другое крупное исследование уже определило СД 2 типа как предиктор тяжелого течения COVID-19 (16,2%), уступая только артериальной гипертензии (23,7%) [2].

В дальнейшем, мета-анализ, который включал эти и другие исследования, показал, что распространенность СД была в два раза выше у лиц с тяжелым течением коронавирусной инфекции [3]. Последующие исследования продемонстрировали связь между СД, неблагоприятным прогнозом и повышенным риском смерти.

Недавнее ретроспективное исследование в Ухани, включающее 174 пациента с COVID-19, показало, что 21,2% пациентов имели в анамнезе СД. Авторы определили диабет как фактор риска тяжести инфекции, основываясь на рентгенографических данных, биомаркерах воспаления и повреждения органов-мишеней [4]. Эти данные согласуются с исследованием, включившим более 72 000 случаев по всему Китаю, где смертность у лиц с диабетом и COVID-19 составила 7,3%, в то время как в общей популяции смертность составила 2,3% [5].

Итальянский национальный институт здравоохранения, проведя анализ, определил распространенность СД среди пациентов, умерших при ин-

инфицировании SARS-CoV-2, которая составила 35,5 %. Это подтвердило наличие СД как важнейший фактор риска смертности при инфицировании COVID-19 [6].

Дальнейшие исследования, описывающие течение COVID-19 в США, оценили СД как наиболее распространенное заболевание у инфицированных SARS-CoV-2 (10,9 %). Кроме того, около 32 % пациентов, нуждающихся в госпитализации, имели диабет [7].

Несмотря на то, что наличие диабета и связано с более неблагоприятными исходами при COVID-19, восприимчивость к SARS-CoV-2 у лиц с СД не выше, чем без него. Согласно некоторым исследованиям, распространенность СД у инфицированных COVID-19 даже несколько ниже, чем в общей популяции [8]. Так мета-анализ 12 исследований, включающих 2108 китайских пациентов с COVID-19, указывает на распространенность СД в 10,3 % (63), что соответствует общенациональной распространенности диабета в 10,9 % [9].

Итальянское исследование в Падуе, включающее 146 пациентов с подтвержденной инфекцией SARS-CoV-2 выявило похожую картину: распространенность диабета у этих пациентов составляла 8,9 % (средний возраст 65,3 года), в то время в 2018 в том же регионе распространенность СД той же возрастной группы составляла 11,0 % [10].

### **Потенциальные механизмы повышенного риска тяжелого течения COVID-19 при сахарном диабете**

СД является одной из основных причин заболеваемости и смертности во всем мире. Это связано с развитием макрососудистых и микрососудистых осложнений диабета, которые в конечном итоге влияют на общую продолжительность жизни пациента [11]. Взаимосвязь между СД и различными инфекционными заболеваниями обсуждается довольно давно и признана клинически важной [12]. Такие инфекции, как грипп и пневмония, часто встречаются у лиц с СД и являются наиболее серьезными инфекционными состояниями у больных СД, особенно в пожилом возрасте [13]. Тем не менее, дискуссионным остается вопрос, насколько само наличие СД повышает восприимчивость к инфекционным агентам и влияет на исходы инфекционных заболеваний, или основными причинами высокой восприимчивости являются наличие ССЗ, снижения функции почек и другие сопутствующие заболевания, которые часто связаны с диабетом [14].

Ранее сообщалось, что наличие СД и гипергликемия являются значимыми предикторами тяжести и смертности пациентов, инфицированных различными вирусами, включая пандемический грипп 2009 года А (H1N1), SARS-CoV (36) и MERS-CoV [15].

В условиях нынешней пандемии SARS-CoV-2 многие исследователи показали, что пожилые пациенты с хроническими заболеваниями, включая диабет, были подвержены более высокому риску развития тяжелой формы ХОБЛ-19 и смертности [2, 5].

Известно, что СД сам по себе является хроническим воспалительным состоянием со множественными метаболическими и сосудистыми нарушениями, которые могут влиять восприимчивость к патогенным микроорганизмам [11]. Гипергликемия, гиперинсулинемия и инсулинорезистентность способствуют увеличению синтеза конечных продуктов гликирования (КПГ) и провоспалительных цитокинов, усилению окислительного стресса, а также повышения процессов адгезии [16]. Эти патологические воспалительные процессы могут определять причину более высокой заболеваемости COVID-19 с худшими исходами у пациентов с СД.

Патогенетическая связь между COVID-19 и СД широко обсуждается, однако данные довольно скудные. Возможно, инфекция SARS-CoV-2 у пациентов с СД вызывает более ярко протекающую стрессовую гипергликемию с большим выделением контринсулярных гормонов — глюкокортикоидов и катехоламинов, что приводит к значительному повышению уровня глюкозы в крови и аномально высокой вариабельности глюкозы [17]. С другой стороны, ретроспективное исследование, проведенное в Ухани, показало, что около 10% пациентов с СД2 и ХОБЛ-19 перенесли как минимум один эпизод гипогликемии ( $<3,9$  ммоль/л) [18]. Было показано, что гипогликемия при COVID-19 активирует провоспалительные моноциты и повышает реактивность тромбоцитов, способствуя более высокой смертности от ССЗ у инфицированных пациентов с диабетом [19]. Однако, открытым остается вопрос, как именно у этих пациентов возникает воспалительный и иммунный ответ, а также может ли гипер- или гипогликемия влиять на вирулентность SARS-CoV-2 или сам вирус влияет на секрецию инсулина или контроль гликемии. Кроме того, неопределенным остается влияние стандартного медикаментозного лечения диабета на исходы COVID-19 и терапии COVID-19 на метаболизм глюкозы.

Было описано несколько дефектов иммунного ответа, связанных с гипергликемией, хотя клиническая значимость некоторых нарушений *in vitro* все еще не до конца понятна [20]. Уже известно, что плохо контролируемый СД связан с угнетением пролиферативного ответа лимфоцитов на различные виды возбудителей [21], а также с нарушением функций моноцитов / макрофагов и нейтрофилов [11]. Аномальная реакция гиперчувствительности замедленного типа и дисфункция активации комплемента также были описаны у пациентов с СД. Исследования *in vitro* показали, что воздействие на эпителиальные клетки легочной ткани высоких концентраций глюкозы

значительно увеличивает инфицирование и репликацию вируса гриппа, что указывает на то, что гипергликемия способствует усилению репликации вируса *in vivo* [22]. В моделях на животных структурные изменения в легких, такие как увеличенная проницаемость капилляров и поражение альвеолярного эпителия были связаны с диабетом [23]. С другой стороны, у пациентов с СД обычно наблюдается значительное снижение форсированной жизненной емкости легких и объема форсированного выдоха за одну секунду, что также связано с гипергликемией и отложением КПГ [24].

У пациентов с COVID-19 выявляется лимфоцитопения и, в меньшей степени, тромбоцитопения и лейкопения, и эти изменения наиболее выражены среди пациентов с тяжелым течением инфекции [2]. Повышение провоспалительных цитокинов, включая интерлейкин-6 и С-реактивный белок, а также усиление коагуляции с высокими концентрациями D-димера, также были ассоциированы с тяжестью течения COVID-19 [5].

При СД 2, кроме отмеченного ранее воспалительного процесса, имеет место дисбаланс между коагуляцией и фибринолизом, с повышением активности факторов свертывания и относительным ингибированием фибринолитической системы. Как инсулинорезистентность, так и СД 2 типа связаны с наличием эндотелиальной дисфункции, повышенной агрегацией и активацией тромбоцитов. Эти изменения способствуют развитию гиперкоагуляционного протромботического состояния. Кроме того, атеросклероз, хроническое воспаление в стенке сосудов и эндотелиальная дисфункция также являются частью патогенеза других хронических заболеваний, например гипертонии и ССЗ [13]. Таким образом, СД 2 типа сам по себе и особенно у лиц старше 60 лет с гипертонией и / или ССЗ может способствовать усилению репликации SARS-CoV-2 и более продолжительному провоспалительному ответу, что ухудшает прогноз [1].

