

Кыргыз Республикасынын билим берүү жана илим министрлиги
Министерство образования и науки Кыргызской Республики
Ministry of Education and Science of the Kyrgyz Republic

Розль Метрополитен Университетинин

ЖАРЧЫСЫ

ВЕСТНИК

РОЗЛЬ МЕТРОПОЛИТЕН УНИВЕРСИТЕТ

THE BULLETIN
OF THE ROYAL METROPOLITAN
MEDICAL UNIVERSITY

№3

Бишкек 2021

РОЭЛЬ МЕТРОПОЛИТЕН УНИВЕРСИТЕТИНИН ЖАРЧЫСЫ

Илимий-практикалык журналы

Башкы редактор: Токтосунов Улан Токтосунович, м.и.к., ректор ОУ «Роэль Метрополитен Университет»

Жооптуу катчы: Туркменов Алибек Альбертович, м.и.к., доцент

Редакциялык коллегия:

Ашимов Исабек Ашимович, КР УИАнын академиги, м.и.д., профессор

Намазбеков Мамбетакун Намазбекович, КР УИАнын академиги, м.и.д., профессор

Кенжаев Махамаджан Гуламович, м.и.д., профессор

Назир Мухаммад Имран, Dr. PhD

Кулушова Гульбара Абдылдаевна, м.и.к., доценттин м.а., илимий жана дарылоо иштери, окуу-тарбиялык иштер боюнча проректор

Сатаев Чоро Болотбекович, м.и.к., МФД ОУ «Роэль Метрополитен Университетинин» кафедра башчысы

Чой Ен Джун, м.и.д., доценттин м.а.

Айтбаев Съездбек Айылчиевич, м.и.д., профессордун м.а.

Мусаев Улан Салтанатович, м.и.д., профессордун м.а.

Маматов Ниязбек Нурланбекович, м.и.к., доцент

Редакциялык кеңеш:

Акматов Таалайбек Аманкулович, м.и.к., доценттин м.а.

Ашимов Жаныбек Исабекович, м.и.к., доцент

Султаналиев Мирлан Кадырбекович, м.и.к.

Буваев Шухратжон Икромжонович, м.и.к.

Сулайманов Сатимкул Батырбекович, м.и.к.

Буланбеков Айбек Токтогулович, м.и.к.

Негиздөөчү:

Токтоматов Турдалы Токтогулович, РМУ президент, +996 (771) 546-531

Журналдын редакциясынын дарегги:

Кыргыз Республикасы, Бишкек ш., Москва көч., 172

Телефондору:

+996 (709) 926-010

+996 (707) 322-409

+996 (550) 461-016

e-mail: royalmetropliten@gmail.com

**ВЕСТНИК
РОЭЛЬ МЕТРОПОЛИТЕН УНИВЕРСИТЕТ**

Научно-практический журнал

Главный редактор: *Токтосунов Улан Токтосунович, кандидат медицинских наук., ректор ОУ «Роэль Метрополитен Университет»*

Ответственный секретарь: *Туркменов Алибек Альбертович, кандидат медицинских наук, доцент*

Редакционная коллегия:

*Ашимов Исабек Ашимович, академик НАН КР, доктор медицинских наук, профессор
Намазбеков Мамбетакун Намазбекович, академик НАН КР, доктор медицинских наук, профессор*

Кенжаев Махамаджан Гуламович, доктор медицинских наук, профессор

Назир Мухаммад Имран, Dr. PhD

Кулушова Гульбара Абдылдаевна, кандидат медицинских наук, и.о. доцента, проректор по НЛР и УВР

Сатаев Чоро Болотбекович, кандидат медицинских наук, заведующий кафедрой МФД ОУ «Роэль Метрополитен Университет»

Чой Ен Джун, доктор медицинских наук, и.о. доцента

Айтбаев Съездбек Айылчиевич, доктор медицинских наук, и.о. профессора

Мусаев Улан Салтанатович, доктор медицинских наук, и.о. профессора

Маматов Ниязбек Нурланбекович, кандидат медицинских наук, доцент

Редакционный Совет:

Акматов Таалайбек Аманкулович, кандидат медицинских наук, и.о. доцента

Ашимов Жаныбек Исабекович, кандидат медицинских наук, доцент

Султаналиев Мирлан Кадырбекович, кандидат медицинских наук

Буваев Шухратжон Икромжонович, кандидат медицинских наук

Сулайманов Сатимкул Батырбекович, кандидат медицинских наук

Буланбеков Айбек Токтогулович, кандидат медицинских наук

Учредитель:

Токтоматов Турдалы Токтогулович, президент РМУ, +996 (771) 546 531

Редакция журнала:

Кыргызская Республика, г. Бишкек, улица Московская, 172

Телефоны:

+996 (709) 926-010

+996 (707) 322-409

+996 (550) 461-016

e-mail: royalmetropoliten@gmail.com

The bulletin of the Royal Metropolitan Medical University Scientific and practical journal

Chief Editor: *Toktosunov Ulan Toktosunovich, Candidate of Medical Sciences, Rector of the OU RMU*

Executive Secretary : *Turkmenov Alibek Albertovich, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor*

Editorial team:

Ashimov Isabek Ashimovich Akademik NAC KR, Doctor of Medicine, Professor

Namazbekov Mambetakun Namazbekovich Akademik NAC KR, Doctor of Medicine, Professor

Kenzhaev Makhmadzhan Gulamovich Doctor of Medicine, Professor

Nazir Muhammad Imran Doctor of PhD

Kulushova Gulbara Abdylbaevna Candidate of Medical Sciences, acting associate professor

Sataev Choro Bolotbekovich Candidate of Medical Sciences, acting associate professor

Choi Yong Joon Doctor of Medical Sciences, Acting Associate Professor

Aitbaev Sezdbek Aiylichievich Doctor of Medical Sciences, Professor

Musaev Ulan Saltanatovich professors Doctor of Medical Sciences, Professor

Mamatov Niyazbek Nurlanovich Candidate of Medical Sciences, Acting associate professor

Editorial Council:

Akmatov Taalaibek Amankulovich Candidate of Medical Sciences, Acting Associate Professor

Sultanaliyev Mirlan Kadyrbekovich Candidate of Medical Sciences, acting associate professor

Buvaev Shukhratjon Ikromzhonovich Candidate of Medical Sciences, acting associate professor

Ashimov Zhanybek Isabekovich Candidate of Medical Sciences, Associate Professor

Sulaimanov Satimkul Batyrbekovich Candidate of Medical Sciences, Acting Associate Professor

Bulanbekov Aibek Toktogulovich Candidate of Medical Sciences, acting associate professor

Responsibility for the content and accuracy materials are the authors. Editorial staff is not responsible for content of advertising materials.

Founder:

Toktomatov Turdaly Toktogulovich, the president of the RMU, +996 (771) 546-531

Editorial office:

KR, Bishkek, Moskovskaya street 172

Phone:

+996 (709) 926-010

+996 (707) 322-409

+996 (550) 461-016

e-mail: royalmetropoliten@gmail.com

СОДЕРЖАНИЕ / CONTENT

COVID-19: УРОКИ ПАНДЕМИИ

УРОВЕНЬ СОВРЕМЕННОГО ПОНИМАНИЯ ДОКАЗАТЕЛЬНОЙ МЕДИЦИНОЙ COVID-19-АССОЦИИРОВАННОЙ КОАГУЛОПАТИИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)/ CURRENT LEVEL OF EVIDENCE-BASED MEDICINE'S UNDERSTANDING OF COVID-19-ASSOCIATED COAGULOPATHY (LITERATURE REVIEW)/	
<i>Туркменов А.А., Тукешов С.К., Токтосунов У.Т., Назир М.И., Джаксымбаев Н.Б. / Turkmenov A.A., Tukeshov S.K., Toktosunov U.T., Nazir Muhammad Imran, Jaxyumbaev N.B.</i>	7
ПРОБЕЛЫ В ДОКАЗАТЕЛЬНОЙ ГЕМОДИНАМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ ПРИ COVID-19 / GAPS IN EVIDENCE-BASED HEMODYNAMIC THERAPY IN COVID-19	
<i>Туркменов А.А., Тукешов С.К., Токтосунов У.Т., Назир М.И., Джаксымбаев Н.Б. / Turkmenov A.A., Tukeshov S.K., Toktosunov U.T., Nazir Muhammad Imran, Jaxyumbaev N.B.</i>	28
СЛАБЫЕ И СИЛЬНЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ РЕСПИРАТОРНОЙ ПОДДЕРЖКИ ПРИ COVID-19 (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)/ WEAK AND STRONG CLINICAL RECOMMENDATIONS FOR RESPIRATORY SUPPORT IN COVID-19 (LITERATURE REVIEW)/	
<i>Туркменов А.А., Тукешов С.К., Токтосунов У.Т., Назир М.И., Джаксымбаев Н.Б. / Turkmenov A.A., Tukeshov S.K., Toktosunov U.T., Nazir Muhammad Imran, Jaxyumbaev N.B.</i>	42
СКОЛЬКО ПРОБЕЛОВ В КЛИНИЧЕСКИХ РЕКОМЕНДАЦИЯХ ПО ТЕРАПИИ COVID-19? 12! (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)/ HOW MANY GAPS ARE THERE IN THE CLINICAL GUIDELINES FOR COVID-19 THERAPY? 12! (LITERATURE REVIEW)/	
<i>Туркменов А.А., Тукешов С.К., Токтосунов У.Т., Назир М.И., Джаксымбаев Н.Б. / Turkmenov A.A., Tukeshov S.K., Toktosunov U.T., Nazir Muhammad Imran, Jaxyumbaev N.B.</i>	62
НЕУДОВЛЕТВОРИТЕЛЬНЫЙ УРОВЕНЬ МИРОВОЙ НАУКИ И ПРАКТИКИ ДИАГНОСТИКИ/ЛЕЧЕНИЯ (ЧЕРЕЗ ТЕЛЕМЕДИЦИНУ) ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ, СИНДРОМОМ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ СТОПЫ НА ФОНЕ COVID-19/ UNSATISFACTORY LEVEL OF WORLD SCIENCE AND PRACTICE OF DIAGNOSIS/TREATMENT (VIA TELEMEDICINE) OF PATIENTS WITH DIABETES MELLITUS, DIABETIC FOOT SYNDROME AGAINST THE BACKGROUND OF COVID-19/	
<i>Туркменов А.А., Тукешов С.К., Токтосунов У.Т., Назир М.И., Джаксымбаев Н.Б. / Turkmenov A.A., Tukeshov S.K., Toktosunov U.T., Nazir Muhammad Imran, Jaxyumbaev N.B.</i>	78
«VARIANTS OF CONCERN» («ШТАММЫ ОБЕСПОКОЕННОСТИ») SARS-CoV-2 АНГЛИЙСКИЙ N501Y V1 (B117), ЮЖНО-АФРИКАНСКИЙ N501Y V2 (B1351), БРАЗИЛЬСКИЙ P.1 (20J/501Y.V3): ОЦЕНКА ПОТЕНЦИАЛЬНОЙ УГРОЗЫ (ОБЗОР)/ "VARIANTS OF CONCERN" SARS-CoV-2 ENGLISH N501Y V1 (B117), SOUTH AFRICAN N501Y V2 (B1351), BRAZILIAN P. 1 (20J/501Y.V3): POTENTIAL THREAT ASSESSMENT (OVERVIEW)/	
<i>Туркменов А.А., Тукешов С.К., Токтосунов У.Т., Назир М.И., Джаксымбаев Н.Б. / Turkmenov A.A., Tukeshov S.K., Toktosunov U.T., Nazir Muhammad Imran, Jaxyumbaev N.B.</i>	94

COVID 19: Уроки пандемии

УРОВЕНЬ СОВРЕМЕННОГО ПОНИМАНИЯ ДОКАЗАТЕЛЬНОЙ МЕДИЦИНОЙ COVID-19-АССОЦИИРОВАННОЙ КОАГУЛОПАТИИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Туркменов А.А.¹, Тукешов С.К.¹, Токтосунов У.Т.², Назир М.И.³, Джаксымбаев Н.Б.⁴

¹ Кыргызская государственная медицинская академия им. И.К. Ахунбаева

² Кафедра «Хирургических болезней» Международной Высшей Школы Медицины

³ Роль Метрополитен Университет

⁴ Кафедра хирургии ФУВ КГМИПнПК, г. Бишкек, КР

Аннотация

Актуальность. Несмотря на огромные последствия от COVID-19-ассоциированной коагулопатии, в современной медицине больше вопросов, чем ответов, что отражается на смертности и качестве жизни пациентов.

Цель. Дать развернутую картину уровня доказательной медицины в части COVID-19-ассоциированной коагулопатии.

Материал и методы. SCOPUS, WEBOFSCIENCE, PUBMED за последние 4 года вплоть до марта 2021 года. Использован метод GRADE.

Результаты. Современная доказательная медицина характеризуется больше неясными вопросами, чем четкими ответами.

Выводы. Необходимы новые исследования, направленные на ликвидацию текущих пробелов.

Ключевые слова: COVID-19-ассоциированная коагулопатия, патогенез, диагностика, лечение, доказательная медицина, современное состояние.

CURRENT LEVEL OF EVIDENCE-BASED MEDICINE'S UNDERSTANDING OF COVID-19-ASSOCIATED COAGULOPATHY (LITERATURE REVIEW)

Turkmenov A.A.¹, Tukeshov S.K.¹, Toktosunov U.T.², Nazir Muhammad Imran³,
Jaxymbaev N.B.⁴

¹ KSMA named after I.K. Akhumbayev

² Department of "Surgical Diseases" International Higher School of Medicine

³ Royal Metropolitan Medical University

⁴ Department of General Surgery Kyrgyz State Medical Institute of post-graduate training and continuous education named S. B. Daniyarov, Bishkek, Kyrgyzstan

Annotation

Relevance. Despite the huge consequences of COVID-19-associated coagulopathy, there are more questions than answers in modern medicine, which affects the mortality and quality of life of patients.

Purpose. To give a detailed picture of the level of evidence-based medicine in terms of COVID-19-associated coagulopathy.

Material and methods. SCOPUS, WEB OF SCIENCE, PUBMED for the last 4 years until March 2021. The GRADE method was used.

Results. Modern evidence-based medicine is characterized by unclear questions rather than clear answers.

Conclusions. New research is needed to address the current gaps.

Keywords: COVID-19-associated coagulopathy, pathogenesis, diagnosis, treatment, evidence-based medicine, current state.

Введение

Вспышка новой коронавирусной пневмонии, впервые обнаруженной в Ухане в декабре 2019 года, привела к всемирной пандемии. 11 февраля 2020 года Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) официально назвала его коронавирусной болезнью 2019 года (COVID-19). Человек с лабораторным подтверждением вируса, вызывающего инфекцию COVID-19, независимо от клинических признаков и симптомов, рассматривается как подтвержденный случай заболевания [1].

Во всем мире было зарегистрировано более 3 750 000 подтвержденных случаев заболевания и более 250 000 смертей в более чем 200 странах, территориях или районах. Примерно в 14% подтвержденных случаев развилось тяжелое заболевание [3], в то время как общая летальность составила 4,2% [2].

Особенностью COVID-19 является выраженный протромботический статус, сопровождающийся большим количеством тромботических событий, в особенности венозных тромбоемболических осложнений (ВТЭО), о чем было сообщено уже в первых публикациях из Китая [3, 4].

Позже это явление назвали «COVID-19-ассоциированная коагулопатия» [5].

Несмотря на актуальность венозной тромбоемболии, сведения о COVID-19-ассоциированной коагулопатии являются отрывочными, что препятствует диагностике и лечению пациентов данной когорты.

Цель обзора литературы. Предоставить самые свежие данные (с упором на неясные вопросы) о патогенезе, диагностике и лечении COVID-19-ассоциированной коагулопатии.

Основная часть.

Сведения о наличии covid19-ассоциированной коагулопатии

Все большее количество научных данных свидетельствует о протромботических (прокоагуляционных) изменениях системы гемостаза, возникающих преимущественно у госпитализированных пациентов с тяжелыми формами заболевания. Основными лабораторными маркерами являются повышение уровня Д-димера, удлинение протромбинового времени (ПВ), снижение числа тромбоцитов и изменение концентрации фибриногена. Уровень Д-димера при поступлении в стационар, изученный в рамках 8 исследований, оказался значительно выше у пациентов с тяжелым течением заболевания по сравнению с нетяжелым, у больных, госпитализированных в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ), по сравнению с лицами вне ОРИТ, а также у скончавшихся пациентов в сравнении с выжившими [6-13].

F. Zhou et al. [11] обнаружили, что уровень Д-димера $> 1,0$ мг/л увеличивал риск смерти в 18,4 раза (95% доверительный интервал (ДИ), 2,6–129,6).

Сведения о влиянии изучаемого показателя на вероятность летального исхода были известны и ранее для пациентов с подозрением на некоронавирусную инфекцию и сепсис.

Протромбиновое время было оценено в 9 исследованиях. При сравнении тяжелого и нетяжелого течения заболевания достоверных изменений показателя не наблюдалось [8, 9].

Госпитализация в ОРИТ ассоциировалась с удлинением ПВ, которое не всегда достигало уровня статистической значимости [6, 10].

При сравнении умерших пациентов и выживших три исследования показали значительное удлинение, одно исследование – незначительное удлинение, а последняя работа – укорочение ПВ [7, 11, 12, 13, 14].

Аналогичное несоответствие было обнаружено в 5 работах, сравнивающих уровень тромбоцитов у пациентов в ОРИТ и вне ОРИТ, выживших и скончавшихся. Последующий

метаанализ девяти исследований, объединивший данные о 1799 пациентах, обнаружил значимую корреляцию между количеством кровяных пластинок и исходом заболевания [15].

Тяжелое течение инфекции в сравнении с нетяжелым ассоциировалось со снижением тромбоцитов на 31 (95% ДИ, 29–35) x 109/л, а летальный исход в сравнении с нелетальным – на 48 (95% ДИ, 39–57) x 109/л. В целом метаанализ продемонстрировал, что уменьшение числа тромбоцитов ниже индивидуального для каждого исследования порога ассоциируется с 5,1-кратным (95% ДИ, 1,8–14,6) увеличением вероятности тяжелого течения заболевания. Потребление тромбоцитов может быть объяснено такими причинами, как диссеминированное внутрисосудистое свертывание (ДВС), тромботическая микроангиопатия (ТМА) и гепарин-индуцированная тромбоцитопения (ГИТ) [13, 16, 17].

Однако оно не всегда носит явный характер вследствие реактивного увеличения продукции кровяных пластинок в рамках острого ответа на инфекционный процесс.

Концентрация фибриногена при поступлении в стационар измерялась в пяти исследованиях. Два из них не обнаружили различий у пациентов с тяжелым и нетяжелым течением заболевания и выживших по сравнению с умершими. Другие работы, напротив, продемонстрировали значительное увеличение количества фибриногена в случаях тяжелой инфекции (в сравнении с легкой), летального исхода (в сравнении с выживанием), развития ОРДС (в сравнении с коронавирусным заболеванием без ОРДС и некоронавирусной острой респираторной инфекцией), а также при сравнении коронавирусного ОРДС и аналогичного осложнения неспецифической этиологии [18-20].

Описанные изменения системы гемостаза были выявлены не только в момент поступления в стационар. Так, N. Tangetal. наблюдали за 183 пациентами, из которых 21 (11,5%) скончался, измеряя показатели свертывания крови каждые 3–4 дня на протяжении 14 сут. При поступлении в стационар было обнаружено значительное увеличение Д-димера, продуктов деградации фибрина (ПДФ), а также удлинение ПВ у скончавшихся пациентов по сравнению с оставшимися в живых. В процессе динамического наблюдения у погибших больных наблюдалось дальнейшее увеличение Д-димера, ПДФ, удлинение ПВ и АЧТВ, снижение концентрации фибриногена и активности антитромбина III. В итоге у 15 из 21 (71,4%) умершего пациента были обнаружены признаки ДВС-синдрома в соответствии с критериями Международного общества тромбоза и гемостаза (ISTH), в то время как среди выживших лиц аналогичным критериям соответствовал только 1 (0,6%) больной. Авторы [18] сделали выводы, что ДВС-синдром может лежать в основе COVID-19-ассоциированной коагулопатии. Это предположение не нашло подтверждения в другой работе с участием 83 пациентов, у которых в течение 14 дней контролировали ПВ, АЧТВ, Д-димер, фибриноген и тромбоциты.

Авторы [18] не наблюдали снижения фибриногена и тромбоцитов или дальнейшего удлинения ПВ как в случае благоприятного течения инфекции (отсутствие летального исхода и/или госпитализации в ОРИТ), так и неблагоприятного (летальный исход и/или госпитализация в ОРИТ). При этом ДВС-синдром по критериям ISTH не был выявлен ни в одном из случаев. Основное различие между двумя сообщениями заключается в том, что во втором случае все пациенты получали профилактические дозы низкомолекулярного гепарина (НМГ). Таким образом, на сегодняшний день имеются объективные доказательства протромботической коагулопатии у пациентов с COVID-19.

Патогенез covid-19-ассоциированной коагулопатии

Предполагается, что в основе протромботических изменений при COVID-19 лежит несколько механизмов. Это диссеминированное внутрисосудистое свертывание (ДВС-синдром), легочная внутрисосудистая коагулопатия (ЛВК) или микроциркуляторный обструктивный тромбовоспалительный синдром легких (MicroCLOTS), вторичный

гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз, тромботическая микроангиопатия (ТМА) и эндотелиит [21-23].

Развитие ДВС-синдрома было выявлено в двух исследованиях, но не подтвердилось двумя другими работами [24].

Вероятнее всего, ДВС-синдром лежит в основе прогрессирования полиорганной недостаточности, которая быстрее возникает при отсутствии антикоагулянтной профилактики, а также может быть обусловлен возникновением септических осложнений. Легочная внутрисосудистая коагулопатия (MicroCLOTS) представляет собой феномен тромбоза микроциркуляторного русла, который был ранее описан для ТОРС и неспецифического ОРДС [25-27].

Последний известен как состояние, сопровождающееся локальной и системной тромботической коагулопатией [28].

Недавние патоморфологические исследования выявили тромбоз ветвей легочной артерии мелкого и среднего калибра, а также микротромбы в альвеолярных капиллярах у большинства скончавшихся пациентов [29-33].

Тромбы в крупных ветвях легочной артерии наблюдались в 9–33% случаев. В отличие от ОРДС, ассоциированного с гриппом, микроциркуляторные нарушения при новой коронавирусной инфекции характеризуются поражением эндотелия с разрушением клеточной мембраны, более частым обнаружением тромбоза альвеолярных капилляров и значительным усилением неоангиогенеза. Основное различие между ТОРС и COVID-19 заключается в наличии микрососудистых тромбов вне легких, которые были найдены в капиллярах почек, печени и кожи. Эта клиническая ситуация может быть интерпретирована как ТМА, системная эндотелиальная дисфункция, или эндотелиит. Хорошо известно, что SARS-CoV-2 проникает в клетки путем эндоцитоза после связывания с белком трансмембранного ангиотензин-превращающего фермента – 2 (АПФ-2), экспрессирующего на клетках легких, сердца, кровеносных сосудов, почек и желудочно-кишечного тракта [34].

Секционные исследования идентифицировали вирусную РНК и частицы патогена в клетках почек, головного мозга, подкожной вены и эндотелии. В трех случаях были обнаружены признаки лимфоцитарного эндотелиита в почках, кишечнике, легких, сердце и печени с апоптотическими изменениями эндотелиоцитов. Повышенный уровень фактора Виллебранда у пациентов с тяжелой формой инфекции также свидетельствует в пользу тромботической микроангиопатии [35].

Тромбовоспалительный ответ может быть опосредован либо эндотелиальным повреждением, либо активацией макрофагов, ведущей к цитокиновому шторму. Эта ситуация может быть интерпретирована как особый вид вторичного гемофагоцитарного лимфогистиоцитоза, а наблюдаемое повышение ферритина подтверждает эту гипотезу.

Частные механизмы протромботических изменений системы гемостаза могут включать прямое повреждение эндотелия вирусом, гипоксией, ДНК и гистонами эпителиального, эндотелиального и нейтрофильного происхождения (внеклеточные нейтрофильные сети – NETs), воспалительными цитокинами; нарушение регуляции активности макрофагов и лимфоцитов; снижение количества АПФ-2, сопровождающееся увеличением концентрации ангиотензина; активацию комплемента; раздражение мегакариоцитов легких; продукцию антифосфолипидных антител; развитие гепарин-индуцированной тромбоцитопении. На сегодняшний день нет доказательств прямой активации системы гемостаза обсуждаемым вирусом [36].

Однако ко-локализация компонентов комплемента C4d, C5b-9 и гликопротеинов оболочки SARS-CoV-2 позволяет предположить прямую вирусную активацию комплемента по аналогии с ранее выявленной способностью SARS-CoV. Известно, что

воспалительная реакция увеличивает генерацию тромбина, который, в свою очередь, обладает провоспалительными свойствами. Подобное взаимодействие носит название «тромбовоспаление», или «иммунный тромбоз». В когорте из 16 пациентов с COVID-19-ассоциированным ОРДС была продемонстрирована достоверная корреляция между уровнем интерлейкина-6 (ИЛ-6) и концентрацией фибриногена [37].

В то же время параллельное измерение уровня ИЛ-6 и Д-димера в динамике продемонстрировало упреждающую активацию системы гемостаза по сравнению с воспалительным ответом. Таким образом, вопрос первичности тромбоза и воспаления при COVID-19 остается открытым. Популяция мегакариоцитов легких может быть ответственна за выработку активированных тромбоцитов, играющих важную роль в развитии тромбовоспаления [38-40].

Было показано, что некоторые вирусы (грипп H1N1, лихорадка денге, ВИЧ-1, SARS-CoV) могут воздействовать на мегакариоциты через специфические рецепторы или путем прямого инфицирования, поэтому аналогичный механизм был предложен для SARS-CoV-2. Волчаночный антикоагулянт был выявлен у 88% пациентов с ОРДС, находящихся в ОРИТ, и у 91% инфицированных COVID-19 с признаками удлинения АЧТВ. Кроме того, антифосфолипидные антитела были обнаружены у трех пациентов с множественными инфарктами головного мозга. Гепарин-индуцированная тромбоцитопения была диагностирована у 31% реанимационных пациентов, среди которых были лица, никогда не имевшие контакта с гепарином [17].

По-видимому, все описанные механизмы играют ту или иную роль в развитии COVID-19-ассоциированной коагулопатии.

Частота венозных тромбоэмболических осложнений при covid-19

Было идентифицировано 11 клинических исследований, оценивающих частоту развития тромбоза глубоких вен (ТГВ), тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА), тромбоза другой локализации (ишемический инсульт, острый коронарный синдром, инфаркт миокарда, острая ишемия нижних конечностей, мезентериальная ишемия, тромбоз катетеров и экстракорпоральных контуров) и ДВС-синдрома у 1735 пациентов, получавших фармакопрофилактику в 80% случаев [26, 41-45].

В общей выборке распространенность ТГВ варьировала от 2,9 до 46,1% (в среднем 13%), а ТЭЛА – от 2,8 до 30% (в среднем 8%). В ОРИТ венозный тромбоз был обнаружен у 1,6–27% (в среднем 9%), а ТЭЛА – у 4,2–50% (в среднем 18%) пациентов. В большинстве случаев поводом к инструментальной верификации ТГВ с помощью ультразвукового ангиосканирования (УЗАС) или ТЭЛА с помощью контрастной компьютерной томографии (КТ-ангиопульмонография, КТ-АГ) являлось клиническое подозрение на наличие ВТЭО и/или значительное повышение Д-димера. В рамках двух исследований был проведен тотальный УЗАС-скрининг с целью определения распространенности ТГВ. При отсутствии фармакологической профилактики венозный тромбоз был обнаружен у 20 из 81 (25%) пациента ОРИТ [4].

В общем терапевтическом стационаре ТГВ был найден у 66 из 143 (46,1%) пациентов, из которых только 37% получали профилактические дозы НМГ. Среди всех выявленных тромбозов 23 (35%) носили проксимальный характер, а 43 (65%) локализовались в дистальном венозном русле, включая мышечные вены голени. Тромбоз глубоких вен ассоциировался с неблагоприятным прогнозом заболевания, повышенным риском госпитализации в ОРИТ и увеличенной вероятностью летального исхода, независимо от локализации тромботической окклюзии. В другом исследовании симптоматические и бессимптомные (выборочный УЗАС-скрининг в 52 случаях) эпизоды ВТЭО были оценены у 198 пациентов, из которых 74 находились в ОРИТ [42].

Кумулятивная частота любых венозных тромбоэмболических осложнений составила 15% через 7 дней и 34% через 14 дней после госпитализации, а симптоматических форм – 11 и 23% соответственно. При этом в ОРИТ она была достоверно выше в сравнении с общим терапевтическим стационаром: 25% против 6,5% и 48% против 10% на 7-й и 14-й день соответственно. Факт регистрации ВТЭО увеличивал риск летального исхода в три раза.

Распространенность ТЭЛА была изучена у 160 пациентов, которым выполняли КТ-АГ или другое контрастное исследование в случае подозрения на ТЭЛА или другую сосудистую патологию [43].

Среди 106 пациентов с подтвержденной коронавирусной инфекцией признаки ТЭЛА были выявлены в 32 (30%) случаях. У больных без COVID-19 легочная эмболия обнаружилась только в 6 из 46 (11%) случаев. Таким образом, вероятность обнаружения ТЭЛА у пациентов COVID-19 оказалась выше в 2,7 раза. Когда КТ-АГ была выполнена при клиническом подозрении на ТЭЛА у 107 пациентов ОРИТ, диагноз был подтвержден в 22 из 34 случаев, а общая распространенность легочной эмболии составила 21%, что существенным образом превышало аналогичный показатель всех пациентов ОРИТ (6,1%) и с гриппом (7,5%) [44].

Таким образом, распространенность симптоматических и бессимптомных ВТЭО оказалась неожиданно высокой как в общем терапевтическом стационаре, так и в ОРИТ. Несмотря на проводимую фармакопрофилактику, полученные цифры превышают аналогичные показатели, характерные для пациентов при отсутствии профилактики [46].

Также обращает на себя внимание диспропорция между ТГВ и ТЭЛА, которая свидетельствует в пользу первичного тромбоза легочной артерии при COVID-19.

Современные рекомендации по диагностике, лечению и профилактике covid-19-ассоциированной коагулопатии

В современной литературе ведущими клиническими рекомендациями по коагулопатии являются International Society of Thrombosis and Hemostasis (ISTH); Thrombosis UK (ThrUK); Italian Society on Thrombosis and Hemostasis (SISHT); Swiss Society of Hematology (SGH); объединенные рекомендации нескольких сообществ (ISTH, North American Thrombosis Forum (NATF), the European Society of Vascular Medicine (ESVM)); International Union of Angiology (IUA); Working Group on the Pulmonary Circulation and Right Ventricular Function of the European Society of Cardiology (ESC); American Venous Forum (AVF); National Institute for Public Health of the Netherlands (RIVM); British Thoracic Society (BTS); Anticoagulation Forum (AF); National Institutes of Health (NIH); American Society of Hematology (ASH) [47-57].

Оценка риска ВТЭО у стационарных пациентов поддерживается шестью, не упоминается четырем и не поддерживается только одним документом. Для этой цели предлагается использовать шкалы Padua, Caprini и IMPROVE VTE [58].

Шкалы Caprini и IMPROVE VTE до сих пор не прошли валидацию у пациентов с COVID-19. Шкала Padua была изучена в двух работах J. Xuietal. [3], где оценили риск развития тромботических и геморрагических осложнений у 138 пациентов.

Высокий риск ВТЭО (Padua \geq 4) был обнаружен в 17% случаев, а высокий риск кровотечения (IMPROVE \geq 7) – в 7% наблюдений. Симптоматические ВТЭО зарегистрированы у 4 из 138 (2,9%) пациентов, каждый из которых относился к группе высокого риска (4 из 23; 17% для группы высокого риска), а небольшое кровотечение выявлено у 6 больных (4,3%), каждый из которых имел повышенный риск геморрагических осложнений (6 из 9; 67% в группе высокого риска кровотечения). T. Wangetal. оценили балл по шкале Padua у 1026 госпитализированных пациентов, среди которых 407 (40%) принадлежали к группе высокого риска ВТЭО [59].

В сравнении с группой низкого риска последние чаще имели повышенную опасность кровотечения (1% против 11%), чаще поступали в ОРИТ (1% против 14%) и чаще требовали ИВЛ (1% против 14%). Между тем достоверных различий по летальному исходу не наблюдалось (0% против 3%), а частота развития ВТЭО не анализировалась.

Антикоагулянтная профилактика у стационарных пациентов поддерживается всеми рекомендациями, из которых шесть рассматривают фармакопрофилактику в соответствии с индивидуально оцененным риском ВТЭО, а пять предлагают рутинное применение стандартных профилактических доз антикоагулянтов. Международное общество тромбоза и гемостаза (ISTH) первым предложило использование профилактических доз НМГ у всех госпитализированных пациентов на основании высокой распространенности и неблагоприятного прогноза коагулопатии. В основу этой рекомендации легли также результаты работы N. Tangetal., которые обнаружили преимущества профилактических доз НМГ у пациентов со значительно повышенным Д-димером (>6 раз выше верхней границы нормы [ВГН]) или с сепсис-индуцированной коагулопатией [60].

Авторы проанализировали 28-дневную летальность у 449 пациентов с COVID-19, из которых 99 получали гепарины в течение 7 и более дней (эноксапарин 40–60 мг в день или НФГ 10000–15000 ЕД в день). Среди общей выборки достоверных различий обнаружено не было (30,3% против 29,7%). Вместе с тем значительное снижение смертности наблюдалось у пациентов с признаками сепсис-индуцированной коагулопатии (40% против 64,2%) и повышенным Д-димером (32,8% против 52,4%). В заключение ISTH предложило проводить мониторинг уровня Д-димера, ПВ, количества тромбоцитов и концентрации фибриногена как у госпитализированных, так и у амбулаторных пациентов с последующей госпитализацией лиц со значительными отклонениями показателей даже при отсутствии клинических признаков тяжелой инфекции.

Повышенные (промежуточные) дозы гепаринов упоминаются пятью, не упоминаются двумя и не поддерживаются четырьмя документами. Этот подход рекомендуется для лиц с индивидуально высоким риском ВТЭО (например, баллы по шкале Caprini более 8, наличие нескольких индивидуальных факторов риска), ожирением (например, индекс массы тела (ИМТ) > 35 кг/м²), увеличенным Д-димером, а также для реанимационных пациентов. Он основывается на косвенных данных о повышенной эффективности и приемлемой безопасности увеличенных доз НМГ, используемых по другим показаниям (бариатрическая хирургия, сочетанная травма, критические состояния) [61-62].

Между тем польза и риск предложенного подхода у пациентов с COVID-19 до сих пор не оценены. Два из четырех сообществ выступают против рутинного применения интенсифицированной фармакопрофилактики и предлагают оставить эту тактику для клинических исследований.

Терапия лечебными дозами антикоагулянтов при отсутствии ВТЭО у стационарных больных поддерживается четырьмя, не упоминается одними не подтверждается шестью документами. Общим показанием для инициации антикоагулянтной терапии является высокий уровень (например, > 2,0 мг/л или > 3 раз ВГН) или быстрое нарастание (>2,0–4,0 мг/л) Д-димера и/или клиническое подозрение на ВТЭО. В основе такого подхода лежит высокая распространенность ДВС-синдрома с тромботическим фенотипом, гиперфибриногемии с гепаринорезистентностью, а также тромбоза микроциркуляторного русла легких среди пациентов с COVID-19 [63, 64].

Предыдущие исследования у пациентов с ОРДС, включая ассоциированный с гриппом H1N1, показали увеличение 7- и 28-дневной выживаемости и 33-кратное снижение риска ВТЭО при использовании эмпирической антикоагулянтной терапии гепарином [65, 66].

В случае 16 пациентов с тяжелым течением COVID-19 было продемонстрировано улучшение реологических свойств крови путем индивидуальной корректировки дозы НМГ, переливания концентрата антитромбина и добавления к терапии антиагрегантов [37].

Несмотря на отсутствие тромботических осложнений, 7 из 16 пациентов в итоге скончались. В другом когортном исследовании оценивалась общая выживаемость 2773 пациентов, из которых 395 получали системную терапию оральными, подкожными или внутривенными антикоагулянтами без уточнения групп препаратов [67].

Общая смертность не различалась во всей выборке (22,5% против 22,8%), но оказалась достоверно ниже среди пациентов на ИВЛ, получавших лечебные дозы антикоагулянтов (29,1% против 62,7%). Наряду с этим, полученные различия могут быть обусловлены систематической ошибкой «времени бессмертия» (*immortaltimebias*). Среднее время до начала антикоагулянтной терапии составляло 2 дня с интерквартильным размахом от 0 до 5 дней. При этом максимальное расхождение кривых выживаемости наблюдалось в течение 5 дней, после чего они становились параллельными. С учетом того, что любой пациент из группы, в которой назначали лечебные дозы антикоагулянтов, должен остаться в живых до момента инициации терапии, а больные из контрольной группы в этот период погибали, выявленные расхождения кривых в первые 5 суток могут быть следствием систематической ошибки. Аргументы против лечебных доз антикоагулянтов при COVID-19 включают доминирующую роль тромбоза легочной артерии, который может развиваться по механизму тромботической микроангиопатии, требующей отличных терапевтических подходов, а также отсутствие убедительных данных о влиянии лечебных доз на общую смертность при сепсисе и ассоциированном ДВС-синдроме [68, 69].

В настоящее время проводятся рандомизированные клинические исследования по оценке эффективности и безопасности промежуточных и лечебных доз гепаринов в сравнении со стандартными профилактическими при COVID-19 (NCT04372589, NCT04367831, NCT04345848 и NCT04366960).

Механическая профилактика ВТЭО у стационарных больных поддерживается пятью и не упоминается в шести документах. Ведущим показанием к ее применению является ограничение к использованию антикоагулянтов: активное кровотечение или критически низкий уровень тромбоцитов (<25–30 x 10 в 9 степени/л). Два из пяти документов одобряют использование механической профилактики в дополнение к НМГ у пациентов в ОРИТ и иммобилизованных лиц. При этом они выступают против рутинного использования комбинированного фармакомеханического подхода. Эта позиция выглядит иррациональной в связи с наличием доказательств эффективности противоэмболического трикотажа, интермиттирующей пневматической компрессии и комбинированного подхода у госпитализированных пациентов хирургического и терапевтического профиля. Недавнее исследование показало, что у лиц с наличием 11 и более баллов Caprini интермиттирующая пневматическая компрессия в дополнение к НМГ и противоэмболическому трикотажу обеспечивает снижение риска послеоперационных ВТЭО на 90%. В ситуации чрезвычайно высокой распространенности тромботических осложнений среди пациентов с COVID-19 игнорирование этих доказательств кажется неоправданным.

Продленная антикоагулянтная профилактика после выписки из стационара поддерживается пятью, не упоминается четырьмя и не поддерживается двумя документами. Четыре из пяти рекомендаций рассматривают индивидуальную оценку риска ВТЭО и геморрагических осложнений перед выпиской, а один документ предлагает рутинное назначение профилактических доз антикоагулянтов на 7–14 дней. Низкомолекулярные гепарины (например, эноксапарин по 40 мг один раз в день) или прямые оральные антикоагулянты (ПОАК, в частности, ривароксабан по 10 мг один раз в день)

рекомендуются в течение 28–45 дней после выписки. Продленная профилактика, как правило, рассматривается для пациентов, соответствующих критериям отбора релевантных клинических исследований, при условии низкого риска кровотечения [70, 71].

В частности, это могут быть баллы по шкале IMPROVE VTE ≥ 4 или 2–3 с одновременным увеличением Д-димера > 2 раз ВГН; возраст > 75 лет, или возраст > 60 лет с Д-димером > 2 раз ВГН, или возраст от 40 до 60 лет с Д-димером > 2 раз ВГН и предшествующим ВТЭО или раком. Только рекомендации Американского венозного форума (AVF) предлагают использовать лечебные дозы антикоагулянтов после выписки из стационара у пациентов с Д-димером > 3 раз ВГН, если ВТЭО не было исключено в период госпитализации. При этом подразумевается выполнение УЗАС через 2–3 нед. после окончания стационарного лечения, когда пациент перестает быть заразным. Если по результатам обследования ВТЭО не подтверждается, дозировку антикоагулянта предлагается снизить до профилактической и продолжать использование до 6 нед., а если подтверждается – то продолжить прием лечебных доз до 3 мес. Еще два документа, несмотря на рекомендацию против рутинного использования продленной фармакопрофилактики, рассматривают данный подход у специально отобранных пациентов.

Диагностика и эмпирическое лечение ВТЭО у стационарных больных упомянуты только в шести документах, из которых два поддерживают лабораторный мониторинг уровня Д-димера и либеральный подход к верификации ВТЭО при отсутствии клинических проявлений. Три руководства не рекомендуют использовать Д-димер в качестве критерия предполагаемого ВТЭО и акцентируют внимание на важности клинических признаков. Еще одно руководство демонстрирует отсутствие четкой позиции. Возможности стандартного подхода к диагностике ВТЭО с использованием шкал клинической вероятности (Wells, Geneva) ограничены у пациентов с COVID-19 из-за повышенного уровня Д-димера, поэтому инструментальные методы (УЗАС и КТ-АГ) имеют решающее значение.

Клиническое подозрение на легочную эмболию может возникать при развитии гипоксии или потребности в кислороде, несоразмерных со степенью вовлеченности легочной ткани в патологический процесс, кровохаркании, острой необъяснимой дисфункции правого желудочка, необъяснимой тахикардии или гипотензии, внезапном ухудшении состояния при физической активности или транспортировке, а также при признаках ТГВ. При отсутствии возможности выполнения КТ-АГ (критический больной, ИВЛ) эхокардиография с оценкой функции правого желудочка может служить основной для диагностики ТЭЛА и назначения эмпирической антикоагулянтной терапии. Использование УЗАС для исключения легочной эмболии ограничено низкой чувствительностью. Оно может быть полезно у пациентов с высокой степенью подозрения на ТЭЛА параллельно с повышенным риском кровотечения, когда нет возможности выполнить КТ-АГ. В таком случае выявление тромбоза при УЗАС становится основанием для назначения терапевтических доз антикоагулянтов.

Прогностическая ценность Д-димера в отношении верификации ВТЭО оценивалась в трех исследованиях. L. Zhangetal. [45] обнаружили что Д-димер $> 1,0$ мг/л обладает чувствительностью 88,5% и специфичностью 52,9% в отношении ТГВ, выявленного при тотальном УЗАС-скрининге.

В то же время комбинация Д-димера $> 1,0$ мг/л с 4 и более баллами по шкале Padua и 3–5 баллами по шкале CURB-65 (специфическая шкала для оценки тяжести пневмонии) продемонстрировала аналогичную чувствительность, но повышенную до 61,4% специфичность. В другом исследовании S. Cuietal. [4] выяснили, что уровень Д-димера $> 1,5$ мг/л с чувствительностью 85% и специфичностью 89% предсказывает наличие ТГВ.

Что касается легочной эмболии, I. Leonard-Lorant I. etal. [43] определили, что повышение Д-димера $> 2,3$ мг/л с чувствительностью 100% и специфичностью в 67% предсказывает обнаружение тромбов при КТ-АГ.

Основным ограничением этих исследований является небольшой размер выборок и преобладание азиатской популяции, значение D-димера у которой не может быть легко экстраполировано [55].

Тем не менее при выполнении КТ-АГ на основании клинического подозрения ТЭЛА была выявлена в 22 из 34 (65%) случаев, а использование клиничко-лабораторного подхода позволило верифицировать ВТЭО у 46% пациентов общего терапевтического стационара и у 22% пациентов ОРИТ.

Эмпирическое назначение лечебных доз антикоагулянтов пациентам с предполагаемым ВТЭО поддерживается четырьмя рекомендациями и не упоминается в семи. Основным показанием считается невозможность верификации тромбоза с помощью соответствующих инструментальных методов. Три из четырех документов предлагают отложить обследование до появления возможности, в то время как последний допускает продление антикоагулянтной терапии на срок до 3 мес. без подтверждения диагноза. Данная тактика основывается на крайне высокой распространенности ВТЭО среди пациентов с COVID-19, ограниченности медицинских ресурсов и инфекционной безопасности медицинского персонала. Так, A.T. Obietal. [72] предложили прагматический подход к эмпирической антикоагулянтной терапии у пациентов с COVID-19.

Авторы рекомендуют проводить инструментальную верификацию только у пациентов с высокой вероятностью наличия ВТЭО и повышенным риском кровотечения, если результаты исследования могут повлиять на тактику лечения. В противном случае при высокой клинической вероятности ВТЭО и низком риске кровотечения антикоагулянтная терапия может быть инициирована без подтверждения и продолжена в течение 1–2 мес. после выписки из стационара с последующим инструментальным обследованием в амбулаторном порядке и коррекцией терапии.

Стандартная продолжительность антикоагулянтной терапии ВТЭО, спровоцированного острым терапевтическим заболеванием с госпитализацией в стационар на 3 и более суток, составляет 3 мес. Большинство рекомендаций отдает предпочтение лечебным дозам НМГ и НФГ на время стационарного лечения с последующим переходом на ПОАК после выписки. В связи с высокой распространенностью легочной эмболии и тромбоза легочной артерии при COVID-19 представляется целесообразным оценить пациентов на предмет наличия хронической тромбоэмболической легочной гипертензии (ХТЭЛГ) через 3–6 мес. антикоагулянтной терапии.

Использование оральных антикоагулянтов у стационарных больных обсуждается в девяти из одиннадцати рекомендаций. Три документа предполагают замену любого орального антикоагулянта (ОАК), ПОАК или антагониста витамина К (АВК), на гепарины в случае госпитализации по поводу COVID-19. Остальные три рассматривают перевод с оральных на парентеральные формы только критически больных пациентов и/или госпитализированных в ОРИТ. Это связано с отсутствием у гепаринов потенциальных межлекарственных взаимодействий со специфической терапией, высокой степенью управляемости антикоагулянтным эффектом, а также возможным наличием противовоспалительной активности. Четыре документа поддерживают перевод с АВК на ПОАК любого подходящего пациента в связи с отсутствием необходимости в лабораторном контроле и индивидуальном подборе дозы. При этом необходимо принять во внимание противопоказания к использованию ПОАК (механический сердечный клапан, клапанная форма фибрилляции предсердия, тяжелая почечная недостаточность, грудное вскармливание, антифосфолипидный синдром), а также потенциальные межлекарственные взаимодействия, актуальность которых можно уточнить на сайте Ливерпульской группы лекарственного взаимодействия. Например, ривароксабан и аликсабан

имеют значительное взаимодействие с атазанавиром и лопинавиром/ритонавиром, незначительное взаимодействие с азитромицином, хлорохином, гидроксихлорохином при отсутствии взаимодействия с ремдесивиром. Напротив, дабигатран обладает значительным взаимодействием с атазанавиром, лопинавиром/ритонавиром, хлорохином, гидроксихлорохином, незначительным взаимодействием с азитромицином и не взаимодействует с ремдесивиром.

Оценка риска ВТЭО у амбулаторных больных обсуждается только в трех документах, из которых два (SISET и объединенные рекомендации нескольких сообществ) поддерживают и один (NIH) выступает против стратификации. Документы не упоминают какие-либо универсальные модели для оценки риска, но предлагают учитывать частные предрасполагающие к тромбозу состояния (сниженная подвижность, ИМТ > 30 кг/м², предыдущий эпизод ВТЭО, активный рак) для решения вопроса о целесообразности фармакопрофилактики.

Антикоагулянтная профилактика у амбулаторных больных поддерживается двумя (SISET и объединенные рекомендации нескольких сообществ), не упоминается восьмью и не поддерживается одним (NIH) документом. Подобный подход может быть рассмотрен у лиц с повышенным риском ВТЭО и низким риском кровотечения. Между тем каких-либо убедительных данных по эффективности и безопасности применения профилактических доз антикоагулянтов у амбулаторных пациентов с инфекционными заболеваниями на сегодняшний день нет.

Результаты

Современная доказательная клиническая наука плохо понимает вопросы патогенеза, диагностики и лечения COVID-19-ассоциированной коагулопатии. По каждой теме накоплено больше вопросов, чем ответов. На данный момент этим доказательная клиническая наука и характерна.

Выводы

С учетом все новых свежих данных о COVID-19-ассоциированной коагулопатии, а также в условиях второй волны пандемии, нужно в максимально сжатые сроки объединить усилия, чтобы сократить количество неясных вопросов патогенеза, диагностики и лечения COVID-19-ассоциированной коагулопатии.

Эти меры сократят смертность и улучшат качество жизни.

Обсуждение

Среди 11 исследований, сообщающих о риске венозной тромбоэмболии (ВТЭ), обнаружен риск в диапазоне от 4,4 до 8,2% у всех госпитализированных пациентов с COVID-19 [73].

В некоторых исследованиях сообщалось о показателях ВТЭ в диапазоне 20-30% [4, 42, 74], в то время как другие сообщают о показателях до 40-70% [41, 20, 75].

Общая частота ВТЭ и степень, в которой ВТЭ при COVID-19 может увеличивать смертность, остаются неизвестными. Не было опубликовано систематических обзоров и метаанализов, оценивающих тромбоэмболию при COVID-19.

В метаанализе 42 исследований с участием 8271 пациента [76] показано, что ВТЭ высока у инфицированных SARS-CoV-2. Общая частота ВТЭ составила 21%, при этом частота тромбоза глубоких вен (ТГВ) составила 20%, а частота тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА) – 13%. Среди пациентов отделения интенсивной терапии частота ВТЭ составила 31%, ТГВ – 28%, ТЭЛА – 19%. Тромбоэмболия достоверно увеличивала вероятность летального исхода на 74% (Ош 1,74; 95% Ди 1,01-2,98; P = 0,04).

По мнению авторов данного метаанализа, показатели ВТЭ, представленные в данном исследовании, являются консервативными оценками общего риска ВТЭ, связанного с инфекцией SARS-CoV-2. Эта позиция обоснована тем фактом, что в некоторых исследованиях не проводился систематический поиск ВТЭ у всех пациентов. И это, возможно, привело к недооценке некоторых показателей ВТЭ, сообщенных в отдельных исследованиях, включенных в данный метаанализ. Это также подтверждается тем фактом, что показатели ТГВ в посмертных исследованиях были почти в два раза выше, чем показатели ТГВ в предсмертных исследованиях. Следует отметить, что эти вскрытия в основном проводились на пациентах, у которых до смерти не было подозрения на ВТЭ [32].

В то время как исследования, направленные на пациентов ОРИТ (без COVID-19), показали, что риск смертности у пациентов данной когорты (с ВТЭ и без нее) равны 16% против 20%, $p = 0,72$ [77], данный мета-анализ показывает, что комбинация ВТЭ и COVID-19 увеличивает риск смертности до 74%.

Точная этиология коагулопатии, ассоциированной с COVID-19, неясна, разнообразна и многофакторна и может включать прямую атаку SARS-CoV-2 на сосудистые эндотелиальные клетки, опосредованные цитокиновым штормом воспалительно-коагуляционные каскады, гипоксию и осложнение сепсисом [78].

Патофизиология COVID-19 все еще изучается. Известно, что болезнь в первую очередь поражает дыхательную систему, но вовлечение других систем не является редкостью [76].

Само собой разумеется, что тромбопрофилактика может благоприятно изменить клиническое течение и улучшить прогноз инфицированных COVID-19 пациентов.

Учитывая повышенный риск макрососудистого и микрососудистого тромбоза у пациентов с COVID-19, антикоагуляция предложена в качестве тактики лечения. Противовоспалительное действие гепарина может быть полезным при данном сильном воспалительном состоянии. Более того, существует предположение, что антикоагуляция может блокировать или замедлять прогрессирование ДВС-синдрома [37].

В то время как вопрос антикоагуляции противоречив при обычном сепсисе [79], сепсис при COVID-19 – это отдельное явление, о чем свидетельствует разница в параметрах коагуляции. Таким образом, антикоагуляция, по-видимому, играет значительную роль в лечении COVID-19. Недавнее китайское исследование Tangetal. описало 449 пациентов с тяжелой инфекцией COVID-19 и сообщило о снижении смертности с помощью антикоагулянтов у пациентов с высоким уровнем D-димера и/или высоким баллом коагулопатии, индуцированной сепсисом (КИС) [60, 80].

Однако оптимальная дозировка антитромботических препаратов остается неизвестной, учитывая ограниченные данные в литературе [51].

С учетом угрожающих жизни тромбоэмболических осложнений, развивающихся при наличии стандартной дозы тромбопрофилактики, некоторые авторы настаивают на более высоких антикоагулянтных мишенях у тяжелобольных пациентов с COVID-19 [20].

Следует отметить, что описанное исследование Tangetal. [60] имеет ряд ограничений.

Во-первых, в данном исследовании продемонстрирована польза антикоагулянтной терапии (в плане снижения смертности) за счет использования профилактического приема антикоагулянтов, в первую очередь эноксапарина. Такой подход вряд ли является адекватным.

Во-вторых, существует значительная разница в среднем весе между пациентами США и Китая. Средний вес американских мужчин и женщин составляет 90,9 кг и 87 кг соответственно, а китайских мужчин и женщин – 70,5 кг и 59,4 кг соответственно [81].

Это различие может повлиять на эффективность весовой антикоагуляции у американских пациентов высокого риска.

В-третьих, значительно высокая частота макрососудистых тромбозов (16-47%) у критически больных пациентов с COVID-19, несмотря на применение антикоагулянтов, может свидетельствовать о неадекватной дозировке [16, 41-42].

Например, в исследовании Paranjpeetal. показано снижение стационарной смертности у пациентов с COVID-19 при применении терапевтической, а не профилактической дозы антикоагуляции [20].

В связи с этим некоторые врачи регулярно увеличивают дозу антикоагулянтов, выходящую за рамки профилактической дозы, до промежуточной или терапевтической дозы в надежде, что это уменьшит широко распространенный микрососудистый тромбоз и связанную с тромбозом смертность, связанную с инфекцией SARS-CoV-2.

На молекулярном уровне в исследованиях Ranuccieta. показано, что увеличение антикоагулянтной дозы сверх стандартной профилактической НМГ и сочетание ее с антитромбоцитарной терапией снижает уровень фибриногена, уровень Д-димера, а также снижает вклад фибриногена и тромбоцитов в прочность сгустка [37].

Учитывая данные о том, что пациенты с COVID-19 подвергаются повышенному риску тромботических осложнений, в настоящее время существует ряд консенсусных руководящих принципов и рекомендаций, облегчающих принятие клинических решений. Однако эти рекомендации ограничены отсутствием данных рандомизированных контролируемых клинических исследований [82].

Что касается опубликованных рекомендаций, то большинство рекомендует универсальную тромбопрофилактику в стационаре. В данных рекомендациях существует большая гетерогенность в дозировке гепарина, причем несколько групп предложили увеличить дозы в зависимости от клинической и/или биологической тяжести инфекции COVID-19. Например, для не страдающего ожирением пациента с острым течением заболевания рекомендации ASH и Thrombosis-UK предлагают стандартную дозированную тромбопрофилактику, но французские и швейцарские рекомендации предлагают высокодозную тромбопрофилактику при условии, что пациент соответствует определенным биологическим критериям [83].

Продолжительность терапевтической антикоагуляции. ACF рекомендует по крайней мере 3-месячный курс антикоагуляции для пациентов, которые начали принимать антикоагулянты по поводу предполагаемого спровоцированного тромба из-за воспалительного состояния **рака, связанного с колитом (РСК)**, но не имели доступной визуализации для подтверждения. ACF также рекомендует использовать стандартные рекомендации по антикоагуляции для определения продолжительности антикоагуляции после первоначального 3-месячного периода. ACF упоминает, что исключение из минимального 3-месячного курса делается для пациентов с недавним кровотечением или высоким риском кровотечения. Аналогичным образом, ACCP и SCCISTH рекомендуют минимум 3 месяца антикоагуляции у тех пациентов, у которых подтверждена ТЭЛА или проксимальная ТГВ. Однако ISTH-IG, ASH, ACC и CDC не дают никаких рекомендаций или предложений относительно продолжительности терапевтической антикоагуляции [82].

COVID-19-ассоциированная коагулопатия – явление новое, но очень опасное, однако даже в мировых клинических рекомендациях больше неясностей, чем четких ответов. Что очень опасно для жизни многих людей по всей планете, а если учесть то, что западные страны стали повторно ограничивать перемещение внутри своей территории, значит, имеющиеся пробелы в рекомендациях опаснее вдвойне, ведь вторая волна пандемии будет означать новые многочисленные случаи коагулопатии.

