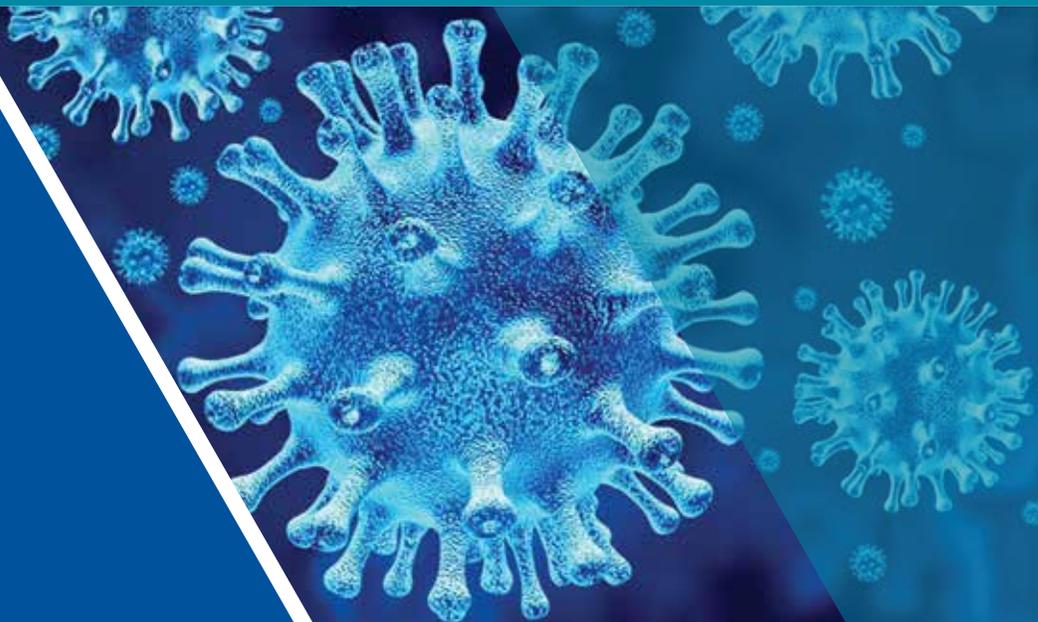


ОСНОВЫ ИММУНОРЕАБИЛИТАЦИИ ПРИ НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ (COVID-19)

Под редакцией М.П. Костинова



Пособие для врачей

Москва
2020

ОСНОВЫ ИММУНОРЕАБИЛИТАЦИИ ПРИ НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ (COVID-19)

Под редакцией М.П. Костинова

Пособие для врачей



**Москва
2020**

УДК 615.37:616.23-921.5-052(084)
ББК 51.9+54.12+54.101+54.15
К72

Рецензенты:

Маркелова Елена Владимировна – д.м.н., профессор,
заведующая кафедрой нормальной и патологической
физиологии, ФГБОУ ВО «Тихоокеанский государственный
медицинский университет» Минздрава России

Колесникова Наталья Владиславовна – доктор биологических
наук, профессор кафедры клинической иммунологии,
аллергологии и лабораторной диагностики ФПК и ППС
ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский
университет» Минздрава России

К72 **Основы иммунореабилитации при новой коронавирусной инфекции (COVID-19).** Пособие для врачей / Под. ред. М.П. Костинова — М.: Группа МДВ, 2020. — 112 с.

ISBN 978-5-906748-06-5

В руководстве обобщены материалы, отражающие последствия COVID-19 с поражением функции бронхолегочной, сердечно-сосудистой, нервной систем, риска возникновения других патологий и их взаимосвязи с нарушениями функционирования иммунной системы. На основе современных результатов об иммунопатогенезе SARS-CoV-2 представляются возможные пути коррекции для пациентов с COVID-19 с использованием отечественных лекарственных препаратов в комплексе с иными реабилитационными стратегиями. Обоснована роль вакцинации против гриппа и пневмококка в неспецифической профилактике коронавирусной инфекции.

УДК 615.37:616.23-921.5-052(084)
ББК 51.9+54.12+54.101+54.15

Воспроизведение и распространение в каком бы то ни было виде части или целого издания не могут быть осуществлены без письменного разрешения автора.

ISBN 978-5-906748-06-5

© Костинов М.П., 2020

Вероятно, что SARS-CoV-2 с загадочной природой, доказанный выраженной контагиозностью и обладающий значительным триггерным влиянием на иммунную систему человека, станет новым патогеном, приводящим к изменению структуры инфекционных заболеваний на планете.

М.П. Костинов

Содержание

Предисловие.....	6
1. Последствия COVID-19 – нерешенные проблемы....	7
1.1. Поражение функции бронхолегочной системы (фиброз легких)	7
Туберкулез и COVID-19	18
Заключение	20
Литература.....	20
1.2. Поражение функции сердечно-сосудистой системы	24
Поствирусная иммунная тромбоцитопения	29
Заключение	30
Литература.....	30
1.3. Поражение нервной системы	33
Паркинсонизм	37
Когнитивные трудности, связанные с психологическим дистрессом	40
Синдром Гийена – Барре после инфекции SARS-CoV-2.....	41
Заключение	42
Литература.....	42
1.4. Является ли инфекция COVID-19 фактором риска возникновения рака?.....	46
Актуальность цикла ракового иммунитета и микроокружения опухоли	49
Заключение	50
Литература.....	51

1.5. Возможно повторное заражение SARS-CoV-2?...	52
Заключение	53
Литература	54
2. Мультидисциплинарная программа реабилитации пациентов после перенесенной инфекции COVID-19	55
2.1. Санаторно-курортная медицина	56
Заключение	59
Литература	60
2.2. Иммунореабилитация	62
Классификация иммуностропных препаратов и их характеристика	66
Заключение	76
Литература	76
2.2.1. Принципы назначения иммуностропных препаратов для пациентов при течении COVID-19 или в период реабилитации	82
2.3. Вакцинопрофилактика и вакцинотерапия	83
Вакцинация против пневмококка	85
Вакцинация против гриппа	95
Заключение	101
Литература	102
P.S.	109

Предисловие

К настоящему времени еще не созданы четкие алгоритмы, рекомендации и программы по проведению реабилитации больных, перенесших COVID-19. Более того, отсутствует даже единое мнение ученых о первичном источнике появления SARS-CoV-2 и его истинной природе. Поскольку я не находился в «красной зоне» и не занимался лечением коронавирусной инфекции в стационарных условиях, то не смею излагать материал по программе клинической реабилитации таких пациентов в зависимости от тяжести течения инфекции COVID-19, коморбидных заболеваний, поражения различных органов и систем и т.д. Поэтому моя цель — отразить последствия COVID-19, возможности «иммунной» реабилитации пациентов, основанной на иммунопатогенезе заболевания, и реабилитационных стратегиях в санаторно-курортной медицине у больных, перенесших коронавирусную инфекцию.

1. Последствия COVID-19 — нерешенные проблемы

Масштабы нынешней пандемии COVID-19, нанесенный ею урон человечеству не имеют себе равных в современном обществе, а ее последствия могут быть столь же серьезными. В настоящее время основное внимание уделяется лечению острого течения COVID-19. Однако уже сегодня необходимо обратить внимание на отдаленные последствия инфекции и методы их предупреждения или снижения до минимума.

1.1. Поражение функции бронхолегочной системы (фиброз легких)

Серьезным последствием иммуносупрессии при остром течении инфекции COVID-19 является развитие интерстициальной пневмонии, которая может завершиться фиброзом легких. Анализ пациентов с COVID-19 при их выписке из больницы свидетельствует о высокой частоте нарушений функции легких вследствие фиброза. У 47% отмечаются нарушения механизма газообмена, у 25% определяется снижение функции общей жизненной емкости легких (ОЖЕЛ) [1].

В развитии интерстициальной пневмонии и фиброза легких при вирусных инфекциях играют роль различные факторы, в том числе чрезмерная активация макрофагов по альтернативному типу (M2). Пожилые люди имеют предрасположенность к неадекватной реакции на инфекцию, запускающей гипертрофический каскад, который, по-видимому, физиологически не полностью контролируется. У пожилых людей из-за недо-

статочного функционирования митохондрий, повышенного митохондриального АФК (mtROS) и/или митохондриальной ДНК (mtDNA) гиперактивируется инфламмасома NLRP3, что ведет к гиперреактивности классически активированных макрофагов и последующему повышению уровня IL-1 β . Сверхактивированная инфламмасома NLRP3, характерная для пожилых людей, наблюдается также на мышиных моделях с дисфункциональными теломерами. Инфламмасома NLRP3 может играть центральную роль в повышении летальности у пожилых пациентов, инфицированных COVID-19. Представляется интересным тщательное изучение возможностей для ее блокирования [2].

В одном из исследований были проанализированы данные 97 пациентов, перенесших SARS-CoV-1. У 28% пациентов через год после инфекции наблюдались изменения на рентгенограмме грудной клетки и снижение форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ). При этом степень рентгенологических нарушений коррелировала с выраженностью функциональных нарушений. Кроме того, показатель ФЖЕЛ позволял предсказать результат теста шестиминутной ходьбы, который оказался достоверно ниже у больных, имеющих в анамнезе SARS-CoV-1 по сравнению с соответствующими по возрасту контрольными группами здоровых испытуемых. Также выжившие после тяжелого острого респираторного синдрома (ТОРС) при SARS-CoV-1 имели более низкий уровень качества жизни, причем у пациентов, поступивших в отделение интенсивной терапии, отмечалось большее нарушение легочной функции, чем у тех, кто лечился в других отделениях.

Долгосрочные последствия атипичной пневмонии на компьютерной томографии (КТ) (например, феномен «матового стекла», ретенционные и тракционные бронхоэктазы) были

обнаружены более чем у половины из 40 пациентов в течение периода наблюдения продолжительностью до шести месяцев. Несмотря на то что число вовлеченных в патологические изменения легочных сегментов уменьшилось к концу 84-месячного наблюдения, число внутригрудных и межлобулярных септальных утолщений стало больше, чем участков «матового стекла», что свидетельствует о продолжающемся ремоделировании легких [3].

По данным двухлетнего наблюдения, показатели функции легких были снижены у 53% пациентов, что свидетельствовало о стойком нарушении легочной ткани [4].

В ходе 15-летнего мониторингового исследования на 71 пациенте, перенесшем SARS-CoV-1, было показано, что нарушения диффузии легких сохранялись примерно у одной трети пациентов [5].

Результаты КТ и тестов функции легких указывают на развитие легочного фиброза, при котором утолщение альвеолярных мембран и интерстициальное ремоделирование обычно влияют на способность к диффузии газа и снижают эластичность легких. Соответственно если на ранних стадиях острых респираторных вирусных инфекций в биоптатах легких выявлялись отек, десквамация пневмоцитов и образование гиалиновых мембран, то через несколько недель наблюдались отложения фибрина и инфильтрация воспалительными клетками и фибробластами, что, возможно, является ранним признаком фиброза легких.

Во время острой фазы пневмонии COVID-19 повреждение легких в основном происходит в результате воспалительной реакции на вирусную инфекцию с возможной бактериальной суперинфекцией. Эндотелиальная дисфункция и повреждение микрососудов локальными тромбоемболами являются

другими возможными факторами повреждения легких. Усиливающиеся гистопатологические изменения, аналогичные картине при SARS-CoV-1, наблюдались и при пневмониях, обусловленных COVID-19, с внутриальвеолярным и интерстициальным отложением фибрина и хроническими воспалительными инфильтратами через несколько недель после начала заболевания [3].

Считается, что коронавирусная инфекция может непосредственно способствовать развитию фиброза легких за счет как минимум трех механизмов. Известно, что нуклеокапсидный белок SARS-CoV-1 непосредственно усиливает сигнал трансформирующего фактора роста бета (TGF- β), который является мощным профибротическим стимулом [6]. Неизвестно, может ли SARS-CoV-2 иметь такую особенность, однако его нуклеокапсидный белок более чем на 90% аналогичен белку SARS-CoV-1 [7].

Второй механизм обусловлен способностью коронавирусов индуцировать снижение клиренса ангиотензин-превращающего фермента-2 (АПФ-2) в легких, что приводит к нарушению регуляции TGF- β и фактора роста соединительной ткани CTGF (connective tissue growth factor) [8].

Третий механизм связан с продукцией провоспалительных цитокинов, в т.ч. IL-1, TNF, которые являются сильными индукторами синтаза гиалуроновой кислоты-2 (HAS2), CD31⁺ в эндотелии, молекул адгезии (EpcAM⁺) в альвеолах, рекрутируются и делятся фибробласты [9, 10]. В сыворотке тяжелых пациентов с COVID-19 отмечают значительно повышенный уровень цитокинов Th1 и Th2 [11]. Цитокины Th2-типа оказывают противовоспалительное действие, а IL-10 является ингибитором синтеза цитокинов. Эти цитокины Th2-типа, такие как IL-4, IL-6 и IL-13, стимулируют В-лим-

фоциты для продуцирования Ig, а также стимулируют синтез коллагена фибробластов [12]. Следовательно, неблагоприятная реакция цитокинов Th2 на стимуляцию фиброза значительно усилена, и риск легочного фиброза у пациентов с тяжелой формой COVID-19 несравнимо больше.

В ситуации, когда специфический иммунный ответ к вирусу сохраняется низким, организм компенсирует его неспецифическим иммунитетом, который имеет низкую эффективность клиренса вируса, тем самым поддерживая перманентное повреждение и ремоделирование ткани дыхательных путей [13].

Одним из наиболее распространенных и прогностически неблагоприятных исходов вирусной пневмонии является фиброзирующий альвеолит. Его клиническую картину в 1964 г. описал Scadding J.G, и он же впервые ввел термин «фиброзирующий альвеолит» [14]. Они характеризуются воспалением и фиброзом легочного интерстиция и воздухоносных пространств, дезорганизацией структурно-функциональных единиц паренхимы, приводящих к развитию рестриктивных изменений легких, нарушению газообмена, прогрессирующей дыхательной недостаточности и в конечном итоге к смерти больного [15].

В работе Xu Z., которая пролила свет на танатогенез от COVID-19 в начале коронавирусной инфекции в Китае, в альвеолах аутопсированных легких обнаруживали значительное количество гелеобразного вещества [16]. Позднее Shi Y. и соавт. пришли к заключению о ведущей роли гиалуроновой кислоты, образованной в результате гиперпродукции альвеолами легких, в патогенезе ОРДС и дыхательной недостаточности при COVID-19 [17]. Это объясняет сложность в достижении адекватного насыщения крови кислородом даже при объемной искусственной вентиляции легких в более

поздний период [18]. Сообщается, что гипоксическая среда также может способствовать прогрессу фиброза через механизм эпителиально-мезенхимального перехода [19].

Активированные эпителиальные клетки альвеол продуцируют клеточные медиаторы, способствующие рекрутингу фибробластов, вызывая сокращение легочной ткани и снижение податливости легких [20]. Чрезмерное отложение большого количества внеклеточного матрикса приводит к прогрессирующему разрушению структуры легких и образованию рубцов.

Ранние патологические изменения легких имеют диффузное повреждение альвеол с выраженным отеком, что соответствует морфологии вирусной интерстициальной пневмонии [21]. Это свидетельствует о том, что у пациентов с ранней стадией легкой инфекции COVID-19 даже после улучшения состояния и выписки из больницы существует потенциальный скрытый риск дальнейшего прогрессирования фиброза легких [22].

По данным метаанализа, из 50 466 пациентов, госпитализированных по поводу COVID-19, у 14,8% пациентов, больных COVID-19, развился ОРДС [23]. Менее чем у 20% пациентов, перенесших ОРДС, ассоциированной с SARS-коронавирусом, развивался легочный фиброз, причем через 3 и 6 месяцев после инфицирования фиброз легких обнаруживался у 36 и 30% больных соответственно [24, 25]. Таким образом, воспалительное поражение нижних дыхательных путей как легкого, так и тяжелого течения COVID-19 способно прогрессировать до пневмофиброза.

В работе Thille A.W. и соавт. пришли к заключению о целесообразности начала антифибротического лечения с первой недели появления ОРДС у больных COVID [26]. Результат аутопсии 159 пациентов с ОРДС показал развитие патологической соединительной ткани у 4% уже в 1-ю неделю развития ды-

хательной недостаточности, у 24% продолжительность болезни составила 1–3 недели, у 61% фиброзные изменения развились более чем через 3 недели [26]. Анализ пациентов с COVID-19 при выписке из больницы свидетельствует о высокой частоте нарушений функции легких вследствие фиброза. У 47% отмечаются нарушения механизма газообмена переноса газа, у 25% определяется снижение общей емкости легких [27].

Искусственная вентиляция легких является также одним из факторов повреждения легочной ткани с фиброзогенезом. Основными механизмами этих изменений могут быть эпителиально-мезенхимальный переход и высвобождение медиаторов синтеза соединительной ткани, поддерживаемые артифицированным растяжением клеток и механической вентиляцией [28].

Замещение ткани легкого снижает функцию дыхания ввиду снижения эластичности легочной ткани и нарушения прохождения кислорода и углекислого газа через стенку альвеол. При смертельных случаях COVID-19 фиброз легких обычно обнаруживали при аутопсии как процесс организации тяжелой пневмонии [29].

В связи с вышесказанным целесообразно патогенетическое лечение, направленное на подавление развития фибротического процесса в легких у больных COVID. На отечественном рынке зарегистрирован препарат бовгиалуронидаза азоксимер (Лонгидаза), обладающий противофиброзной активностью. Его субстратом являются мукополисахариды — гликозаминогликаны (ГАГи). ГАГи составляют основу межклеточного матрикса соединительной ткани. Благодаря своей ферментативной активности Гиалуронидаза способна расщеплять такие ГАГи, как гиалуриновая кислота, хондроитин, хондроитинсульфаты, дерматансульфат, а также их олигосахарид-

ные производные. Разрушение данных молекул препятствует образованию коллагеновых волокон. В результате деполимеризации под действием Гиалуронидазы гликозаминогликаны теряют вязкость, способность связывать воду, ионы металлов. Рубцовая ткань уменьшается в объеме, становится более эластичной, затрудняется формирование новых коллагеновых волокон в очаге хронического воспаления. Конъюгация фермента с азоксимером бромида позволяет усилить активность фермента, но и привносит новые свойства, направленные на модуляцию выработки цитокинов и медиаторов воспаления [30, 31]. Данный носитель подавляет свободнорадикальные реакции, проявляет антиоксидантные и детоксикационные свойства. Помимо этого, ковалентная связь фермента с азоксимером бромида предотвращает от разрушения собственными протеазами, пролонгируя период пребывания в организме.