Проникновение вирусов в клетки организма хозяина является фундаментальным компонентом межвидовой передачи, особенно для коронавирусов (CoV). При воздействии вируса на хозяина все CoV опосредованно через белок Spike связываются с клетками, которые экспрессируют специфические рецепторы. После связывания с клетками-мишенями протеаза клетки-хозяина расщепляет шип CoV, что позволяет вирусу проникать в клетку и размножаться [25]. Ангиотензин-превращающий фермент 2 (АПФ2) является одним из основных рецепторов как для SARS-CoV, так и для SARS-CoV-2. АПФ2 широко экспрессируются в дыхательных путях, сердце, почках, кишечнике, нейронах головного мозга, эндотелии артерий и вен, иммунных клетках и поджелудочной железе [26]. Китайское исследование сравнило 39 пациентов с SARS-CoV без предшествующего диабета, которые не получали лечение стероидами, с 39 подобранными здоровыми братьями и сестрами

и показало, что у 20 из 39 пациентов с SARS-CoV за время нахождения в клинике развился СД. Поскольку иммуноокрашивание на АПФ2 было наиболее выражено в островках поджелудочной железы, было высказано предположение, что SARS-CoV может повреждать островки Лангерганса и вызывать острый инсулинозависимый СД [27]. Следовательно, повреждение бета-клеток поджелудочной железы может происходить и у пациентов с COVID-19 и диабетом, что влияет на ухудшение течения и инфекционного процесса, и течения СД.

## **Снижение риска инфицирования у пациентов с СД**

Согласно рекомендациям Российской ассоциации эндокринологов, пациентам с СД рекомендуются общие принципы профилактики инфицирования, а именно — меры гигиены и самоизоляции.

Тщательный контроль гликемии и удержание уровня глюкозы в целевых диапазонах является залогом предупреждения инфицирования. Поэтому пациентам СД рекомендовано продолжить подобранную сахароснижающую, антигипертензивную и гиполипидемическую терапию.

## **Ведение пациентов с СД и COVID-19**

В случае инфицирования пациента с диабетом коронавирусной инфекцией рекомендовано соблюдать следующие правила:

- чаще контролировать уровень глюкозы в крови и вести дневник самоконтроля;
- при повышении уровня глюкозы крови выше 13–15 ммоль/л определить уровень кетонов в моче по тест-полоскам. При положительном анализе срочно связаться с врачом;
- пить жидкость в достаточном количестве для предупреждения дегидратации;
- контролировать температуру;
- дробное питание 4–5 раз в день небольшими порциями.

Сахароснижающая терапия в случае заболевания коронавирусной инфекцией зависит от общего состояния пациента и от уровня гликемии [28].

Так, при легком течении инфекции и уровне глюкозы плазмы < 13 ммоль/л, при отсутствии признаков дегидратации, температуры тела менее 38,5 °С рекомендовано: продолжить прежнюю сахароснижающую терапию любыми классами препаратов. Предпочтение отдается метформину и метформину пролонгированного действия, ингибиторам ДПП-4 (кроме саксаглиптина), препаратам сульфонилмочевины с низким риском гипогликемии (например

гликлазид МВ, глимепирид), агонистам рецепторов ГПП-1 (при отсутствии тошноты и рвоты) и ингибиторам НГЛТ2 (под строгим контролем кетон мочи).

Если же уровень глюкозы плазмы натощак  $>13$  ммоль/л, у пациента появились признаки дегидратации, и температура тела выше  $38,5$  °С, то пациенту рекомендован перевод на базис-болюсную инсулинотерапию с распределением дозы инсулина короткого (ультракороткого) действия и базального инсулина 50%/50%. Доза базального инсулина на старте должна составлять 10 ЕД в сутки или 0,1–0,2 ЕД на кг массы тела, а доза инсулина короткого (ультракороткого) действия — 4 ЕД или 10% от дозы базального инсулина перед основными приемами пищи.

При этом препараты метформина, агонистов рецепторов ГПП-1, ингибиторов НГЛТ2, сульфонилмочевины необходимо отменить. Это связано с тем, что метформин может повышать уровень молочной кислоты, ингибиторы НГЛТ-2 могут вызвать дегидратацию, изменение метаболизма жиров с риском развития кетоацидоза, агонисты рецепторов ГПП-1 могут вызвать тошноту и рвоту, что может усугубить состояние пациента [29].

## Сопутствующая терапия у пациентов с СД и COVID-19

Во многих исследованиях сообщалось о снижении смертности и необходимости эндотрахеальной интубации у пациентов с вирусной пневмонией, которые продолжали использовать ингибиторы АПФ (ИАПФ) и блокаторы рецепторов ангиотензина (БРА) [30]. Предполагается, что эти препараты обладают значительным иммуномодулирующим эффектом и уменьшают легочную и системную воспалительную реакцию за счет снижения продукции провоспалительных цитокинов [31]. Эти классы препаратов широко используются пациентами с СД и артериальной гипертонией, поэтому их влияние на клиническое течение COVID-19 широко обсуждается.

Кроме того, показано, что фермент дипептидилпептидаза-4 (ДПП-4) является основным рецептором для MERS-CoV. Поскольку ингибиторы ДПП-4 широко используются для терапии СД, активно обсуждается вопрос, может ли ДПП-4 являться рецептором и для SARS-CoV-2, и могут ли ингибиторы ДПП-4 оказывать защитное действие против COVID-19 [32].

Что касается влияния препаратов для лечения COVID-19 на течение СД, то одним из многообещающих фармакологических вариантов, актуальных для пациентов с диабетом, до недавнего времени был хлорохин и его гидроксипроксианалог — гидроксихлорохин. Хотя эффективность и безопасность хлорохина для лечения COVID-19 у человека были неясными, одно из исследований показало, что препарат был высокоэффективен в борьбе с ин-

фекцией SARS-CoV-2 *in vitro*. В дополнение к его иммуномодулирующему и противовоспалительному эффекту, хлорохин повышает эндосомный pH и препятствует гликозилированию клеточных рецепторов SARS-CoV, блокируя тем самым вирусное инфицирование [33]. В некоторых исследованиях сообщалось, что гидроксихлорохин улучшает гликемический контроль у декомпенсированных и резистентных к лечению пациентов с диабетом [34]. Гидроксихлорохин был одобрен для лечения СД 2 типа в Индии в качестве дополнительной терапии для пациентов, которые не достигают целевых уровней гликемии на фоне двухкомпонентной сахароснижающей терапии [35]. При этом основной механизм гипогликемического эффекта гидроксихлорохина остается неясным. Возможно, препарат улучшает функцию бета-клеток и улучшает внутриклеточный синтез инсулина [36].

Однако, в мае 2020 г. Всемирная организация здравоохранения приостановила клинические испытания гидроксихлорохина и хлорохина в качестве потенциального лекарства от Covid-19 из соображений безопасности, так как недавнее исследование показало, что применение гидроксихлорохина не только неэффективно, но и увеличивает риск смерти пациента. Проанализировав данные 96 тысяч пациентов из 671 клинических центров по всему миру, авторы пришли к выводу, что хлорохин и его производное, гидроксихлорохин, потенциально опасен тем, что может вызывать осложнения со стороны сердечно-сосудистой системы. Вероятность возникновения сердечной аритмии у принимавших антималярийный препарат была заметно повышена [37].

## **Неблагоприятные исходы у пациентов с COVID-19 и сахарным диабетом**

В наблюдательном исследовании CORONADO, результаты которого были опубликованы в мае 2020 г. в журнале "Diabetologia", было изучено исходы госпитализации 1317 пациентов, находившихся на лечении в 53 городах Франции с периодом с 10 по 31 марта. Целью исследования являлось выявление фенотипических характеристик пациентов с СД, госпитализированных по поводу COVID-19.

Основным рассматриваемым исходом была необходимость ИВЛ и/или смерть в течение 7 дней после поступления. Средний возраст пациентов составил 69,8 лет и 64,9% от общей группы были мужчины. Средний ИМТ был 28,4 кг/м<sup>2</sup>, в то время как уровень гликированного гемоглобина был 8,1%.

У большей части участников исследования был СД 2 типа (88,5%), подавляющая часть (56,6%) находилась на терапии метформином.

