

## Редакционная статья

© Е.З. Голухова, 2021

УДК 616.9

*Е.З. Голухова*

### Еще раз о новой коронавирусной инфекции COVID-19

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева» Минздрава России, Москва, Российская Федерация

Голухова Елена Зеликовна, д-р мед. наук, профессор, академик РАН, директор;  
orcid.org/0000-0002-6252-0322, e-mail: egolukhova@yahoo.com

#### *Резюме*

Пандемия COVID-19 стремительно шествует по миру, приводя к увеличению смертности и тяжелому поражению органов и систем. Для лечения данной инфекции предложены различные терапевтические опции. У крайне тяжелой категории пациентов использование экстракорпоральной мембранной оксигенации (ЭКМО), по данным мультицентрового наблюдения 200 пациентов с тяжелым течением заболевания, обеспечивает около 25–45% выживаемости. Выжившие больные были достоверно моложе, а медиана сроков постановки ЭКМО составила 8 дней (против 12 у умерших). Среди пациентов с COVID-19 обнаруживают тяжелое поражение различных органов и систем, в том числе неврологические нарушения разной степени выраженности (от потери обоняния, головных болей до развития тяжелой энцефалопатии и инсульта), ассоциированные с повышенной летальностью, и синдром мульти-системного воспаления. Последний чаще описывается у детей и характеризуется лихорадкой, появлением сыпи, рвотой, головной болью и другими симптомами; для лечения чаще используют иммуномодуляторы в сочетании с гормональной терапией или без таковой. При анализе состояния больных, перенесших инфекцию (после выполнения соответствующего математического анализа для нормализации исходных социодемографических и клинических показателей) авторы показали, что риск развития новых заболеваний существенно выше в группе перенесенной инфекции COVID-19 (причем как среди госпитализированных, так и у негоспитализированных пациентов). Отметим также, что у переболевших COVID-19 пациентов был выше риск летального исхода (отношение шансов 1,6; около 8 дополнительных смертей на 1000 переболевших).

**Ключевые слова:** осложнения, экстракорпоральная мембранная оксигенация, мультисистемный воспалительный синдром, неврологические проявления, смертность

*Для цитирования:* Голухова Е.З. Еще раз о новой коронавирусной инфекции COVID-19. *Креативная кардиология.* 2021; 15 (2): 141–5. DOI: 10.24022/1997-3187-2021-15-2-141-145

*Конфликт интересов.* Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 28.06.2021

*E.Z. Golukhova*

### Once again about the new coronavirus infection COVID-19

Bakoulev National Medical Research Center for Cardiovascular Surgery, Moscow, Russian Federation

Elena Z. Golukhova, Dr. Med. Sci., Professor, Academician of RAS, Director; orcid.org/0000-0002-6252-0322, e-mail: egolukhova@yahoo.com

#### *Abstract*

The COVID-19 pandemic continues to affect millions of people with increasing morbidity and mortality. Substantial variations exist in drug treatment of COVID-19. Extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) facilitates survival of select critically ill patients with COVID-19 with about 25–45% survival rate; survivors tend to be younger and have a shorter duration from diagnosis to cannulation. The practitioners found the severe complications including concomitant neurological manifestations (from headache, anosmia, ageusia to encephalopathy, stroke and others) and multisystem inflammation syndrome (MIS) predominantly in children few weeks after SARS-CoV-2 infection and characterized by persistent fever, vomiting, headache, Kawasaki-like rash and fatigue. Regarding MIS the authors did not find strong association between the complications rate and outcomes

and regime of immunomodulation treatment. The neurological manifestations in pts with COVID-19 were associated with higher in-hospital mortality.