Противофиброзные свойства были подтверждены в ходе экспериментальных исследований на модели пневмофиброза легких у крыс [32]. Экспериментальный силикоз является хорошо изученной моделью асептического воспаления с ярко выраженным фиброзом в легких. Лечение животных осуществляли введением различных доз бовгиалуронидаза азоксимер (Лонгидазы) на разных этапах эксперимента: как в ходе развития пневмокониотического процесса, так и уже на сформированную модель с выраженными фиброзными изменениями. Оценивали основные показатели, характеризующие течение пневмофиброза, а именно массу «сухих» легких и «сырых» лимфатических узлов, содержание оксипролина (коллагеновых белков), гексозаминов (гликопротеидов), гексуриновых кислот (гликозаминогликанов), липидов.

В результате исследования было показано, что препарат обладает выраженной способностью задерживать развитие

силикоза при назначении его в острую фазу асептического воспаления: все показатели фиброза у леченых крыс, получавших Лонгидазу, достоверно ниже по сравнению с нелечеными животными. Наибольший эффект препарата «Лонгидаза» наблюдался у крыс, получавших препарат 1 раз в неделю в дозе 500 МЕ/кг в течение 1 месяца: масса легких, содержание маркеров соединительной ткани (оксипролина, гексозаминов и гексурановых кислот) по сравнению с биологическим контролем были увеличены только на 45–72%, в то время как у нелеченных животных наблюдается увеличение этих показателей на 198–258%.

Введение бовгиалуронидаза азоксимер (Лонгидазы) в течение 2 месяцев привело к длительному сохранению результатов лечения, все исследованные показатели, кроме оксипролина, сохранялись на уровне, достигнутом после первого курса лечения. Содержание оксипролина (коллагеновых белков) уменьшалось на 18%, то есть защитный эффект препарата «Лонгидаза» остается на уровне 75–80%.

Отмечалась положительная реакция на введение препарата и прогрессия патологического процесса на его отмену. Если Лонгидазу вводили одним лишь месячным курсом, а потом на месяц останавливали лечение, наблюдалось некоторое прогрессирование силикоза (на 55% увеличилась масса легких, содержание коллагеновых белков — на 35%, гликозаминогликанов (гексурановых кислот) — на 38%, гликопротеидов — на 80%, липидов — на 81%, масса лимфатических узлов — на 92%). Однако терапевтический эффект сохранялся в значительной степени, и в целом показатели степени фиброза оставались на низком уровне по сравнению с крысами, не получавшими лечения: 25,7–57,6% от показателей нелеченного силикоза.

Следовательно, после введения бовгиалуронидазы азоксимер в течение 1 месяца (5 инъекций в/м по 500 МЕ/кг) животным с экспериментальным силикозом содержание оксипролина, маркера коллагеновых белков в легких, было в 3 раза ниже по сравнению с животными, которым не проводилось лечение, что свидетельствует о подавлении развития фиброзного процесса при назначении препарата в острую фазу асептического воспаления.

На стадии развитого фиброза (при начале лечения через 1 месяц после индукции заболевания) Лонгидаза также была эффективна — основные показатели течения фибротического процесса были на 43–71% ниже, чем у нелеченных животных. После двухмесячного лечения Лонгидазой в дозе 500 МЕ/кг один раз в неделю (всего 10 инъекций) в легких у животных с экспериментальным пневмофиброзом исчезают типичные фиброзные узелки, видны только клеточные очажки, почти не содержащие коллагеновых волокон. Ультраструктурный анализ продемонстрировал очищение альвеолярной поверхности, просвет большинства альвеол был совершенно свободен от продуктов деструкции, в то время как у животных, оставленных без лечения, к аналогичным срокам исследования (к 3 месяцам) происходит полное фиброзирование органа. Таким образом, препарат продемонстрировал свою эффективность на этапе «зрелого» пневмокониотического процесса.

В опубликованном исследовании, в котором приняли участие 45 больных идиопатическим фиброзирующим альвеолитом, сопровождающимся формированием пневмофиброза, было показано преимущество применения бовгиалуронидазы азоксимер в препарате «Лонгидаза» [33]. Помимо лечения глюкокортикостероидами в средней дозе с или без применения Азатиоприна, пациенты основной группы получали исследуемый

препарат «Лонгидаза» (раствор для инъекций в дозе 3000 МЕ) по схеме: первые 3 месяца — по 1 инъекции (3000 ЕД) через 4 дня, последующие 3 месяца — по 1 инъекции каждые 2 недели. Включение в терапию данного лекарственного средства позволило значительно уменьшить клиническую симптоматику (кашель и слабость), на 10% снизить интенсивность и распространенность характерных изменений при КТ («матовое стекло» у больных группы, применявших дополнительно препарат «Лонгидаза» по сравнению с группой получавших только базисную терапию. Оценка функции внешнего дыхания показала также большую нормализацию у больных, применявших комплексную терапию с включением ферментной терапии. Изменения в ткани легкого имели закономерное отражение на нагрузку на правый отдел сердца, отвечающего за нагнетание крови в легочный круг кровообращения. В ходе ЭхоКГ отмечалось уменьшение диастолического размера правого желудочка на 3,2%, тогда как у пациентов, не применявших препарат «Лонгидаза», — увеличение на 6,4%.

Анкетирование больных, дающее возможность оценить субъективное состояние качества жизни с помощью опросника ВОЗ «Качество жизни — 100», позволило подтвердить улучшение психологического здоровья на 36,5% выше при применении ферментной терапии, на 14% больше отмечалось снижение ощущения зависимости от лечения, а также значительно реже отмечались ощущения боли и дискомфорта.

Приведенные данные позволяют резюмировать, что введение препарата на разных стадиях развития патологического процесса (как в фазу острого воспаления, так и на фоне выраженного фиброза) продемонстрировало свойства Лонгидазы, которые связаны с основным свойством фермента — разрушением гиалуроновой кислоты. Это объясняет противофи-

брозное свойство, которое проявляется не только в ослаблении прогрессирования фиброза при раннем начале лечения, но и в регрессии сформировавшихся грануломатозных узлов. Биохимическими, гистологическими и электронно-микроскопическими исследованиями доказано, что Лонгидаза не повреждает нормальную соединительную ткань, а вызывает деструкцию измененной по составу и структуре соединительной ткани в области фиброза. Для достижения эффекта прием Лонгидазы должен проводиться длительным курсом: 1 инъекция в 3–5 дней 2–3 месяца.

Таким образом, препарат имеет эффективность как на этапе профилактики и лечения раннего развития пневмофибротического процесса, так и на этапе сформированного фиброза в ткани легкого. Клинические данные подтвердили экспериментальные исследования, позволившие выявить снижение клинических и инструментальных маркеров пневмофиброза, что позволило улучшить качество жизни больных.

Развитие и сохранение изменений в паренхиме легких у пациентов с COVID-19 при выписке из больницы свидетельствуют о высокой частоте нарушений функции легких вследствие фиброза. Результаты анализа источников литературы указывают на целесообразность противофиброзного лечения с первой недели заболевания и поиском препаратов, эффективность которых предстоит доказать в дальнейших исследованиях.

Туберкулез и COVID-19

Опыт наблюдения за больными с туберкулезом и COVID-19 крайне ограничен [34–37].

Из 49 пациентов у 26 человек (53,2%) туберкулез был диагностирован до COVID-19, для 14 человек (28,5%) ту-

беркулез был обнаружен после выявления COVID-19, а у оставшиеся 9 больных (18,3%) оба заболевания были диагностированы в течение одной недели (у 4 из них — в один и тот же день). У 42 (85,7%) пациентов из 5 центров в Италии, Сингапуре, Испании и Швейцарии наблюдался активный туберкулез [средний возраст 45,5 (28,0–63,0) лет] и у 7 (14,3%) — последствия посттуберкулезного лечения [медиана возраста: 69,0 (66,0–70,0) лет; $p=0,01$], закончившегося в среднем за 8 лет (2,7–44,3) до исследования. У 46 (93,9%) пациентов была подтвержденная инфекция SARS-CoV-2, а у 3 других (6,1%) на КТ с высоким разрешением наблюдалась картина типичной для COVID-19 пневмонии (двусторонние изменения по типу «матового стекла») [38]. 37 пациентов реагировали на стандартные препараты первой линии, 8 больных имели лекарственно-устойчивый туберкулез (лечились препаратами второй линии).

43 (87,8%) пациента были госпитализированы. 6 пациентов нуждались в неинвазивном лечении и кислородотерапии [39]. Летальность была высокой (12,3%). Среди умерших пациентов 5 из 6 были старше 60 лет и имели более одного сопутствующего заболевания.

Чтобы понять, какую роль играет SARS-CoV-2 в прогрессировании заболевания от инфицирования туберкулезом, до болезни необходимы более масштабные исследования.

Поскольку до четверти населения в некоторых странах латентно инфицировано туберкулезом, атипичная SARS-CoV-2 пневмония, возможно, способна увеличить частоту развития активного туберкулеза в ближайшие месяцы [35, 40].

Заключение

Явное сходство между COVID-19 и заболеванием, вызванным SARS-CoV-1, заставляет нас предположить возможный риск прогрессирования фиброза легких. Только комплексный подход с разработанным алгоритмом проведения исследований по оценке функциональной активности бронхолегочной системы сможет препятствовать прогрессированию патологического процесса в легких.

Литература

1. *Zumla A., Chan J.F., Azhar E.I., Hui D.S., Yuen K.Y.* Coronaviruses — drug discovery and therapeutic options. *Nat. Rev. Drug Discov.* 2016;15 (5):327–347.
2. *Lara P.C., Macias-Verde D., Burgos-Burgos J.* Age-induced NLRP3 Inflammasome Over-activation Increases Lethality of SARS-CoV-2 Pneumonia in Elderly Patients. *Aging and Disease.* 2020;11(4):2.
3. *Wu X., Dong D., Ma, D.* Thin-section computed tomography manifestations during convalescence and long-term follow-up of patients with severe acute respiratory syndrome (SARS). *Med Sci. Monit.* 2016;22:2793–2799.
4. Gentile, F., Aimo, A., Forfori, F. et al. COVID-19 and risk of pulmonary fibrosis: the importance of planning ahead. *European Journal of Preventive Cardiology.* 2020. <https://doi.org/10.1177/2047487320932695>
5. *Zhang P., Li J., Liu H. et al.* Long-term bone and lung consequences associated with hospital-acquired severe acute respiratory syndrome: A 15-year follow-up from a prospective cohort study. *Bone Res* 2020;8:8.
6. *Zhao X, Nicholls J.M., Chen Y.G. et al.* Severe acute respiratory syndrome-associated coronavirus nucleocapsid protein interacts with Smad3 and modulates transforming growth factor-beta signaling. *J Biol Chem* 2008;283:3272–3280.
7. *Tilocca B, Soggiu A, Sanguinetti M. et al.* Comparative computational analysis of SARS-CoV-2 nucleocapsid protein epitopes in taxonomically related coronaviruses. *Microb Infect.* Epub ahead of print 14 April 2020. DOI:10.1016/j.micinf.2020.04.002.

8. Zuo W., Zhao X., Chen Y.G. SARS coronavirus and lung fibrosis. In: Lal, S (ed.) Molecular biology of the SARS-coronavirus. Berlin and Heidelberg; Springer. 2010:247–258.
9. Bell T.J., Brand O.J., Morgan D.J. T. et al. Defective lung function following influenza virus is due to prolonged. Matrix Biology. 2019; 80: 14-28. DOI: 10.1016/j.matbio.2018.06.006
10. Wang J., Wang B.J., Yang J.C. et al. Advances in the research of mechanism of pulmonary fibrosis induced by corona virus disease 2019 and the corresponding therapeutic measures. Zhonghua Shao Shang Za Zhi. 2020; 36: e006. DOI: 10.3760/cma.j.cn501120-20200307-00132
11. He X., Zhang L., Ran Q. et al. Integrative Bioinformatics Analysis Provides Insight into the Molecular Mechanisms of 2019-nCoV. MedRxiv. March 7, 2020. DOI: 10.1101/2020.02.03.20020206
12. Khalfaoui S., Eichhorn V., Karagiannidis C. et al. Lung infection by human bocavirus induces the release of profibrotic mediator cytokines in vivo and in vitro. PLoS One. 2016; 11(1): e0147010. DOI:10.1371/journal.pone.0147010.
13. Barron L., Wynn T.A. Fibrosis is regulated by Th2 and Th17 responses and by dynamic interactions between fibroblasts and macrophages[J]. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol. 2011;300(5):G723–728. DOI:10.1152/ajpgi.00414.2010.
14. Scadding J.G. Fibrosing alveolitis. British Medical Journal. 1964;2(5410):686.
15. Авдеева О.Е., Авдеев С.Н., Чуцалин А.Г. Идиопатический фиброзирующий альвеолит. Русский медицинский журнал. 1998;6(4):26–31.
16. Xu Z., Shi L., Wang Y. 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
17. Shi Y., Wang Y., Shao C. et al. COVID-19 infection: the perspectives on immune responses. Cell Death Differ. 2020; 27: 1451–1454. DOI: 10.1038/s41418-020-0530-3
18. 刘又宁.关于新型冠状病毒感染疾病治疗药物的思考.中华结核和呼吸杂志. 2020; 43. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2020.0017
19. Lin Y.T., Wu K.J. Epigenetic regulation of epithelial-mesenchymal transition: focusing on hypoxia and TGF- β signaling. Journal of biomedical science. 2020;27(1):39. DOI:10.1186/s12929-020-00632-3.

20. *Glasser S.W., Hagood J.S., Wong S. et al.* Mechanisms of lung fibrosis resolution. *The American journal of pathology.* 2016;186(5):1066–1077. DOI:10.1016/j.ajpath.2016.01.018.
21. *Tian S.F., Hu W.D., Niu L. et al.* Pulmonary pathology of early phase 2019 novel coronavirus (COVID-19) pneumonia in two patients with lung cancer. *Journal of Thoracic Oncology.* 2020;15(5):700–704. DOI:10.1016/j.jtho.2020.02.010.
22. *Wang J., Wang B.J., Yang J.C. et al.* Advances in the research of mechanism of pulmonary fibrosis induced by corona virus disease 2019 and the corresponding therapeutic measures. *Zhonghua Shaoshang Zazhi.* 2020;36:e006. DOI: 10.3760/cma.j.cn501120-20200307-00132
23. *Sun P.F., Qie S.Y., Liu Z.J. et al.* Clinical characteristics of 50466 hospitalized patients with 2019-nCoV infection. *Journal of Medical Virology.* 2020;92(6):612–617. DOI:10.1002/jmv.25735.
24. *Ngai J.C., Ko F.W., Ng S.S. et al.* The long-term impact of severe acute respiratory syndrome on pulmonary function, exercise capacity and health status. *Respirology.* 2010;15(3):543–550. DOI:10.1111/j.1440-1843.2010.01720.x.
25. *Hui D.S., Joynt G.M., Wong K.T. et al.* Impact of severe acute respiratory syndrome (SARS) on pulmonary function, functional capacity and quality of life in a cohort of survivors. *Thorax.* 2005;60(5):401–409. DOI:10.1136/thx.2004.030205.
26. *Thille A.W., Esteban A., Fernández-Segoviano P. et al.* Chronology of histological lesions in acute respiratory distress syndrome with diffuse alveolar damage: a prospective cohort study of clinical autopsies *The Lancet Respiratory medicine.* 2013;1(5):395–401. DOI: 10.1016/S2213-2600(13)70053-5
27. *Mo X., Jian W., Su Z. et al.* Abnormal pulmonary function in COVID-19 patients at time of hospital discharge. *European Respiratory Journal.* 2020;55(6):2001217. DOI:10.1183/13993003.01217-2020.
28. *Cabrera-Benítez N.E., Parotto M., Post M. et al.* Mechanical stress induces lung fibrosis by epithelial-mesenchymal transition. *Critical care medicine.* 2012;40(2): 510–517. DOI:10.1097/ccm.0b013e31822f09d7.
29. *Zhang T., Sun L.X., Feng R.E.* Comparison of clinical and pathological features between severe acute respiratory syndrome and coronavirus disease 2019. *Chinese Journal of Tuberculosis and Respiratory Diseases.* 2020;43:E040. DOI: 10.3760/cma.j.cn112147-20200311-00312

30. Некрасов А.В., Иванова А.С., Пучкова Н.Г. Принципы разработки Лонгидазы – фармакологического средства для лечения заболеваний, сопровождающихся гиперплазией соединительной ткани. XII Российский национальный конгресс «Человек и лекарство» (тезисы докладов). 2005:688.
31. Некрасов А.В., Иванова А.С., Пучкова Н.Г. Лонгидаза – современный подход в лечении заболеваний, сопровождающихся гиперплазией соединительной ткани. *Signatura*. 2006;1:43–52.
32. Некрасов А.В., Пучкова Н.Г., Каранутадзе Н.Т. Физико-химические принципы создания Лонгидазы. *Иммунология*. 2006;27(2):114–118.
33. Новикова Л.Н., Захарова А.С., Дзадзуа Д.В. и др. Результаты применения Лонгидазы у больных идиопатическим фиброзирующим альвеолитом. *Пульмонология*. 2011;6:50–54.
34. Wilson F.A., Miller T.L., Stimpson J.P. COVID-19 and TB control in immigrant communities. <http://dx.doi.org/10.5588/ijtld.20.0456>
35. Pew Research Center. Immigrants don't make up a majority of workers in any U.S. industry. March 16, 2017. <https://www.pewresearch.org/fact-tank/2017/03/16/immigrantsdont-make-up-a-majority-of-workers-in-any-u-s-industry/>.
36. Leung C.C., Lam T.H., Cheng K.K. Let us not forget the mask in our attempts to stall the spread of COVID-19. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2020;24(4):364–366.
37. Wilson F.A., Miller T.L., Stimpson J.P. COVID-19 and TB control in immigrant communities. <http://dx.doi.org/10.5588/ijtld.20.0456>
38. Pai M. COVID-19 Coronavirus and tuberculosis: we need a damage control plan. *Forbes*, March 17, 2020. <https://www.forbes.com/sites/madhukarpai/2020/03/17/covid-19-andtuberculosis-we-need-a-damage-control-plan/>.
39. Roberts L. Polio, measles, other diseases set to surge as COVID-19 forces suspension of vaccination campaigns. *Science*, April 9, 2020. <https://www.sciencemag.org/news/2020/04/polio-measles-other-diseases-set-surge-covid19-forces-suspension-vaccination-campaigns>.
40. Tadolini M., Codecasa L.R., Garcia-Garcia Jé-Mía et al. Active tuberculosis, sequelae and COVID-19 co-infection: first cohort of 49 cases. *Eur Respir J* 2020. <https://erj.ersjournals.com/content/erj/early/2020/05/13/13993003.01398-2020.full.pdf>.