Использованная литература

- [1] World Health Organization. Global Surveillance for human infection with coronavirus disease (COVID-19). 2020. [https://www.who.int/publications-detail/global-surveillance-for-human-infection-with-novel-coronavirus-\(2019-ncov\)](https://www.who.int/publications-detail/global-surveillance-for-human-infection-with-novel-coronavirus-(2019-ncov)).
- [2] World Health Organization. Coronavirus disease (COVID-2019) situation reports. 2020. <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/situation-reports>.
- [3] Xu J.-F., Wang L., Zhao L., Li F., Liu J., Zhang L. et al. Risk assessment of venous thromboembolism and bleeding in COVID-19 patients. *Respiratory Research*. 2020. doi: 10.21203/rs.3.rs-18340/v1.
- [4] Cui S., Chen S., Li X., Liu S., Wang F. Prevalence of venous thromboembolism in patients with severe novel coronavirus pneumonia. *J ThrombHaemost*. 2020;18(6):1421–1424. doi: 10.1111/jth.14830.
- [5] Thachil J., Tang N., Gando S., Falanga A., Cattaneo M., Levi M. et al. ISTH interim guidance on recognition and management of coagulopathy in COVID-19. *J ThrombHaemost*. 2020;18(5):1023–1026. doi: 10.1111/jth.14810
- [6] Wang D., Hu B., Hu C., Zhu F., Liu X., Zhang J. et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*. 2020;323(11):1061–1069. doi: 10.1001/jama.2020.1585.
- [7] Wang Y., Lu X., Chen H., Chen T., Su N., Huang F. et al. Clinical Course and Outcomes of 344 Intensive Care Patients with COVID-19. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020;201(11):1430–1434. doi: 10.1164/rccm.202003-0736LE.
- [8] Han H., Yang L., Liu R., Liu F., Wu K.L., Li J. et al. Prominent changes in blood coagulation of patients with SARS-CoV-2 infection. *Clin Chem Lab Med*. 2020. doi: 10.1515/cclm-2020-0188.
- [9] Gao Y., Li T., Han M., Li X., Wu D., Xu Y. et al. Diagnostic utility of clinical laboratory data determinations for patients with the severe COVID-19. *J Med Virol*. 2020. doi: 10.1002/jmv.25770.
- [10] Huang C., Wang Y., Li X., Ren L., Zhao J., Hu Y. et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020;395(10223):497–506. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5.
- [11] Zhou F., Yu T., Du R., Fan G., Liu Y., Liu Z. et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*. 2020;395(10229):1054–1062. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30566-3.
- [12] Wu C., Chen X., Cai Y., Xia J., Zhou X., Xu S. et al. Risk Factors Associated With Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients With Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Intern Med*. 2020:e200994. doi: 10.1001/jamainternmed.2020.0994.
- [13] Tang N., Li D., Wang X., Sun Z. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J ThrombHaemost*. 2020;18(4):844–847. doi: 10.1111/jth.14768.
- [14] 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;8(5):475–481. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30079-5.
- [15] Lippi G., Plebani M., Henry B.M. Thrombocytopenia is associated with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19) infections: A meta-analysis. *ClinChimActa.* 2020;506:145–148. doi: 10.1016/j.cca.2020.03.022.
- [16] Magro C., Mulvey J.J., Berlin D., Nuovo G., Salvatore S., Harp J. et al. Complement associated microvascular injury and thrombosis in the pathogenesis of severe COVID-19 infection: a report of five cases. *Transl Res.* 2020. doi: 10.1016/j.trsl.2020.04.007.
- [17] Liu X., Zhang X., Xiao Y., Gao T., Wang G., Wang Z. et al. Heparin-induced thrombocytopenia is associated with a high risk of mortality in critical COVID-19 patients receiving heparin-involved treatment. *MedRxiv.* 2020. doi: 10.1101/2020.04.23.20076851.
- [18] Fogarty H., Townsend L., Ni Cheallaigh C., Bergin C., MartinLoeches I., Browne P. et al. COVID19 coagulopathy in Caucasian patients. *Br J Haematol.* 2020;189(6):1044–1049. doi: 10.1111/bjh.16749.
- [19] Di Micco P., Russo V., Carannante N., Imperato M., Rodolfi S., Cardillo G. et al. Clotting Factors in COVID-19: Epidemiological Association and Prognostic Values in Different Clinical Presentations in an Italian Cohort. *J Clin Med.* 2020;9(5). doi: 10.3390/jcm9051371.
- [20] Helms J., Tacquard C., Severac F., Leonard-Lorant I., Ohana M., Delabranche X. et al. High risk of thrombosis in patients with severe SARS-CoV-2 infection: a multicenter prospective cohort study. *Intensive Care Med.* 2020. doi: 10.1007/s00134-020-06062-x.
- [21] Varga Z., Flammer A.J., Steiger P., Haberecker M., Andermatt R., Zinkernagel A.S. et al. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *Lancet.* 2020;395(10234):1417–1418. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30937-5.
- [22] Ciceri F., Beretta L., Scandroglio A.M., Colombo S., Landoni G., Ruggeri A. et al. Microvascular COVID-19 lung vessels obstructive thromboinflammatory syndrome (MicroCLOTS): an atypical acute respiratory distress syndrome working hypothesis. *Crit Care Resusc.* 2020.
- [23] Becker R.C. COVID-19 update: Covid-19-associated coagulopathy. *J Thromb Thrombolysis.* 2020;50:54–67. doi: 10.1007/s11239-020-02134-3.
- [24] Lodigiani C., Iapichino G., Carenzo L., Cecconi M., Ferrazzi P., Sebastian T. et al. Venous and arterial thromboembolic complications in COVID-19 patients admitted to an academic hospital in Milan, Italy. *Thromb Res.* 2020;191:9–14. doi: 10.1016/j.thromres.2020.04.024
- [25] Tian S., Xiong Y., Liu H., Niu L., Guo J., Liao M. et al. Pathological study of the 2019 novel coronavirus disease (COVID-19) through postmortem core biopsies. *Mod Pathol.* 2020. doi: 10.1038/s41379-020-0536-x.
- [26] Xu Z., Shi L., Wang Y., Zhang J., Huang L., Zhang C. et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *The Lancet. Respiratory medicine.* 2020;8(4):420–422. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30076-X.
- [27] Ackermann M., Verleden S.E., Kuehnel M., Haverich A., Welte T., Laenger F. et al. Pulmonary Vascular Endothelialitis, Thrombosis, and Angiogenesis in Covid-19. *N Engl J Med.* 2020. doi: 10.1056/NEJMoa2015432.

- [28] Camprubi-Rimbla M., Tantinya N., Bringue J., Guillamat-Prats R., Artigas A. Anticoagulant therapy in acute respiratory distress syndrome. *Ann Transl Med.* 2018;6(2):36. doi: 10.21037/atm.2018.01.08.
- [29] Lax S.F., Skok K., Zechner P., Kessler H.H., Kaufmann N., Koelblinger C. et al. Pulmonary Arterial Thrombosis in COVID-19 With Fatal Outcome: Results From a Prospective, Single-Center, Clinicopathologic Case Series. *Ann Intern Med.* 2020. doi: 10.7326/M20-2566.
- [30] Carsana L., Sonzogni A., Nasr A., Rossi R., Pellegrinelli A., Zerbi P. et al. Pulmonary post-mortem findings in a large series of COVID-19 cases from Northern Italy. *MedRxiv.* 2020. doi: 10.1101/2020.04.19.20054262.
- [31] Menter T., Haslbauer J.D., Nienhold R., Savic S., Hopfer H., Deigendesch N. et al. Post-mortem examination of COVID19 patients reveals diffuse alveolar damage with severe capillary congestion and variegated findings of lungs and other organs suggesting vascular dysfunction. *Histopathology.* 2020. doi: 10.1111/his.14134.
- [32] Wichmann D., Sperhake J.P., Lutgehetmann M., Steurer S., Edler C., Heinemann A. et al. Autopsy Findings and Venous Thromboembolism in Patients With COVID-19. *Ann Intern Med.* 2020. doi: 10.7326/M20-2003.
- [33] Fox S.E., Akmatbekov A., Harbert J.L., Li G., Quincy Brown J., Vander Heide R.S. Pulmonary and cardiac pathology in African American patients with COVID-19: an autopsy series from New Orleans. *The Lancet Respiratory Medicine.* 2020. doi: 10.1016/s2213-2600(20)30243-5.
- [34] Oudkerk M., Buller H.R., Kuijpers D., van Es N., Oudkerk S.F., McLoud T.C. et al. Diagnosis, Prevention, and Treatment of Thromboembolic Complications in COVID-19: Report of the National Institute for Public Health of the Netherlands. *Radiology.* 2020;201–629. doi: 10.1148/radiol.2020201629
- [35] Panigada M., Bottino N., Tagliabue P., Grasselli G., Novembrino C., Chantarangkul V. et al. Hypercoagulability of COVID-19 patients in Intensive Care Unit. A Report of Thromboelastography Findings and other Parameters of Hemostasis. *J ThrombHaemost.* 2020. doi: 10.1111/jth.14850.
- [36] Connors J.M., Levy J.H. COVID-19 and its implications for thrombosis and anticoagulation. *Blood.* 2020. doi: 10.1182/blood.2020006000
- [37] Ranucci M., Ballotta A., Di Dedda U., Bayshnikova E., Dei Poli M., Resta M. et al. The procoagulant pattern of patients with COVID-19 acute respiratory distress syndrome. *J ThrombHaemost.* 2020. doi: 10.1111/jth.14854.
- [38] Hottz E.D., Bozza F.A., Bozza P.T. Platelets in Immune Response to Virus and Immunopathology of Viral Infections. *Frontiers in medicine.* 2018;5:121. doi: 10.3389/fmed.2018.00121.
- [39] Campbell R.A., Schwertz H., Hottz E.D., Rowley J.W., Manne B.K., Washington A.V. et al. Human megakaryocytes possess intrinsic antiviral immunity through regulated induction of IFITM3. *Blood.* 2019;133(19):2013–2026. doi: 10.1182/blood-2018-09-873984.
- [40] Lefrançois E., Ortiz-Muñoz G., Cadrillier A., Mallavia B., Liu F., Sayah D.M. et al. The lung is a site of platelet biogenesis and a reservoir for haematopoietic progenitors. *Nature.* 2017;544(7648):105–109. doi: 10.1038/nature21706.

- [41] Klok F.A., Kruip M.J.H.A., van der Meer N.J.M., Arbous M.S., Gommers D.A.M.P.J., Kant K.M. et al. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. *Thrombosis Research*. 2020;191:145–147. doi: 10.1016/j.thromres.2020.04.013.
- [42] Middeldorp S., Coppens M., van Haaps T.F., Foppen M., Vlaar A.P., Müller M.C.A. et al. Incidence of venous thromboembolism in hospitalized patients with COVID-19. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2020;10.1111/jth.14888. doi: 10.1111/jth.14888.
- [43] Leonard-Lorant I., Delabranche X., Severac F., Helms J., Pauzet C., Collange O. et al. Acute Pulmonary Embolism in COVID-19 Patients on CT Angiography and Relationship to D-Dimer Levels. *Radiology*. 2020:201–561. doi: 10.1148/radiol.2020201561.
- [44] Poissy J., Goutay J., Caplan M., Parmentier E., Duburcq T., Lassalle F. et al. Pulmonary Embolism in COVID-19 Patients: Awareness of an Increased Prevalence. *Circulation*. 2020. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047430.
- [45] Zhang L., Feng X., Zhang D., Jiang C., Mei H., Wang J. et al. Deep Vein Thrombosis in Hospitalized Patients with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in Wuhan, China: Prevalence, Risk Factors, and Outcome. *Circulation*. 2020. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.046702.
- [46] Al Yami M.S., Silva M.A., Donovan J.L., Kanaan A.O. Venous thromboembolism prophylaxis in medically ill patients: a mixed treatment comparison meta-analysis. *J Thromb Thrombolysis*. 2018;45(1):36–47. doi: 10.1007/s11239-017-1562-5.
- [47] Thachil J., Tang N., Gando S., Falanga A., Cattaneo M., Levi M. et al. ISTH interim guidance on recognition and management of coagulopathy in COVID-19. *J Thromb Haemost*. 2020;18(5):1023–1026. doi: 10.1111/jth.14810.
- [48] Oudkerk M., Buller H.R., Kuijpers D., van Es N., Oudkerk S.F., McLoud T.C. et al. Diagnosis, Prevention, and Treatment of Thromboembolic Complications in COVID-19: Report of the National Institute for Public Health of the Netherlands. *Radiology*. 2020:201–629. doi: 10.1148/radiol.2020201629.
- [49] American Society of Hematology. COVID-19 and Thrombotic Thrombocytopenic Purpura: Frequently Asked Questions. 2020 [cited 2020 29.05]. Available at: <https://www.hematology.org/Covid-19/Covid-19-and-ttp>.
- [50] Barnes G.D., Burnett A., Allen A., Blumenstein M., Clark N.P., Cuker A. et al. Thromboembolism and anticoagulant therapy during the COVID-19 pandemic: interim clinical guidance from the anticoagulation forum. *J Thromb Thrombolysis*. 2020. doi: 10.1007/s11239-020-02138-z.
- [51] Bikdeli B., Madhavan M.V., Jimenez D., Chuich T., Dreyfus I., Driggin E. et al. COVID-19 and Thrombotic or Thromboembolic Disease: Implications for Prevention, Antithrombotic Therapy, and Follow-up. *J Am Coll Cardiol*. 2020. doi: 10.1016/j.jacc.2020.04.031.
- [52] British Thoracic Society. BTS Guidance on Venous Thromboembolic Disease in patients with COVID-19. 2020 [cited 2020 29.05]. Available at: <https://brit-thoracic.org.uk/document-library/quality-improvement/Covid-19/bts-guidance-on-venousthromboembolic-disease-in-patients-with-Covid-19/>.
- [53] Casini A., Alberio L., Angelillo-Scherrer A., Fontana P., Gerber B., Graf L. et al. Suggestions for thromboprophylaxis and laboratory monitoring for in-hospital patients with COVID-19. *Swiss Medical Weekly*. 2020;150:20247.

- [54] Hunt B., Retter A., McClintoc C. Practical guidance for the prevention of thrombosis and management of coagulopathy and disseminated intravascular coagulation of patients infected with COVID-19. 2020 [cited 2020 29.05]. Available at: [https:// thrombosisuk.org/downloads/T&H%20and%20COVID.pdf](https://thrombosisuk.org/downloads/T&H%20and%20COVID.pdf).
- [55] Marietta M., Ageno W., Artoni A., De Candia E., Gresele P., Marchetti M. et al. COVID-19 and haemostasis: a position paper from Italian Society on Thrombosis and Haemostasis (SISET). *Blood Transfus.* 2020;18(3):167–169. doi: 10.2450/2020.0083- 20.
- [56] National Institutes of Health. COVID-19 Treatment Guidelines Panel. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines. 2020 [cited 2020 29.05]. Available at: [https:// www. Covid19treatmentguidelines.nih.gov/](https://www.Covid19treatmentguidelines.nih.gov/).
- [57] The COVID-19 Sub-Committee of the American Venous Forum. Considerations in prophylaxis and treatment of VTE in COVID-19 Patients. 2020 [cited 2020 29.05]. Available at: [https://www. veinforum.org/wp-content/uploads/2020/04/COVID-19-WhitePaper-04-17-2020-FINAL-1.pdf](https://www.veinforum.org/wp-content/uploads/2020/04/COVID-19-WhitePaper-04-17-2020-FINAL-1.pdf)
- [58] Gibson C.M., Spyropoulos A.C., Cohen A.T., Hull R.D., Goldhaber S.Z., Yusen R.D. et al. The IMPROVEDD VTE Risk Score: Incorporation of D-Dimer into the IMPROVE Score to Improve Venous Thromboembolism Risk Stratification. *TH open: companion journal to thrombosis and haemostasis.* 2017;1:56–65. doi: 10.1055/s-0037-1603929.
- [59] Wang T., Chen R., Liu C., Liang W., Guan W., Tang R. et al. Attention should be paid to venous thromboembolism prophylaxis in the management of COVID-19. *The Lancet Haematology.* 2020;7(5):362–363. doi: 10.1016/S2352-3026(20)30109-5.
- [60] Tang N., Bai H., Chen X., Gong J., Li D., Sun Z. Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy. *Journal of Thrombosis and Haemostasis.* 2020;18(5):1094–1099. doi: 10.1111/jth.14817.
- [61] Walker C.K., Sandmann E.A., Horyna T.J., Gales M.A. Increased Enoxaparin Dosing for Venous Thromboembolism Prophylaxis in General Trauma Patients. *Ann Pharmacother.* 2017;51(4):323– 331. doi: 10.1177/1060028016683970.
- [62] Pannucci C.J., Rondina M.T. Should we be following antifactorXa levels in patients receiving prophylactic enoxaparin perioperatively? *Surgery.* 2017;161(2):329–331. doi: 10.1016/j. surg.2016.07.038.
- [63] Barrett C.D., Moore H.B., Yaffe M.B., Moore E.E. ISTH interim guidance on recognition and management of coagulopathy in COVID-19: A Comment. *Journal of Thrombosis and Haemostasis.* 2020;10.1111/jth.14860. doi: 10.1111/jth.14860.
- [64] White D., MacDonald S., Bull T., Hayman M., de MonteverdeRobb R., Sapsford D. et al. Heparin resistance in COVID-19 patients in the intensive care unit. *Journal of Thrombosis and Thrombolysis.* 2020. doi: 10.1007/s11239-020-02145-0
- [65] Obi A.T., Tignanelli C.J., Jacobs B.N., Arya S., Park P.K., Wakefield T.W. et al. Empirical systemic anticoagulation is associated with decreased venous thromboembolism in critically ill influenza A H1N1 acute respiratory distress syndrome patients. *J VascSurg Venous LymphatDisord.* 2019;7(3):317–324. doi: 10.1016/j.jvsv.2018.08.010.
- [66] Li J., Yang B., Wang H. Low-molecular-weight heparin treatment for acute lung injury/ acute respiratory distress syndrome: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J ClinExp Med.* 2018;11(2):414–422.

- [67] Paranjpe I., Fuster V., Lala A., Russak A., Glicksberg B.S., Levin M.A. et al. Association of Treatment Dose Anticoagulation with In-Hospital Survival Among Hospitalized Patients with COVID-19. *Journal of the American College of Cardiology*. 2020. doi: 10.1016/j.jacc.2020.05.001
- [68] Cattaneo M., Bertinato E.M., Biocchi S., Brizio C., Malavolta D., Manzoni M. et al. Pulmonary Embolism or Pulmonary Thrombosis in COVID-19? Is the Recommendation to Use High-Dose Heparin for Thromboprophylaxis Justified? *ThrombHaemost*. 2020. doi: 10.1055/s-0040-1712097.
- [69] Yatabe T., Inoue S., Sakamoto S., Sumi Y., Nishida O., Hayashida K. et al. The anticoagulant treatment for sepsis induced disseminated intravascular coagulation; network meta-analysis. *Thromb Res*. 2018;171:136–142. doi: 10.1016/j.thromres.2018.10.007
- [70] Mahan C.E., Burnett A.E., Fletcher M.L., Spyropoulos A.C. Extended thromboprophylaxis in the acutely ill medical patient after hospitalization – a paradigm shift in post-discharge thromboprophylaxis. *HospPract (1995)*. 2018;46(1):5–15. doi: 10.1080/21548331.2018.1410053.
- [71] Spyropoulos A.C., Ageno W., Albers G.W., Elliott C.G., Halperin J.L., Hiatt W.R. et al. Rivaroxaban for Thromboprophylaxis after Hospitalization for Medical Illness. *New England Journal of Medicine*. 2018;379(12):1118–1127. doi: 10.1056/NEJMoa1805090.
- [72] Obi A.T., Barnes G.D., Wakefield T.W., Brown S., Eliason J.L., Arndt E. et al. Practical diagnosis and treatment of suspected venous thromboembolism during COVID-19 pandemic. *J VascSurg Venous LymphatDisord*. 2020. doi: 10.1016/j.jvsv.2020.04.009.
- [73] Fontana Pierre, Casini Alessandro, Robert-EbadiHelia. Venous thromboembolism in COVID-19: systematic review of reported risks and current guidelines. *Swiss Med Wkly*. 2020;150:w20301
- [74] Hippensteel JA, Burnham EL, Jolley SE. Prevalence of venous thromboembolism in critically ill patients with COVID-19. *Br J Haematol* 2020 Published onlinebjh.16908. doi: 10.1111/bjh.16908.
- [75] Llitjos JF, Leclerc M, Chochois C, et al. High incidence of venous thromboembolic events in anticoagulated severe COVID-19 patients. *J ThrombHaemost* 2020 Published onlinejth.14869. doi: 10.1111/jth.14869.
- [76] Mahmoud B. Malas, Isaac N. Naazie, NadinElsayed. Thromboembolism risk of COVID-19 is high and associated with a higher risk of mortality: A systematic review and meta-analysis. *EClinicalMedicine* 29-30 (2020) 100639 <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2020.100639>
- [77] Beitland S, Wimmer H, Lorentsen T, et al. Venous thromboembolism in the critically ill: a prospective observational study of occurrence, risk factors and outcome. *ActaAnaesthesiolScand* 2019;63(5):630–8. doi: 10.1111/aas.13316
- [78] Yang X, Yang Q, Wang Y, Wu Y, Xu J, Yu Y, et al. Thrombocytopenia and its association with mortality in patients with COVID-19. *J ThrombHaemost*. 2020. <https://doi.org/10.1111/jth.14848>
- [79] Li J, Li Y, Yang B, Wang H, Li L. Low-molecular-weight heparin treatment for acute lung injury/acute respiratory distress syndrome: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J ClinExp Med* 2018;11:414–22.

- [80] Iba T, Nisio MD, Levy JH, Kitamura N, Thachil J. New criteria for sepsis-induced coagulopathy (SIC) following the revised sepsis definition: a retrospective analysis of a nationwide survey. *BMJ Open* 2017;7:e017046
- [81] WorldData.info. Body size by country. <https://www.worlddata.info/averagebodyheight.php>; 2020
- [82] Adam Flaczyk, Rachel P. Rosovsky, Clay T. Reed. Review. Comparison of published guidelines for management of coagulopathy and thrombosis in critically ill patients with COVID 19: implications for clinical practice and future investigations. (2020) 24:559 <https://doi.org/10.1186/s13054-020-03273-y>
- [83] Schünemann HJ, Cushman M, Burnett AE, Kahn SR, Beyer-Westendorf J, Spencer FA, et al. American Society of Hematology 2018 guidelines for management of venous thromboembolism: prophylaxis for hospitalized and nonhospitalized medical patients. *Blood Adv*

ПРОБЕЛЫ В ДОКАЗАТЕЛЬНОЙ ГЕМОДИНАМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ ПРИ COVID-19

Туркменов А.А.¹, Тукешов С.К.¹, Токтосунов У.Т.², Назир М.И.³, Джаксымбаев Н.Б.⁴

¹ Кыргызская государственная медицинская академия им. И.К. Ахунбаева

² Кафедра «Хирургических болезней» Международной Высшей Школы Медицины

³ Роэль Метрополитен Университет

⁴ Кафедра хирургии ФУВ КГМИПнПК, г. Бишкек, КР

Аннотация

Актуальность. Гемодинамическая терапия при COVID-19 является распространенной практикой, однако даже в современной доказательной медицине много пробелов.

Цель. Дать развернутую картину состояния гемодинамической терапии при COVID-19.

Материал и методы. SCOPUS, WEB OF SCIENCE с 2017 года вплоть до марта 2021 года.

Результаты. 12 слабых, 3 сильных клинических рекомендаций по гемодинамической терапии COVID-19.

Выводы. Для снижения смертности и улучшения качества жизни пациентов нужны скоординированные усилия по преодолению имеющихся слабых рекомендаций.

Ключевые слова: COVID-19, гемодинамическая терапия, доказательная медицина, пробелы.

GAPS IN EVIDENCE-BASED HEMODYNAMIC THERAPY IN COVID-19

Turkmenov A.A.¹, Tukeshov S.K.¹, Toktosunov U.T.²,

Nazir Muhammad Imran³, Jaxymbaev N.B.⁴

¹ KSMA named after I.K. Akhumbayev,

² Department of "Surgical Diseases" International Higher School of Medicine

³ Royal Metropolitan Medical University

⁴ Department of General Surgery Kyrgyz State Medical Institute of post-graduate training and continuous education named S. B. Daniyarov, Bishkek, Kyrgyzstan

Annotation

Relevance. Hemodynamic therapy for COVID-19 is a common practice, but even in modern evidence-based medicine, there are many gaps.

Purpose. To give a detailed picture of the state of hemodynamic therapy in COVID-19.

Material and methods. SCOPUS, WEB of SCIENCE from 2017 until March 2021.

Results. 12 weak, 3 strong clinical recommendations for hemodynamic therapy of COVID-19.

Conclusions. To reduce mortality and improve the quality of life of patients, coordinated efforts are needed to overcome the existing weak recommendations.

Keywords: COVID-19, hemodynamic therapy, evidence-based medicine, gaps

Введение

С декабря 2019 года вспышка коронавирусной болезни 2019 года (COVID-19), которая первоначально произошла в городе Ухань, расположенном в китайской провинции Хубэй, распространилась по всему миру. 11 февраля 2020 года международная группа Coronavirus Study Group of the International Committee on Taxonomy of Viruses официально объявила о новом коронавирусе, который вызывает COVID-19 как «тяжелый острый респираторный синдром коронавируса 2 (SARS-CoV-2)», а 11 марта 2020 года Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) объявлен новый коронавирус болезни 2019 (COVID-19) в качестве пандемии [1-6].

Одним из клинических проявлений COVID-19 является шок. Сообщаемая частота шока у взрослых пациентов с COVID-19 очень вариабельна и колеблется от 1 до 35%, в зависимости от состава пациентов в исследовании, тяжести заболевания и проявлений шока. В исследовании, суммировавшем эпидемиологические характеристики 44 415 пациентов с COVID-19 в Китае, у 2087 (5%) были диагностированы критические состояния, проявляющиеся тяжелой гипоксемией и/или наличием иной органной недостаточности, включая шок [7].

В другом китайском исследовании из 1099 пациентов с COVID-19 со схожей тяжестью заболевания только у 12 (1,1%) имелись признаки шока. У госпитализированных пациентов частота шока более высокая [42] и может достигать 25-30% у пациентов в ПАО [8, 9].

Повреждения сердца (повышение биомаркеров повреждения миокарда выше 99 перцентиля референтных значений) обнаруживались у пациентов с COVID-19 в китайском Ухане в интервале от 7 до 23% [10, 11].

Хотя распространенность кардиального повреждения может коррелировать с распространенностью проявлений шока, отсутствие систематического скрининга признаков повреждения миокарда у гемодинамически стабильных пациентов не позволяет с определенностью утверждать о наличии этой зависимости.

Прогноз у пациентов с шоком на фоне COVID-19 систематически не изучался. В исследовании у 150 пациентов из 2 госпиталей в Ухане, Китай, шок был основной причиной смерти у 40% умерших, и мог быть, по крайней мере у части пациентов, обусловлен фульминантным миокардитом [12].

Исследования факторов риска, ассоциирующихся с развитием шока у пациентов с COVID-19, в настоящее время отсутствуют. Большинство из них присутствуют в доступных сообщениях без оценочных характеристик. Несмотря на методологические ограничения, эти исследования позволяют предположить, что пожилой возраст, сопутствующая патология (особенно диабет и сердечно-сосудистые заболевания, включая гипертензию), низкий уровень лимфоцитов, повышенный уровень D-димера и возможное кардиальное повреждение являются факторами риска развития шока.

Имеющиеся ограничения в клинических рекомендациях по гемодинамической терапии пациентов с COVID-19 и шоком снижают смертность и повышают качество жизни.

Цель обзора литературы. Дать развернутую картину современной мировой доказательной медицины в части гемодинамической терапии пациентов с COVID-19 и шоком.

Основная часть

Инфузионная терапия

СЛАБАЯ РЕКОМЕНДАЦИЯ №1. Эффективность динамики параметров кожной температуры, времени наполнения капилляров, и/или сывороточного лактата превышает эффективность статических показателей в случае оценки ответа на проведение инфузии.

В настоящее время нет прямых доказательств, обосновывающих оптимальную реанимационную стратегию у пациентов с COVID-19 и шоком, поэтому данная стратегия базируется на непрямых доказательствах, полученных у критических пациентов в целом.

В систематическом обзоре и метаанализе 13 РКИ (1652 пациента), исследовавших влияние динамической оценки инфузионной терапии на важные показатели исхода у взрослых реанимационных пациентов, нуждавшихся в проведении инфузионной реанимации, использование динамической оценки для определения режима инфузионной терапии продемонстрировало снижение летальности (ОР 0,59, 95% ДИ 0,42 – 0,83), снижение времени пребывания в ОРИТ (среднее значение – 1,16 дня, 95% ДИ -1,97 – -0,36), и длительности механической вентиляции (-2,98 часа, 95% ДИ -5,08 – -0,89). Следует отметить, что только одно исследование было сфокусировано на пациентах с септическим шоком. Динамические параметры, использовавшиеся в этих исследованиях, включали в себя вариабельность ударного объема (SVV), вариабельность пульсового давления (PPV), и изменение ударного объема при пассивном поднятии ноги или при инфузионной нагрузке. Среди исследуемых гемодинамических параметров, пассивное поднятие ноги, вслед за PPV и SVV, определяло чувствительность к инфузии с максимальной точностью. Статические показатели включали компоненты ранней целеориентированной терапии, в том числе центральное венозное давление (ЦВД) и среднее артериальное давление (САД).

Использование лактата сыворотки для определения реанимационной стратегии у пациентов с шоком было суммировано в систематическом обзоре и метаанализе 7 РКИ (1301 пациент). По сравнению с терапией, руководствуемой сатурацией центральной венозной крови (ScVO₂), ранняя терапия, основанная на снижении лактата, ассоциировалась со снижением летальности (ОР 0,68, 95% ДИ 0,56 – 0,82), снижением 19 времени пребывания в ОРИТ (среднее значение -1,64 дня, 95% ДИ -3,23 – -0,05, и длительности механической вентиляции (-10,22 часа, 95% ДИ -15,94 – -4,50). Однако высокий уровень лактата не всегда отражает гипоксемию, он может быть обусловлен митохондриальной дисфункцией, печеночной недостаточностью, бета-агонистами, мезентериальной ишемией или адреналином.

В исследовании ANDROMEDA-SHOCK наполнение капилляров каждые 30 минут ассоциировалось с недостоверным снижением летальности (ОР 0,75, 95% ДИ 0,55 – 1,02) по сравнению с измерением лактата каждые 2 часа [13].

Исследование капиллярного наполнения – простой и легкий тест, который может выполняться в большинстве ситуаций. Учитывая возможные снижения летальности, длительности пребывания в ОРИТ и длительности механической вентиляции, к которым может привести их использование, мы полагаем, что использование динамических параметров кожной температуры, времени наполнения капилляров и/или уровня лактата преимущественнее использования статических параметров при определении потребности и чувствительности к инфузионной терапии у пациентов с COVID-19 и шоком.

СЛАБАЯ РЕКОМЕНДАЦИЯ №2. Использование консервативной инфузионной стратегии предпочтительнее либеральной.

Отсутствуют прямые доказательства, полученные у пациентов с COVID-19, поэтому обоснование этой рекомендации базируется на непрямых доказательствах, полученных у критических пациентов с сепсисом и ОРДС.

Систематический обзор 9 РКИ (637 пациентов), сравнивавших рестриктивную и либеральную инфузионные стратегии в начальной реанимации у пациентов с сепсисом, продемонстрировал отсутствие статистических различий в летальности (ОР 0,87, 95% ДИ 0,69 – 1,10) и частоте серьезных осложнений (ОР 0,91, 95% ДИ 0,78 – 1,05) [14].

Однако все оценивавшиеся результаты показали преимущество консервативной инфузионной терапии (меньших объемов). Важно, что количество и качество доказательств оценивались как очень низкие, и существует потребность в продолжении исследований.

Соответственно, опубликованный в 2017 году метаанализ 11 РКИ (2051 пациент) продемонстрировал, что взрослые и дети с ОРДС или сепсисом, которые в постреанимационной фазе критического заболевания велись в соответствии с консервативной инфузионной стратегией, имели большее число дней без ИВЛ и меньшую длительность пребывания в ОРИТ по сравнению с пациентами, которые велись в соответствии с либеральной инфузионной стратегией [15].

В 2011-м большое РКИ, включившее 3411 африканского ребенка с лихорадкой (FEAST), показало, что дети, получавшие инфузионные болюсы как изотонического раствора хлорида натрия, так и альбумина, продемонстрировали более высокую летальность по сравнению с детьми, не получавшими инфузионных болюсов.

В отсутствии данных, демонстрирующих преимущества использования либеральной инфузионной стратегии у критических пациентов с сепсисом или ОРДС, и предположения, что у большинства пациентов с COVID-19 в ОРИТ обнаруживается ОРДС, мы полагаем первоначально консервативный подход к жидкостной реанимации у пациентов с COVID-19 и шоком.

СИЛЬНАЯ РЕКОМЕНДАЦИЯ №1. Использование кристаллоидов предпочтительнее использования коллоидов.

Поскольку отсутствуют прямые доказательства у пациентов с шоком на фоне COVID-19, обоснование базируется на непрямых доказательствах у критических пациентов в целом.

В систематическом обзоре 69 РКИ (30 020 пациентов) по сравнительному применению кристаллоидов и коллоидов у критических пациентов [16] не продемонстрировано ни одного преимущества при использовании коллоидов. Принимая во внимание, что ряд 21 коллоид вреден, все коллоиды дороже кристаллоидов, а также доступность коллоидов может быть ограничена в некоторых ситуациях (например, в ряде стран с низким или средним уровнем дохода), мы рекомендуем использовать кристаллоиды для жидкостной реанимации у пациентов с COVID-19 и шоком.

СЛАБАЯ РЕКОМЕНДАЦИЯ №3. Использование сбалансированных/забуференных кристаллоидов имеет преимущество перед использованием несбалансированных кристаллоидов.

Поскольку отсутствуют прямые доказательства у пациентов с шоком на фоне COVID-19, обоснование базируется на непрямых доказательствах у критических пациентов в целом.

Систематический обзор и метаанализ 21 РКИ (20 213 пациентов), сравнивавших применение сбалансированных кристаллоидных растворов с 0,9% раствором хлорида натрия для жидкостной реанимации у взрослых пациентов и детей в критическом состоянии [17], продемонстрировал отсутствие достоверных различий в госпитальной летальности (ОР 0,91, 95% ДИ 0,83 – 1,01), или острого почечного повреждения (ОР 0,92, 95% ДИ 0,84 – 1,00) между ними. Однако полученные результаты позволяют предположить о наличии преимуществ применения сбалансированных кристаллоидов. С учетом отсутствия описанного вреда применения и сопоставимой стоимости применения, мы полагаем, что использование сбалансированных коллоидных растворов преимущественнее использования несбалансированных кристаллоидов при жидкостной реанимации у пациентов с COVID-19 и шоком. В условиях ограниченной доступности сбалансированных кристаллоидов 0,9% раствор хлорида натрия представляется оправданной альтернативой.

СИЛЬНАЯ РЕКОМЕНДАЦИЯ №2. Риски использования растворов гидроксипропилированного крахмала превышают преимущества.

Поскольку отсутствуют прямые доказательства у пациентов с шоком на фоне COVID-19, обоснование базируется на непрямых доказательствах у критических пациентов в целом.

Систематический обзор 69 РКИ (30 020 пациентов), сравнивавших применение кристаллоидов и коллоидов у критических пациентов, включал в себя 24 РКИ (11 177 пациентов), сравнивавших применение кристаллоидов с применением ГЭК. Когда данные были выделены, не было выявлено достоверных различий летальности ни в конце исследования (ОР 0,97; 95% ДИ от 0,86 до 1,09), ни в течение 90 дней (ОР 1,01; 95% ДИ от 0,90 до 1,14) или в течение 30 дней (ОР 0,99; 95% ДИ от 0,90 до 1,09). Авторы, однако, сообщили о повышенном риске переливания крови (ОР 1,19, 95% ДИ от 1,02 до 1,39) и заместительной почечной терапии (ЗПТ) использовании крахмалов (ОР 1,30, 95% ДИ от 1,14 до 1,48). Учитывая риск клинически значимого вреда и очевидного отсутствия преимуществ от использования ГЭК, мы не рекомендуем их использовать для реанимации пациентов с COVID-19 и шоком.

СЛАБАЯ РЕКОМЕНДАЦИЯ № 4. Желатины не имеют преимуществ.

Так как ни одно исследование не исследовало этот аспект у пациентов с COVID-19 и шоком, группа экспертов основывала эту рекомендацию на косвенных данных от критически больных в целом.

В систематическом обзоре 69 РКИ (n = 30 020 пациентов), сравнивающих использование кристаллоидов и коллоидов у пациентов в критическом состоянии, кристаллоиды сравнивались с желатинами в 6 РКИ (n = 1 698) [16].

В конце периода наблюдения не наблюдалось статистически значимой разницы в смертности от всех причин (ОР 0,89, 95% ДИ от 0,74 до 1,08), в течение 90 дней (ОР 0,89, 95% ДИ от 0,73 до 1,09) или в течение 30 дней. (ОР 0,92, 95% ДИ от 0,74 до 1,16), хотя точечные оценки благоприятствовали использованию кристаллоидов. Учитывая отсутствие какой-либо пользы от желатинов и их более высокую стоимость, мы предлагаем не использовать желатины для реанимации пациентов с COVID-19 и шоком.

СЛАБАЯ РЕКОМЕНДАЦИЯ №5. Декстран не имеет преимуществ.

Учитывая отсутствие прямых данных о пациентах с COVID-19 и шоком, группа экспертов основывала эту рекомендацию на косвенных данных от пациентов в критическом состоянии в целом.

Систематический обзор и метаанализ использования кристаллоидов и коллоидов у критически больных пациентов выявил 19 исследований, в которых сравнивали кристаллоиды с декстранами (n = 4736) [16].

Он показал сходные показатели смертности в конце периода наблюдения (95% ДИ от 0,88 до 1,11) и в течение 90 дней (95% ДИ от 0,87 до 1,12), но, возможно, увеличился риск переливания крови в группе декстранов (ОР 0,92, 95% ДИ от 0,77 до 1,10).

Ввиду возможного повышенного риска переливания крови (кровотечения) и более высоких затрат, связанных с декстранами, предлагается не использовать их для реанимации пациентов с COVID-19 и шоком.

СЛАБАЯ РЕКОМЕНДАЦИЯ №6. Альбумин не имеет преимуществ в начальной реанимации.

Систематический обзор и метаанализ позволил выявить 20 РКИ (n = 13,047), сравнивающих использование альбумина с кристаллоидами. Не было выявлено существенных различий в смертности от всех причин в конце периода наблюдения (ОР 0,98, 95% ДИ от 0,92 до 1,06), в течение 90 дней (ОР 0,98, 95% ДИ от 0,92 до 1,04) или в течение 30 дней. (ОР 0,99, 95% ДИ от 0,93 до 1,06). Риск переливания крови (ОР 1,31, 95% ДИ от 0,95 до 1,80) и проведения ЗПТ (ОР 1,11, 95% ДИ от 0,96 до 1,27) также были аналогичными.

В отсутствие пользы от альбумина и учитывая его стоимость и ограниченную доступность, не рекомендуется использовать его для начальной реанимации пациентов с COVID-19 и шоком.

ГЕМОДИНАМИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ. ВАЗОАКТИВНЫЕ ПРЕПАРАТЫ

СЛАБАЯ РЕКОМЕНДАЦИЯ №7. Норадреналин следует использовать в качестве вазоактивного средства первой линии, по сравнению с другими препаратами.

Прямых данных о пациентах с COVID-19 и шоком нет, поэтому группа экспертов основывала эту рекомендацию на косвенных данных от пациентов в критическом состоянии в целом.

Систематический обзор 28 РКИ (n = 3497 пациентов) и руководство по клинической практике от 2016 года суммировали имеющиеся данные о лучшем вазопрессоре первой линии для пациентов с шоком.

Поскольку норадреналин является наиболее широко изученным вазоактивным препаратом с заведомо низким риском нежелательных эффектов, мы предлагаем использовать норэпинефрин в качестве вазоактивного агента первого ряда у пациентов с COVID-19 и шоком.

СЛАБАЯ РЕКОМЕНДАЦИЯ №8. Если норэпинефрина нет в наличии, следует использовать вазопрессин или адреналин в качестве вазоактивного средства первой линии по сравнению с другими вазоактивными препаратами для взрослых с COVID-19 и шоком.

В отсутствие прямых данных о пациентах с COVID-19 и шоком, группа экспертов основывала эту рекомендацию на косвенных данных от больных в критическом состоянии в целом. В систематическом обзоре 28 РКИ (n = 3497 пациентов) норэпинефрин сравнивался как с вазопрессином, так и с адреналином, но ни одно из исследований не сравнивало напрямую 2 варианта. Если норадреналин недоступен, предлагается использовать либо вазопрессин, либо адреналин, так как оба препарата были оценены в РКИ без явных доказательств вреда. Факторы, определяющие выбор между вазопрессином и адреналином, могут включать доступность и противопоказания к двум препаратам. При использовании вазопрессина и адреналина принимают во внимание тахикардию и избыточную выработку лактата.

СИЛЬНАЯ РЕКОМЕНДАЦИЯ №3. Для взрослых с COVID-19 и шоком, рекомендуется не использовать допамин, если есть норадреналин.

Поскольку ни одно прямое доказательство не решает этот вопрос у пациентов с COVID-19 и шоком, группа экспертов основывала эту рекомендацию на косвенных данных от больных в критическом состоянии.

В Кокрановском систематическом обзоре 2016 года было найдено 6 РКИ (n = 1400), сравнивающих норадреналин и дофамин у пациентов с шоком. При объединении результаты не показали существенных различий в смертности от всех причин, но точечная оценка благоприятствовала норэпинефрину (ОР 1,07, 95% ДИ от 0,99 до 1,16) и повышенному риску аритмий (ОР 2,34, 95% ДИ от 1,46 до 3,78), который был отмечен в группе допамина.

На основании повышенного риска причинения вреда, включая возможный повышенный риск смертности у пациентов, получающих дофамин, рекомендуется не использовать дофамин у пациентов с COVID-19 и шоком при наличии норэпинефрина или альтернатив.

СЛАБАЯ РЕКОМЕНДАЦИЯ №9. Для взрослых с COVID-19 и шоком, предлагается добавить вазопрессин в качестве агента второго ряда, сверх оттитрованной дозы норэпинефрина, если целевое среднее артериальное давление (САД) не может быть достигнуто одним только норэпинефрином.

При отсутствии данных о пациентах с COVID-19 и шоком, группа экспертов основывала эту рекомендацию на косвенных данных, полученных от пациентов в критическом состоянии в целом.

В недавнем руководстве по клинической практике было оценено использование аналогов вазопрессина и вазопрессина у критически больных взрослых с дистрибутивным шоком [18].

Анализируя 25 РКИ ($n = 3737$ пациентов), авторы обнаружили низкую достоверность снижения смертности (ОР 0,91, 95% ДИ от 0,85 до 0,99), высокую достоверность снижения фибрилляции предсердий (ОР 0,77, 95% ДИ от 0,67 до 0,88) и умеренное повышение риска ишемии пальцев (ОР 2,56, 95% ДИ от 1,24 до 5,25) при добавлении вазопрессина или его аналогов к катехоламинам. К аналогичному выводу пришел и другой недавний систематический обзор [19].

Учитывая эти результаты, предлагается добавить вазопрессин в качестве препарата второй линии, дополнительно к оттитрованной дозе норэпинефрина, если целевое САД не может быть достигнуто только одним норэпинефрином у пациентов с COVID-19 и шоком.

СЛАБАЯ РЕКОМЕНДАЦИЯ №10. Для взрослых с COVID-19 и шоком, предлагается титрование вазоактивных препаратов для достижения САД 60-65 мм рт.ст., а не более высоких показателей САД.

Нет прямых доказательств, подтверждающих эту рекомендацию; это основано на косвенных данных от больных в критическом состоянии.

Недавний метаанализ [20] данных отдельных пациентов о 2 РКИ ($n = 894$ пациента), сравнивающих более высокие и более низкие показатели артериального давления для терапии вазопрессором у взрослых пациентов с шоком, не выявил существенных различий в 28-дневной смертности (ОШ 1,15, 95% ДИ 0,87 до 1,52), 90-дневной смертности (ОШ 1,08, 95% ДИ от 0,84 до 1,44), повреждении миокарда (ОШ 1,47, 95% ДИ от 0,64 до 3,56) или ишемии конечностей (ОШ 0,92, 95% ДИ от 0,36 до 2,10).

Но риск аритмий был повышен у пациентов, отнесенных к группе более высокого целевого САД (ОШ 2,50, 95% ДИ от 1,35 до 4,77). Соответственно, в недавно опубликованных 65 исследованиях [21] сообщается об абсолютной разнице в смертности на уровне 3% (ОР 0,93, 95% ДИ 0,85-1,03) в пользу целевого САД 60-65 мм рт. ст. (более низкая цель) по сравнению с более высокими показателями.

С учетом лучших результатов при более низких показателях САД (и без точных указаний на вред) предлагается титрование вазоактивных препаратов до достижения уровня 60-65 мм рт. ст.

СЛАБАЯ РЕКОМЕНДАЦИЯ №11. Для взрослых с COVID-19 и шоком с признаками сердечной дисфункции и персистирующей гипоперфузией, которые сохраняются несмотря на инфузионную реанимацию и норадреналин, рекомендуется добавлять добутамин к возрастающей дозе норадреналина.

В отсутствие прямых доказательств у пациентов с COVID-19 и шоком, группа экспертов использовала косвенные данные от пациентов в критическом состоянии, чтобы выработать эту рекомендацию. В руководстве по клинической практике от 2018 года [22] по оценке оптимального инотропного средства у пациентов с острой недостаточностью кровообращения (шоком) не было выявлено РКИ, сравнивающих добутамин с плацебо или отсутствием лечения.

Основываясь на физиологическом обосновании, предлагается добавлять добутамин у пациентов с COVID-19 и шоком с признаками сердечной дисфункции и постоянной гипоперфузии, несмотря на инфузионную реанимацию и высокие дозы норэпинефрина. Применение добутамина при шоке, в том числе у пациентов с COVID-19, осложненным шоком является приоритетной задачей исследований.

СЛАБАЯ РЕКОМЕНДАЦИЯ №12. Для взрослых с COVID-19 и рефрактерным шоком предлагается использовать низкие дозы кортикостероидов («обратимый шок»).

Поскольку не существует данных об использовании стероидов у пациентов с COVID-19 и шоком, группа экспертов основывала эту рекомендацию на косвенных данных от больных в критическом состоянии в целом. Как систематический обзор [23] 228 РКИ ($n =$

7297 пациентов), проведенный в 2018 году, сравнивающий низкодозированную терапию кортикостероидами с отсутствием кортикостероидной терапии у взрослых пациентов с септическим шоком, так и руководство по клинической практике [24] сообщают об отсутствии значительной разницы в краткосрочной смертности (ОР 0,96, 95% ДИ от 0,91 до 1,02), долгосрочная смертность (ОР 0,96, 95% ДИ от 0,90 до 1,02) или серьезные нежелательные явления (ОР 0,98, 95% ДИ от 0,90 до 1,08). Однако время лечения шока и длительность пребывания в отделении интенсивной терапии и в больнице были короче при лечении кортикостероидами.

Поскольку время разрешения шока и длительность пребывания (особенно в отделении интенсивной терапии) являются важными с позиции затратности лечения, предлагается использовать терапию низкими дозами кортикостероидов у 28 пациентов COVID-19 и рефрактерным шоком.

Результаты

12 слабых, 3 сильных клинических рекомендаций гемодинамической терапии пациентов с COVID-19 и шоком.

Выводы

В современной доказательной медицине больше нерешенных вопросов, чем ответов.

Поиск ответов на вопросы должен вестись максимально быстро для оперативного реагирования особенно в период второй мировой волны COVID-19.

Обсуждение

Коронавирус относится к семейству вирусов, которые могут вызывать различные симптомы, такие как пневмония, лихорадка, затрудненное дыхание и легочная инфекция [25].

Эти вирусы распространены среди животных во всем мире, но известно очень мало случаев, когда они поражают людей. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) использовала термин «новый коронавирус 2019 года» для обозначения коронавируса, поражавшего нижние дыхательные пути пациентов с пневмонией в Ухане, Китай, 29 декабря 2019 года [26-28].

ВОЗ объявила, что официальное название нового коронавируса 2019 года – коронавирусная болезнь (COVID-19). А нынешнее справочное название вируса – тяжелый острый респираторный синдром коронавирус 2 (SARS-CoV-2). Сообщалось, что группа пациентов с пневмонией неизвестной причины была связана с местным рынком морепродуктов Huanan South China Seafood Market в Ухане, провинция Хубэй, Китай, в декабре 2019 года [29].

По состоянию на 24 декабря, от COVID-19 в мире погибло 1 735 905 человек [30].

Распространенность гемодинамического нарушения и шока у взрослых пациентов с COVID-19 значительно варьирует (от 1% до 35%). У госпитализированных пациентов его частота может достигать 20-35% [7, 31-34], что объясняет необходимость выявления наилучших терапевтических вариантов его лечения.

Сердечная дисфункция часто встречается у пациентов с COVID-19 (от 7% до 23%) [8, 9, 10, 11].

Более чем через 6 месяцев после начала пандемии коронавирусной болезни 2019 года (COVID-19) было опубликовано мало информации о гемодинамических осложнениях. В современной литературе с интересом была воспринята многоцентровая серия наблюдений, опубликованная Xieetal. [35].

Хотя в своей серии наблюдений Хиеetal. сосредоточились на легких, как и большинство исследователей, тяжелобольных пациентов с COVID-19, Хиеetal. также поделились новой информацией о гемодинамическом статусе тяжелобольных пациентов с COVID-19. Они упомянули, что у 20% был шок, а 40% нуждались в вазопрессорной поддержке.

Инфузионная терапия у критически больных пациентов с COVID-19, поступающих в отделение интенсивной терапии (с шоком или без него), является ключевым, клинически значимым элементом, как с точки зрения количества, так и типа жидкостей, которые должны использоваться в этих случаях.

Косвенные данные, полученные по гемодинамике и заместительной инфузионной терапии у критически больных пациентов, включенных в 13 РКИ, показывают, что инфузионная терапия может снизить смертность (ОР=0,59; 95% ДИ: 0,42 – 0,83) и пребывание в стационаре среди критически больных пациентов в отделении интенсивной терапии (средняя разница [MD] = -1,16 дня; 95% ДИ: от -1,97 до -0,36

Инфузионная терапия имеет такое же отношение к количеству, как и к типу вводимой жидкости. Что касается первого пункта (количество жидкости, которое должно использоваться у тяжелобольных пациентов), то сравнение между ограничением жидкости и свободным введением жидкости у пациентов с шоком, возможно, неубедительно в отношении смертности (ОР = 0,87; 95% ДИ: 0,69–1,10) и серьезных нежелательных явлений (ОР = 0,91; 95% ДИ: 0,78–1,05) [14].

Однако все исследованные результаты, по-видимому, благоприятствуют консервативной и рестриктивной жидкостной терапии с введением низких объемов жидкости.

Несмотря на то, что инфузионная терапия при COVID-19 остается неизвестной, можно предположить, что эти пациенты будут реагировать на инфузионную терапию так же, как и другие пациенты с ОРДС. Предыдущие исследования показали, что более высокий кумулятивный баланс жидкости связан с более высокой смертностью критически больных пациентов, особенно в случаях ОРДС и/или шока. Из-за отека легких у критических пациентов с COVID-19 [36] чрезмерная инфузионная терапия может увеличить внесосудистую легочную воду и повлиять на газообмен, что приведет к плохому прогнозу. Одно клиническое исследование показало, что консервативная жидкостная стратегия улучшает функцию легких, сокращает продолжительность пребывания в отделении интенсивной терапии и продолжительность искусственной вентиляции легких по сравнению с либеральной стратегией у пациентов с острым повреждением легких. В другом исследовании сообщалось, что более половины пациентов с критическим COVID-19 были старше 60 лет [8].

Когда у пожилых пациентов развиваются повреждения сердца и отек легких, они, как правило, менее чувствительны к приему жидкости [12].

Консервативные инфузионные стратегии могут уменьшить возникновение положительного инфузионного баланса при одновременном обеспечении тканевой перфузии. Хотя сообщалось, что консервативная инфузионная стратегия и либеральная стратегия имеют сходную частоту острой почечной недостаточности (ОПН) и потребность в заместительной почечной терапии (ЗПТ) [37], по-прежнему необходимо внимательно следить за почечным функциональным состоянием пациентов. В то же время следует уделять внимание поддержанию электролитного баланса и кислотно-щелочного баланса.

Разбивка данных по типу коллоида, использованного в этих сравнительных исследованиях с кристаллоидами, показывает следующее:

Использование альбумина в качестве расширителя объема коллоидной плазмы у тяжелобольных пациентов рассматривалось в 20 РКИ [16] с участием 13 047 пациентов. Результаты испытаний не показали никаких преимуществ, связанных с введением альбумина.

Кроме того, отсутствуют исследования по применению желатинов у пациентов с COVID-19. Косвенные данные из систематического обзора шести РКИ с участием 1698 пациентов, которые были в критическом состоянии (однако не в связи с COVID-19) и в которых рассматривался желатин, не показали никакой пользы от смертности на 30-й и 90-й дни, с недостатками с точки зрения затрат по сравнению с выгодами. По этой причине использование желатинов не рекомендуется.

Девятнадцать РКИ [16] с 4736 зарегистрированными пациентами сравнивали использование кристаллоидов с использованием коллоида, такого как декстран. Никаких преимуществ в пользу последнего не сообщалось, тогда как недостатком было отмечено увеличение требований к переливанию эритроцитов.

Чтобы определить, какой тип кристаллоидов наиболее полезен для замены или расширения объема (сбалансированные кристаллоидные растворы против 0,9% физиологического раствора) 1 при реанимации тяжелобольных пациентов, в 2019 году был проведен Кокрановский систематический обзор [17], который не показал достоверных различий между методами лечения с точки зрения смертности (отношение шансов [ОШ] = 0,91; 95% ДИ: 0,83–1,01) или острого повреждения почек ([ОШ] = 0,92; 95% ДИ: 0,84–1,00) [15].

Однако полученные данные свидетельствуют о потенциальной пользе сбалансированных кристаллоидных растворов для реанимации пациентов с COVID-19 и шоком.

Один заключительный систематический обзор с метаанализом показал, что у взрослых пациентов в критическом состоянии, хотя и не особенно страдающих сепсисом, смертность была ниже на 28-30-е сутки среди тех, кто был реанимирован сбалансированными кристаллоидными растворами, чем среди тех, кто был реанимирован физиологическим раствором.

Руководящие принципы SCC предполагают, что использование буферизованных сбалансированных кристаллоидов превосходит использование несбалансированных кристаллоидов. Эти доказательства имеют умеренное качество, а рекомендация носит условный характер.

Вазоактивные препараты. Учитывая отсутствие прямых доказательств у пациентов с COVID-19 и шоком, косвенные доказательства от критически больных пациентов в целом могут направлять процесс принятия терапевтических решений в этих случаях. У взрослых с COVID-19 и шоком норадреналин рекомендуется в качестве первого выбора (сравнение норадреналина с вазопрессином или адреналином у этого типа пациентов не показало существенных различий в смертности, хотя адреналин был связан с более выраженной тахикардией и избыточной продукцией лактата).

Если норадреналин недоступен, в качестве первого выбора следует использовать вазопрессин или адреналин [38].

У взрослых с COVID-19 и шоком, у которых наблюдаются признаки сердечной дисфункции и стойкой гипоперфузии, несмотря на реанимацию жидкостями и норадреналином, рекомендуется добавлять добутамин [38, 18, 19, 22] без предварительной попытки увеличить дозу норадреналина.

Поскольку клинические испытания, сравнивающие эти два препарата друг с другом, недоступны, предлагается, чтобы решение о выборе того или другого в качестве первого выбора основывалось на патофизиологическом состоянии пациента (предпочтение адреналина для лечения дисфункции миокарда и низкого сердечного выброса, а норадреналина для повышения сосудистого сопротивления) и на местных факторах.

Приведенные примеры исследований отражают современные пробелы в клинических рекомендациях по гемодинамической терапии пациентов с COVID-19.

Так как одним из выводов результатов обзора литературы является скорейший поиск ответов на нерешенные вопросы, рациональным решением будет исследование по пробелам, легших в основу результатов обзора.