**Keywords:** complications, extracorporeal membrane oxygenation, multisystem inflammation syndrome, neurological manifestation, mortality

**For citation:** Golukhova E.Z. Once again about the new coronavirus infection COVID-19. *Creative Cardiology*. 2021; 15 (2): 141–5 (in Russ.). DOI: 10.24022/1997-3187-2021-15-2-141-145

**Conflict of interest.** The author declares no conflict of interest.

Received June 28, 2021

Растущее число заболевших и клиническая практика свидетельствуют, что новая коронавирусная инфекция SARS-CoV-2 (COVID-19) вызывает не только тяжелый респираторный синдром, но и повреждение других жизненно важных органов и систем, что в итоге приводит к летальному исходу примерно в 1–2,6% случаев. Третья волна распространения COVID-19 характеризуется развитием заболевания у лиц существенно более молодого возраста, растущими показателями мультиорганный повреждения и летальности. Более того, рост числа инфицированных среди невакцинированных молодых людей в странах с высоким уровнем вакцинации ставит особый вопрос о роли лиц молодого возраста в пандемии. Вот почему поднимается вопрос о вакцинации подростков 12–15-летнего возраста. Действительно, в Израиле – стране, где уровень вакцинации взрослых достигает 85%, большинство (39,6%) новых случаев развития инфекции приходится на возрастную группу 10–19 лет и еще 11,8% – от 0 до 9 лет. Аналогичные тенденции прослежены в США и Великобритании [1].

Известно, что последняя волна коронавирусной инфекции характеризуется существенно более тяжелым течением. В связи с этим интересно и крайне важно использование новых классов терапевтических препаратов и подходов. J. Jacobs в последнем выпуске журнала «The Annals of Thoracic Surgery» приводит мультицентровый (29 клиник из 18 штатов США) опыт использования экстракорпоральной мембранной оксигенации (ЭКМО) у 200 больных с подтвержденным диагнозом COVID-19 [2].

Средние сроки использования экстракорпоральной поддержки составили 15 дней, а показатели выживаемости – 46,3% при использовании вено-венозного и 25% – веноартериального ЭКМО. Предикторами выживаемости явились более молодой возраст и меньшие сроки от постановки диагноза до инициации ЭКМО.

Поражение мозга при COVID-19 вызывает разнообразные клинические симптомы: от «тумана в голове», снижения памяти, бессонницы, исчезновения обоняния, невозможности длительной концентрации до тяжелых неврологических синдромов – энцефалопатии, инсульта и комы. Причиной их развития становится реализация различных патофизиологических механизмов, включая прямое поражение клеток мозга, снижение мозгового кровотока, или продукция иммунных комплексов, повреждающих клетки мозга. С целью реальной оценки распространенности неврологических осложнений при COVID-19 и их связи с показателями летальности проанализированы данные двух глобальных консорциумов, включающих госпитализированных пациентов с клинически или лабораторно подтвержденным диагнозом в 28 медицинских центрах из 13 стран мира за период март–сентябрь 2020 г. Показано, что частота развития неврологических осложнений при данной инфекции может достигать 82%, наиболее частыми из них были головная боль, нарушения сна и потеря обоняния [3].

Если в начале пандемии исследователи предполагали, что вирус вызывает неврологические нарушения при повреждении ткани мозга и нейронов, то в настоящее

время большинство сходится в том, что его проникновению препятствует гематоэнцефалический барьер. Но вирус может проникать через слизистую носа, тем не менее по данным аутопсий его присутствие в головном мозге ограничено и доказывает прямое поражение клеток коры, преимущественно астроцитов. Они имеют минимальную экспрессию ACE2, но высокий уровень альтернативных коронавирусных рецепторов – CD147 и DPP4. Подавление последнего снижает уровень проявлений инфекции и степень экспрессии маркеров клеточного стресса (ARCN1), что, возможно, открывает новые мишени в лечении [4].