1.2. Поражение функции сердечно-сосудистой системы

Пациенты с сердечно-сосудистыми заболеваниями более подвержены риску COVID-19. Стоит обратить внимание на возможное ухудшение их функциональных возможностей после выздоровления [1].

Согласно современным данным, коронавирусная инфекция вызывает умеренное расстройство дыхательных путей и вызывает сердечно-сосудистые нарушения. В тяжелых случаях инфекции, вызванные такими представителями семейства коронавирусов, как SARS (ТОРС), коронавирус ближневосточного респираторного синдрома (MERS) и COVID-19, могут привести к летальному исходу в том числе и потому, что все эти формы коронавируса дают поздние и отставленные сердечно-сосудистые и респираторные осложнения.

Высокая экспрессия ангиотензин превращающего фермента 2 (АПФ2) в дыхательной и сердечно-сосудистой системах может защитить эти системы и уменьшать их дисфункцию, приводя к снижению показателей смертности после инфекции COVID-19 и других видов коронавирусов. Отметим, что эта терапевтическая рекомендация (активация АПФ2 или увеличение его экспрессии) приемлема и может быть полезна для защиты сердечно-легочной системы от поздних осложнений только в случае коронавирусной инфекции [2].

У более 20% госпитализированных пациентов с COVID-19 наблюдаются значительные повреждения миокарда, в том числе миокардит с пониженной систолической функцией и аритмиями [3]. Однако механизмы, вызывающие такие по-

следствия, поняты не полностью. Хотя эти повреждения могут иметь вторичный характер по отношению к серьезному повреждению легких (например, цитокиновый шторм или острая гипоксия — индуцированная гибель клеток), более частым вариантом является прямая инфекция сердца, особенно у пациентов, имеющих сопутствующие заболевания. Считается, что один из основных механизмов проникновения SARS-CoV-2 в клетки, где происходит репликация, использует связывание с ангиотензин-превращающим ферментом 2 (АПФ2) [4]. Чтобы определить, была ли прямая роль для АПФ2 в сердце, Tucker N.R. и соавт. измеряли уровни экспрессии АПФ2 в образцах клеток миокарда человека, используя как объемное, так и единичное РНК-секвенирование (using both bulk and single nucleus RNA-sequencing (RNA-seq) analyses) [5]. Анализ показал, что уровни АПФ2 были одинаково выражены у лиц как с заболеваниями сердца, так и без них, в том числе в перикардах, гладкомышечных сосудистых клетках, фибробластах и кардиомиоцитах. Тем не менее анализ клеток сердца больных сердечной патологией с использованием одноклеточной RNA-seq показал одновременно значительное повышение уровня АПФ2 в кардиомиоцитах и значительное снижение его в фибробластах, перикардах и гладкомышечных сосудистых клетках по сравнению с клетками здоровых доноров. Все эти данные показывают, что пациенты с патологиями сердца из-за повышенного уровня АПФ2 в кардиомиоцитах более склонны к развитию инфекции, вызванной SARS-CoV-2. В дополнение к АПФ2-экспрессии ассоциированные протеазы, а именно трансмембранная протеаза серина 2 (TMPRSS2) и катепсин L (CTSL), облегчают проникновение вируса в клетки [6]. Основываясь на этих данных, становятся

понятными последствия этой инфекции для лиц с заболеваниями сердца. SARS-CoV-2 на 82% гомологичен человеческому бета-коронавирусу SARS-CoV и использует те же механизмы для дальнейшего заражения [7]. При изучении исходов SARS-CoV — вспышки 2003 года, которая привела к более 8000 смертей, Oudit et al. обнаружили, что при инфекции возникает дисбаланс ренин-ангиотензин альдостероновой системы (РААС) [8]. Считается, что инфекция значительно повышает уровень циркулирующего ангиотензина II. Также было показано, что сама вирусная инфекция наносит вред жизнеспособности кардиомиоцитов, что приводит к цитопатическому эффекту во множестве типов клеток сердца [9].

Этот вывод дополнительно подтверждается более свежими данными, показывающими, что заражение индуцибельных плюрипотентных стволовых клеток кардиомиоцитов (hiPSC-CM) вирусом SARS-CoV-2 увеличивает клеточную гибель путем апоптоза [10]. Кроме того, для репликации вируса необходимы специфические вирусные протеазы, в том числе основная протеаза (M_{pro}) и папаиноподобная протеаза (PL_{pro}), имеющие 90% гомологии в последовательностях SARS-CoV и SARS-CoV-2 [11]. При заражении вирус использует рибосомы клетки-хозяина для перевода двух больших полипротеинов, которые впоследствии подвергаются протеолизу для получения белковых компонентов, необходимых для воспроизводства новых вирионов. В дополнение к обработке их целевых последовательностей эти протеазы также обладают способностью расщеплять ряд внутриклеточных белков, в том числе дистрофин в сердце, что приводит к снижению целостности сарколеммы и нарушению сократительной функции. Исследователи начали изучать потенциальные терапевтические стратегии для замедления распространения заболевания

и ограничения его последствий. Например, в начале марта было продемонстрировано, что одобренный для лечения панкреатита в Южной Корее и Японии камостат мезилат предотвращает проникновение SARS-CoV-2 в клетки посредством ингибирования TMPRSS2 [12]. Это соединение было быстро одобрено для проходившего в начале апреля клинического испытания в Дании. Другие исследователи на основании накопленного опыта работы с SARS-CoV использовали метод *in vitro* и виртуальные подходы для быстрого скрининга известных соединений как потенциально эффективных против нового бета-коронавируса. В настоящее время проводится более 500 клинических испытаний, исследующих большое количество таких соединений, в том числе ингибиторы Mpro и PLpro [13].

Среди факторов риска неблагоприятного исхода для пациентов с COVID-19 выделяются такие демографические характеристики, как пожилой возраст и мужской пол, а также имеющиеся сердечно-сосудистые заболевания. К числу последних относятся гипертония и ишемическая болезнь сердца, которые являются наиболее распространенными сопутствующими заболеваниями, зарегистрированными у инфицированных пациентов, наряду с сахарным диабетом 2 типа (СД2) [14–16].

Данные Istituto Superiore di Sanità (ISS, Италия) показывают, что более чем у 68,3% пациентов наблюдается гипертония, у 28,2% — ишемическая болезнь сердца, у 22,5% — мерцательная аритмия, а также у 30,1% — СД2.

Что касается гендерного фактора, то, несмотря на большую вариативность подтвержденных случаев в разных странах в разные моменты времени, эпидемиологические данные четко доказывают, что у мужчин инфекция протекает тя-

железе, чем у женщин. Причина этой разницы между полами остается неясной; предполагается, что тяжесть исходов SARS-CoV-2 обуславливается разнообразием половых гормонов и стиля жизни. Известно, что активация эндотелиальных рецепторов эстрогена увеличивает NO и снижает АФК. Исходя из этого, важной целью, необходимой для облегчения состояния пожилых пациентов мужского пола, является сохранение эндотелиальной функции и уменьшение сосудистого воспаления.

Несколько авторов предполагают, что сердечно-сосудистые заболевания и диабет связаны с эндотелиальной дисфункцией, и все они строго связаны со старением [17–20]. У пожилых людей усиливается вазоконстрикция, индуцируемая сосудистыми модуляторами, и одновременно ослабляется эндотелиальная вазодилатация [21–23]. Более того, у них снижается хроническая адаптационная способность сердца и сосудов, что было показано на животных моделях и на людях [23]. Можно полагать, что причинно-следственная связь между COVID-19 и сердечно-сосудистыми нарушениями является двунаправленной. С одной стороны, предполагается, что пациенты с сердечно-сосудистыми заболеваниями, сопровождающимися стойкой эндотелиальной дисфункцией, могут быть более восприимчивы к инфекции SARS-CoV-2 [24]. С другой стороны, сама инфекция может вызвать повреждение эндотелия через тяжелые воспалительные изменения. Также было показано, что пациенты с пневмонией имеют различные изменения сосудистых реакций на эндотелин-1, адреномедуллин, оксид азота (NO) и др. [25]. Там же отмечалось, что сосудистые изменения связаны с возрастом, что свидетельствует о снижении периферического сосудистого сопротивления

в острой фазе пневмонии у более молодых пациентов, и повышенной резистентностью у пожилых пациентов [25].

В целом полиорганное повреждение инфекцией при COVID-19 может иметь общую для всех пациентов основу в виде эндотелиальной дисфункции. Эта идея подтверждается несколькими клиническими доказательствами [26].

Эндотелиальная дисфункция также подтверждается данными посмертных исследований пациентов с COVID-19, которые показывают увеличение тромبوэмболических осложнений, что предполагает лечение низкомолекулярным гепарином (LWMH) [27, 28]. Хорошо известно, что повреждение эндотелиальных клеток может сильно активировать систему свертывания через воздействие тканевого фактора и другие пути. Следовательно, инфекция COVID-19, усугубляющаяся эндотелиальной дисфункцией, генерирует состояние гиперкоагуляции [29].

В целом повышенная уязвимость мужчин обуславливается сниженным воздействием эстрогенов, которые улучшают функцию эндотелия посредством нескольких механизмов: 1) снижение окислительного стресса, 2) модуляция ренин-ангиотензиновой системы и 3) ослабление клеточной эндотелин-1 системы [30].

Поствирусная иммунная тромбоцитопения

В указанных работах была описана поствирусная иммунная тромбоцитопения, возникающая после заражения целым рядом патогенов, включая тяжелый острый респираторный синдром при SARS-CoV-1, грипп и вирус Зика. Кроме того, внезапная глубокая тромбоцитопения была обнаружена на 29-й день на фоне выздоровления у пациента с COVID-19 [31].

Заключение

Последствия ремоделирования легких могут быть более выражены у пациентов с предшествующей сердечной дисфункцией, хотя такие симптомы, как одышка и усталость, могут характеризовать оба этих состояния. Необходимо создавать специализированные амбулаторные отделения для наблюдения за пациентами после COVID-19, где для них необходимо обеспечивать наблюдение со стороны и пульмонологов, и кардиологов. Решающим фактором, способствующим реализации профилактических стратегий в подгруппе с более высоким риском, станет выявление факторов риска и ранних маркеров фиброза легких.

Литература

1. *Barison A., Aimo A., Castiglione V. et al.* Cardiovascular disease and COVID-19: les liaisons dangereuses. *Eur J Prev Cardiol.* Epub ahead of print 11 May 2020. DOI: 10.1177/2047487320924501
2. *Motaghinejad M., Mesrabadi M.A., Gholami M., Safari S.* Possible Involvement of Autophagy or Apoptosis Dysregulation in Infection with COVID-19 Virus as the Main Cause of Mortality: Hypothetical Function of ACE-2/Mas/Ang (1-7) Signaling Pathway and Proposal of a Post-infection Treatment Strategy: COVID-19 infection and autophagy/apoptosis. *Critical Comments in Biomedicine.* 2020. С. e10024-e10024. <https://ccbjournal.info/index.php/CCB/article/view/24/83>
3. *Madjid M., Safavi-Naeimi P., Solomon S.D., Vardeny O.* Potential effects of coronaviruses on the cardiovascular system: Q6 a review. 2020. *JAMA Cardiol.* DOI:10.1001/jamacardio.2020.1286
4. *Hoffmann M., Kleine-Weber H., Schroeder S. et al.* SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. 2020. *Cell* 181 (2):271–280.e8. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.02.0>
5. *Tucker N.R., Chaffin M., Bedi K.C. et al.* Myocyte specific upregulation of ACE2 in cardiovascular disease: implications for SARS-

- CoV-2 mediated myocarditis. 2020. medRxiv. DOI: <https://doi.org/10.1101/2020.04.09.2005920>
6. *Muus C., Luecken M.D., Eraslan G. et al.* Integrated analyses of single-cell atlases reveal age, gender, and smoking status associations with cell type-specific expression of mediators of SARS-CoV-2 viral entry and highlights inflammatory programs in putative target cells. 2020. bioRxiv. DOI: <https://doi.org/10.1101/2020.04.19.049254>
 7. *Bose R.J., McCarthy J.R.* Direct SARS-CoV-2 infection of the heart potentiates the cardiovascular sequelae of COVID-19. *Drug Discov Today*. 2020 Jun 24. DOI: [10.1016/j.drudis.2020.06.021](https://doi.org/10.1016/j.drudis.2020.06.021)
 8. *Oudit G.Y., Kassiri Z., Jiang C. et al.* SARS – coronavirus modulation of myocardial ACE2 expression and inflammation in patients with SARS. *Eur J Clin Invest*. 2009;39(7):618–625. DOI: [10.1111/j.1365-2362.2009.02153.x](https://doi.org/10.1111/j.1365-2362.2009.02153.x)
 9. *Kaye M., Druce J., Tran T. et al.* SARS-associated coronavirus replication in cell lines. *Emerging Infect Dis*. 12(1):128. DOI: [10.3201/eid1201.050496](https://doi.org/10.3201/eid1201.050496)
 10. *Sharma A., Garcia Jr.G., Arumugaswami V., Svendsen C.N.* Human iPSC-Derived Cardiomyocytes are Susceptible to SARS-CoV-2 Infection. 2020. bioRxiv 2020.04.21.051912 doi: <https://doi.org/10.1101/2020.04.21.051912>
 11. *Hilgenfeld R.* From SARS to MERS: crystallographic studies on coronaviral proteases enable antiviral drug design. *FEBS J*. 2014; 281 (18): 4085–4096 <https://doi.org/10.1111/febs.12936>; *Jin Z., Du X., Xu Y. et al.* Structure of Mpro from SARS-CoV-2 and discovery of its inhibitors. *Nature*. 2020;582:289–293 <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2223-y>
 12. *Hoffmann M., Kleine-Weber H., Schroeder S. et al.* SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. *Cell*. 2020;181(2),271–280.e8 <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.02.052>
 13. *Rajendran J.C. Bose Jason R. McCarthy.* Direct SARS-CoV-2 infection Q1 of the heart potentiates the cardiovascular sequelae of COVID-19 *Drug Discovery Today* Volume 00, Number 00 December 2019 <https://doi.org/10.1016/j.drudis.2020.06.021>
 14. *Shi S., Qin M., Shen B., Cai Y. et al.* Association of cardiac injury with mortality in hospitalized patients with COVID-19 in wuhan, China. *JAMA Cardiol* Published online March 25, 2020. doi:10.1001/jamacardio.2020.0950

15. Wu Z., McGoogan J.M. 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 – J Am Med Assoc.* 2020;323:1239–1242. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.2648>.
16. Lake M.A. What we know so far: COVID-19 current clinical knowledge and research. *Clin Med J R Coll Physicians London.* 2020;20:124–127. <https://doi.org/10.7861/clinmed.2019-coron>.
17. Dorigo P., Fraccarollo D., Santostasi G., Maragno I. Impairment of endothelium-dependent but not of endothelium-independent dilatation in guinea-pig aorta rings incubated in the presence of elevated glucose. *Br J Pharmacol* 1997;121:972–976. <https://doi.org/10.1038/sj.bjp.0701203>.
18. Perticone F., Ceravolo R., Pujia A. et al. Prognostic significance of endothelial dysfunction in hypertensive patients. *Circulation* 2001;104:191–196. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.104.2.191>
19. Lerman A., Zeiher A.M. Endothelial function: cardiac events. *Circulation* 2005;111:363–368. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000153339.27064.14>.
20. Sena C.M., Pereira A.M., Seiça R. Endothelial dysfunction – A major mediator of diabetic vascular disease. *Biochim Biophys Acta – Mol Basis Dis* 2013;1832:2216–2231. <https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2013.08.006>
21. Toro L., Marijic J., Nishimaru K. et al. Aging, ion channel expression, and vascular function. *Vascul Pharmacol* 2002;38:73–80. [https://doi.org/10.1016/S0306-3623\(02\)00128-3](https://doi.org/10.1016/S0306-3623(02)00128-3).
22. Brandes R.P., Fleming I., Busse R. Endothelial aging. *Cardiovasc Res* 2005;66:286–294. <https://doi.org/10.1016/j.cardiores.2004.12.027>.
23. Lakatta E.G. Arterial and cardiac aging: Major shareholders in cardiovascular disease enterprises. Part III: Cellular and molecular clues to heart and arterial aging. *Circulation* 2003;107:490–497. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000048894.99865.02>.
24. He L., Mäe M.A., Sun Y. et al. Pericyte-specific vascular expression of SARS-CoV-2 receptor ACE2 – implications for microvascular inflammation and hypercoagulopathy in COVID-19 patients 2020. *bioRxiv* 2020.05.11.088500. DOI: <https://doi.org/10.1101/2020.05.11.088500>