Использованная литература

- [1] Bikdeli B, Madhavan MV, Jimenez D, et al. COVID-19 and thrombotic or thromboembolic disease: implications for prevention, antithrombotic therapy, and follow-up: JACC state-of-the-art review. *J Am Coll Cardiol* 2020;75:2950–73. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.04.031>.
- [2] Boccia M, Aronne L, Celia B, et al. COVID-19 and coagulative axis: review of emerging aspects in a novel disease. *Monaldi Arch Chest Dis* 2020;90:271–6. <https://doi.org/10.4081/monaldi.2020.1300>.
- [3] Song JC, Wang G, Zhang W, et al. Chinese expert consensus on diagnosis and treatment of coagulation dysfunction in COVID-19. *Mil Med Res* 2020;7:19. <https://doi.org/10.1186/s40779-020-00247-7>. 4. World Health Organization. Clinical management of severe acute respiratory infection (SARI) when COVID-19 disease is suspected: Interim guidance V 1.2. 2020; 1-21
- [4] Gunertem E, Akay T, Aliyev A, et al. Treatment and prophylaxis strategies for deep vein thrombosis during COVID-19 outbreak. *Turk J Vasc Surg* 2020;29:203–7. <https://doi.org/10.9739/tjvs.2020.734>.
- [5] Connors J, Levy J. COVID-19 and its implications for thrombosis and anticoagulation. *Blood*. 2020;135:2033–40. <https://doi.org/10.1182/blood.2020006000>.
- [6] Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, et al. Clinical characteristics of Coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med* 2020;382:1708–20. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2002032>.
- [7] Wu Z, McGoogan JM, (2020) 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*; doi: 10.1001/jama.2020.2648
- [8] Yang X, Yu Y, Xu J, Shu H, Xia J, Liu H, Wu Y, Zhang L, Yu Z, Fang M, Yu T, Wang Y, Pan S, Zou X, Yuan S, Shang Y, (2020) 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*; doi: 10.1016/S2213-2600(20)30079-5
- [9] Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, Wang B, Xiang H, Cheng Z, Xiong Y, Zhao Y, Li Y, Wang X, Peng Z, (2020) Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*; doi: 10.1001/jama.2020.1585
- [10] Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, Zhang L, Fan G, Xu J, Gu X, Cheng Z, Yu T, Xia J, Wei Y, Wu W, Xie X, Yin W, Li H, Liu M, Xiao Y, Gao H, Guo L, Xie J, Wang G, Jiang R, Gao Z, Jin Q, Wang J, Cao B, (2020) Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* 395: 497-506
- [11] Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, Xiang J, Wang Y, Song B, Gu X, Guan L, Wei Y, Li H, Wu X, Xu J, Tu S, Zhang Y, Chen H, Cao B, (2020) Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*; doi: 10.1016/S0140-6736(20)30566-3

- [12] Ruan Q, Yang K, Wang W, Jiang L, Song J, (2020) Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China. *Intensive Care Med*;doi: 10.1007/s00134-020-05991-x
- [13] Hernandez G, Ospina-Tascon GA, Damiani LP, Estenssoro E, Dubin A, Hurtado J, (2019) Effect of a Resuscitation Strategy Targeting Peripheral Perfusion Status vs Serum Lactate Levels on 28-Day Mortality Among Patients With Septic Shock: The ANDROMEDA-SHOCK Randomized Clinical Trial. *JAMA* 321: 654-664
- [14] Meyhoff TS, Moller MH, Hjortrup PB, Cronhjort M, Perner A, Wetterslev J, (2020) Lower versus higher fluid volumes during initial management of sepsis: a systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis. *Chest*;doi: 10.1016/j.chest.2019.11.050
- [15] Silversides JA, Major E, Ferguson AJ, Mann EE, McAuley DF, Marshall JC, Blackwood B, Fan E, (2017) Conservative fluid management or dereuscitation for patients with sepsis or acute respiratory distress syndrome following the resuscitation phase of critical illness: a systematic review and metaanalysis. *Intensive Care Med* 43: 155-170
- [16] Lewis SR, Pritchard MW, Evans DJ, Butler AR, Alderson P, Smith AF, Roberts I, (2018) Colloids versus crystalloids for fluid resuscitation in critically ill people. *Cochrane Database Syst Rev* 8: CD000567
- [17] Antequera Martin AM, Barea Mendoza JA, Muriel A, Saez I, Chico-Fernandez M, Estrada-Lorenzo JM, Plana MN, (2019) Buffered solutions versus 0.9% saline for resuscitation in critically ill adults and children. *Cochrane Database Syst Rev* 7: CD012247
- [18] Honarmand K, Um KJ, Belley-Cote EP, Alhazzani W, Farley C, Fernando SM, Fiest K, Grey D, Hajdini E, Herridge M, Hrymak C, Moller MH, Kanji S, Lamontagne F, Lauzier F, Mehta S, Paunovic B, Singal R, Tsang JL, Wynne C, Rochweg B, (2020) Canadian Critical Care Society clinical practice guideline: The use of vasopressin and vasopressin analogues in critically ill adults with distributive shock. *Can J Anaesth* 67: 369-376
- [19] McIntyre WF, Um KJ, Alhazzani W, Lengyel AP, Hajjar L, Gordon AC, Lamontagne F, Healey JS, Whitlock RP, Belley-Cote EP, (2018) Association of Vasopressin Plus Catecholamine Vasopressors vs Catecholamines Alone With Atrial Fibrillation in Patients With Distributive Shock: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA* 319: 1889-190
- [20] Lamontagne F, Day AG, Meade MO, Cook DJ, Guyatt GH, Hylands M, Radermacher P, Chretien JM, Beaudoin N, Hebert P, D'Aragnon F, Meziani F, Asfar P, (2018) Pooled analysis of higher versus lower blood pressure targets for vasopressor therapy septic and vasodilatory shock. *Intensive Care Med* 44: 12-21
- [21] Lamontagne F, Richards-Belle A, Thomas K, Harrison DA, Sadique MZ, Grieve RD, Camsooksai J, Darnell R, Gordon AC, Henry D, Hudson N, Mason AJ, Saull M, Whitman C, Young JD, Rowan KM, Mouncey PR, trial i, (2020) Effect of Reduced Exposure to Vasopressors on 90-Day Mortality in Older Critically Ill Patients With Vasodilatory Hypotension: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*;doi: 10.1001/jama.2020.0930
- [22] Moller MH, Granholm A, Junttila E, Haney M, Oscarsson-Tibblin A, Haavind A, Laake JH, Wilkman E, Sverrisson KO, Perner A, (2018) Scandinavian SSAI clinical practice guideline on choice of inotropic agent for patients with acute circulatory failure. *ActaAnaesthesiolScand* 62: 420-450
- [23] Rygard SL, Butler E, Granholm A, Moller MH, Cohen J, Finfer S, Perner A, Myburgh J, Venkatesh B, Delaney A, (2018) Low-dose corticosteroids for adult patients with septic

shock: a systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis. *Intensive Care Med* 44: 1003-1016

- [24] Lamontagne F, Rochwerg B, Lytvyn L, Guyatt GH, Moller MH, Annane D, Kho ME, Adhikari NKJ, Machado F, Vandvik PO, Dodek P, Leboeuf R, Briel M, Hashmi M, Camsooksai J, Shankar-Hari M, Baraki MK, Fugate K, Chua S, Marti C, Cohen D, Botton E, Agoritsas T, Siemieniuk RAC, (2018) Corticosteroid therapy for sepsis: a clinical practice guideline. *BMJ* 362: k3284
- [25] WMHC. Wuhan Municipal Health and Health Commission's Briefing on the Current Pneumonia Epidemic Situation in Our City. 2020. <http://wjw.wuhan.gov.cn/front/web/showDetail/2019123108989>
- [26] Li Q, Guan X, Wu P, Wang X, Zhou L, Tong Y, et al. Early transmission dynamics in Wuhan, China, of novel coronavirus-infected pneumonia. *N Engl J Med*. 2020. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2001316>.
- [27] CDC. 2019 Novel coronavirus, Wuhan, China. 2020. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-nCoV/summary.html>. Accessed 1 Feb 2020.
- [28] WHO. Novel Coronavirus—China. 2020. <https://www.who.int/csr/don/12-january-2020-novel-coronavirus-china/en/>
- [29] Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J, et al. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med*. 2020. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2001017>.
- [30] Johns Hopkins Coronavirus Resource Center. COVID-19 Dashboard. 2020 <https://coronavirus.jhu.edu/map.html>
- [31] Michard F, Malbrain MLNG, Martin G et al (2020) Hemodynamic monitoring and management in COVID-19 ICU patients: an international survey. *Ann Crit Care Pain Med*. <https://doi.org/10.1016/j.accpm.2020.08.001>
- [32] Dweck MR, Bularga A, Hahn RT et al (2020) Global evaluation of echocardiography in patients with COVID-19. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. <https://doi.org/10.1093/ehjci/jeaa178>
- [33] Evrard B, Goudelelin M, Montmagnon N et al (2020) Cardiovascular phenotypes in ventilated patients with COVID-19 acute respiratory distress syndrome. *Crit Care* 24:236
- [34] Szekely Y, Lichter Y, Taieb P et al (2020) Spectrum of cardiac manifestations in COVID-19. A systematic echocardiographic study. *Circulation*. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047971>
- [35] Xie J, Wu W, Li S et al (2020) Clinical characteristics and outcomes of critically ill patients with novel coronavirus infectious disease (COVID-19) in China: a retrospective multicenter study. *Intensive Care Med*. <https://doi.org/10.1007/s00134-020-06211-2>
- [36] Xu Z, Shi L, Wang Y, Zhang J, Huang L, Zhang C, et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *Lancet Respir Med*. 2020. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30076-X](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30076-X).
- [37] Lu S, Zhou Q, Huang L, Shi Q, Zhao S, Wang Z, Li W, Tang Y, Ma Y, Luo X, Fukuoka T, Ahn HS, Lee MS, Luo Z, Liu E, Chen Y, Zhou C, Peng D. Effectiveness and safety of glucocorticoids to treat COVID-19: a rapid review and meta-analysis. *Ann Transl Med*. 2020 May;8(10):627.

-
- [38] Walhazzani W, Møller M, Arabi Y, Loeb M, Gong M, Fan E, et al. Surviving Sepsis Campaign: guidelines on the management of critically ill adults with coronavirus disease 2019 (COVID19). *IntensiveCareMed* 2020; 46:854–887. <https://doi.org/10.1007/s00134-020-06022-5>

СЛАБЫЕ И СИЛЬНЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ РЕСПИРАТОРНОЙ ПОДДЕРЖКИ ПРИ COVID-19 (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Туркменов А.А.¹, Тукешов С.К.¹, Токтосунов У.Т.², Назир М.И.³, Джаксымбаев Н.Б.⁴

¹ Кыргызская государственная медицинская академия им. И.К. Ахунбаева

² Кафедра «Хирургических болезней» Международной Высшей Школы Медицины

³ Рояль Метрополитен Университет

⁴ Кафедра хирургии ФУВ КГМИПКиПК, г. Бишкек, КР

Аннотация

Актуальность. Острые респираторные заболевания – частое заболевание среди пациентов с COVID-19, однако уровень респираторной поддержки не отвечает реалиям.

Цель. Предоставить самую свежую и актуальную информацию о состоянии доказательной медицины респираторной поддержки пациентов с COVID-19.

Материал и методы. 68 зарубежных источников за последние 4 года вплоть до марта 2021 года, взятые из SCOPUS и WEB OF SCIENCE, применен метод GRADE.

Результаты. 12 слабых, 6 сильных рекомендаций, 1 заявление о наилучшей практике, 1 отсутствие какой-либо рекомендации.

Выводы. Во второй волне пандемии без скорейшего устранения имеющихся пробелов в доказательной медицине высокая смертность неизбежна.

Ключевые слова: COVID-19, респираторная поддержка, доказательная медицина, пробелы

WEAK AND STRONG CLINICAL RECOMMENDATIONS FOR RESPIRATORY SUPPORT IN COVID-19 (LITERATURE REVIEW)

Turkmenov A.A.¹, Tukeshov S.K.¹, Toktosunov U.T.²,
Nazir Muhammad Imran³, Jaxymbaev N.B.⁴

¹ KSMA named after I.K. Akhumbayev,

² Department of "Surgical Diseases" International Higher School of Medicine

³ Royal Metropolitan Medical University

⁴ Department of General Surgery Kyrgyz State Medical Institute of post-graduate training and continuous education named S. B. Daniyarov, Bishkek, Kyrgyzstan

Abstract

Relevance. Acute respiratory diseases are a common disease among patients with COVID-19, but the level of respiratory support does not meet the realities.

Purpose. Provide the latest and most up-to-date information on the state of evidence-based respiratory support medicine for patients with COVID-19.

Material and methods. 68 foreign sources for the last 4 years until March 2021, taken from SCOPUS and WEB OF SCIENCE, the GRADE method was applied.

Results. 12 weak, 6 strong recommendations, 1 best practice statement, 1 no recommendation.

Conclusions. In the second wave of the pandemic, high mortality is unavoidable without addressing the existing gaps in evidence-based medicine as soon as possible.

Keywords: COVID-19, respiratory support, evidence-based medicine, gaps

Введение

Коронавирус человека – распространенный возбудитель респираторной системы. Он имеет клубообразные гликопротеиновые шипы на своей оболочке, придающие ему вид короны, отсюда и название. В то время как большинство штаммов коронавируса индуцируют легкие инфекции верхних дыхательных путей, SARS-CoV и MERS-CoV могут вызывать тяжелые респираторные синдромы с предполагаемой смертностью 10% и 35% соответственно [1-3].

SARS-CoV2, также известный как коронавирус COVID-19, представляет собой новый одноцепочечный РНК вирион, который впервые был зарегистрирован в Ухани, Китай, и распространяется экспоненциально, приводя к тысячам смертей по всему миру [4-6].

В то время как инфекция COVID-19 имеет более высокую склонность к тяжелому и иногда фатальному течению, особенно у пожилых людей с сопутствующими заболеваниями [4], более 50% пациентов, включая тяжелобольных, не имеют значительных сопутствующих заболеваний [7,8].

Точный уровень смертности от инфекции COVID-19 не был точно оценен, возможно, из-за недооценки диагноза, поскольку многие пациенты с легкими симптомами не обращаются за медицинской помощью и потому, что многие пациенты все еще проходят лечение. Тем не менее, считается, что общая смертность колеблется от 2,3 до 12,8% [6,9].

Распространенность гипоксической дыхательной недостаточности у пациентов с COVID-19 составляет 19% [9].

Недавние сообщения из Китая показали, что от 4% до 13% пациентов с COVID-19 в этих исследованиях получали неинвазивную вентиляцию с положительным давлением (NIPPV), и что от 2,3% до 12% требовалась инвазивная искусственная вентиляция легких [7,10, 11, 4].

Хотя истинная частота гипоксической дыхательной недостаточности у пациентов с COVID-19 не ясна, похоже, что примерно в 14% разовьются тяжелые состояния, требующие кислородной терапии, а 5% больных потребуют госпитализации в ОИТ и искусственной вентиляции легких. В другом исследовании сообщалось о 52 критически больных с COVID-19; 67% из этих пациентов имели ОРДС, 33 (63,5%) получили респираторную поддержку через высокопоточные назальные канюли (HFNC), 56% больных проводилась инвазивная искусственная вентиляция легких и в 42% случаев неинвазивная ИВЛ (NIPPV).

Факторы риска дыхательной недостаточности.

Факторы риска, связанные с дыхательной недостаточностью, требующей искусственной вентиляции легких, не имеют четкого описания в публикациях, хотя из ограниченных имеющихся данных факторы риска, связанные с критическим заболеванием / госпитализацией в ОИТ, включают пожилой возраст (> 60 лет), мужской пол и наличие сопутствующих заболеваний, таких как диабет, злокачественные новообразования и состояние с ослабленным иммунитетом.

Центр по контролю и профилактике заболеваний США сообщил, что общий коэффициент летальности (CFR) составил 2,3%, и 14,8% у пациентов в возрасте 80 лет и старше. У пациентов в критическом состоянии CFR составлял 49,0%, а у тех, кто получил инвазивную искусственную вентиляцию легких, он был выше 50%. Наличие ранее существующих сопутствующих заболеваний, таких как сердечно-сосудистые заболевания, диабет, хронические респираторные заболевания, гипертония и рак, были связаны с более высоким риском смерти.

Современная респираторная поддержка пациентов с COVID-19 характеризуется сравнительно низким уровнем клинических исследований, что отражается на

состоянии клинических рекомендаций. Повышение текущего уровня клинических рекомендаций критично в условиях второй волны COVID-19.

Цель обзора литературы. Предоставить самую свежую и актуальную информацию о состоянии доказательной медицины респираторной поддержки пациентов с COVID-19.

Основная часть.

СЛАБАЯ РЕКОМЕНДАЦИЯ №1. У взрослых с COVID-19 мы предлагаем начинать дополнительную подачу кислорода, если периферическое насыщение кислородом (SPO₂) составляет <92% (доказательства низкого качества).

СИЛЬНАЯ РЕКОМЕНДАЦИЯ №1. Рекомендуется начинать дополнительную подачу кислорода, если SPO₂ <90% (доказательства среднего качества).

СИЛЬНАЯ РЕКОМЕНДАЦИЯ №2. У взрослых с COVID-19 и острой гипоксической дыхательной недостаточностью на фоне подачи кислорода рекомендуется поддерживать SPO₂ не выше 96% (доказательства среднего качества).

Недавнее исследование описало течение болезни у 1009 пациентов с COVID-19 в Китае и показало, что 41% всех госпитализированных пациентов и более 70% пациентов с тяжелыми заболеваниями нуждаются в дополнительном кислороде. У критически больных пациентов гипоксия может быть вредной и связана с плохими результатами [12].

Не существует рандомизированных или нерандомизированных исследований по использованию кислорода у взрослых с COVID-19. Тем не менее, группа использовала косвенные доказательства полученных от тяжелой популяции больных для формирования рекомендаций.

Систематический обзор и метаанализ 25 РКИ (16 037 пациентов) показал, что либеральная кислородная стратегия связана с повышенным риском госпитальной смертности (ОР 1,21, 95% ДИ от 1,03 до 1,43) у пациентов в критическом состоянии [13].

Кроме того, регрессионный анализ показал линейную связь между риском смерти и более высокими показателями SPO₂. Среднее значение SPO₂ в группе либерального подхода к использованию кислорода составляло 96% (межквартильный интервал (IQR) от 96 до 98) во всех исследованиях. Недавнее руководство по клинической практике рекомендовало поддерживать уровень SPO₂ не выше 96% [14].

Последующие исследования дали направления по целям оксигенации. В исследовании ICU-ROX (Conservative vs Usual O₂ Therapy During Mechanical Ventilation in the ICU – Консервативная или обычная O₂-терапия O₂ при искусственной вентиляции) 1000 пациентов в критическом состоянии были рандомизированы на две группы, в одной группе использована консервативная стратегия (на основе достижения низких значений кислорода), либо обычной помощи. Это исследование не выявило различий в смертности в течение 180 дней между двумя группами (ОШ 1,05, 95% ДИ от 0,81 до 1,37) [15].

Исследование ICU-ROX не сравнивало гипероксию с консервативной кислородной стратегией; вместо этого оно сравнило обычную помощь с консервативной кислородной стратегией.

Недавнее исследование LOCO₂ (Liberal or Conservative Oxygen Therapy for Acute Respiratory Distress Syndrome) рандомизировало пациентов с ОРДС на две группы: группа консервативного использования кислорода (целевой SPO₂ от 88% до 92%) и группа либерального использования кислорода (целевой SPO₂ ≥96%). Исследование было остановлено на раннем этапе из-за бесполезности и возможного вреда после того, как 61 смерть произошла у 205 включенных пациентов с 28-дневной смертностью (разница рисков [RD] 7,8%, 95% ДИ от -4,8 до 20,6) [16].

Через 90 дней в группе консервативного использования кислорода был более высокий риск смерти (RD 14,0%, 95% ДИ 0,7-27,2).

Принимая во внимание связанный с этим вред, причиненный пациенту в крайних случаях целевых показателей SPO₂, а также возросшую стоимость неоправданного потребления кислорода, а также возможное истощение ресурсов кислорода, группа экспертов настоятельно рекомендовала не использовать кислород для достижения целевого значения SPO₂ > 96%, и сильная рекомендация избегать более низких значений (SPO₂ < 90%). Следовательно, разумный диапазон SPO₂ для пациентов, получающих кислород, составляет от 92% до 96%.

СЛАБАЯ РЕКОМЕНДАЦИЯ №2. Для взрослых с COVID-19 и острой гипоксической дыхательной недостаточностью, несмотря на обычную кислородную терапию, рекомендуется использовать высокопоточные назальные канюли (HFNC) вместо обычной кислородной терапии (доказательства низкого качества).

Поскольку прямых данных о пациентах с COVID-19 нет, использованы косвенные данные из популяции больных в критическом состоянии для обоснования этой рекомендации. В РКИ, сравнивающем HFNC с обычной кислородной терапией у пациентов с острой гипоксической дыхательной недостаточностью, HFNC приводил к снижению 90-дневной смертности (ОР 0,42, 95% ДИ от 0,21 до 0,85), но не снижал риск интубации. Систематический обзор и метаанализ 9 РКИ (2093 пациента) показал, что HFNC снижает частоту интубацию по сравнению с обычной подачей кислорода (ОР 0,85, 95% ДИ от 0,74 до 0,99), но не влияет на риск смерти или длительность пребывания в ОРИТ [17-19].

Несмотря на то, что данные о смертности и продолжительности пребывания были не столь убедительны, снижение потребности в интубации является важным открытием, особенно с точки зрения пандемий, таких как COVID-19, где ресурсы, такие как койки интенсивной терапии и аппараты ИВЛ, ограничены. Кроме того, при ОРВИ имеются сообщения об усилении передачи заболевания медицинским работникам, особенно медсестрам, во время эндотрахеальной интубации (ОР 6,6; 95% ДИ от 2,3 до 18,9). Хотя это открытие основано главным образом на ретроспективных наблюдательных исследованиях, HFNC, по-видимому, не несет повышенного риска передачи заболевания. В исследованиях, оценивающих бактериальное загрязнение окружающей среды, риск загрязнения при HFNC сходен с риском обычного использования кислорода [20].

При эпидемии SARS медицинские работники, обеспечивающие HFNC, не подвергались повышенному риску развития заболевания. Наконец, пациенты могут находить HFNC более комфортным или, по крайней мере, таким же удобным, как обычная кислородная терапия [19].

Хотя некоторые авторы рекомендовали избегать использования HFNC у пациентов с COVID-19 из-за боязни передачи заболевания, исследования, поддерживающие эту рекомендацию, отсутствуют [21].

Хотя некоторые предлагают, чтобы пациенты носили лицевые маски во время процедуры HFNC, нет уверенности в эффективности и безопасности этого подхода. Этот вопрос может быть рассмотрен в будущих исследованиях.

СЛАБАЯ РЕКОМЕНДАЦИЯ №3. У взрослых с COVID-19 и острой гипоксической дыхательной недостаточностью предлагается использовать HFNC вместо NIPPV (доказательства низкого качества).

У взрослых с COVID-19 и острой дыхательной недостаточностью предлагается использовать HFNC вместо неинвазивной масочной вентиляции (NIPPV). В РКИ, сравнивающем HFNC с NIPPV у пациентов с острой гипоксической дыхательной недостаточностью, HFNC приводил к снижению смертности через 90 дней (ОР 2,50, 95% ДИ от 1,31 до 4,78), но не оказывал значительного влияния на необходимость интубации (50% частота неудач в NIPPV против 47% обычной ингаляции кислорода и 40% в группах HFNC; p=0,18). Другой

метаанализ, сравнивающий HFNC с NIPPV, показал, что HFNC снижает потребность в интубации пациентов, но без значительного снижения смертности или продолжительности пребывания в ОИТ [17].

Кроме того, пациенты могут находить HFNC более комфортным, чем NIPPV. Принимая во внимание доказательства снижения риска интубации с помощью HFNC по сравнению с NIPPV при острой гипоксической дыхательной недостаточности, а также исследования, предполагающие, что NIPPV может нести большой риск внутрибольничной инфекции среди медицинских работников, предлагается HFNC по сравнению с NIPPV. Тем не менее, любые пациенты, получающие HFNC или NIPPV, должны подвергаться тщательному мониторингу и лечению в условиях, когда при нарастании дыхательной недостаточности интубация трахеи может быть облегчена состоянием пациента, поскольку частота неэффективности неинвазивных подходов может быть высокой, а экстренная интубация в неконтролируемой обстановке может увеличить риск внутрибольничной инфекции среди медицинских работников [22].

СЛАБАЯ РЕКОМЕНДАЦИЯ №4. У взрослых с COVID-19 и острой гипоксической дыхательной недостаточностью, если HFNC недоступен и нет срочных показаний для эндотрахеальной интубации, предлагается исследование NIPPV с тщательным мониторингом и оценкой через небольшие интервалы для выявления ухудшения дыхательной недостаточности. (доказательства очень низкого качества).

ОТСУТСТВИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ №1. Нет никакой рекомендации относительно использования шлема НИППВ по сравнению с маской НИППВ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ О НАИЛУЧШЕЙ ПРАКТИКЕ №1. У взрослых с COVID-19, получающих NIPPV или HFNC, рекомендуется внимательно следить за состоянием функции дыхания и выполнять раннюю интубацию в контролируемой обстановке, если наступает ухудшение.

У взрослых, страдающих гипоксической дыхательной недостаточностью в результате COVID-19, нет прямых доказательств в поддержку использования NIPPV. Более того, некоторые предыдущие исследования показали, что этот метод может быть связан с повышенным риском передачи инфекции медицинским работникам. Метаанализ РКИ показал снижение риска как интубации, так и смертности при использовании НИППВ при гипоксической дыхательной недостаточности. Тем не менее, эти метаанализы включали исследования, куда вошли пациенты с ослабленным иммунитетом, острым кардиогенным отеком легких или послеоперационные пациенты; поэтому их результаты могут быть в меньшей степени применимы к пациентам с COVID-19, у которых острая гипоксическая дыхательная недостаточность и ОРДС являются более частыми проявлениями [23, 24]

При острой гипоксической дыхательной недостаточности с этиологией, отличной от кардиогенного отека легких, NIPPV имеет высокую частоту неудач. В одном из рандомизированных клинических испытаний неэффективность метода была отмечена у 49% пациентов с гипоксической дыхательной недостаточностью, которым проводилась NIPPV; таким пациентам необходима интубация. Кроме того, у пациентов с гипоксической дыхательной недостаточностью, получавших в исследовании NIPPV, была более высокая смертность (28%, 95% ДИ 21–37%), чем у пациентов, получавших обычную кислородную терапию (23%, 95% ДИ 16%–33%) или HFNC (13%, 95% ДИ (7–20%) ($p = 0,02$).

У пациентов с ближневосточным респираторным синдромом (MERS) NIPPV не ассоциировалась с улучшением показателей летальности или продолжительностью пребывания на ИВЛ по сравнению с пациентами, которые были интубированы без применения NIPPV [22].

Тем не менее, NIPPV был связан с высокой частотой отсутствия эффекта (92,4%), что привело к интубации. Пациенты, которые получали NIPPV до интубации, имели

повышенную потребность в ингаляционном оксиде азота и повышенную смертность. Частота отказов при других пандемиях, таких как грипп, H1N1 и SARS, колеблется от 10% до 70%, в то время как демонстрация эффективности в основном основана на серии случаев и наблюдательных исследованиях, а не на РКИ, что приводит к изменению практики. В Китае широко распространено использование NIPPV при пандемической респираторной инфекции, в то время как рекомендации из Европы, Гонконга и США не рекомендуют использовать NIPPV в качестве терапии первой линии при H1N1.

Существуют дополнительные опасения по поводу использования NIPPV при респираторных пандемиях, таких как COVID-19: NIPPV может усугублять тяжелые формы повреждения легких в результате повреждающего транспульмонального давления и больших дыхательных объемов и может задерживать начало инвазивной искусственной вентиляции легких, что приводит к экстренной или более проблемной интубации, которая может увеличить риск передачи инфекции медицинским работникам. Кроме того, NIPPV является процедурой, генерирующей аэрозоль, которая может увеличить риск передачи заболевания медицинским работникам.

Несколько других исследований и метаанализов при SARS также выдвинули на первый план риск внутрибольничного распространения заболевания при использовании NIPPV [25].

Баланс между пользой и вредом при использовании NIPPV у взрослых с COVID-19 неясен. Если у некоторых пациентов с COVID-19, как известно, причиной дыхательной недостаточности могут быть другие формы дыхательной недостаточности, такие как острая гиперкапническая дыхательная недостаточность или острый кардиогенный отек легких, NIPPV может быть полезной [26].

Однако, поскольку ограниченный опыт применения NIPPV при пандемиях предполагает высокую частоту неудач, мы рекомендуем тщательно следить за любым пациентом, получающим NIPPV, и лечить его в обстановке, где интубация может быть выполнена без проблем в случае декомпенсации. Однако в условиях ограниченных ресурсов может быть недостаточно возможностей для обеспечения инвазивной вентиляции, и даже умеренные шансы на успех с NIPPV могут оправдать его использование.

Если используется NIPPV, то шлем для NIPPV является привлекательным вариантом. Одноцентровое РКИ показало снижение интубации и снижение смертности от НИППВ при использовании шлема у пациентов с ОРДС. Особую роль в условиях пандемии, такой как COVID-19, играет то, что NIPPV с помощью шлема уменьшает рассеивание выдыхаемого воздуха, тогда как маски для лица для этого не годились. Однако шлем NIPPV стоит дороже, и без прямых доказательств пользы у пациентов с COVID-19, ресурсы не должны использоваться для приобретения этого оборудования, если оно еще не доступно.

ИНВАЗИВНАЯ МЕХАНИЧЕСКАЯ ВЕНТИЛЯЦИЯ.

СИЛЬНАЯ РЕКОМЕНДАЦИЯ №3. У взрослых с механической вентиляцией с COVID-19 и ОРДС рекомендуется использовать вентиляцию с низким дыхательным объемом (V_t) (V_t 4-8 мл / кг прогнозируемой массы тела), против более высоких дыхательных объемов ($V_t > 8$). мл / кг).

В настоящее время нет исследований, посвященных стратегиям искусственной вентиляции легких у пациентов с COVID-19. Тем не менее пациенты с механической вентиляцией с COVID-19 должны вестись так же, как и другие пациенты с острой дыхательной недостаточностью в отделении интенсивной терапии.

Хотя искусственная вентиляция легких является потенциально спасительным мероприятием, она может усугубить повреждение легких и, вследствие вентиляторассоциированного повреждения легких (VILI), привести к полиорганной недостаточности у паци-

ентов с ОРДС. Одной из основных стратегий вентиляции для минимизации VILI является вентиляция с низким Vt.

Систематический обзор и метаанализ РКИ выявил обратную связь между большим градиентом Vt и смертностью [27].

Кроме того, авторы обнаружили, что использование протоколированной стратегии низкого Vt с высоким ПДКВ (9 РКИ и 1629 пациентов) снижает риск смерти (ОР, 0,80, 95% ДИ, 0,66–0,98). Анализ 5 РКИ (1181 пациент) показал снижение госпитальной смертности при низкой вентиляции Vt (ОР 0,73, 95% ДИ от 0,63 до 0,85). На основании имеющихся данных несколько руководств рекомендовали использовать низкий Vt (4–8 мл/кг прогнозируемой массы тела) у пациентов с ОРДС [28, 29].

СИЛЬНАЯ РЕКОМЕНДАЦИЯ №4. Для взрослых с механической вентиляцией с COVID-19 и ОРДС рекомендуется целевое давление плато (Pplat) менее <30 см H₂O. Нет клинических исследований, в которых изучалось бы влияние ограничения давления плато (Pplat) на ОРДС, вызванный COVID-19. Тем не менее, существует большое количество косвенных данных у пациентов с ОРДС. Наряду с низкообъемной вентиляцией, ограничение Pplat является легочно-протективной стратегией для ограничения VILI. Систематический обзор и метаанализ РКИ показали, что использование этой стратегии, включающей протоколированные низкие Vt и Pplat <30 см H₂O (9 РКИ и 1629 пациентов), снижает риск смерти (ОР, 0,80, 95% ДИ, 0,66 до 0,98) [27].

Последующий метаанализ РКИ, сравнивающий дыхательные стратегии с низким и высоким Pplat у пациентов с ОРДС (15 исследований), показал, что краткосрочная летальность в отделении интенсивной терапии была выше у пациентов с Pplat >> 32 см H₂O в течение первой недели (день 1: ОР 0,77, 95% ДИ от 0,66 до 0,89, день 3: 0,76; 95% ДИ 0,64–0,90; день 7: 0,78; 95% ДИ 0,65–0,93) [30].

На основании имеющихся данных несколько руководств рекомендовали поддерживать Pplat <30 см H₂O у пациентов с ОРДС.

СЛАБАЯ РЕКОМЕНДАЦИЯ №5. Для взрослых с механической вентиляцией легких с COVID-19 и ОРДС от умеренной до тяжелой степени предлагается использовать стратегию более высокого ПДКВ в сравнении со стратегией низкого ПДКВ.

При ОРДС внешнее ПДКВ используется для предотвращения повторного открытия и закрытия альвеол (т.е. ателектотравмы) и, следовательно, для снижения VILI. Кроме того, ПДКВ увеличивает и поддерживает рекрутирование альвеол, что улучшает оксигенацию и снижает потребность в кислороде.

Нет клинических испытаний, в которых изучалось бы влияние ПДКВ на коронавирусный ОРДС. Тем не менее, существует большое количество косвенных данных у пациентов с ОРДС. Метаанализ данных отдельных пациентов из 3 крупнейших исследований (2299 пациентов) с высоким уровнем ПДКВ не выявил различий в внутрибольничной смертности у всех пациентов (ОР 0,94, 95% ДИ от 0,86 до 1,04). Однако у пациентов с ОРДС стратегия более высокого ПДКВ привела к снижению смертности в ОИТ (ОР 0,85, 95% ДИ от 0,76 до 0,95), снижению внутрибольничной смертности (ОР 0,90, 95% ДИ от 0,81 до 1,0) и снижению использования терапии спасения (ОР 0,63, 95% ДИ от 0,53 до 0,75) за счет возможного увеличения риска пневмоторакса.

Недавний систематический обзор и метаанализ 9 РКИ (3612 пациентов) исследовал влияние стратегии более высокого ПДКВ на важные для пациента результаты. В целом, более эта стратегия не снизила смертность в стационаре (ОР 0,92, 95% ДИ, 0,79–1,07). Однако в подгруппе исследований, в которые были включены пациенты с улучшением оксигенации при ПДКВ (6 РКИ, 1888 пациентов), использование высокого ПДКВ достоверно снизило внутрибольничную смертность по сравнению со стратегией более низкого ПДКВ

(ОР 0,83, 95% ДИ от 0,69 до 0,98). Хотя совокупность данных свидетельствует о благоприятном эффекте более высокого ПДКВ у отдельных пациентов, результаты, вероятно, будут искажены тем фактом, что в контрольных группах этих исследований не использовалась вентиляция с низким V_t [31].

Нет четкого и согласованного определения высшего ПДКВ; кроме того, оптимальный уровень ПДКВ у пациентов с ОРДС неизвестен и, вероятно, будет варьироваться в зависимости от степени заболевания, податливости легких и других факторов.

В вышеупомянутом метаанализе средний уровень ПДКВ в группе высокого ПДКВ составлял 15,3 и 13,3 см H_2O в дни 1 и 3 соответственно, по сравнению со средними значениями 9 и 8,2 см H_2O в дни 1 и 3 в группе низкого ПДКВ. Несмотря на произвольность, врачи могли бы рассматривать уровни ПДКВ > 10 см H_2O как стратегию более высокого ПДКВ.

СЛАБАЯ РЕКОМЕНДАЦИЯ №6. Для взрослых с COVID-19 и ОРДС, находящихся на искусственной вентиляции легких, рекомендована консервативная инфузионная терапия, вместо либеральной.

Инфузионная стратегия, оптимальная для COVID-19, не известна, однако, вполне вероятно, что такие пациенты будут отвечать на инфузию так же, как и другие пациенты с ОРДС. Имеющиеся ограниченные данные по COVID-19 показывают, что сердечная недостаточность, одна или в сочетании с дыхательной недостаточностью, была причиной 40% смертей от COVID-19. Другое исследование показало, что у 44% пациентов с COVID-19 была аритмия. Данные предполагают наличие повреждения миокарда у некоторых пациентов с COVID-19. Было опубликовано несколько рандомизированных контрольных исследований, в которых сравнивается консервативная стратегия с либеральной инфузионной стратегией при ОРДС. Недавний систематический обзор включал 5 рандомизированных контрольных исследований, в которые были включены 1206 пациентов с ОРДС. Риск смерти был одинаковым в обеих группах: 28% в группе с консервативной стратегией и 31,1% в группе с либеральной стратегией (ОР 0,91, 95% ДИ от 0,77 до 1,07). Контрольное рандомизированное исследование включало пациентов в критическом состоянии как с ОРДС, так и без него, авторы обнаружили, что стратегия консервативной инфузионной терапии увеличивала количество дней без ИВЛ (ДИ 0,53–3,10 дня) и сокращала продолжительность пребывания в ОРИТ (ДИ от -0,12 до -3,64 дня), в сравнении с либеральной. Отсутствуют различия в осложнениях, включая почечную недостаточность между двумя группами. Важнейшее исследование у пациентов с ОРДС (FACTT) показало значительное сокращение продолжительности искусственной вентиляции легких с помощью стратегии консервативной инфузионной терапии. Кроме того, большинство пациентов с COVID-19 в ОРИТ являются пожилыми людьми, с возможностью развития дисфункции миокарда, которая ограничивает возможность применения больших объемов жидкости. Принимая во внимание умеренную пользу, наблюдаемую у населения с ОРДС, возможное снижение стоимости за счет введения меньшего объема жидкости, доступность, комиссия издала слабую рекомендацию в пользу стратегии консервативного объема инфузии у пациентов с COVID-19 и ОРДС.

СЛАБАЯ РЕКОМЕНДАЦИЯ №7. Для взрослых с COVID-19 и ОРДС среднего и тяжелого течения, находящихся на механической вентиляции, предлагается вентиляция легких в прон-позиции в течение 12-16 часов.

В группе из 81 пациента в течение 1-2 недель прогрессировали рентгенологические изменения, начиная от проявлений «матового стекла» до преобладания консолидации. Данное исследование может говорить о роли вентиляции в прон-позиции.

Прон-позиция теоретически делает вентиляцию более однородной за счет уменьшения расширения альвеол в вентральной части и дорсального альвеолярного коллапса. Это может уменьшить разницу между дорсальным и вентральным транспульмональным давлением, в дополнение к снижению компрессии легких и улучшению перфузии. Недавнее исследование, в котором описывалось клиническое течение COVID-19 в отделении интенсивной терапии, показало, что искусственная вентиляция легких использовалась у 11,5% пациентов (6 из 52). Тем не менее, нет доступных исследований, описывающих клиническую картину у пациентов с COVID-19, которые вентилировались в прон-позиции.

Недавний систематический обзор и метаанализ из 9 контрольных рандомизированных исследований (2129 пациентов) показал, что искусственная вентиляция легких в течение не менее 12 часов у пациентов с ОРДС средней и тяжелой степени снижала смертность (5 РКИ; ОР 0,74, 95% ДИ от 0,56 до 0,99), однако и не влияло на смертность в исследованиях, в которых использовалась искусственная вентиляция легких в течение <12 часов (3 РКИ; ОР 1,03, 95% ДИ от 0,88 до 1,20). С другой стороны, вентиляция в прон-позиции увеличивала риск пролежней (ОР 1,22, 95% ДИ от 1,06 до 1,41) и обструкции эндотрахеальной трубки (ОР 1,76, 95% ДИ от 1,24 до 2,50) [32].

Несомненный факт, что вентиляция в прон-позиции более 12 часов у пациентов с ОРДС от средней до тяжелой степени снижает смертность, но может увеличить риск пролежней и обструкции эндотрахеальной трубки. Медицинский персонал, работающий с пациентами с COVID-19, должны быть обучены правильной методике смены положения и принимать меры инфекционной безопасности в случае случайного отсоединения эндотрахеальной трубки от аппарата ИВЛ.

ДЛЯ ВЗРОСЛЫХ С COVID-19 И ОРДС СРЕДНЕЙ И ТЯЖЕЛОЙ СТЕПЕНИ ТЯЖЕСТИ, НАХОДЯЩИХСЯ НА ИВЛ

СЛАБАЯ РЕКОМЕНДАЦИЯ №8. РЕКОМЕНДОВАНО ИСПОЛЬЗОВАТЬ ПРИ НЕОБХОДИМОСТИ БОЛЮСНОЕ ВВЕДЕНИЕ МИОРЕЛАКСАНТОВ (NMBA) ПОВЕРХ НЕПРЕРЫВНОЙ ИНФУЗИИ NMBA, ЧТО СПОСОБСТВУЕТ ЗАЩИТЕ ВЕНТИЛИРУЕМЫХ ЛЕГКИХ.

СЛАБАЯ РЕКОМЕНДАЦИЯ №9. В СЛУЧАЕ ПОСТОЯННОЙ ДЕСИНХРОНИЗАЦИИ С АППАРАТОМ ИВЛ, НЕОБХОДИМОСТИ ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОЙ ГЛУБОКОЙ СЕДАЦИИ, ВЕНТИЛЯЦИИ В ПРОН-ПОЗИЦИИ ИЛИ ПОСТОЯННО ВЫСОКОГО P_{plat}, РЕКОМЕНДУЕТСЯ ИСПОЛЬЗОВАТЬ НЕПРЕРЫВНУЮ ИНФУЗИЮ NMBA ДО 48 ЧАСОВ.

Несколько профессиональных клинических обществ выпустили рекомендации по использованию NMBA при ОРДС [33, 34].

Большинство выпущенных рекомендаций в пользу использования инфузии NMBA у пациентов со средней и тяжелой ОРДС. Эти рекомендации основаны главным образом на объединенных показателях трёх контрольных рандомизированных исследований (431 пациент), показывающих снижение 90-дневной смертности при инфузии NMBA по сравнению с ее отсутствием. Однако результаты Переоценки Системной Ранней Нервно-Мышечной Блокады (Reevaluation of Systemic Early Neuromuscular Blockade (ROSE)) поставили под сомнение результаты предыдущих испытаний. В данном исследовании рандомизировали 1006 пациентов с ОРДС средней или тяжелой степени для проведения либо инфузии NMBA в течение 48 часов, либо болюсного введения NMBA по мере необходимости [35].

Данное испытание показало, что продлённая инфузия цисатракурия не улучшала исходы пациентов.

Из-за различий в дизайне между испытанием ROSE и более ранними исследованиями, не проводился метаанализ для определения смертности, хотя по результатам возникновения баротравмы преимущество было у непрерывной инфузии NMBA (ОР 0,55, 95% ДИ от 0,35 до 0,85). Участники исследования предлагают продленную инфузию NMBA оставлять для пациентов, нуждающихся в длительной релаксации, у которых болюсное введение может быть недостаточным, таким как пациенты с постоянной десинхронизацией с аппаратом ИВЛ, длительная седация при вентиляции в прона-позиции или устойчивом высоком P_{plat}. Влияние NMBA на отдалённые исходы неясно.

СИЛЬНАЯ РЕКОМЕНДАЦИЯ №5. У ВЗРОСЛЫХ С МЕХАНИЧЕСКОЙ ВЕНТИЛЯЦИЕЙ ПРИ COVID-19, СОПРОВОЖДАЮЩЕМСЯ ОРДС, НЕ РЕКОМЕНДОВАНО РЕГУЛЯРНО ИСПОЛЬЗОВАТЬ ИНГАЛЯЦИИ ОКСИД АЗОТА

СЛАБАЯ РЕКОМЕНДАЦИЯ №10. У ВЗРОСЛЫХ С МЕХАНИЧЕСКОЙ ВЕНТИЛЯЦИЕЙ ПРИ COVID-19, ТЯЖЕЛОЙ ОРДС И ГИПОКСЕМИЕЙ, НЕСМОТРИ НА ОПТИМИЗАЦИЮ ВЕНТИЛЯЦИИ И ДРУГИЕ СТРАТЕГИИ, ПРЕДЛАГАЕТСЯ ПРИМЕНЯТЬ ИНГАЛЯЦИОННЫЙ ЛЕГОЧНЫЙ ВАЗОДИЛАТАТОР В КАЧЕСТВЕ СПАСИТЕЛЬНОЙ ТЕРАПИИ; ЕСЛИ БЫСТРОГО УЛУЧШЕНИЯ НЕ НАБЛЮДАЕТСЯ, ТЕРАПИЮ СЛЕДУЕТ ПРЕКРАТИТЬ

Нет исследований, описывающих использование легочных вазодилататоров у пациентов с COVID-19. Кокрановский обзор выявил 13 рандомизированных контрольных исследований (1243 пациента) с ингаляцией оксида азота при ОРДС; данная терапия не показала значительного влияния на смертность (ОР 1,04, 95% ДИ от 0,9 до 1,19) и была связана с повышенным риском острого повреждения почек (ОР 1,59, 95% ДИ от 1,17 до 2,16). Подгруппа исследований, в которых сообщалось о значениях PaO₂ / FiO₂ (мм рт. ст.) до 24 часов после терапии, показала статистически значимое различие в пользу ингаляции оксида азота, не превышающего больше 24 часов. Ни в одном исследовании не оценивалось использование ингаляции оксида азота в качестве терапии спасения. Из-за возможного вреда от ингаляции оксида азота и отсутствия четких данных о смертности, не рекомендовано рутинное использование у пациентов с ОРДС. Однако отмечено улучшение оксигенации в исследовании с ингаляцией оксида азота в качестве терапии спасения, после попыток применения других методик. Если ингаляции оксида азота не приводят к положительному эффекту в виде улучшения оксигенации, следует уменьшать его применение, чтобы избежать ребаунд-эффекта, который может возникнуть при длительном использовании и внезапном прекращении. Ни в одном рандомизированном исследовании не проводилась оценка ингаляционного простагличина, такого как илопрост, поэтому не рекомендуется использовать их при ОРДС тяжелого течения.

СЛАБАЯ РЕКОМЕНДАЦИЯ №11. НАХОДЯЩИМСЯ НА МЕХАНИЧЕСКОЙ ВЕНТИЛЯЦИИ ВЗРОСЛЫМ С COVID-19 И ГИПОКСЕМИЕЙ, НЕСМОТРИ НА ОПТИМИЗАЦИЮ ВЕНТИЛЯЦИИ, РЕКОМЕНДУЕТСЯ ИСПОЛЬЗОВАТЬ РЕКРУТМЕНТ, ЧЕМ ОТСУТСТВИЕ ЕГО ПРИМЕНЕНИЯ

СИЛЬНАЯ РЕКОМЕНДАЦИЯ №6. ЕСЛИ ИСПОЛЬЗУЕТСЯ РЕКРУТМЕНТ, РЕКОМЕНДУЕТСЯ НЕ ИСПОЛЬЗОВАТЬ СТУПЕНЧАТЫЙ (ИНКРЕМЕНТНЫЙ ПДКВ) МАНЕВР.

Ни в одном исследовании не была оценена роль рекрутмент-маневра (РМ) у пациентов с ОРДС, вторичной по отношению к COVID-19. РМ направлен на улучшение оксигенации путем повышения транспульмонального давления для открытия ателектазированных альвеол. Однако воздействие высокого ПДКВ может привести к баротравме, а также вызвать кратковременную гипотензию у больных в критическом состоянии и нестабильных пациентов. Проведено сравнение 8 контрольных рандомизированных исследований,

оценивающих РМ у пациентов с ОРДС, включая пациентов с сепсисом, вызванным бактериальной или вирусной пневмонией. Различные стратегии использовались для рекрутмента ателектазированных легких, однако две методики, в частности, были распространены в 8 контрольных исследованиях, включенных в этот метаанализ. Традиционный РМ описывается как продленный вдох в течение установленного промежутка времени на более высоких уровнях СРАР, чаще всего от 35 до 40 см Н₂О в течение 40 секунд. Постепенное повышение ПДКВ описывают как инкрементный рекрутмент, с увеличением ПДКВ с 25 до 35 до 45 см Н₂О каждую 1-2 минуты [36, 37].

В систематическом обзоре и мета-анализе из 6 исследований (1423 пациента) РМ снизил смертность и терапию спасения, а также улучшил оксигенацию в течение 24 часов без увеличения риска баротравмы [38].

Точно так же определены 8 исследований (2544 пациента), которые сообщили о внутрибольничной смертности. В данных исследованиях РМ не был связан со снижением смертности (ОР 0,90, 95% ДИ от 0,78 до 1,04). Тем не менее, анализ подгрупп показал, что традиционные РМ значительно снизили смертность (ОР 0,85, 95% ДИ от 0,75 до 0,97), тогда как инкрементальные ПДКВ увеличивали смертность (ОР 1,06, 95% ДИ от 0,97 до 1,17). В то же время влияние РМ на оксигенацию может быть временным, исследования показали значительное улучшение оксигенации через 24 часа. В исследованиях использовались различные стратегии увеличения ПДКВ; РМ лучше всего сочетать с более высоким уровнем последнего.

Пациенты с тяжелой формой ОРДС и гипоксемией могут иметь преимущество при использовании традиционного рекрутмент маневра с более высокими уровнем ПДКВ, но необходимы доказательства, специфичные для COVID-19. Пациентов, которым проводят РМ, необходимо мониторировать на предмет десатурации, гипотонии или баротравмы. Рекрутмент стоит приостановить, если это привело к ухудшению состояния.

СЛАБАЯ РЕКОМЕНДАЦИЯ №12. ВЗРОСЛЫМ НА МЕХАНИЧЕСКОЙ ВЕНТИЛЯЦИИ ЛЕГКИХ, СОПРОВОЖДАЮЩЕЙСЯ РЕФРАКТЕРНОЙ ГИПОКСЕМИЕЙ, НЕСМОТРЯ НА ОПТИМИЗАЦИЮ ВЕНТИЛЯЦИИ, ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ТЕРАПИИ «СПАСЕНИЯ» И ПОЛОЖЕНИЕ ПРОНАЦИИ, ПРЕДЛАГАЕТСЯ ИСПОЛЬЗОВАТЬ ВЕНОВЕНОЗНУЮ (VV) ЭКМО, ЕСЛИ ТАКОВАЯ ИМЕЕТСЯ, ИЛИ НАПРАВЛЯТЬ ПАЦИЕНТА В ЦЕНТР ЭКМО.

Клинических исследований по применению ЭКМО у пациентов с COVID-19 не существует. В недавнем докладе из Китая сообщалось, что в 11,5% случаев пациенты с COVID-19, находящиеся в ОРИТ, получали ЭКМО [10], однако клиническое течение и исходы заболевания у этих пациентов еще не были сообщены.

Министерство Здравоохранения Саудовской Аравии во время эпидемии MERS-CoV создало программу по подключению тяжело больных к ЭКМО. В ретроспективном когортном исследовании среди 35 пациентов с MERS-CoV и рефрактерной гипоксемией в группе тех, кто получал VV ЭКМО уровень внутрибольничной летальности был ниже (65 vs 100%, P = 0.02) [39].

Однако это когортное исследование подвержено высокому риску погрешности выборки, учитывая его ретроспективный дизайн.

Только в двух РКИ сравнивалась ЭКМО vs традиционная искусственная вентиляция легких при тяжелом ОРДС. Руководства, опубликованные в 2017 году, не позволили регламентировать конкретными инструкциями применение ЭКМО в клинической практике, и авторам были рекомендованы дальнейшие исследования по данной проблеме. И хотя самое недавнее РКИ (EOLIA) было остановлено рано ввиду безрезультатности [40], его повторный анализ позволил обеспечить более благоприятную интерпретацию и

предположить, что в случае подключения ЭКМО при тяжелом ОРДС уровень смертности будет ниже [41].

Недавний систематический обзор, включающий два РКИ (429 пациентов) позволил обнаружить снижение уровня 60-дневной смертности при использовании ЭКМО (RR 0.73, 95% CI 0.58-0.92), но и риск серьезных кровотечений с ЭКМО тоже был выше [42].

ЭКМО является ресурсоемкой методикой, ограниченно используемой в специализированных центрах, и она остается чрезвычайно редкой возможностью терапии. Таким образом, шанс ее использования как терапии спасения должен быть зарезервирован для тщательно отобранной группы пациентов [43].

Дальнейшие исследования, описывающие исходы болезни и механизмы летального исхода у пациентов с COVID-19, находящихся на ЭКМО, помогут продвинуться вперед в понимании проблемы и в практических руководствах.

Результаты

СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ДОКАЗАТЕЛЬНОЙ МЕДИЦИНЫ РЕСПИРАТОРНОЙ ПОДДЕРЖКИ: 12 СЛАБЫХ, 6 СИЛЬНЫХ РЕКОМЕНДАЦИЙ, 1 ЗАЯВЛЕНИЕ О НАИЛУЧШЕЙ ПРАКТИКЕ, 1 ОТСУТСТВИЕ КАКОЙ-ЛИБО РЕКОМЕНДАЦИИ.

Выводы

В СОВРЕМЕННЫХ КЛИНИЧЕСКИХ РЕКОМЕНДАЦИЯХ ПРЕОБЛАДАЮТ ПРОБЕЛЫ.

НЕОБХОДИМО СКОРЕЙШЕЕ УСТРАНЕНИЕ ДАННЫХ ПРОБЕЛОВ ДЛЯ ПОВЫШЕНИЯ КАЧЕСТВА РЕСПИРАТОРНОЙ ПОДДЕРЖКИ ПАЦИЕНТАМ С COVID-19, ЧТО ОСОБЕННО АКТУАЛЬНО В ПЕРИОД ВТОРОЙ ВОЛНЫ.

Обсуждение

Дыхательная недостаточность является первичной органной дисфункцией, которая ухудшает прогноз пациентов с COVID-19. Кислородная терапия и респираторная поддержка являются ключевыми методами лечения ОРДС, вызванного COVID-19 [44].

Частота интубации и искусственной вентиляции легких среди пациентов с COVID-19, поступивших в отделение интенсивной терапии, по разным данным составляет от 71% до 90% [45, 10, 46].

Результаты проведенного обзора литературы не самые приятные, однако следует отметить, что COVID-19 – заболевание новое; во-вторых, наличие сильных рекомендаций это уже повод для оптимизма, так как они свидетельствуют о прогрессе; в-третьих, в мире активно проводятся новые исследования, цель которых – покрыть имеющиеся пробелы в доказательной медицине респираторной поддержки.

Ниже приведены данные исследований по тем вопросам, на которые имеются слабые рекомендации. Также, пользуясь ситуацией, отметим, что заявление о наилучшей практике вовсе не говорит о силе рекомендации, это касается (с большей очевидностью) отсутствия какой-либо рекомендации.

Неинвазивная вентиляционная поддержка Noninvasive ventilation support (NIV) и высокопоточная оксигенотерапия High flow nasalcannula HFNC являются важными методами лечения ОРДС, индуцированных COVID-19 [44, 9, 7, 47].

В ряде исследований сравнивали HFNC с NIV и стандартную оксигенацию (standard oxygenation [SO]). Было показано, что HFNC более удобен и лучше переносится, чем любой из них. Он обеспечивает лучшую оксигенацию по сравнению с SO; однако он не такой хороший оксигенатор, как NIV, предположительно потому, что среднее давление в дыхательных путях меньше. Рандомизированных клинических исследований,

сравнивающих клиническую эффективность этих различных подходов с неинвазивной поддержкой пациентов с острой гипоксемической дыхательной недостаточностью, очень мало. Fratetal сравнили HFNC (50 л/мин; FIO₂, 100%) с SO с использованием маски NRB (более или равным 10 л/мин) и с NIV с использованием поддержки давления для достижения приливного объема от 7 до 10 мл/кг идеальной массы тела. Основная переменная исхода, частота интубации, составила 38%, 47% и 50% в трех группах соответственно, что не было статистически значимым. Однако в группе HFNC наблюдалось значительное снижение частоты интубации по сравнению с группами SO и NIV в подгруппе пациентов с PaO₂/FIO₂ < 200. Смертность также была значительно меньше в группе HFNC, чем в других отделениях интенсивной терапии и через 90 дней (30%, 45% и 49%, соответственно). Другие рандомизированные исследования показали, что HFNC не уступает NIV у пациентов с риском реинтубации после кардиохирургических операций и после экстубации после приступа острой дыхательной недостаточности. Он также снижал частоту реинтубации по сравнению с пациентами с дыхательной недостаточностью более низкого риска после экстубации. Одно недавнее исследование показало, что комбинация HFNC, чередующаяся с NIV, у пациентов с постэкстубацией снижала частоту реинтубации больше, чем только с HFNC [48].

Как видно из различных рекомендаций, HFNC для лечения пневмонии COVID-19 очень спорный. Некоторые руководящие принципы предостерегают от рутинного использования HFNC или любого неинвазивного, потенциально аэрозолеобразующего подхода [49, 50].

ВОЗ рекомендует HFNC как подход первой линии. Некоторые больницы решительно не рекомендуют использовать неинвазивные подходы, предпочитая раннюю интубацию, а другие используют неинвазивные подходы довольно часто. Утверждается, что частота неудач неинвазивных подходов у пациентов с COVID высока, и что проблема заключается в аэрозольных процедурах aerosol-generating procedures (AGPs), которые подвергают лиц, осуществляющих уход, повышенному риску заражения COVID-19. Противоположная точка зрения заключается в том, что для защиты персонала достаточно таких мер по смягчению воздействия аэрозолей, как использование помещений с отрицательным давлением, высокоэнергетических фильтров для накопления твердых частиц high efficiency particulate air (HEPA) и адекватных средств индивидуальной защиты (СИЗ). Кроме того, неинвазивные подходы позволят избежать ненужных интубаций, которые являются хорошо известными генераторами значительного количества аэрозоля, тем самым защищая персонал. Отказ от интубации может улучшить результаты лечения пациентов и сохранить столь необходимые аппараты искусственной вентиляции легких, которые были в дефиците в «горячих точках». Существует ряд исследований, в которых изучалась дисперсия аэрозолей при использовании различных AGP, которые в отношении HFNC были обнадеживающими. Они показывают меньшее расстояние дисперсии для HFNC, чем для ряда других AGPs [51], но поскольку большинство из них были выполнены с человеческими манекенами с дымом или каким-либо другим заменителем твердых частиц, они не полностью развеяли опасения некоторых практикующих. Недавнее исследование показало, что капельная (хирургическая) маска, помещенная на носовой интерфейс, может значительно уменьшить рассеивание аэрозоля [52].

Другое недавнее исследование здоровых добровольцев не показало увеличения аэрозоля по сравнению с фоном в моделируемой больничной палате с HFNC до максимальной скорости потока 60 л / мин по сравнению с использованием стандартной назальной канюли или маски без ребризера NRB [53].

Некоторые международные общества не рекомендуют использовать NIV для лечения COVID-19. Эти предложения продиктованы опасениями по поводу дисперсии и

стабильности COVID-19 в клинических пространствах. Однако руководящие принципы Всемирной организации здравоохранения по лечению дыхательной недостаточности при COVID-19 рекомендуют использовать режим искусственной вентиляции лёгких постоянным положительным давлением Constant Positive Airway Pressure CPAP или NIV при условии ношения соответствующих СИЗ [49].

Наблюдательные исследования показали, что NIV или CPAP могут стабилизировать клиническое течение пациента с легкой и умеренной острой дыхательной недостаточностью из-за COVID-19, при условии, что пациент не демонстрирует высокого инспираторного драйва или не прилагает чрезмерных инспираторных усилий [10, 11].

В наблюдательном исследовании 459 пациентов отделения интенсивной терапии из 50 стран мира Bellanietal [54] показано, что NIV применялся в реальной жизни примерно у 15% пациентов с ОРДС, независимо от тяжести заболевания. Однако NIV был связан с более высокой смертностью в ОИТ у пациентов с соотношением P_{aO_2}/F_{IO_2} менее 150 мм рт.ст., что позволяет предположить, что «потенциальная» цель осторожного исследования NIV может быть выше этого соотношения P_{aO_2}/F_{IO_2} .

Важно наблюдать за пациентами в течение 1-2 часов после введения NIV. Увеличение частоты дыхания и рекрутирование вспомогательных мышц указывало бы на высокую работу дыхания, предполагая необходимость интубации [55].

В заключение следует отметить, что осторожное исследование NIV может быть показано в подгруппе пациентов с легкой и умеренной острой дыхательной недостаточностью, используя интерфейсы, которые минимизируют дисперсию капель (например, шлем) в помещениях с отрицательным давлением или даже в пространстве с достаточным воздушным потоком, а также защищая персонал средствами индивидуальной защиты.

В начале COVID-19 Caputoetal [56] сообщили о своем опыте с использованием прон-позиции в отношении 50 пациентов с COVID-19 с $SpO_2 < 93\%$ на дополнительном кислороде, исключая пациентов, нуждающихся в NIV. Медиана SpO_2 при дополнительной кислородотерапии улучшилась с 84% до 94% после 5 мин самоутверждения; семерым пациентам потребовалась эндотрахеальная интубация в течение 60 мин после вмешательства.

В серии случаев из 24 пациентов Elharraretal [57] установлено, что 63% пациентов переносили 3 часа и более проинга, а 25% имели увеличение $P_{aO_2} > 20\%$, но возвращались к исходному уровню при повторном введении.

В другой серии случаев из 15 пациентов, получавших NIV в положении лежа в течение медианы двух циклов общей продолжительностью 3 часа, Sartinietal [58] обнаружили улучшение в соотношении $P_{aO_2}:F_{IO_2}$ и SpO_2 , которое сохранялось через 60 мин после пронации у 80% пациентов. У всех пациентов наблюдалось снижение частоты дыхания, а у большинства – улучшение комфорта.

В ретроспективном исследовании Xuetal [59] 10 пациентам с диагностированной инфекцией COVID-19 и $P/F < 300$ давали раннее бодрствование более 16 часов в сутки в сочетании с HFNC. Ни одному из этих пациентов не потребовалась инвазивная искусственная вентиляция легких, и все они выжили. Авторы предложили концепцию использования раннего предрасположенного позиционирования с HFNC в качестве концепции для «снижения доли тяжелой конверсии COVID-19 в критическое заболевание».

Формальных рекомендаций по проинированию неинтубированных пациентов не существует. Пациентам часто советуют оставаться в прон-позиции до тех пор, пока это терпимо [60].