Еще в апреле 2020 г. врачи описали связь тяжелого течения респираторного синдрома при коронавирусной инфекции и мультисистемного воспалительного синдрома (МВС) у детей. В настоящее время его развитие отмечают через 2–6 нед после SARS-CoV-2; синдром характеризуется персистирующей лихорадкой и неспецифическими симптомами – болями в области живота, рвотой, головной болью, гиперемией слизистых (в частности, конъюнктивы), кожными изменениями в виде сыпи (напоминающей соответствующие изменения при синдроме Кавасаки) и слабостью. В тяжелых случаях развивается мультиорганное повреждение и шок, требующие инотропной поддержки. Лабораторные данные определяют признаки интенсивного воспаления – повышение С-реактивного белка (СРБ), ферритина, тропонина, мозгового натрийуретического пептида (BNP), снижение уровня гемоглобина, тромбоцитов и лимфоцитов. Поскольку доказательные подходы в лечении указанных состояний отсутствуют, рассматривались методы, используемые в лечении сходных заболеваний – в частности болезни Кавасаки, синдроме токсического бактериального шока, а именно – использование иммуномодуляторов и внутривенного введения иммуноглобулина. Такой агрессивный

подход вызывал ряд вопросов, связанных с возможностью и эффективностью поддерживающей терапии у детей с МВС по сравнению с активным подавлением воспалительного ответа. Конечно, для убедительного ответа на эти вопросы необходимы рандомизированные исследования. Однако течение пандемии с быстрым распространением МВС, который способен приводить к полиорганной недостаточности и летальным исходам, повреждением миокарда, заставил использовать различные иммуномодуляторы с ограниченной доказательной базой, которые сегодня вошли в локальные и национальные рекомендации. В статье A.J. McArdle et al., опубликованной в июле 2021 г., приводятся кумулятивные данные, предоставленные педиатрами разных стран мира о своих пациентах с предполагаемым МВС, вошедших в электронную базу данных [5]. Поскольку четкое определение МВС на настоящий момент отсутствует, в базу данных были включены также дети с предполагаемыми воспалительными изменениями после ранее перенесенной коронавирусной инфекции; база данных содержала клинические особенности и демографические характеристики, лабораторные исследования, варианты поддерживающей терапии и иммуномодулирующего лечения (иммуноглобулин, глюкокортикостероиды и другие биологические агенты), сроки госпитализации и состояние при выписке. Основными вариантами лечения, позволившими провести сравнение, исходя из численности групп, были: изолированное использование внутривенного иммуноглобулина (ВВИГ, выбран как референсный вариант из-за доказанной эффективности в лечении синдрома Кавасаки), ВВИГ в сочетании с глюкокортикоидами (ГК) или изолированное использование ГК. В качестве конечных точек авторами выбраны необходимость инотропной поддержки или механической вентиляции (инвазивной или неинвазивной) на второй день болезни

или позже либо летальный исход. В качестве второй конечной точки использовано снижение тяжести заболевания (0–2-й день лечения), исходя из следующих критериев: необходимость механической вентиляции и инотропной поддержки, необходимость изолированной механической вентиляции, необходимость изолированной инотропной поддержки, необходимость в кислородотерапии, отсутствие поддерживающей терапии при уровне С-реактивного белка 50 мг/л или более, выписка из стационара.

В качестве ключевых вторичных конечных точек использовали динамику биомаркеров воспаления и органной дисфункции, эскалацию в назначении иммуномодуляторов, прогрессирование левожелудочковой дисфункции, формирование аневризмы коронарной артерии после лечения, другие осложнения. За период с июня 2020 г. по февраль 2021 г. в исследование вошел 651 больной из 81 клиники 34 стран с предполагаемым МВС. После исключения 37 больных, информация по которым была неполной, оказалось, что в группу ВВИГ было отнесено 246 больных, в группу ВВИГ + ГК – 208; 99 больных получали изолированно ГК, 22 пациента – другие иммуномодуляторы, а 39 детей не получали иммуномодулирующей терапии. При этом 25% больных (136 из 552) получили дополнительный иммуномодулятор ко 2-му дню лечения, а 238 (43%) – получили второй агент в течение всего срока пребывания в клинике.