25. *Corrales-Medina V.F., Musher D.M., Shachkina S., Chirinos J.A.* Acute pneumonia and the cardiovascular system. *Lancet*. 2013;381:496–505. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)61266-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)61266-5).
26. *Varga Z., Flammer A.J., Steiger P. et al.* Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *Lancet* 2020;395:1417–1418. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30937-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30937-5).
27. *Buja L.M., Wolf D., Zhao B. et al.* The emerging spectrum of cardiopulmonary pathology of the coronavirus disease 2019 (COVID-19): report of 3 autopsies from Houston, Texas, and review of autopsy findings from other United States cities. *Cardiovasc Pathol* 2020;48:107233 <https://doi.org/10.1016/j.carpath.2020.107233>.
28. *Saba L., Sverzellati N.* Is COVID Evolution Due to Occurrence of Pulmonary Vascular Thrombosis? *J Thorac Imaging* 2020. <https://doi.org/10.1016/S0140-6736>.
29. *Sardu C., Gambardella J., Morelli M.B. et al.* Is COVID-19 an endothelial disease? Clinical and basic evidence. *Clin Basic Evid* 2020;1–26 <https://doi.org/10.20944/PREPRINTS202004.0204.V1>.
30. *Gohar E.Y., Pollock D.* Sex-specific contributions of endothelin to hypertension. *Curr Hypertens Rep* 2019;176:139–148. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2017.03.040>.
31. *Chen W., Yang B., Li Z.* Sudden severe thrombocytopenia in a patient in the recovery stage of COVID-19. 2020. DOI: [https://doi.org/10.1016/S2352-3026\(20\)30175-7](https://doi.org/10.1016/S2352-3026(20)30175-7)

1.3. Поражение нервной системы

Исследования прошлых респираторных вирусных пандемий показывают, что при острой вирусной инфекции и через различное время после заражения могут возникать различные типы психоневрологических симптомов [1]. Отчеты XVIII и XIX веков свидетельствуют о том, что при пандемии гриппа среди прочего было отмечено увеличение частоты развития психопатологических симптомов, таких как бессонница, тревога, депрессия, мания, психоз, суицидальные мысли и дели-

рий. Во время «испанской» пандемии гриппа в начале XX века возросла частота развития летаргического энцефалита — воспалительного заболевания ЦНС, характеризующегося гипертонией, психозом, кататонией и паркинсонизмом [2]. В период более поздней пандемии гриппа (H1N1) и других коронавирусных инфекций (эпидемия SARS-CoV-1 в 2003 году и вспышка коронавирусного синдрома на Ближнем Востоке (MERS-CoV) в 2012 году) был зарегистрирован ряд нейропсихических осложнений, включавший нарколепсию, судороги, энцефалит, энцефалопатию, синдром Гийена — Барре и другие нервно-мышечные и демиелинизирующие поражения [3–5]. Уже появились сообщения о появлении острых симптомов, связанных с ЦНС, у лиц, пораженных COVID-19 [6]. Однако помимо острой инфекции отсроченные или хронические последствия этой пандемии, в том числе и для психического здоровья населения, вряд ли будут полностью оценены в течение ближайших лет.

Неврологические проявления были описаны почти у половины пациентов с тяжелой COVID-19 инфекцией (40 из 88). Они включают острые цереброваскулярные осложнения (например, инсульт), симптомы нарушения сознания и миалгии [6]. Интересно, что общее количество лимфоцитов в крови было значительно ниже у пациентов с симптомами, связанными с ЦНС (например, головная боль, головокружение, атаксия), или мышечными симптомами (например, миалгия). Также у этой группы наблюдался повышенный уровень С-реактивного белка (СРБ) в плазме по сравнению с пациентами без симптомов со стороны мышц. Иммунологические данные у пациентов с COVID-19 с неврологическими симптомами совпадают с ранее полученными данными, описывающими значительно сниженное количество лимфоцитов в крови

у CoV-положительных детей с энцефалитом (CoV-CNS), по сравнению с таковыми с острой респираторной CoV-ассоциированной инфекцией [8, 9].

У пациентов с CoV-энцефалитом зафиксировано значительное повышение уровня колониестимулирующего фактора гранулоцитов макрофагов (GM-CSF) в плазме [8]. Фактически GM-CSF выступает в роли потенциальной биологической мишени при лечении тяжелого COVID-19 [11], что позволяет смягчить психоневрологические последствия его воздействия путем ограничения активности дендритных клеток, развившихся из моноцитов.

В ретроспективном отчете о пациентах с COVID-19 из Уханя описана энцефалопатия или постоянные изменения сознания примерно у одной пятой заболевших людей [12]. Примечательно, что уровни провоспалительных цитокинов в плазме крови (IL-6, TNF- α , IL-8, IL-10, IL-2R) были значительно выше среди смертельных случаев COVID-19, что указывает на гиперцитокинемию или «синдром цитокинового шторма», о котором также сообщалось при SARS-CoV-1 [13] и который может лежать в основе энцефалопатии.

Помимо острых последствий «цитокинового шторма», недавний метаанализ случаев делирия у пациентов интенсивной терапии показал наличие стойких нейрокогнитивных нарушений, сохранявшихся вплоть до 18 месяцев после выписки [14], а также легких когнитивных нарушений [15].

Принимая во внимание некоторые новые признаки гиперцитокинемии у госпитализированных пациентов с COVID-19 [16], возможен тяжелый длительный бред, особенно у пожилых пациентов, которые более склонны к постинфекционным нейрокогнитивным осложнениям.

Описаны отсроченные неврологические осложнения после инфекций SARS-CoV-1 и MERS-CoV, такие как периферическая нейропатия, миопатия, энцефалит Бикерстаффа и синдром Гийена — Барре, при этом указанные патологии отмечаются через две-три недели после респираторных симптомов [3, 5]. Эти осложнения возникали достаточно редко, поэтому нельзя точно утверждать о наличии причинно-следственной связи. Посмертный анализ ткани головного мозга пациентов с рассеянным склерозом (РС) и контрольной группы показал, что РНК НСoV присутствовала у 48% пациентов с РС, причем по сравнению со штаммом 229E с большей частотой была представлена штаммом OC43 [17, 18]. Эти данные показывают, что, несмотря на распространенность случаев инфильтрации НСoV в ЦНС, его связь с демиелинизирующими расстройствами, такими как РС, может быть специфичной для штамма. Будет ли у выздоровевших пациентов с SARS-CoV-2 наблюдаться повышенная частота симптоматики рассеянного склероза и других отсроченных неврологических осложнений? Это важный вопрос, который пока не нашел ответа и требует исследования.

Долгосрочные психоневрологические осложнения после инфекции SARS-CoV-2 пока неизвестны. Они могут проявиться в течение следующих нескольких месяцев или лет. При прошлых пандемиях гриппа и вспышках CoV такие осложнения возникали через очень разные промежутки времени — от нескольких недель после острых респираторных симптомов в случае нервно-мышечных и демиелинизирующих процессов, до десятилетий после внутриутробного воздействия вирусной инфекции в случае начала шизофрении [3, 5, 19]. Учитывая глобальную тяжесть и распространенность COVID-19 инфекции, последствия отсроченных психоневрологических ослож-

нений, даже если они наблюдаются в небольшой доле случаев, представляются весьма значительными для общественного здравоохранения.

Паркинсонизм

Паркинсонизм — позднее осложнение летаргического энцефалита, которое было впервые описано после пандемии гриппа 1918 года. Хотя отсутствует подтверждение связи между признаками паркинсонизма и болезни Паркинсона, с одной стороны, и пандемиями и вспышками CoV — с другой, в спинномозговой жидкости (CSF) людей с болезнью Паркинсона были обнаружены антитела против CoV [20]. Учитывая, что и нервные, и иммунные клетки могут служить резервуарами скрытого CoV, возможно, что это может способствовать развитию замедленных нейродегенеративных процессов [21], хотя для COVID-19 это еще требует доказательств.

Периферические миелоидные клетки, инфицированные CoV [21], могут впоследствии рекрутироваться или мигрировать в ЦНС в условиях, которые увеличивают проницаемость гематоэнцефалического барьера, например, при воспалении или психологическом стрессе. В ЦНС моноциты, инфицированные вирусом, высвобождая воспалительные цитокины и способствуя активации микроглии, могут усиливать воспаление, а следовательно, и психоневрологические симптомы [22, 23]. Также имеются свидетельства того, что лейкоциты могут оставаться постоянно инфицированными CoV [18, 21]. Следовательно, можно предполагать, что время, в течение которого CoV-инфицированные иммунные клетки могут служить потенциальным источником нейровоспаления, может значительно превышать длительность первоначальной инфекции и проявления острых симптомов.

Описаны возникающие после SARS-CoV-1 и MERS-CoV аутоиммунные нарушения нервной системы, такие как энцефалит Бикерстаффа и синдром Гийена — Барре [3, 5]. У предрасположенных лиц вирусные инфекции могут предшествовать развитию аутоиммунных процессов. Механизмы, лежащие в их основе, могут включать вирусную инфекцию, которая создает воспалительную среду, способствующую аберрантным иммунным реакциям и «молекулярной мимикрии», т.е. продукции антител, перекрестно реагирующих как с вирусным антигеном, так и с аутоантигеном [24, 25]. У животных с моделью рассеянного склероза были выделены аутореактивные лимфоциты, которые перекрестно реагировали и с эпитопами CoV, и с миелином человека. Предполагается, что «молекулярная мимикрия» является возможным механизмом, посредством которого CoV-инфекция может усиливать развитие аутоиммунных психоневрологических последствий [21].

Множество случаев COVID-19 связано с гипервоспалительным ответом, поэтому для лечения тяжелых случаев была предложена иммуномодулирующая терапия [26]. Хотя клиническая эффективность кортикостероидов при лечении COVID-19 в настоящее время неясна, ретроспективные исследования показывают, что они нередко используются для лечения госпитализированных пациентов с COVID-19 [27–30]. Для лечения симптомов инфекции SARS-CoV-1 во время острой фазы использовались высокие дозы кортикостероидов, что приводило к галлюцинациям и маниакальными симптомам, которые лечили галоперидолом [31]. Имеется достаточно доказательств развития неблагоприятных психоневрологических эффектов, включающих когнитивные нарушения и нарушения сна, бред, гипоманию, манию, депрессию и психоз,

после терапии кортикостероидами приблизительно у 35% пациентов. Как правило, побочные эффекты лечения кортикостероидами со стороны нервной системы носят острый характер и проходят после прекращения лечения. Исходя из этого, можно предположить, что стероид-опосредованные психопатологические симптомы среди случаев COVID-19, вероятно, также будут острыми и потребуют тщательного мониторинга и вмешательства при необходимости.

Также были предложены другие иммуномодулирующие способы лечения тяжелого COVID-19, включая использование внутривенного иммуноглобулина и препаратов, блокирующих цитокины. Однако неизвестны степень клинического использования этих агентов и возможные психоневрологические последствия их применения для лечения инфицированных людей. Очевидно, что и этот вопрос требует дальнейшего исследования.

Прогнозируется, что COVID-19 затронет неожиданно большую часть населения планеты, что беспрецедентно с учетом его показателей смертности и уровня заболеваемости. Психоневрологические последствия этой пандемии в настоящее время трудно представить; вероятно, они будут значительными. Прошлые пандемии такого масштаба имели место десятки и сотни лет назад. Уже тогда были отмечены эпидемиологические связи между вирусной инфекцией и психоневрологическими симптомами. Однако причинно-следственная связь и этиопатогенетические механизмы пока не установлены точно. При более поздних вспышках CoV психоневрологические симптомы, как правило, не были достаточно изучены по сравнению с респираторными и другими симптомами. Распространенность нынешней пандемии SARS-CoV-2 потребует, вероятно, более

тщательного изучения механизмов, лежащих в основе развития процессов, связанных с поствирусными психоневрологическими последствиями [1].

Восстановление после коронавирусной болезни 2019 (COVID-19) будет определяться в основном по ремиссии респираторных симптомов. Однако и клинические исследования, и исследования на животных показали, что коронавирусы могут воздействовать и на нервную систему. Систематический анализ предыдущих вирусных эпидемий показывает, что, невзирая на относительно небольшое число проведенных исследований, клинические исследования обычно сообщали о неврологических расстройствах и когнитивных трудностях. Однако мало что известно об их частоте, продолжительности и причинах. Можно предполагать, что гиппокамп особенно уязвим для коронавирусных инфекций, что увеличивает вероятность постинфекционного ухудшения памяти и ускорения прогрессирования нейродегенеративных расстройств, например болезни Альцгеймера.

Предыдущие нейропсихологические исследования отдаленных исходов показали, что у 78% взрослых пациентов, требующих по разным причинам вентиляции легких, через год после выписки наблюдаются нарушения внимания, памяти, беглости речи. У около половины пациентов эти нарушения сохранялись и позже, вплоть до 2 лет.

Когнитивные трудности, связанные с психологическим дистрессом

Когнитивные трудности являются симптоматическими признаками всех психических расстройств. После предыдущих эпидемий HCoV сообщалось об усилении в общей популяции

таких симптомов, как тревога, депрессия, суицидальное поведение и посттравматический стрессовый синдром, независимо от инфекционного статуса пациентов [32, 33]. Среди пациентов, помещенных на карантин по поводу подозрения или подтверждения инфицированности SARS-CoV (n = 40), показано, что у 70,8% инфицированных пациентов (n = 24) имели место психопатологические симптомы, в том числе галлюцинации и психоз, причем у 40% из них психиатрический диагноз был поставлен во время госпитализации. Интересно, что никто из пациентов, у которых SARS-CoV не был подтвержден, не проявлял никаких признаков инфекции, неврологических и психопатологических симптомов [34]. Следовательно, можно с большой долей вероятности предполагать, что психопатологические нарушения вызваны вирусным механизмом действия, или являются побочным эффектом приема препаратов, или же обусловлены суммой этих факторов.

Синдром Гийена — Барре после инфекции SARS-CoV-2

Синдромом Гийена — Барре называется острая иммуноопосредованная полирадикулонейропатия, которая может быть вызвана различными бактериальными и вирусными инфекциями. Инфекция может вызывать иммунный ответ на антигены периферических нервов с помощью «молекулярной мимикрии» и других механизмов, приводящих к демиелинизации и/или аксональному повреждению. Несмотря на малое число работ о возможных неврологических проявлениях SARS-CoV-2, уже появились сообщения о развитии этого заболевания как в первые две недели после появления симптомов, так и через 4 недели после инфекции [35].

Заключение

Можно ожидать, что одним из следствий эпидемии будет увеличение показателей психопатологической симптоматики в общей популяции, что связано в первую очередь с воздействием травмирующих жизненных событий (потеря дохода, страх, смерть друзей и родственников). Однако в эту группу могут войти и люди, чьи когнитивные и психологические расстройства были напрямую вызваны поражениями головного мозга. Возникает вопрос: будет ли последняя группа реагировать на стандартное лечение, например, антидепрессантами, анксиолитиками и когнитивными методами лечения? Существующие скудные данные по исследованиям на животных и по предыдущим респираторным эпидемиям позволяют предполагать, и что HCoV может влиять на мозг, и что негативные эффекты на когнитивные функции могут потенциально сохраняться в течение длительного периода после выздоровления. Эти последствия, скорее всего, будут более заметны у инфицированных HCoV пациентов, которые имеют в анамнезе расстройства ЦНС по сравнению с больными, не имевшими предшествующей неврологической симптоматики.

Литература

1. *Troyer E.A., Kohn J.N., Hong S.* Are we facing a crashing wave of neuropsychiatric sequelae of COVID-19? Neuropsychiatric symptoms and potential immunologic mechanisms. *Brain, behavior, and immunity.* 2020. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S088915912030489X>
2. *Economo C.V.* Encephalitis lethargica, its sequelae and treatment. *J. Am. Med. Assoc.,* 98 (1932), p. 255, 10.1001/jama.1932.02730290071039

3. *Kim J.E., Heo J.H., Kim H.O. et al.* Neurological complications during treatment of middle east respiratory syndrome. *J. Clin. Neurol.* 2017;13:227–233. 10.3988/jcn.2017.13.3.227
4. *Manjunatha N., Math S.B., Kulkarni G.B., Chaturvedi S.K.* The neuropsychiatric aspects of influenza/swine flu: A selective review. *Ind. Psychiatry J.* 2011;20:83–90. 10.4103/0972-6748.102479
5. *Tsai L.K., Hsieh S.T., Chao C.C. et al.* Neuromuscular disorders in severe acute respiratory syndrome. *Arch. Neurol.* 2004;61:1669–1673. 10.1001/archneur.61.11.1669
6. *Mao L., Wang M., Chen S. et al.* Neurological manifestations of hospitalized patients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective case series study. *medRxiv.* 2020. 10.1101/2020.02.22.20026500
7. *Wu Y., Xu X., Chen Z. et al.* Nervous system involvement after infection with COVID-19 and other coronaviruses *Brain. Behav. Immun.* 2020. 10.1016/j.bbi.2020.03.031
8. *Li Y., Li H., Fan R. et al.* Coronavirus infections in the Central nervous system and respiratory tract show distinct features in hospitalized children. *Intervirology.* 2017;59:163-169. 10.1159/000453066
9. *Lagunas-Rangel F.A.* Neutrophil-to-Lymphocyte ratio and Lymphocyte-to-C-reactive protein ratio in patients with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19): a meta-analysis. *J. Med. Virol.* 2020. 10.1002/jmv.25819
10. *Zhao J., Sun L., Li X.* Commanding CNS Invasion: GM-CSF. *Immunology.* 2017;46:165–167. 10.1016/j.immuni.2017.02.003
11. *Zhou Y., Wu B., Zheng X., Wang D., Zhao C.* Aberrant pathogenic GM-CSF+ T cells and inflammatory CD14+CD16+ monocytes in Severe Pulmonary Syndrome Patients of a New Coronavirus. *bioRxiv.* 2020. 10.1101/2020.02.12.945576
12. *Chen T., Wu D., Chen H. et al.* Clinical characteristics of 113 deceased patients with coronavirus disease 2019: retrospective study. *BMJ.* 2020;368: Article m1091. 10.1136/bmj.m1091
13. *Huang K.J., Wu I.J., Theron M. et al.* An interferon- γ -related cytokine storm in SARS patients *J. Med. Virol.* 2005;75:185–194. 10.1002/jmv.20255
14. *Salluh J.I.F., Wang H., Schneider E.B. et al.* Outcome of delirium in critically ill patients: systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 2015;350:1–10. 10.1136/bmj.h2538