Одной только искусственной вентиляции легких может быть недостаточно для устранения рефрактерной гипоксемии и гиперкапнии у этих пациентов. ЭКМО может быть иницирована для поддержания оксигенации и предотвращения повреждения легких,

вызванного искусственной вентиляцией легких. Перекрестное исследование показало, что 14 (6,2%) пациентов получали ЭКМО [61].

Несколько крупных организаций здравоохранения [50, 62, 63, 43] рекомендуют использовать экстракорпоральную мембранную оксигенацию (ЭКМО) для поддержки острой гипоксемической дыхательной недостаточности, связанной с COVID-19.

Несмотря на такой оптимизм относительно возможной роли ЭКМО как в острой респираторной, так и в сердечной недостаточности, ранние сообщения о пациентах с COVID-19, нуждающихся в ЭКМО, сообщали, что смертность может превышать 90% [64].

Пациенты с COVID-19, у которых развивается тяжелый острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС), могут иметь симптомы, которые быстро развиваются до глубокой гипоксемии и смерти. Эффективность экстракорпоральной мембранной оксигенации (ЭКМО) у пациентов с тяжелой ОРДС в контексте COVID-19 неясна. Мы стремились установить клинические характеристики и исходы пациентов с дыхательной недостаточностью и COVID-19, получавших ЭКМО.

Это ретроспективное когортное исследование было проведено в сети больниц Университета Париж-Сорбонна, включающей пять отделений интенсивной терапии (ОИТ), и включало пациентов, получавших ЭКМО по поводу ассоциированных с COVID-19 ОРДС.

Предполагаемая 60-дневная выживаемость ЭКМО-спасенных пациентов с COVID-19 была аналогична таковой в исследованиях, опубликованных за последние 2 года по ЭКМО при тяжелых ОРЗ. Если произойдет еще одна вспышка COVID-19, ЭКМО следует рассматривать для пациентов, у которых развивается рефрактерная дыхательная недостаточность, несмотря на оптимизированный уход [65-67].

Многие крупные организации здравоохранения рекомендуют использовать экстракорпоральную мембранную оксигенацию (ЭКМО) для лечения острой гипоксемической дыхательной недостаточности, связанной с COVID-19. Однако первоначальные сообщения об использовании ЭКМО у пациентов с COVID-19 описывали очень высокую смертность, и на сегодняшний день не было никаких крупных международных когортных исследований ЭКМО для COVID-19.

В подгруппе пациентов с COVID-19, получавших респираторную (веновенозную) ЭКМО и характеризующихся острым респираторным дистресс-синдромом, предполагаемая кумулятивная частота госпитальной смертности через 90 дней после начала ЭКМО составила 38,0% (95% ДИ 34,6-41,5) [68].

Суммируя, современное положение мировой доказательной медицины респираторной поддержки пациентов с COVID-19 трудное, вызванное имеющимися пробелами, что отражается на смертности и качестве жизни пациентов. Это особенно актуально в условиях второй волны пандемии.

Приведенные пробелы могут быть использованы для дальнейших исследований.

Использованная литература

- [1] Cui J, Li F, Shi Z-L. Origin and evolution of pathogenic coronaviruses. *Nat Rev Microbiol* 2019;17:181–92.
- [2] Yin Y, Wunderink RG. MERS, SARS and other coronaviruses as causes of pneumonia. *Respirology* 2018;23:130–7.
- [3] 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;

- [4] Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet* 2020;395:507–13.
- [5] Xu X, Chen P, Wang J, Feng J, Zhou H, Li X, et al. Evolution of the novel coronavirus from the ongoing Wuhan outbreak and modeling of its spike protein for risk of human transmission. *Sci China Life Sci* 2020;63:457–60.
- [6] Johns Hopkins University. Coronavirus Resource Center. <https://coronavirus.jhu.edu/map.html>; 2020
- [7] W-j Guan, Z-y Ni, Hu Y, Liang W-h, Ou C-q, He J-x, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med* 2020;382:1708–20.
- [8] Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet* 2020;395:1054–62.
- [9] 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*. 2020;323:1239–42.
- [10] Yang X, Yu Y, Xu J, Shu H, Xia J, Liu H, Wu Y, Zhang L, Yu Z, Fang M, Yu T, Wang Y, Pan S, Zou X, Yuan S, Shang Y, (2020) 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*;doi: 10.1016/S2213-2600(20)30079-5
- [11] Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, Wang B, Xiang H, Cheng Z, Xiong Y, Zhao Y, Li Y, Wang X, Peng Z, (2020) Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*;doi: 10.1001/jama.2020.1585
- [12] van den Boom W, Hoy M, Sankaran J, Liu M, Chahed H, Feng M, See KC, (2020) The Search for Optimal Oxygen Saturation Targets in Critically Ill Patients: Observational Data From Large ICU Databases. *Chest* 157: 566-573
- [13] Chu DK, Kim LH, Young PJ, Zamiri N, Almenawer SA, Jaeschke R, Szczeklik W, Schunemann HJ, Neary JD, Alhazzani W, (2018) Mortality and morbidity in acutely ill adults treated with liberal versus conservative oxygen therapy (IOTA): a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 391: 1693-1705
- [14] Siemieniuk RAC, Chu DK, Kim LH, Guell-Rous MR, Alhazzani W, Soccacal PM, Karanicolas PJ, Farhoumand PD, Siemieniuk JLK, Satia I, Irusen EM, Refaat MM, Mikita JS, Smith M, Cohen DN, Vandvik PO, Agoritsas T, Lytvyn L, Guyatt GH, (2018) Oxygen therapy for acutely ill medical patients: a clinical practice guideline. *BMJ* 363: k4169
- [15] Investigators I-R, the A, New Zealand Intensive Care Society Clinical Trials G, Mackle D, Bellomo R, Bailey M, Beasley R, Deane A, Eastwood G, Finfer S, Freebairn R, King V, Linke N, Litton E, McArthur C, McGuinness S, Panwar R, Young P, (2019) Conservative Oxygen Therapy during Mechanical Ventilation in the ICU. *N Engl J Med*
- [16] Barrot L, Asfar P, Mauny F, Winiszewski H, Montini F, Badie J, Quenot JP, Pili-Floury S, Bouhemad B, Louis G, Souweine B, Collange O, Pottecher J, Levy B, Puyraveau M, Vettoretti L, Constantin JM, Capellier G, Investigators L, Network RR, Investigators L, Network RR, (2020) Liberal or Conservative Oxygen Therapy for Acute Respiratory Distress Syndrome. *N Engl J Med* 382: 999

- [17] Ni YN, Luo J, Yu H, Liu D, Liang BM, Liang ZA, (2018) The effect of high-flow nasal cannula in reducing the mortality and the rate of endotracheal intubation when used before mechanical ventilation compared with conventional oxygen therapy and noninvasive positive pressure ventilation. A systematic review and meta-analysis. *Am J Emerg Med* 36: 226-233
- [18] Ou X, Hua Y, Liu J, Gong C, Zhao W, (2017) Effect of high-flow nasal cannula oxygen therapy in adults with acute hypoxemic respiratory failure: a meta-analysis of randomized controlled trials. *CMAJ* 189: E260-E267
- [19] Rochweg B, Granton D, Wang DX, Helviz Y, Einav S, Frat JP, Mekontso-Dessap A, Schreiber A, Azoulay E, Mercat A, Demoule A, Lemiale V, Pesenti A, Riviello ED, Mauri T, Mancebo J, Brochard L, Burns K, (2019) High flow nasal cannula compared with conventional oxygen therapy for acute hypoxemic respiratory failure: a systematic review and meta-analysis. *Intensive Care Med* 45: 563-572
- [20] Leung CCH, Joynt GM, Gomersall CD, Wong WT, Lee A, Ling L, Chan PKS, Lui PCW, Tsoi PCY, Ling CM, Hui M, (2019) Comparison of high-flow nasal cannula versus oxygen face mask for environmental bacterial contamination in critically ill pneumonia patients: a randomized controlled crossover trial. *J Hosp Infect* 101: 84-87
- [21] Cheung JC, Ho LT, Cheng JV, Cham EYK, Lam KN, (2020) Staff safety during emergency airway management for COVID-19 in Hong Kong. *Lancet Respir Med*;doi: 10.1016/S2213-2600(20)30084-9
- [22] Alraddadi BM, Qushmaq I, Al-Hameed FM, Mandourah Y, Almekhlafi GA, Jose J, Al-Omari A, Kharaba A, Almotairi A, Al Khatib K, Shalhoub S, Abdulmomen A, Mady A, Solaiman O, Al-Aithan AM, Al-Raddadi R, Ragab A, Balkhy HH, Al Harthy A, Sadat M, Tlayjeh H, Merson L, Hayden FG, Fowler RA, Arabi YM, Saudi Critical Care Trials G, (2019) Noninvasive ventilation in critically ill patients with the Middle East respiratory syndrome. *Influenza Other Respir Viruses* 13: 382-390
- [23] Zayed Y, Banifadel M, Barbarawi M, Kheiri B, Chahine A, Rashdan L, Haykal T, Samji V, Armstrong E, Bachuwa G, Al-Sanouri I, Seedahmed E, Hernandez DA, (2019) Noninvasive Oxygenation Strategies in Immunocompromised Patients With Acute Hypoxemic Respiratory Failure: A Pairwise and Network Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *J Intensive Care Med*: 885066619844713
- [24] Xu XP, Zhang XC, Hu SL, Xu JY, Xie JF, Liu SQ, Liu L, Huang YZ, Guo FM, Yang Y, Qiu HB, (2017) Noninvasive Ventilation in Acute Hypoxemic Nonhypercapnic Respiratory Failure: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Crit Care Med* 45: e727-e733
- [25] Hui DSC, Zumla A, (2019) Severe Acute Respiratory Syndrome: Historical, Epidemiologic, and Clinical Features. *Infect Dis Clin North Am* 33: 869-889
- [26] Rochweg B, Brochard L, Elliott MW, Hess D, Hill NS, Nava S, Navalesi PMOTSC, Antonelli M, Brozek J, Conti G, Ferrer M, Guntupalli K, Jaber S, Keenan S, Mancebo J, Mehta S, Raoof SMOTTF, (2017) Official ERS/ATS clinical practice guidelines: noninvasive ventilation for acute respiratory failure. *Eur Respir J*; doi: 10.1183/13993003.02426-2016
- [27] Walkey AJ, Goligher EC, Del Sorbo L, Hodgson CL, Adhikari NKJ, Wunsch H, Meade MO, Uleryk E, Hess D, Talmor DS, Thompson BT, Brower RG, Fan E, (2017) Low Tidal Volume versus NonVolume-Limited Strategies for Patients with Acute Respiratory Distress Syndrome. A Systematic Review and Meta-Analysis. *Ann Am Thorac Soc* 14: S271-S279

- [28] Fan E, Del Sorbo L, Goligher EC, Hodgson CL, American Thoracic Society ESoICM, Society of Critical Care M, (2017) An Official American Thoracic Society/European Society of Intensive Care Medicine/Society of Critical Care Medicine Clinical Practice Guideline: Mechanical Ventilation in Adult Patients with Acute Respiratory Distress Syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 195: 1253-1263
- [29] Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, (2017) Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. *Intensive Care Med* 43: 304-377
- [30] Yasuda H, Nishimura T, Kamo T, Sanui M, Nango E, Abe T, Takebayashi T, Lefor AK, Hashimoto S, (2017) Optimal plateau pressure for patients with acute respiratory distress syndrome: a protocol for a systematic review and meta-analysis with meta-regression. *BMJ Open* 7: e015091
- [31] Guo L, Xie J, Huang Y, Pan C, Yang Y, Qiu H, Liu L, (2018) Higher PEEP improves outcomes in ARDS patients with clinically objective positive oxygenation response to PEEP: a systematic review and meta-analysis. *BMC Anesthesiol* 18: 172
- [32] Munshi L, Del Sorbo L, Adhikari NKJ, Hodgson CL, Wunsch H, Meade MO, Uleryk E, Mancebo J, Pesenti A, Ranieri VM, Fan E, (2017) Prone Position for Acute Respiratory Distress Syndrome. A Systematic Review and Meta-Analysis. *Ann Am Thorac Soc* 14: S280-S288
- [33] Griffiths M, Fan E, Baudouin SV, (2019) New UK guidelines for the management of adult patients with ARDS. *Thorax* 74: 931-933
- [34] Papazian L, Aubron C, Brochard L, (2019) Formal guidelines: management of acute respiratory distress syndrome. *Ann Intensive Care*;9: 69
- [35] National Heart L, Blood Institute PCTN, Moss M, Huang DT, Brower RG, Ferguson ND, (2019) Early Neuromuscular Blockade in the Acute Respiratory Distress Syndrome. *N Engl J Med* 380: 1997-2008
- [36] Writing Group for the Alveolar Recruitment for Acute Respiratory Distress Syndrome Trial I, Cavalcanti AB, Suzumura EA, Laranjeira LN, (2017) Effect of Lung Recruitment and Titrated Positive End-Expiratory Pressure (PEEP) vs Low PEEP on Mortality in Patients With Acute Respiratory Distress Syndrome: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 318: 1335-1345
- [37] Hodgson CL, Cooper DJ, Arabi Y, King V, Bersten A, Bihari S, Brickell K, Davies A, Fahey C, Fraser J, McGuinness S, Murray L, Parke R, Paul E, Tuxen D, Vallance S, Young M, Nichol A, (2019) Maximal Recruitment Open Lung Ventilation in Acute Respiratory Distress Syndrome (PHARLAP). A Phase II, Multicenter Randomized Controlled Clinical Trial. *Am J Respir Crit Care Med* 200: 1363-1372
- [38] Goligher EC, Hodgson CL, Adhikari NKJ, Meade MO, Wunsch H, Uleryk E, Gajic O, Amato MPB, Ferguson ND, Rubenfeld GD, Fan E, (2017) Lung Recruitment Maneuvers for Adult Patients with Acute Respiratory Distress Syndrome. A Systematic Review and Meta-Analysis. *Ann Am Thorac Soc* 14: S304-S311
- [39] Alshahrani MS, Sindi A, Alshamsi F, Al-Omari A (2018) Extracorporeal membrane oxygenation for severe Middle East respiratory syndrome coronavirus. *Ann Intensive Care* 8: 3

- [40] P, Veber B, Maury E, Levy B, Cohen Y, Richard C, Kalfon P, Bouadma L, Mehdaoui H, Beduneau G, Lebreton G, Brochard L, Ferguson ND, Fan E, Slutsky AS, Brodie D, Mercat A, Eolia Trial Group R, Ecmonet, (2018) Extracorporeal Membrane Oxygenation for Severe Acute Respiratory Distress Syndrome. *N Engl J Med* 378: 1965-1975
- [41] Goligher EC, Tomlinson G, Hajage D, Wijeyesundera DN, Fan E, Juni P, Brodie D, Slutsky AS, Combes A, (2018) Extracorporeal Membrane Oxygenation for Severe Acute Respiratory Distress Syndrome and Posterior Probability of Mortality Benefit in a Post Hoc Bayesian Analysis of a Randomized Clinical Trial. *JAMA* 320: 2251-2259
- [42] Munshi L, Walkey A, Goligher E, Pham T, Uleryk EM, Fan E, (2019) Venovenous extracorporeal membrane oxygenation for acute respiratory distress syndrome: a systematic review and metaanalysis. *Lancet Respir Med* 7: 163-172
- [43] MacLaren G, Fisher D, Brodie D, (2020) Preparing for the Most Critically Ill Patients With COVID19: The Potential Role of Extracorporeal Membrane Oxygenation. *JAMA*;doi: 10.1001/jama.2020.2342
- [44] You Shang, Chun Pan, Xianghong Yang. Review. Management of critically ill patients with COVID-19 in ICU: statement from front-line intensive care experts in Wuhan, China. *Intensive Care* (2020) 10:73 <https://doi.org/10.1186/s13613-020-00689-1>
- [45] Grasselli G, Zangrillo A, Zanella A, et al. Baseline characteristics and outcomes of 1591 patients infected with SARS-CoV-2 admitted to ICUs of the Lombardy region, Italy. *JAMA*. 2020;323(16):1574-1581.
- [46] Bhataraju PK, Ghassemieh BJ, Nichols M, et al. Covid-19 in critically ill patients in the Seattle region—case series. *N Engl J Med*. 2020;382(21):2012-2022.
- [47] World Health Organization. Coronavirus disease (COVID-2019) situation reports. 2020, March 23. https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200323-sitrep-63-Covid-19.pdf?sfvrsn=b617302d_4.
- [48] Thille AW, Muller G, Gacouin A, et al; HIGH-WEAN Study Group and REVA Research Network. Effect of postextubation high-flow nasal oxygen with noninvasive ventilation vs high-flow nasal oxygen alone on reintubation among patients at high risk of extubation failure: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2019;322(15):1465-1475.
- [49] World Health Organization. Clinical Management of Severe Acute Respiratory Infection When Novel Coronavirus (2019-nCoV) Infection Is Suspected: Interim Guidance. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/330893>; 28 January, 2020. others, such as the Surviving Sepsis Campaign/Society of Critical Care Medicine guideline,29
- [50] Alhazzani W, Hylander Møller M, Arabi YM, et al. Surviving Sepsis Campaign: guidelines on the management of critically ill adults with coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Intensive Care Med*. 2020;46(5):854-887.
- [51] Hui DS, Chow BK, Lo T, et al. Exhaled air dispersion during highflow nasal cannula therapy versus CPAP via different masks. *Eur Respir J*. 2019;53(4):1802339.
- [52] Leonard S, Atwood CW Jr, Walsh BK, et al. Preliminary findings on control of dispersion of aerosols and droplets during highvelocity nasal insufflation therapy using a simple surgical mask: implications for the high-flow nasal cannula. *Chest*. 2020;158(3): 1046-1049.
- [53] Iwashyna TJ, Boehman A, Capecelatro J, et al. Aerosol production across oxygen delivery devices in spontaneously breathing human subjects. *medRxiv*. [Preprint]. <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.04.15.20066688v1>; April 20, 2020.

- [54] Bellani G, Laffey JG, Pham T, et al; LUNG SAFE Investigators; ESICM Trials Group. Noninvasive ventilation of patients with acute respiratory distress syndrome: insights from the LUNG SAFE Study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017;195(1):67-77
- [55] Brochard L, Slutsky A, Pesenti A. Mechanical ventilation to minimize progression of lung injury in acute respiratory failure. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017;195(4):438-442
- [56] Caputo ND, Strayer RJ, Levitan R. Early self-proning in awake, nonintubated patients in the emergency department: a single ED's experience during the COVID-19 pandemic. *Acad Emerg Med*. 2020;27(5):375-378.
- [57] Elharrar X, Trigui Y, Dols A-M, et al. Use of prone positioning in nonintubated patients with COVID-19 and hypoxemic acute respiratory failure. *JAMA*. 2020;323(22):2336-2338.
- [58] Sartini C, Tresoldi M, Scarpellini P, et al. Respiratory parameters in patients with COVID-19 after using noninvasive ventilation in the prone position outside the intensive care unit. *JAMA*. 2020;323(22): 2338-2340.
- [59] Xu Q, Wang T, Qin X, Jie Y, Zha L, Lu W. Early awake prone position combined with high-flow nasal oxygen therapy in severe COVID-19: a case series. *Crit Care*. 2020;24(1):250.
- [60] Suhail Raoof, Stefano Nava, Charles Carpati. High-Flow, Noninvasive Ventilation and Awake (Nonintubation) Proning in Patients With Coronavirus Disease 2019 With Respiratory Failure. *CHEST* 2020; 158(5):1992-2002 DOI: <https://doi.org/10.1016/j.chest.2020.07.013>
- [61] Yu Y, Xu D, Fu S, Zhang J, Yang X, Xu L, et al. Patients with COVID19 in 19 ICUs in Wuhan, China: a cross-sectional study. *Crit Care*. 2020;24(1):219. <https://doi.org/10.1186/s13054-020-02939-x>
- [62] World Health Organization. Clinical management of COVID-19: interim guidance. May 27, 2020. <https://www.who.int/publications/i/item/clinical-management-of-Covid-19>
- [63] Bartlett RH, Ogino MT, Brodie D, et al. Initial ELSO guidance document: ECMO for COVID-19 patients with severe cardiopulmonary failure. *ASAIO J* 2020; 66: 472–74.
- [64] Henry BM, Lippi G. Poor survival with extracorporeal membrane oxygenation in acute respiratory distress syndrome (ARDS) due to coronavirus disease 2019 (COVID-19): pooled analysis of early reports. *J Crit Care* 2020; 58: 27–28
- [65] Matthieu Schmidt, David Hajage, Guillaume Lebreton. Extracorporeal membrane oxygenation for severe acute respiratory distress syndrome associated with COVID-19: a retrospective cohort study. *Lancet Respir Med* 2020; 8: 1121–31 [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30328-3](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30328-3)
- [66] Combes A, Hajage D, Capellier G, et al. Extracorporeal membrane oxygenation for severe acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2018; 378: 1965–75
- [67] Schmidt M, Pham T, Arcadipane A, et al. Mechanical ventilation management during extracorporeal membrane oxygenation for acute respiratory distress syndrome. An international multicenter prospective cohort. *Am J Respir Crit Care Med* 2019; 200: 1002–12.
- [68] Ryan P Barbaro, Graeme MacLaren, Philip S Boonstra. Extracorporeal membrane oxygenation support in COVID-19: an international cohort study of the Extracorporeal Life Support Organization registry. *Lancet* 2020; 396: 1071–78 [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)32008-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32008-0)

СКОЛЬКО ПРОБЕЛОВ В КЛИНИЧЕСКИХ РЕКОМЕНДАЦИЯХ ПО ТЕРАПИИ COVID-19? 12! (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Туркменов А.А.¹, Тукешов С.К.¹, Токтосунов У.Т.², Назир М.И.³, Джаксымбаев Н.Б.⁴

¹ Кыргызская государственная медицинская академия им. И.К. Ахунбаева

² Кафедра «Хирургических болезней» Международной Высшей Школы Медицины

³ Роэль Метрополитен Университет

⁴ Кафедра хирургии ФУВ КГМИПшПК, г. Бишкек, КР

Аннотация

Актуальность. Хотя COVID-19 – пандемия, принеся миллионы смертей по всему миру, уровень мировой терапии остается неудовлетворительным.

Цель. Указать имеющиеся нерешенные вопросы в современной доказательной медицине в части терапии COVID-19.

Материал и методы. 56 источников за последние 4 года вплоть до марта 2021 года, использованы базы данных SCOPUS, WEBOFSCIENCE, PUBMED. Применен метод анализа GRADE.

Результаты. 12 пробелов в текущих клинических рекомендациях по терапии COVID-19.

Выводы. Смертность можно снизить только путем преодоления данных пробелов.

Ключевые слова: COVID-19, терапия, клинические рекомендации, пробелы.

HOW MANY GAPS ARE THERE IN THE CLINICAL GUIDELINES FOR COVID-19 THERAPY? 12! (LITERATURE REVIEW)

Turkmenov A.A.¹, Tukeshov S.K.¹, Toktosunov U.T.²,

Nazir Muhammad Imran³, Jaxymbaev N.B.⁴

¹ KSMA named after I.K. Akhumbayev,

² Department of "Surgical Diseases" International Higher School of Medicine

³ Royal Metropolitan Medical University

⁴ Department of General Surgery Kyrgyz State Medical Institute of post-graduate training and continuous education named S. B. Daniyarov, Bishkek, Kyrgyzstan

Abstract

Relevance. ALTHOUGH COVID-19 is a pandemic that has caused millions of deaths around the world, the level of global therapy remains unsatisfactory.

Purpose. Indicate the existing unresolved issues in modern evidence-based medicine in terms of therapy COVID-19.

Material and methods. 56 sources for the last 4 years until March 2021, Scopus, WEB of SCIENCE, PUBMED databases were used. The GRADE analysis method was applied.

Results. 12 gaps in current clinical guidelines for COVID-19 therapy.

Conclusions. Mortality can only be reduced by bridging these gaps.

Keywords: COVID-19, therapy, clinical guidelines, gaps.

Введение

Вспышка нового коронавирусного заболевания 2019 года (COVID-19) началась в начале декабря 2019 года в столице провинции Ухань провинции Хубэй Китайской Народной Республики и вызвала глобальную пандемию. Число пациентов, подтвержденных этим заболеванием, превысило 9 миллионов в более чем 215 странах, и по состоянию на 25 июня 2020 года более 480 600 человек умерли [1].

Коронавирусы были идентифицированы в 1960-х годах и недавно были идентифицированы как причина вспышки ближневосточного респираторного синдрома (MERS-CoV) в 2012 году и вспышки тяжелого острого респираторного синдрома (SARS) в 2003 году. Нынешний коронавирус атипичной пневмонии 2 (SARS-CoV-2) является самым последним идентифицированным. Пациенты с COVID-19 могут протекать бессимптомно. Типичные симптомы включают лихорадку, сухой кашель и одышку. Сообщалось о желудочно-кишечных симптомах, таких как тошнота, рвота, боль в животе и диарея; сообщалось также о неврологически связанных симптомах, в частности аносмии, гипосмии и дисгевзии. Физикальное обследование может обнаружить лихорадку более чем у 44% пациентов (и может быть задокументировано более чем у 88% пациентов после поступления), повышенную частоту дыхания, острое респираторное заболевание и, возможно, снижение сознания, возбуждение и спутанность сознания [2].

Современное состояние мировой терапии COVID-19 характеризуется множеством пробелов в доказательной медицине, что отражается на качестве предоставления медицинских услуг пациентам с COVID-19.

ЦЕЛЬ ОБЗОРА ЛИТЕРАТУРЫ. Выявить и обсудить имеющиеся пробелы в текущих мировых клинических рекомендациях.

Основная часть

ПРОБЕЛ №1. У ВЗРОСЛЫХ С COVID-19 И ДЫХАТЕЛЬНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ (БЕЗ ОРДС), НАХОДЯЩИХСЯ НА ИСКУССТВЕННОЙ ВЕНТИЛЯЦИИ ЛЕГКИХ, НЕ РЕКОМЕНДУЕТСЯ РУТИННОЕ ИСПОЛЬЗОВАНИЕ СИСТЕМНЫХ КОРТИКОСТЕРОИДОВ (СЛАБАЯ РЕКОМЕНДАЦИЯ, НИЗКОЕ КАЧЕСТВО ДОКАЗАТЕЛЬСТВ).

ПРОБЕЛ №2. У ВЗРОСЛЫХ С COVID-19 И ОРДС, НАХОДЯЩИХСЯ НА ИСКУССТВЕННОЙ ВЕНТИЛЯЦИИ ЛЕГКИХ, СКОРЕЕ РЕКОМЕНДУЕТСЯ ИСПОЛЬЗОВАТЬ СИСТЕМНЫЕ КОРТИКОСТЕРОИДЫ, ЧЕМ НЕ ИСПОЛЬЗОВАТЬ ИХ СОВСЕМ (СЛАБАЯ РЕКОМЕНДАЦИЯ, НИЗКОЕ КАЧЕСТВО ДОКАЗАТЕЛЬСТВ).

Контролируемых клинических исследований по применению кортикостероидов у пациентов с COVID-19 или другими коронавирусами нет. В опубликованном, но не отрецензированном докладе о 26 пациентах с тяжелым COVID-19 сообщается, что применение метилпреднизолона в дозе 1-2 мг/кг/день в течение 5-7 дней было ассоциировано с более короткой продолжительностью применения дополнительной кислородотерапии (8,2 дней vs 13,5 дней; $P < 0,001$) и улучшением рентгенологической картины.

Данные предварительные отчеты, хотя и представляющие интерес, являются недостаточной основой для формулировки рекомендаций, из-за риска введения специалистов в заблуждение.

Существуют ряд РКИ, посвященных использованию системных кортикостероидов у пациентов, госпитализированных с внебольничной пневмонией, большинство из них не требовало перевода в ОРИТ, исключая нескольких с сепсисом или септическим шоком. Систематический обзор и метаанализ РКИ показали, что применение 48 кортикостероидов может снизить потребность в искусственной вентиляции (5 РКИ; 1060 пациентов; RR 0,45, 95% CI 0,26-0,79), частоту развития ОРДС (4 РКИ; 945 пациентов; RR 0,24, 95% CI 0,10-0,56) и продолжительность госпитализации (6 РКИ; 1499 пациентов; MD -1,00 день, 95%

CI 1,79-0,21), но увеличивает риск развития гипергликемии, требующей коррекции. Однако данные исследования включали в себя различные популяции больных, влияние тактики на летальные исходы оставалось неясным, а также были использованы различные препараты и режимы дозирования. К тому же существуют некоторые опасения по поводу применения кортикостероидов при вирусных пневмониях. Таким образом, полученные результаты не могут быть применимы к популяции зараженных COVID-19.

Существует много опубликованных обсервационных исследований по использованию кортикостероидов при вирусных пневмониях (вызванных вирусом гриппа, коронавирусами и др.), но они способны скорее запутать читателя, так как пациенты, болеющие тяжелее, обычно и так получают кортикостероиды.

Метаанализ 15 когортных исследований по гриппу и 10 по коронавирусам со скорректированным отношением шансов показал взаимосвязь между использованием кортикостероидов и увеличившимся уровнем летальности (ОР 2.76, 95% ДИ 2.06 – 3.69), более того, эффект от лечения у пациентов с другими коронавирусами был неясен (ОР 0.83, 95% ДИ 0.32 – 2.17). Также данные исследования были ограничены значительной гетерогенностью выборки пациентов. Обнаружена значительная гомогенность выборки сравнивая обсервационные исследования по применению кортикостероидов при ОРДС, вызванном коронавирусами и исследования среди пациентов с ОРДС просто вирусной природы в целом (I в квадрате 2=82% и 77% соответственно). Но при этом в обоих случаях статистика в целом в большей степени свидетельствовала о развитии вредных эффектов при использовании стероидов.

Недавно обновленный Кохрановский обзор [4, 5] содержит новое РКИ [6], посвященное ОРДС. В целом 7 РКИ, включающих 751 пациента с ОРДС, показали следующие результаты. Применение кортикостероидов снизило уровень смертности (ОР 0.75, 95% ДИ 0.59 – 0.95) и продолжительность искусственной вентиляции легких (MD -4.93 дней, 95% ДИ -7.81 – -2.06). Однако данные исследования не были сфокусированы на вирусном ОРДС, что ограничивает возможность распространения их результатов на 49 пациентов с COVID-19. Анализ обсервационных исследований по использованию кортикостероидов при вирусном ОРДС привел к 4 новым когортным исследованиям. Хотя точечная оценка показала, что уровень смертности в них увеличился, доверительный интервал включал в себя и значительный вред, и значительную пользу (ОШ 1.40, 95% ДИ 0.76 – 2.57). В недавнем РКИ (исследование INTEREST) применение рекомбинантного интерферона $\beta 1b$ (rIFN $\beta 1ba$) не снижало смертность у пациентов с ОРДС, но в подгруппе пациентов, получающих кортикостероиды, использование rIFN $\beta 1ba$ было ассоциировано с увеличением уровня смертности (ОШ, 2.53, 95% ДИ 1.12 – 5.72) [7].

Единственное прямое доказательство пользы стероидов исходит от ретроспективного когортного исследования среди 201 пациента с COVID-19 пневмонией. Это исследование показало взаимосвязь между применением кортикостероидов и снижением уровня смертности у пациентов с COVID-19 и ОРДС (HR 0.38, 95% ДИ 0.20 – 0.72). Однако такая оценка не была скорректирована с учетом возможных привходящих факторов [8].

Действие кортикостероидов у пациентов с COVID-19 и сепсисом либо септическим шоком может быть другим. Недавние систематические обзоры и метаанализы РКИ, выполненные у больных с сепсисом, показали, что при использовании кортикостероидов, по сравнению с теми ситуациями, когда от их применения отказывались, отмечалось небольшое уменьшение уровня смертности и более быстрое разрешение клиники шока [9, 10].

Является общепризнанным, что у кортикостероидов есть целый ряд побочных эффектов. При течении пневмонии в стенах ОРИТ несколько исследований показали увеличение выделения вируса в окружающую среду при использовании кортикостероидов [11, 12],

что, вероятно, может свидетельствовать об усилении репликации вируса, но клиническое значение увеличенного вирусовыделения остается неясным.

ПРОБЕЛ №3. У БОЛЬНЫХ COVID-19 С ДЫХАТЕЛЬНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ, НАХОДЯЩИХСЯ НА ИСКУССТВЕННОЙ ВЕНТИЛЯЦИИ ЛЕГКИХ, ПРЕДЛАГАЕТСЯ ИСПОЛЬЗОВАТЬ ЭМПИРИЧЕСКИ ПОДОБРАННЫЕ АНТИМИКРОБНЫЕ/АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫЕ ПРЕПАРАТЫ, НЕЖЕЛИ ЧЕМ НЕ ИСПОЛЬЗОВАТЬ ИХ ВООБЩЕ (СЛАБАЯ РЕКОМЕНДАЦИЯ, НИЗКОЕ КАЧЕСТВО ДОКАЗАТЕЛЬСТВ).

Контролируемых клинических исследований, оценивающих применение эмпирически подобранных антимикробных средств для больных COVID-19 или другими коронавирусами, не существует. Эта рекомендация, таким образом, основывается на экстраполяции данных, полученных в отношении других вирусных пневмоний, в частности гриппозной [13].

Определить бактериальную ко-инфекцию или суперинфекцию у пациентов с COVID-19 достаточно не просто, так как симптомы могут быть схожи с теми, что характерны для основного заболевания – вирусной инфекции. Трудности диагностики отражает тот факт, насколько часто назначались внутривенные антибиотики в Ухани: в 53% случаев легкого течения заболевания и в >90% случаев пациентам, госпитализированным в больницу или сразу в ОРИТ. Данные по распространенности бактериальной суперинфекции у пациентов с COVID-19 ограничены, поскольку даже в настолько крупных исследованиях клиницисты зачастую были слишком перегружены объемом работы, чтобы систематически отбирать на анализ пробы высокого качества.

У пациентов в критическом состоянии с MERS в 18% случаев были бактериальные и в 5% вирусные ко-инфекции [11].

Ко-инфекция *Staphylococcus aureus* является широко распространенной при гриппозной пневмонии и может быть особенно вирулентной. Недавние клинические практические руководства рекомендуют начинать эмпирическую антибактериальную терапию у взрослых с внебольничной пневмонией, которые оказались «тест-положительными» по гриппу. Данные, полученные от пациентов в критическом состоянии, продемонстрировали присоединение вторичной инфекции в 11% случаев, хотя общие цифры заболевших были маленькими. Изоляты микроорганизмов включали в себя такие Грамотрицательные микроорганизмы, как *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa*, and *S. Marcescens*. На основе этих ограниченных данных достаточно трудно определить закономерности суперинфекции, включая в себя риск инфекции *S. aureus*, обычно регистрируемой при гриппе.

У пациентов с COVID-19 и гипоксической дыхательной недостаточностью, требующей искусственной вентиляции легких, предлагается эмпирическое антимикробное лечение на том основании, что суперинфекция довольно распространена в таковой популяции и способна привести к значительному увеличению смертности, так же как и при пандемии гриппа. Таким образом, пациенты в критическом состоянии с подозрением на COVID-19 или подтвержденным заражением должны получать эмпирическую антибактериальную терапию согласно клинической симптоматике (разной, например, при внебольничной и нозокомиальной пневмонии). Вторичные инфекции встречаются у пациентов с COVID-19, но их частота неизвестна, учитывая, что данные ограничены [14].

Такие инфекции должны лечиться согласно клиническим и микробиологическим данным.

ПРОБЕЛ №4. ДЛЯ ВЗРОСЛЫХ С COVID-19 В КРИТИЧЕСКОМ СОСТОЯНИИ, У КОТОРЫХ РАЗВИВАЕТСЯ ЛИХОРАДКА, ПРЕДЛАГАЕТСЯ ПРИМЕНЯТЬ АЦЕТАМИНОФЕН/ПАРАЦЕТАМОЛ ДЛЯ КОНТРОЛЯ ТЕМПЕРАТУРЫ, НЕЖЕЛИ ЧЕМ НЕ ИСПОЛЬЗОВАТЬ НИЧЕГО (СЛАБАЯ РЕКОМЕНДАЦИЯ, НИЗКИЙ УРОВЕНЬ ДОКАЗАТЕЛЬСТВ).

У большинства пациентов с COVID-19 лихорадка развивается во время госпитализации (у 92% тяжелых больных). В крупнейшем отчете из Китая средняя температура среди 1 099 пациентов была 38,3 °C (IQR 37.8 – 38.9). Доступны данные по пациентам в критическом состоянии в целом. Проанализирована литература и обнаружены 12 РКИ (1 785 пациентов), в которых оценивалось влияние контроля температуры на популяцию больных в критическом состоянии, за исключением неврологических показаний к контролю температуры; активное управление температурой (фармакологическое или нефармакологическое) не снижало риск смерти (RR 1.03, 95% ДИ 0.81 до 1.31), продолжительность пребывания в ОРИТ (MD -0.07 дней, 95% ДИ – 0.70 до 0.56), но приводило к снижению температуры тела (MD – 0.36 °C, 95% ДИ -0.42 до -0.29). Учитывая безопасность ацетаминофена и минимум вредных эффектов согласно общему объему данных, улучшение комфортного состояния пациента посредством контроля температуры может быть важным моментом. Таким образом, выдвинуто предложение для клиницистов рассмотреть применение фармакологических средств для контроля лихорадки у пациентов с COVID-19. Применение нестероидных противовоспалительных препаратов для коррекции лихорадки у пациентов с COVID-19 остается дискуссионным вопросом. До тех пор, пока больше доказательств недоступно, предлагается использовать ацетаминофен/парацетамол для коррекции лихорадки.

ПРОБЕЛ №5. ДЛЯ ВЗРОСЛЫХ С COVID-19 В КРИТИЧЕСКОМ СОСТОЯНИИ ПРЕДЛАГАЕТСЯ РУТИННО НЕ ИСПОЛЬЗОВАТЬ СТАНДАРТНЫЕ ВНУТРИВЕННЫЕ ИММУНОГЛОБУЛИНЫ (IVIG) (СЛАБАЯ РЕКОМЕНДАЦИЯ, НИЗКОЕ КАЧЕСТВО ДОКАЗАТЕЛЬСТВ).

Сообщалось о некотором числе пациентов с COVID-19, которым вводили внутривенный иммуноглобулин (IVIG), но при этом нет никаких данных об эффективности этого лечения [15].

При отсутствии достаточных титров нейтрализующих антител стандартный иммуноглобулин для внутривенного введения вряд ли будет обладать биологическим влиянием на COVID-19. В то время как IVIG обладает иммуномодулирующим действием, его применение редко, но может быть ассоциировано с увеличением риска серьезных побочных эффектов, включающих анафилактические реакции, асептический менингит, почечную недостаточность, тромбоэмболию, гемолитические реакции, посттрансфузионное повреждение легких и другие поздние реакции. Методология приготовления анти-SARS-CoV-2 поликлональных или моноклональных антител разрабатывается в настоящий момент. Однако данные недавних исследований по использованию методов лечения на основе антител (иммунной плазмы, гипериммунного глобулина, моноклональных антител к гемагглютининовой последовательности) у госпитализированных пациентов с сезонным гриппом не продемонстрировали улучшений исходов [16, 17].

ПРОБЕЛ №6. ДЛЯ ВЗРОСЛЫХ С COVID-19 В КРИТИЧЕСКОМ СОСТОЯНИИ ПРЕДЛАГАЕТСЯ РУТИННО НЕ ИСПОЛЬЗОВАТЬ ПЛАЗМУ КОНВАЛЕСЦЕНТОВ (СЛАБАЯ РЕКОМЕНДАЦИЯ, НИЗКОЕ КАЧЕСТВО ДОКАЗАТЕЛЬСТВ).

Плазма конвалесцентов, полученная от тех, кто выздоровел от COVID-19, была предложена в качестве возможной терапии, которая способна обеспечить пассивную иммунизацию от SARS-CoV2-специфичных антител [18].

Плазма конвалесцентов была использована для лечения некоторых других вирусных инфекций, включая те, которые были вызваны SARS коронавирусом, вирусом птичьего гриппа А (H5N1) и вирусом А (H1N1) pdm09. Недавний метаанализ наблюдательных исследований по применению пассивной иммунотерапии для лечения тяжелых острых респираторных инфекций вирусной природы позволил предположить, что терапия плазмой конвалесцентов была ассоциирована со снижением смертности (ОШ 0.25, 95% ДИ 0.14

– 0.45). У некоторых пациентов с COVID-19 во время текущей эпидемии в Китае была использована плазма конвалесцентов.

Однако данные по эффективности и безопасности конвалесцентной плазмы ограничены, и целевой достаточный уровень титров нейтрализующих антител против SARS-CoV-2 неизвестен. Исследование MERS позволило заключить, что применение плазмы конвалесцентов может быть доступной методикой, но достаточно проблематично из-за маленького контингента возможных доноров с достаточно высокими титрами антител. РКИ, выполненное у пациентов с подтвержденной лихорадкой Эбола вирусной природы, показало, что применение плазмы конвалесцентов с неизвестным уровнем нейтрализующих антител не было ассоциировано с улучшением выживаемости

Другое РКИ, выполненное у пациентов с сезонным гриппом, которых лечили противогриппозной иммунной плазмой с высокими и низкими титрами антител, было прекращено из-за безрезультатности в связи с отсутствием эффекта на основной исход, который измерялся по линейной шкале из 6 пунктов, связанных с клиническим статусом на 7 день. Учитывая дефицит убедительных доказательств из РКИ и сомнения вокруг технологии приготовления плазмы конвалесцентов и касательно безопасности, предлагается, что она не должна использоваться рутинно при лечении пациентов с COVID-19 до тех пор, пока не получена большая доказательная база.

ДЛЯ ВЗРОСЛЫХ В КРИТИЧЕСКОМ СОСТОЯНИИ:

ПРОБЕЛ №7. ПРЕДЛАГАЕТСЯ НЕ ИСПОЛЬЗОВАТЬ ЛОПИНАВИР/РИТОНАВИР РУТИННО (СЛАБАЯ РЕКОМЕНДАЦИЯ, НИЗКОЕ КАЧЕСТВО ДОКАЗАТЕЛЬСТВ).

ПРОБЕЛ №8. НЕ СУЩЕСТВУЕТ ДОСТАТОЧНЫХ ДОКАЗАТЕЛЬСТВ, ЧТОБЫ РЕКОМЕНДОВАТЬ ДРУГИЕ ПРОТИВОВИРУСНЫЕ СРЕДСТВА.

Длительное выявление РНК SARS-CoV-2 в респираторном тракте у тяжело больных пациентов с COVID-19 подтверждает целесообразность назначения противовирусных лекарств для снижения репликации вируса, чтобы улучшить клинические исходы. В настоящий момент ни у одного противовирусного препарата прямого действия не было доказано ингибирование репликации вируса или же достижения клинических преимуществ у пациентов с COVID-19 или MERS. Значительное количество препаратов, одобренных по другим показаниям были также предложены для использования, но комментарии ниже рассматривают самые перспективные из них. Некоторые другие проходят тестирование (например, арбидол [умифеновир], фавипиравир, рибавирин, традиционная китайская медицина, ингаляционные интерфероны) поодиночке или же в комбинации в одной или нескольких странах.

Лопинавир является антиретровирусным ингибитором протазы, используемым в комбинации с ритонавиром для обеспечения достаточного действия лопинавира при лечении ВИЧ-инфекции (HIV). Так как было показано, что данное средство обладает *in vitro* активностью против SARS-CoV, когорте из 41 пациента назначался лопинавир/ритонавир, в комбинации с высокими дозами рибавирина перорально и курсом системных кортикостероидов в понижающих дозах, и применение такой схемы было ассоциировано со значительно меньшим количеством неблагоприятных клинических исходов (ОРДС или смерть) по сравнению со схемой, когда использовался только рибавирин в 111 ретроспективных случаях у больных, получающих кортикостероиды. В высокопроизводительных скринингах противовирусных соединений лопинавир ингибировал репликацию MERS-CoV *in vitro*. На животной модели инфекции MERS-CoV лечение лопинавиром/ритонавиром или IFN β 1b vs плацебо было ассоциировано с вирусологическим, гистологическим и клиническим улучшением. Лопинавир/ритонавир в комбинации с интерфероном бета 1-b был протестирован в РКИ у пациентов с MERS-CoV [19].

Эта комбинация была рассмотрена как вторая возможная схема в исследовательском списке приоритетности терапевтических лекарственных средств ВОЗ. Это лекарство обладает в целом хорошим профилем безопасности, но может взаимодействовать со многими другими средствами, обычно применяемыми у пациентов в критическом состоянии.

Недавнее РКИ сравнивало применение лопинавира/ритонавира с обычным лечением у 199 госпитализированных пациентов с COVID-19 в Китае [20].

В этом исследовании лопинавир/ритонавир значительно не снижал 28-дневную летальность (RD, -5.8%; 95% ДИ, -17.3 – 5.7) или время до клинического улучшения (MD 1.31 дней, 95% ДИ 0.95 до 1.80). К тому же использование лопинавира/ритонавира было ассоциировано с более частым развитием побочных эффектов. Данное исследование является единственным доступным прямым доказательством по применению лопинавира/ритонавира у пациентов с COVID-19, однако у него есть некоторые ограничения. Исследование не было слепым и включало небольшое количество пациентов (n=199) с небольшим количеством событий (44 смерти в общем), что ограничивает нашу уверенность в его результатах. Вместе с тем рутинное использование лопинавира/ритонавира у пациентов в критическом состоянии вероятно не обосновано, а слабая рекомендация против рутинного применения лопинавира/ритонавира у пациентов с COVID-19 в критическом состоянии является разумной.

Лопинавир/ритонавир являются одними из взятых на вооружение препаратов в запланированном ВОЗ ключевом протоколе лечения госпитализированных пациентов с COVID-19, а также в исследовании REMAP-CAP (NCT02735707). Результаты продолжающихся в настоящий момент исследований помогут увеличить точность оценок и уверенность в доказательной базе.

Ремдезивир является пролекарством, аналогом аденозина, которое встраивается в синтезирующиеся цепочки вирусной РНК и приводит к более раннему уничтожению вируса. Он был рассмотрен как самое многообещающее лекарство в неофициальном консультировании по приоритизации исследований терапевтических средств, проводимом ВОЗ [21].

ПРОБЕЛ №9. В НАСТОЯЩИЙ МОМЕНТ НЕТ ОПУБЛИКОВАННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ ПО ПРИМЕНЕНИЮ РЕМДЕЗИВИРА ПРИ COVID-19.

Ремдезивир продемонстрировал эффективное ингибирование SARS-CoV-2, MERS-CoV и SARS-CoV при исследованиях *in vitro* [22].

Более того, исследования на животных моделях MERS-CoV показали, что он был эффективен, чем лекарства в группе контроля и даже превосходил комбинацию лопинавира/ритонавира с системным IFN- β [23, 24].

Хотя введенный внутривенно ремдезивир, по-видимому, переносится хорошо, недавнее РКИ показало, что он был менее эффективен, нежели чем некоторые методики терапии на основе антител, используемых при лихорадке Эбола [25].

В настоящий момент продолжается ряд РКИ, целью которых является оценка эффективности и безопасности вводимого внутривенно ремдезивира при тяжелом COVID-19 (NCT04257656) и при COVID-19 легкой и средней степеней (NCT04252664). Еще одно исследование, проспонсированное Национальным Институтом Аллергии и Инфекционных Заболеваний, набирает пациентов в США (NCT04280705).

ПРОБЕЛ №10. НЕТ ДОСТАТОЧНЫХ ДАННЫХ ДЛЯ ПУБЛИКАЦИИ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ПРИМЕНЕНИЮ РЕКОМБИНАНТНОГО rIFN, В ОДИНОЧКУ ИЛИ В КОМБИНАЦИИ С ПРОТИВОВИРУСНЫМИ СРЕДСТВАМИ У ВЗРОСЛЫХ БОЛЬНЫХ С COVID-19 В КРИТИЧЕСКОМ СОСТОЯНИИ.

Рекомбинантный интерферон часто в комбинации с терапией рибавирином применялся у пациентов с MERS и SARS. Различные препараты рекомбинантного rIFNs (rIFN- α 2a, rIFN-

$\alpha 2b$, rIFN- $\beta 1a$ и rIFN- $\beta 1b$) показали активность против MERS-CoV в живом организме и в культуре клеток LLC-MK2, а также в животной модели MERSCoVinfection. В самой крупной когорте пациентов в критическом состоянии с MERS было показано, что применение rIFN- $\alpha 2a$, rIFN- $\alpha 2b$, rIFN- $\beta 1a$ и рибавирина не было ассоциировано со снижением смертности (ОШ 1.03, 95% ДИ 0.73 – 1.44) или со снижением клиренса вируса скорректированного по время-зависимым переменным [26].

Таким образом, на данный момент эффективность различных интерферонов против SARS-CoV-2 остается неизвестной. Данные *in vitro* показывают что rIFN- β проявляет самое сильное ингибирование MERS-CoV среди других rIFN препаратов (rIFN- $\alpha 2b$, rIFN- γ , rIFN-универсальный и rIFN- $\alpha 2a$, rIFN- β), в том числе по сравнению с rIFN- $\alpha 2b$ в 41 раз меньшей, чем сообщалось ранее 50% ингибиторной концентрации последнего (IC50). В РКИ для исследования влияния комбинации лопинавира/ритонавира и rIFN- $\beta 1b$ на смертность у госпитализированных пациентов с MERS в настоящее время набираются пациенты [19].

Неопубликованные данные показывают, что IFN- β ингибирует SARS-CoV-2 в культуре клеток, а IFN-ам ВОЗ было уделено приоритетное внимание для исследований при COVID-19.

ПРОБЕЛ №11. НЕТ ДОСТАТОЧНЫХ ДАННЫХ ДЛЯ ПУБЛИКАЦИИ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ПРИМЕНЕНИЮ ХЛОРОХИНА ИЛИ ГИДРОХЛОРОХИНА У ВЗРОСЛЫХ БОЛЬНЫХ С COVID-19 В КРИТИЧЕСКОМ СОСТОЯНИИ.

Хлорохин и его метаболит гидрохлорохин являются антималярийными препаратами, которые продемонстрировали противовирусный эффект на SARS-CoV и SARS-CoV-2 *in vitro* [22, 27].

Предварительные исследования обнаружили ингибиторные эффекты хлорохина на РНК многих вирусов *in vitro*, но РКИ по лечению лихорадки Денге и вирусной инфекции Чикунгунья и по профилактике гриппа не смогли продемонстрировать его противовирусные свойства или клинические преимущества [28].

В одной модели инфекции чикунгунья на приматах было показано, что иммуномодулирующие эффекты хлорохина были ассоциированы с отсроченными иммунными ответами, более высокими уровнями репликации вируса и утяжелением заболевания [29].

Обзор новостных сообщений по теме позволяет предположить, что его применение «превосходило лечение в контрольной группе по сдерживанию обострения пневмонии, приводило к улучшению рентгенологической картины, обеспечивало вирус-негативную конверсию и укорачивало длительность болезни» более чем у 100 пациентов, но эти данные не были еще опубликованы официально [30].

Недавний консенсусный документ рекомендует хлорохин фосфат 500 мг дважды в день минимум 5 дней с подбором дозы в случае развития гастроинтестинальных побочных эффектов [31].

Поскольку хлорохин недоступен в некоторых странах, гидроксихлорохин является его альтернативой. Недавнее исследование в Китае исследовало различные режимы дозирования хлорохина и гидроксихлорохина с использованием основанных на физиологии фармакокинетических моделях. Исследование позволило обнаружить, что гидроксихлорохин является более действенным, чем хлорохин при ингибировании SARS-CoV-2 *in vitro*. Основываясь на этих моделях, была рекомендована нагрузочная доза гидроксихлорохина 400 мг дважды в день с последующим переходом на 200 мг дважды в день на протяжении 4 дней. Недавний систематический обзор не позволил обнаружить исследований среди пациентов с COVID-19 [32].

ПРОБЕЛ №12. НЕТ ДОСТАТОЧНЫХ ДАННЫХ ДЛЯ ПУБЛИКАЦИИ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ПРИМЕНЕНИЮ ТОЦИЛИЗУМАБА У ВЗРОСЛЫХ БОЛЬНЫХ С COVID-19 В КРИТИЧЕСКОМ СОСТОЯНИИ.

Тоцилизумаб является адаптированным для человека иммуноглобулином, который играет роль в иммунном ответе и блокирует рецептор IL-6, связываясь с IL-6. Этот механизм был доказан для CRS и других аутоиммунных состояний, связанных с IL-6, таких как ревматоидный артрит или ювенильный идиопатический артрит [33, 34].

Тяжело больные пациенты с COVID-19 могут иметь чрезвычайно активный иммунный ответ, приводящий к тяжелой дыхательной недостаточности. В таких случаях ингибирование IL-6 сможет помочь ослабить синдром выброса цитокинов за счет снижения концентрации цитокинов и продукции веществ остро фазового ответа [35].

Проводимые в настоящее время исследования тоцилизумаба помогут рассмотреть безопасность и эффективность данной терапии при COVID-19. Из литературы по ревматоидному артриту, систематического обзора и метаанализа 6 РКИ (3 с дозировкой 8 мг/кг и 3 с дозировкой 4 мг/кг) можно увидеть увеличение риска развития побочных эффектов по сравнению с группой, получавшей контрольное лечение (ОШ 1.53, 95% ДИ 1.26 – 1.86) и увеличение риска инфицирования (ОШ 1.30, 95% ДИ 1.07 – 1.58). Другой систематический обзор и метаанализ РКИ по тоцилизумабу при ревматоидном артрите позволил обнаружить увеличение риска развития побочных эффектов со стороны респираторной системы инфекционной природы (RR 1.53, 95% ДИ 1.04 – 2.25) [36].

Результаты

12 ПРОБЕЛОВ В СОВРЕМЕННЫХ МИРОВЫХ КЛИНИЧЕСКИХ РЕКОМЕНДАЦИЯХ ПО ТЕРАПИИ COVID-19.

Выводы

- 1) МИРОВАЯ ТЕРАПИЯ ПЛОХО ПОНИМАЕТ COVID-19, ОЧЕМ СВИДЕТЕЛЬСТВУЕТ НИЗКИЙ УРОВЕНЬ ДОКАЗАТЕЛЬНОЙ МЕДИЦИНЫ.
- 2) НЕОБХОДИМЫ ДАЛЬНЕЙШИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ ДЛЯ ЗАПОЛНЕНИЯ ТЕКУЩИХ ПРОБЕЛОВ РАДИ СНИЖЕНИЯ СМЕРТНОСТИ И ПОВЫШЕНИЯ КАЧЕСТВА ЖИЗНИ ПАЦИЕНТОВ С COVID-19.

Обсуждение

В течение последних 6 месяцев пандемия COVID-19 представляла собой сложную болезнь для клиницистов, столкнувшихся с новой вирусной инфекцией, характеризующейся повышенным распространением в обществе и тяжелым клиническим течением, приводящим к летальной пневмонии в 15-20% случаев. Обладая диагностической способностью обнаруживать SARS-CoV-2 в биологических образцах, терапевтические стратегии были ориентированы на использование противовирусных препаратов в сочетании со стандартной поддерживающей терапией. Как общее замечание, уровень доказательств является низким из-за дефицита опубликованных рандомизированных контролируемых исследований [37, 38].

Ретроспективный, открытый дизайн большинства исследований, вероятно, был обусловлен срочностью лечения пациентов с новым заболеванием, что позволило избежать длительных процедур утверждения РКИ. Кроме того, различные дозы используемых препаратов, вариабельность интервала между появлением симптомов и началом терапии, различная тяжесть заболевания пациентов, включенных в различные исследования, отсутствие стандартизированного контроля и различные показатели исхода могут объяснить противоречивые результаты [37].

Однако несмотря на данные проблемы, в данный момент в мире более 200 терапевтических вариантов или их комбинаций исследуются в более чем 1700 клинических испытаниях [39].

АНТИВИРАЛЬНЫЕ СРЕДСТВА. Экспертные группы Всемирной организации здравоохранения рекомендовали провести испытания четырех перепрофилированных противовирусных препаратов – ремдесивира, гидроксихлорохина, лопинавира и интерферона бета-1а – на смертность у пациентов, госпитализированных с коронавирусной болезнью 2019 года (Covid-19).

В рамках РКИ SOLIDARITY в 405 больницах в 30 странах 11 330 взрослых прошли рандомизацию; 2750 были назначены на прием ремдесивира, 954 – гидроксихлорохина, 1411 – лопинавира (без интерферона), 2063 – интерферона (включая 651 – интерферон плюс лопинавир) и 4088 – без пробного препарата.

Смерть наступила у 301 из 2743 пациентов, получавших ремдесивир, и у 303 из 2708, получавших его контроль (отношение риска ОР 0,95; 95% доверительный интервал [ДИ] 0,81-1,11; P=0,50), у 104 из 947 пациентов, получавших гидроксихлорохин, и у 84 из 906, получавших его контроль (ОР 1,19; 95% ДИ 0,89-1,59; P=0,23), у 148 из 1399 пациентов, получавших лопинавир, и у 146 из 1372, получавших его контроль (ОР 1,00; 95% ДИ 0,79-1,25; p=0,97), а также у 243 из 2050 пациентов, получавших интерферон, и у 216 из 2050 пациентов, получавших его контроль (ОР 1,16; 95% ДИ 0,96-1,39; p=0,11) [40].

Данные результаты важны с точки зрения отмеченных в обзоре пробелов в доказательной медицине. Следует оговориться и отметить быстрый темп проводимых в мире исследований. В обзоре были указаны несколько пробелов, касающихся тех или иных препаратов. Однако теперь результаты РКИ SOLIDARITY дают заключение, что ремдесивир, гидроксихлорохин, лопинавир и интерферон бета-1а не снижают смертность у пациентов, госпитализированных с коронавирусной болезнью 2019 года.

Следует отметить другое крупное РКИ RECOVERY. Одно из отличий РКИ RECOVERY от РКИ SOLIDARITY целенаправленное исследование клинической эффективности комбинации лопинавира-ритонавира, а не просто каждого средства по отдельности.

В период с 19 марта 2020 года по 29 июня 2020 года 1616 пациентов были рандомизированы для получения лопинавира-ритонавира и 3424 пациента – для получения обычной медицинской помощи. В целом 374 (23%) пациента, получавших лопинавир-ритонавир, и 767 (22%) пациентов, получавших обычную терапию, умерли в течение 28 дней (соотношение 1,03, 95% ДИ 0,91-1,17; P=0,60) [41].

КОРТИКОСТЕРОИДЫ. Ни один препарат определенно не снижал смертность в целом или в какой-либо подгруппе, а также не сокращал продолжительность ИВЛ или госпитализации [40].