По результатам исследования было обнаружено, что основной исход наступил у 29% пациентов; в то же время статистически значимые разли-

чия между группами с основным исходом и другими исходами (например, успешной выпиской) были обнаружены только по ИМТ. Он был значимо выше ( $p=0,0009$ ) у пациентов с основным исходом, в то время как никакие другие факторы, оцениваемые при поступлении, а именно: возраст, тип диабета, уровень гликированного гемоглобина, наличие осложнений диабета и тип сахароснижающей терапии значимо не отличались между группами.

Очень интересным результатом стала обнаруженная закономерность в том, что влияние ИМТ на основной исход было менее выражено у пациентов с морбидным ожирением ( $ИМТ \geq 40$ ) по сравнению с пациентами с 1–2 степенью ожирения. Данный феномен по наблюдениям в ОРИТ уже назвали «парадокс ожирения» [38].

### **Заключение**

В ведении пациентов с СД и коронавирусной инфекцией важно наличие мультидисциплинарной команды, включающей инфекционистов, эндокринологов, пульмонологов, психологов, диетологов и специалистов по реабилитации и не только в период инфицирования, но и позже — на этапе реабилитации и выздоровления.

Особое внимание следует уделять людям с диабетической нефропатией или сосудистыми осложнениями диабета, ожирением 1–2 степени. Наконец, повышение внимания со стороны самих пациентов с СД и медицинских работников, строгое соблюдение мер профилактики и самоизоляции, более низкие пороги для госпитализации этих пациентов могут оказать положительное влияние на течение коронавирусной инфекции.

### **Список литературы**

1. Yang X, Yu Y, Xu J, Shu H, Xia J, Liu H, 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. [https://doi.org/10.1016/s2213-2600\(20\)30079-5](https://doi.org/10.1016/s2213-2600(20)30079-5).
2. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, Liang WH, Ou CQ, He JX, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med*. 2020. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2002032>.
3. Li B, Yang J, Zhao F, Zhi L, Wang X, Liu L, et al. Prevalence and impact of cardiovascular metabolic diseases on COVID-19 in China. *Clin Res Cardiol*. 2020. <https://doi.org/10.1007/s00392-020-01626-9>.

4. Guo W, Li M, Dong Y, Zhou H, Zhang Z, Tian C, et al. Diabetes is a risk factor for the progression and prognosis of COVID-19. *Diabetes Metab Res Rev*. 2020:e3319. <https://doi.org/10.1002/dmrr.3319>.
5. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA*. 2020. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.2648>.
6. Fadini GP, Morieri ML, Longato E, Avogaro A. Prevalence and impact of diabetes among people infected with SARS-CoV-2. *J Endocrinol Invest*. 2020. <https://doi.org/10.1007/s40618-020-01236-2>.
7. CDC. Preliminary Estimates of the Prevalence of Selected Underlying Health Conditions Among Patients with Coronavirus Disease 2019 — United States, February 12–March 28, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2020;69:382–6. <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm6913e2>.
8. Fadini GP, Morieri ML, Longato E, Avogaro A. Prevalence and impact of diabetes among people infected with SARS-CoV-2. *Journal of Endocrinological Investigation* 2020. doi: 10.1007/s40618-020-01236-2.
9. Wang L, Gao P, Zhang M, Huang Z, Zhang D, Deng Q, et al. Prevalence and Ethnic Pattern of Diabetes and Prediabetes in China in 2013. *JAMA*. 2017;317 (24): 2515–23. Epub 2017/06/28. doi: 10.1001/jama.2017.7596. PubMed PMID: 28655017; PubMed Central PMCID: PMC5815077.
10. Longato E, Di Camillo B, Sparacino G, Saccavini C, Avogaro A, Fadini GP. Diabetes diagnosis from administrative claims and estimation of the true prevalence of diabetes among 4.2 million individuals of the Veneto region (North East Italy). *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2020;30 (1): 84–91. Epub 2019/11/24. doi: 10.1016/j.numecd.2019.08.017. PubMed PMID: 31757572.
11. Williams R, Karuranga S, Malanda B, Saeedi P, Basit A, Besançon S, et al. Global and regional estimates and projections of diabetes-related health expenditure: Results from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas, 9<sup>th</sup> edition. *Diabetes Res Clin Pract*. 2020 Feb 13:108072. doi: 10.1016/j.diabres.2020.108072.
12. Pearson-Stuttard J, Blundell S, Harris T, Cook DG, Critchley J. Diabetes and infection: assessing the association with glycaemic control in population-based studies. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2016;4 (2): 148–58. Epub 2015/12/15. doi: 10.1016/S2213-8587(15) 00379-4. PubMed PMID: 26656292.
13. Li S, Wang J, Zhang B, Li X, Liu Y. Diabetes Mellitus and Cause-Specific Mortality: A Population-Based Study. *Diabetes Metab J*. 2019;43 (3): 319–41. Epub 2019/06/19. doi: 10.4093/dmj.2018.0060. PubMed PMID: 31210036; PubMed Central PMCID: PMC6581547.
14. Knapp S. Diabetes and infection: is there a link? –A mini-review. *Gerontology*. 2013;59 (2): 99–104. Epub 2012/11/28. doi: 10.1159/000345107. PubMed PMID: 23182884.

15. Banik GR, Alqahtani AS, Booy R, Rashid H. Risk factors for severity and mortality in patients with MERS-CoV: Analysis of publicly available data from Saudi Arabia. *Virology*. 2016;31 (1): 81–4. Epub 2016/01/31. doi: 10.1007/s12250-015-3679-z. PubMed PMID: 26826080.
16. Petrie JR, Guzik TJ, Touyz RM. Diabetes, Hypertension, and Cardiovascular Disease: Clinical Insights and Vascular Mechanisms. *Can J Cardiol*. 2018;34 (5): 575–84. Epub 2018/02/21. doi: 10.1016/j.cjca.2017.12.005. PubMed PMID: 29459239; PubMed Central PMCID: PMC5953551.
17. Wang A, Zhao W, Xu Z, Gu J. Timely blood glucose management for the outbreak of 2019 novel coronavirus disease (COVID-19) is urgently needed. *Diabetes Res Clin Pract*. 2020:108118. Epub 2020/03/18. doi: 10.1016/j.diabres.2020.108118. PubMed PMID: 32179126.
18. Zhou J, Tan J. Diabetes patients with COVID-19 need better care. *Metabolism*. 2020:154216. Epub 2020/03/30. doi: 10.1016/j.metabol.2020.154216. PubMed PMID: 32220612; PubMed Central PMCID: PMC7102634.
19. Iqbal A, Prince LR, Novodvorsky P, Bernjak A, Thomas MR, Birch L, et al. Effect of Hypoglycemia on Inflammatory Responses and the Response to Low-Dose Endotoxemia in Humans. *J Clin Endocrinol Metab*. 2019;104 (4): 1187–99. Epub 2018/09/27. doi: 10.1210/jc.2018-01168. PubMed PMID: 30252067; PubMed Central PMCID: PMC6391720.
20. Geerlings SE, Hoepelman AI. Immune dysfunction in patients with diabetes mellitus (DM). *FEMS Immunol Med Microbiol*. 1999;26 (3–4): 259–65. Epub 1999/11/27. doi: 10.1111/j.1574-695X.1999.tb01397.x. PubMed PMID: 10575137.
21. Moutschen MP, Scheen AJ, Lefebvre PJ. Impaired immune responses in diabetes mellitus: analysis of the factors and mechanisms involved. Relevance to the increased susceptibility of diabetic patients to specific infections. *Diabete Metab*. 1992;18 (3): 187–201. Epub 1992/05/01. PubMed PMID: 1397473.
22. Kohio HP, Adamson AL. Glycolytic control of vacuolar-type ATPase activity: a mechanism to regulate influenza viral infection. *Virology*. 2013;444 (1–2): 301–9. Epub 2013/07/24. doi: 10.1016/j.virol.2013.06.026. PubMed PMID: 23876457.
23. Popov D, Simionescu M. Alterations of lung structure in experimental diabetes, and diabetes associated with hyperlipidaemia in hamsters. *Eur Respir J*. 1997;10 (8): 1850–8. Epub 1997/08/01. doi: 10.1183/09031936.97.10081850. PubMed PMID: 9272930.
24. Lange P, Groth S, Kastrup J, Mortensen J, Appleyard M, Nyboe J, et al. Diabetes mellitus, plasma glucose and lung function in a cross-sectional population study. *Eur Respir J*. 1989;2 (1): 14–9. Epub 1989/01/01. PubMed PMID: 2651148.
25. Letko M, Marzi A, Munster V. Functional assessment of cell entry and receptor usage for SARS-CoV-2 and other lineage B betacoronaviruses. *Nat Microbiol*. 2020. Epub 2020/02/26. doi: 10.1038/s41564-020-0688-y. PubMed PMID: 32094589.