15. *Chung H.-Y., Wickel J., Brunkhorst F.M., Geis C.* Sepsis-associated encephalopathy: from delirium to dementia? *J. Clin. Med.* 2020;9:703. 10.3390/jcm9030703
16. *Yang Y., Shen C., Li J. et al.* Exuberant elevation of IP-10, MCP-3 and IL-1ra during SARS-CoV-2 infection is associated with disease severity and fatal outcome. medRxiv. 2020. 10.1101/2020.03.02.20029975 019, 2020.03.02.20029975
17. *Lane T.E., Hosking M.P.* The pathogenesis of murine coronavirus infection of the central nervous system. *Crit. Rev. Immunol.* 2010;30:119–130. 10.1615/critrevimmunol.v30.i2.20
18. *Arbor N., Day R., Newcombe J., Talbot P.J.* Neuroinvasion by human respiratory coronaviruses. *J. Virol.* 2000;74:8913–8921. 10.1128/jvi.74.19.8913-8921.2000
19. *Keipińska A.P., Iyegbe C.O., Vernon A.C. et al.* Schizophrenia and influenza at the centenary of the 1918–1919 Spanish influenza Pandemic: mechanisms of psychosis risk. *Front. Psychiatry.* 2020;11:1–19. 10.3389/fpsy.2020.00072
20. *Fazzini E., Fleming J., Fahn S.* Cerebrospinal fluid antibodies to coronavirus in patients with Parkinson's disease. *Mov. Disord.* 1992;7:153–158. 10.1002/mds.870070210
21. *Desforges M., Coupanec A. L., Dubeau P. et al.* Human coronaviruses and other respiratory viruses: underestimated opportunistic pathogens of the central nervous system? *Viruses.* 2019;12:1–28. 10.3390/v12010014
22. *Hong S., Banks W.A.* Role of the immune system in HIV-associated neuroinflammation and neurocognitive implications. *Brain Behav. Immun.* 2015. 10.1016/j.bbi.2014.10.008
23. *Wohlen E.S., McKim D.B., Sheridan J.F., Godbout J.P.* Monocyte trafficking to the brain with stress and inflammation: a novel axis of immune-to-brain communication that influences mood and behavior. *Front. Neurosci.* 2015;9:1–17. 10.3389/fnins.2014.00447
24. *Fairweather D.S., Kiss F., Rose N.R.* Viruses as adjuvants for autoimmunity: evidence from Coxsackievirus-induced myocarditis. *Rev. Med. Virol.* 2005;15:17–27. 10.1002/rmv.445
25. *Rose N.R.* Negative selection, epitope mimicry and autoimmunity. *Curr. Opin. Immunol.*, 49 (2017), pp. 51–55, 10.1016/j.coi.2017.08.014
26. *Mehta P., Mcauley D.F., Brown M. et al.* Correspondence COVID-19: consider cytokine storm syndromes and Immu-

- nosuppression. *Lancet*. 2020; 6736:19-20. 10.1016/S0140-6736(20)30628-0
27. *Russell C.D., Millar J.E., Baillie J.K.* Clinical evidence does not support corticosteroid treatment for 2019-nCoV lung injury. *Lancet*. 2020;395:473–475. 10.1016/S0140-6736(20)30317-2
 28. *Liu K., Fang Y.-Y., Deng Y. et al.* Clinical characteristics of novel coronavirus cases in tertiary hospitals in Hubei Province. *Chin. Med. J. (Engl)*. 2020. 10.1097/CM9.0000000000000744.
 29. *Mo P., Xing Y., Xiao Y. et al.* Clinical characteristics of refractory COVID-19 pneumonia in Wuhan, China. *Clin. Infect. Dis*. 2020. 10.1093/cid/ciaa270
 30. *Yang Y., Shen C., Li J. et al.* Exuberant elevation of IP-10, MCP-3 and IL-1ra during SARS-CoV-2 infection is associated with disease severity and fatal outcome. *medRxiv*. 2020. 10.1101/2020.03.02.20029975 2019, 2020.03.02. 20029975
 31. *Cheng S.K.-W., Tsang J.S.-K., Ku K.-H., Wong C.-W., Ng Y.-K.* Psychiatric complications in patients with severe acute respiratory syndrome (SARS) during the acute treatment phase: a series of 10 cases. *Br. J. Psychiatry*. 2004; 184: 359-360. 10.1192/bjp.184.4.359
 32. *Jeong H., Yim H.W., Song Y.J. et al.* Mental health status of people isolated due to Middle East Respiratory Syndrome. *Epidemiol Health*. 2016;38. DOI:10.4178/epih.e2016048.
 33. *Du L., Zhao J., Shi Y. et al.* A report of 4 cases of severe acute respiratory syndrome patients with suicide tendency. *Academic Journal of Second Military Medical University*. 2003: 24636–24637.
 34. *Kim H.C., Yoo S.Y., Lee B.H., Lee S.H., Shin H.S.* Psychiatric Findings in Suspected and Confirmed Middle East Respiratory Syndrome Patients Quarantined in Hospital: A Retrospective Chart Analysis. *Psychiat Invest*. 2018;15:355–360.
 35. *Kilinc D., van de Pasch S., Dotes A. Y. et al.* GuillainBarré syndrome after SARSCoV2 infection. *European Journal of Neurology*. 2020. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/ene.14398>

1.4. Является ли инфекция COVID-19 фактором риска возникновения рака?

Клинически известно, что больные раком предрасположены к инфекции COVID-19. Изучается вопрос, может ли инфекция COVID-19 предрасполагать к раку [1]. После активации основных сигнальных путей, вовлеченных в aberrантный клеточный рост, вследствие последующего «цитокинового шторма» ослабляется реакция иммунной системы на опухоли, и из-за наложенных мутагенных и/или канцерогенных событий у пациентов может развиваться рак.

Больные раком особенно чувствительны к новому коронавирусу, и они, а также лечащие их онкологи, должны сохранять бдительность. Пациенты с раком легких требуют особого ухода и должны быть приоритетной группой для профилактики COVID-19. Особое внимание уделяется положениям о защите и мерах контроля, направленным на защиту пациентов с раком легких от COVID-19. Для эффективной защиты пациентов с раком легких от COVID-19 необходимо тщательное индивидуальное клиническое ведение [1]. Американское общество клинической онкологии выпустило серию заявлений с призывами к тщательному и осторожному отношению к онкологическим пациентам с риском вирусной инфекции и к надлежащему уходу за ними.

Существуют воспалительные реакции, которые могут способствовать раку. Нарушение регуляции иммунной реакции на SARS-CoV у мышей с дефицитом TRIF связывается с aberrантным противовирусным IFN (IFN- α и IFN- β), провоспалительными цитокинами и хемокинами (IL-6, TNF- α , IFN- γ и хемоаттрактантом моноцитов CCL5) и интерферон-стимулированным генным ответом (RSAD2, IFIT1 и CXCL10), что является еще одним возможным фактором для развития рака [2].

Вирусная инфекция играет ключевую роль в активации сигнального фактора, что также может иметь отношение к развитию рака [3].

Предполагается существование явной связи между новой коронавирусной инфекцией и развитием рака путем активации сигнальных путей MAPK и JAK-STAT и транскрипционного фактора NF-κB. Сигнальный путь MAPK, активируемый при инфекции COVID-19, участвует в онкогенезе ряда раковых заболеваний, включая гепатоцеллюлярную карциному, рак надпочечников, рак эндометрия, колоректальный рак и аденомы гипофиза. Путь Ras/MAPK, активирующийся в 50–100% гепатоцеллюлярных карцином человека, коррелирует с плохим прогнозом [4]. Сигнальный путь MAPK также участвует в аденомах гипофиза, и из-за важной роли в онкогенезе использование сигнальных путей MAPK в качестве терапевтических мишеней постоянно рассматривается как перспективная стратегия для терапии аденомы гипофиза [5]. Учитывая роль двух сигнальных путей MAPK (ERKs 1/2 и p38), существующие данные свидетельствуют о том, что передача сигналов MEK-MAPK-ERK играет роль в адренокортикальном онкогенезе, который потенциально может использоваться и в качестве диагностического маркера злокачественного образования, и как цель для направленного воздействия в лечение адренокортикальной карциномы [6].

Холестерин в форме ЛПНП усиливает воспаление кишечника и развитие колоректального рака через активацию активных форм кислорода (АФК) и сигнальных путей, включая MAPK путь [7]. Рецептор эстрогена-α активирует сигнальный путь MAPK, способствуя развитию рака эндометрия [8]. Эти виды рака также могут являться онкологическими по-

следствиями COVID-19 из-за вирусной активации сигнального пути MAPK. Такие онкогенные пути могут играть роль в возникновении и прогрессировании рака при инфекции COVID-19.

Сигнальный путь JAK-STAT также активируется синтезом интерферона I типа. Было показано, что активирующий сигнальный путь JAK-STAT участвует в онкогенезе опухолей, включая Т-клеточную лимфому, рак легкого и рак молочной железы. Профилирование экспрессии генов вовлекает несколько внутриклеточных сигнальных каскадов, в том числе и путь JAK-STAT, в патогенез некоторых подтипов лимфомы [9]. Сигнальные пути JAK-STAT мутационно активируются во многих экстранодальных Т-клеточных лимфомах [10]. Считается, что путь JAK-STAT играет центральную роль в онкогенезе, опосредованном воспалением [11]. Нарушение регуляции передачи сигналов JAK-STAT приводит к метастазированию рака молочной железы, что связано с высоким риском рецидива, который может быть опосредован через GRAM1b [12].

Дендритные клетки (ДК, DC) также реагируют на вирус; как и в случае с ВИЧ-1, их дифференциация от клеток-предшественников к зрелым клеткам может ингибироваться. Если их созревание заблокировано (возможно, из-за отсутствия GM-CSF, IL-4 и TNF- α), нарушается адаптивный иммунный ответ, который играет ключевую роль в цикле иммунитета против рака. ДК являются основными антигенпрезентирующими клетками в организме. Они способствуют развитию обоих типов иммунитета путем активации Т-клеток и В-клеток. Незрелые ДК обладают сильной способностью к миграции, а зрелые ДК могут эффективно активировать Т-клетки в центральном звене запуска, регуляции

и поддержания иммунных реакций [13]. Таким образом, если процесс созревания ДК блокирован, это напрямую влияет на инициацию последующих адаптивных иммунных реакций, которые, возможно, необходимо мобилизовать для борьбы с раком.

«Цитокиновый шторм», т.е. чрезмерная иммунная реакция человеческого организма, также является результатом вирусных механизмов, которые приводят к обширному повреждению тканей, опосредованному ИЛ, продуцируемых активированными лейкоцитами. Это может привести к дифференцировке В-лимфоцитов, стимуляции роста клеток и патогенезу некоторых типов рака. Эти эффекты связаны с функцией структурных и неструктурных белков вируса [14].

Актуальность цикла ракового иммунитета и микроокружения опухоли

Антигенпрезентирующие клетки, участвующие в противораковом иммунитете, активируют цитотоксические CD8⁺ Т-клетки, чтобы в конечном итоге уничтожить раковые клетки [15]. При раке цикл противоракового иммунитета функционирует аномально, с накоплением ингибиторов Т-клеточного ответа и промоторов роста раковых клеток. При SARS-CoV-инфекции цитотоксические Т-клетки играют важную роль в борьбе с патогеном. Они убивают инфицированные вирусом клетки, активируя Т-зависимые В-клетки, способствуя выработке вирус-специфических антител. Воспаление, наблюдаемое в легочной среде при вирусной инфекции, связано с этой важной ролью CD8⁺ Т-клеток. Иммуносупрессия может также ассоциироваться с риском развития рака в контексте вирусной инфекции.

На данный момент неизвестно какое-либо влияние новой коронавирусной инфекции на изменчивость генома. Если благодаря своим репликативным [16] и рекомбинационным возможностям [17] вирус приводит к генетическим изменениям, которые могут предрасполагать к раку, это может являться еще одним фактором риска.

Введение противовирусных агентов и другие предлагаемые способы лечения (например, использование гидроксихлорохина — противомалярийного лекарственного средства) могут вызывать лекарственную устойчивость к противораковой терапии, таким как средства таргетной терапии и иммунотерапия. Более того, вирусная инфекция может поставить под угрозу состояние таргетных методов лечения, поскольку многие существующие средства нацелены на факторы роста, которые, возможно, подвержены вирусной трансдукции; однако это еще предстоит выяснить.

У пациентов с инфекцией COVID-19 наблюдается общее истощение Т-клеток, а это может повлиять на нормальное развитие цикла иммунитет против рака. Также существуют пробелы в современных знаниях о влиянии нового коронавируса на иммунную систему при инфицировании другими вирусами, такими как ВГС, ВИЧ и ВЭБ.

Заключение

Активированные сигнальные пути, такие как JAK-STAT и MAPK, цитокиновый шторм, истощение Т-клеток, гуморальные реакции и высокий уровень воспаления, несут риск развития рака у пациентов, инфицированных новым коронавирусом. Повреждение легочной ткани — это распространенное и основное следствие инфекции, является основным

фактором риска развития рака легких; пациентам может потребоваться контроль на наличие рака и других заболеваний.

Литература

1. *Hays P.* Clinical sequelae of the novel coronavirus: does COVID-19 infection predispose patients to cancer? *Future Oncology*. 2020;16(20):1463–1474. <https://www.futuremedicine.com/doi/full/10.2217/fo-2020-0300>
2. *Channappanavar R., Perlman S.* Pathogenic human coronavirus infections: causes and consequences of cytokine storm and immunopathology. *Seminars in immunopathology*. 2017;39(5):529–539. DOI: 10.1007/s00281-017-0629-x
3. *Li, G., Fan, Y., Lai, Y. et al.* Coronavirus infections and immune responses. *Journal of medical virology*. 2020;92(4):424–432. DOI: 10.1002/jmv.25685
4. *Delire B., Starkel P.* The Ras/MAPK pathway and hepatocarcinoma: pathogenesis and therapeutic implications. *European journal of clinical investigation*. 2015;45(6):609–623. DOI: 10.1111/eci.12441
5. *Lu M., Wang Y., Zhan X.* The MAPK pathway-based drug therapeutic targets in pituitary adenomas. *Frontiers in endocrinology*. 2019;10:419–430. DOI: 10.3389/fendo.2019.00330
6. *Pereira S.S., Monteiro M.P., Costa M.M. et al.* MAPK/ERK pathway inhibition is a promising treatment target for adrenocortical tumors. *Journal of cellular biochemistry*. 2019;120(1):894–906. DOI: 10.1002/jcb.27451
7. *Wang C., Peiwei L., Xuan J. et al.* Cholesterol enhances colorectal cancer progression via ROS elevation and MAPK signaling pathway activation. *Cellular Physiology and Biochemistry*. 2017;42(2):729–742. DOI: 10.1159/000477890
8. *Liu A., Zhang D., Yang X., Song Y.* Estrogen receptor alpha activates MAPK signaling pathway to promote the development of endometrial cancer. *Journal of cellular biochemistry*. 2019;120(10):17593–17601. DOI: 10.1002/jcb.29027
9. *Scott L., Gandhi M.K.* Deregulated JAK/STAT signalling in lymphomagenesis, and its implications for the development of new targeted therapies. *Blood reviews*. 2015;29(6):405–415. DOI: 10.1016/j.blre.2015.06.002

10. *Van Arnam J.S., Lim M.S., Elenitoba-Johnson K.S.J.* Novel insights into the pathogenesis of T-cell lymphomas. *Blood*. 2018;131(21):2320–2330. DOI: 10.1182/blood-2017-11-764357
11. *Mohrherr J., Haber M., Breitnencecker K. et al.* JAK-STAT inhibition impairs K-RAS-driven lung adenocarcinoma progression. *International journal of cancer*. 2019;145(12):3376–3388. DOI: 10.1002/ijc.32624
12. *Khanna P., Lee J.S., Sereemasapun A. et al.* GRAMD1B regulates cell migration in breast cancer cells through JAK/STAT and Akt signaling. *Scientific reports*. 2018;8(1):1–10. DOI: 10.1038/s41598-018-27864-6
13. Advisory Board: it's not just lungs: COVID-19 may damage the heart, brain, and kidneys (2020). www.advisory.com/daily-briefing/2020/04/17/organ-damage
14. *Cascella M., Rajnik M., Cuomo A. et al.* Features, evaluation and treatment coronavirus (COVID-19). StatPearls Publishing, FL, USA. 2020. PMID: 32150360
15. *Chen D.S., Mellman I.* Oncology meets immunology: the cancer-immunity cycle. *Immunity*. 2013;39(1):1–10. DOI: 10.1016/j.immuni.2013.07.012
16. *Chen Y., Liu Q., Guo D.* Emerging coronaviruses: genome structure, replication and pathogenesis. *Journal of medical virology*. 2020;92(4):418–423. DOI: 10.1002/jmv.25681
17. *Bentley K., Evans DJ.* Mechanisms and consequences of positive-strand RNA virus recombination. *Journal of General Virology*. 2018;99(10):1345–1356. DOI: 10.1099/jgv.0.001142

1.5. Возможно повторное заражение SARS-CoV-2?

Возможность повторного заражения людей SARS-CoV-1 и MERS-CoV неизвестна. SARS-CoV-1 (ТОРС) не возобновлялся с 2004 года, а случаи заболевания, вызванные MERS-CoV, остаются спорадическими [1]. Реинфекции могут происходить, по крайней мере, у 3 из 4 других распространенных коронавирусов человека, а именно 229E, NL63 и OC43, кото-

рые обычно вызывают легкие респираторные заболевания [2]. Причины этой реинфекции не полностью ясны, но имеющиеся данные свидетельствуют о том, что такие возможности включают как кратковременный защитный иммунитет, так и повторное воздействие генетически различных форм одного и того же вирусного штамма.