Хотя применение стероидов у пациентов с ОРДС и тяжелой вирусной пневмонией [42] было оспорено, несколько аргументов поддерживают биологическую рациональность применения стероидов у пациентов с тяжелой формой COVID-19. Во-первых, аутопсийные исследования у пациентов с COVID-19 показали лимфоцитарный альвеолит, острое фибринозное повреждение и организованную пневмонию, которые, вероятно, чувствительны к стероидам. Во-вторых, COVID-19 приводит к активации эндотелиальных клеток, вызывая не только системное воспаление, но и микрососудистый тромбоз, инфаркт легких и венозную тромбоемболию [43, 44].

В ходе РКИ RECOVERY (отмеченного выше) было проведено сравнение приема дексаметазона в дозе 6 мг / сут в течение 10 дней с обычным лечением 6425 госпитализированных пациентов с инфекцией SARS-CoV-2. Выживаемость была значительно выше у пациентов, получавших дексаметазон, особенно в подгруппе из 1007 пациентов, получавших инвазивную искусственную вентиляцию легких [45].

В результате полученных результатов выздоровления три дальнейших исследования стероидов, сосредоточенных на пациентах отделения интенсивной терапии, были преждевременно прекращены после включения 384 [46], 299 [47], 149 [48] пациентов соответственно. Метаанализ имеющихся данных показал, что введение системных стероидов ассоциировано со снижением 28-дневной смертности [49].

Хотя РКИ RECOVERY является событием в клинической медицине, у некоторых исследователей есть определенные вопросы, например, в отношении оценки результата через 28 дней.

Оценка результата через 28 дней может быть не оптимальной по нескольким причинам. В рандомизированном исследовании кортикостероидов у пациентов с ОРДС кратковременные переменные улучшались с помощью стероидов, но не было отмечено снижения числа дней без ИВЛ на 180-й день и даже увеличения 90-дневной смертности в некоторых подгруппах. Кроме того, пациенты с тяжелым течением COVID-19 часто нуждаются в длительном пребывании в отделении интенсивной терапии и стационаре, выходящем за рамки 28-го дня, особенно при проведении инвазивной искусственной вентиляции легких [50].

В исследовании REMAP-CAP [46] средняя продолжительность пребывания в отделении интенсивной терапии составила около 24 дней, и около 30% пациентов все еще находились в отделении интенсивной терапии на 90-й день. Наконец, у многих пациентов развиваются вторичные вирусные, бактериальные или грибковые инфекции, которые могут повлиять на прогноз; они могут возникать после 28-го дня и, таким образом, не проявляться в более ранних анализах [51].

Данные критические замечания в адрес организаторов РКИ не единичные, о чем уже сказано в самом начале обсуждения обзорной статьи. Однако следует отметить несколько фактов. Первое – золотым стандартом клинических исследований являются именно РКИ. Второе – проработка эффективности средств терапии от COVID-19 не ограничена только одним (пусть крупным международным) РКИ, о чем свидетельствуют сразу два РКИ: SOLIDARITY и RECOVERY (имея в виду изучение, к примеру, лопинавира, ритонавира).

Как отмечено выше еще в начале обсуждения, в мире тестируется огромное множество различных вариантов терапии от COVID-19, так как существуют огромные риски провала того или иного варианта, и поэтому следует иметь в виду разные варианты. Реконвалесцентная плазма часто вводится пациентам с Covid-19 и, как сообщалось, в основном на основе данных наблюдений, улучшает клинические исходы [52].

Из пяти тяжелобольных пациентов с COVID-19, получавших инфузию реконвалесцентной плазмы искусственной вентиляции легких, 3 пациента были выписаны, а 2 клинически больных улучшили и поддерживали стабильное состояние до 37-го дня после переливания [53].

Исследование, проведенное у 10 тяжелых пациентов с COVID-19, показало, что лечение реконвалесцентной плазмой может улучшить клинические исходы, улучшить иммунную функцию и способствовать абсорбции поражений легких [54].

Тем не менее, как и любое другое лечение, реконвалесцентная плазма имеет свои ограничения. Основное ограничение относится к отчетным исследованиям, которые не являются рандомизированными исследованиями, а просто проспективными когортными исследованиями или исследованиями серии случаев. Поэтому исключить влияние исходной тяжести и других методов лечения при оценке эффектов реконвалесцентной плазмотерапии не представлялось возможным. Другие ограничения включают риск передачи инфекций персоналу службы переливания крови, необходимость адекватного отбора доноров с высокими титрами нейтрализующих антител и риск других инфекций, передаваемых через переливание крови. Однако, несмотря на эти ограничения, поскольку до сих пор нет

специфических этиологических методов лечения COVID-19, а реконвалесцентная плазма доступна, разумно использовать ее при лечении пациентов с COVID-19.

В рандомизированном открытом клиническом исследовании лечения реконвалесцентной плазмой у пациентов с тяжелым и опасным для жизни Covid-19, которое пришлось прервать, в РКИ Li et al. не было обнаружено никаких различий во времени выписки из больницы, клиническом улучшении или смертности на 28-й день по сравнению с плацебо [55].

Проведенное РКИ PlasmaAg представляло собой двойное слепое плацебо-контролируемое многоцентровое исследование, проведенное в 12 клинических центрах Аргентины и координируемое больницей Italiano de Buenos Aires [52].

Рандомизированы госпитализированные взрослые пациенты с тяжелой пневмонией Covid-19 в соотношении 2:1 для получения реконвалесцентной плазмы или плацебо. Первичным исходом было клиническое состояние пациента через 30 дней после вмешательства, измеренное по шестибалльной порядковой шкале от полного выздоровления до смерти.

В общей сложности 228 пациентов были назначены для получения реконвалесцентной плазмы и 105 – для приема плацебо. На 30-е сутки общая смертность составила 10,96% в группе реконвалесцентной плазмы и 11,43% в группе плацебо при разнице в риске -0,46 процентных пункта (95% ДИ от -7,8 до 6,8).

У испытания есть ограничения. Все зарегистрированные пациенты имели тяжелую пневмонию Covid-19. Таким образом, ни один вывод не должен быть экстраполирован на другие клинические группы, включая пациентов с легкими и умеренными случаями Covid-19 или пациентов с опасным для жизни заболеванием.

Поэтому с целью изучения эффективности использования реконвалесцентной плазмы для лечения умеренной коронавирусной болезни 2019 года (Covid-19) у взрослых было проведено другое РКИ (в Индии с охватом 39 государственных и частных больниц).

464 взрослых (≥ 18 лет), поступивших в больницу с подтвержденным умеренным Covid-19: 235 были отнесены к реконвалесцентной плазме с лучшим стандартом лечения (основная группа) и 229 – к стандарту лечения (контрольная группа).

Прогрессирование до тяжелого заболевания или смертности через 28 дней произошло у 44 (19%) участников в группе вмешательства и 41 (18%) в контрольной группе (разница рисков RR 0,008 (95% доверительный интервал -0,062-0,078); OR 1,04, 95% ДИ 0,71-1,54).

Реконвалесцентная плазма не была связана со снижением прогрессирования заболевания до тяжелой Covid-19 или 28-дневной смертности [56].

Таким образом, на данный момент терапия реконвалесцентной плазмой не снижает смертность пациентов с тяжелой и умеренной Covid-19.

С одной стороны, данные РКИ следует воспринимать серьезно и следовательно повышается пункт доказательной базы, где сказано, что реконвалесцентная терапия не рекомендована. С другой стороны, речь идет о двух РКИ, причем одно касалось пациентов с тяжелым Covid-19, а второе – с умеренным. Как видно, для большей определенности нужно больше РКИ.

Суммируя, в обзоре отмечены ряд пробелов в современной доказательной медицине терапии Covid-19. Темпы исследований в мире быстрые, отражается на состоянии рекомендаций. Недавно проведенные клинические исследования (прежде всего, крупные РКИ) ведут медицину к тому, чтобы убирать текущие неопределенности и, следовательно, пробелы. Эта тенденция необходима ради снижения смертности и повышения качества жизни пациентов с Covid-19. Однако все-таки имеющихся РКИ недостаточно, большее количество РКИ высокого качества внесут требуемые изменения в мировую доказательную медицину.

Использованная литература

- [1] C. Sohrabi, Z. Alsafi, N. O'Neill, M. Khan, A. Kerwan, A. Al-Jabir, et al. World Health Organization declares global emergency: A review of the 2019 novel coronavirus (COVID-19) *Int J Surg*, 76 (2020 Apr), pp. 71-76, 10.1016/j.ijisu.2020.02.034 Epub 2020 Feb 26
- [2] S.A. Azer, COVID-19: pathophysiology, diagnosis, complications and investigational therapeutics, *New Microbes and New Infections*, Volume 37, 2020, <https://doi.org/10.1016/j.nmni.2020.100738>.
- [3] Wang Y, Jiang W, He Q, (2020) Early, low-dose and short-term application of corticosteroid treatment in patients with severe COVID-19 pneumonia: single-center experience from Wuhan, China. *medRxiv*: 2020.2003.2006.20032342
- [4] Lansbury L, Rodrigo C, Leonardi-Bee J, (2019) Corticosteroids as adjunctive therapy in the treatment of influenza. *Cochrane Database Syst Rev* 2: CD010406
- [5] Lewis SR, Pritchard MW, Thomas CM, Smith AF, (2019) Pharmacological agents for adults with acute respiratory distress syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 7: CD004477
- [6] Villar J, Ferrando C, Martinez D, (2020) Dexamethasone treatment for the acute respiratory distress syndrome: a multicentre, randomised controlled trial. *Lancet Respir Med* 8: 267-276
- [7] Ranieri VM, Pettila V, Karvonen MK, (2020) Effect of Intravenous Interferon beta-1a on Death and Days Free From Mechanical Ventilation Among Patients With Moderate to Severe Acute Respiratory Distress Syndrome: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*;doi: 10.1001/jama.2019.22525
- [8] Wu C, Chen X, Cai Y, (2020) Risk Factors Associated With Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients With Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Intern Med*;doi: 10.1001/jamainternmed.2020.0994
- [9] Rochwerg B, Oczkowski SJ, Siemieniuk RAC, (2018) Corticosteroids in Sepsis: An Updated Systematic Review and Meta-Analysis. *Crit Care Med* 46: 1411-1420
- [10] Lian XJ, Huang DZ, Cao YS, Wei YX, Lian ZZ, Qin TH, He PC, Liu YH, Wang SH, (2019) Reevaluating the Role of Corticosteroids in Septic Shock: An Updated Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Biomed Res Int* 2019: 3175047
- [11] Arabi YM, Mandourah Y, Al-Hameed F, Saudi Critical Care Trial G, (2018) Corticosteroid Therapy for Critically Ill Patients with Middle East Respiratory Syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 197: 757-767
- [12] Hui DS, (2018) Systemic Corticosteroid Therapy May Delay Viral Clearance in Patients with Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus Infection. *Am J Respir Crit Care Med* 197: 700-701
- [13] Uyeki TM, Bernstein HH, Bradley JS, (2019) Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America: 2018 Update on Diagnosis, Treatment, Chemoprophylaxis, and Institutional Outbreak Management of Seasonal Influenza. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 68: 895-902
- [14] Villamizar-Peña, Yeimer Holguin-Rivera, Juan Pablo Escalera-Antezana, , Clinical, laboratory and imaging features of COVID-19: A systematic review and meta-analysis, *Travel Medicine and Infectious Disease*, 2020, <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1477893920300910?via%3Dihub>

- [15] Wu J, Liu J, Zhao X, Liu C, Wang W, Wang D, Xu W, Zhang C, Yu J, Jiang B, Cao H, Li L, (2020) Clinical Characteristics of Imported Cases of COVID-19 in Jiangsu Province: A Multicenter Descriptive Study. *Clinical Infectious Diseases*;doi: 10.1093/cid/ciaa1
- [16] Beigel JH, Nam HH, Adams PL, Krafft A, Ince WL, El-Kamary SS, Sims AC, (2019) Advances in respiratory virus therapeutics – A meeting report from the 6th isirv Antiviral Group conference. *Antiviral research* 167: 45-67
- [17] Arabi YM, Fowler R, Hayden FG, (2020) Critical care management of adults with community-acquired severe respiratory viral infection. *Intensive Care Med* 46: 315-328
- [18] Casadevall A, Pirofski L-a, (2020) The convalescent sera option for containing COVID-19. *The Journal of clinical investigation*;doi: 10.1172/JCI138003
- [19] Arabi YM, Asiri AY, Assiri AM, (2020) Treatment of Middle East respiratory syndrome with a combination of lopinavir/ritonavir and interferon-beta1b (MIRACLE trial): statistical analysis plan for a recursive two-stage group sequential randomized controlled trial. *Trials* 21: 8
- [20] Cao B, Wang Y, Wen D, (2020) A Trial of Lopinavir–Ritonavir in Adults Hospitalized with Severe Covid19. *New England Journal of Medicine*;doi: 10.1056/NEJMoa2001282
- [21] World Health Organization. Informal consultation on prioritization of candidate therapeutic agents for use in novel coronavirus 2019 infection. Jan 24 2020. <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/330680/WHO-HEORDBlueprint%28nCoV%29-2020.1-eng.pdf>
- [22] Wang M, Cao R, Zhang L, Yang X, Liu J, Xu M, Shi Z, Hu Z, Zhong W, Xiao G, (2020) Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. *Cell research* 30: 269-271
- [23] Sheahan TP, Sims AC, Leist SR, (2020) Comparative therapeutic efficacy of remdesivir and combination lopinavir, ritonavir, and interferon beta against MERS-CoV. *Nature communications* 11: 222
- [24] de Wit E, Feldmann F, Cronin J, Jordan R, Okumura A, Thomas T, Scott D, Cihlar T, Feldmann H, (2020) Prophylactic and therapeutic remdesivir (GS-5734) treatment in the rhesus macaque model of MERS-CoV infection. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*;doi: 10.1073/pnas.1922083117
- [25] Mulangu S, Dodd LE, Davey RT, Jr., (2019) A Randomized, Controlled Trial of Ebola Virus Disease Therapeutics. *The New England journal of medicine* 381: 2293-2303
- [26] Arabi YM, Shalhoub S, Mandourah Y, (2019) Ribavirin and Interferon Therapy for Critically Ill Patients With Middle East Respiratory Syndrome: A Multicenter Observational Study. *Clinical infectious diseases*;doi: 10.1093/cid/ciz544
- [27] Yao X, Ye F, Zhang M, Cui C, (2020) In Vitro Antiviral Activity and Projection of Optimized Dosing Design of Hydroxychloroquine for the Treatment of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2). *Clin Infect Dis*;doi: 10.1093/cid/ciaa23
- [28] Touret F, de Lamballerie X, (2020) Of chloroquine and COVID-19. *Antiviral Res* 177: 104762
- [29] Roques P, Thiberville SD, Dupuis-Maguiraga L, (2018) Paradoxical Effect of Chloroquine Treatment in Enhancing Chikungunya Virus Infection. *Viruses*;doi: 10.3390/v10050268

- [30] Gao J, Tian Z, Yang X, (2020) Breakthrough: Chloroquine phosphate has shown apparent efficacy in treatment of COVID-19 associated pneumonia in clinical studies. *Biosci Trends*; 4:72-73
- [31] Multicenter Collaboration Group of Department of S, Technology of Guangdong P, Health Commission of Guangdong Province for chloroquine in the treatment of novel coronavirus p, (2020) [Expert consensus on chloroquine phosphate for the treatment of novel coronavirus pneumonia]. *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi* 43: E019
- [32] Cortegiani A, Ingoglia G, Ippolito M, Giarratano A, Einav S, (2020) A systematic review on the efficacy and safety of chloroquine for the treatment of COVID-19. *J Crit Care*;doi: 10.1016/j.jcrc.2020.03.005
- [33] Genovese MC, van Adelsberg J, Fan C, (2018) Two years of sarilumab in patients with rheumatoid arthritis and an inadequate response to MTX: safety, efficacy and radiographic outcomes. *Rheumatology (Oxford)* 57: 1423-1431
- [34] Le RQ, Li L, Yuan W, (2018) FDA approval summary: tocilizumab for treatment of chimeric antigen receptor T cell-induced severe or life-threatening cytokine release syndrome. *The oncologist* 23: 943
- [35] Chen X, Zhao B, Qu Y, (2020) Detectable serum SARS-CoV-2 viral load (RNAemia) is closely associated with drastically elevated interleukin 6 (IL-6) level in critically ill COVID-19 patients. medRxiv: 2020.2002.2029.20029520
- [36] Geng Z, Yu Y, Hu S, Dong L, Ye C, (2019) Tocilizumab and the risk of respiratory adverse events in patients with rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Clinical and experimental rheumatology* 37: 318-323
- [37] Fabrizio Cantini, Delia Goletti, Linda Petrone. Immune Therapy, or Antiviral Therapy, or Both for COVID 19: A Systematic Review. *Drugs* (2020) 80:1929–1946 <https://doi.org/10.1007/s40265-020-01421-w>
- [38] You Shang, Chun Pan, Xianghong Yang. Review. Management of critically ill patients with COVID-19 in ICU: statement from front-line intensive care experts in Wuhan, China. *Ann. Intensive Care* (2020) 10:73 <https://doi.org/10.1186/s13613-020-00689-1>
- [39] PAHO (Pan American Health Organization). Ongoing Living Update of Potential COVID-19 Therapeutics: Summary of Rapid Systematic Reviews. 30 October 2020
- [40] WHO Solidarity Trial Consortium. Repurposed Antiviral Drugs for Covid-19 — Interim WHO Solidarity Trial Results. *N ENGL J MED* 2020 DOI: 10.1056/NEJMoa2023184
- [41] RECOVERY Collaborative Group. Lopinavir–ritonavir in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. *Lancet* 2020; 396: 1345–52 [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)32013-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32013-4)
- [42] Ni YN, Chen G, Sun J, Liang BM, Liang ZA. The effect of corticosteroids on mortality of patients with influenza pneumonia: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care*. 2019;23:99.
- [43] Rimmelink M, De Mendonca R, D’Haene N, De Clercq S, Verocq C, Lebrun L, et al. Unspecific post-mortem findings despite multiorgan viral spread in COVID-19 patients. *Crit Care*. 2020;24:495.

- [44] Ackermann M, Verleden SE, Kuehnel M, Haverich A, Welte T, Laenger F, et al. Pulmonary vascular endothelialitis, thrombosis, and angiogenesis in Covid-19. *N Engl J Med*. 2020;383:120–8.
- [45] Horby P, Lim WS, Emberson JR, Mafham M, Bell JL, Linsell L, et al. Dexamethasone in hospitalized patients with Covid-19—preliminary report. *N Engl J Med*. 2020. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2021436>
- [46] Angus DC, Derde L, Al-Beidh F, Annane D, Arabi Y, Beane A, et al. Effect of hydrocortisone on mortality and organ support in patients with severe COVID-19: the REMAP-CAP COVID-19 corticosteroid domain randomized clinical trial. *JAMA*. 2020;324:1317–29.
- [47] Tomazini BM, Maia IS, Cavalcanti AB, Berwanger O, Rosa RG, Veiga VC, et al. Effect of dexamethasone on days alive and ventilator-free in patients with moderate or severe acute respiratory distress syndrome and COVID-19: the CoDEX randomized clinical trial. *JAMA*. 2020;324:1307–16.
- [48] Dequin PF, Heming N, Meziani F, Planteffeve G, Voiriot G, Badie J, et al. Effect of hydrocortisone on 21-day mortality or respiratory support among critically ill patients with COVID-19: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2020;324:1298–306.
- [49] Sterne JAC, Murthy S, Diaz JV, Slutsky AS, Villar J, Angus DC, et al. Association between administration of systemic corticosteroids and mortality among critically ill patients with COVID-19: a meta-analysis. *JAMA*. 2020;324:1330–41
- [50] Grasselli G, Greco M, Zanella A, Albano G, Antonelli M, Bellani G, et al. Risk factors associated with mortality among patients with COVID-19 in intensive care units in Lombardy, Italy. *JAMA Intern Med*. 2020;180:1345–55
- [51] Daniel De Backer, Elie Azoulay and Jean Louis Vincent. Corticosteroids in severe COVID-19: a critical view of the evidence. *Crit Care* (2020) 24:627 <https://doi.org/10.1186/s13054-020-03360-0>
- [52] V.A. Simonovich, L.D. Burgos Pratx, P. Scibona. A Randomized Trial of Convalescent Plasma in Covid-19 Severe Pneumonia. *N ENGL J MED* 2020 DOI: 10.1056/NEJMoa2031304
- [53] Shen C, Wang Z, Zhao F, Yang Y, Li J, Yuan J, et al. Treatment of 5 critically ill patients with COVID-19 with convalescent plasma. *JAMA*. 2020. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.4783>.
- [54] Duan K, Liu B, Li C, Zhang H, Yu T, Qu J, et al. Effectiveness of convalescent plasma therapy in severe COVID-19 patients. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2020;117(17):9490–6.
- [55] Li L, Zhang W, Hu Y, et al. Effect of convalescent plasma therapy on time to clinical improvement in patients with severe and life-threatening COVID-19: a randomized clinical trial. *JAMA* 2020; 324:460-70.
- [56] Anup Agarwal, Aparna Mukherjee, Gunjan Kumar. Convalescent plasma in the management of moderate Covid-19 in adults in India: open label phase II multicentre randomised controlled trial (PLACID Trial). *BMJ* 2020;371:m3939 <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.m3939>

НЕУДОВЛЕТВОРИТЕЛЬНЫЙ УРОВЕНЬ МИРОВОЙ НАУКИ И ПРАКТИКИ ДИАГНОСТИКИ/ЛЕЧЕНИЯ (ЧЕРЕЗ ТЕЛЕМЕДИЦИНУ) ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ, СИНДРОМОМ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ СТОПЫ НА ФОНЕ COVID-19

Туркменов А.А.¹, Тукешов С.К.¹, Токтосунов У.Т.², Назир М.И.³, Джаксымбаев Н.Б.⁴

¹ Кыргызская государственная медицинская академия им. И.К. Ахунбаева

² Кафедра «Хирургических болезней» Международной Высшей Школы Медицины

³ Розль Метрополитен Университет

⁴ Кафедра хирургии ФУВ КГМИПуПК, г. Бишкек, КР

Аннотация

Актуальность. Сахарный диабет, синдром диабетической стопы – распространенные сопутствующие заболевания при COVID-19, являющиеся потенциальными факторами роста смертности и ампутаций, снижения качества жизни пациентов.

Цель. Изучить современный уровень мировой науки и практики диагностики и лечения пациентов с сахарным диабетом и синдромом диабетической стопы при COVID-19.

Материал и методы. 62 зарубежных источника из SCOPUS, WEBOFSCIENCE, PUBMED за 2017- март 2021 года.

Результаты. Вопросы корреляции между сахарным диабетом, синдромом диабетической стопы и COVID-19, а также вопросы диагностики и лечения пациентов данной когорты изучены не до конца.

Выводы. Требуется дальнейшие исследования, а также практические улучшения диагностики и лечения сахарного диабета, синдрома диабетической стопы на фоне второй волны COVID-19. Основной ставкой мировой диагностики и лечения в условиях вводимых ограничений стала телемедицина. Однако с учетом глубоких мировых ограничений телемедицина не может быть массово распространенной во всем мире (в первую очередь, в странах с невысоким уровнем дохода).

Ключевые слова: СД, СДС, COVID-19, вопросы корреляции, практическая диагностика и лечение, телемедицина.

UNSATISFACTORY LEVEL OF WORLD SCIENCE AND PRACTICE OF DIAGNOSIS/TREATMENT (VIA TELEMEDICINE) OF PATIENTS WITH DIABETES MELLITUS, DIABETIC FOOT SYNDROME AGAINST THE BACKGROUND OF COVID-19

Turkmenov A.A.¹, Tukeshov S.K.¹, Toktosunov U.T.²,
Nazir Muhammad Imran³, Jaxymbaev N.B.⁴

¹ KSMA named after I.K. Akhumbayev,

² Department of "Surgical Diseases" International Higher School of Medicine

³ Royal Metropolitan Medical University

⁴ Department of General Surgery Kyrgyz State Medical Institute of post-graduate training and continuous education named S. B. Daniyarov, Bishkek, Kyrgyzstan

Annotation

Relevance. Diabetes mellitus, diabetic foot syndrome are common concomitant diseases in COVID-19, which are potential factors for increasing mortality and amputations, and reducing the quality of life of patients.

Purpose. To study the current level of world science and practice of diagnosis and treatment of patients with diabetes mellitus and diabetic foot syndrome in COVID-19.

Material and methods. 62 foreign sources of SCOPUS, WEB OF SCIENCE, PUBMED for the years 2017- March 2021.

Results. Questions of correlation between diabetes mellitus, diabetic foot syndrome and COVID-19, as well as issues of diagnosis and treatment of patients in this cohort are not fully understood.

Conclusions. Further research is required, as well as practical improvements in the diagnosis and treatment of diabetes mellitus, diabetic foot syndrome against the background of the second wave of COVID-19. Telemedicine has become the main focus of global diagnostics and treatment under the imposed restrictions. However, given the deep global limitations, telemedicine cannot be massively distributed around the world (primarily in low-income countries).

Keywords: DM, SDS, COVID-19, correlation issues, practical diagnosis and treatment, telemedicine.

Введение

31 декабря 2019 года в Ухани, КНР, Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) идентифицировала новый штамм коронавирусной инфекции SARS-CoV-2 [1, 2].

По состоянию на 9 сентября 2020 года было выявлено и подтверждено более 27 миллионов случаев заболевания COVID-19, в том числе: в США – 6 330 316 случаев, в России – 1 037 526 случаев, в Великобритании – 354 934 случая, в Италии – 280 153 случая и в Китае – 90 087 случаев, при этом 898 456 человек умерли [1].

В современной литературе выдвигаются предположения о корреляции между сахарным диабетом и COVID-19 [3, 4].

Согласно отчету Global Burden of Disease, опубликованному в 2015 году, распространенность СД увеличилась примерно с 333 миллионов до примерно 435 миллионов за 10 лет [5, 6].

Последующие данные совместной миссии ВОЗ и Китая по коронавирусной болезни 2019 года показали, что летальность у пациентов с основным СД, инфицированных SARS-CoV-2, достигает 9,2% [7].

Большинство доступных исследований не проводят различия между сахарным диабетом и в основном сосредоточены на Т2ДМ из-за его высокой распространенности [8].

Синдром диабетической стопы (СДС) является наиболее частой причиной госпитализации, связанной с диабетом [9].

СДС определяется как инфекция, изъязвление или разрушение тканей стопы, связанное с нейропатией или заболеванием периферических артерий в нижней конечности человека с сахарным диабетом. Она характеризуется классической триадой невропатии, ишемии и инфекции [10, 11].

По последним данным Международной диабетической федерации, к концу 2019 года число больных сахарным диабетом в мире превысило 463 миллиона. Глобальная распространенность СДС составляет 6,3% [12].

СДС вызывает примерно 40% всех нетравматических ампутаций нижних конечностей. Пятилетняя смертность после возникновения СДС составляет 40%, что в 10 раз выше, чем у недиабетических когорт. В 40% случаев наблюдается рецидив в течение одного года [13].

Отдельно следует упомянуть про гипотезы относительно корреляции между нейропатическим СДС и COVID-19 [14, 15].

Согласно некоторым данным, нейропатия при СДС выявляется в более 50% случаев [16-18].

В современной медицине вопросы корреляции СД, СДС и COVID-19, а также вопросы практической диагностики и лечения пациентов с СД и СДС на фоне COVID-19 недостаточно разработаны и требуют дальнейшего изучения и улучшения.

ЦЕЛЬ. Предоставить современный уровень исследований вопросов корреляции между СД, СДС и COVID-19, а также уровень эффективности диагностики и лечения пациентов с СД и СДС при COVID-19.

Основная часть

Ретроспективное когортное исследование 201 пациента с подтвержденным SARS-CoV-2 в больнице Цзиньинтань в Ухани, Китай, выявило 10,9% пациентов с коморбидным СД [19].

Кроме того, было установлено, что наличие СД ассоциировано с развитием острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС) [ОР 2,34 (Ди 1,35-4,05, P = 0,002)].

Аналогичным образом, итальянские данные подтверждают это представление о том, что пациенты с СД особенно уязвимы к COVID-19. В марте 2020 года 33,9% пациентов, умерших от COVID-19 в Италии, имели коморбидный СД [20].

Наконец, в США данные опросов из 14 штатов, представляющих 10% населения США, показали, что 28,3% пациентов, госпитализированных с симптомами инфекции SARS-CoV-2, имеют коморбидный СД [21].

В кросс-секционном исследовании в Нью-Йорке 2741 госпитализированных пациентов с инфекцией SARS-CoV-2 35,3% страдали ожирением, 52,1% имели какие-либо сердечно-сосудистые заболевания и 22,6% имели СД [22, 23].

Физиологические механизмы, определяющие связь диабета с COVID-19, не ясны, но иммунокомпрометированный статус, обострение воспалительного состояния и его частая коагуляционная реакция, а также некоторые особенности воздействия SARS-CoV-2 на β -клетки, вызывающие снижение секреции инсулина и индуцирующие значительную продукцию цитокинов, вызывающих инсулинорезистентность, вероятно, играют определенную роль, как и повышенная проницаемость сосудов, известное осложнение диабета [24].

Диабет связан с повышенной экспрессией в легких ангиотензинпревращающего фермента 2 (ACE2; рецептор, с помощью которого SARS-CoV-2, по-видимому, заражает клетки) и повышенным уровнем циркулирующих протеаз, способствующих слиянию SARS-CoV-2 с клетками хозяина, что указывает на то, что вирусу может быть легче заразить легкие пациента с диабетом по сравнению с человеком без диабета [25, 26].

Несмотря на ряд исследований, указывающих на корреляцию между СД и COVID-19, до сих пор неизвестно, является ли гипергликемия результатом или фактором, способствующим тяжести COVID-19 [27].

Согласно когортному исследованию [28] СД не влияет на тяжесть течения COVID-19 в период 90 дней. Этот вывод согласуется с выводами других исследований [29, 30].

Однако следует отметить, что СД не влияет на тяжесть течения COVID-19 при условии контроля уровня глюкозы и инсулинотерапии, что согласуется с другими исследованиями [31, 32].

В исследовании [28] инсулинотерапия рассматривалась для всех пациентов в группе пациентов с неконтролируемым уровнем глюкозы в крови для достижения уровня глюкозы в крови от 140 до 180 мг/дл (от 7,8 до 10,0 ммоль/л), и статистический анализ показал значительную отрицательную связь между инсулинотерапией и смертностью от COVID-19.

Пациенты, получавшие инсулинотерапию, имели сниженный риск смертности примерно на 75%, что можно было бы объяснить оптимальным контролем уровня глюкозы в крови во время госпитализации.

В ретроспективном исследовании, проведенном в США в 88 больницах среди 1122 пациентов, было показано, что лица с неконтролируемой гипергликемией (определяемой как равный или более чем 2 уровня глюкозы в крови при >180 мг/дл в течение 24 часов во время госпитализации) имеют заметно более высокие показатели смертности [3].

В современной литературе отмечены гипотезы о корреляции между СДС и COVID-19, в частности, между нейропатической формой СДС и COVID-19 [18].

Несмотря на последствия нейропатического СДС для пациентов в виде ампутаций конечностей и ухудшения качества жизни, междисциплинарное лечение может снизить количество ампутаций более чем на 50% [33].

Дополнительная проблема заключается в трудности диагностики нейропатического СДС [34].

Согласно Ponirakis [35, 36], диагноз нейропатии при СДС может остаться незамеченным в 80% случаев.

Для этого некоторыми исследователями [34] предлагается использовать количественное сенсорное тестирование quantitative sensory testing (QST).

Локдаун (вынужденные ограничения) во время пандемии COVID-19 снизил качество услуг диагностики и лечения пациентов с СДС, что повлекло за собой рост смертности, количества ампутаций и снижения качества жизни [37].

Согласно данным Центров по контролю и профилактике заболеваний, в мире из-за введенного локдауна снизилось количество обращений за медицинской помощью на 20 (инсультников) и 10% (диабетиков) [38].

Задержка в диагностике и лечении диабетиков повлекло за собой стремительный рост количества ампутаций [39, 40].

Что согласуется с выводами ряда проведенных исследований в Западной Европе и США [40].

По данным американского мультицентрового исследования (21 центр в штате Огайо) [41], в результате локдауна, вероятность перенесения любого уровня ампутации была в 10,8 раза выше по сравнению с 2019 годом, а риск крупных ампутаций (ниже колена или выше) также увеличился с коэффициентом шансов 12,5.

Ампутации не обходятся без последствий. Большая потеря конечностей влияет на качество жизни и приводит к чрезмерным затратам для системы здравоохранения. Крупные ампутации связаны с 70%-ной 5-летней относительной смертностью [37].

Согласно данным Центров по контролю и профилактике заболеваний, на первый план диагностики и лечения пациентов с СД и СДС при COVID-19 выдвигается телемедицина [42], которая может быть определена как дистанционное использование современных средств технологий [43].

На эффективность телемедицины указывает инициированная в Бразилии комплексная программа CEDEBA [43]. Активно предлагается использовать FaceTime и Google Glass [44].

Отдельного упоминания заслуживает исследование [45], в котором впервые в США в штате Мичиган создан и применен протокол STRIDE в отношении 2868 пациентов с СД и СДС.

Суть в алгоритме глубокой сортировки пациентов на три группы риска: с низким, средним и высоким риском. Это критически необходимо, учитывая вводимый в мире локдаун и резкие ограничения в плане оказываемых врачами медицинских услуг пациентам с СД и СДС, что в конечном итоге приводит к росту смертности, количества ампутаций, снижению качества жизни.

Своевременная сортировка пациентов на группы риска повышает эффективность телемедицины, так как врачам известно, какие пациенты нуждаются в немедленной госпитализации в больницу (высокий риск), а какие пациенты могут ограничиться телемедициной.

Надо отдавать себе отчет в том, что пандемия коронавирусной инфекции возникла относительно недавно и поэтому аналогичные STRIDE протоколы в мировой медицине не могут быть распространенными, несмотря то, что тезис о необходимости стратификации пациентов на группы риска является естественным и понятным.

Кроме американского опыта, следует отметить китайский на примере больницы Жэньминь Уханьского университета [46], разработавшего алгоритм лечения пациентов с СД и СДС при COVID-19.

Согласно алгоритму, первым шагом является диагностика пациентов с COVID-19, для чего рекомендуется использование ПЦР-диагностики [47, 48] и КТ для исключения ложноотрицательного результата ПЦР [49].

После выявления пациентов с COVID-19 врачи должны отделить их от остальных пациентов для снижения риска инфицирования.

Как отмечено в обзоре, согласно ряду исследований (в которых выдвигаются предположения о корреляции между СД, СДС и COVID-19, хотя нет ясного понимания патофизиологии), СД, СДС могут приводить к ухудшению тяжести COVID-19. Это имеет важное значение в лечении пациентов данной когорты, так как перед принятием решения о проведении операции на конечность важной задачей является прогнозирование вероятности рисков для жизни пациента. Только на основе учета всех критически важных параметров (а в современных условиях и с учетом воздействия COVID-19 на жизнедеятельность) можно принять решение за или против операции.

Таким образом, хотя в современных условиях в лечении пациентов с СД и СДС необходимы знания про COVID-19, протоколы лечения до COVID-19 не потеряли своей актуальности. Речь «лишь» идет о необходимости адаптации прошлых знаний с новыми [50, 51].

Кроме операции вариантом лечения пациентов с СД и СДС при COVID-19 является фармакологическое, однако на данный момент современная фармакология в отношении данной когорты не может предложить лекарства, одобренные мировой клинической медициной. На это указывает тот факт, что в мире проводятся десятки исследований [52, 53].

Однако с высокой частотой неудовлетворительных результатов.

В обзоре отмечена роль своевременного контроля уровня глюкозы у пациентов с СД и СДС. Однако высокая частота неудовлетворительных клинических фармакологических исследований не может не вызывать озабоченность.

Результаты

Современный уровень исследований вопросов корреляции между СД, СДС и COVID-19 недостаточно изучен. То же самое относится к современному уровню практической диагностики и лечения с использованием телемедицины пациентов с СД и СДС при COVID-19.

Выводы

Требуются дальнейшие исследования, а также практические улучшения диагностики и лечения СД, СДС на фоне второй волны COVID-19. Основной ставкой мировой диагностики и лечения в условиях вводимых ограничений стала телемедицина. Однако с учетом глубоких мировых ограничений телемедицина не может быть массово распространенной во всем мире (в первую очередь, в странах с невысоким уровнем дохода).

Обсуждение

Цель. Предоставить современный уровень исследований вопросов корреляции между СД, СДС и COVID-19, а также уровень эффективности диагностики и лечения пациентов с СД и СДС при COVID-19.

В современной литературе выдвигаются предположения о корреляции между сахарным диабетом и COVID-19 [3, 4]. Согласно отчету Global Burden of Disease, опубликованному в 2015 году, распространенность СД увеличилась примерно с 333 миллионов до примерно 435 миллионов за 10 лет [5, 6].

Несмотря на ряд исследований, указывающих на корреляцию между СД и COVID-19, до сих пор неизвестно, является ли гипергликемия результатом или фактором, способствующим тяжести COVID-19 [27].

Согласно когортному исследованию [28], СД не влияет на тяжесть течения COVID-19 в период 90 дней. Этот вывод согласуется с выводами других исследований [29, 30]. Однако следует отметить, что СД не влияет на тяжесть течения COVID-19 при условии контроля уровня глюкозы и инсулинотерапии, что согласуется с другими исследованиями [31, 32].

Проблема (помимо прочего) заключается в отсутствии эффективного медикаментозного контроля уровня глюкозы в крови пациентов с СД и СДС [52, 53].

Синдром диабетической стопы (СДС) является наиболее частой причиной госпитализации, связанной с диабетом [9].

По последним данным Международной диабетической федерации, к концу 2019 года распространенность СДС составила 6,3% [12].

СДС вызывает примерно 40% всех нетравматических ампутаций нижних конечностей. Пятилетняя смертность после возникновения СДС составляет 40%, что в 10 раз выше, чем у недиабетических когорт. В 40% случаев наблюдается рецидив в течение одного года [13].

Отдельно следует упомянуть про гипотезы относительно корреляции между нейропатическим СДС и COVID-19 [14, 15].

В современной литературе отмечены гипотезы о корреляции между СДС и COVID-19, в частности, между нейропатической формой СДС и COVID-19 [18].

Несмотря на последствия нейропатического СДС для пациентов в виде ампутаций конечностей и ухудшения качества жизни, междисциплинарное лечение может снизить количество ампутаций более чем на 50% [33].

Проблемы, однако, заключаются в том, что утверждения о корреляции между СДС, нейропатическим СДС и COVID-19 носят теоретический характер в смысле отсутствия четкого понимания патофизиологии СДС, нейропатического СДС и COVID-19 [54].

Локдаун (вынужденные ограничения) во время пандемии COVID-19 снизил качество услуг диагностики и лечения пациентов с СДС, что повлекло за собой рост смертности, количества ампутаций и снижения качества жизни [37].

Задержка в диагностике и лечении диабетиков повлекло за собой стремительный рост количества ампутаций [38, 39].

Согласно Центрам по контролю и профилактике заболеваний, на первый план диагностики и лечения пациентов с СД и СДС при COVID-19 выдвигается телемедицина [42], на эффективность которой указывает инициированная в Бразилии комплексная программа CEDEBA [43] и американский протокол STRIDE [45].

Технологические решения (интернет, смартфоны, мобильные приложения, интернет вещей и т.д.) несомненно повысили роль телемедицины в период пандемии коронавирусной инфекции [55].

Даже придуманы умные носки, умные стельки (среди прочего) для контроля за пациентами с СД и СДС [56].

Однако широкого внедрения телемедицины в лечении СДС никогда не было, и краткосрочные и долгосрочные результаты лечения диабетической стопы неизвестны [45].

К барьерам массового внедрения телемедицины относятся:

- (1) приемлемость для пациента, осведомленность и доверие к виртуальным предложениям по уходу;
- (2) эффективность;
- (3) качество оказания медицинской помощи при дистанционном лечении ран;
- (4) надежность по сравнению с очными посещениями клиники; и
- (5) озабоченность по поводу стоимости внедрения.

Хотя согласно PiaggeseA [57], эти барьеры временные и будущее за телемедициной.

Кроме только что указанных барьеров, следует отметить ограниченный доступ к интернету или таким устройствам, как смартфоны, планшеты или компьютеры, а также недостаточное знакомство с технологиями могут стать потенциальными препятствиями для некоторых пациентов [58, 59].

Согласно ITU [60], в 2019 году 53,6% населения земного шара имели доступ к интернету. Это означает, что 46,4% населения – 3,6 миллиарда человек – все еще не подключены.

График. Индивидуальные пользователи интернетом. 2005-2019 [60].

В 40 из 84 стран, по которым имеются данные, менее половины населения обладает базовыми компьютерными навыками, такими как копирование файла или отправка электронной почты с вложением.

Сегодня, по оценкам Pew Research Center [61], более 5 миллиардов человек имеют мобильные устройства, и более половины этих подключений – смартфоны. Но рост мобильных технологий на сегодняшний день не был одинаковым ни в разных странах, ни внутри них. Люди в странах с развитой экономикой чаще имеют мобильные телефоны – в частности, смартфоны – и чаще пользуются интернетом и социальными сетями, чем люди в странах с развивающейся экономикой. Например, медиана в 76% в 18 опрошенных странах с развитой экономикой имеет смартфоны, по сравнению с медианой только в 45% в странах с развивающейся экономикой.

Отметим, что ограниченный доступ к интернету, смартфонам, ограниченные навыки с технологиями не являются единственными, хотя и важными барьерами на пути массового внедрения телемедицины в современное лечение пациентов с СД и СДС на фоне COVID-19.

Вызывает огромную обеспокоенность вторая мировая волна COVID-19.

Согласно Европарламенту, взрыв случаев заболевания во время второй волны пандемии коронавируса вынудил многие правительства Европы вновь ввести строгие меры изоляции, включая новые блокировки, комендантский час, запреты на встречи и закрытие многих предприятий [62].

Речь идет снова о локдауне, который уже упоминался в обзоре. Согласно исследованиям, отмечено, что данное вынужденное решение снижает количество обращений пациентов с СД и СДС за консультацией и медицинской помощью в систему здравоохранения, что повышает смертность, количество ампутаций и снижает качество жизни.

Отмечена роль телемедицины на данном этапе, однако с учетом имеющихся серьезных барьеров во время второй мировой волны пандемии возможности телемедицины не будут одинаково применены в мире. Так, в странах с высоким уровнем дохода ее положительный эффект будет гораздо выше в сравнении со странами с более низким уровнем дохода.

Ограниченность (во время второй волны пандемии коронавирусной инфекции) телемедицины в диагностике и лечении пациентов с СДС будет также иметь негативные психоэмоциональные последствия. В современной медицине значение играют не только параметры такие как, например, смертность, количество ампутаций, время пребывания в стационаре, экономические расходы, но и такой крайне важный параметр, как психоэмоциональное состояние человека. Данное состояние влияет на качество жизни последнего.

Нарушение подвижности, проблемы с самообслуживанием, телесная боль, снижение общительности, ролевые эмоциональные расстройства, тревога и депрессия, изменение жизненной силы, ролевые физические расстройства и плохое общее состояние здоровья, а также связанное со здоровьем качество жизни у пациентов с СДС плохое [63].

По сравнению с недиабетической популяцией наблюдается 2-кратное увеличение депрессии среди пациентов с сахарным диабетом, что связано с более тяжелыми диабетическими осложнениями, включая изъязвление диабетической стопы. Предыдущие сообщения о заболеваемости были совершенно разными, варьируя от 26% 17 до 85%. Согласно обсервационному исследованию случай-контроль, депрессия составляла 33,3% пациентов с СДС, в то время как доля пациентов без нее составляла 22,6% [64].

Исследование, проведенное Khanetal, показало, что 52% населения с СДС были подавлены, а 60,4% – встревожены [65].

Однако эти данные слишком разрозненны, чтобы помочь клиническим специалистам эффективно лечить эмоциональную нагрузку на пациентов с СДС и определенным образом осуществлять оптимальное управление.

Депрессия является одним из предикторов, играющих значительную роль в дальнейшем ухудшении как физического, так и психического здоровья пациентов с СДС.

Было подсчитано, что пациенты с низким уровнем депрессии имели на 8,06 балла лучшее физическое функционирование, чем пациенты с умеренным уровнем. Точно так же пациенты с высоким уровнем депрессии имели на 21,94 балла худшую физическую роль и на 32,95 балла худшую эмоциональную роль, чем люди с низким уровнем. За исключением этого, депрессия может оказывать неблагоприятное влияние на снижение заживления ран через психоиммунологические эффекты [66].

Точка зрения недавнего систематического обзора была в определенной степени схожа с этой. Было установлено, что на развитие СДС могут влиять психосоциальные факторы; механизм может заключаться в том, что самообслуживание стопы играло роль посредника между депрессией и заболеваемостью язвой стопы. У пациентов с диагнозом диабет без предшествующих язв депрессия повышала риск образования язв. Среди тех, кто когда-то страдал от язв, предполагалась потенциальная корреляция между психосоциальными факторами и язвами. Была также изучена связь между депрессией и ампутацией язвы; депрессия могла спровоцировать ампутацию [67].

Кроме того, депрессия является причиной непослушания пациентов, плохого контроля уровня глюкозы в плазме и других физических осложнений. Очевидно, что в отличие от пациентов, не страдающих депрессией, пациенты с депрессией не имеют возможности придерживаться диетической схемы. Поэтому сосуществование СДС и депрессии становится серьезной проблемой для пациентов.

Многие исследования в разных странах до сих пор сообщали о распространенности депрессии среди больных диабетом с язвами стопы, которые имели различные размеры выборки, дизайн исследования, годы публикации, возраст испытуемых и т. д. Однако до сих пор не было полноценного современного систематического анализа заболеваемости.

Учитывая это, был проведен систематический обзор и метаанализ [68] (всех соответствующих статей, опубликованных с 2000 по 2019 год).

Учитывая тот факт, что до сих пор не было проведено метаанализа частоты депрессии среди пациентов с СДС, это исследование является ценным дополнением к данной области.

Метаанализ 11 включенных исследований показал, что кумулятивная частота пациентов с депрессивными симптомами составила 47% (95% Ди = 36-58%), то есть почти у половины пациентов. Анализ подгрупп показал, что частота депрессии варьировалась на разных континентах и зависела от дизайна исследований и шкал депрессии. Более того, частота депрессии по сравнению с годами публикации представляла собой флуктуирующую тенденцию, что означало, что психологическое здоровье пациентов с СДС, возможно, не было значительно улучшено с течением времени. Таким образом, депрессия у больных сахарным диабетом с язвами стоп по-прежнему является серьезной проблемой, заслуживающей внимания как врачей, так и системы здравоохранения.

Было обнаружено, что рецепторы инсулина распределены по всему мозгу, включая классические области, отвечающие за регуляцию настроения. Кроме того, в обзоре, проведенном Lyraetal [69], подчеркивалась возможная роль снижения мозговой инсулиновой сигнализации из-за метаболических нарушений в связанных механизмах депрессивных симптомов.

Это открытие было дополнено экспериментом, проведенным на животных моделях. Grillo и др. придерживались мнения, что депрессивное поведение у мышей является результатом нокаута гипоталамических рецепторов инсулина у крыс.

Согласно одному исследованию, проведенному Monamietal (51%), и другому, проведенному Khanetal (52%) [65], почти половина пациентов с СДС были подавлены, что было похоже на результаты этого метаанализа. Однако примечательно, что некоторые исследования не соответствовали обзору Fu-HuiJiang [68].

В одном исследовании сообщалось, что частота депрессии у пациентов с СДС составляет 26%, что ниже, чем у Fu-HuiJiang, что может быть связано с ограничением объектов исследования и размера выборки. Оценка, полученная в результате исследования с меньшим размером выборки, может быть частичной. По сравнению с обзором Fu-HuiJiang результаты другого существующего исследования имели значительный охват, с частотой 85%, что можно объяснить выбором шкал депрессии. Это исследование также способствовало нисходящей тенденции в мета-регрессионной диаграмме возраста испытуемых, что противоречило существующим выводам. Причиной может быть то, что Fejfarová и др. применили более общий тест WHOQOL (World Health Organization Quality of Life), дизайн которого был сложным и субъективным.

Обзор Fu-HuiJiang [68] может способствовать осознанию неотложности вмешательства в психическое здоровье пациентов с СДС, что также соответствует идее предоставления целостной и всеобъемлющей помощи, выдвинутой Всемирной организацией здравоохранения. Для пациентов с диабетом жизнь и здоровье затрагиваются повсюду, не говоря уже о тех, у кого есть СДС. При уходе за людьми с СДС медицинский персонал обязан удовлетворять их потребности, практикуя целостный уход, если существует риск депрессии, такой как адьювантная терапия, присутствие, активное слушание и т. д. [70].

Schmidt и др. [71] придерживались мнения, что депрессию у больных сахарным диабетом можно уменьшить и с помощью различных психических вмешательств. Для пациентов, страдающих диабетом с диабетическим дистрессом, психические вмешательства должны определяться на основе специального лечения и возрастных проблем, с которыми они сталкиваются. Эти мероприятия должны быть направлены на улучшение как контроля уровня глюкозы в крови, так и диабетического дистресса.

Более того, метаанализ Fu-HuiJiang [68] охватывает пациентов из разных стран, что делает результаты более универсальными. Это не только проверка имеющихся результатов, но и ориентир для будущей образовательной практики, клинической практики, исследований и политики. Например, клиницисты могут проводить предмет, темой которого является влияние психологических вмешательств на частоту депрессии у пациентов с СДС.

Как и в других исследованиях, в систематическом обзоре Fu-HuiJiang [68] есть несколько ограничений. Во-первых, это исследование имело высокую гетерогенность, которая может быть обусловлена различными континентами, проектами исследований и шкалами депрессии в соответствии с метаанализами. Во-вторых, ограниченный объем поиска, в этот обзор были включены только английские публикации в базах данных PubMed и WebofScience, что может привести к предвзятости публикаций. В-третьих, в исследованиях, отобранных в этом обзоре, не использовалась одна и та же шкала для оценки депрессии, и это может в некоторой степени повлиять на достоверность результатов. Более всестороннее исследование в будущем может дать более важную информацию в этой области.