26. Song Z, Xu Y, Bao L, Zhang L, Yu P, Qu Y, et al. From SARS to MERS, Thrusting Coronaviruses into the Spotlight. *Viruses*. 2019;11 (1). Epub 2019/01/17. doi: 10.3390/v11010059. PubMed PMID: 30646565; PubMed Central PMCID: PMC6357155.
27. Yang JK, Lin SS, Ji XJ, Guo LM. Binding of SARS coronavirus to its receptor damages islets and causes acute diabetes. *Acta Diabetol*. 2010;47 (3): 193–9. Epub 2009/04/01. doi: 10.1007/s00592–009–0109–4. PubMed PMID: 19333547; PubMed Central PMCID: PMC6357155.
28. A. Hussain, B. Bhowmik, N. Cristina do Vale Moreira, COVID-19 and Diabetes: Knowledge in Progress, *Diabetes Research and Clinical Practice* (2020), doi: <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2020.108142>
29. Эндокринопатии и Covid-19. Неотложные состояния, их профилактика и лечение. [https://www.endocrincentr.ru/sites/default/files/all/news2020/Institut%20Diabeta/COVID-19\\_enc2020–4.pdf](https://www.endocrincentr.ru/sites/default/files/all/news2020/Institut%20Diabeta/COVID-19_enc2020–4.pdf)
30. Henry C, Zaizafoun M, Stock E, Ghamande S, Arroliga AC, White HD. Impact of angiotensin-converting enzyme inhibitors and statins on viral pneumonia. *Proc (Bayl Univ Med Cent)*. 2018;31 (4): 419–23. Epub 2019/04/06. doi: 10.1080/08998280.2018.1499293. PubMed PMID: 30948970; PubMed Central PMCID: PMC6414001.
31. Mortensen EM, Pugh MJ, Copeland LA, Restrepo MI, Cornell JE, Anzueto A, et al. Impact of statins and angiotensin-converting enzyme inhibitors on mortality of subjects hospitalised with pneumonia. *Eur Respir J*. 2008;31 (3): 611–7. Epub 2007/10/26. doi: 10.1183/09031936.00162006. PubMed PMID: 17959631.
32. Gentile S, Strollo F, Ceriello A. COVID-19 Infection in Italian People with Diabetes: Lessons Learned from our Future (an experience to be used). *Diabetes Research and Clinical Practice*, in press. 2020.
33. Wang M, Cao R, Zhang L, Yang X, Liu J, Xu M, et al. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. *Cell Res*. 2020;30 (3): 269–71. Epub 2020/02/06. doi: 10.1038/s41422–020–0282–0. PubMed PMID: 32020029; PubMed Central PMCID: PMC6357155.
34. Rekedal LR, Massarotti E, Garg R, Bhatia R, Gleeson T, Lu B, et al. Changes in glycosylated hemoglobin after initiation of hydroxychloroquine or methotrexate treatment in diabetes patients with rheumatic diseases. *Arthritis Rheum*. 2010;62 (12): 3569–73. Epub 2010/08/20. doi: 10.1002/art.27703. PubMed PMID: 20722019; PubMed Central PMCID: PMC6357155.
35. Kumar V, Singh MP, Singh AP, Pandey MS, Kumar S, Kumar S. Efficacy and safety of hydroxychloroquine when added to stable insulin therapy in combination with metformin and glimepiride in patients with type 2 diabetes compare to sitagliptin *International Journal of Basic & Clinical Pharmacology* 2018;7 (10): 1959–64. doi: <http://dx.doi.org/10.18203/2319–2003.ijbcp20183930>.

36. Emami J, Pasutto FM, Mercer JR, Jamali F. Inhibition of insulin metabolism by hydroxychloroquine and its enantiomers in cytosolic fraction of liver homogenates from healthy and diabetic rats. *Life Sci.* 1999;64 (5): 325-35. Epub 1999/03/11. doi: 10.1016/s0024-3205 (98) 00568-2. PubMed PMID: 10072192.
37. Mandeep R Mehra, Sapan S Desai, Frank Ruschitzka, Amit N Patel. Hydroxychloroquine or chloroquine with or without a macrolide for treatment of COVID-19: a multinational registry analysis. *Lancet.* Published online May 22, 2020 DOI:[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31180-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31180-6)
38. Bertrand Cariou, Samy Hadjadj, Matthieu Wargny et al. Phenotypic characteristics and prognosis of inpatients with COVID-19 and diabetes: the CORONADO study. *Diabetologia.* Published online May 29, 2020 <https://doi.org/10.1007/s00125-020-05180-x>

## **ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ И КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ**

В структуре смертности населения России злокачественные новообразования занимают второе место (16,1%) после ССЗ. Удельный вес злокачественных новообразований в структуре смертности мужского населения составил 17,3%, женского — 14,8%. В структуре смертности населения России от злокачественных новообразований наибольший удельный вес составляют опухоли трахеи, бронхов, легкого (17,3%), желудка (9,5%), ободочной кишки (8,0%), молочной железы (7,5%), поджелудочной железы (6,3%), прямой кишки (5,5%) [1].

Онкологические больные более восприимчивы к инфекциям из-за системного иммуносупрессивного состояния, вызванного как самим воздействием опухоли на макроорганизм, так и непосредственно противоопухолевой терапией. При метаболизме опухоли могут выделяться иммуносупрессирующие цитокины, хемокины и прочие молекулы. Известно, что многие виды лекарственной терапии (в частности, химиотерапия) оказывают иммуносупрессивное действие путем влияния на лейкоциты, вызывая в некоторых случаях фебрильную нейтропению и лимфопению, в связи с чем повышают риск инфекций. Хирургическое лечение также сопряжено с увеличением риска развития инфекций [2].

Следовательно, наличие онкологического заболевания способствует повышению риска тяжелого течения инфекционных заболеваний, в том числе COVID-19 и, соответственно, ухудшает прогноз жизни.

Из первых 1590 случаев коронавируса в Китае — 18 (1 % из общего числа) пациентов имели злокачественные новообразования. Рак легкого был наиболее часто встречаемой опухолью в структуре новообразований (28 %). 4 пациента получили противоопухолевое лечение в течение последнего месяца, остальные были условно признаны выздоровевшими после проведенного хирургического лечения. При сравнении с неонкологическими пациентами больные раком были старше возрастом, чаще курили, имели тахипноэ и более выраженные признаки изменений на КТ. Отличий по полу пациентов не было, равно как и по другим симптомам, сопутствующим заболеваниям, исходным изменениям на рентгенограммах [3–5].

У онкологических больных отмечалась более высокая частота тяжелых событий (7 из 18 пациентов, 39 %), требующих нахождения в отделении интенсивной терапии, искусственной вентиляции легких и приведших к смерти, по сравнению с пациентами без рака (124 из 1572 пациентов, 8 %,  $p=0,0003$ ). Кроме того, пациенты, которые получили химиотерапию или хирургическое вмешательство за месяц до выявления COVID-19, имели более высокий риск (3 из 4 пациентов) клинически тяжелых событий, чем те, кто не получал химиотерапию или хирургическое вмешательство (6 из 14 пациентов, 43 %) [6–9].

Эти риски были дополнительно подтверждены при анализе с применением логистической регрессии (отношение рисков [ОР] 5,34;  $p=0,0026$ ) после учета других факторов риска, включая возраст, историю курения и коморбидность. Наличие рака представляло наибольший риск возникновения осложнений. Среди больных раком пожилой возраст был единственным дополнительным фактором риска тяжелых событий (ОР 1,43;  $p=0,072$ ). Больные раком легкого не имели более высокой вероятности тяжелых событий по сравнению с больными другими типами рака (1 из 5 больных раком легкого (20 %) против 8 из 13 пациентов (62 %) с другими типами рака;  $p=0,294$ ).