Присутствие специфических нейтрализующих антител IgG не является синонимом длительного иммунитета. Что касается COVID-19, то единственные данные о возможном постинфекционном иммунитете у приматов содержатся в небольшом, не прошедшем рецензирование предварительном отчете [3]. В этом исследовании 4 макаки-резус были инфицированы SARS-CoV-2, и после выздоровления при повторном инфицировании тем же вирусом через 28 дней после первой инокуляции повторное заражение не наблюдалось.

Заключение

Во всех странах для оценки иммунитета к SARS-CoV-2 исследуется гуморальное звено иммунитета с определением IgG и IgM антител. Однако ведущую роль во взаимодействии организма с вирусными инфекциями выполняет клеточное звено. При COVID-19 также вовлекаются в основном клеточные механизмы, поэтому исход заболевания находится в прямой зависимости от их состоятельности и активности. При этом клеточная память, которая формируется при вирусных инфекциях, намного прочнее, чем уровень постинфекционных антител. В связи с этим повторное инфицирование тем же вирусом SARS-CoV-2 маловероятно. Но даже если это и произойдет, ожидается течение заболевания в более легкой форме, чем у лиц, ранее не встречавшихся с SARS-CoV-2.

Литература

1. *Kirkcaldy R.D., King B.A., Brooks J.T.* COVID-19 and Postinfection Immunity: Limited Evidence, Many Remaining Questions. *Jama.* 2020;323(22):2245–2246. DOI:10.1001/jama.2020.7869
2. *Cavanaugh D.* Coronaviruses and toroviruses. In: Zuckerman AJ, Banatvala JE, Pattinson JR, Griffiths PD, Schoub BD, eds. *Principles and Practice of Clinical Virology.* 5th ed. John Wiley & Sons Ltd. 2004:379–397. DOI:10.1002/0470020970.ch10
3. *Bao L., Deng W., Gao H. et al.* Lack of reinfection in rhesus macaques infected with SARS-CoV-2. *bioRxiv.* Preprint posted May 1, 2020. DOI: 10.1101/2020.03.13.990226

2. Мультидисциплинарная программа реабилитации пациентов после перенесенной инфекции COVID-19

В настоящее время главной заботой в связи с пандемией COVID-19 является лечение пациентов, нуждающихся в жизнеобеспечении. Инфекция и длительный период госпитализации даже после выздоровления может привести к средне- или долгосрочным последствиям [1], таким, как снижение мышечной силы и кардиореспираторная патология, невропатия и другие возможные постинфекционные неврологические синдромы, в частности, синдром Гийена — Барре [2, 3], остаточный иммунный дисбаланс [4], тревожность, депрессия, посттравматический стресс или когнитивные расстройства [5]. Все это требует соответствующего терапевтического вмешательства даже после отрицательного результата на COVID-19 и выписки из больницы. Учитывая большое количество больных, которые прошли через тяжелую форму заболевания [6], все больше пациентов после выписки нуждаются в реабилитационных действиях. Но каких-то конкретных медицинских структур, предлагающих комплексное лечение для таких пациентов, чтобы улучшить исходы инфекции и снизить риск формирования инвалидности, пока нет [7]. Новизна этой чрезвычайной ситуации в области здравоохранения требует, чтобы системе здравоохранения были предложены инновационные, подходящие и доступные модели терапии.

2.1. Санаторно-курортная медицина

Необходимы предложения по инновационному реабилитационному лечению после госпитализации с использованием преимуществ санаторно-курортной медицины, имеющей подходящую обстановку для ухода за пациентами с перенесенной инфекцией COVID-19 после получения отрицательного результата теста, которое должно стать обязательным мероприятием на раннем этапе после их выписки. Центральным элементом лечебных мероприятий в санаториях являются бальнеотерапия, гидротерапия и климатотерапия в сочетании с другими стратегиями реабилитации [8].

Реабилитационные стратегии в санаторно-курортной медицине могут включать лечебный массаж, водный массаж, физические процедуры, многочисленные формы физических упражнений, в частности, водные, дыхательные, балансовые упражнения и упражнения для укрепления мышц, организация образовательных, психологических мероприятий и процедур, дополняющих бальнеотерапию [9]. Эти процедуры могут представлять собой терапевтическую возможность для лечения нейро-опорно-двигательного аппарата и кардиореспираторной системы, а также для восстановления психического здоровья и психосоциальных отклонений у испытуемых после перенесенной COVID-19.

Главная цель реабилитационного лечения в постинфекционном периоде SARS-CoV-2 для пациентов после выписки из больницы должна быть индивидуально адаптирована для избавления от мышечных расстройств и неврологического дефицита, восстановления кардиореспираторной системы, улучшения когнитивных функций и обучения здоровому образу жизни. Кроме того, может возникнуть необходимость

в лечении любых других сопутствующих заболеваний, таких как ожирение, остеоартрит и т.п. Например, физические упражнения в термальной воде сочетают в себе специфические химические эффекты богатой минералами воды, физические эффекты погружения (главным образом из-за температуры, плавучести, вязкости и гидростатического давления) с эффектами самих физических упражнений [10]. Благодаря более высокой плотности и вязкостному сопротивлению аэробные упражнения и силовые тренировки в богатой минералами воде позволяют пациенту укрепить мышцы, ослабленные длительным периодом госпитализации, с минимальным дискомфортом [11]. Упражнения в термальной воде, минимизирующие риск повреждения суставов и облегчающие восстановление мышечной силы, по-видимому, являются наиболее безопасным и эффективным методом лечения, предлагающим эффективную среду для реабилитации лиц с ожирением [12], часто подверженных более тяжелому течению инфекции COVID-19 [13]. Благодаря силе плавучести и разгрузочному эффекту термальная установка может также помочь в быстром восстановлении способности ходить и поддерживать равновесие [14], которая часто снижается после длительного постельного режима, в том числе с помощью таких методов, как тай-цзи, йогалатес (гибридная программа водной йоги и пилатеса), и тренировки баланса [15]. Кроме того, погружение в термальную воду для выполнения дыхательных упражнений одновременно с аэробными тренировками может быть использовано для укрепления ослабленной дыхательной мускулатуры [15], что привело к разработке специфической респираторной реабилитации послеоперационных больных. Также купание в богатой минералами воде благодаря, вероятно, повышению уровня кортизола из-за увеличения

выработки АКТГ помогает снять тревогу, беспокойство и психическое напряжение, повысить стрессоустойчивость [16]. Позитивная социальная атмосфера учреждения санаторно-курортной медицины также может оказывать терапевтическое воздействие на иммунную систему, часто угнетенную длительным психическим стрессом [17].

Наконец, для восстановления легочной функции и качества жизни может быть использована и климатотерапия, которая предлагает лечить хронические заболевания за счет воздействия специфических климатических условий. Это было продемонстрировано на примере пациентов с хронической обструктивной болезнью легких и хроническим бронхитом в условиях горного климата [18].

Учитывая, что у пациентов, которые выздоровели от COVID-19, даже после эрадикации вируса может развиваться прогрессирующий интерстициальный легочный фиброз, в особенности у пожилых пациентов с уже существующими легочными заболеваниями, климатотерапия им может быть весьма полезной [19].

Для осуществления этой инновационной стратегии необходимо принимать во внимание международные рекомендации, объединяя терапевтические требования с мерами по предотвращению распространения инфекции. В частности, нужно рассмотреть длительное сотрудничество между пациентами и персоналом и по возможности вовлечение членов семьи в оказание реабилитационной помощи [20]. По-видимому, во всем мире должны быть обеспечены безопасные контакты между пациентами, членами их семей и персоналом, что подразумевает использование таких очевидных гигиенических мер, как ограничение тесного контакта, использование средств индивидуальной защиты,

и поощряет частое мытье рук. Также рекомендуется обучать персонал и пациентов санитарной грамотности и профилактическим мерам. Что касается воды, то нет никаких доказательств, что COVID-19 может распространяться на людей через воду, используемую в бассейнах, гидромассажных ваннах и спа-салонах, а надлежащая дезинфекция должна привести к инаktivации вируса [21]. Пациентам, перенесшим COVID-19, должен быть обеспечен доступ к санаторно-курортной медицине после двух отрицательных результатов ПЦР, улучшения признаков и симптомов клинической картины заболевания и нормализации температуры тела.

Заключение

После выздоровления от COVID-19 инфекция и длительный период госпитализации могут привести к серьезным отсроченным нарушениям функционирования опорно-двигательной, кардиореспираторной и неврологической систем. Все это требует соответствующего терапевтического вмешательства после выписки из больницы. Реабилитационные стратегии могут включать лечебный массаж, водный массаж, физические процедуры, многочисленные формы физических упражнений, такие как водные упражнения, дыхательные, укрепляющие мышцы упражнения, а также психологические мероприятия и процедуры. Эти процедуры рассматриваются как терапевтическая возможность для лечения нейро-опорно-двигательного аппарата и кардиореспираторной системы, а также для восстановления психического здоровья и психосоциальных отклонений у лиц, перенесших COVID-19.

Учитывая большое количество различных санаториев и курортов в мире, они должны стать идеальным местом для

проведения инновационной и эффективной терапевтической парадигмы, которая может решить проблему выходов из COVID-19 инфекции, с особым вниманием к тем пациентам, которые имеют сопутствующие заболевания. Как только такая реабилитационная стратегия будет реализована, предполагаемые выгоды можно будет оценить и с точки зрения экономической эффективности.

Литература

1. *Masiero S., Maccarone M.C., Agostini F.* Health resort medicine can be a suitable setting to recover disabilities in patients tested negative for COVID-19 discharged from hospital? A challenge for the future //International Journal of Biometeorology. 2020; Jun 5: 1–3. <https://link.springer.com/content/pdf/10.1007/s00484-020-01947-4.pdf>
2. *Baig A.M., Khaleeq A., Ali U. et al.* Evidence of the COVID-19 virus targeting the CNS: tissue distribution, host-virus interaction, and proposed neurotropic mechanisms. ACS Chem Neurosci. 2020;11(7):995–998. DOI: 10.1021/acscchemneuro.0c00122.
3. *Sedaghat Z., Karimi N.* (2020) Guillain Barre Syndrome associated with COVID-19 infection: a case report. Journal of Clinical Neuroscience. 2020;76:233–235. DOI: 10.1016/j.jocn.2020.04.062
4. *Wang J., Wang B.J., Yang J.C. et al.* Advances in the research of mechanism of pulmonary fibrosis induced by corona virus disease 2019 and the corresponding therapeutic measures. Zhonghua Shao Shang Za Zhi. 2020; 36(0): E006. DOI: 10.3760/cma.j.cn501120-20200307-00132
5. *Talan J.* COVID-19: neurologists in Italy to colleagues in US: look for poorly defined neurologic conditions in patients with the coronavirus. American Academy of Neurology: Neurology Today. 2020; Mar 27: 1-3. <http://www.epilepsiamexico.gob.mx/pdf/Neurology%20Today.pdf>
6. *Jin Y., Yang H., Ji W. et al.* Virology, epidemiology, pathogenesis, and control of COVID-19. Viruses. 2020;12(4): E372. DOI: 10.3390/v12040372.

7. *Grabowski D.C., Joynt Maddox K.E.* Postacute care preparedness for COVID-19: thinking ahead. *JAMA*. 2020; 323: 2007. DOI: 10.1001/jama.2020.4686
8. *Gutenbrunner C., Bender T., Cantista P. et al.* A proposal for a worldwide definition of health resort medicine, balneology, medical hydrology and climatology. *Int J Biometeorol*. 2010;54(5):495–507. DOI: 10.1007/s00484-010-0321-5
9. *Masiero S., Maghini I., Mantovani M.E. et al.* Is the aquatic thermal environment a suitable place for providing rehabilitative treatment for person with Parkinson's disease? A retrospective study. *Int J Biometeorol*. 2019;63(1):13–18. DOI: 10.1007/s00484-018-1632-1
10. *Fioravanti A., Cantarini L., Guidelli G.M. et al.* Mechanisms of action of spa therapies in rheumatic diseases: what scientific evidence is there? *Rheumatol Int*. 2011;1(1):1–8. DOI: 10.1007/s00296-010-1628-6.
11. *Nasermoaddeli A., Kagamimori S.* Balneotherapy in medicine: a review. *Environ Health Prev Med*. 2005;10(4):171–179. DOI: 10.1007/BF02897707.
12. *Masiero S., Vittadini F., Ferroni C. et al.* The role of thermal balneotherapy in the treatment of obese patient with knee osteoarthritis. *Int J Biometeorol*. 2018;62:243–252. DOI: 10.1007/s00484-017-1445-7.
13. *Finer N., Garnett S.P., Bruun J.M.* COVID-19 and obesity. *Clin Obes*. 2020;10(3): e12365. DOI: 10.1111/cob.12365.
14. *Masiero S., Litwocenko S., Agostini F.* Rehabilitation in an Italian thermal setting: a new therapeutic strategy for patients with musculoskeletal disability-the results of an Italian survey. *International Journal of Biometeorology*. 2019;64(6):951–954. DOI: 10.1007/s00484-019-01765-3
15. *Becker B.* Aquatic therapy: scientific foundations and clinical rehabilitation applications. *PM & R*. 2009;1(9):859–872. DOI: 10.1016/j.pmrj.2009.05.017
16. *Antonelli M., Donelli D.* Effects of balneotherapy and spa therapy on levels of cortisol as a stress biomarker: a systematic review. *Int J Biometeorol*. 2018;62(6):913–924. DOI: 10.1007/s00484-018-1504-8
17. *Vitlic A., Lord J.M., Phillips A.C.* Stress, ageing and their influence on functional, cellular and molecular aspects of the immune system. *Age*. 2014;36(3):9631. DOI: 10.1007/s11357-014-9631-6

18. *Kubincová A., Takáč P., Kendrová L. et al.* The effect of pulmonary rehabilitation in mountain environment on exercise capacity and quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and chronic bronchitis. *Med Sci Monit.* 2018;24:6375–6386. DOI: 10.12659/MSM.909777
19. *Spagnolo P., Balestro E., Aliberti S. et al.* Pulmonary fibrosis secondary to COVID-19: a call to arms? *Lancet Respir Med.* 2020; May 15. DOI: 10.1016/S2213-2600(20)30222-8
20. *Boldrini P., Bernetti A., Fiore P.* SIMFER Executive Committee and SIMFER Committee for international affairs. Impact of COVID-19 outbreak on rehabilitation services and physical and rehabilitation medicine (PRM) physicians' activities in Italy. An official document of the Italian PRM Society (SIMFER). *Eur J Phys Rehabil Med.* 2020; Mar 16. DOI: 10.23736/S1973-9087.20.06256-5
21. Centers for Disease Control and Prevention. Water and COVID-19 FAQs information about drinking water, treated recreational water, and wastewater. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/php/water.html>

2.2. Иммунореабилитация

Иммунореабилитация должна стать частью прогрессивных технологий, внедряемых в практику здравоохранения для пациентов с COVID-19. Период острого течения инфекции сопровождается выраженной иммуносупрессией с одновременной гиперпродукцией провоспалительных цитокинов. Основными задачами этиотропной и патогенетической терапии коронавирусных инфекций являются снижение вирусной нагрузки и/или уменьшение выраженности воспаления в легких и других органах. Масштаб поражения легких и других тканей значительно повышается за счет того, что коронавирусы способны инфицировать клетки иммунной системы. Цитопатическое действие вируса приводит к гибели клеток не только слизистой обо-

лочки, но и иммунных клеток, что ведет к угнетению адекватного иммунного ответа организма на инфекционный агент.

В настоящее время для лечения коронавирусной инфекции применяют кортикостероиды, которые ранее при SARS-COV-1 и MERS не давали значимого положительного эффекта. На фоне COVID-19 при тяжелом течении эта группа препаратов показала положительный эффект [1–8]. Однако общеизвестно, что кортикостероиды обладают супрессирующим действием на иммунный ответ, поэтому увеличение вирусной нагрузки на фоне приема кортикостероидов является высоковероятным событием. Для снижения вирусной нагрузки назначают препараты, усиливающие интерфероновый (INF) статус, но на фоне INF усиливается продукция цитокинов, способствующая развитию воспаления, что приводит к замкнутому кругу. Поэтому одновременное применение препаратов INF с кортикостероидами является, с одной стороны, обоснованным, с другой — оказывает в целом негативное влияние на организм и систему иммунитета. Как результат, возникает необходимость одновременно с базисной терапией назначать иммуностропные препараты для восстановления защитных свойств у пациентов с COVID-19 в их противоборстве с инфекционными агентами [9].

В процессе противодействия вирусным инфекциям специфические и неспецифические иммунные реакции, создавая иммунную защиту, тесно взаимодействуют и влияют друг на друга. Тем не менее специфический иммунный ответ является ключевым фактором для завершения очистки организма от вируса [10]. Если организм не может выработать достаточно сильный специфический иммунный ответ для эффективного удаления вируса, то он будет постоянно усиливать неспеци-

фический воспалительный ответ, что не только не позволит эффективно удалить вирус, но, наоборот, усугубит инфекцию и приведет к обширному повреждению ткани. Ишемическая гипоксия и даже некроз со временем приведут к неконтролируемому воспалительному ответу и вызовут «цитокиновый шторм» [11].

Если получить возможность регулировать неспецифические иммунные реакции, которые могут участвовать в нейтрализации вируса сразу после его проникновения и на протяжении всего воспалительного процесса, то можно изменить течение болезни и уменьшить степень тяжести COVID-19, а затем и провести более успешную реабилитацию.