Список литературы

- [1] Coronavirus COVID-19 Global Cases by the Center for Systems Science and Engineering (CSSE) at Johns Hopkins University. 2020. at [https://systems.jhu.edu/research/public-health/ncov/.](https://systems.jhu.edu/research/public-health/ncov/))
- [2] Garg S KL, Whitaker M, et al. Hospitalization Rates and Characteristics of Patients Hospitalized with Laboratory Confirmed Coronavirus Disease 2019 – COVID-NET, 14 States, March 1-30, 2020 US Department of Health and Human Services/Centers for Disease Control and Prevention; April 17, 2020.
- [3] Bode B, Garrett V, Messler J, et al. Glycemic characteristics and clinical outcomes of COVID-19 patients hospitalized in the United States. *J Diabetes Sci Technol.* 2020;14:813-1932296820924469.
- [4] Holman, N. et al. Risk factors for COVID-19-related mortality in people with type 1 and type 2 diabetes in England: a population-based cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 8, 823–833 (2020).
- [5] Ingelfinger JR, Jarcho JA. Increase in the Incidence of Diabetes and Its Implications. *N Engl J Med* 2017; 376: 1473-1474 [PMID: 28402766 DOI: 10.1056/NEJMe1616575] and it is expected to affect 642 million individuals by 2040
- [6] Lou XQ, Wang DW, Wang JF, Du B. New thoughts on the diagnosis and treatment of patients with diabetes mellitus in relation to coronavirus disease. *World J Diabetes* 2020; 11(11): 481-488 URL: <https://www.wjgnet.com/1948-9358/full/v11/i11/481.htm> DOI: <https://dx.doi.org/10.4239/wjd.v11.i11.481>
- [7] Report of the WHO-China Joint Mission on Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). Feb 16, 2020.
- [8] Soo Lim, Jae Hyun Bae, Hyuk-Sang Kwon. COVID-19 and diabetes mellitus: from pathophysiology to clinical management. *Nature Reviews Endocrinology* volume 17 |January 2021
- [9] Skrepnek GH, Mills JL Sr, Lavery LA, Armstrong DG. Health care service and outcomes among an estimated 6.7 million ambulatory care diabetic foot cases in the U.S. *Diabetes Care* 2017;40:936–942
- [10] Saeedi P, Petersohn I, Salpea P, Malanda B, Karuranga S, Unwin N, Colagiuri S, Guariguata L, Motala AA, Ogurtsova K, Shaw JE, Bright D, Williams R. Global and regional diabetes prevalence estimates for 2019 and projections for 2030 and 2045: results from the international diabetes federation diabetes atlas. *Diabetes Res Clin Pract* 2019;157:107843. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2019.107843>. ninth ed.
- [11] Paisey RB, Abbott A, Paisey CF, Walker D. Diabetic foot ulcer incidence and survival with improved diabetic foot services: an 18-year study. *Diabet Med.* 2019;36(11):1424-1430.
- [12] Chen D, Zhou H, Yang Y, Zhang Y, Xie C. The adverse effects of novel coronavirus on diabetic foot patients: a protocol for systematic review and meta analysis. *Medicine* 2020;99:43(e22758 <http://dx.doi.org/10.1097/MD.00000000000022758>
- [13] Lipsky BA, Senneville É, Abbas ZG, et al. Guidelines on the diagnosis and treatment of foot infection in persons with diabetes (IWGDF 2019 update). *Diabetes Metab Res Rev.* 2020;36: e3280

- [14] Chen N, Zhou M, Dong X, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet*. 2020;395(10223): 507-513.
- [15] Yan CH, Faraji F, Prajapati DP, et al. Association of chemosensory dysfunction and Covid-19 in patients presenting with influenza-like symptoms. *Int Forum Allergy Rhinol* 2020. doi:10.1002/alr.22579.
- [16] Pop-Busui R, Boulton AJ, Feldman EL, et al. Diabetic Neuropathy: A Position Statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care*. 2017; 40(1):136-154.
- [17] Petropoulos IN, Ponirakis G, Khan A, Almuhammad H, Gad H, Malik RA. Diagnosing Diabetic Neuropathy: Something Old, Something New. *Diabetes Metab J*. 2018; 42(4):255-269.
- [18] Mao L, Jin H, Wang M, et al. Neurologic manifestations of hospitalized patients with coronavirus disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA Neurol*. 2020 Apr 10 [Epub ahead of print].
- [19] Wu C, Chen X, Cai Y, et al. Risk factors associated with acute respiratory distress syndrome and death in patients with coronavirus disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Intern Med*. 2020;180:1.
- [20] Coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic: increased transmission in the EU/EEA and the UK – seventh update, 2020. Stockholm: ECDC; 2020.
- [21] Garg S KL, Whitaker M, et al. Hospitalization Rates and Characteristics of Patients Hospitalized with Laboratory Confirmed Coronavirus Disease 2019 – COVID-NET, 14 States, March 1-30, 2020 US Department of Health and Human Services/Centers for Disease Control and Prevention; April 17, 2020.
- [22] Petrilli CM, Jones SA, Yang J, Rajagopalan H, O'Donnell L, Chernyak Y, et al. Factors associated with hospitalization and critical illness among 5279 people with coronavirus disease 2019 in New York City: prospective cohort study. *BMJ*. 2020;369:m1966.
- [23] Wang D, Hu B, Hu C, et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus–infected pneumonia in Wuhan. *Jama: China*. 2020.
- [24] Kaur S, Tripathi DM, Yadav A. The enigma of endothelium in COVID-19. *Front Physiol* 2020;11:989. 10.3389/fphys.2020.00989.
- [25] Caruso I, Giorgino F. The diabetic lung: An easy target for SARS-CoV-2? *Diabetes Metab Res Rev* 2020:e3346. 10.1002/dmrr.3346.
- [26] Catrinoiu D, Ceriello A, Rizzo M, Serafinceanu C, Montano N, Stoian AP, et al. Diabetes and reninangiotensin-aldosterone system: implications for Covid-19 patients with diabetes treatment management. *Farmacia* 2020;6810.31925/farmacia.2020.3.1.
- [27] Sardu C, D'Onofrio N, Balestrieri ML, Barbieri M, Rizzo MR, Messina V, et al. Hyperglycaemia on admission to hospital and COVID-19. *Diabetologia* 2020;63:2486-7. 10.1007/s00125-020-05216-2.
- [28] ShayestehKhalili; OmidMoradiPharmD; Amir BehnamKharazmi. Comparison of Mortality Rate and Severity of Pulmonary Involvement in Coronavirus Disease-2019 Adults Patients With and Without Type 2 Diabetes: A Cohort Study. *Can J Diabetes xxx* (2020) 1e7 <https://doi.org/10.1016/j.jcjd.2020.10.014>

- [29] Guo W, Li M, Dong Y, et al. Diabetes is a risk factor for the progression and prognosis of COVID-19. *Diabetes Metab Res Rev* 2020:e3319.
- [30] Targher G, Mantovani A, Wang XB, et al. Patients with diabetes are at higher risk for severe illness from COVID-19. *Diabetes Metab* 2020 (In press)
- [31] Cariou B, Hadjadj S, Wargny M, et al. Phenotypic characteristics and prognosis of inpatients with COVID-19 and diabetes: The CORONADO study. *Diabetologia* 2020;63:1500e15.
- [32] Coperchini F, Chiovato L, Croce L, Magri F, Rotondi M. The cytokine storm in COVID-19: An overview of the involvement of the chemokine/chemokine receptor system. *Cytokine Growth Factor Rev* 2020;53:25e32.
- [33] Gurdev S Deogon, A Tim Robbins, B Manpal S Randeve. Managing high-acuity outpatient services during the COVID-19 pandemic: lessons from the acute diabetes foot service. *Future Healthcare Journal* 2020 Vol 7, No 3: e77–9 DOI: 10.7861/fhj.2020-0054
- [34] Malik RA, Andag-Silva A, Dejthevaporn C, et al. Diagnosing peripheral neuropathy in South-East Asia: A focus on diabetic neuropathy [published online ahead of print, 2020 Apr 8]. *J Diabetes Investig*. 22. Almuhammad H, Ponirakis G, Khan A, Malik RA. D
- [35] Ponirakis G, Elhadd T, Chinnaiyan S, et al. Prevalence and risk factors for painful diabetic neuropathy in secondary healthcare in Qatar. *J Diabetes Investig*. 2019; 10(6):1558-1564.
- [36] Ponirakis G, Elhadd T, Chinnaiyan S, et al. Prevalence and management of diabetic neuropathy in secondary care in Qatar. *Diabetes Metab Res Rev*. 2020; 36(4):e3286
- [37] Lee C. Rogers, Robert J. Snyder, Warren S. Joseph, Diabetes-Related Amputations A Pandemic within a Pandemic. *JAPMA Online Early* DOI: 10.7547/20-248
- [38] Gluckman TJ, Wilson MA, Chiu S, et al: Case rates, treatment approaches, and outcomes in acute myocardial infarction during the coronavirus disease 2019 pandemic. *JAMA Cardiol* [Published online August 07, 2020; doi:10.1001/jamacardio.2020.3629].
- [39] Onder G, Rezza G, Brusaferro S. Case-fatality rate and characteristics of patients dying in relation to COVID-19 in Italy. *J Am Med Assoc*. 2020;323(18):1775-1776. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.4683>. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 32203977.
- [40] Caruso P, Longo M, Signoriello S, et al: Diabetic foot problems during the COVID-19 pandemic in a tertiary care center: The emergency among the emergencies. *Diabetes Care* 43: e123, 2020; doi: 10.2337/dc20-1347.
- [41] Rogers LC, Lavery LA, Joseph WS, et al: All feet on deck—the role of podiatry during the COVID-19 pandemic: Preventing hospitalizations in an overburdened healthcare system, reducing amputation and death in people with diabetes. *JAPMA* [Published online early March 25, 2020; doi:10.7547/20-051].
- [42] Centers for Disease Control and Prevention. Prepare to Care for COVID-19: Get Your Practice Ready. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/healthcare-facilities/practicepreparedness.html>. Published March 17, 2020.
- [43] Cerqueira MM, Mercedes MC, Cerqueira JM, Silva DA, Almeida OS, Gomes AM. Proposals on self-care for diabetic foot during the COVID-19 pandemic in Brazil. *Acta Paul Enferm*. 2020:e-EDT20200005 DOI: <http://dx.doi.org/10.37689/acta-ape/2020EDT0005>
- [44] Reyzelman AM, Koelewyn K, Murphy M, et al. Continuous Temperature-Monitoring Socks for Home Use in Patients With Diabetes: Observational Study. *J Med Internet Res*. 2018;20(12):e12460

- [45] Brian M. Schmidt, Michael E. Munson, Gary M. Rothenberg. Strategies to reduce severe diabetic foot infections and complications during epidemics (STRIDE). *Journal of Diabetes and Its Complications* 34 (2020) 107691 <https://doi.org/10.1016/j.jdiacomp.2020.10769>
- [46] Fenghua Tao, Xiaoyan Tang, Hai Tao. Surgical treatment of diabetic foot ulcers during the COVID-19 pandemic in China. *Journal of Diabetes and Its Complications* 34 (2020) 107622 <https://doi.org/10.1016/j.jdiacomp.2020.107622>
- [47] Ma SY, Luo YM, Hu TY, et al. Clinical application effect of modified nasopharyngeal swab sampling for 2019 novel coronavirus nucleic acid detection. *Zhonghua Shao Shang ZaZhi*. 2020;36(0):E009.
- [48] Kokkinakis I, Selby K, Favrat B, Genton B, Cornuz J. Covid-19 diagnosis: clinical recommendations and performance of nasopharyngeal swab-PCR. *Rev Med Suisse*. 2020;16(689):699-701.
- [49] Long C, Xu H, Shen Q, et al. Diagnosis of the coronavirus disease (COVID-19): rRT-PCR or CT? *Eur J Radiol*. 2020;126: 108961.
- [50] Tao KX, Zhang BX, Zhang P, et al. Recommendations for general surgery clinical practice in novel coronavirus pneumonia situation. *Chin J Surg* 2020;58: E001.
- [51] Han K, Lee JM, Achanta A, et al. Emergency surgery score accurately predicts the risk of post-operative infection in emergency general surgery. *Surg Infect (Larchmt)* 2019;20:4-9.
- [52] The Effect of Sitagliptin Treatment in COVID-19 Positive Diabetic Patients (SIDIACO). (2020). Available online at: clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04365517
- [53] GlitazOne Treatment for Coronavirus HypoxiA, a Safety and Tolerability Open Label With Matching Cohort Pilot Study (GOTCHA). (2020). Available online at: clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04473274
- [54] Papanas N, Papi M, Rerkasem K. Progress in wound healing: wisdom not consumed in confidence? *Int J Low Extrem Wounds*. 2019;18:5.
- [55] Basatneh R, Najafi B, Armstrong DG. Health sensors, smart home devices, and the internet of medical things: an opportunity for dramatic improvement in care for the lower extremity complications of diabetes. *J Diabetes Sci Technol*. 2018;12: 577-586.
- [56] Najafi B, Reeves ND, Armstrong DG. Leveraging smart technologies to improve the management of diabetic foot ulcers and extend ulcer-free days in remission. *Diabetes Metab Res Rev*. 2020;36(suppl 1):e3239.
- [57] Piaggese A, Lauchli S, Bassetto F, et al. Advanced therapies in wound management: cell and tissue based therapies, physical and bio-physical therapies smart and IT based technologies. *J Wound Care*. 2018;27:S1-S137.
- [58] Reed ME, Huang J, Graetz I, et al. Patient characteristics associated with choosing a telemedicine visit vs office visit with the same primary care clinicians. *JAMA Netw Open* 2020;3:e205873.
- [59] Koonin LM, Hoots B, Tsang CA, et al. Trends in the Use of Telehealth During the Emergence of the COVID-19 Pandemic — United States, January–March 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2020;69:1595–1599. DOI: [http://dx.doi.org/10.15585/mmwr.mm6943a3external icon](http://dx.doi.org/10.15585/mmwr.mm6943a3external%20icon)
- [60] ITU. Measuring digital development. Facts and figures, 2019. ITU Publications, 2019

- [61] Pew Research Center, February 2019, “Smartphone Ownership Is Growing Rapidly Around the World, but Not Always Equally
- [62] Marcin Grajewski. Briefing. What Think Tanks are Thinking. 9 November 2020 [https://www.europarl.europa.eu/RegData/etudes/BRIE/2020/659331/EPRS_BRI\(2020\)659331_EN.pdf](https://www.europarl.europa.eu/RegData/etudes/BRIE/2020/659331/EPRS_BRI(2020)659331_EN.pdf)
- [63] Khunkaew S, Fernandez R, Sim J. Health-related quality of life among adults living with diabetic foot ulcers: a metaanalysis. *Qual Life Res.* 2019;28:1413-1427.
- [64] Alosaimi FD, Labani R, Almasoud N, Alhelali N, Althawadi L, AlJahani DM. Associations of foot ulceration with quality of life and psychosocial determinants among patients with diabetes; a case-control study. *J Foot Ankle Res.* 2019; 12:57.
- [65] Khan P, Qayyum N, Malik F, Khan T, Khan M, Tahir A. Incidence of anxiety and depression among patients with type 2 diabetes and the predicting factors. *Cureus.* 2019;11:e4254.
- [66] Polikandrioti M, Vasilopoulos G, Koutelekos I, et al. Quality of life in diabetic foot ulcer: associated factors and the impact of anxiety/depression and adherence to self-care [published online January 23, 2020]. *Int J Low Extrem Wounds.* doi:10.1177/1534734619900415
- [67] Westby M, Norman G, Vedhara K, Game F, Cullum N. Psychosocial and behavioural prognostic factors for diabetic foot ulcer development and healing: a systematic review [published online April 21, 2020]. *Diabet Med.* doi:10.1111/dme.14310
- [68] Fu-Hui Jiang, BS, Xiao-Man Liu, MS, Hai-Rong Yu. The Incidence of Depression in Patients With Diabetic Foot Ulcers: A Systematic Review and Meta-Analysis. *The International Journal of Lower Extremity Wounds* 1–13 2020 DOI: 10.1177/1534734620929892
- [69] Lyra ESNM, Lam MP, Soares CN, Munoz DP, Milev R, De Felice FG. Insulin resistance as a shared pathogenic mechanism between depression and type 2 diabetes. *Front Psychiatry.* 2019;10:57.
- [70] Imeni M, Sabouhi F, Abazari P, Iraj B. The effect of spiritual care on the body image of patients undergoing amputation due to type 2 diabetes: a randomized clinical trial. *Iran J Nurs Midwifery Res.* 2018;23:322-326.
- [71] Schmidt CB, van Loon BJP, Vergouwen ACM, Snoek FJ, Honig A. Systematic review and meta-analysis of psychological interventions in people with diabetes and elevated diabetes-distress [published online June 13, 2018]. *Diabet Med.* doi:10.1111/dme.13709

VARIANTS OF CONCERN («ШТАММЫ ОБЕСПОКОЕННОСТИ») SARS-CoV-2 АНГЛИЙСКИЙ N501Y V1 (B117), ЮЖНО-АФРИКАНСКИЙ N501Y V2 (B1351), БРАЗИЛЬСКИЙ P.1 (20J/501Y.V3): ОЦЕНКА ПОТЕНЦИАЛЬНОЙ УГРОЗЫ (ОБЗОР)

Туркменов А.А.¹, Тукушев С.К.¹, Токтосунов У.Т.², Назир М.И.³, Джаксымбаев Н.Б.⁴

¹ Кыргызская государственная медицинская академия им. И.К. Ахунбаева

² Кафедра «Хирургических болезней» Международной Высшей Школы Медицины

³ Роль Метрополитен Университет

⁴ Кафедра хирургии ФУВ КГМИПУПК, г. Бишкек, КР

Аннотация.

Введение. Вирус SARS-CoV-2, впервые обнаруженный в Китае, привел к 85 миллионам (~1.1% мирового населения) случаев заражения и 1.8 миллионам случаев смерти с декабря 2019. С декабря 2019 по ноябрь 2020 г. произошло 3,000 мутаций вируса SARS-CoV-2, самым доминантным генотипом является М-супергенотип (95.4%), а доля WE1 в этой структуре 88.6%. Доля других генотипов на национальных уровнях: NL (25.3%) в Нидерландах, DE (31.6%) в Германии, SEA (50.1%) в США. В декабре 2020 года появились первые сообщения о новых штаммах вируса английского N501Y V1 (B117), южно-африканского N501Y V2 (B1351), а в феврале 2021 года – бразильского P.1 (20J/501Y.V3). Эти три штамма названы «variants of concern» («штаммами обеспокоенности») из-за потенциальной угрозы планете. Несмотря на актуальность новых штаммов, наблюдается острый дефицит обзорных статей.

Цель обзора литературы. Дать самые актуальные данные о способности этих трех штаммов к повышению трансмиссивности, тяжести течения заболевания, сопротивляемости к средствам диагностики и лечения (которые среди прочего включают моноклональные препараты, конвалесцентную плазму крови, вакцины).

Материал и методы. Стратегия поиска литературы. Поиск литературы велся в ведущих зарубежных англоязычных базах данных PubMed, Scopus с декабря 2020 по апрель 2021 г. Поиск литературы относительно английского штамма N501Y V1 (B117), южно-африканского штамма N501Y V2 (B1351) начинался с декабря 2020, а бразильского P.1 (20J/501Y.V3) – с февраля 2021 (самые первые сообщения).

Результаты. Наблюдается острый дефицит качественных исследований по трем новым штаммам вируса SARS-CoV-2.

Дискуссия. На сегодня нельзя сделать однозначные выводы о трех новых штаммах вируса SARS-CoV-2. Это негативно отражается на современном мировом уровне борьбы и профилактики с новыми штаммами, которые из-за их потенциальной угрозы планете названы «variants of concern» («штаммами обеспокоенности»). Нужны скоординированные мировые усилия в изучении геномных мутаций, что позволит гораздо глубже оценить степень потенциальной угрозы трех штаммов и оптимизировать средства диагностики и лечения.

Ключевые слова: «SARS-CoV-2», «variants of concern» («штаммы обеспокоенности»), «английский штамм N501Y V1 (B117)», «южно-африканский штамм N501Y V2 (B1351)», «бразильский штамм P.1 (20J/501Y.V3)», «трансмиссивность», «тяжесть течения», «сопротивляемость к средствам диагностики», «сопротивляемость к конвалесцентной плазме крови», «сопротивляемость к моноклональным препаратам лечения», «сопротивляемость к вакцинам».

"VARIANTS OF CONCERN" SARS-CoV-2 ENGLISH N501Y V1 (B117), SOUTH AFRICAN N501Y V2 (B1351), BRAZILIAN P. 1 (20J/501Y.V3): POTENTIAL THREAT ASSESSMENT (OVERVIEW)

Turkmenov A.A.¹, Tukeshev S.K.¹, Toktosunov U.T.²,
Nazir Muhammad Imran³, Jaxymbaev N.B.⁴

¹ KSMA named after I.K. Akhumbayev,

² Department of "Surgical Diseases" International Higher School of Medicine

³ Royal Metropolitan Medical University

⁴ Department of General Surgery Kyrgyz State Medical Institute of post-graduate training and continuous education named S. B. Daniyarov, Bishkek, Kyrgyzstan

Annotation.

Introduction. The SARS-CoV-2 virus, first detected in China, has led to 85 million (~1.1% of the global population) infections and 1.8 million deaths since December 2019. From December 2019 to November 2020, there were 3,000 mutations of the SARS-CoV-2 virus, the most dominant genotype is the M-supergenotype (95.4%), and the share of WE1 in this structure is 88.6%. The share of other genotypes at national levels: NL (25.3%) in the Netherlands, DE (31.6%) in Germany, SEA (50.1%) in the USA. In December 2020, the first reports of new strains of the English N501Y V1 (B117), South African N501Y V2 (B1351), and in February 2021-the Brazilian P. 1 (20J/501Y.V3) virus appeared. These three strains are called "variants of concern" because of the potential threat to the planet. Despite the relevance of new strains, there is an acute shortage of review articles.

The purpose of the literature review. Provide the most up-to-date data on the ability of these three strains to increase transmissivity, severity of the disease, resistance to diagnostic and treatment tools (which, among other things, include monoclonal drugs, convalescent blood plasma, vaccines).

Material and methods. Literature search strategy. The literature search was conducted in the leading foreign English-language databases PubMed, Scopus from December 2020 to April 2021. The literature search for the English strain N501Y V1 (B117), the South African strain N501Y V2 (B1351) began in December 2020, and the Brazilian P. 1 (20J/501Y.V3)-in February 2021 (the very first reports).

Results. There is an acute shortage of qualitative research on three new strains of the SARS-CoV-2 virus.

Discussion. To date, it is impossible to draw unambiguous conclusions about the three new strains of the SARS-CoV-2 virus. This has a negative impact on the current global level of control and prevention of new strains, which, because of their potential threat to the planet, are called "variants of concern". A coordinated global effort is needed to study genomic mutations, which will allow a much deeper assessment of the potential threat of the three strains and optimize diagnostic and treatment tools.

Keywords: "SARS-CoV-2", "variants of concern", "English strain N501Y V1 (B117)", "South African strain N501Y V2 (B1351)", "Brazilian strain P. 1 (20J/501Y.V3)", "transmissivity", "severity of course", "resistance to diagnostic tools", "resistance to convalescent blood plasma", "resistance to monoclonal treatment drugs", "resistance to vaccines".

Введение

Вирус SARS-CoV-2, впервые обнаруженный в Китайской Народной Республике, привел к 85 миллионам (~1.1% мирового населения) случаев заражения и 1.8 миллионам случаев смерти с декабря 2019 г. [1].

SARS-CoV-2 – это РНК-вирус со способностью к мутациям [2], здесь огромная роль отведена мутациям S-белка (спайкового белка от английского spike protein) [3] из-за наличия у него мотива связывания рецептора (от английского a receptor binding motif), который взаимодействует с ACE-2-рецептором.

На основе анализа 2,213 геномов вируса SARS-CoV-2 одно мексиканское исследование [4] показало, что с декабря 2019 по ноябрь 2020 г. произошло 3,000 мутаций.

Исследования показывают, что мутации S-белка повышают сопротивляемость штаммов вируса SARS-CoV-2 и снижают эффективность средств диагностики и лечения больных коронавирусной инфекцией [5, 6].

Китайское исследование [7] выделило три основные фазы динамики мутации вируса SARS-CoV-2: ранняя вспышка вируса в китайском Ухани в январе 2020, ранняя фаза мирового распространения вируса в апреле 2020, и фаза мировой экспансии в декабре 2020.

Ранняя фаза вируса в китайском Ухани в январе 2020 г. Зародившийся вне китайского города Ухань так называемый М-супергенотип привел к тому, что рынок в Ухани стал массовым инкубатором вируса. М-генотип стал доминантным (86%) генотипом в городе Ухане. Передвижение жителей по Китайской Народной Республике привело к доминации М-супергенотипа уже на территории страны.

Ранняя фаза мирового распространения вируса в апреле 2020. В ходе анализа 4,013 геномов вируса SARS-CoV-2 в ранней фазе в апреле 2020 обнаружены 2,954 необычных нуклеотидных мутаций, 11 основных генотипов. М-генотип стал доминантным (80,9%) среди 4,013 геномов SARS-CoV-2.

Фаза мировой экспансии в декабре 2020. Количество геномов вируса SARS-CoV-2 (взятых из GISAID) увеличилось до 261,323. Мировая доминация М-супергенотипа составила 95.4%, а доля WE1 в этой структуре 88.6%.

Однако несмотря мировую доминацию М-супергенотипа и WEA-1-генотипа, следует учитывать роль других генотипов: SG/WE2 (самый доминантный (23.9%) в Великобритании, NL самый доминантный (25.3%) в Нидерландах, DE самый доминантный (31.6%) в Германии).

В Северной Америке в США самым доминантным штаммом стал SEA (50.1%), затем следует WE1 (34,8%). SEA-генотип был «импортирован» в США из китайской провинции Хубэй 15 января 2020 г. [8].

7 апреля 2020 SEA-генотип был обнаружен в 41 случае в Австралии, в 26 в Канаде, в 11 в Исландии, что свидетельствует об «экспорте» SEA-генотипа из США. По состоянию на 7 апреля 2020 г. мировое распространение SEA-генотипа достигло 11.8% [9].

Недавние исследования выявили появление новых штаммов вируса SARS-CoV-2: в декабре 2020 г. в Великобритании N501Y V1 (B117) [10], в Южной Африке N501Y V2 (B1351) [11], в Бразилии P.1 (20J/501Y.V3) [12].

Отмечен факт классифицирования этих двух штаммов к уже упомянутому WE1-генотипу: N501Y V1 (B117) к WE1.1, N501Y V2 (B1351) к WE1.2. [13]

Эти три новых штамма SARS-CoV-2 были названы «штаммами обеспокоенности» (от английского «variants of concern») [14]. Так как эти штаммы, вероятно, представляют потенциальную угрозу всей планете из-за повышения трансмиссивности, тяжести течения заболевания, сопротивляемости к средствам диагностики и лечения (которые среди прочего включают моноклональные препараты, конвалесцентную плазму крови, вакцины).

В современном медицинском исследовании важная роль отведена золотым стандартам доказательной медицины крупным рандомизированным исследованиям, обзорам литературы. Однако на сегодня наблюдается острый дефицит обзоров [15, 16].

Их значительным ограничением является обзор литературы по состоянию на февраль 2020 г., однако мутации происходят непрерывно, что говорит в пользу срочной необходимости предоставления необходимых данных представителям медицинской сферы, силы которых главным образом брошены на диагностику и лечение больных вирусом и новых вирусных мутаций. В результате чего времени на самостоятельное проведение обзора у них просто нет. Ситуация экстренная.

С учетом недавних сообщений о появлении новых штаммов SARS-CoV-2 и английского N501Y V1 (B117), южно-африканского N501Y V2 (B1351), бразильского P.1 (20J/501Y.V3) и определением этих штаммов как «штаммов обеспокоенности» **цель обзора литературы состоит в следующем: Дать самые актуальные данные о способности этих трех штаммов к повышению трансмиссивности, тяжести течения заболевания, сопротивляемости к средствам диагностики и лечения (которые среди прочего включают моноклональные препараты, конвалесцентную плазму крови, вакцины).**

Материал и методы. Стратегия поиска литературы. Поиск литературы велся в ведущих зарубежных англоязычных базах данных PubMed, Scopus с декабря 2020 по апрель 2021 г. Поиск литературы относительно английского штамма N501Y V1 (B117), южно-африканского штамма N501Y V2 (B1351) начинался с декабря 2020 г., а бразильского P.1 (20J/501Y.V3) – с февраля 2021 г. (самые первые сообщения). Поиск основывался на ключевых словах: «SARS-CoV-2», «variants of concern» («штаммы обеспокоенности»), «английский штамм N501Y V1 (B117)», «южно-африканский штамм N501Y V2 (B1351)», «бразильский штамм P.1 (20J/501Y.V3)», «трансмиссивность», «тяжесть течения», «сопротивляемость к средствам диагностики», «сопротивляемость к конвалесцентной плазме крови», «сопротивляемость к моноклональным препаратам лечения», «сопротивляемость к вакцинам».

Критерии включения и исключения. *Критериями включения* были соответствие ключевым словам в стратегии поиска. *Критериями исключения* были материалы ненаучного характера, низкий уровень качества методологической базы, дублирование результатов.

Результаты. Изначально под критерии включения попало 200 материалов, из которых 157 было удалено согласно критериям исключения. Итог: 43 статьи [12, 13, 16, 36, 38, 39-76].

Наблюдается острый дефицит качественных исследований по всем трем новым штаммам вируса SARS-CoV-2.

Английский штамм.

С высокой долей вероятности английский штамм обладает высокой трансмиссивностью.

С высокой долей вероятности английский штамм не обладает высокой сопротивляемостью к средствам диагностики.

Данных о тяжести течения заболевания, сопротивляемости английского штамма к моноклональным препаратам, конвалесцентной плазме крови недостаточно.

Исследования низкого доказательного качества показывают отсутствие значимой сопротивляемости английского штамма вакцинам.

Южно-африканский штамм.

С высокой долей вероятности южно-африканский штамм обладает высокой трансмиссивностью.

Обладает ли южно-африканский штамм более высокой тяжестью течения остается открытым.

С высокой долей вероятности южно-африканский штамм не обладает высокой сопротивляемостью к средствам диагностики.

Данных о повышении сопротивляемости бразильского штамма к моноклональным препаратам, конвалесцентной плазме крови недостаточно.

Бразильский штамм.

Исследования низкого доказательного качества показывают отсутствие значимой сопротивляемости южно-африканского штамма вакцинам.

Трансмиссивность бразильского штамма не установлена.

Данных о повышении тяжести течения заболевания, сопротивляемости бразильского штамма к средствам диагностики и лечения (к моноклональным препаратам, конвалесцентной плазме крови) недостаточно.

Данных об эффективности существующих вакцин против бразильского штамма нет.

Дискуссия.

Пандемия заболевания COVID-19 (вирусный агент SARS-CoV-2 [2], геном SARS-CoV-2 имеет происхождение от двух вирусов семейства летучих мышей RaTG13 (96.2%) и RmYN02 (93.3%), которые были обнаружены в китайской провинции Юннань в 2013 и 2019 гг.) [17]) привела к 85 миллионам (~1.1% мирового населения) случаев заражения и 1.8 миллионам случаев смерти с декабря 2019 [1].

Рынок морской еды в китайском городе Ухань стал источником зарождения вируса SARS-CoV-2 [18], однако данное утверждение ставится под сомнение [19-21].

Все вирусы подчиняются законам адаптации и выживания, для чего происходят мутации.

Вирус SARS-CoV-2 представляет собой одноцепочечную РНК с 30-килобазным геномом, и, как и большинство других РНК-вирусов, таких как вирус Эбола, SARS-CoV-2 также может быстро генерировать мутации путем подверженной ошибкам репликации [2, 22].

В геномном секвенировании огромная роль отведена S-белку (спайковому белку от английского spike protein) [3] из-за наличия у него мотива связывания рецептора (от английского a receptor binding motif), который взаимодействует с ACE-2-рецептором.

Однако SARS-CoV-2 обладает самой низкой степенью к мутациям по сравнению с другими РНК-вирусами [23], и причина этого заключается в наличии у вируса SARS-CoV-2 ExonN, свойство которого в исправлении ошибок во время репликации [24].

Тем не менее это не значит, что мутации SARS-CoV-2 носят гораздо более безобидный характер по сравнению с другими РНК-вирусами. Так, к примеру, одно мексиканское исследование [4] на основе анализа 2,213 геномов вируса SARS-CoV-2 показало, что с декабря 2019 по ноябрь 2020 г. произошло 3,000 мутаций.

Исследования показывают, что мутации S-протеина повышают сопротивляемость штаммов вируса SARS-CoV-2 и снижают эффективность средств диагностики и лечения больных коронавирусной инфекцией [25-29].

Одним словом, важная роль отведена исследованиям геномных мутаций.

В этой связи представляет интерес китайское исследование [7], в котором была изучена динамика мутации вируса SARS-CoV-2 на протяжении трех основных отрезков времени: ранняя вспышка вируса в китайском Ухане в январе 2020 г., ранняя фаза мирового распространения вируса в апреле 2020 г., и мировая экспансия в декабре 2020 г.

Все предыдущие исследования, направленные на изучение динамики мутации вируса SARS-CoV-2, имели локальный характер [30-33].

Согласно данному исследованию [7], рынок морской еды в китайском городе Ухань не стал источником зарождения вируса SARS-CoV-2. Значение данного рынка заключается в том, что он стал инкубатором так называемого M-супергенотипа (M от первой буквы в

английском слове “market” (в переводе на русский «рынок»). А причина, по которой вирус SARS-CoV-2 не зародился на рынке, заключается в том, что М-супергенотип был занесен больным на рынок извне. Это подтверждают три экологических образца Wuhan/IVDC-NB-envF13/2020, Wuhan/IVDC-NB-envF13-20/2020, Wuhan/IVDC-NB-envF13-21/2020), которые были собраны с лавок и мусорного грузовика рынка. На этих образцах был найден М-супергенотип.

Таким образом, М-супергенотип был образован вне рынка в Ухане, однако именно рынок стал массовым инкубатором данного генотипа. Мощная экспансия М-супергенотипа на территории рынка не представляла трудностей с учетом огромных размеров рынка (50,000 квадратных метров), которое могло вместить огромное количество продавцов и покупателей.

В дальнейшем М-генотип стал доминантным (86%) генотипом в городе Ухане. Распространение М-типа по всему Китаю с доминацией вызвано массовой мобильностью жителей Уханя в разные части страны во время национального Весеннего фестиваля. Заккрытие Уханя 23 января 2020 было запоздалым решением властей страны.

В ходе анализа 4,013 геномов вируса SARS-CoV-2 в ранней фазе в апреле 2020 г. обнаружены 2,954 необычных нуклеотидных мутаций, 11 основных генотипов. М-генотип стал доминантным (80,9%) среди 4,013 геномов SARS-CoV-2, взятых на исследование в ранней фазе распространения вируса.

Мутировавший WE1-тип охватил более 50% в структуре М-генотипа. До того как WE1-тип стал доминантным в структуре М-супергенотипа, WE1-тип распространился по Западной Европе в середине февраля 2020 и по США в конце февраля 2020 г.

На момент фазы мировой экспансии в декабре 2020 количество геномов вируса SARS-CoV-2 (взятых из GISAID) составило 261,323. Мировая доминация М-супергенотипа составила 95.4%, а доля WE1 в этой структуре 88.6%.

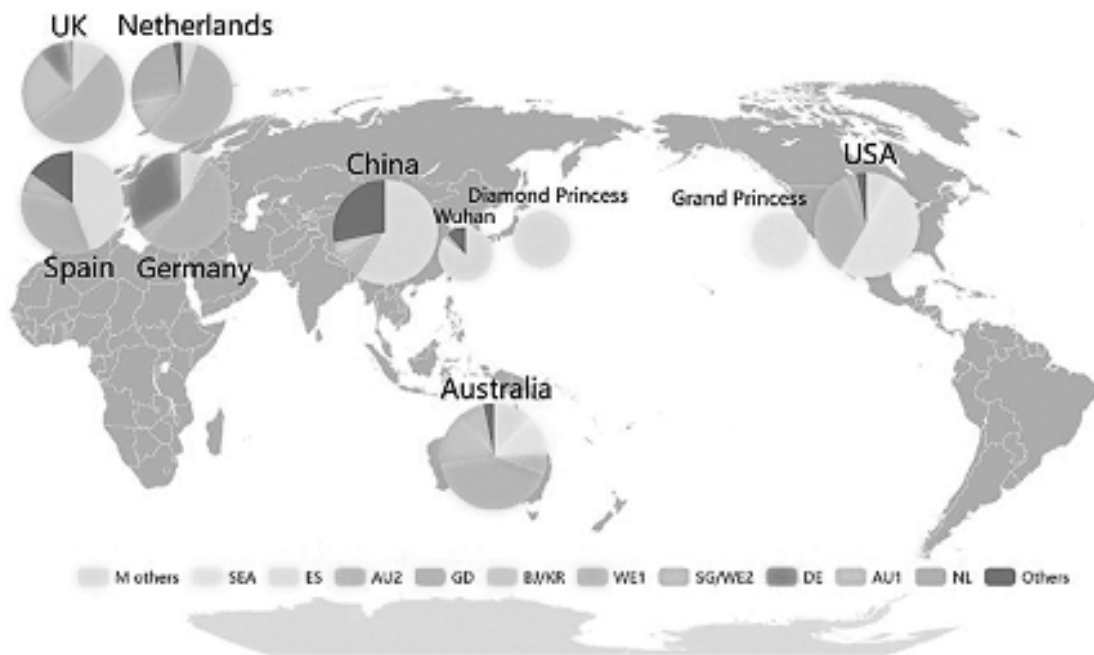
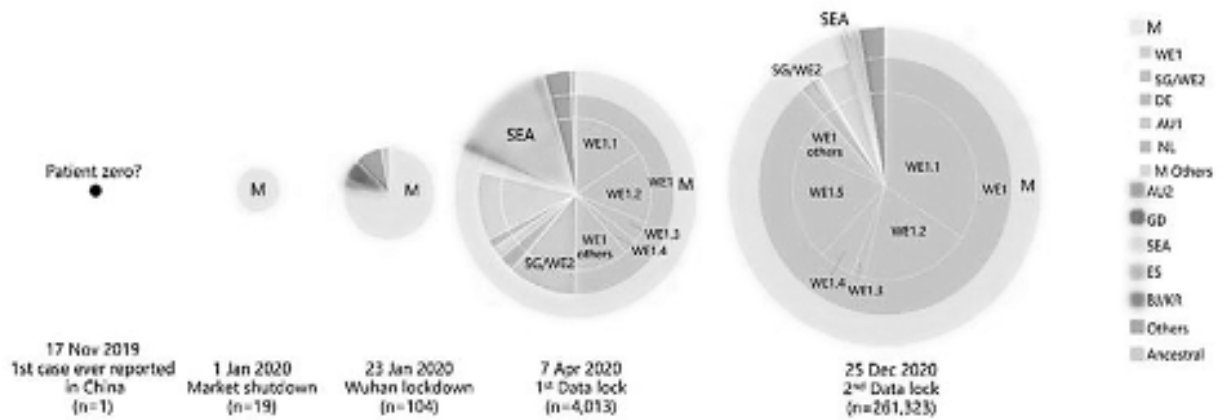
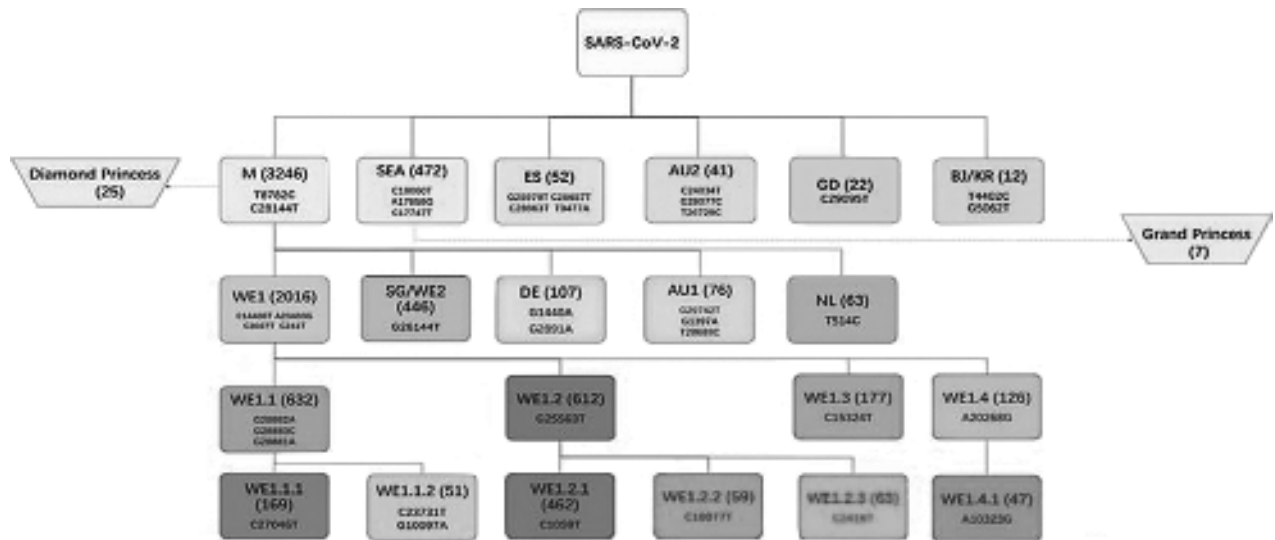
Однако несмотря на мировую доминацию М-супергенотипа и WEA-1-генотипа, следует учитывать роль других генотипов: SG/WE2 (самый доминантный (23.9%) в Великобритании, NL самый доминантный (25.3%) в Нидерландах, DE самый доминантный (31.6%) в Германии). Так что доминация WEA-1 в Западной Европе не означает отсутствие роли некоторых других штаммов SARS-CoV-2.

Ниже на примере США приведен более развернутый пример роли другого штамма SEA, который стал самым доминантным в стране (50.1%), затем следует WE1- (34,8%). Изначально SEA-генотип был выявлен 17 марта 2020 г. в 41 случае в штате Вашингтон и в 7 на круизном корабле cases Grand Diamond. SEA-генотип был «импортирован» в США из китайской провинции Хубэй 15 января 2020 г. [34].

7 апреля 2020 г. SEA-генотип был обнаружен в 41 случае в Австралии, в 26 в Канаде, в 11 в Исландии, что свидетельствует об “экспорте” SEA-генотипа из США. По состоянию на 7 апреля 2020 г. мировое распространение SEA-генотипа достигло 11.8% [9].

Таким образом, США пережили две волны импорта двух наиболее актуальных для страны штаммов: SEA из китайского Хубэя и WE1 – из Западной Европы [9].

Ниже представлены рисунки, которые отражают мировую динамику мутаций SARS-CoV-2, распространенность генотипов в различных странах мира.



Достоинством исследования [7] является то, что это самое крупное молекулярно-эпидемиологическое и геномное исследование вируса SARS-CoV-2. Создан мировой каталог всех известных на данный момент мутаций SARS-CoV-2. Созданный алгоритм происхождения штамма (АПШ) позволяет в режиме реального времени проводить эффективный мониторинг динамики мутаций в любой точке планеты, а также предоставлять качественный анализ.

Все достоинства проведенного исследования в конечном результате нацелены на решение актуальных проблем диагностики и лечения, которые исходят от новых штаммов SARS-CoV-2.

Classified by SOO

Classified by clustering		Level1					Level2					Total	Concordance	
		SEA	ES	AU2	GD	BJ/KR	WE1	SG/WE2	DE	AU	NL			Others
Level1	SEA	472										84	556	84.9%
	ES		52									4	56	92.9%
	AU2			41	1							2	44	93.2%
	GD				21							0	21	100.0%
	BJ/KR					12						2	14	85.7%
Level2	WE1						2016					142	2158	93.4%
	SG/WE2							411				160	571	72.0%
	DE								107			20	127	84.3%
	AU									76		26	102	74.5%
	NL										62	0	62	100.0%
Others							35				1	972	1008	96.4%
Total													4719	89.8%

Рисунок. Эффективность АПШ в классифицировании мутаций геномов вируса SARS-CoV-2 к генотипам

Тесно связано с только что приведенной темой мониторинга и анализа геномных мутаций вируса SARS-CoV-2 недавнее появление и распространение трех необычных штаммов.

В декабре 2020 г. появились первые сообщения о новых необычных штаммах вируса SARS-CoV-2 в Великобритании [10, 27], Южной Африке [11], в Бразилии [12,35-37]. Английский и южно-африканский штаммы характеризовались необычным изменением в аминокислоте N501Y, вызванного мутацией A23063T. По результатам филогенетического исследования [13] английский штамм был назван N501Y V1 (B117), а южно-африканский N501Y V2 (B1351), бразильский P.1 (20J/501Y.V3).

Считается, что английский штамм импортирован из австралийской Виктории, а южно-африканский – из американского Нью-Йорка. Однако эти штаммы названы английским и южно-африканским потому, что именно эти страны стали массовыми инкубаторами.

На вероятность зарождения N501Y-мутации указывалось в одной китайской работе [38], в которой в ходе экспериментов над мышами была выявлена N501Y-мутация.

Однако интереснее факт классифицирования этих двух штаммов к WE1-генотипу: N501Y V1 (B117) к WE1.1, N501Y V2 (B1351) к WE1.2. [13].

Роль N501Y V1 (B117), N501Y V2 (B1351) заключается в том, что эти штаммы представляют потенциальную угрозу, став доминантными штаммами на мировом уровне.

Приведенное исследование [7] показывает, что некогда доминантные штаммы могут терять свою силу, а на их смену приходят другие. 7 апреля 2020 г. SEA-генотип имел 11.8% – мировую распространенность, однако эта цифра резко упала до 1.0% к концу декабря 2020 г.

Эти три новых штамма SARS-CoV-2 были названы «штаммами обеспокоенности» (от английского «variants of concern») [14, 39], что подчеркнуло особо настороженное отношение стран мира к этим трем новым мутациям.

Английский штамм.

Трансмиссивность.

Сообщалось, что домен связывания рецепторов (ДСР) варианта 501Y.V1 SARS-CoV-2 имеет примерно в 10 раз более высокое сродство связывания с человеческим ACE2, чем ДСР родительского штамма N501, что указывает на потенциальный механизм более высокой степени контагиозности, наблюдаемой с этим штаммом [40].

Трансмиссивность английского штамма ученые ассоциируют с мутациями N501Y и P681H [38].

Трансмиссивность английского штамма по итогам математического моделирования составила 56% [39, 41] по состоянию на декабрь 2020 года. Согласно Английской консультативной группе по новым респираторным вирусным угрозам, трансмиссивность 71%, выше, чем у всех других предыдущих штаммов [42-45].

Математическое моделирование показало, что трансмиссивность английского штамма (с 5 ноября по 2 декабря 2020 года) была равна среднему $R=1.25$ в сравнении с 0.85 всех других предыдущих штаммов [46, 47].

Американский центр по контролю и предупреждению болезней выявил 76 случаев В.1.1.7 в 10 штатах США на момент 13 января 2021 года. Проведенное моделирование показывает высокую вероятность того, что английский штамм станет доминантным в США в марте 2021 года [48].

Согласно Центрам по контролю и предупреждению болезней, большинство коммерческих ОТ-ПЦР-тестов будут эффективными против новых актуальных штаммов [49].

То же самое касается тестов на основе антигенов, серологических тестов на антитела [50, 51].

Исследование, инициированное английским правительством, показало эффективность 5 антигенных тестов Abbott Panbio, Fortress, Innova, Roche/SD Biosensor nasal swab, and Surescreen [52, 53].

Английский штамм VOC202012/01, 501Y.V1, В.1.1.7

Тяжесть течения.

Тяжесть течения английского штамма значительно выше по сравнению с предыдущими штаммами [54].

Согласно математическому моделированию, в 2021 году (против 2020) ожидается повышение количества госпитализаций и смертей [39], однако это противоречит другому исследованию [43, 55].

Данных о тяжести английского штамма очень мало. Оценка осложнена тем, что большинство случаев, которые описаны в исследованиях, относятся к людям младше 60 лет, которые традиционно меньше подвержены осложнениям [56].

Преодоление иммунной системы.

Препараты.

В некоторых исследованиях [57-59] не выявлена сопротивляемость N501Y на антитела препаратов REGN-COV2: REGN10933 и REGN10987 за исключением незначительной сопротивляемости к LY-CoV016 [57].

Вакцины.

Исследования низкого доказательного качества показывают отсутствие значимой сопротивляемости английского штамма вакцинам [44, 49].

Вакцины Comirnaty®(Pfizer-BioNTech) (препринт с выборкой серологических образцов 20 участников продемонстрировал эффективность вакцины BNT162b2 против английского штамма) [60] и Vaxzevria® (AstraZeneca-Oxford) эффективны (74% у Vaxzevria® (AstraZeneca-Oxford) против английского штамма.

Вакцина NVX-CoV2373 от Novavax vaccine показала 85.6% эффективность [61]. Эффективность Moderna пока не доказана [62-64].

Южно-африканский штамм N501Y.V2, B.1.351

N501Y.V2, B.1.351 стал доминантным штаммом в Южной Африке за считанные недели [11].

Трансмиссивность. Математическое моделирование показало, что трансмиссивность 501Y.V2 50%, что выше, чем у предыдущих штаммов в Южной Африке [44, 65].

Обладает ли N501Y.V2, B.1.351 более высокой тяжестью течения, остается открытым [13, 49, 65, 66].

Согласно Центрам по контролю и предупреждению болезней, большинство коммерческих ОТ-ПЦР-тестов будут эффективными против новых актуальных штаммов [49].

То же самое касается тестов на основе антигенов, серологических тестов на антитела [50, 51].

Преодоление иммунной системы.

Плазма крови. Лабораторные исследования с ограниченной выборкой участников показали сопротивляемость N501Y.V2, B.1.351 нейтрализации антителами донорской крови [67, 68].

Исследования низкого доказательного качества показывают отсутствие значимой сопротивляемости южно-африканского штамма вакцинам [44, 49].

Например, препринт с выборкой серологических образцов 20 участников продемонстрировал эффективность вакцины BNT162b2 от Pfizer-BioNTech против английского штамма [60].

Тем не менее существуют исследования, ставящие под сомнение эффективность вакцин против южно-африканского штамма.

Африканское исследование показало низкую эффективность 10.6% (95% ДИ: -66.4 до 52.2) двух доз вакцины Vaxzevria® (AstraZeneca-Oxford) в случае легкого-среднего течения тяжести больных. Данные о тяжести течения отсутствуют. Исследование показывает, что сопротивляемость N501Y.V2, B.1.351 кроется в мутации E484K [69].

Власти ЮАР отказались от Vaxzevria® (AstraZeneca-Oxford). Однако интервал дозы в исследовании был равен 21-35 дням, что существенно ниже интервала, равного 12 неделям, как в случае с Бельгией, в которой эффективность вакцины оказалась гораздо выше [70].

В другом китайском исследовании показано 9-кратное снижение антительной нейтрализации 501Y.V2, B.1.351 после вакцины Vaxzevria® (AstraZeneca-Oxford) [71].

Вакцина от Novavax: 60% в выборке испытуемых с отрицательным ВИЧ-результатом и 49.4% в общей выборке [61].

Эффективность Comirnaty®(Pfizer-BioNTech) и Moderna против N501Y.V2, B.1.351 не доказана, однако по некоторым сообщениям эти вакцины такой эффективностью обладают [72-74].

Бразильский штамм N501Y.V3, P.1, B.1.1.28.**Трансмиссивность.**

Трансмиссивность N501Y.V3, P.1, B.1.1.28 не установлена [66]. Тем не менее существуют отдельные исследования на эту тему.

Моделирование с использованием данных наблюдения за больными в бразильском городе Манаусе показало 2.6-кратную трансмиссивность N501Y.V3, P.1, B.1.1.28, это самая высокая трансмиссивность среди трех самых актуальных штаммов [75].

Однако по другим данным, трансмиссивность кратна 1.4-2.2 [12]

Согласно Центрам по контролю и предупреждению болезней, большинство коммерческих ОТ-ПЦР будут эффективными против новых актуальных штаммов [49].

То же самое касается тестов на основе антигенов, серологических тестов на антитела [50, 51].

Бразильский штамм.**Тяжесть течения.**

В одном бразильском исследовании [36] в городе Манаус в Бразилии с декабря 2020 по январь 2021 г. произошел всплеск госпитализаций соответственно с 552 до 3,431.

Авторы исследования связали этот всплеск госпитализаций с новым бразильским штаммом, который (несмотря на проведенную массовую кампанию по использованию донорской крови переболевших больных коронавирусной инфекцией) показал высокую сопротивляемость к антителам в крови.

Преодоление иммунной системы.**Вакцины.**

Данных об эффективности существующих вакцин против N501Y.V3, P.1, B.1.1.28 нет, однако наличие мутационного вируса E484K в N501Y.V3, P.1 (как в южно-африканском штамме) говорит о вероятной схожести эффективности вакцин против южно-африканского и бразильского штаммов [68].

Достоинством обзора [76] является рассмотрение исследований на момент 13 апреля 2021 года. В этом отношении данный обзор превосходит предыдущие обзоры [16, 77], так как эти два обзора написаны по состоянию на февраль 2021 г.

В этом отношении наш обзор равен первому (по состоянию на апрель 2021 г.) и превосходит два других (по состоянию на февраль 2021 г.). Однако превосходство нашего обзора над первым все же есть, и оно заключается в использовании русского языка. Это важное замечание, так как преобладающая часть всех мировых исследований написана на английском языке, которым владеет не очень большой процент представителей медицинской сферы в странах бывшего Советского Союза. Может, в обычной ситуации есть возможность ознакомиться с переводом (через переводческие агентства, через услугу некоторых коллег и т.д.). Но это в обычной неэкстренной ситуации, а что же в экстренной? В экстренной ситуации времени на решение вопроса с переводом просто нет, а во-вторых, представители медицинской сферы в странах бывшего Советского Союза банально заняты повседневными задачами, связанными с диагностикой и лечением больных вирусом SARS-CoV-2 (включая новыми штаммами).

Однако общим для всех трех обзоров литературы является спешность, с которой все они были проведены, что вызвано требованиями срочности и необходимости в условиях мировой пандемии, чтобы облегчить поиск (среди 115,000 статей по коронавирусной инфекции) интересующих данных медицинскими профессионалами. Такая поспешность привела к ситуации, когда некоторые включенные в обзоры исследования еще находятся на стадии препринта и не рецензированы.

Следует отметить, что тогда ровно такое ограничение и у нашего обзора. Ведь в обзор попали все самые актуальные исследования по состоянию на апрель 2021 г., однако в условиях экстренности актуальными признаются даже статьи (которые даже не имеют отношения к крупным исследованиям), находящиеся на стадии препринта.

В этом отношении объективность всех обзоров вызывает сомнения, так как золотой стандарт научного медицинского исследования это крупные исследования, систематические обзоры, проведенные по всем требуемым стандартам. Однако включение в обзоры значительного количества статей, находящихся на стадии препринта, еще не прошедших рецензию, плюс отсутствие среди этих статей крупных исследований никак не вписывается в требуемые стандарты.

С другой стороны, мир переживает экстренную ситуацию, когда при дефиците времени нужен быстрый обмен исследовательскими данными, чтобы вместе бороться с новыми и перспективными штаммами вируса SARS-CoV-2. Именно по этой причине авторы обзоров литературы подчеркивали, что их работа была осуществлена в экстренном порядке, нарушая требуемые стандарты научного медицинского исследования.

Нужны исследования, которые должны внести ясность в вопросе о механизме мутаций вируса SARS-CoV-2 [7].

Этот вопрос является центральным, так как повышение уровня понимания данного механизма может способствовать повышению уровня понимания поставленных в настоящем обзоре актуальных тем, а именно: трансмиссивность, тяжесть течения заболевания, сопротивляемость средствам диагностики и лечения (к примеру, моноклональными препаратами, конвалесцентной плазмой, вакцинами).

Такая тема, как сопротивляемость новых штаммов SARS-CoV-2 к современным средствам лечения, крайне важна.

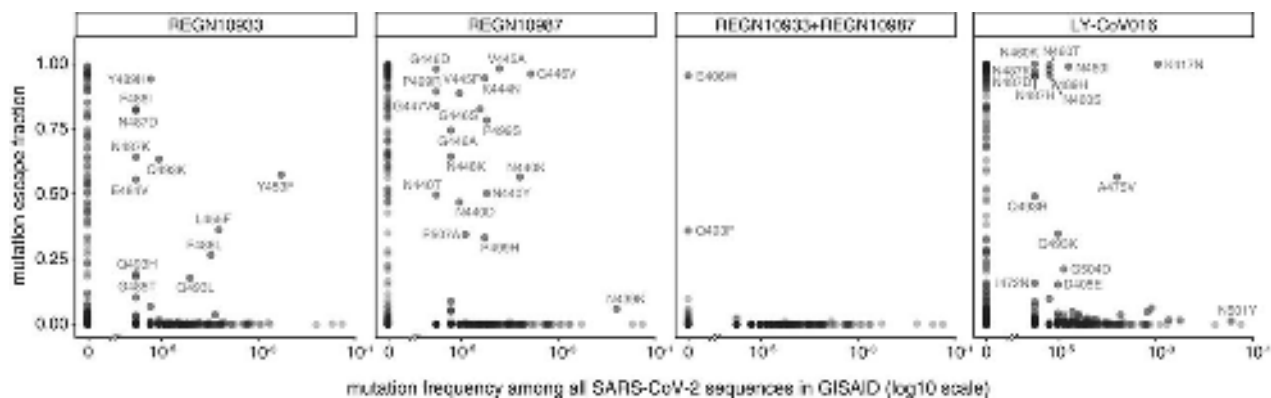
Антитела призваны нейтрализовать вирус SARS-CoV-2 [78]. Большинство ведущих антител против SARS-CoV-2 нацелены на домен связывания вирусных рецепторов, который опосредует связывание с рецептором ангиотензинпревращающего фермента 2 (ACE2) [79].

Однако высказываются опасения, что новые штаммы SARS-CoV-2 представляют угрозу в плане повышения сопротивляемости к антителам, которые появляются в результате применения конвалесцентной плазмы крови или вакцины. В одном исследовании [57] был придуман и применен новый метод сканирования мутаций с целью изучения степени эффективности трех вирусных антител: REGN-COV2: REGN10933 и REGN10987 от компании Regeneron [80] и LY-CoV016 (CB6 or JS016) от компании Eli Lilly [81] против всех известных «человеческих» мутационных последовательностей (317,866), найденных в GISAID по состоянию на 11 января 2021. Главной целью исследования было формирование карты, которая должна отразить степень эффективности трех лечебных антител против мутационных вариантов.

REGN-COV2: REGN10933 и REGN10987 (лекарственный коктейль из двух моноклональных антител касиривимаба и имдевимаба) получил экстренное (но не полноценное) одобрение от американского Управления по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов на применение, а LY-CoV016 на 3 стадии клинических испытаний [82].

Результатом исследования [83] стало выявление значительного количества мутаций, которые показали повышенную сопротивляемость REGN10933 и REGN10987 от компании Regeneron и LY-CoV016 (CB6 or JS016) от компании Eli Lilly.

Ниже представлен рисунок, который отражает результаты исследования.



В исследовании темы сопротивляемости новых штаммов вируса SARS-CoV-2 к средствам лечения (к примеру, моноклональными препаратами, конвалесцентной плазмой, вакцинами) важная роль отведена мировому мониторингу динамики мутаций, при которой идет сбор и анализ данных о степени сопротивляемости штаммов к тем или иным средствам лечения, вся аналитика выдается в режиме реального времени. Такой мониторинг способствует оптимизации средств диагностики.

Однако на деле по разным причинам происходят нерациональные процессы в разных странах.

Например, мировой мониторинг динамики мутаций SARS-CoV-2 варьируется от страны к стране. Лидерами являются Австралия, Новая Зеландия, Великобритания, Дания, потому что эти страны проводят геномное секвенирование на уровне 5-50% от общего количества случаев. Отстающими странами являются США, Франция, Испания, Бразилия, где уровень геномного секвенирования равен 1% от общего количества случаев [84].

В США 25% от общего количества официально зарегистрированных случаев заражения SARS-CoV-2, однако в стране проведено мало исследований по геномному секвенированию вируса SARS-CoV-2 [85-88].

Даже развитые страны испытывают актуальные проблемы с оптимизацией мирового мониторинга геномных мутаций. Однако же другие страны «умудряются» показывать положительные результаты.

С учетом отсутствия мировой гармонии (по-другому это назвать нельзя) в борьбе с общим злом, в ходе одного исследования [89] было создано соответствующее бесплатное веб-приложение COVID-19 CG (Covidcg.org), которое обладает мощным функционалом и позволяет работать в режиме реального времени.

Следует отметить, что в мире созданы и другие аналогичные веб-приложения

NextStrain [90], CoV-GLUE [91], UCSC SARS-CoV-2 Genome Browser [92], COVID-19 Viral Genome Analysis Pipeline [28], COVIDep [93], WashU Virus Genome Browser [94].

Следует отметить, что сбор и анализ данных по геномным мутациям SARS-CoV-2 требует значительных средств, включая человеческий капитал, финансы, материально-техническое обеспечение. Поэтому не все страны могут себе это позволить, что снижает качество мер по профилактике и борьбе с мутациями вируса SARS-CoV-2. Таким образом, указанные веб-приложения по геномным мутациям играют положительную роль.

И тем не менее, таких мероприятий явно недостаточно, так как нет мировой гармонии усилий, когда даже самая развитая страна мира США не справляется с оптимизацией мониторинга и анализа геномных мутаций у себя на территории (при крайне высокой доле зарегистрированных случаев заражения и смертности), что тут говорить о мировой гармонии?

В этой связи следует привести одно мексиканское исследование [4], которое показало наличие в мире геномных областей с высоким и низким аминокислотным или нуклеотидным

разнообразием, из чего следует вывод, что регионы мира с низким разнообразием имеют «окно возможностей» для тестирования и применения новых средств и лечения больных с SARS-CoV-2, так как высокое разнообразие сопряжено с рисками снижения эффективности этих средств [95, 96].

С одной стороны, такое окно возможностей существует, и его странам с низким аминокислотным или нуклеотидным разнообразием следует использовать. Однако, с другой стороны, штаммы вируса SARS-CoV-2 постоянно мутируют и адаптируются, то есть регион с низким разнообразием очень скоро может превратиться в регион с высоким. А что есть этот регион в стране с низким уровнем экономического развития? Это важно, ведь было отмечено, что исследование геномных мутаций вируса требует больших средств.

Мониторинг и анализ геномных мутаций в режиме реального времени, конечно, вносит значительный вклад в повышение уровня понимания механизма геномных мутаций. Однако этого недостаточно, так как еще нужен целый пласт современных исследований, включающих эпидемиологические, клинические, экспериментальные, биофизические, математические, вычислительные [97, 98].

Тем не менее, повторим: без мировой гармонии такой пласт оптимизировать практически не удастся.

Суммируя, понимание механизма геномных мутаций вируса SARS-CoV-2 необходимо для приведения мира в нормальное прежнее состояние [99, 100].

Реальные сдвиги в этом направлении повысят уровень понимания сопротивляемости новых штаммов вируса SARS-CoV-2 к средствам лечения (к примеру, моноклональными препаратами, конвалесцентной плазмой, вакцинами).

Это актуально с учетом того, что по всем этим темам на данный момент нет крупных исследований, а среди имеющихся много исследований на стадии препринта.

Источники

- [1] WHO COVID-19 Dashboard [Internet]. [cited 2021 Jan 1]. Available from: <https://Covid19.who.int/>
- [2] Wu F, Zhao S, Yu B, Chen Y-M, Wang W, Song Z-G, et al. A new coronavirus associated with human respiratory disease in China. *Nature*. 2020;579(7798):265–9.
- [3] Ye, Z.-W.; Yuan, S.; Yuen, K.-S.; Fung, S.-Y.; Chan, C.-P.; Jin, D.-Y. Zoonotic origins of human coronaviruses. *Int. J. Biol. Sci.* 2020, 16, 1686–1697
- [4] Flores-Alanis, A.; Cruz-Rangel, A.; Rodríguez-Gómez, F.; González, J.; Torres-Guerrero, C.A.; Delgado, G.; Cravioto, A.; Morales-Espinosa, R. Molecular Epidemiology Surveillance of SARS-CoV-2: Mutations and Genetic Diversity One Year after Emerging. *Pathogens* 2021, 10, 184. <https://doi.org/10.3390/pathogens10020184>
- [5] Lan, J.; Ge, J.; Yu, J.; Shan, S.; Zhou, H.; Fan, S.; Zhang, Q.; Shi, X.; Wang, Q.; Zhang, L.; et al. Structure of the SARS-CoV-2 spike receptor-binding domain bound to the ACE2 receptor. *Nature* 2020, 581, 215–220.
- [6] Hu, J.; He, C.L.; Gao, Q.; Zhang, G.J.; Cao, X.X.; Long, Q.X.; Deng, H.J.; Huang, L.Y.; Chen, J.; Wang, K.; et al. The D614G mutation of SARS-CoV-2 spike protein enhances viral infectivity. *bioRxiv* 2020.
- [7] Yan Chena, Shiyong Lia, Wei Wu. Distinct mutations and lineages of SARS-CoV-2 virus in the early phase of COVID-19 pandemic and subsequent global expansion. *bioRxiv*

- preprint doi: <https://doi.org/10.1101/2021.01.05.425339>; this version posted January 15, 2021.
- [8] Holshue ML, DeBolt C, Lindquist S, Lofy KH, Wiesman J, Bruce H, et al. First Case of 2019 Novel Coronavirus in the United States. *New England Journal of Medicine*. 2020 Mar 5;382(10):929–36.
- [9] Bedford T, Greninger AL, Roychoudhury P, Starita LM, Famulare M, Huang M-L, et al. Cryptic transmission of SARS-CoV-2 in Washington state. *Science*. 2020 Sep 10.
- [10] Andrew Rambaut, Nick Loman, Oliver Pybus, Wendy Barclay, Jeff Barrett, Alesandro Carabelli, Tom Connor, Tom Peacock, David L Robertson, Erik Volz, COVID-19 Genomics Consortium UK (CoG-UK) (2020) Preliminary genomic characterisation of an emergent SARS-CoV-2 lineage in the UK defined by a novel set of spike mutations, *Virological.org*. Available at: <https://virological.org/t/preliminary-genomic-characterisation-of-an-emergent-sars-cov-2-lineage-in-the-uk-defined-by-a-novel-set-of-spike-mutations/563>
- [11] Tegally, H. et al. (2020) ‘Emergence and rapid spread of a new severe acute respiratory syndrome-related coronavirus 2 (SARS-CoV-2) lineage with multiple spike mutations in South Africa’, *bioRxiv. medRxiv*. doi: 10.1101/2020.12.21.20248640.
- [12] Faria, N. R. et al. (2021) Genomic characterisation of an emergent SARS-CoV-2 lineage in Manaus: preliminary findings. Available at: <https://virological.org/t/genomic-characterisation-of-an-emergent-sars-cov-2-lineage-in-manaus-preliminary-findings/586>.
- [13] WHO SARS-CoV-2 Variants, [Internet]. [cited 2021 Jan 12]. Available from: <https://www.who.int/csr/don/31-december-2020-sars-cov2-variants/en/>
- [14] European Centre for Disease Prevention and Control. Rapid increase of a SARS-CoV-2 621 variant with multiple spike protein mutations observed in the United Kingdom – 20 December 622 2020. ECDC: Stockholm; 2020
- [15] COVID-19 Critical Intelligence Unit. Living Evidence – SARS-CoV-2 variants. 5 February 2021
- [16] Ontario Agency for Health Protection and Promotion (Public Health Ontario). COVID-19 UK variant VOC-202012/01 – what we know so far [Internet]. Toronto, ON: Queen’s Printer for Ontario; 2020 [cited 2021 Feb 02]. Available from: <https://www.publichealthontario.ca/-/media/documents/ncov/Covid-wwksf/2020/12/what-we-know-uk-variant.pdf?la=en>
- [17] Zhou H, Chen X, Hu T, Li J, Song H, Liu Y, et al. A Novel Bat Coronavirus Closely Related to SARS-CoV-2 Contains Natural Insertions at the S1/S2 Cleavage Site of the Spike Protein. *Curr Biol*. 2020 Jun 8;30(11):2196-2203.e3.
- [18] Lu R, Zhao X, Li J, Niu P, Yang B, Wu H, et al. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *The Lancet*. 2020 Feb 22;395(10224):565–74.
- [19] Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020 15;395(10223):497–506.
- [20] Li Q, Guan X, Wu P, Wang X, Zhou L, Tong Y, et al. Early Transmission Dynamics in Wuhan, China, of Novel Coronavirus–Infected Pneumonia. *N Engl J Med*. 2020 Mar 26;382(13):1199–207.