Также авторы использовали регрессионную модель Кокса для оценки зависящих от времени опасности развития тяжелых событий и обнаружили, что у онкологических больных ухудшение общего состояния происходило быстрее, чем у пациентов без рака (среднее время до тяжелых событий 13 дней по сравнению с 43 днями;  $p<0,0001$ ; ОР=3,56).

Таким образом, исследователи делают вывод, что онкологические пациенты имеют более тяжелое течение болезни COVID-19, сопряженное с высоким риском развития осложнений [10,11].

Американское противораковое общество также отмечает высокую вероятность более тяжелого течения COVID-19 у онкологических пациентов, рекомендуя больным и лицам, осуществляющим уход за ними, принимать

особые меры предосторожности, чтобы снизить риск заражения коронавирусом [12].

Международный реестр TERAVOLT был инициирован в марте 2020 года для предоставления данных о результатах коронавирусной инфекции у пациентов с диагностированным раком органов грудной клетки. На сегодняшний день в нем принимает участие 21 страна [13].

Данные из реестра TERAVOLT показали 34,6 % смертности среди 200 пациентов с COVID-19 и раком легкого. Сообщалось, что больные раком, инфицированные COVID-19, подвергаются повышенному риску смерти, но его значимость не определена. Существует ряд факторов риска, которые увеличивают риск осложнений: возраст, табакокурение, наличие сопутствующих заболеваний и лечение с иммунодепрессивным эффектом. По состоянию на 12 апреля 2020 года в реестр было включено 200 пациентов. Их средний возраст составлял 68 лет, большую часть составили мужчины — 70,5 %. Немелкоклеточный рак легких был подтвержден гистологически у 75,5 % пациентов, а мелкоклеточный рак легких — у 14,5 % пациентов. Большинство пациентов (73,5 %) страдали IV стадией заболевания. Приблизительно у 27 % пациентов было, по крайней мере, три сопутствующих заболевания. Около 74 % пациентов получали текущее лечение рака 19 % только ингибиторами тирозинкиназы, 32,7 % — только химиотерапией, 23,1 % — только иммунотерапией и 13,6 % — химиотерапией плюс иммунотерапия. Всего было госпитализировано 152 пациента (76 %). Однако 91 % пациентов не был принят в ОИТ из-за нехватки оборудования или институциональной политики. Наиболее частыми осложнениями были пневмония/пневмонит (79,6 %), острый респираторный дистресс-синдром (26,8 %), полиорганная недостаточность (7,6 %) и сепсис (5,1 %). Всего умерло 66 пациентов (34,6 %), причем большинство случаев смерти связано с COVID-19, а не с основным заболеванием. Однофакторный анализ показал отсутствие связи между лечением рака и повышенным риском госпитализации или смерти.

Для исследования команда использовала данные DATA-CAN, Национального исследовательского центра данных по раку в Великобритании для оценки еженедельного возврата срочных обращений из-за рака для ранней диагностики, а также посещаемости химиотерапии для больниц в Лидсе, Лондоне и Северной Ирландии, начиная с 2018 года.

Данные показали, что количество посещений химиотерапии значительно сократилось. В восьми больницах в трех регионах, где проводилась оценка, в среднем наблюдалось снижение на 60 % по сравнению с уровнями, предшествующими пандемии. Срочные направления больных раком снизились в среднем на 76 % по сравнению с уровнями, предшествующими пандемии, в трех регионах.

Сделан вывод, что во время пандемии COVID-19 соотношение «польза / риск» лечения рака может потребовать пересмотра тактики в отношении ведения некоторых пациентов.

Рекомендовано выделить две группы пациентов: «пациенты вне терапии» (А), которые завершили лечение или имеют заболевание под контролем (вне терапии); и пациенты, находящиеся на лечении (неoadъювантное или адъювантное лечение или лечение метастатической болезни) (В).

Пациенты с «активным заболеванием» могут иметь право на хирургическое вмешательство, химиотерапию и/или лучевую терапию, биологическую терапию, эндокринную терапию и иммунотерапию (либо в адъювантном, либо в метастатическом режиме) [14, 15].

Всем пациентам (А и В) обязательно проведение медицинского просвещения:

- а) избегать людных мест;
- б) носить средства индивидуальной защиты (СИЗ) при посещении больницы для лечения или иных вопросов;
- в) правильно мыть руки;
- г) не иметь контактов с друзьями и родственниками с симптомами COVID-19 или жить в эндемичных зонах;
- д) социальное дистанцирование и самоизоляция с минимизацией контактов.

Для пациентов, получающих активное лечение (В), живущих в эпидемических зонах, лечебные учреждения должны разрабатывать маршрутизацию с целью оказания онкологической помощи и, по возможности, эти правила распространять на пациентов с метастатическим процессом. Амбулаторные визиты для больных раком должны быть сокращены до максимально безопасного и практически осуществимого уровня, не ставя под угрозу лечение пациентов. Пациентов, получающих пероральное лечение, мониторинг которого можно проводить дистанционно, следует обеспечить лекарственными препаратами как минимум на 3 курса, чтобы уменьшить доступ в больницу. Мониторинг крови у этих пациентов можно проводить в местных лабораториях рядом с домом. Предлагается внедрение телемедицинских услуг. Более интенсивное наблюдение следует использовать во время лечения пациентов с раком легких или ранее перенесших операции на легких, а также пациентов старшего возраста или пациентов с другими сопутствующими заболеваниями. Следует предпринять интенсивные меры, чтобы избежать внутрибольничного распространения инфекции. Должны быть строгие и безопасные процедуры для оценки любых симптомов COVID-19, срочности и необходимости госпитализации. Для того чтобы регулировать доступ к «центрам по лечению рака», необходимо создавать «контрольные пункты»

для проверки на предмет раннего выявления потенциально инфицированных людей. Желательно, чтобы анализ на COVID-19 был сдан и выполнен за 1–2 дня до госпитализации в профильный онкологический стационар. Клинический персонал, ответственный за зону контроля, должен быть обучен и носить средства индивидуальной защиты. Лица, которые отвечают критериям для инфекционных заболеваний, требующих изоляции, таких как новый COVID-19 или другие возникающие инфекции, должны быть помещены в изолированные боксы/палаты как можно скорее. Они должны быть проверены и переданы в специализированные зоны COVID-19.

У больных раком в категорию риска включены:

- Пациенты, получающие химиотерапию в настоящее время или за последние 3 месяца
- Пациенты, получающие обширную лучевую терапию
- Пациенты, у которых была пересадка костного мозга или стволовых клеток за последние 6 месяцев, или которые все еще принимают иммунодепрессанты
- Пациенты с некоторыми видами рака крови или лимфатической системы, которые повреждают иммунную систему, даже если они не нуждаются в лечении (например, хроническая лейкемия, лимфома или миеломная болезнь).

Более высокий риск имеют больные раком с ослабленной иммунной системой, с такими показателями как:

- лейкоцитопения
- низкие уровни иммуноглобулина
- длительная иммуносупрессия (стероиды, антитела)

Особое внимание следует учитывать в случае недавних новых симптомов, таких как:

- высокая температура
- кашель
- боль в горле
- затрудненное дыхание
- мышечные боли
- слабость и усталость
- anosmia
- дисгевзия.

В таких ситуациях рекомендации включают в себя:

- Обследование на подтверждение COVID-19, если это еще не сделано.
- RT-PCR SARS-CoV-2 тестирование должно быть предложено всем пациентам, подвергающимся хирургии, лучевой терапии, химио-

- терапии или иммунотерапии, если это возможно и в идеале перед каждым циклом лечения.
- Следует также предложить тестирования пациентам, находящимся под наблюдением, или выжившим после рака, если у них присутствуют симптомы, наводящие на мысль о инфекции COVID-19.
  - Следует предложить серологию (на предмет выявления антител) для выявления предыдущей инфекции COVID-19 у всех больных раком.
  - Если возможности ограничены, тестирование RT-PCR SARS-CoV-2 следует предлагать всем пациентам с предполагаемыми симптомами инфекции COVID-19, находящимся на активном лечении, в фазе последующего наблюдения или выжившим.
  - Если серология ограничена, она должна быть предложена в первую очередь пациентам, подвергающимся хирургическому вмешательству, лучевой терапии, химиотерапии или иммунотерапии или любому активному противораковому лечению.
  - Оценить степень тяжести с помощью клинических, рентгенологических и биологических тестов.
  - Оценить потребность пациентов в госпитализации в специализированные отделения.