Вне зависимости от тяжести течения коронавирусной инфекции, пациенты после выписки из стационара нуждаются в иммунной реабилитации. Бессимптомные случаи также были, они тоже сопровождались лимфопенией, и в некоторых случаях функция лимфоцитов все еще оставалась низкой даже по истечении 3 недель после элиминации вируса и клинического выздоровления. Как известно, лимфоциты имеют решающее значение как для устранения инфекции, так и для формирования длительного иммунитета. Поэтому объяснимо, что выраженные под влиянием вируса нарушения функции CD4⁺, CD8⁺ и NK-клеток у пациентов с COVID-19 сопровождались тяжелой формой заболевания. Глубокое снижение функций наблюдалось почти во всех Т-клетках, в том числе и в Т-клетках памяти. Пониженная функция сохранялась даже через 11 недель после клинического выздоровления. Пациенты с COVID-19 испытывали длительное подавление функций в целом как в CD4⁺, так и в CD8⁺ клеток. Длительная дисфункция Т-лимфоцитов обычно характерна для хронических вирусных инфекций,

таких как ВИЧ и гепатит С, или наблюдается у больных с онкологическими заболеваниями, но редко обнаруживается при острой вирусной инфекции, за исключением сообщения об угнетении Th17-лимфоцитов у инфицированных людей при гриппе.

Учитывая, что специфический ответ антител к SARS-CoV-2, как свидетельствует ряд работ, также быстро падает после выздоровления, трудно прогнозировать, сможет ли клинически выздоровевшая популяция SARS-CoV-2 сопротивляться повторному заражению в течение длительного периода. Если дисфункция лимфоцитов сохраняется длительное время, то эта группа людей может быть еще более восприимчива к инфекции SARS-CoV-2 или другим вирусным инфекциям.

В результате иммунодефицита, образовавшегося из-за тяжелой коронавирусной инфекции, восприимчивость человека к другим заболеваниям, вирусным или бактериальным, будет достаточно высокая.

Таким образом, проблема новой коронавирусной инфекции представляет собой айсберг, у которого пока мы видим только надводную часть и не знаем о скрытой от наших знаний гораздо более значительной подводной области. Но уже сейчас ясно, что как острая фаза инфекции, так и постинфекционный период требуют иммунокоррекции. И чтобы избежать тяжелых последствий, необходимо глубоко изучать механизмы иммунных нарушений и проводить масштабные клинические исследования по оценке методов их коррекции с целью подбора действительно эффективных иммуномодулирующих препаратов.

В РФ на практике применяется достаточное количество иммуномодулирующих средств с активацией различных звеньев иммунной системы.

Классификация иммуностропных препаратов и их характеристика

- I. Препараты бактериального происхождения: лизаты микроорганизмов — Бронхо-Ваксом, Бронхо-Мунал, Рибомунил, Иммуновак-ВП-4 (вакцина поликомпонентная), Исмиген, Биостим, ИРС-19, Имудон, Рузам, Флонивин-БС и др.; синтетические препараты — Ликопид [12].
- II. Препараты растительного происхождения: элеутерококк, китайский лимонник, жень-шень, боярышник, левзея, эхинацея, иммунал.
- III. Мед и продукты пчеловодства: прополис, маточное молочко.
- IV. Гормоны, цитокины и медиаторы:
 1. Препараты тимуса: природного происхождения — Тактивин, Тималин, Тимотропин; синтетические препараты — Тимоген, Имунофан.
 2. Препараты костного мозга: природного происхождения — Миелопид; синтетические препараты — Серамил.
 3. Интерфероны: природного происхождения — Интерферон лейкоцитарный, Лейкинферон; рекомбинантные препараты — Реальдерон, Реаферон, Интрон А, Виферон и др.
 4. Индукторы выработки интерферона: природного происхождения — Саврац, Рогасин, Мегасин, Кагоцел, Гозалидон, Ридостин, Ларифан; синтетические препараты — Циклоферон, Амиксин, Полудан, Полигуацил, Амплиген.
 5. Интерлейкины: беталейкин, ронколейкин.
 6. Моноцито-гранулоцито-макрофагальные колониестимулирующие факторы: Лейкомакс, Граноцит, Нейпоген, лейкоцитарный Трансфер фактор.
 7. Фактор некроза опухоли.

- V. Производные полиэтиленпиперазина: Полиоксидоний.
- VI. Препараты, содержащие нуклеиновые кислоты: природного происхождения — Нуклеинат натрия, Зимозан; синтетические препараты — Метилурацил, Пентоксил.
- VII. Сульфонопиримидиновые производные: Диуцифон.
- VIII. Производные имидазола: Левамизол.
- IX. Иммуноглобулины: Иммуноглобулин человека нормальный, Иммуноглобулин человека донорский, иммуноглобулин человека для в/в введения, Актогамм, Цитотект, Интраглобин, Иммуноглобулин противоаллергический.

Растительные препараты достаточно безопасны, но менее эффективны, они требуют более длительного приема и могут быть назначены в постинфекционном периоде у пациентов с COVID-19 как в виде монотерапии, так и в сочетании с другими иммуностропными препаратами.

Тактивин и Тималин, называемые тимомиметиками, имеют большой клинический опыт по их применению в комплексном лечении хронических неспецифических заболеваний легких, отдельных онкозаболеваний, герпетической инфекции и т.д. [12]. К синтетическим тимомиметикам относится Имунофан, который стимулирует созревание Т-лимфоцитов, взаимодействие CD4⁺ клеток и клеток костного мозга, повышает активность CD16⁺ NK-клеток и кислород зависимой системы бактерицидности нейтрофилов, активирует ранние этапы антителогенеза, синтез IgM, G, A. Имунофан стимулирует синтез тимических гормонов при нарушениях сывороточного тимического фактора, IL-2, интерферонов. Эти препараты могут применяться в комплексе с другими средствами на этапе реабилитации больных с COVID-19.

Интерфероны I, II типа (INF- α , INF- γ) применяются в лечении онкозаболеваний, гепатитов, вирусных и грибковых ин-

фекций, чаще используют рекомбинантные INF- α (виферон, интрон, реальдирон, реаферон и другие), реже — INF- γ (ингарон) [12, 13].

В медицинской практике широко используется INF- α благодаря своему выраженному противовирусному, иммуномодулирующему и опосредованному антибактериальному действию. INF- α , будучи регуляторным белком, усиливает выработку молекул главного комплекса гистосовместимости антигенпрезентирующими клетками, обеспечивая нормальный процесс презентации антигена иммунокомпетентным клеткам. Интерферон обеспечивает экспрессию CD4⁺/CD8⁺ молекул на Т-клетки, что дает им возможность распознать антиген и включиться в иммунный ответ. INF- α , как фактор, усиливающий экспрессию не только молекул МНС, но и других поверхностных молекул, увеличивает количество Fc-рецепторов на поверхности иммунокомпетентных клеток и делает возможным нормальное протекание процесса фагоцитоза [14–16]. В России на практике применяется достаточно много препаратов INF- α [17–25]. О безопасности применения указанной группы препаратов свидетельствуют исследования, проведенные не только у больных терапевтического профиля, но и в неонатологии, в акушерстве, гинекологии и, возможно в перспективе, у пациентов с COVID-19 в период реабилитации не только взрослых, но детей и беременных [26–30].

Кроме INF- α рассматривается возможность применения INF- λ (III типа), который обладает независимым от интерферонов I типа противовирусным эффектом. INF- λ оказывает более органоспецифическое действие, участвуя в поддержании защитной функции эпителиальных клеток, в частности, респираторного тракта [31]. Учитывая небольшое число побочных эффектов от применения данной терапии, возмож-

ность ее использования выглядит потенциально приемлемой не только при профилактике COVID-19, но и других инфекций после выписки пациентов, перенесших коронавирусную инфекцию.

Индукторы синтеза INF (Неовир, Амиксин, Циклоферон и др.), характеризующиеся иммуномодулирующей, противовирусной и противовоспалительной активностью, используются в лечении герпетической инфекции, гепатитов, вирусных инфекций [32, 33]. Основными продуцентами INF в ответ на введение индукторов INF являются клетки эпителия кишечника, гепатоциты, Т-лимфоциты, нейтрофилы и гранулоциты. Механизм противовирусного действия связан с индукцией выработки INF и, как следствие, с ингибированием трансляции вирус-специфических белков в инфицированных клетках, в результате чего подавляется репродукция вирусов. Природные и синтетические индукторы INF способны индуцировать продукцию других цитокинов: TNF- α , IL-1, IL-6, IL-8, IL-10, колониестимулирующих факторов. Показано назначение этих препаратов при различных инфекционных заболеваниях, в первую очередь вирусных, поэтому не исключается их применение с профилактической целью у пациентов, перенесших COVID-19 [34–36].

Азоксимера бромид (Полиоксидоний) — один из современных препаратов, применяется в комплексном лечении оппортунистических инфекций (герпетическая инфекция, хламидиоз, уреаплазмоз, микоплазменная инфекция); рецидивирующей пиодермии и фурункулеза; аллергических и аутоиммунных заболеваний, осложненных инфекциями (атопический дерматит, бронхиальная астма) [37, 38]. Этот препарат является высокомолекулярным, физиологически активным соединением, обладающим выраженной иммунотроп-

ной активностью. Полиоксидоний оказывает влияние на все звенья защиты организма от чужеродных агентов антигенной природы, повышая пониженные и понижая повышенные показатели иммунитета. Мишенями для азоксимера бромид являются как клетки врожденного иммунитета фагоциты и естественные киллеры, так и адаптивного иммунитета — лимфоциты. Препарат обладает иммуномодулирующим и противовоспалительным эффектом, характеризуется наличием детоксицирующей, антиоксидантной и мембрано-стабилизирующей активности.

В последние годы расширен спектр исследований по оценке эффективности применения азоксимера бромид в базисной терапии воспалительных заболеваний, например, внебольничных пневмоний, где наряду с положительным клиническим эффектом показано достоверное снижение ЦИК, СРБ, повышение относительного содержания Т-лимфоцитов (CD3⁺), фагоцитарного индекса и нормализация иммунорегуляторного индекса, значимый рост CD16⁺, НК-клеток, значительно опережающий аналогичные показатели у пациентов в группе контроля (без иммунокоррекции). При применении Полиоксидония активнее снижались уровни провоспалительных цитокинов IL-6, IL-4, TNF α [39]. Назначение препарата сопровождалось уменьшением длительности интоксикационного периода, сокращением времени регрессирования очага пневмонии и числа возможных осложнений, что положительно отражалось на процессе выздоровления и уменьшало количество проведенных в больнице койко-дней [39].

Полученные клинические эффекты, наблюдаемые при использовании вышеуказанного препарата, нашли объяснение при детальном исследовании молекулярных и клеточных механизмов его действия. Они показывают обоснованность его

включения не только в острый период инфекции COVID-19 с целью снижения иммунной супрессии и оказания патогенетического терапевтического эффекта, но и для профилактики развития осложнений, а также на этапе реабилитации пациентов для восстановления функций различных органов и систем.

Поскольку у больных с COVID-19, особенно с тяжелым течением, нарушен каскад механизмов перехода из неспецифической фазы в специфическую фазу активации иммунной системы с последующим синтезом специфических антител для нейтрализации SARS-CoV-2, азоксимера бромид в такой ситуации может выступить в роли адъюванта развития гуморального иммунного ответа. Препарат индуцирует созревание ДК с повышением экспрессии костимулирующих молекул CD80/86 и ICOSL, необходимых для последующей активации фолликулярных Т-клеток, которые являются ключевым звеном в продукции В-клетками специфических высокоаффинных антител [40, 41]. Таким образом, азоксимера бромид на ранних стадиях инфекции, способствуя переходу от врожденного иммунного ответа к адаптивному, может предотвратить развитие тяжелой формы течения COVID-19.

При тяжелых формах COVID-19 в аутопсийных образцах пациентов была обнаружена нейтрофильная инфильтрация в легочных капиллярах с экстравазацией нейтрофилов в альвеолярное пространство и формирование нейтрофильных внеклеточных ловушек (НВЛ, нетоз). Наиболее токсичным компонентом НВЛ являются гистоны. Их роль в развитии ОРДС и сепсиса подтверждена во многих работах [46]. Часто упускаются из виду, что токсические компоненты НВЛ (миелопероксидаза, гистоны, нейтрофильная эластаза), которые оказываются в межклеточном пространстве,

являются ключевым драйвером тяжелого воспаления. А ведь известно, что именно синдром общей интоксикации ведет к тяжелому состоянию пациентов с инфекционной патологией и развитию осложнений со стороны ключевых органов и систем организма. В настоящее время ряд новых препаратов, ингибирующих нетоз (такие как Лоноделестат, Алвелестат, Элафин), уже прошли первую фазу клинических исследований. Препараты, нацеленные на подавление нетоза, не действуют на вирус, но они могут ослабить неконтролируемый ответ хозяина и тем самым снизить интоксикацию организма и тяжесть течения заболевания [46]. Среди средств, используемых в клинической практике, активность в отношении НВЛ доказана у азоксимера бромида. В экспериментах *in vitro* он подавляет способность нейтрофилов к ФМА-индуцированному нетозу [47].

Как показал метаанализ клинических исследований, включение азоксимера бромида как препарата патогенетической терапии в состав комплексного лечения респираторных инфекций дает возможность лучше контролировать симптомы интоксикации и снижать тяжесть течения инфекционно-воспалительного процесса. [48]. Следовательно, азоксимера бромид, подавляющий нетоз, но при этом не оказывающий иммуносупрессивного действия в отношении противовирусного иммунного ответа, представляется очень перспективным иммунопатогенетическим препаратом в комплексной терапии COVID-19.

В настоящее время завершено международное открытое наблюдательное исследование по оценке безопасности (1-й этап) и эффективности (последующие этапы) применения Полиоксидония у пациентов с новой коронавирусной инфекцией. В исследование были включены 77 пациентов.

Результаты продемонстрировали стабильную положительную динамику клинических показателей и высокий профиль безопасности препарата. Более выраженная динамика наблюдалась у тяжелых и крайне тяжелых пациентов. Подавляющее большинство при выписке из стационара уже на следующий день могли осуществлять активную деятельность без ограничений, что обычно редко наблюдается у пациентов, перенесших COVID-19.

Сниженная активность в постинфекционный период на фоне сохраняющейся иммуносупрессии, с одной стороны, повышает риски инфицирования и контроля над опухолевым ростом, с другой — создает условия для замедленного восстановления пораженных тканей и органов с активацией механизмов, ведущих к формированию фиброзов.

Возникает вопрос — сколько времени сохраняются транзиторные изменения показателей врожденного иммунитета, оставляя пациента с перенесенной коронавирусной инфекцией в зоне риска, и как быстро они восстанавливаются. Важность иммунореабилитации, заключающейся в активном преодолении иммуносупрессии, очевидна. Поэтому включение в комплексную реабилитацию азоксимера бромиды, оказывающего влияние на клеточно-опосредованные механизмы иммунного ответа, может способствовать повышению эффективности реабилитации в целом.

Более ранние исследования показали, что применение Полиоксидония при различных состояниях с раневыми очагами, например, в постинфекционный, послеоперационный период, у пациентов с ожоговой болезнью ускоряет заживление, восстановление функции тканей и достоверно снижает риск инфицирования. Последнее происходит благодаря двум факторам: первое — быстрое восстановление слизистой оболочки,

а значит, восстановление способности отражать удар со стороны инфекционного агента, второе — повышение экспрессии хеликазы MDA5, рецептора врожденного иммунитета, способного распознавать двухцепочечные РНК, в частности, в момент репликации вируса с последующим запуском противовирусного иммунного ответа [49–52].

Препарат с таким действием представляется крайне перспективным в применении не только при COVID-19, но и при труднораспознаваемых вирусных инфекциях. Высокая экспрессия MDA5 обеспечивает распознавание вируса на ранней стадии инфицирования и в последующем индуцирует активацию специфического иммунного ответа.

Немаловажно также заметить, что азоксимера бромид повышает в плазме крови содержание плазмацитоидных ДК, которые при активации продуцируют INF 1-го типа, что, как было указано выше, препятствует репликации вируса и его распространению в организме [53]. Таким образом, применение в постинфекционном периоде у пациентов с COVID-19 азоксимера бромида или содержащей его адъювантной вакцины будет снижать частоту и тяжесть других инфекционных заболеваний.

У пациентов, перенесших коронавирусную инфекцию, должен сформироваться иммунитет (гуморальный и клеточный). Однако, как показывает практика, гуморальный иммунитет формируется не у всех переболевших. Механизм формирования постинфекционного иммунитета может быть нарушен на фоне постинфекционной иммуносупрессии. Этот эффект, скорее всего, носит универсальный характер, ранее он был доказан при вакцинации пациентов с нарушениями состояния здоровья [42–45]. Назначение Полиоксидония как адъюванта в этих ситуациях будет спо-

способствовать активации клеточно-опосредованных механизмов и ускорению и повышению уровня синтеза специфических антител.

Таким образом, азоксимера бромид может использоваться для профилактики респираторных инфекций, в том числе COVID-19, в острый период и на этапе реабилитационных мероприятий.

Иммуномодулирующие препараты бактериального происхождения, такие как: «Бронхо-Ваксом», «Бронхо-Мунал», «Ликопид», «Биостин», «Рибомунил», «Иммуновак-ВП-4» и др. Большинство клинических испытаний с бактериальными иммуностимуляторами показали хорошую безопасность и профилактическое снижение частоты инфекций дыхательных путей, иногда сопровождаемое снижением количества антибиотиков и других сопутствующих лекарственных препаратов [54].

Специфическое действие данных препаратов проявляется в распознавании дендритными клетками антигенов бактерий, входящих в состав препарата, передаче информации Т-хелперами и дальнейшей их презентации В-клеткам, которые вырабатывают специфические антитела. Неспецифическое действие выражается в повышении фагоцитарной активности макрофагов, полиморфноядерных нейтрофилов, увеличении продукции лизоцима и sIgA. Препараты этого класса могут быть назначены после выписки больных с COVID-19, когда велика восприимчивость к инфекции из-за сохранения остаточных явлений, снижающих функциональную активность неспецифических факторов защиты.

Иммуноглобулины для внутривенного введения назначают как препараты заместительной терапии в лечении первичных иммунодефицитов (агаммаглобулинемия, общая

вариабельная иммунологическая недостаточность и др.), ВИЧ-инфекции, герпетической инфекции, сепсиса, лимфо-пролиферативных и аутоиммунных заболеваний. С одной стороны, мы вводим полноценные донорские антитела, с другой стороны, иммуноглобулины оказывают воздействие на иммунную систему через Fc-рецепторы, активируют цитокины и антител-зависимую цитотоксичность [12, 55]. Не исключено, что иммуноглобулины могут быть назначены в постинфекционном периоде пациентов с COVID-19 в случае осложненного течения сопутствующего заболевания или при повторном инфицировании реконвалесцентов коронавирусной инфекции другими респираторными патогенами.