- [21] Tang X, Wu C, Li X, Song Y, Yao X, Wu X, et al. On the origin and continuing evolution of SARS-CoV-2. *Natl Sci Rev* [Internet]. [cited 2020 Oct 17]; Available from: <https://academic.oup.com/nsr/advance-article/doi/10.1093/nsr/nwaa036/5775463>
- [22] Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J, et al. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med*. 2020 Jan 24;
- [23] Liu, Q.; Zhao, S.; Shi, C.-M.; Song, S.; Zhu, S.; Su, Y.; Zhao, W.; Li, M.; Bao, Y.; Xue, Y.; et al. Population Genetics of SARS-CoV-2: Disentangling Effects of Sampling Bias and Infection Clusters. *Genom. Proteom. Bioinform*. 2020, 4–11.
- [24] Ogando, N.S.; Ferron, F.; Decroly, E.; Canard, B.; Posthuma, C.C.; Snijder, E.J. The Curious Case of the Nidovirus Exoribonuclease: Its Role in RNA Synthesis and Replication Fidelity. *Front. Microbiol*. 2019, 10, 1813.
- [25] Yao, H.; Lu, X.; Chen, Q.; Xu, K.; Chen, Y.; Cheng, M.; Chen, K.; Cheng, L.; Weng, T.; Shi, D.; et al. Patient-derived SARS-CoV-2 mutations impact viral replication dynamics and infectivity in vitro and with clinical implications in vivo. *Cell Discov*. 2020, 6, 1–16.
- [26] Lorenzo-Redondo, R.; Nam, H.H.; Roberts, S.C.; Simons, L.M.; Jennings, L.J.; Qi, C.; Achenbach, C.J.; Hauser, A.R.; Ison, M.G.; Hultquist, J.F.; et al. A clade of SARS-CoV-2 viruses associated with lower viral loads in patient upper airways. *EBioMedicine* 2020, 62, 103112.
- [27] Volz, E.; Hill, V.; McCrone, J.T.; Price, A.; Jorgensen, D.; O'Toole, Á.; Southgate, J.; Johnson, R.; Jackson, B.; Nascimento, F.F.; et al. Evaluating the Effects of SARS-CoV-2 Spike Mutation D614G on Transmissibility and Pathogenicity. *Cell* 2021, 184, 64–75.e11.
- [28] Korber, B.; Fischer, W.M.; Gnanakaran, S.; Yoon, H.; Theiler, J.; Abfalterer, W.; Hengartner, N.; Giorgi, E.E.; Bhattacharya, T.; Foley, B.; et al. Tracking Changes in SARS-CoV-2 Spike: Evidence that D614G Increases Infectivity of the COVID-19 Virus. *Cell* 2020, 182, 812–827.e19.
- [29] Plante, J.A.; Liu, Y.; Liu, J.; Xia, H.; Johnson, B.A.; Lokugamage, K.G.; Zhang, X.; Muruato, A.E.; Zou, J.; Fontes-Garfias, C.R.; et al. Spike mutation D614G alters SARS-CoV-2 fitness. *Nature* 2020, 1–6.
- [30] Deng X, Gu W, Federman S, du Plessis L, Pybus OG, Faria N, et al. Genomic surveillance reveals multiple introductions of SARS-CoV-2 into Northern California. *Science*. 2020 Jun 8.
- [31] Fauver JR, Petrone ME, Hodcroft EB, Shioda K, Ehrlich HY, Watts AG, et al. Coast-to-Coast Spread of SARS-CoV-2 during the Early Epidemic in the United States. *Cell*. 2020 May 28;181(5):990-996.e5.
- [32] Gonzalez-Reiche AS, Hernandez MM, Sullivan MJ, Ciferri B, Alshammary H, Obla A, et al. Introductions and early spread of SARS-CoV-2 in the New York City area. *Science*. 2020 Jul 17;369(6501):297–301.
- [33] Gudbjartsson DF, Helgason A, Jonsson H, Magnusson OT, Melsted P, Norddahl GL, et al. Spread of SARS-CoV-2 in the Icelandic Population. *N Engl J Med*. 2020 Apr 14
- [34] Holshue ML, DeBolt C, Lindquist S, Lofy KH, Wiesman J, Bruce H, et al. First Case of 2019 Novel Coronavirus in the United States. *New England Journal of Medicine*. 2020 Mar 5;382(10):929–36.

- [35] Naveca, F., Nascimento, V., et al. (2021) 'Phylogenetic relationship of SARS-CoV-2 sequences from Amazonas with emerging Brazilian variants harboring mutations E484K and N501Y in the Spike protein', *Virological.org*. Available at: <https://virological.org/t/phylogenetic-relationship-of-sars-cov-2-sequences-from>
- [36] Sabino, E. C. et al. (2021) 'Resurgence of COVID-19 in Manaus, Brazil, despite high seroprevalence', *The Lancet*. doi: 10.1016/S0140-6736(21)00183-5.
- [37] Voloch, C. M. et al. (2020) 'Genomic characterization of a novel SARS-CoV-2 lineage from Rio de Janeiro, Brazil', *medRxiv*. Available at: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.12.23.20248598v1.abstract>.
- [38] Gu H, Chen Q, Yang G, He L, Fan H, et al. Adaptation of SARS-CoV-2 in BALB/c mice for 694 testing vaccine efficacy. *Science*. 2020, 369(6511):1603-1607. DOI: 695 10.1126/science.abc4730.
- [39] Davies NG, Barnard RC, Jarvis CI, et al Estimated transmissibility and severity of novel SARS-CoV-2 Variant of Concern 202012/01 in England. *CMMID*. Preprint published online December 23, 2020. Updated December 31, 2020. doi:10.1101/2020.12. 24.20248822
- [40] Zhang, G. et al. The basis of a more contagious 501Y.V1 variant of SARS-COV-2. *bioRxiv* (2021) doi:10.1101/2021.02.02.428884. [Pre-print, not peer-reviewed]
- [41] Volz, E.; Mishra, S.; Chand, M.; Barrett, J.C.; Johnson, R.; Hopkins, S.; Gandy, A.; Rambaut, A.; Ferguson, N.M. Transmission of SARS-CoV-2 Lineage B.1.1.7 in England: Insights from linking epidemiological and genetic data. *medRxiv* 2021.
- [42] Lauring AS, Hodcroft EB. Genetic variants of SARS-CoV-2 – what do they mean? *Jama*. 2021.
- [43] Kirby T. New variant of SARS-CoV-2 in UK causes surge of COVID-19. *The Lancet Respiratory medicine*. 2021. 8. Tang JW, Tambyah PA, Hui DS. Emergence of a new SARS-CoV-2 variant in the UK. *The Journal of infection*. 2020.
- [44] Mahase E. Covid-19: What have we learnt about the new variant in the UK? *BMJ (Clinical research ed)*. 2020;371:m4944.
- [45] New and Emerging Respiratory Virus Threats Advisory Group. NERVTAG meeting on SARSCoV-2 variant under investigation VUI-202012/01. 2020.
- [46] Lineage-specific growth of SARS-CoV-2 B.1.1.7 during the English national lockdown -SARS-CoV2 coronavirus / nCoV-2019 *Genomic Epidemiology* [Internet]. *Virological*. 2020 [cited 2021 Jan 29]. Available from: <https://virological.org/t/lineage-specific-growth-of-sars-cov-2-b-1-1-7-during-theenglish-national-lockdown/575> and another study that it was 75% more transmissible than other variants.
- [47] Leung K, Shum MH, Leung GM, Lam TT, Wu JT. Early transmissibility assessment of the N501Y mutant strains of SARS-CoV-2 in the United Kingdom, October to November 2020. *Eurosurveillance*. 2021 Jan 7;26(1):2002106.
- [48] Galloway, S. E. et al. Emergence of SARS-CoV-2 B.1.1.7 Lineage — United States, December 29, 2020–January 12, 2021. *MMWR. Morb. Mortal. Wkly. Rep.* 70, (2021).
- [49] U.S. Centers for Disease Control and Prevention. Emerging SARS-CoV-2 Variants. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/more/science-and-research/scientific-briefemerging-variants.html> (2021).

- [50] FIND. Novel variants of SARS-CoV-2 and the impact on diagnostic testing. <https://www.finddx.org/Covid-19/novel-variants/> (2021).
- [51] World Health Organization. Molecular assays to diagnose COVID-19: Summary table of available protocols. <https://www.who.int/publications/m/item/molecular-assays-to-diagnose-Covid-19-summary-table-of-available-protocols> (2020).
- [52] Public Health England. SARS-CoV-2 lateral flow antigen tests: evaluation of VUI-202012/01. <https://www.gov.uk/government/publications/sars-cov-2-lateral-flow-antigen-tests-evaluation-of-vui-20201201/sars-cov-2-lateral-flow-antigen-tests-evaluation-of-vui-20201201> (2020).
- [53] Abdel-Sater, F. et al. A Rapid and Low-Cost protocol for the detection of B.1.1.7 lineage of SARSCoV-2 by using SYBR Green-Based RT-qPCR. medRxiv (2021) doi:10.1101/2021.01.27.21250048. [Pre-print, not peer-reviewed]
- [54] S1095_NERVTAG_update_note_on_B.1.1.7_severity_20210211.pdf [Internet]. [cited 2021 Apr 9]. Available from: https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/961042/S1095_NERVTAG_update_note_on_B.1.1.7_severity_20210211.pdf
- [55] Technical_Briefing_VOC202012-2_Briefing_2_FINAL.pdf [Internet]. [cited 2021 Jan 29]. Available from: https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/949639/Technical_Briefing_VOC202012-2_Briefing_2_FINAL.pdf
- [56] European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). COVID-19 surveillance report. Week 50, 2020. Stockholm: ECDC; [17 December, 2020]. Available from: <https://Covid19-surveillancereport.ecdc.europa.eu/>
- [57] T. N. Starr et al., Cell 182, 1295–1310.e20 (2020).
- [58] A. J. Greaney et al., Cell Host Microbe 29, 44–57.e9 (2021)
- [59] A. Rambaut et al., “Preliminary genomic characterisation of an emergent SARS-CoV-2 lineage in the UK defined by a novel set of spike mutations,” Virological.org (2020); <https://virological.org/t/preliminary-genomic-characterisation-of-an-emergentsars-cov-2-lineage-in-the-uk-defined-by-a-novel-set-of-spike-mutations/563>.
- [60] Xie X, Zou J, Fontes-Garfias CR, Xia H, Swanson KA, Cutler M, et al. Neutralization of N501Y mutant SARS-CoV-2 by BNT162b2 vaccine-elicited sera. bioRxiv : the preprint server for biology. 2021:2021.01.07.425740.
- [61] Mahase E. Covid-19: Novavax vaccine efficacy is 86% against UK variant and 60% against South African variant. BMJ. 2021;372:n296. Available from: <https://doi.org/10.1136/bmj.n296>
- [62] Vasileiou E, Simpson C, Robertson C. Effectiveness of first dose of COVID-19 vaccines against hospital admissions in Scotland: national prospective cohort study of 5.4 million people. Pre-print [Internet]. 2021 Feb 22 [cited 2021 Feb 23]; Available from: https://www.ed.ac.uk/files/atoms/files/scotland_firstvaccinatedata_preprint.pdf
- [63] Hall VJ, Foulkes S, Saei A, Andrews N, Oguti B, Charlett A, et al. Effectiveness of BNT162b2 mRNA Vaccine Against Infection and COVID-19 Vaccine Coverage in Healthcare Workers in England, Multicentre Prospective Cohort Study (the SIREN Study)

- [Internet]. Rochester, NY: Social Science Research Network; 2021 Feb [cited 2021 Feb 24]. Report No.: ID 3790399. Available from: <https://papers.ssrn.com/abstract=3790399>
- [64] Bernal JL, Andrews N, Gower C, Stowe J, Robertson C, Tessier E, et al. Early effectiveness of COVID-19 vaccination with BNT162b2 mRNA vaccine and ChAdOx1 adenovirus vector vaccine on symptomatic disease, hospitalisations and mortality in older adults in England. medRxiv. 2021 Mar 2;2021.03.01.21252652.
- [65] Pearson CAB, Russell TW, Davies N, Kucharski AJ, CMMID COVID-19 working group, Edmunds WJ, et al. Estimates of severity and transmissibility of novel South Africa SARS-CoV-2 variant 501Y.V2. 2021.
- [66] European Centre for Disease Prevention and Control. Risk related to the spread of new SARSCoV-2 variants of concern in the EU/EEA – first update: 21 January 2021 [Internet]. Stockholm: European Centre for Disease Prevention and Control; 2021 [cited 2021 Feb 02]. Available from: <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/COVID-19-risk-related-to-spread-of-newSARS-CoV-2-variants-EU-EEA-first-update.pdf>
- [67] Wibmer CK, Ayres F, Hermanus T, Madzivhandila M, Kgagudi P, Lambson BE, et al. SARS-CoV-2 501Y.V2 escapes neutralization by South African COVID-19 donor plasma. bioRxiv. 2021 Jan 19;2021.01.18.427166. 32. Cele S, Gazy I, Jackson L, Hwa S-H, Tegally H, Lustig G, et al. Escape of SARS-CoV-2 501Y.V2 variants from neutralization by convalescent plasma. medRxiv. 2021 Jan 26;2021.01.26.21250224.
- [68] Greaney, A. J. et al. Comprehensive mapping of mutations to the SARS-CoV-2 receptor-binding domain that affect recognition by polyclonal human serum antibodies. bioRxiv (2021) doi:10.1101/2020.12.31.425021. [Pre-print, not peer reviewed]
- [69] Madhi SA, Baillie V, Cutland CL, Voysey M, Koen AL, Fairlie L, et al. Efficacy of the ChAdOx1 nCoV-19 Covid-19 Vaccine against the B.1.351 Variant. New England Journal of Medicine [Internet]. 2021 Mar 16 [cited 2021 Mar 23]; Available from: <https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa2102214>
- [70] Voysey M, Clemens SAC, Madhi SA, Weckx LY, Folegatti PM, Aley PK, et al. Safety and efficacy of the ChAdOx1 nCoV-19 vaccine (AZD1222) against SARS-CoV-2: an interim analysis of four randomised controlled trials in Brazil, South Africa, and the UK. The Lancet [Internet]. 2020 Dec 8 [cited 2020 Dec 14];0(0). Available from: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(20\)32661-1/abstract](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(20)32661-1/abstract)
- [71] Zhou D, Dejnirattisai W, Supasa P, Liu C, Mentzer AJ, Ginn HM, et al. Evidence of escape of SARSCoV-2 variant B.1.351 from natural and vaccine induced sera. Cell [Internet]. 2021 Feb 23 [cited 2021 Mar 8]; Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0092867421002269>
- [72] Wu K, Werner AP, Koch M, Choi A, Narayanan E, Stewart-Jones GBE, et al. Serum Neutralizing Activity Elicited by mRNA-1273 Vaccine. New England Journal of Medicine. 2021 Feb 17;0(0):null.
- [73] Kuzmina A, Khalaila Y, Voloshin O, Keren-Naus A, Bohehm L, Raviv Y, et al. SARS CoV-2 spike variants exhibit differential infectivity and neutralization resistance to convalescent or postvaccination sera. Cell Host & Microbe [Internet]. 2021 Mar 20 [cited 2021 Mar 30]; Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1931312821001360>
- [74] Wang Z, Schmidt F, Weisblum Y, Muecksch F, Barnes CO, Finkin S, et al. mRNA vaccine-elicited antibodies to SARS-CoV-2 and circulating variants. Nature. 2021 Feb 10;

- [75] Coutinho RM, Marquitti FMD, Ferreira LS, Borges ME, Silva RLP da, Canton O, et al. Model-based estimation of transmissibility and reinfection of SARS-CoV-2 P.1 variant. medRxiv. 2021 Mar 23;2021.03.03.21252706
- [76] Laura Cornelissen, Géraldine De Muyllder, Yves Lafort, Valeska Laisnez, Amber Litzroth, Els Van Valkenborgh, Chloé Wyndham Thomas. FACT SHEET COVID-19 disease (SARS-CoV-2 virus) 13 April 2021, VERSION 9
- [77] COVID-19 Critical Intelligence Unit. Living Evidence – SARS-CoV-2 variants. 5 February 2021
- [78] A. Renn, Y. Fu, X. Hu, M. D. Hall, A. Simeonov, Trends Pharmacol. Sci. 41, 815–829 (2020).
- [79] D. Wrapp et al., Science 367, 1260–1263 (2020).
- [80] J. Hansen et al., Science 369, 1010–1014 (2020). 12. A. Baum et al., Science 369, 1014–1018 (2020).
- [81] R. Shi et al., Nature 584, 120–124 (2020).
- [82] Eli Lilly and Company, “A phase 3 randomized, double-blind, placebo-controlled trial to evaluate the efficacy and safety of LY3819253 alone and in combination with LY3832479 in preventing SARS-CoV-2 infection and COVID-19 in skilled nursing and assisted living facility residents and staff; a NIAID and Lilly Collaborative Study” (Clinical trial registration NCT04497987, clinicaltrials.gov, 2020); <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04497987>.
- [83] Tyler N. Starr, Allison J. Greaney, Amin Addetia. Prospective mapping of viral mutations that escape antibodies used to treat COVID-19. Science 371, 850–854 (2021)
- [84] Emma B. Hodcroft. Emergence in late 2020 of multiple lineages of SARS-CoV-2 Spike protein variants affecting amino acid position 677 medRxiv preprint doi: <https://doi.org/10.1101/2021.02.12.21251658>; this version posted February 14, 2021
- [85] Rochman, N. D. et al. (2020) ‘Ongoing Global and Regional Adaptive Evolution of SARS-CoV-2’, Cold Spring Harbor Laboratory. doi: 10.1101/2020.10.12.336644.
- [86] Washington, N. L. et al. (2021) ‘Genomic epidemiology identifies emergence and rapid transmission of SARS-CoV-2 B.1.1.7 in the United States’, medRxiv, p. 2021.02.06.21251159. doi: 10.1101/2021.02.06.21251159.
- [87] Worobey, M. et al. (2020) ‘The emergence of SARS-CoV-2 in Europe and North America’, Science. doi: 10.1126/science.abc8169.
- [88] Zeller, M. et al. (2021) ‘Emergence of an early SARS-CoV-2 epidemic in the United States’, medRxiv, p. 2021.02.05.21251235. doi: 10.1101/2021.02.05.21251235.
- [89] Albert Tian Chen, Kevin Altschuler. COVID-19 CG enables SARS-CoV-2 mutation and lineage tracking by locations and dates of interest 2021;10:e63409. DOI: <https://doi.org/10.7554/eLife.63409>
- [90] Hadfield J, Megill C, Bell SM, Huddleston J, Potter B, Callender C, Sagulenko P, Bedford T, Neher RA. 2018. Nextstrain: real-time tracking of pathogen evolution. Bioinformatics 34:4121–4123. DOI: <https://doi.org/10.1093/bioinformatics/bty407>, PMID: 29790939
- [91] Singer J, Gifford R, Cotten M, Robertson D. 2020. CoV-GLUE: a web application for tracking SARS-CoV-2 genomic variation. Preprints. DOI: <https://doi.org/10.20944/preprints202006.0225.v>

- [92] Fernandes JD, Hinrichs AS, Clawson H, Gonzalez JN, Lee BT, Nassar LR, Raney BJ, Rosenbloom KR, Nerli S, Rao AA, Schmelter D, Fyfe A, Maulding N, Zweig AS, Lowe TM, Ares M, Corbet-Detig R, Kent WJ, Haussler D, Haussler M. 2020. The UCSC SARS-CoV-2 genome browser. *Nature Genetics* 52:991–998. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41588-020-0700-8>, PMID: 32908258
- [93] Ahmed SF, Quadeer AA, McKay MR. 2020. COVIDep: a web-based platform for real-time reporting of vaccine target recommendations for SARS-CoV-2. *Nature Protocols* 15:2141–2142. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41596-020-0358-9>, PMID: 32555466
- [94] Flynn JA, Purushotham D, Choudhary MNK, Zhuo X, Fan C, Matt G, Li D, Wang T. 2020. Exploring the coronavirus pandemic with the WashU virus genome browser. *Nature Genetics* 52:986–991. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41588-020-0697-z>, PMID: 32908257
- [95] Pachetti, M.; Marini, B.; Benedetti, F.; Giudici, F.; Mauro, E.; Storici, P.; Masciovecchio, C.; Angeletti, S.; Ciccozzi, M.; Gallo, R.C.; et al. Emerging SARS-CoV-2 mutation hot spots include a novel RNA-dependent-RNA polymerase variant. *J. Transl. Med.* 2020, 18, 1–9.
- [96] Ramírez, J.D.; Florez, C.; Muñoz, M.; Hernández, C.; Castillo, A.; Gomez, S.; Rico, A.; Pardo, L.; Barros, E.C.; Castañeda, S.; et al. The arrival and spread of SARS-CoV-2 in Colombia. *J. Med. Virol.* 2020.
- [97] Mercatelli, D. & Giorgi, F. M. Geographic and genomic distribution of SARSCoV-2 mutations *Front. Microbiol.* 11, 1800 (2020).
- [98] Estrada, E. Topological analysis of SARS-CoV-2 main protease. *Chaos* 30, 061102 (2020).
- [99] Rockett RJ, Arnott A, Lam C, et al. 2020. Revealing COVID-19 transmission in Australia by SARS-CoV-2 genome sequencing and agent-based modeling. *Nature Medicine* 26:1398–1404. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41591-020-1000-7>, PMID: 32647358
- [100] Gudbjartsson DF, Helgason A, Jonsson H, et al. 2020. Spread of SARS-CoV-2 in the icelandic population. *New England Journal of Medicine* 382:2302–2315. DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2006100>

ПЕРСПЕКТИВНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ АКОНИТА В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ ВИРУСОМ SARS-CoV-2 (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Туркменов А.А.¹, Тукешов С.К.¹, Токтосунов У.Т.², Назир М.И.³, Джаксымбаев Н.Б.⁴

¹ Кыргызская государственная медицинская академия им. И.К. Ахунбаева

² Кафедра «Хирургических болезней» Международной Высшей Школы Медицины

³ Роль Метрополитен Университет

⁴ Кафедра хирургии ФУВ КГМИПуПК, г. Бишкек, КР

Аннотация

Введение. Вирус SARS-CoV-2, впервые обнаруженный в Китайской Народной Республике, привел к 85 миллионам (~1.1% мирового населения) случаев заражения и 1.8 миллионам случаев смерти с декабря 2019 г. Однако западная фармакология до сих пор не продемонстрировала ни одного эффективного средства лечения, что крайне тревожно с учетом появления новых геномных мутаций SARS-CoV-2. С учетом этого предлагается применять травяные растения и корни (несмотря на токсичность). Перспективным средством является аконит.

Цель. Обзорные статьи о перспективности применения аконита в лечении вируса SARS-CoV-2.

Материал и методы. Стратегия поиска литературы. Поиск литературы велся в ведущей зарубежной англоязычной базе данных PubMed с 2020 по 2021. Поиск подходящей литературы основан на перечне ключевых слов: «SARS-CoV-2», «фармакологические средства лечения», «альтернативное лечение», «травяные растения, корни», «аконит», «токсичность», «обзоры», «сравнительная клиническая эффективность», «западная фармакология».

Критерии включения и исключения. *Критериями включения* были соответствие ключевым словам в стратегии поиска. *Критериями исключения* были материалы ненаучного характера, дублирование результатов.

Результаты. 21 обзор травяных растений, корней и т.д. в лечении вируса SARS-CoV-2. 21 обзор разделен на 5 категорий.

1. Нет ни одного обзора, посвященного исключительно акониту. Все имеющиеся обзоры охватывают различные лечебные травы и корни. Преобладают китайские исследования, крайне мало западных.
2. В 21 обзоре приводятся положительные результаты исследования клинического применения травяных растений, корней в лечении вируса SARS-CoV-2.
3. В 21 обзоре выявлены ограничения, такие как отсутствие либо острый дефицит крупных рандомизированных исследований, острый дефицит западных исследований, низкое качество методологической базы.

Дискуссия. Несмотря на отсутствие обзоров исключительно по акониту, положительные клинические результаты травяных растений и корней в лечении больных вирусом SARS-CoV-2, отмеченных в 21 обзоре, демонстрируют перспективность аконита. В условиях пандемического характера вируса SARS-CoV-2 отсутствие/дефицит и низкое методологическое качество крупных рандомизированных исследований практически в равной степени касаются как китайских исследований травяных растений и корней, так и западных исследований фармакологических средств лечения. Случаи токсического отравления аконитом главным образом происходят из-за самолечения. Упреки в адрес токсичности травяных растений и корней (включая аконит) могут быть переадресованы и в сторону западных фармакологических препаратов. Хотя предложено много различных западных фармакологических препаратов, ни один на сегодняшний день не показал доказанную клиническую эффективность. Во-вторых, очень серьезной проблемой являются

геномные мутации SARS-CoV-2, которые обладают потенциальной способностью к снижению антивиральных свойств западных фармакологических препаратов. Суммируя, все сказанное выше говорит в пользу перспективности в лечении больных вирусом SARS-CoV-2.

Выводы. Следует активно информировать людей (с привлечением средств массовой информации, онлайн-платформ) о перспективности аконита с широким привлечением клинических результатов травяных растений и корней, при этом предупреждая о рисках самолечения, рассказывать людям об отсутствии доказанной эффективности и токсических рисках западной фармакологии (но не с целью убедить их полностью отказаться от нее), также необходимо распространять информацию о геномных мутациях вируса, которые представляют дополнительные риски с точки зрения снижения полезных свойств западных фармакологических препаратов.

Ключевые слова: «SARS-CoV-2», «фармакологические средства лечения», «альтернативное лечение», «травяные растения, корни», «аконит», «токсичность», «обзоры», «сравнительная клиническая эффективность», «западная фармакология».

PROSPECTS FOR THE USE OF ACONITE IN THE TREATMENT OF PATIENTS WITH SARS-CoV-2 VIRUS (LITERATURE REVIEW)

Turkmenov A.A.¹, Tukeshov S.K.¹, Toktosunov U.T.²,
Nazir Muhammad Imran³, Jaxymbaev N.B.⁴

¹ KSMA named after I.K. Akhumbayev,

² Department of "Surgical Diseases" International Higher School of Medicine

³ Royal Metropolitan Medical University

⁴ Department of General Surgery Kyrgyz State Medical Institute of post-graduate training and continuous education named S. B. Daniyarov, Bishkek, Kyrgyzstan

Annotation

Introduction. The SARS-CoV-2 virus, first detected in the People's Republic of China, has led to 85 million (~1.1% of the global population) infections and 1.8 million deaths since December 2019. However, Western pharmacology has not yet demonstrated any effective treatment, which is extremely worrying given the emergence of new genomic mutations of SARS-CoV-2. With this in mind, it is suggested to use herbal plants and roots (despite the toxicity). A promising remedy is aconite.

Aim. Review articles on the prospects of using aconite in the treatment of the SARS-CoV-2 virus.

Material and methods. Literature search strategy. The literature search was conducted in the leading foreign English-language database PubMed from 2020 to 2021. The search for suitable literature is based on a list of keywords: "SARS-CoV-2", "pharmacological treatments", "alternative treatment", "herbal plants, roots", "aconite", "toxicity", "reviews", "comparative clinical efficacy", "Western pharmacology".

Inclusion and exclusion criteria. *The inclusion criteria* were matching keywords in the search strategy. *The exclusion criteria* were materials of an unscientific nature, duplication of results.

Results. 21 review of herbal plants, roots, etc. in the treatment of SARS-CoV-2 virus. 21 review is divided into 5 categories.

1. There is not a single review devoted exclusively to aconite. All available reviews cover various medicinal herbs and roots. Chinese studies predominate, with very few Western ones.
2. In 21 reviews, positive results of a study of the clinical use of herbal plants, roots in the treatment of the SARS-CoV-2 virus are presented.
3. In 21 reviews, limitations were identified, such as the absence or acute shortage of large randomized trials, acute shortage of Western studies, and poor quality of the methodological base.

Discussion. Despite the absence of reviews exclusively on aconite, the positive clinical results of herbal plants and roots in the treatment of patients with the SARS-CoV-2 virus, noted in 21 reviews, demonstrate the prospects of aconite. In the context of the pandemic nature of the SARS-CoV-2 virus, the absence/deficiency and low methodological quality of large randomized trials are almost equally relevant to both Chinese studies of herbal plants and roots, and Western studies of pharmacological treatments. Cases of toxic poisoning with aconite mainly occur due to self-medication. Reproaches about the toxicity of herbal plants and roots (including aconite) can also be directed towards Western pharmacological preparations. Although many different Western pharmacological drugs have been proposed, none to date have shown proven clinical efficacy. Secondly, a very serious problem is the genomic mutations of SARS-CoV-2, which have the potential to reduce the antiviral properties of Western pharmacological drugs. Summing up, all of the above speaks in favor of prospects in the treatment of patients with the SARS-CoV-2 virus.

Conclusions. It is necessary to actively inform people (with the involvement of mass media, online platforms) about the prospects of aconite with a wide involvement of the clinical results of herbal plants and roots, while warning about the risks of self-medication, telling people about the lack of proven effectiveness and toxic risks of Western pharmacology (but not in order to convince them to completely abandon it), it is also necessary to disseminate information about genomic mutations of the virus, which pose additional risks in terms of reducing the beneficial properties of Western pharmacological drugs.

Keywords: "SARS-CoV-2", "pharmacological remedies", "alternative treatment", "herbal plants, roots", "aconite", "toxicity", "reviews", "comparative clinical efficacy", "Western pharmacology".

Введение.

Вирус SARS-CoV-2, впервые обнаруженный в Китайской Народной Республике, привел к 85 миллионам (~1.1% мирового населения) случаев заражения и 1.8 миллионам случаев смерти с декабря 2019 г. [1].

С начала пандемии предложены сотни различных фармакологических средств лечения SARS-CoV-2 и проведены, проводятся или будут проведены тысячи клинических исследований [2-4]. Однако до сих пор не существует западных фармакологических средств лечения, доказавших высокую клиническую эффективность в крупных рандомизированных исследованиях [5-9].

Это кортикостероиды [10, 11], это конвалесцентная плазма [12, 13], это ремдесивир, гидроксилхлорохин, лопинавир/ритонавир, интерфероны [14]. По состоянию на 4 декабря 2020 г. было опубликовано 68 прорецензированных статей с результатами рандомизированных клинических исследований по SARS-CoV-2, самыми исследуемыми фармакологическими средствами лечения были гидроксилхлорохин (14 [21%]) [15, 16], лопинавир-ритонавир либо в виде монотерапии [17] либо в виде комбинационной терапии (5 [7%]) [18], ремдесивир (4 [6%]) [19]. Такая статистика говорит о когда-то больших надеждах мирового сообщества на данные фармакологические препараты. Но по результатам недавнего самого крупного РКИ (Solidarity) [14], проведенного под эгидой ВОЗ, с целью изучения клинической эффективности 4-х фармакологических препаратов, выяснилось, что ремдесивир, гидроксилхлорохин, лопинавир/ритонавир, интерфероны не имеют никакого превосходства над контрольным средством лечения с точек зрения снижения 28-дневной смертности, необходимости вентиляции легких, срока госпитализации.

Как любой РНК-вирус, SARS-CoV-2 обладает способностью к изменениям в генетическом коде S-белка (спайкового белка от английского spike protein) [20], то есть SARS-CoV-2 может мутировать [21]. С декабря 2019 по ноябрь 2020 г. произошло 3,000 мутаций [22]. Геномные мутации могут снижать эффективность современных западных средств фармакологического лечения SARS-CoV-2 [23, 24]. Недавние штаммы SARS-CoV-2 в Великобритании [25, 26], в Южной Африке [27], в Бразилии [28, 29] со стороны ВОЗ были определены как N501Y V1 (B117) (английский штамм), N501Y V2 (B1351) (южно-африканский штамм), P.1 (20J/501Y.V3) (бразильский) [30]. Все три штамма, по предварительным исследованиям [31-34], представляют повышенную опасность с точек зрения трансмиссивности, тяжести течения заболевания, устойчивости к современным фармакологическим средствам лечения. Это объясняет, почему все три новых штамма SARS-CoV-2 были названы «штаммами обеспокоенности» (от английского «variants of concern») [35].

Исходя из сказанного про современные проблемы с западными фармакологическими средствами лечения SARS-CoV-2, сегодня активно предлагается применение различные травяных растений и корней. Одной из основ для утверждений о перспективности такого альтернативного подхода в лечении заболевания являются исследования, показывающие клиническую эффективность травяных растений и корней в лечении различных заболеваний, таких как онкология [36], гипертензия [37], депрессия [38], головные боли [39], аллергический ринит [40], заболевания позвоночного столба [41], боли в груди [42], первичный феномен Рейно [43], бессонница [44], эректильная дисфункция [45], постинсультная спастичность [46], синдром раздраженного кишечника с диареей [47], диабетическая болезнь почек [48], заболевание Вильсона [49].

Исходя из фармакологических свойств травяных растений по широкому фронту различных заболеваний, травяные растения и корни стали применяться и в лечении больных вирусом SARS-CoV-2. В КНР по заявлениям властей в 91.5% случаев заражения вирусом

SARS-CoV-2 применялось комбинирование традиционной китайской травяной медицины и западной медицины [50].

Перспективным фармакологическим средством лечения SARS-CoV-2 является корень травяного растения под названием «аконит». Растение *Aconitum* является разновидностью более чем 200 цветущих растений, в которых содержатся аконит, алкалоиды, ликаконит, напеллин. *Aconitum* происходит от растения *Aconitum napellus*. Из-за своей высокой токсичности данное растение активно применяли против волков, а в Древней Греции им пропитывали боевые стрелы [51].

Применение аконита в китайской медицине имеет многолетнюю историю, а лечебные свойства растения направлены не только против SARS-CoV-2, но и против сердечно-сосудистых болезней, ревматоидного артрита, бронхита, гипотиреозидизма, воспалительных процессов, онкологических заболеваний [52, 53]. В 28 китайских клинических рекомендациях (подтвержденных китайским правительством) растение аконит упоминается 13 раз [54].

С учетом отсутствия западных фармакологических средств лечения SARS-CoV-2, доказавших высокую клиническую эффективность, геномных мутаций SARS-CoV-2, представляющих угрозу снижения полезных свойств современных западных фармакологических средств лечения, проведенных клинических исследований с положительными результатами эффективности применения травяных растений и корней в лечении SARS-CoV-2, изучение перспективности аконита представляется актуальной.

Цель. Обзорные статьи о перспективности применения аконита в лечении вируса SARS-CoV-2.

Материал и методы. Стратегия поиска литературы. Поиск литературы велся в ведущей зарубежной англоязычной базе данных PubMed с 2020 по 2021 г. Поиск подходящей литературы основан на перечне ключевых слов: «SARS-CoV-2», «фармакологические средства лечения», «альтернативное лечение», «травяные растения, корни», «аконит», «токсичность», «обзоры», «сравнительная клиническая эффективность», «западная фармакология».

Критерии включения и исключения. *Критериями включения* были соответствие ключевым словам в стратегии поиска. *Критериями исключения* были материалы ненаучного характера, низкий уровень качества методологической базы, дублирование результатов.

Результаты. 1. Не найдено ни одного обзора, посвященного главным образом акониту. Обнаружен 21 обзор [54-75] травяных растений, корней и т.д. в лечении вируса SARS-CoV-2. Преобладают китайские исследования, крайне мало западных. 21 обзор разделен на 5 категорий.

Категория №1. Обзоры перспективности применения китайских травяных растений и корней. 10 обзоров.

Категория №2. Обзоры перспективности применения травяных растений, корней и некоторых других средств. 3 обзора.

Категория №3. Обзоры о высокой токсичности травяных растений, корней. 2 обзора.

Категория №4. Обзоры сравнительной клинической эффективности травяных растений и корней против конвенционной западной медицины. 6 обзоров.

Категория №5. Обзоры сравнительной клинической эффективности травяных растений и корней плюс конвенционной западной медицины против конвенционной западной медицины 2 обзора.

Категория № 1. Обзоры перспективности применения китайских травяных растений и корней.

Обзор №1 [54]. Цель: поиск клинических рекомендаций по лечению SARS-CoV-2 с применением травяных растений и корней. По сути единственный обзор, который упоминает аконит. Проведено в июне 2020 г. **Результаты:** 28 клинических рекомендаций: 26 китайских и 2 корейских. В обзоре сделано ранжирование по популярности в 28 рекомендациях травяных растений и корней, направленных против SARS-CoV-2.

- 1) Glycyrrhizin/Gan Cao: использован в 48.39% случаев лечения больных вирусом, применяется в 72 травяных препаратах.
- 2) Xing Ren/Semen armeniacaе amatum/горькие семена абрикоса: 70 случаев упоминания, 32% случаев применения.
- 3) Ephedra herba/ma huang: 6-е место по частоте применения в КНР, средство приготовления 56 различных травяных препаратов.
- 4) Аконит: Упоминается 13 раз.

Обзор №2 [55]: Цель: сведения о клинических рекомендациях, в которых содержатся рекомендации относительно использования трав и корней против SARS-CoV-2 в 14-дневный период медицинской обсервации. Поиск литературы осуществлен до 2 июня 2020 г. **Результаты:** 9 клинических рекомендаций. 8 китайских, 1 корейская. 8 групп клинических манифестаций, 12 травяных формул в китайских рекомендациях. 2 травяные формулы в корейской. Китайские и корейские травяные формулы являются отваром. Из 14 травяных формул выделены 53 растения. Из 53 растений 11 упоминаются 6 и более раз.

Обзор № 3 [56]. Цель: 6 китайских лекарств и корней гранулы Jinhua Qinggan, капсулы Lianhua Qingwen, отвар по очистке легких и детоксикации, гранулы Xuanfeibaidu, Huashibaidu, Xuebijing в лечении SARS-CoV-2.

Обзор № 4 [57]. Цель. Выявление лекарств и корней традиционной китайской травяной медицины в лечении SARS-CoV-2. **Результаты.** 15 оральных и инъекционных травяных и корневидных лекарств, рекомендованных клиническими рекомендациями Китайской комиссией национального здоровья.

Обзор №5. Цель: Традиционная китайская травяная медицина в лечении SARS-CoV-2 [58].

Обзор №6. Цель: 3 лекарства традиционной китайской травяной медицины против SARS-CoV-2.[59].

Обзор №7 [60]. Цель: 4 лекарства традиционной китайской травяной медицины Huoxiang Zhengqi, Lianhua Qingwen, Shufeng Jiedu, XueBijing.

Обзор №8 [61]. Цель: Мировые клинические исследования лечения SARS-CoV-2 традиционной китайской травяной медициной. Поиск осуществлен до 14 мая 2020 г. **Результаты:** 161 клиническое исследование, 94 (58.4%) РКИ, 114 клинических исследований (70.8%) терапевтического профиля, оставшиеся – профилактического и реабилитационного. 8 исследований (5%) завершили клинический набор участников. Все клинические исследования исключительно китайские с общей выборкой участников 58,501 (от 20 до 20,000, средняя выборка 404). Варианты трав и корней клинических исследований терапевтического профиля: отвар Qingfei Paidu, отвар Huashi Baidu, капсулы Lianhua Qingwen, гранулы Toujie Quwen, инъекции Xiyanping и Xuebijing. Варианты трав и корней клинических исследований профилактического профиля: пилюли Huoxiang Zhengqi, гранулы Jinye Baidu. Варианты трав и корней клинических исследований реабилитационного профиля: Tai Chi, Liuzijue.

Обзор №.9 [62]. Цель 1. Клинические рекомендации по лечению от SARS-CoV-2. **Цель 2.** Клинические исследования и систематические обзоры по ТКМ в лечении SARS-

CoV-2. **Цель 3.** Планируемые РКИ по ТКТМ в лечении SARS-CoV-2. Поиск до 22 апреля 2020 г.

Цель 1. Клинические рекомендации по лечению от SARS-CoV-2. **Результаты.** 25 клинических рекомендаций. 5 (США), 4 (Великобритания), 3 (Канада), 3 (КНР), 2 (Австралия), 1 (Германия), 2 (Южная Корея), 1 (Малайзия), (ВОЗ), (Европейский центр профилактики и контроля заболеваний). 60% (15) клинических рекомендаций стран Запада, 24% (6) стран Востока. Все китайские и южнокорейские клинические рекомендации были единственными, которые включили рекомендации по ТКТМ. 3 китайских клинических рекомендации, 1 южно-корейская рекомендовали ТКТМ как адьювантное лечение от SARS-CoV-2, однако в комбинации с конвенционной западной медициной. Оставшиеся 20 клинических рекомендаций (80%) не включили никаких рекомендаций по ТКТМ.

Цель 2. Клинические исследования и систематические обзоры. Не найдено ни одного РКИ и систематического обзора по ТКТМ в лечении SARS-CoV-2. Найдено 5 обсервационных клинических исследований по ТКТМ в лечении SARS-CoV-2, 3 истории болезни, 1 серия случаев.

Цель 3. Планируемые РКИ по ТКТМ в лечении SARS-CoV-2. Из 521 РКИ 52 имеют цель изучить ТКТМ в лечении SARS-CoV-2. 46 из 52 (88%) зарегистрированы в Китайском регистре клинических исследований (Chinese Clinical Trial Registry (ChiCTR), 6 (12%) в ClinicalTrials.gov. Все РКИ (за исключением 1) будут проведены на территории КНР. 5 РКИ (10%) планируют собрать размер выборки участников по крайней мере 400 человек.

Категория №2. Обзоры перспективности применения травяных растений, корней и некоторых других средств. 3 обзора.

Обзор №1 [63]. Цель: (травы и корни, а также nutraceuticals (omega 3 fats, β glucans, amino acids, probiotics, vitamins and minerals).

Обзор №2 [64]. Цель: Сравнительная эффективность лечения SARS-CoV-2 с использованием традиционной китайской медицины (трав и корней/диетологии/акупунктуры и прижигания/мануальной терапии “Tuina”/упражнений с обратной биологической связью “Qigong” и “Taijiquan”.

Обзор №3 [65]. Цель: эффективность бразильских травяных, гомеопатических, флоральных средств лечения SARS-CoV-2. Поиск осуществлен с 1975 до мая 2020. **Результаты:** 113 средств, из которых 65% травяные, 27% гомеопатические, 7% флоральные.

Категория №3. Обзоры о высокой токсичности травяных растений, корней. 2 обзора.

Обзор №1 [66]. Цель: сведения о токсичности травяных препаратов (сердечный гликозид олеандр, растения разновидности Датура, аконит, горькие семена абрикоса, эфедра, корни солодки).

Обзор №2 [67]. Цель: ранжирование китайских травяных растений и корней с точки зрения соотношения «токсичность-безопасность-эффективность». Все травяные растения и корни показали свою эффективность в ходе SARS-CoV-1 2002/2003.

Результаты:

- Высокий приоритет: *Lonicera japonica*, *Morus alba*, *Forsythia suspensa*, *Codonopsis spec.*
- Относительно высокий приоритет: *Glycyrrhiza spec.*, *Panax ginseng*
- Средний-высокий приоритет: экстракт Ephedrine-free *Herba Ephedrae*.

Категория №4. Обзоры сравнительной клинической эффективности травяных растений и корней против конвенционной западной медицины. 6 обзоров.

Обзор №1 [68]. Цель: РКИ, сравнивающие западные и восточные фармакологические средства лечения от SARS-CoV-2. Поиск до 20 июля 2020. Первичные клинические параметры сравнения: смертность, степень излечения, степень отрицательной вирусной конверсии

и общих неблагоприятных событий. Вторичные клинические параметры сравнения: диарея, острая почечная недостаточность, повышение трансаминазы, вторичная инфекция, сердечная недостаточность, синдром острой респираторной одышки, серьезные неблагоприятные события, длительность госпитализации, время исчезновения лихорадки. **Результаты:** 66 РКИ с 32 различными вариантами средств лечения, с 19,095 участниками, стандартное лечение (SOC), 8 противовирусных средств [Ribavirin (RIB), lopinavir/ritonavir (LPV_RIT), Remdesivir (REM), Baloxavir marboxil (BAL), Favipiravir (FAV), Umifenovir (UMI), Azvudine (AZV) и darunavir/cobicistat (DRV_c)], 6 антибиотиков [Azithromycin (AZI), Lincocin (LIN), Fluoroquinolone (FLU), Cefperazone-Sulbacta (CEFs), Levofloxacin (LEV) и Quinolone (QUI)], хлорохин с высокой и низкой дозой (CQ_HD, CQ_LD), ТКТМ Radix Glycyrrhizae (Gancao), Astragali Radix (Huangqi), Rhizoma Pinelliae Tematae (Banxia) and Forsythiae Fructus (Lianqiao), кортикостероиды (COR) и другие средства CON_PLA, α -Lipoic acid (ALA), Ruxolitinib (RUX), Novaferon (NOV), colchicine (COL), IFN, Octagam (IVIG), 5 различных добавочных средств (LPV_RIT_IFN, LPV_RIT_RIB_IFN, RIB_IFN, NOV_LPV_RIT, CQ_LD_AZI), COR, TCM, CON_PLA, ALA, RUX, NOV, COL, IFN, IVIG, SOC и PLA.

Смертность. Превосходство ТКТМ и кортикостероидов перед стандартным лечением: (OR=0.34, 95% ДИ: 0.20-0.56) и (OR=0.84, 0.75-0.96). Превосходство стандартного лечения перед CQ_HD: (OR=3.20, 1.18-8.73). **Степень излечения.** Превосходство ТКТМ и кортикостероидов перед стандартным лечением: (OR=2.16, 1.60-2.91) и (OR=1.17, 1.05-1.30). **Общие неблагоприятные события.** Превосходство ТКТМ перед стандартным лечением: (OR=0.52, 0.38-0.70). **Превосходство стандартного лечения перед CQ_HD** (OR=2.51, 1.20-5.24) и IFN (OR=2.69, 1.02-7.08). **Вторичные клинические параметры сравнения. Диарея.** Превосходство стандартного лечения перед COL, CQ_HD, CQ_LD, LPV_RIT and LPV_RIT_RIB_IFN (OR 3.80(1.55–9.26, COL) до 9.62(1.70-56.11, LPV_RIT)). Превосходство ТКТМ перед стандартным лечением: (OR = 0.43, 0.24–0.79) **Вторичная инфекция.** Превосходство ТКТМ перед стандартным лечением: (OR = 0.33, 0.17–0.64). **Синдром острой респираторной одышки.** Превосходство LPV_RIT перед стандартным лечением: SOC (OR = 0.37, 0.18–0.80). **Острая почечная недостаточность, серьезные неблагоприятные события, повышение трансаминазы, сердечная недостаточность.** Превосходство фармакологических средств лечения над стандартным лечением: не выявлено.

Длительность госпитализации. Превосходство ТКТМ, RIB_IFN, CON_PLA, LPV_RIT_RIB_IFN, LPV_RIT перед стандартным лечением – 17.80 (-29.92, -5.74, RIB_IFN) до -2.53 (-3.43, -1.63, ТКТМ). Превосходство ТКТМ перед CQ_LD, CQ_LD_AZI, IFN 2.63(CQ_LD) до 5.09(IFN). **Время исчезновения лихорадки.** Превосходство ТКТМ перед стандартным лечением: (WMD=-1.03 дней, 95% ДИ: -1.09, -0.97).

Обзор №2 [69]. Цель: Мировые клиничко-сравнительные исследования лечения SARS-CoV-2 с использованием традиционной китайской травяной медицины и западной медицины. Поиск до 15 апреля 2020 г. **Результаты:** 19 клинических исследований с 1474 участниками. Самыми распространенными травами и корнями были гранулы Lianhua Qingwen и Xuebijing. Общая клиническая эффективность традиционной китайской травяной медицины в сравнении с западной медициной (отношение шансов (ОШ) = 2.67, 95% ДИ 1.83-3.89, I в степени 2 = 0%), улучшение показателей КТ-визуализации (ОШ = 2.43, 95% ДИ 1.80- 3.29, I в степени 2 = 0%), случаи ухудшения состояния до тяжелых/критических уровней (ОШ = 0.40, 95% ДИ 0.24-0.67, I в степени 2 = 17.1%), отрицательная степень обратной транскрипционной полимеразной цепной реакции (ОШ = 2.55, 95% ДИ 1.06-6.17, I в степени 2 = 56.4%). Не выявлено статистически значимой разницы между традиционной китайской травяной медициной и западной медициной с точки зрения срока

госпитализации (WMD = -0.46, 95% ДИ -3.87 – 2.95, I в степени 2 = 99.5%), неблагоприятных событий (ОШ = 1.21, 95% ДИ 0.48-3.07, I в степени 2 = 43.5%).

Обзор №3 [70]. Цель: 39 разновидностей европейских и американских трав и корней, рекомендованных к адъювантному лечению SARS-CoV-2 в сравнении с парацетамолом, ибупрофеном и кодеином. **Результаты:** Наилучшие результаты у 5 трав и корней: *Althaea officinalis*, *Commiphora molmol*, *Glycyrrhiza glabra*, *Hedera helix*, and *Sambucus nigra*. Многообещающие у 12: *Allium sativum*, *Andrographis paniculata*, *Echinacea angustifolia*, *Echinacea purpurea*, *Eucalyptus globulus essential oil*, *Justicia pectoralis*, *Magnolia officinalis*, *Mikania glomerata*, *Pelargonium sidoides*, *Pimpinella anisum*, *Salix sp*, *Zingiber officinale*. Неизвестные у оставшихся.

Обзор №4 [71]. Цель: Мировые клинические исследования лечения SARS-CoV-2 с комбинированным использованием традиционной китайской травяной медицины и западной медицины. Поиск осуществлен до 25 марта 2020. **Результаты:** 133 клинических исследования. Общая выборка участников 52,744, самая маленькая 16, самая большая 20,000. 77 (74.76%) РКИ. Общее число параметров исследования эффективности трав и корней 416, из них 220 основные.

Обзор №5 [72]. Цель: Китайские рандомизированные клинические исследования традиционной китайской травяной медицины в комбинации с западной медициной в сравнении с западной медициной. Поиск до 21 июня 2020. **Результаты:** 18 РКИ с 2275 пациентами (минимум 20, а максимум 517), 5 мультицентровых и 13 одноцентровых РКИ. Все РКИ китайские. Всего 100 китайских трав и корней, топ-5 самых распространенных: *Liquoric Root (Gancao, Radix Glycyrrhizae)* (15/31, 48.39 %), *Baical Skullcap Root (Huangqin, Radix Scutellariae Baicalensis)* (11/31, 35.48 %), *Pinellia Rhizome (Banxia, Rhizoma Pinelliae Tematae)* (11/31, 35.48 %), *Forsythia Fruit (Lianqiao, Fructus Forsythiae Suspensae)* (10/31, 32.26 %), *Bitter Apricot Seed (Kuxingren, Semen Armeniacae Amarum)* (10/31, 32.26 %). **КТ легких.** 13 РКИ. 749 пациентов в группе традиционной китайской травяной медицины (ТКТМ) и 653 в группе конвенционной западной медицине (КЗМ). ТКТМ продемонстрировал превосходство: RR = 1.23; 95 % ДИ: 1.15–1.32; I в степени 2 = 31 %, P < 0.00001). **Смертность.** 4 РКИ. 256 в ТКТМ и 207 в КЗМ. Статистически значимого отличия не выявлено: RR = 0.34; 95 % ДИ: 0.05–2.18; I в степени 2 = 0%, P = 0.26). **Темпы клинического выздоровления.** 7 РКИ. 760 пациентов в ТКТМ и 763 в КЗМ. Превосходство ТКТМ: RR = 1.18; 95 % ДИ: 1.13–1.24; I в степени 2 = 24 %, P < 0.00001). **Снижение случаев критической тяжести течения до средней.** 11 РКИ. 703 пациентов в ТКТМ и 543 в КЗМ. Превосходство ТКТМ: RR = 0.40; 95 % ДИ: 0.29 to 0.56; I в степени 2 = 0%, P < 0.00001). **Длительность госпитализации.** 2 РКИ. 83 пациента в ТКТМ и 36 в КЗМ. Превосходство ТКТМ: WMD: -1.99; 95 % ДИ: -3.28 до -0.70; I в степени 2 = 0%, P = 0.002). **Общее число клинических симптомов.** 2 РКИ. 101 пациент в ТКТМ и 32 в КЗМ. Превосходство ТКТМ: WMD: -1.84; 95 % ДИ: -3.10 до -0.58; I в степени 2 = 0%, P = 0.004). **Снижение случаев лихорадки, времени снижения лихорадки, симптоматическое число лихорадки.** **Снижение случаев лихорадки.** 5 РКИ. 238 пациентов в ТКТМ и 150 в КЗМ. Статистически значимого отличия не выявлено: RR = 1.28; 95 % ДИ: 0.98–1.67; I в степени 2 = 66 %, P = 0.07). **Снижение времени снижения лихорадки.** 10 РКИ. 551 пациент в ТКТМ и 466 в КЗМ. Превосходство ТКТМ: WMD: -1.36; 95 % ДИ: -1.80 до -0.93; I в степени 2 = 58 %, P < 0.00001). **Симптоматическое число лихорадки.** 3 РКИ. 433 пациента в ТКТМ и 452 в КЗМ. Превосходство ТКТМ: WMD: -0.60; 95 % ДИ: -0.69 до -0.50; I в степени 2 = 61 %, P < 0.00001). **Кашель.** 16 РКИ. **Случаи снижения кашля.** 6 РКИ. 240 пациентов в ТКТМ и 182 пациента в КЗМ. Превосходство ТКТМ: RR = 1.50; 95 % CI: 1.26–1.78; I 2 = 0%, P < 0.00001). **Симптоматическое число кашля.** 4 РКИ. 459 пациентов в ТКТМ и 475 в КЗМ.

Превосходство ТКТМ: WMD: -0.78; 95 % ДИ: -1.32 до -0.24; I в степени 2 = 99 %, P = 0.004). **Время исчезновения кашля.** 6 РКИ. 362 пациента в ТКТМ и 336 в КЗМ. Статистически значимого отличия не выявлено: WMD: -1.42; 95 % ДИ: -2.82 до -0.01; I в степени 2 = 90 %, P = 0.05). **Симптомы усталости.** 12 РКИ. **Случаи снижения симптомов усталости.** 5 РКИ. 167 пациентов в ТКТМ и 140 в КЗМ. Превосходство ТКТМ: RR = 1.73; 95 % ДИ: 1.39–2.16; I в степени 2 = 0%, P < 0.00001). **Симптоматическое число усталости.** 4 РКИ. 459 пациентов в ТКТМ и 475 в КЗМ. Превосходство ТКТМ: WMD: -0.70; 95 % ДИ: -0.98 до -0.42; I в степени 2 = 97 %, P < 0.00001). **Время исчезновения симптомов усталости.** 4 РКИ. 301 пациент в ТКТМ и 284 в КЗМ. Превосходство ТКТМ: WMD: -1.13; 95 % ДИ: -2.22 до -0.04; I в степени 2 = 93 %, P = 0.04).

Обзор №6 [73]. Цель: Сравнительная эффективность традиционной китайской травяной медицины (отвар Qingfei Paidu, Yupingfeng, Lianhua Qingwen, травяные инъекции) и западной медицины (ремдезивир, хлорохин, гидрохлорохин, фавипиравир, лопинавир/ритонавир, арбидол). Поиск осуществлен до мая 2020.

Категория № 5. Обзоры сравнительной клинической эффективности травяных растений и корней плюс конвенционной западной медицины против конвенционной западной медицины 2 обзора.

Обзор №1 [74]. Цель: Клинические исследования эффективности лечения SARS-CoV-2 с комбинированным использованием Lianhua-Qingwen. Поиск осуществлен до 16 января 2021. **Результаты:** 13 клинических исследований (общая выборка больных 1182). RR value 1.18 (95% ДИ: 1.09, 1.27; I в степени 2 = 37%), RR степени улучшения КТ-визуализации 1.12 (95% ДИ: 1.03, 1.23; I в степени 2 = 38%). Степень прогрессирования заболевания до критических показателей снизилась до 50% (RR: 0.50; 95% ДИ: 0.35, 0.73; I в степени 2 = 0%); RR степени исчезновения симптомов лихорадки 1.43 (95% ДИ: 1.24, 1.65; I в степени 2 = 0%); RR степени исчезновения симптомов простуды 1.97 (95% ДИ: 1.45, 2.68; I в степени 2 = 0%); RR степени исчезновения симптомов усталости 1.51 (95% ДИ: 1.15, 2.03; I в степени 2 = 0%). В сравнении с конвенционной западной медициной комбинированное лечение продемонстрировало более короткий срок присутствия симптомов лихорадки в 1.33 дня (95% ДИ: -1.92, -0.73; I в степени 2 = 5%), количество неблагоприятствующих реакций снизилось до 49% (RR = 0.51; 95% ДИ: 0.14, 1.82; I в степени 2 = 76%).