Основные принципы и рекомендации по лечению онкологических заболеваний в условиях пандемии сводятся к следующему:

- Рекомендуется общение, обсуждение с другими специалистами и с пациентами, желательно по телефону и иными способами дистанционного общения.
- Решения о начале или продолжении лечения должны обсуждаться как для неинфицированных пациентов, так и для COVID-19-положительных пациентов, если они страдают симптомами аутоиммунных заболеваний, все еще пригодны для лечения и желают сделать это после надлежащего объяснения риска / пользы.
- Обсудить преимущества и риски современной терапии рака в условиях пандемии COVID-19: условия лечения, прогноз заболевания, сопутствующие заболевания, предпочтения пациента и риски, связанные с инфекцией COVID-19.
- Если планируется местное лечение на ранней стадии (операция или облучение), необходимо изучение возможности отсрочки или определение приоритетов лечения, уравновешивая соотношение затрат и выгод в зависимости от возраста, сопутствующих заболеваний и воздействия по итогам хирургического вмешательства.

- Если внутривенное лечение продолжается, возможно, временно переключитесь на пероральное лечение, если оно доступно, для улучшения контроля заболевания.
- Определить приоритетность адъювантной терапии у пациентов с резецированным заболеванием в случаях, где ожидается значительный абсолютный выигрыш в выживаемости.
- Точно так же, обсудите преимущества и риски паллиативной терапии и варианты «терапевтических каникул», «Остановись и иди», поддерживающей терапии, перехода на пероральные препараты, если таковые имеются.
- Предусмотреть другие дополнительные схемы и графики для сокращения посещений больницы.
- Для пациентов, проходящих пероральное лечение, предпочитайте телефонные или веб-технологии для консультации и продления рецепта.
- При необходимости используйте телефонные или веб-технологии для оценки токсичности, адаптации дозы и рекомендации поддерживающего лечения.
- Обсудите более короткие / ускоренные или гипофракционированные схемы облучения с радиационными онкологами, если это научно обосновано и подходит для пациента.

Рекомендации для онкологических больных с лихорадкой:

- Не должны оцениваться риски COVID-19 в процессе пребывания в онкологических дневных центрах.
- Первоначальная оценка должна быть проведена за пределами района с высокой концентрацией онкологических больных или онкологического персонала.
- Возможность инфицирования коронавирусом должна быть рассмотрена и оценена.
- Стабильные пациенты должны проходить амбулаторное пероральное лечение антибиотиками.

## **Приоритеты для пациентов с онкологическими заболеваниями**

ESMO (Европейское общество медицинской онкологии) разработал многоуровневый подход по ведению онкологических пациентов во время пандемии COVID-19 [16]. Согласно рекомендациям были определены следующие приоритеты:

- уровень 1 (высокоприоритетное вмешательство)

- уровень 2 (средний приоритет)
- уровень 3 (низкий приоритет).

Эти приоритеты определялись в соответствии с критериями Онкологической помощи Онтаро, Онкологического института Хантсмана и шкалы масштабов клинических выгод (MCBS), включающей информацию об установлении приоритетов на основе стоимости и клинической достоверности вмешательств [17, 18]:

- Высокий приоритет: состояние пациента непосредственно угрожает жизни, клинически нестабильно, и/или величина выгоды квалифицирует вмешательство как высокий приоритет (например, значительное увеличение общей выживаемости и/или существенное улучшение качества жизни);
- Средний приоритет: ситуация с пациентом не критична, но задержка свыше 6 недель может потенциально повлиять на общий результат и/или размер выгоды соответствует промежуточному приоритету;
- Низкий приоритет: состояние пациента достаточно стабильно, поэтому услуги могут быть отложены на время пандемии COVID-19, и/или вмешательство не является приоритетным в зависимости от величины выгоды (например, нет увеличения выживаемости без изменений или снижения качества жизни).

## Список литературы

1. Злокачественные новообразования в России в 2018 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. Москва, 2019, 250 стр
2. <http://www.oncology.ru/news/2020/03/16/>
3. Zhu N, Zhang D, Wang W et al. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. *N. Engl. J. Med.* 382 (8), 727–733 (2020).
4. Zhou P, Yang XL, Wang XG et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature* 579 (7798), 270–273 (2020).
5. Li Q, Guan X, Wu P et al. Early transmission dynamics in Wuhan, China, of novel coronavirus-infected pneumonia. *N. Engl. J. Med.* 382 (13), 1199–1207 (2020).
6. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: summary of a report of 72 314 cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA* doi:10.1001/jama.2020.2648 (2020). [Epub ahead of print]

7. Wu JT, Leung K, Leung GM. Nowcasting and forecasting the potential domestic and international spread of the 2019-nCoV outbreak originating in Wuhan, China: a modelling study. *Lancet* 395 (10225), 689–697 (2020).
8. Weinkove R, McQuilten Z, Adler J et al. Managing haematology and oncology patients during the COVID-19 pandemic: interim consensus guidance. *Med. J. Aust.* 212 (10), 1 (2020).
9. WHO. Report of the WHO-China Joint Mission on Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) (2020). [www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/who-china-joint-mission-on-covid-19-final-report.pdf](http://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/who-china-joint-mission-on-covid-19-final-report.pdf)
10. You B, Ravaud A, Canivet A et al. The official French guidelines to protect patients with cancer against SARS-CoV-2 infection. *Lancet Oncol.* doi: 10.1016/S1470–2045 (20) 30204–7 (2020). [Epub ahead of print]
11. Beretta G, Cinieri S, Blasi L, Aglietta M. [Infectious risk from Coronavirus COVID 19: indications for Oncology by the AIOM President, the AIOM elected President, the CIPOMO President and the COMU President] (2020). [www.aiom.it/wp-content/uploads/2020/03/20200313 COVID-19 indicazioni AIOM –CIPOMO-COMU.pdf](http://www.aiom.it/wp-content/uploads/2020/03/20200313 COVID-19 indicazioni AIOM –CIPOMO-COMU.pdf)
12. ASCO. ASCO COVID-19 patient care information (2020). [www.asco.org/asco-coronavirus-information/care-individuals-cancer-during-covid-19](http://www.asco.org/asco-coronavirus-information/care-individuals-cancer-during-covid-19) future science group 10.2217/fon-2020–0312
13. Whisenant JG, Trama A, Torri V, et al. TERA-VOLT: Thoracic Cancers International COVID-19 Collaboration. *Cancer Cell.* 2020;37 (6): 742–745. doi:10.1016/j.ccell.2020.05.008
14. Editorial Rassy, Khoury-Abboud, Ibrahim, Kattan, Assi & Kattannhs. NHS Clinical guide for the management of noncoronavirus patients requiring acute treatment: cancer (2020). [www.england.nhs.uk/coronavirus/wp-content/uploads/sites/52/2020/03/specialty-guide-acute-treatment-cancer-23-march-2020.pdf](http://www.england.nhs.uk/coronavirus/wp-content/uploads/sites/52/2020/03/specialty-guide-acute-treatment-cancer-23-march-2020.pdf)
15. US FDA. FDA guidance on conduct of clinical trials of medical products during COVID-19 public health. Emergency Guidance for industry, investigators, and institutional review boards (2020). [www.fda.gov/media/136238/download](http://www.fda.gov/media/136238/download)
16. EMA Guidance sponsors how to manage clinical trials during covid-19 pandemic (2020). [www.ema.europa.eu/en/news/guidance-sponsors-how-manage-clinical-trials-during-covid-19-pandemic](http://www.ema.europa.eu/en/news/guidance-sponsors-how-manage-clinical-trials-during-covid-19-pandemic)
17. WorldOMeter. COVID-19 coronavirus pandemic (2020). [www.worldometers.info/coronavirus/](http://www.worldometers.info/coronavirus/)
18. Philippe E. Spiess, John Greene, Robert J. Keenan, David Paculdo, G. Douglas Letson, John W. Peabody. Meeting the challenge of the 2019 novel coronavirus disease in patients with cancer. *Cancer.* 2020. April. <https://doi.org/10.1002/cncr.32919>

## **КОМОРБИДНАЯ ПАТОЛОГИЯ И КОРОНАВИРУСНАЯ ИНФЕКЦИЯ: ФОКУС НА КАРДИООНКОЛОГИЮ**

В ряде работ показано, что COVID-19, так же, как и MERS-CoV и SARS-CoV, более тяжело протекает у пациентов с сопутствующей кардиоваскулярной патологией. Сахарный диабет и артериальная гипертензия повышают риск летального исхода в два раза больше, чем все другие сердечно-сосудистые факторы риска. В то же время, распространенность диабета, гипертонической болезни и цереброваскулярных заболеваний достаточно высока среди заболевших COVID-19, как показал анализ заболеваемости в городе Ухани [1].