В результате проведенного анализа авторы не нашли значимых различий в первичных конечных точках у детей, получающих три разных режима лечения. Однако, когда критерии отбора в группу МВС становились более «жесткими» в соответствии с требованиями ВОЗ, были обнаружены умеренные преимущества в пользу ГК. При анализе вторичной конечной точки: меньшая частота эскалации в иммуномодулирующей терапии отмечена у больных, получающих комбинацию ВВГГ и ГК. Ав-

торы не обнаружили также особенностей в течении заболевания в зависимости от первоначальных режимов лечения; сопоставимой была и частота развития аневризм коронарных артерий [5].

Кроме того, после перенесенного COVID-19 многие пациенты имеют затяжные симптомы поражения разных органов и систем. Для определения их распространенности сравнили 73 000 пациентов, перенесших COVID-19 в сроки более 30 дней, и около 5 млн негоспитализированных пациентов без данного диагноза, средние сроки наблюдения составили около 4 мес [6].

После выполнения соответствующего математического анализа для нормализации исходных социодемографических и клиничко-инструментальных данных авторы показали, что риски развития новых заболеваний существенно выше после перенесенной инфекции. Нормализованное отношение рисков было существенно выше для развития миопатий (5,1), дыхательной недостаточности (3,9), пневмоторакса (2,8), тромбоэмболии легочной артерии (1,3–1,9), нарушений свертывающей системы крови, желудочковых аритмий и остановок сердца, острого инфаркта миокарда артериальной гипертензии, сахарного диабета, острой почечной недостаточности и хронической болезни почек. Так, относительные риски развития гипертензии составили 15,8, сердечной недостаточности – 3,94, при этом отмечено существенно более частое использование бета-блокаторов, кальциевых блокаторов, петлевых и тиазидных диуретиков, антиаритмических средств. Важно отметить, что у данной категории больных был выше риск летального исхода (отношение шансов 1,6; около 8 дополнительных смертей на 1000 переболевших). Перечисленные повышенные риски присутствовали также у негоспитализированных больных с COVID-19, хотя у тяжелых пациентов риск был выше. И, как отмечают авторы, при сравнении указанной группы с больными, перенесшими

обычный сезонный грипп, риск мультисистемных поражений в группе COVID-19 был существенно выше [6].

Уважаемые коллеги, наши дорогие читатели, остались ли у вас вопросы о необходимости вакцинации?

### Литература/References

1. Mallapaty S. Will the COVID-19 become the disease of the young? *Nature*. 2021; 595: 343–4. DOI: 10.1038/d41586-021-01862-7
2. Jacobs J.P., Stammers A.H., St. Louis J.D., Hayanga A., Firstenberg M.S., Mongero L.B. et al. Multi-institutional analysis of 200 COVID-19 patients treated with ECMO: outcomes and trends. *Ann. Thorac. Surg.* 2021. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2021.06.026
3. Chou S.H., Bedhi E., Helbok R., Moro E., Sampson J., Altamirano V. et al. Global incidence of neurological manifestations among patients hospitalized with COVID-19 – a report for the GCS-NeuroCOVID consortium and the energy consortium. *JAMA*. 2021; 4 (5); e2112131. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2021.12131
4. Andrews M., Mukhtar T., Eze U., Simoneau C., Perez Y., Mostajo-Radji M.A. Tropism of SARS-CoV-2 for developing human cortical astrocytes. 2021. DOI: 10.1101/2021.01.17.427024
5. McArdle A.J., Vito O., Patel H., Seaby E.G., Shah P., Wilson C. et al. Treatment of multisystem inflammatory syndrome in children. *N. Engl. J. Med.* 2021; 385 (1): 11–22. DOI: 10.1056/nejmoa2102968
6. Al-Aly Z., Xie Y., Bowe B. High-dimensional characterization of post-acute sequelae of COVID-19. *Nature*. 2021; 594: 259–64. DOI: 10.1038/S41586-021-03553-9