Обзор №2 [75]. Цель. Мировые клинические исследования традиционной китайской травяной медицины в комбинации с западной медициной в сравнении с западной медициной. Поиск до 30 апреля 2020. **Результаты.** 58 клинических исследований, 10 РКИ (17.24%), 1 неРКИ (1.72%), retrospective studies with a control group 11 ретроспективных исследований с контрольной группой (18.97%), case-series 12 серий случаев (20.69%), 24 истории болезни (41.38%). Из 58 исследований 8 (13.79%) направлены только на изучение традиционной китайской травяной медицины (ТКТМ) (гранулы/капсулы Lianhua Qingwen, инъекции Xuebijing и Maxing Shigan Tang), 51 (87.93%) – на комбинацию ТКТМ и западной медицины (ЗМ) (абидол, ганцикловир, лопинавир, кислородная ингаляция, нутритивная поддержка и т.д.). С точки зрения степени ухудшения (RR 0.43, 95% ДИ 0.23 до 0.80) **темпов выздоровления от основных симптомов лихорадки** (RR 1.18, 95% ДИ 0.91 до 1.54, I в степени 2 = 64%) **кашля** (RR 1.36, 95% ДИ 1.15 до 1.62) **усталости** (RR 1.48, 95% ДИ 1.14 до 1.93). **Периода длительности симптомов лихорадки** (средняя разница -2.08 дней, 95% ДИ -2.90 до -1.26) **кашля** (средняя разница -2.34 дней, 95% ДИ -3.32 до -1.37), **усталости** (средняя разница -2.35 дней, 95% ДИ -2.91 до -1.79) **тестирования степени отрицательной конверсии нуклеотидной кислоты** (RR 1.32, 95% ДИ 1.05 до 1.66) **показателей улучшения КТ-визуализации** (RR 1.28, 95% ДИ 1.10 до 1.49) выявлена статистически значимая разница между интервенционной и сравнительной группами. Таким образом, комбиниро-

ванное лечение ТКТМ и ЗМ показало более высокие показатели. Однако статистически значимая разница с точки зрения уровня смертности (RR 0.45, 95% ДИ 0.09 до 2.13) **неблагоприятных событий** (RR 2.06, 95% ДИ 0.34 до 12.38) и **срока госпитализации** (средняя разница -0.42 дней, 95% ДИ -3.49 до 2.64, I в степени 2=95%) не выявлена.

Суммирование результатов 21 обзора, посвященных перспективности применения травяных растений и корней в лечении больных вирусом SARS-CoV-2:

1. Не найдено ни одного обзора, посвященного главным образом акониту. Обнаружен 21 обзор [54-75] травяных растений, корней и т.д. в лечении вируса SARS-CoV-2. 21 обзор разделен на 5 категорий.
2. В 21 обзоре приводятся положительные клинические результаты применения травяных растений и корней в лечении вируса SARS-CoV-2 без сравнения с конвенционной западной медициной, в сравнении с конвенционной западной медициной, в комбинации с конвенционной западной медициной в сравнении только с конвенционной западной медициной.
3. В 21 обзоре выявлены серьезные ограничения, такие как отсутствие либо острый дефицит крупных рандомизированных исследований, низкое либо среднее качество методологической базы.

Дискуссия

Коронавирусное заболевание впервые диагностировано в 1931-м, а в 1965-м впервые удалось изолировать вирус HCoV-229E. HCoV-229E и HCoV-OC43 были выявлены и определены до SARS-CoV. SARS-CoV впервые выявлен в китайской провинции Гуандонг в ноябре 2002, смертность составила 11%. В 2012 в Саудовской Аравии выявлен ближневосточный респираторный синдром MERSCoV (тип Merbecovirus семейства β -коронавирусов, смертность составила 34%. В декабре 2019 г. в китайском Ухане ВОЗ выявила SARS-CoV-2, а заболевание, вызванное данным вирусом, названо COVID-19. На момент 31 мая 2020 в 215 странах мира количество подтвержденных случаев заражения вирусом составило 5,819,962, а смертей 362,876 [76].

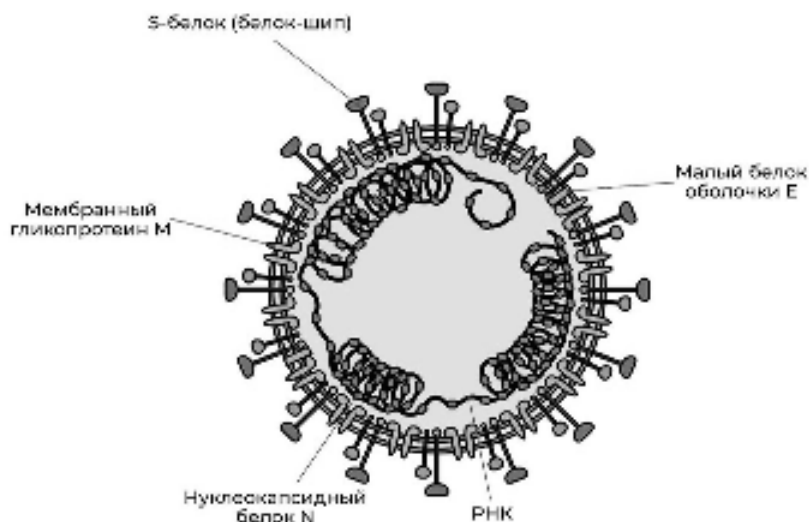
Учитывая масштабы и риски, связанные с вирусом SARS-CoV-2, вызывают озабоченность следующие современные явления.

1. Сначала пандемии предложены сотни различных фармакологических средств лечения SARS-CoV-2 и проведены (проводятся или будут проведены) тысячи клинических исследований [2-4], однако до сих пор не существует западных фармакологических средств лечения, доказавших высокую клиническую эффективность в крупных рандомизированных исследованиях [5-9].

Кортикостероиды: до сих пор не доказана клиническая эффективность [10, 11]. РКИ PLACID [12] было проведено в 39 больницах 25 городов, 14 штатов Индии с общим количеством 1210 больных со средней тяжестью течения заболевания. Конвалесцентная плазма в сравнении с контрольным лечением: Не выявлено статистически значимой разницы в снижении 28-дневной смертности, в снижении случаев прогрессирования средней тяжести течения заболевания до тяжелой: 44 (19%) в группе плазмы крови в сравнении с 41 (18%) в контрольной группе (risk difference 0.008 (95% ДИ -0.062 до 0.078); risk ratio 1.04, 95% ДИ 0.71 до 1.54). РКИ PlasmAr [13] охватило 12 клинических центров Аргентины с охватом 228 больных с тяжелой формой заболевания. Конвалесцентная плазма в сравнении с плацебо: Не выявлено статистически значимой разницы в улучшении клинического статуса (на 30-й день не выявлено статистически значимой разницы в улучшении клинического статуса (odds ratio, 0.83 (95% [ДИ], 0.52 to 1.35; P=0.46) или общей смертности 10.96% в группе плазмы крови по сравнению с 11.43% плацебо-контролируемой группы (risk difference of -0.46 (95% ДИ, -7.8 до 6.8).

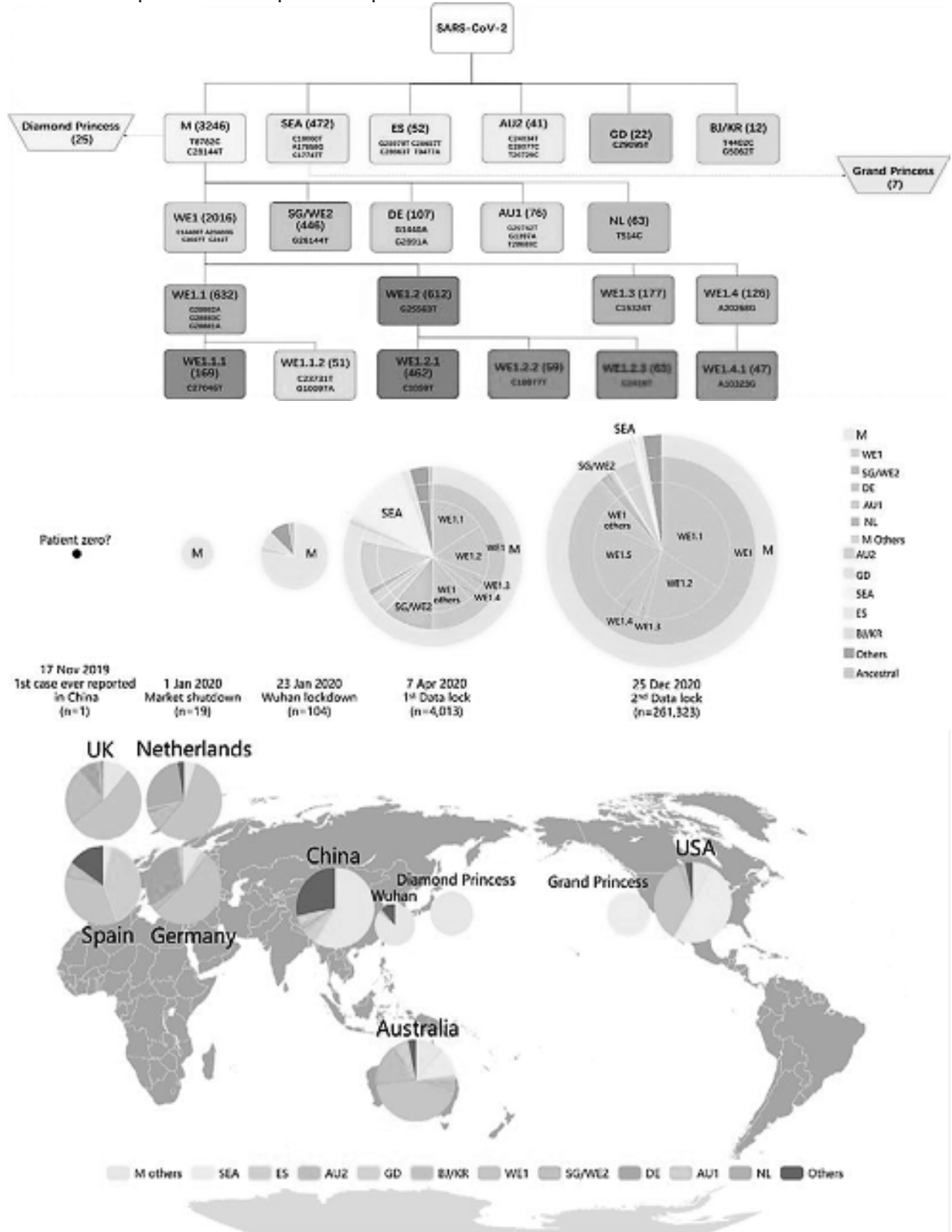
По состоянию на 4 декабря 2020 было опубликовано 68 прорецензированных статей с результатами рандомизированных клинических исследований по SARS-CoV-2, самым исследуемым фармакологическими средствами лечения были гидроксилхлорохин (14 [21%]) [15, 16], лопинавир-ритонавир либо в виде монотерапии [17], либо в виде комбинационной терапии (5 [7%]) [18], ремдесивир (4 [6%]) [19]. Однако, по результатам недавнего самого крупного РКИ (Solidarity) [14], проведенного под эгидой ВОЗ, с целью изучения клинической эффективности 4-х фармакологических препаратов, выяснилось, что ремдесивир, гидроксилхлорохин, лопинавир/ритонавир, интерфероны не имеют никакого превосходства над контрольным средством лечения с точек зрения снижения 28-дневной смертности, необходимости вентиляции легких, срока госпитализации. РКИ Solidarity было проведено в 405 больницах в 30 странах, 11,330 участников было рандомизировано, 2750 получили ремдесивир, 954 гидроксилхлорохин, 1411 лопинавир (без интерферона), 2063 интерферон (включая 651 лопинавир/интерферон), 4088 не получили ни один из 4 препаратов. 28-дневная смертность, ремдесивир: 301 из 2743 в сравнении с 303 из 2708 контрольной группы (rate ratio, 0.95; 95% доверительный интервал [ДИ], 0.81 до 1.11; P=0.50), гидроксилхлорохин: 104 из 947 в сравнении с 84 из 906 контрольной группы (rate ratio, 1.19; 95% ДИ, 0.89 до 1.59; P=0.23), лопинавир: 148 из 1399 в сравнении с 146 из 1372 контрольной группы (rate ratio, 1.00; 95% ДИ, 0.79 до 1.25; P=0.97), интерферон: 243 из 2050 в сравнении с 216 из 2050 контрольной группы (rate ratio, 1.16; 95% ДИ, 0.96 до 1.39; P=0.11). Вторичные результаты. Снижение необходимости вентиляции легких, срока госпитализации. Снижение необходимости вентиляции легких, ремдесивир: 295 в сравнении с 284 контрольной группы, гидроксилхлорохин: 75 в сравнении с 66, лопинавир: 126 в сравнении с 121, интерферон: 209 в сравнении с 210. Снижение срока госпитализации: три исследуемых препарата не привели к ожидаемой выписке из больницы на день 7, а увеличили срок.

2. SARS-CoV-2, как любой РНК-вирус, отличается способностью к геномным мутациям [21] благодаря мутациям S-белка (спайкового белка от английского spike protein) [20]



С декабря 2019 по ноябрь 2020 г. произошло 3,000 мутаций [22]. Китайское исследование [77] определило, что в ранней фазе распространения SARS-CoV-2 (в апреле 2020) произошло 2,954 необычных нуклеотидных мутаций, 11 основных генотипов, а в фазе мировой экспансии (в декабре 2020) 261,323. Самым доминантным генотипом, по данным этого исследования, был признан М-супергенотип (95.4%), а доля WE1 в этой структуре 88.6%. Но также следует учесть и другие генотипы, такие как SG/WE2 (самый доминантный (23.9%) в Великобритании, NL самый доминантный (25.3%) в Нидерландах, DE самый доминантный (31.6%) в Германии, SEA (50.1%) в США. Ниже представлены рисунки

[77], которые отражают мировую динамику мутаций SARS-CoV-2, распространенность генотипов в различных странах мира.



Исследования показывают, что мутации S-белка повышают сопротивляемость штаммов вируса SARS-CoV-2 и снижают эффективность средств лечения больных коронавирусной инфекцией [23, 24].

На фоне геномных мутаций SARS-CoV-2 у мировой общественности вызывает беспокойство появление новых штаммов SARS-CoV-2 в Великобритании [25, 26], в Южной Африке [27], в Бразилии [28, 29]. По результатам филогенетического исследования [30], английский штамм был назван N501Y V1 (B117), а южно-африканский N501Y V2 (B1351), бразильский P.1 (20J/501Y.V3). Эти три новых штамма SARS-CoV-2 были названы «штаммами беспокойства» (от английского «variants of concern») [35]. Интересен факт классифицирования этих двух штаммов к WE1-генотипу: N501Y V1 (B117) к WE1.1, N501Y V2 (B1351) к WE1.2. [30].

Все три штамма, по предварительным исследованиям, представляют повышенную опасность с точки зрения трансмиссивности, тяжести течения заболевания, устойчивость к средствам лечения.

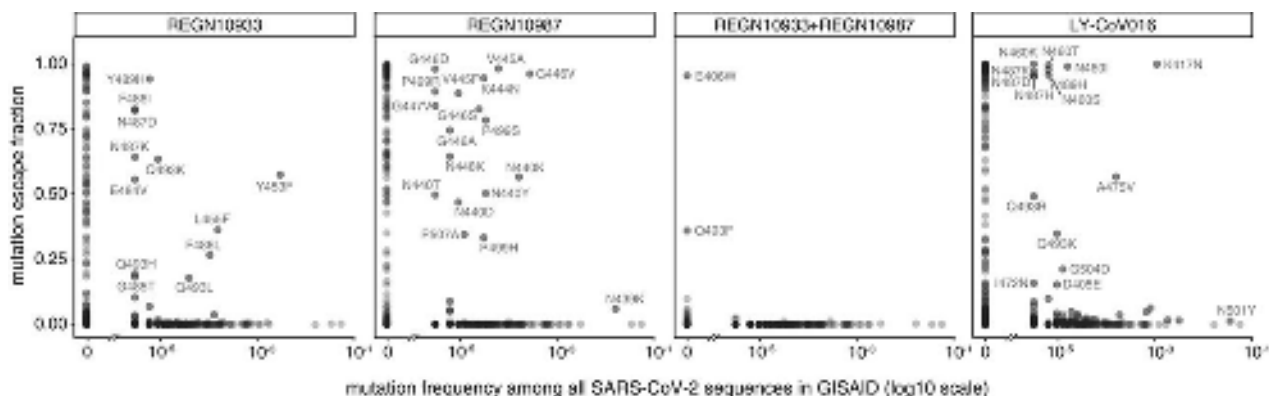
Трансмиссивность английского штамма: 56% [31] по состоянию на декабрь 2020 года. Согласно Английской консультативной группе по новым респираторным вирусным угрозам, трансмиссивность 71%, выше, чем у всех других предыдущих штаммов [32, 33]. На момент с 5 ноября по 2 декабря 2020 года среднее $R=1.25$ в сравнении с 0.85 всех других предыдущих штаммов [78]. По данным Американского центра по контролю и предупреждению болезней, английский штамм способен станет доминантным в США в марте 2021 года [79]. Тяжесть течения английского штамма: в 2021 году (против 2020) ожидается повышение количества госпитализаций и смертей [31].

Южно-африканский штамм N501Y.V2, B.1.351. N501Y.V2, B.1.351 стал доминантным штаммом в Южной Африке за считанные недели [27], трансмиссивность составила 50%, что выше, чем у предыдущих штаммов в Южной Африке [33].

Бразильский штамм N501Y.V3, P.1, B.1.1.28. Трансмиссивность. Моделирование [80] с использованием данных наблюдения за больными в бразильском городе Манаусе показало 2.6-кратную трансмиссивность N501Y.V3, P.1, B.1.1.28, это самая высокая трансмиссивность среди трех самых актуальных штаммов. Тяжесть течения. В одном бразильском исследовании [81] в городе Манаус в Бразилии с декабря 2020 по январь 2021 произошел всплеск госпитализаций соответственно с 552 до 3,431.

Столкновения сопротивляемости геномных мутаций к современным фармакологическим средствам лечения, интересны результаты одного исследования [82], которое выявило значительное количество мутаций, которые показали повышенную сопротивляемость к вирусным антителам REGN10933 и REGN10987 от компании Regeneron и LY-CoV016 (CB6 or JS016) от компании Eli Lilly.

Ниже представлен рисунок [82], который отражает результаты исследования.



На этом рисунке показано значительное количество геномных мутаций, которые проявили сопротивляемость к современным вирусным антителам REGN10933 и REGN10987 от компании Regeneron и LY-CoV016 (CB6 or JS016) от компании Eli Lilly. И хотя данное иссле-

дование не затронуло конкретно английский, южно-африканский и бразильский штаммы, результаты этого исследования дают предварительную оценку сопротивляемости трех штаммов. Если предварительные исследования показывают повышение трансмиссивности и тяжести течения заболевания трех штаммов, то с высокой вероятностью должно наблюдаться повышение сопротивляемости к современным фармакологическим средствам лечения. Ведь не зря эти три штамма названы «variants of concern» («штаммами обеспокоенности»).

С учетом отмеченных современных явлений (отсутствие доказанных эффективных западных фармакологических средств лечения и геномных мутаций), сегодня активно предлагается применение травяных растений и корней.

В современной китайской литературе приводятся различные исследования лечебных свойств традиционной китайской травяной медицины: по онкологии [36], гипертензии [37], депрессии [38], головным болям [39], аллергического ринита [40], заболеваниям позвоночного столба [41], болям в груди [42], первичному феномену Рейно [43], бессоннице [44], эректильной дисфункции [45], постинсультной спастичности [46], синдрому раздраженного кишечника с диареей [47], диабетической болезни почек [48], заболеванию Вильсона [49].

Исходя из этих фактов, логичным следствием представляется применение травяных растений и корней в лечении больных вирусом SARS-CoV-2. В КНР по заявлениям властей в 91.5% случаев заражения вирусом SARS-CoV-2 применялось комбинирование традиционной китайской травяной медицины и западной медицины [50].

Среди травяных растений и корней применение аконита в китайской медицине имеет многолетнюю историю, а лечебные свойства растения направлены не только против SARS-CoV-2, но и против сердечно-сосудистых болезней, ревматоидного артрита, бронхита, гипотиреозидизма, воспалительных процессов, онкологических заболеваний [52, 53]. В 28 китайских правительственных клинических рекомендациях [54] аконит упоминается 13 раз.

Однако следует отметить низкий процент упоминания аконита в исследованиях по травяной медицине и корням [64].

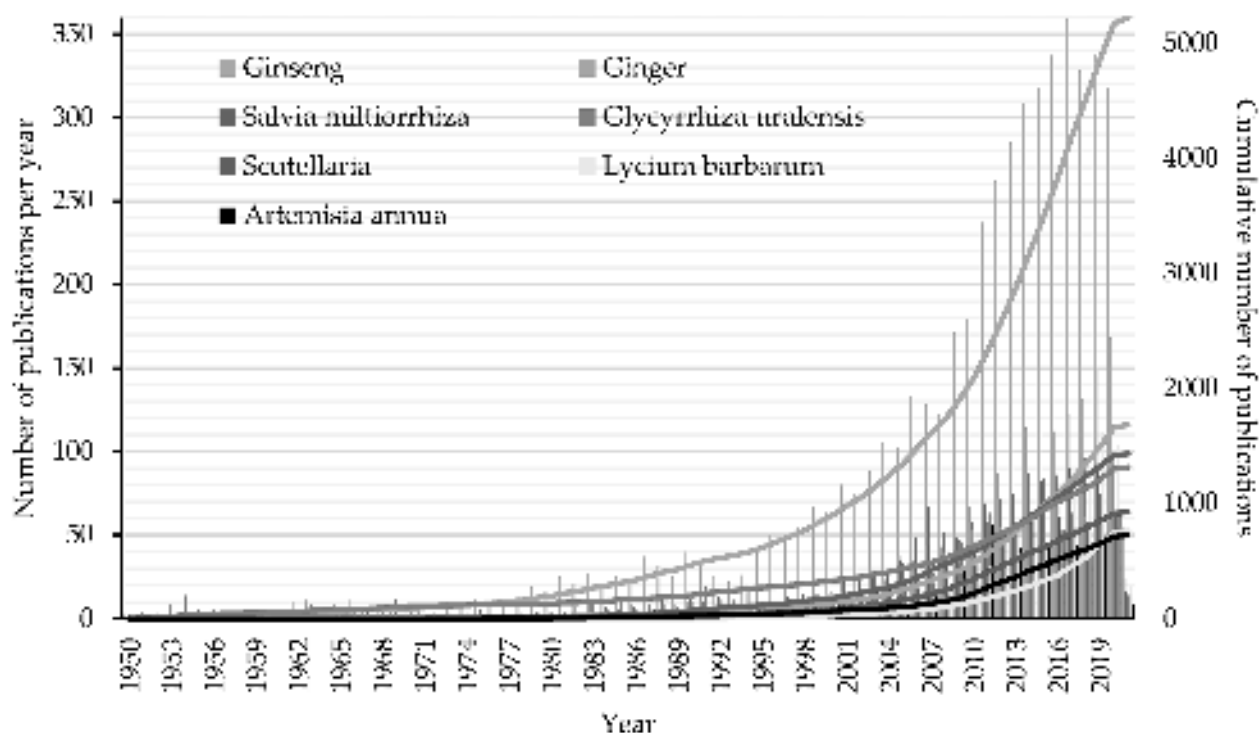


Рисунок. Общее количество публикаций за год (гистограммы) и общее количество публикаций (продолжительные линии) с 1950 г.

Однако **несмотря на** низкий процент упоминания аконита в исследованиях по травяной медицине и корням, **целью** текущего обзора было изучение перспективности применения аконита в лечении больных вирусом SARS-CoV-2, **так как** аконит имеет широкую географическую распространенность в странах Азии и Европы и соответственно может представлять значительную клиническую пользу в борьбе с пандемией.

Суммирование результатов 21 обзора, посвященного перспективности применения травяных растений и корней в лечении больных вирусом SARS-CoV-2:

1. Не найдено ни одного обзора, посвященного главным образом акониту. Обнаружен 21 обзор [54-75] травяных растений, корней и т.д. в лечении вируса SARS-CoV-2. Преобладают китайские исследования, крайне мало западных. 21 обзор разделен на 5 категорий.
2. В 21 обзоре приводятся положительные клинические результаты применения травяных растений и корней в лечении вируса SARS-CoV-2 без сравнения с конвенционной западной медициной, в сравнении с конвенционной западной медициной, в комбинации с конвенционной западной медициной в сравнении только с конвенционной западной медициной.
3. В 21 обзоре выявлены серьезные ограничения, такие как отсутствие либо острый дефицит крупных рандомизированных исследований, низкое либо среднее качество методологической базы.

Дефицит и низкий уровень методологического качества мировых крупных рандомизированных клинических исследований перспективности применения травяных растений и корней в лечении SARS-CoV-2 объясняет дефицит западных клинических исследований по данному вопросу [83]. С другой стороны, в КНР травяные растения и корни на 85% применялись в лечении SARS-CoV-2 [62]. В странах Запада первостепенная роль отводится строгой доказательной медицине, однако в КНР медицина главным образом имеет эмпирический характер [64]. Только 9% (7/74) всех китайских клинических рекомендаций основаны на системе оценок, применяемой в западной доказательной медицине [62]. В этой связи интересные факты приводятся в статье [84], опубликованной в авторитетном английском журнале The Lancet. В ней говорится о «взрывном» росте клинических исследований SARS-CoV-2, однако со значительным общим упадком методологического качества [85]. На момент 30 сентября 2020 г. обнаружено 9214 препринтов (без рецензии) о SARS-CoV-2, опубликованных на medRxiv and bioRxiv [86]. С 1 января по 1 июня 2020 г. в The Journal of the American Medical Association направлено 11 000 прорецензированных (peer-reviewed) статей, в сравнении с 4,000 в 2019-м [85]. Научные журналы значительно облегчили традиционный процесс рецензирования подаваемых статей (ради ускорения публикаций) [85] До 50%, с 117 дней до 60 [87]. Однако такое сокращение не коснулось статей, не имеющих отношения к SARS-CoV-2 [87].

С одной стороны, цель такого сокращения заключается в необходимости более оперативного информирования о новых перспективных средствах лечения SARS-CoV-2. С другой, это снижает качество методологии клинических исследований (в особенности, это касается препринтов).

Таким образом, данные статистические наблюдения, приведенные в этой статье, заключаются в том, что в условиях распространения вируса SARS-CoV-2 уровень методологического качества даже западных клинических исследований резко упал!!!

Однако это не означает, что на проблему высокой токсичности травяных растений и корней (и аконита) следует «смотреть сквозь пальцы». Это связано с высокими рисками для здоровья и жизни людей [67].

В современной литературе известен обзор мировых клинических рекомендаций использования травяных растений и корней в лечении SARS-CoV-2 [54], одним из центральных сообщений которого стало предупреждение о том, что растения, включенные во все найденные 28 клинических рекомендаций, являются токсическими. С учетом сказанного, можно упомянуть предупреждение Национального центра комплементарного и интегративного здоровья США [88] в отношении применения травяных растений и корней (значит, также аконита).

И все же центральным ядром нашего обзора остается перспективность применения аконита в лечении больных с SARS-CoV-2. Но обо всем по порядку, сперва приведем данные о токсичности аконита.

Травяные растения, принадлежащие к разновидности *Aconitum* содержат алкалоиды, включая аконитин, которые являются мощными кардиотоксинами и нейротоксинами [89]. Эти алкалоиды могут вызывать нейрологические, желудочно-кишечные, сердечно-сосудистые заболевания [89]. Например, периодически происходит смертельное отравление аконитом в КНР [90]. Такие факты нашли подтверждение в одном европейском обзоре [66], целью которого было изучение токсичности различных травяных растений и корней (включая аконит). В другом китайском ретроспективном исследовании [91] говорится о 27 историях болезни 53 людей с токсическим отравлением от аконита на территории КНР, которые произошли между январем 2004 и сентябрем 2015 г. В современной литературе можно также найти отдельные европейские исследования [92,93] историй болезни от токсического отравления аконитом.

Однако, в целом, случаи токсического отравления аконитом в мире редки, к примеру в Европе [92,93] или в КНР (о чем сказано в одном китайском исследовании истории болезни за 11 лет с 2004 по 2015 годы) [91].

Главными распространенными причинами смертельного отравления аконитом являются следующее: неправильная обработка и приготовление, неправильная доза, намеренное отравление с целью самоубийства или убийства [90].

Важным элементом в приготовлении лекарства с использованием аконита является метод гидролиза алкалоидов путем кипячения, чтобы ликвидировать токсичность алкалоидов [90]. Другим важным элементом в приготовлении лекарственного средства с использованием аконита является подбор нужной дозировки [94]. Всеми этими элементами следует обладать на профессиональном уровне, что недоступно простым людям. Проблема усугубляется бесконтрольным распространением информационного контента на просторах интернета. Это грозит рисками для простых людей, которые могут захотеть самостоятельно пролечить себя дома [66].

Сегодня в мире у людей гораздо больше доверия к формальным фармакологическим средствам лечения от вируса SARS-CoV-2 (таким как хлорохин, гидроксилхлорохин). Гидроксилхлорохин основан на свойствах травяного растения вида *Cinchona* [66]. Тут вспомним китайский обзор [54] 26 китайских и 2 южно-корейских клинических рекомендаций, в которых (наряду с эффективностью травяных растений и корней в лечении SARS-CoV-2) подчеркивается их токсичность. Из этого следует, что и формальные фармакологические средства лечения (гидроксилхлорохин и т.д.) также обладают токсичностью и (значит) рисками для здоровья и жизни больных вирусом SARS-CoV-2. Об этом многие люди не знают. Гидроксилхлорохин, хлорохин могут вызывать осложнения в виде вентрикулярной дисритмии, что требует сердечного и электролитного мониторинга, а в критических случаях – эpineфрина и диазепамы высокой дозы [95]. Доза меньше 5 грамм хлорохина может вызывать вентрикулярную дисритмию и гипокалемию. Сердечно-сосудистый коллапс и глубокая гипотензия могут произойти в течение 1-3 часов [95].

Президент США Дональд Трамп 22 марта 2020 на своей официальной странице в Twitter опубликовал сообщение о новом эффективном средстве под названием «хлорохин». С учетом публичной личности Трампа и популярности Twitter многие американцы ему поверили, думая, что президент написал пост после консультаций со своими экспертами. На самом деле, он действительно проконсультировался с ними, однако, впоследствии (благодаря ряду крупных клинических исследований) выяснилось, что хлорохин не такой уж эффективный и безопасный. Известен клинический случай смертельного отравления хлорохином одного жителя американского штата Аризона (а его жена была переведена в отделение больницы в тяжелом состоянии). Тут, однако, следует отметить, что они использовали хлорохин для самолечения без консультации с врачом [95].

Выводы. Перспективность применения аконита в лечении SARS-CoV-2 может быть продемонстрирована на примере нескольких факторов.

1. Клиническая эффективность (несмотря на токсичность) травяных растений и корней в лечении SARS-CoV-2 продемонстрирована в 21 обзоре.
2. Отсутствуют доказанные эффективные западные фармакологические средства лечения SARS-CoV-2.
3. Геномные мутации SARS-CoV-2 (такие как английский, южно-африканский, бразильский штаммы) представляют потенциальную угрозу с точек зрения снижения антивиральных свойств современных западных фармакологических средств лечения.
4. Токсичность травяных растений корней главным образом вызывает риски здоровью и жизни людей по причине самолечения (Современные западные фармакологические средства лечения также могут представлять высокие риски из-за токсичности.).
5. В современных экстренных условиях пандемического характера вируса SARS-CoV-2 вопросы отсутствия/дефицита и низкого методологического качества крупных рандомизированных исследований практически в равной степени касаются китайских исследований травяных растений и корней, западных исследований фармакологических средств лечения.
6. Следует активно пропагандировать (с использованием конкретных результатов клинических исследований) в средствах массовой информации (включая популярные онлайн-площадки, такие как Instagram, Facebook, Twitter и т.д.) применение аконита (несмотря на его токсичность).
7. Крайне важно предупреждать людей о том, что факты токсического отравления аконитом ГЛАВНЫМ ОБРАЗОМ происходят из-за самолечения.
8. Очень важной частью пропаганды (в положительном смысле этого слова) аконита должно стать информирование населения об отсутствии ДОКАЗАННОЙ эффективности западных фармакологических средств лечения (однако не с целью призывов к населению отказаться от их применения!!!) и о новых геномных мутациях вируса SARS-CoV-2, ЧТОБЫ планомерно повышать уровень доверия населения к акониту.
9. В третью волну SARS-CoV-2 указанные лечебно-профилактические меры должны внести определенный положительный вклад в дело борьбы с опасным вирусом.

Список литературы

- [1] WHO COVID-19 Dashboard [Internet]. [cited 2021 Jan 1]. Available from: <https://Covid19.who.int/>
- [2] Gudadappanavar AM, Benni J. An evidence-based systematic review on emerging therapeutic and preventive strategies to treat novel coronavirus (SARS-CoV-2) during an outbreak scenario. *J Basic Clin Physiol Pharmacol* 2020; 31.
- [3] National Institutes of Health. COVID-19 Treatment Guidelines Panel. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) treatment guidelines. www.Covid19treatmentguidelines.nih.gov/ Date last accessed: 28 January 2021. [4] British Medical Journal. BMJ Best Practice. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): emerging treatments. <https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/3000201/emergingtxs> Date last accessed: 28 January 2021
- [5] Zhong, H. et al. Efficacy and safety of current therapeutic options for COVID-19 - lessons to be learnt from SARS and MERS epidemic: A systematic review and meta-analysis. *Pharmacol Res.* 157, 104872 (2020).
- [6] Kim, A. H. J., Sparks, J. A., Liew, J. W., Putman, M. S., Berenbaum, F., and DuarteGarcía, A., et al. (2020). A Rush to Judgment? Rapid Reporting and Dissemination of Results and Its Consequences Regarding the Use of Hydroxychloroquine for COVID-19. *Ann. Intern. Med.* 172, 819–821. doi: 10.7326/M20-1223
- [7] Sodhi, M., and Etminan, M. (2020). Safety of Ibuprofen in Patients With COVID19: Causal or Confounded? *Chest* 158, 55–56. doi: 10.1016/j.chest.2020.03.040
- [8] Torjesen, I. (2020). Covid-19: ibuprofen can be used for symptoms, says UK agency, but reasons for change in advice are unclear. *BMJ* 369, m1555. doi: 10.1136/bmj.m1555
- [9] Taccone, F. S., Gorham, J., Vincent, J.-L., and Alhazmi, H. A. (2020). Hydroxychloroquine in the management of critically ill patients with COVID-19: the need for an evidence base. *Lancet Respir. Med.* 8, 539–541. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30172-7
- [10] Organization WH. Clinical management of severe acute respiratory infection (SARI) when COVID-19 disease is suspected: interim guidance, 13 March 2020. Published Online First: 2020. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/331446> (accessed 16 Mar 2020).
- [11] Russell CD, Millar JE, Baillie JK. Clinical evidence does not support corticosteroid treatment for 2019-nCoV lung injury. *Lancet* 2020; 395:473–475.
- [12] Anup Agarwal. Convalescent plasma in the management of moderate Covid-19 in adults in India: open label phase II multicentre randomised controlled trial (PLACID Trial). *BMJ* 2020;371:m3939 | doi: 10.1136/bmj.m3939
- [13] V.A. Simonovich, L.D. Burgos Pratx, P. Scibona. A Randomized Trial of Convalescent Plasma in Covid-19 Severe Pneumonia. *N Engl J Med* 2021;384:619-29. DOI: 10.1056/NEJMoa2031304
- [14] WHO Solidarity Trial Consortium, Pan H, Peto R, et al. Repurposed antiviral drugs for Covid-19 - interim WHO solidarity trial results. *N Engl J Med* 2021; 384: 497–511.
- [15] Abd-Elsalam S, Esmail ES, Khalaf M, et al. Hydroxychloroquine in the treatment of COVID-19: a multicenter randomized controlled study. *Am J Trop Med Hyg* 2020; 103: 1635–39.
- [16] Chen J, Liu D, Liu L, et al. A pilot study of hydroxychloroquine in treatment of patients with moderate COVID-19.

- [17] Cao B, Wang Y, Wen D, et al. A trial of lopinavir-ritonavir in adults hospitalized with severe Covid-19. *N Engl J Med* 2020; 382: 1787–99. 34 Li Y, Xie Z, Lin W, et al. Efficacy and safety of lopinavir/ritonavir or arbidol in adult patients with mild/moderate COVID-19: an exploratory randomized controlled trial. *Med* 2020; 1: 105–13.
- [18] Hung IF, Lung KC, Tso EY, et al. Triple combination of interferon beta-1b, lopinavir-ritonavir, and ribavirin in the treatment of patients admitted to hospital with COVID-19: an open-label, randomised, phase 2 trial. *Lancet* 2020; 395: 1695–704.
- [19] Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE, et al. Remdesivir for the treatment of Covid-19—preliminary report. Reply. *N Engl J Med* 2020; 383: 994.
- [20] Ye, Z.-W.; Yuan, S.; Yuen, K.-S.; Fung, S.-Y.; Chan, C.-P.; Jin, D.-Y. Zoonotic origins of human coronaviruses. *Int. J. Biol. Sci.* 2020, 16, 1686–1697
- [21] Wu F, Zhao S, Yu B, Chen Y-M, Wang W, Song Z-G, et al. A new coronavirus associated with human respiratory disease in China. *Nature*. 2020;579(7798):265–9.
- [22] Flores-Alanis, A.; Cruz-Rangel, A.; Rodríguez-Gómez, F.; González, J.; Torres-Guerrero, C.A.; Delgado, G.; Cravioto, A.; Morales-Espinosa, R. Molecular Epidemiology Surveillance of SARS-CoV-2: Mutations and Genetic Diversity One Year after Emerging. *Pathogens* 2021, 10, 184. <https://doi.org/10.3390/pathogens10020184>
- [23] Lan, J.; Ge, J.; Yu, J.; Shan, S.; Zhou, H.; Fan, S.; Zhang, Q.; Shi, X.; Wang, Q.; Zhang, L.; et al. Structure of the SARS-CoV-2 spike receptor-binding domain bound to the ACE2 receptor. *Nature* 2020, 581, 215–220.
- [24] Hu, J.; He, C.L.; Gao, Q.; Zhang, G.J.; Cao, X.X.; Long, Q.X.; Deng, H.J.; Huang, L.Y.; Chen, J.; Wang, K.; et al. The D614G mutation of SARS-CoV-2 spike protein enhances viral infectivity. *bioRxiv* 2020
- [25] Andrew Rambaut, Nick Loman, Oliver Pybus, Wendy Barclay, Jeff Barrett, Alesandro Carabelli, Tom Connor, Tom Peacock, David L Robertson, Erik Volz, COVID-19 Genomics Consortium UK (CoG-UK) (2020) Preliminary genomic characterisation of an emergent SARS-CoV-2 lineage in the UK defined by a novel set of spike mutations, *Virological.org*. Available at: <https://virological.org/t/preliminary-genomiccharacterisation-of-an-emergent-sars-cov-2-lineage-in-the-uk-defined-by-a-novel-set-ofspike-mutations/563>
- [26] Volz, E.; Hill, V.; McCrone, J.T.; Price, A.; Jorgensen, D.; O’Toole, Á.; Southgate, J.; Johnson, R.; Jackson, B.; Nascimento, F.F.; et al. Evaluating the Effects of SARS-CoV-2 Spike Mutation D614G on Transmissibility and Pathogenicity. *Cell* 2021, 184, 64–75.e11.
- [27] Tegally, H. et al. (2020) ‘Emergence and rapid spread of a new severe acute respiratory syndrome-related coronavirus 2 (SARS-CoV-2) lineage with multiple spike mutations in South Africa’, *bioRxiv*. medRxiv. doi: 10.1101/2020.12.21.20248640.
- [28] Faria, N.R. et al. (2021) Genomic characterisation of an emergent SARS-CoV-2 lineage in Manaus: preliminary findings. Available at: <https://virological.org/t/genomiccharacterisation-of-an-emergent-sars-cov-2-lineage-in-manau-preliminaryfindings/586>.
- [29] Naveca, F., Nascimento, V., et al. (2021) ‘Phylogenetic relationship of SARS-CoV-2 sequences from Amazonas with emerging Brazilian variants harboring mutations E484K and N501Y in the Spike protein’, *Virological.org*. Available at: <https://virological.org/t/phylogenetic-relationship-of-sars-cov-2-sequences-from>

- [30] WHO SARS-CoV-2 Variants, [Internet]. [cited 2021 Jan 12]. Available from: <https://www.who.int/csr/don/31-december-2020-sars-cov2-variants/en/>
- [31] Davies NG, Barnard RC, Jarvis CI, et al Estimated transmissibility and severity of novel SARS-CoV-2 Variant of Concern 202012/01 in England. CMMID. Preprint published online December 23, 2020. Updated December 31, 2020. doi:10.1101/2020.12.24.20248822
- [32] Kirby T. New variant of SARS-CoV-2 in UK causes surge of COVID-19. *The Lancet Respiratory medicine*. 2021. 8. Tang JW, Tambyah PA, Hui DS. Emergence of a new SARS-CoV-2 variant in the UK. *The Journal of infection*. 2020.
- [33] Mahase E. Covid-19: What have we learnt about the new variant in the UK? *BMJ (Clinical research ed)*. 2020;371:m4944.
- [34] New and Emerging Respiratory Virus Threats Advisory Group. NERVTAG meeting on SARSCoV-2 variant under investigation VUI-202012/01. 2020.
- [35] European Centre for Disease Prevention and Control. Rapid increase of a SARS-CoV-2 621 variant with multiple spike protein mutations observed in the United Kingdom – 20 December 622 2020. ECDC: Stockholm; 2020
- [36] Li, S.; So, T.H.; Tang, G.; Tan, H.Y.; Wang, N.; Ng, B.F.L.; Chan, C.K.W.; Yu, E.C.; Feng, Y. Chinese Herbal Medicine for Reducing Chemotherapy-Associated Side-Effects in Breast Cancer Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front. Oncol*. 2020, 10, 599073.
- [37] Ren, W.; Wang, M.; Liao, J.; Li, L.; Yang, D.; Yao, R.; Huang, L. The Effect of Chinese Herbal Medicine Combined With Western Medicine on Vascular Endothelial Function in Patients With Hypertension: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Front. Pharmacol*. 2020, 11, 823. [CrossRef]
- [38] Wang, Y.; Shi, Y.H.; Xu, Z.; Fu, H.; Zeng, H.; Zheng, G.Q. Efficacy and safety of Chinese herbal medicine for depression: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J. Psychiatr. Res*. 2019, 117, 74–91. [CrossRef] [PubMed]
- [39] Lyu, S.; Zhang, C.S.; Guo, X.; Zhang, A.L.; Sun, J.; Lu, C.; Xue, C.C.; Luo, X. Oral Chinese Herbal Medicine as Prophylactic Treatment for Episodic Migraine in Adults: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Evid. Based Complement. Altern. Med*. 2020, 2020, 5181587. [CrossRef]
- [40] Li, H.; Kreiner, J.M.; Wong, A.R.; Li, M.; Sun, Y.; Lu, L.; Liu, J.; Yang, A.W.H. Oral application of Chinese herbal medicine for allergic rhinitis: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Phytother. Res*. 2021. [CrossRef]
- [41] Zheng, Y.; Qi, S.; Wu, F.; Hu, J.; Zhong, R.; Hua, C.; Jiang, D.; Quan, R. Chinese Herbal Medicine in Treatment of Spinal Cord Injury: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Am. J. Chin. Med*. 2020, 48, 1593–1616. [CrossRef]
- [42] Lai, B.Y.; Jia, L.Y.; Yu, B.W.; Liang, S.B.; Chu, A.J.; Cao, H.J.; Liu, J.P.; Pei, X.H. Chinese herbal medicine (Rupi Sanjie capsule) for the treatment of breast pain: A systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Integr. Med. Res*. 2021, 10, 100491. [CrossRef]
- [43] Zhang, J.; Hu, J.; He, X.; Meng, Y.; Chen, G.; Chen, Z.; Lü, J.; Li, P. Effectiveness of Chinese herbal medicine for primary Raynaud’s phenomenon: A systematic review and Meta-analysis of randomized controlled trials. *J. Tradit. Chin. Med. = Chung I Tsa Chih Ying Wen Pan* 2020, 40, 509–517. [CrossRef]

- [44] Fan, X.; Su, Z.; Nie, S.; Yang, J.; Zhang, X.; Tan, D.; Xie, S.; Xu, Y.; Zhao, Y.; Feng, L.; et al. Efficacy and safety of Chinese herbal medicine Long Dan Xie Gan Tang in insomnia: A systematic review and meta-analysis. *Medicine* 2020, 99, e19410. [CrossRef]
- [45] Wang, Y.L.; Geng, L.G.; He, C.B.; Yuan, S.Y. Chinese herbal medicine combined with tadalafil for erectile dysfunction: A systematic review and meta-analysis. *Andrology* 2020, 8, 268–276. [CrossRef]
- [46] Cai, Y.; Zhang, C.S.; Liu, S.; Wen, Z.; Zhang, A.L.; Guo, X.; Xue, C.C.; Lu, C. Add-On Effects of Chinese Herbal Medicine for Post-Stroke Spasticity: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front. Pharmacol.* 2019, 10, 734. [CrossRef] [PubMed]
- [47] Yan, J.; Miao, Z.W.; Lu, J.; Ge, F.; Yu, L.H.; Shang, W.B.; Liu, L.N.; Sun, Z.G. Acupuncture plus Chinese Herbal Medicine for Irritable Bowel Syndrome with Diarrhea: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Evid. Based Complement. Altern. Med.* 2019, 2019, 7680963. [CrossRef] [PubMed]
- [48] Zhang, L.; Yang, L.; Shergis, J.; Zhang, L.; Zhang, A.L.; Guo, X.; Qin, X.; Johnson, D.; Liu, X.; Lu, C.; et al. Chinese herbal medicine for diabetic kidney disease: A systematic review and meta-analysis of randomised placebo-controlled trials. *BMJ Open* 2019, 9, e025653. [CrossRef] [PubMed]
- [49] Xu, M.B.; Rong, P.Q.; Jin, T.Y.; Zhang, P.P.; Liang, H.Y.; Zheng, G.Q. Chinese Herbal Medicine for Wilson's Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front. Pharmacol.* 2019, 10, 277. [CrossRef]
- [50] Luo L, Jiang J, Wang C, et al. Analysis on herbal medicines utilized for treatment of COVID-19. *Acta Pharm Sin B.* 2020;10(7):1192- 1204.
- [51] Christopher Wood. An Intentional Aconite Overdose: A Case Report. *The Journal of Critical Care Medicine* 2020;6(2):124-129 DOI: 10.2478/jccm-2020-0016
- [52] Yang M, Ji X, Zuo Z. Relationships between the toxicities of radix aconiti lateralis preparata (Fuji) and the toxicokinetics of its main diester-diterpenoid alkaloids. *Toxins (Basel)*. 2018;10(10): 391.
- [53] Xiangting Gao, Jun Hu, Xincan Zhang, Yuanyi Zuo, Yun Wang & Shaohua Zhu (2020) Research progress of aconitine toxicity and forensic analysis of aconitine poisoning, *Forensic Sciences Research*, 5:1, 25-31, DOI: 10.1080/20961790.2018.1452346
- [54] Ang L, Lee HW, Choi JY, Zhang J, Soo Lee M. Herbal medicine and pattern identification for treating COVID-19: a rapid review of guidelines. *Integr Med Res.* 2020;9(2):100407.
- [55] Lin Ang, Hye Won Lee, Anna Kim. Herbal medicine for the management of COVID-19 during the medical observation period: A review of guidelines. *Integrative Medicine Research* 9 (2020) 100465. <https://doi.org/10.1016/j.imr.2020.100465>
- [56] Kai Huang. Traditional Chinese Medicine (TCM) in the treatment of COVID-19 and other viral infections: Efficacies and mechanisms. *Pharmacology & Therapeutics* 225 (2021) 1078
- [57] Can Wang, Shusen Sun, Xuansheng Ding. The therapeutic effects of traditional Chinese medicine on COVID 19: a narrative review. *International Journal of Clinical Pharmacy* (2021) 43:35–45 <https://doi.org/10.1007/s11096-020-01153-7>
- [58] DAI Yu-Jie, WAN Shi-Yao, GONG Shuai-Shuai. Recent advances of traditional Chinese medicine on the prevention and treatment of COVID-19. *J Nat Med*, 2020, 18(12): 881-889. doi: 10.1016/S1875-5364(20)60031-0

- [59] Hua Luo, Yan Gao, Jian Zou. Reflections on treatment of COVID-19 with traditional Chinese medicine. *Chin Med* (2020) 15:94 <https://doi.org/10.1186/s13020-020-00375-1>
- [60] Tong Tong. The potential insights of Traditional Chinese Medicine on treatment of COVID-19. *Chin Med* (2020) 15:51 <https://doi.org/10.1186/s13020-020-00326-w>
- [61] Hui Luo, Ming Yang, Qiao-Ling Tang. Characteristics of registered clinical trials on traditional Chinese medicine for coronavirus disease 2019 (COVID-19): A scoping review. *European Journal of Integrative Medicine* 41 (2021) 101251 <https://doi.org/10.1016/j.eujim.2020.101251>
- [62] Jesus Lopez-Alcalde, MD. Current State of Research About Chinese Herbal Medicines (CHM) for the Treatment of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Scoping Review. *THE JOURNAL OF ALTERNATIVE AND COMPLEMENTARY MEDICINE* Volume 26, Number 7, 2020. DOI: 10.1089/acm.2020.0189
- [63] AHMED HAMZA TAHIR, MUHAMMAD MOHSIN JAVED and ZAHID HUSSAIN. Nutraceuticals and herbal extracts: A ray of hope for COVID 19 and related infections (Review). DOI: 10.3892/ijfn.2020.6
- [64] Matos, L.C.; Machado, J.P.; Monteiro, F.J.; Greten, H.J. Understanding Traditional Chinese Medicine Therapeutics: An Overview of the Basics and Clinical Applications. *Healthcare* 2021, 9, 257. <https://doi.org/10.3390/healthcare9030257>
- [65] Danilo José Machado de Abreu. Therapeutic approach for COVID-19: The power of herbal medicine. 10/14/2020. DOI: <http://dx.doi.org/10.33448/rsd-v9i10.8907>
- [66] Michael A. DiPietro MD Christopher Mondie DO. Toxicity of herbal medications suggested as treatment for COVID-19: A narrative review. *JACEP Open* 2021;2:e12411. <https://doi.org/10.1002/emp2.12411> DOI: 10.1002/emp2.12411
- [67] Franz Oesch. Toxicity as prime selection criterion among SARS-active herbal medications. *Phytomedicine* 85 (2021) 15347 <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2021.153476>
- [68] Shanshan Wu, Qingxin Zhou, Xueyang Zeng. Comparative Effectiveness and Safety of 32 Pharmacological Interventions Recommended by Guidelines for COVID-19: A Systematic Review and Network Meta-Analysis Combining 66 Trials. 2020. DOI: <https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-104497/v1>
- [69] Xufei Luo, Xiaojia Ni, Jiahui Lin. The add-on effect of Chinese herbal medicine on COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Phytomedicine* 85 (2021) 153282 <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2020.153282>
- [70] Silveira D, Prieto-Garcia JM, Boylan F, Estrada O, Fonseca-Bazzo YM, Jamal CM, Magalhães PO, Pereira EO, Tomczyk M and Heinrich M (2020) COVID-19: Is There Evidence for the Use of Herbal Medicines as Adjuvant Symptomatic Therapy?. *Front. Pharmacol.* 11:581840. doi: 10.3389/fphar.2020.581840
- [71] Liqiang Ni, Lili Chen, Xia Huang. Combating COVID-19 with integrated traditional Chinese and Western medicine in China. *Acta Pharmaceutica Sinica B* 2020;10(7):1149e1162 <https://doi.org/10.1016/j.apsb.2020.06.009>
- [72] Xingjiang Xiong, Pengqian Wang, Kelei Su. Chinese herbal medicine for coronavirus disease 2019: A systematic review and meta-analysis. *Pharmacological Research* 160 (2020) 10505

- [73] Abdulbaset Al-Romaima, Yinan Liao, Jie Feng. Advances in the treatment of novel coronavirus disease (COVID-19) with Western medicine and traditional Chinese medicine: a narrative review. *J Thorac Dis* 2020;12(10):6054-6069 | <http://dx.doi.org/10.21037/jtd-20-1>
- [74] Zhen Wang, Haomiao Liu, Min Wu. Integrated Lianhua-Qingwen and Western Medicine Versus Western Medicine Only Therapies Against COVID-19: A Systematic Review and Meta-Analysis. 2021. DOI: <https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-149782/>
- [75] Liang S-B, Zhang Y-Y, Shen C, Liang C-H, Lai B-Y, Dai N, Li Y-Q, Tian Z-Y, Zhang X-W, Jiang Y, Xiong M, Zhang Y-P, Zhang Y, Robinson N and Liu J-P (2021) Chinese Herbal Medicine Used With or Without Conventional Western Therapy for COVID-19: An Evidence Review of Clinical Studies. *Front. Pharmacol.* 11:583450. doi: 10.3389/fphar.2020.583450
- [76] Ilkay Erdogan Orhan. Natural Products as Potential Leads Against Coronaviruses: Could They be Encouraging Structural Models Against SARS CoV 2? *Natural Products and Bioprospecting* (2020) 10:171–186 <https://doi.org/10.1007/s13659-020-00250-4>
- [77] Yan Chena, Shiyong Lia ,Wei Wu. Distinct mutations and lineages of SARS-CoV-2 virus in the early phase of COVID-19 pandemic and subsequent global expansion. *bioRxiv* preprint doi: <https://doi.org/10.1101/2021.01.05.425339>; this version posted January 15, 2021.
- [78] Leung K, Shum MH, Leung GM, Lam TT, Wu JT. Early transmissibility assessment of the N501Y mutant strains of SARS-CoV-2 in the United Kingdom, October to November 2020. *Eurosurveillance.* 2021 Jan 7;26(1):2002106.
- [79] Galloway, S. E. et al. Emergence of SARS-CoV-2 B.1.1.7 Lineage — United States, December 29, 2020–January 12, 2021. *MMWR. Morb. Mortal. Wkly. Rep.* 70, (2021).
- [80] Coutinho RM, Marquitti FMD, Ferreira LS, Borges ME, Silva RLP da, Canton O, et al. Model-based estimation of transmissibility and reinfection of SARS-CoV-2 P.1 variant. *medRxiv.* 2021 Mar 23;2021.03.03.21252706
- [81] Sabino, E. C. et al. (2021) ‘Resurgence of COVID-19 in Manaus, Brazil, despite high seroprevalence’, *The Lancet.* doi: 10.1016/S0140-6736(21)00183-5.
- [82] Tyler N. Starr, Allison J. Greaney, Amin Addetia. Prospective mapping of viral mutations that escape antibodies used to treat COVID-19. *Science* 371, 850–854 (2021)
- [83] Alice Grigore, Daniel Cord, Cristiana Tanase & Radu Albuлесcu (2020) Herbal medicine, a reliable support in COVID therapy, *Journal of Immunoassay and Immunochemistry*, 41:6, 976-999, DOI: 10.1080/15321819.2020.1862867
- [84] Jay J H Park, Robin Mogg, Gerald E Smith. How COVID-19 has fundamentally changed clinical research in global health. *Lancet Glob Health* 2021; 9: e711–20
- [85] Bauchner H, Fontanarosa PB, Golub RM. Editorial evaluation and peer review during a pandemic: how journals maintain standards. *JAMA* 2020; 324: 453–54.
- [86] medRxiv. COVID-19 SARS-CoV-2 preprints from medRxiv and bioRxiv. <https://connect.medrxiv.org/relate/content/181>
- [87] Horbach SPJM. Pandemic publishing: medical journals strongly speed up their publication process for Covid-19. *Quant Sci Stud* 2020; 1: 1056–57.

- [88] U.S. National Center for Complementary and Alternative Medicine. In the news: Coronavirus and “alternative” treatments. 2020. Online document at: <https://nccih.nih.gov/health/in-the-news-in-the-news-coronavirus-and-alternativetreatments>.
- [89] Hudson A, Lopez E, Almalki AJ, Roe AL, Calderón AI. A review of the toxicity of compounds found in herbal dietary supplements. *Planta Med.* 2018;84(9-10):613-626.
- [90] Xiangting Gao, Jun Hu, Xincan Zhang, Yuanyi Zuo, Yun Wang & Shaohua Zhu (2020) Research progress of aconitine toxicity and forensic analysis of aconitine poisoning, *Forensic Sciences Research*, 5:1, 25-31, DOI: 10.1080/20961790.2018.1452346
- [91] Haoran Li, Liang Liu, Shaohua Zhu. Case reports of aconite poisoning in mainland China from 2004 to 2015: A retrospective analysis. *Journal of Forensic and Legal Medicine* 42 (2016) 68
- [92] Jacobs CO, Haydock S. ECG changes in acute aconite poisoning. *QJM.* 2019;112(3):227.
- [93] Christopher Wood. An Intentional Aconite Overdose: A Case Report. *The Journal of Critical Care Medicine* 2020;6(2):124-129 DOI: 10.2478/jccm-2020-0016
- [94] Yuyan Zhang. REDUCING TOXICITY AND INCREASING EFFICIENCY: ACONITINE WITH LIQUIRITIN AND GLYCYRRHETINIC ACID REGULATE CALCIUM REGULATORY PROTEINS IN RAT MYOCARDIAL CELL. *Afr J Tradit Complement Altern Med.*, (2017) 14 (4): 69-79 <https://doi.org/10.21010/ajtcam.v14i4.9>
- [95] Anselm WONG. COVID-19 and toxicity from potential treatments: Panacea or poison. *Emergency Medicine Australasia* (2020) 32, 697–699 doi: 10.1111/1742-6723.13537

**ВЕСТНИК
РОЭЛЬ МЕТРОПОЛИТЕН УНИВЕРСИТЕТ**

№3, 2021

Научно-практический журнал

Формат 42×29,7 1/4.
Подписано в печать 23.04.2021. Усл. печ. л. 35.
Тираж 100 экз. Цена договорная