Очевидно, пациенты с сочетанием онкологического и кардиологического заболевания имеют существенно более высокие риски тяжелого течения новой коронавирусной инфекции [2]. По данным китайских исследователей частота COVID-19 среди пациентов со злокачественными новообразованиями (ЗНО) составляет 0,79%, что более, чем в 2 раза превышал этот показатель для всего населения в целом. При этом, среди инфицированных онкологических пациентов преобладали больные раком легких [3]. У онкологических пациентов чаще отмечалось более тяжелое течение заболевания, большее количество было переведено на ИВЛ. В целом коронавирусная инфекция более тяжело протекала у пациентов на фоне химиотерапии и хирургического лечения онкологических заболеваний. Летальность среди онкологических пациентов составила 35% по сравнению с 8% среди пациентов без ЗНО [4].

С учетом приведенных данных рекомендуется отложить лучевое лечение, химиотерапию или хирургическое лечение в случае возникновения коронавирусной инфекции.

Если пациент получает терапию в метрономном режиме, таргетную или гормонотерапию, вопрос о продолжении лечения должен быть обсужден с онкологом.

При назначении лекарственной терапии пациентам раком легкого, опухолями средостения или любым другим злокачественным новообразованием, осложненной плевритом, или больным, имеющим сопутствующую легочную или кардиальную патологию, решение принимается индивидуально, с учетом возможной пользы или усугубления рисков осложнений при присоединении COVID-19 (т.к. данная группа пациентов находится в группе высокого риска по частоте осложнений со стороны органов дыхания) [5].

### **Ряд препаратов, применяемых для противоопухолевой терапии, вызывает удлинение интервала QT**

Этот эффект может потенцироваться при назначении препаратов, применяемых для лечения коронавирусной инфекции — гидроксихлорохина, азитромицина, в особенности, лопинавира/ритонавира. В этом случае необходим тщательный мониторинг интервала QT. При удлинённом QT может возникнуть угрожающая жизни полиморфная желудочковая тахикардия (*torsade de pointes* — пируэт). Пароксизмы желудочковых тахикардий типа «пируэт» клинически проявляются эпизодами потери сознания и нередко заканчиваются ФЖ, являющейся непосредственной причиной внезапной смерти.

Риск удлинения QT у пациента с сердечно-сосудистой патологией значительно увеличивается. Факторами риска являются следующие (шкала Tisdale риска лекарственно индуцированного удлинения QTc):

Показатели	Баллы
Возраст ≥ 68 лет	1
Женский пол	1
Применение петлевых диуретиков	1
Уровень калия в крови ≤ 3,5 ммоль/л	2
QTc ≥ 450	2
Острый инфаркт миокарда	2
Применение ≥ 2 препаратов, удлиняющих QTc	3
Сепсис	3
Сердечная недостаточность	3
Один препарат, удлиняющий QTc	3
Максимальное количество баллов	21

Низкий риск ≤ 6 баллов

Средний риск 7–10 баллов

Высокий риск ≥ 10 баллов.

Длительность интервала QT зависит от ЧСС и пола пациента. Поэтому используют не абсолютную, а скорректированную величину интервала QT (QTc), которую рассчитывают по формуле Базетта:

$$QTc = QT / \sqrt{RR}$$

где RR — расстояние между соседними зубцами R на ЭКГ секундах;  
K = 0,37 для мужчин и K = 0,40 для женщин (формула Базетта дает неточные значения при высокой ЧСС).

Более точной является формула Фредерика:  $QTc = QT / \sqrt[3]{RR}$

Существует также формула Саги для подсчёта скорректированного QT у пациентов с фибрилляцией предсердий:

$$QTc (S) = QT + 0,154 \times (1000 - RR).$$

## Рекомендации при удлинении интервала QT

- Расчет скорректированного интервала QT.
- Избегать одновременного использования QTc-продолжающих лекарств и нарушений электролитного баланса.
- Мониторинг ЭКГ.
- Консультация кардиолога.
- Если интервал QTc составляет > 500 мс или увеличился более чем на 60 мс от исходного уровня, необходимо рассмотреть возможность отмены препаратов, удлиняющих QT.

Известно, что после курса лечения антрациклинами и трастузумабом выше риск развития сердечной недостаточности и жизнеопасных аритмий. У пациентов после приема кардиотоксичных противоопухолевых препаратов существует дополнительный риск развития кардиотоксичности противовирусной терапии.

Учитывая вышеизложенное, у пациентов после курсов химиотерапии антрациклиновыми антибиотиками и трастузумабом, находящихся на стационарном лечении по поводу новой коронавирусной инфекции COVID, рекомендован контроль ЭКГ не реже 1 раза в 3 суток, а также выполнение эхокардиографии.

Если пациент получал антиаритмическую терапию препаратами 1 класса (этацин, пропafenон) или 3 класса (амиодарон, соталол), потенциально способными удлинить интервал QT, рекомендована отмена этих лекарственных средств.

При необходимости антиаритмической терапии рекомендовано назначение бета-адреноблокаторов. Бета-адреноблокаторы укорачивают потенциал действия и снижают потребность миокарда в кислороде, что также оказывает благоприятное действие в условиях гипоксии, обусловленной вирусной пневмонией.

Потенциальной опасностью для онкологических пациентов является развитие сердечно-сосудистых осложнений, обусловленных новой коронавирусной инфекцией. Сердце является второй мишенью для COVID-19 после легких, что обусловлено экспрессией рецепторов ангиотензин превращающего фермента как на мембранах кардиомиоцитов, так и клеток эндотелия. Тотальное поражение эндотелия приводит к микротромбозам и нарушению микроциркуляции, ухудшению перфузии миокарда. Все это, в свою очередь, может вызвать сердечную недостаточность, острый инфаркт миокарда, жизнеугрожающие аритмии (желудочковые тахикардии и фибрилляцию желудочков), миокардит. Факторами риска таких осложнений является наличие сопутствующей сердечно-сосудистой патологии: ИБС, гипертонической болезни, нарушений ритма и проводимости, клапанных пороков, а также кардиомиопатий. В случае кардиомиопатии, обусловленной противоопухолевой терапией, сопровождающейся сердечной недостаточностью, прогноз значительно ухудшается и заболевание может закончиться фатально. К смерти пациентов, как правило, приводят аритмии (ЖТ и ФЖ), а также серьезные нарушения проводимости (далекозашедшие АВ-блокады), сопровождающиеся гемодинамическими расстройствами и сердечной недостаточностью.

Неблагоприятный прогноз для онкологических пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями может быть также связан с присоединением вторичной бактериальной инфекции на фоне COVID-19.

В настоящее время описаны случаи фульминантного миокардита у пациентов с коронавирусной инфекцией. При этом наблюдается быстрое прогрессирование сердечной недостаточности, жизнеугрожающие нарушения ритма. Отмечается повышение уровня тропонина и BNP (pro-NT-BNP), резкое снижение фракции выброса левого желудочка, утолщение стенок миокарда за счет отека по данным ЭХОКГ и МРТ сердца [6].

У ряда онкологических пациентов может продолжаться прием таргетных препаратов, антиэстрогенных и антиандрогенных препаратов, антагонистов или агонистов АГРГ. Известно, что у части пациентов применение ингибиторов сосудистых эндотелиальных факторов роста вызывает эндотелиальную дисфункцию, проявляющуюся тромбозами, ишемией и артериальной гипертензией. Гормональная терапия может также приводить к прогрессированию атеросклеротических изменений сосудистой стенки. Подобные изменения

могут потенцироваться повреждением эндотелия, характерным для инфекции COVID-19.

Онкологическим пациентам с высоким риском кардиотоксических осложнений и с сопутствующей сердечно-сосудистой патологией рекомендовано продолжить кардиопротекторную терапию, назначавшуюся ранее: бета-адреноблокаторы, ингибиторы АПФ и рецепторов ангиотензина 2, статины, фосфокреатин, триметазидин.

Воздействие коронавируса на рецепторы АПФ может привести к колебаниям АД, провоцируя развитие артериальной гипертензии или усугубляя течение уже существующей гипертонической болезни.

Рекомендуется продолжить прием антигипертензивных препаратов (ингибиторов АПФ, антагонистов рецепторов ангиотензина 2, бета-адреноблокаторов), статинов, антиагрегантов. Диуретики продолжают применять с осторожностью и обязательным контролем уровня калия крови.

Не рекомендован прием антагонистов кальция как дигидропиридинового, так и недигидропиридинового ряда.

Рекомендовано регулярно контролировать АД у онкологических пациентов с COVID-19 с использованием СКАД (если состояние пациента позволяет делать записи).

Для новой коронавирусной инфекции характерен гиперкоагуляционный статус, проявляющийся тромбозами на уровне микроциркуляторного русла, возникающими в различных органах, прежде всего в легких. Онкологические заболевания также характеризуются тенденцией к повышенному тромбообразованию, что значительно повышает риск венозных тромбоэмболических осложнений в этой группе пациентов. Согласно временным методическим рекомендациям по профилактике и лечению новой коронавирусной инфекции COVID 19 всем пациентам с вирусной пневмонией рекомендовано назначение низкомолекулярных гепаринов в профилактических дозах, а при наличии тромботических осложнений — в лечебных [7]. При этом гепарины обладают не только антикоагулянтным, но и плейотропным, иммуномодулирующим действием, что значительно улучшает выживаемость даже тяжелых пациентов с коронавирусной инфекцией [8].

Онкологическим пациентам с сопутствующей сердечно-сосудистой патологией и коронавирусной инфекцией рекомендуется использовать повышенные профилактические дозы антикоагулянтов: эноксапарин в дозе 1 мг/кг 1 раз в сутки, надропарин 86 ед/кг 1 раз в сутки. При наличии тромботических осложнений рекомендованы лечебные дозы НМГ: эноксапарин в дозе 1 мг/кг 2 раза в сутки, надропарин 86 ед/кг 2 раза в сутки.

Для дополнительной поддерживающей терапии могут быть использованы витамины и микроэлементы, обладающие антиоксидантными свойствами

ми: цинк в дозе 75–124 мг в сутки, витамин С в дозе 500 мг 2 раза в сутки, витамин Д3 в дозе 1000 — 4000 Ед/сутки при отсутствии противопоказаний (саркоидоз, туберкулез), однако эффективность этих средств в настоящее время не доказана.

В заключение необходимо отметить, что пациенты с онкологическими и сердечно-сосудистыми заболеваниями и новой коронавирусной инфекцией находятся в группе экстремально высокого риска. Такие пациенты требуют повышенного внимания и тщательного мониторинга состояния для своевременной коррекции осложнений.

Для новой коронавирусной инфекции характерен гиперкоагуляционный статус, проявляющийся тромбозами на уровне микроциркуляторного русла, возникающими в различных органах, прежде всего в легких. Онкологические заболевания также характеризуются тенденцией к повышенному тромбообразованию, что значительно повышает риск венозных тромбоэмболических осложнений в этой группе пациентов. Согласно временным методическим рекомендациям по профилактике и лечению COVID 19 всем пациентам с вирусной пневмонией рекомендовано назначение препаратов гепарина в профилактических дозах, а при наличии тромботических осложнений — в лечебных [7]. При этом гепарины обладают не только антикоагулянтным, но и плейотропным, иммуномодулирующим действием, и могут способствовать улучшению выживаемости тяжелых пациентов с коронавирусной инфекцией [8].

Онкологическим пациентам с сопутствующей сердечно-сосудистой патологией и коронавирусной инфекцией рекомендуется использовать повышенные профилактические дозы препаратов гепарина (предпочтительно низкомолекулярного гепарина). При наличии тромботических осложнений необходимы лечебные дозы антикоагулянтов. Для дополнительной поддерживающей терапии могут быть использованы витамины и микроэлементы, обладающие антиоксидантными свойствами: цинк в дозе 75–124 мг в сутки, витамин С в дозе 500 мг 2 раза в сутки, витамин Д3 в дозе 1000 — 4000 Ед/сутки при отсутствии противопоказаний (саркоидоз, туберкулез), однако эффективность этих средств в настоящее время не доказана.

В заключение необходимо отметить, что пациенты с онкологическими и сердечно-сосудистыми заболеваниями и новой коронавирусной инфекцией находятся в группе экстремально высокого риска. Такие пациенты требуют повышенного внимания и тщательного мониторинга состояния для своевременной коррекции осложнений.

## Список литературы

1. Bo Li, Jing Yang, Faming Zhao, Lili Zhi, Xiqian Wang, Lin Liu, Zhaohui Bi, Yunhe Zhao. Prevalence and impact of cardiovascular metabolic diseases on COVID 19 in China. *Clinical Research in Cardiology* <https://doi.org/10.1007/s00392-020-01626->.
2. Bonnie Ky, Douglas L Mann. COVID-19 Clinical Trials: A Primer for the Cardiovascular and Cardio-Oncology Communities. *JACC CardioOncol.* 2020 Apr 17. doi: 10.1016/j.jacc.2020.04.002. Online ahead of print.
3. Tian S, Hu W, Niu L, Liu H, Xu H, Xiao S-Y. Pulmonary pathology of early phase 2019 novel coronavirus (COVID-19) pneumonia in two patients with lung cancer, *Journal of Thoracic Oncology* (2020), doi: <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2020.02.010>.
4. Liang W, Guan W, Chen R et al. Cancer patients in SARS-CoV-2 infection: a nationwide analysis in China. *Lancet Oncol* 2020;21:335–337.
5. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19) у онкологических больных. Серия изданий «Беседы о Болезни» Под редакцией академика РАН Каприна, 2020.
6. Jia Hui Zeng, Ying Xia Liu, Jing Yuan, Fu Xiang Wang, Wei Bo Wu, Jin Xiu Li, Li Fei Wang, Hong Gao, Yao Wang, Chang Springer-Feng Dong, Yi Jun Li, Xiao Juan Xie, Cheng Feng, Lei Liu. First case of COVID 19 complicated with fulminant myocarditis: a case report and insights. Verlag GmbH Germany, part of Springer Nature 2020. *Infection* <https://doi.org/10.1007/s15010-020-01424-5>.
7. Временные методические рекомендации: профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 6 (28.04.2020)
8. Paranjpe I, Fuster V, Lala A. et al. Association of Treatment Dose of Anticoagulation with in-Hospital Survival Among Hospitalised Patients with COVID-19. *Journal of the American College of Cardiology*, (2020), doi: <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.005.01>.



ФОНД СОДЕЙСТВИЯ РАЗВИТИЮ КАРДИОЛОГИИ

## «КАРДИОПРОГРЕСС»

*знание, наблюдение, движение*



Основными видами деятельности Фонда содействия развитию кардиологии «Кардиопрогресс» являются:

- научно-образовательная
- учебно-методическая
- научно-исследовательская
- международное сотрудничество
- редакционно-издательская
- организаторская

[www.cardioprogres.ru](http://www.cardioprogres.ru)

+7 965 236 1600

[inf.cardio@gmail.com](mailto:inf.cardio@gmail.com)

Москва, Россия

ISBN 978-5-6040456-6-4