Заключение

Двойное супрессивное действие со стороны вирусов SARS-CoV-2 и используемых в терапии COVID-19 препаратов, направленных на угнетение факторов иммунного ответа, впоследствии может привести к нежелательным последствиям. Грамотный подбор иммунотропных препаратов для назначения в постинфекционном периоде COVID-19 может явиться важным инструментом для эффективной комплексной реабилитации пациентов вне зависимости от тяжести перенесенной коронавирусной инфекции.

Литература

1. *Lu S., Zhou Q., Huang L., Shi Q., Zhao S., Wang Z., Fukuoka T.* On behalf of COVID-19 Evidence and Recommendations Working Group. Effectiveness and safety of glucocorticoids to treat COVID-19: a rapid review and meta-analysis. *Ann Transl Med* 2020;8(10):627. DOI: 10.21037/atm-20-3307

2. *Shang L., Zhao J., Hu Y., Du R., Cao B.* On the use of corticosteroids for 2019-nCoV pneumonia. *The Lancet* 2020;395:683–684. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30361-5
3. *Yan J., Liu A., Huang J., Wu J., Fan H.* Research Progress of Drug Treatment in Novel Coronavirus Pneumonia. *AAPS PharmSci-Tech.* 2020;21:130. DOI: 10.1208/s12249-020-01679-z
4. *Selvaraj V., Dapaah-Afryie K. W. A. M. E., Finn A., Flanigan T.P.* Short-Term Dexamethasone in Sars-CoV-2 Patients. *RI Med J.* 2020;103:39–43. PMID: 32570995
5. *Russell C.D., Millar J.E., Baillie J.K.* Clinical evidence does not support corticosteroid treatment for 2019-nCoV lung injury. *Lancet.* 2020;395:473–475. 10.1016/S0140-6736(20)30317-2
6. *Liu K., Fang Y.-Y., Deng Y. et al.* Clinical characteristics of novel coronavirus cases in tertiary hospitals in Hubei Province. *Chin. Med. J. (Engl).* 2020. 10.1097/CM9.0000000000000744.
7. *Mo P., Xing Y., Xiao Y. et al.* Clinical characteristics of refractory COVID-19 pneumonia in Wuhan, China. *Clin. Infect. Dis.* 2020. 10.1093/cid/ciaa270
8. *Yang Y., Shen C., Li J. et al.* Exuberant elevation of IP-10, MCP-3 and IL-1ra during SARS-CoV-2 infection is associated with disease severity and fatal outcome. *medRxiv.* 2020. 10.1101/2020.03.02.20029975 2019, 2020.03.02.20029975
9. *Костинов М.П.* Иммунопатогенные свойства SARS-CoV-2 как основа для выбора патогенетической терапии. *Иммунология.* 2020;41(1):83–91. DOI: 10.33029/0206-4952-2020-41-1-83-91
10. *Iwasaki A., Medzhitov R.* Regulation of adaptive immunity by the innate immune system. *Science.* 2010;327(5963):291–5. DOI: 10.1126/science.1183021.
11. *Braciale T.J., Sun J., Kim T.S.* Regulating the adaptive immune response to respiratory virus infection. *Nat. Rev. Immunol.* 2012;12(4):295–305. DOI: 10.1038/nri3166.
12. *Маркова Т.П.* Часто болеющие дети. *Взгляд иммунолога.* М., 2014:198.
13. *Ершов Ф.И.* Система интерферона в норме и при патологии. М., 1995:450.
14. *Нестерова И.В.* Препараты интерферона альфа в клинической практике: когда и как. *Лечащий врач.* 2017;(9):66–76.
15. *Нестерова И.В.* Врожденные и приобретенные интерферопатии: дифференцированные подходы к интерферон-корректирующей терапии. *Детские инфекции.* 2017;2(16):50–53.

16. *Al-Herz W., Bousfiha A., Casanova J.-L. et al.* Primary immunodeficiency diseases: an update on the classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee for Primary Immunodeficiency. *Frontiers in Immunology*. 2014;5(6):1–33.
17. Федеральное руководство по использованию лекарственных средств (формулярная система). Выпуск XVI, под редакцией А.Г. Чучалина (главный редактор), В.В. Яснецова. М.: Эхо. 2015:1016.
18. Иммунокоррекция в педиатрии. Практическое руководство для врачей. М.П. Костинов, ред. М.: Медицина для всех.1997: 111.
19. *Краснов В.В.* Грипп и ОРВИ: использование рекомбинантного интерферона для лечения и профилактики у детей. *Практика педиатра*. 2019;1: 24–29.
20. *Горенков Р.В., Круглов В.А.* Диагностика и лечение острых респираторных заболеваний. Эффективная фармакотерапия. 2018;10:24–34.
21. *Тимченко В.Н., Суховецкая В.Ф., Чернова Т.М. и др.* Роль ранней этиологической расшифровки острых респираторных вирусных инфекций в выборе противовирусной терапии у детей в условиях стационара. *Педиатрия*. 2020;99(1):100–106.
22. *Денисова А.Р., Максимов М.Л.* Острые респираторные вирусные инфекции: этиология, диагностика, современный взгляд на лечение. *РМЖ. Медицинское обозрение*. 2018;1(II):99–103.
23. *Михайлова Е.В., Малюгина Т.Н., Левин Д.Ю. и др.* Опыт применения препарата рекомбинантного интерферона альфа-2b для профилактики ОРВИ в период сезонного подъема заболеваемости. *Вопросы практической педиатрии*. 2019;6:78–82.
24. *Краснов В.В.* Оптимизация ведения детей с рекуррентными респираторными инфекциями в период сезонного подъема заболеваемости. *Врач*. 2018;8:3–7.
25. *Sallard E., Lescure F.-X., Yazdanpranah Y., Mentre F., Peiffer-Smadja N.* Type 1 interferons as a potential treatment against COVID-19. *Antiviral Res*. 2020.178;104791 10.1016/j.antiviral.2020.104791
26. *Кешишян Е.С., Малиновская В.В.* Особенности системы интерферона у новорожденных. Обоснование применения препарата интерферон в комплексной терапии инфекционно-воспалительных заболеваний. *Вестник педиатрической фармакологии и нутрициологии*. 2006;3(3):24–28.

27. Мещерякова А.К., Костинов М.П., Магаршак О.О., Гусева Т.С., Паршина О.В., Парфенов В.В., Брагина Г.С. Показатели местного иммунитета у беременных с острой респираторной инфекцией на фоне интерферонотерапии. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2014;13(2):44–46.
28. Мещерякова А.К., Костинов М.П., Магаршак О.О., Гусева Т.С., Паршина О.В. Влияние препарата рекомбинантного интерферона α -2b в форме геля на течение ОРИ и состояние мукозального иммунитета у женщин в периоде гестации от 14 недель. Вестник оториноларингологии. 2014;6:50–53.
29. Костинов М.П., Лукачев И.В., Мещерякова А.К., Дмитриева Е.В., Ахматова Н.К., Хромова Е.А., Магаршак О.О., Сависько А.А. Индукция эффекторов врожденного и адаптивного иммунитета в процессе лечения топической формой рекомбинантного интерферона α -2b при респираторных инфекциях у беременных. Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. 2017;2:38–45.
30. Костинов М.П., Лукачев И.В., Мещерякова А.К., Магаршак О.О., Полищук В.Б., Файзулов Е.Б., Гусева Т.С., Паршина О.В., Новикова С.В., Игнатьева М.А., Сависько А.А., Брико Н.И. Профилактика осложнений у беременных с легкой и средней тяжестью течения острых респираторных инфекций. Эпидемиология и вакцинопрофилактика. 2018;17(1–98):62–73.
31. Prokunina-Olsson L., Alphonse N., Dickenson R.E., Durbin J.E., Glenn S.E., Hartmann R., Kotenko S.V., Lazear H.M., O'Brien T.R., Orendall C., Onabajo O.O., Piontkivska H.H., Santer D.M., Reich N.C., Wack A., Zanoni I. COVID-19 and emerging viral infections: The case for interferon lambda. J Exp Med. 2020; 217(5): e20200653. DOI: 10.1084/jem.20200653
32. Соколова Т. М., Урываев Л.В., Тазулахова Э.Б. и др. Индивидуальные изменения экспрессии генов системы интерферона в клетках крови человека под влиянием амиксина и циклоферона. Вопросы вирусологии. 2005;2:32–36.
33. Бажанова Е.Д. Обзор литературы циклоферон: механизм действия, функции и применение в клинике. Экспериментальная и клиническая фармакология. 2012;75(7):46–52.
34. Шульдяков А.А., Лятина Е.П., Соболева Л.А. и др. Использование индукторов интерферонов в клинике инфекционных болезней. Антибиотики и химиотерапия. 2018;63(3–4):28–36.

35. Романцов М.Г., Мельникова И.Ю., Смагина А.Н., Шульдяков А.А. Эффективность Циклоферона и оценка его безопасности при респираторных вирусных инфекциях у детей. Фундаментальные исследования. 2012;2:208–214.
36. Терёшин В.А., Соцкая Я.А., Круглова О.В. Эффективность циклоферона при лечении и профилактике гриппа и ОРВИ у детей и подростков. Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2014;59(2):103–108.
37. Пинегин Б.В., Некрасов А.В., Хаитов Р.М. Иммуномодулятор Полиоксидоний: механизмы действия и аспекты клинического применения. Цитокины и воспаление. 2004;3(3):41–47.
38. Пинегин Б.В. Принципы применения иммуномодуляторов в комплексном лечении инфекционных процессов. Лечащий врач. 2000;8:34–38.
39. Мухамадиева Л.Р., Мавзютова Г.А., Фазлыева Р.М., Бикметова Н.Р. Клинико-иммунологическая эффективность иммунофана и Полиоксидония в комплексной терапии внебольничной пневмонии. Медицинская иммунология. 2009;11(1):57–62.
40. Alexia C., Cren M., Louis-Plence P., Vo D.N. et al. Polyoxidinium® activates cytotoxic lymphocyte responses through Dendritic Cell maturation: clinical effects in breast cancer. Frontiers in Immunology. 2019;10:2693.
41. Талаев В.Ю., Матвейчев А.В., Заиченко И.Е., Талаева М.В., Бабайкина О.Н., Воронина Е.В. Вакцинный адъювант «Полиоксидоний®» усиливает иммунный ответ на низкую дозу антигенов гриппа. Научное обеспечение противоэпидемической защиты населения: актуальные проблемы и решения. Сбор. науч. трудов Всероссийской научно-практической конференции с международным участием, посвященной 100-летию ФБУН ННИИЭМ им. академика И.Н. Блохиной Роспотребнадзора. 2019:363–365. URL: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=3947110343>.
42. Соловьева И.Л., Костинов М.П., Кусельман А.И. Особенности вакцинации детей с измененным преморбидным фоном против гепатита В, кори, эпидемического паротита. Ульяновск: УлГУ, 2006:296.
43. Костинов М.П. Клинико-иммунологические особенности вакцинации АКДС-М и АДС-М препаратами детей с аллергическими заболеваниями. Автореф. дис. ... докт. мед. наук. М., 1993:47.

44. Вакцинация детей с нарушенным состоянием здоровья. Практическое руководство для врачей. 4-е изд. / М.П. Костинов, ред. М.: Медицина для всех, 2013:432.
45. Вакцинация против гепатита В, гриппа и краснухи взрослых пациентов с хроническими заболеваниями. Руководство / Под ред. М.П. Костинова, В.В. Зверева. М., МДВ, 2009:196.
46. *Barnes B. J. Adrover J.M, Baxter-Stoltzfus A. et al.* Targeting potential drivers of COVID-19: Neutrophil extracellular traps. *Journal of Experimental Medicine.* 2020;217(6). pii: e20200652. DOI: 10.1084/jem.2020065211
47. *Пинегин Б.В., Дагиль Ю.А., Воробьева Н.В., Пащенко М.В.* Влияние азоксимера бромида на формирование внеклеточных нейтрофильных ловушек. *РМЖ.* 2019;1(II):42–46.
48. *Караулов А.В., Горелов А.В.* Применение азоксимера бромида в терапии инфекционно-воспалительных заболеваний органов дыхания у детей: метаанализ контролируемых клинических исследований. *Журнал инфектологии.* 2019;11(4):31–41. <https://doi.org/10.22625/2072-6732-2019-11-4-31-4146>
49. *Соколова Т.М., Полосков В.В., Шувалов А.Н.* Вакцины «Гриппол» и «Ваксигрип» — активаторы экспрессии генов системы врожденного иммунитета в клетках острой моноцитарной лейкемии ТНР1. *Евразийский союз ученых.* 2016;5(26): 61–63.
50. *Соколова Т.М., Шувалов А.Н., Шаповал И.М., Костинов М.П.* Вакцины «Гриппол» и «Инфлювак» — индукторы генов факторов врожденного и адаптивного иммунитета в клетках крови человека. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии.* 2014;5:37–43. URL: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=23947249>
51. *Соколова Т.М., Шувалов А.Н., Полосков В.В., Шаповал И.М., Костинов М.П.* Стимуляция экспрессии генов сигнальных рецепторов и индукция синтеза цитокинов в клетках крови человека при действии препарата «Рибонуклеат натрия» и его комбинаций с гриппозными вакцинами *in vitro*. *Молекулярная медицина.* 2015;1:12–17. URL: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=23005990>
52. *Kostinov M.P., Akhmatova N.K., Khromova E.A., Skhodova S.A., Stolpnikova V.N., Cherdantsev A.P. et al.* The impact of adjuvanted and non-adjuvanted influenza vaccines on the innate and adaptive

immunity effectors. IntechOpen book series. Infectious diseases, volume 1. Influenza. Therapeutics and challenges. Edited by Shailendra K. Saxena. 2018. Chapter 5:83–109. <http://dx.doi.org/10.5772/intechopen.71939.47-50>

53. *Хромова Е.А., Ахматова Э.А., Сходова С.А., Семочкин И.А., Хоменков В.Г., Ахматова Н.К. и др.* Влияние противогриппозных вакцин на субпопуляции дендритных клеток крови. Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. 2016;5:23–28. DOI: 10.36233/0372-9311-2016-5-23-28
54. Руководство по вакцинации и иммунотерапии при ЛОР-патологии / Под ред. М.П. Костинова и И.И. Абабя. М.: Группа МДВ. 2019:448.
55. *Костинов М.П.* Иммунокоррекция в педиатрии. Практическое руководство для врачей. Изд. 2-е, доп. М.: Медицина для всех. 2001:240.

2.2.1. Принципы назначения иммуностропных препаратов для пациентов при течении COVID-19 или в период реабилитации

Иммуностропный препарат целесообразно назначать на любой стадии инфекционного процесса у пациентов, находящихся в стационаре или получающих амбулаторное лечение в комплексе с базисной терапией.

Подбор препарата необходимо использовать, опираясь на инструкцию по медицинскому применению и существующие данные по безопасности и эффективности его применения при COVID-19 или при других респираторных инфекциях с учетом его механизма действия и влияния на различные звенья иммунной системы.

Ввиду высокой иммунной уязвимости пациентов с COVID-19 важно следовать основному принципу медицины — «не навреди» и использовать в рутинной практике только препараты, доказавшие безопасность у этих пациентов в рамках клинического исследования.

При использовании иммуностропного средства в рамках клинического испытания у пациентов с COVID-19 его назначение (доза, схема, длительность и группы больных) должно соответствовать протоколу клинического исследования, одобренному Федеральным/локальным этическим комитетом.

Безопасность и эффективность приема препарата у пациентов с COVID-19 должна быть доказана не только клинико-лабораторными данными, но и исследованием показателей иммунного статуса.

Предусматривается возможность использования одновременно или последовательно нескольких иммуностропных средств с различными механизмами действия.

С осторожностью следует назначать иммуностропные препараты, которые оказывают влияние на сердечно-сосудистую систему, метаболизируются в печени, повышая риск лекарственного взаимодействия с препаратами базисной терапии.

Противопоказано назначение препаратов в острую стадию инфекционного процесса, которые в соответствии с инструкцией по медицинскому применению рекомендованы к использованию только в профилактических целях.

2.3. Вакцинопрофилактика и вакцинотерапия

О наличии неспецифического воздействия профилактических прививок на различные звенья иммунной системы известно давно, в первую очередь из клинического наблюдения за привитыми лицами. Например, ретроспективный анализ заболеваемости в довакцинальном и поствакцинальном периодах в течение года в 100 случайно выбранных историях развития детей, привитых ассоциированной вакциной про-

тив кори и эпидемического паротита, не выявил увеличения общего числа перенесенных заболеваний, а, наоборот, показал тенденцию к их снижению [1, 2]. Наибольшее число заболеваний приходилось на острые респираторные инфекции (ОРИ), которые имели практически одинаковую частоту осложненного течения в виде острых отитов, бронхитов, трахеитов, конъюнктивитов, пневмоний и др. (148 против 119 случаев через год после вакцинации). Не влияла вакцинация и на частоту обострений хронических заболеваний. Наблюдение за пациентами с бронхиальной астмой в период вакцинации против дифтерии и столбняка показало, что, хотя их базисное лечение ничем не отличалось от группы сравнения непривитых пациентов, у них улучшились параметры функции внешнего дыхания (ФВД) [3–5]. Вакцинация лиц с хронической обструктивной болезнью легких, ЛОР-патологией и врожденными пороками респираторного тракта против пневмококковой, гемофильной инфекции типа *b* и гриппа, значительно повлияла на микробиоту верхних дыхательных путей, что привело к значительной элиминации *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, уменьшению рецидивов обострения заболевания и соответственно улучшению качества жизни [6–18]. Еще одним ярким историческим примером может служить неспецифический клинический эффект применения вакцины против туберкулеза в комплексном лечении определенных онкозаболеваний.

Более 30 лет назад был доказан эпидемиологический эффект вакцинации населения против гриппа снижением заболеваемости не только самим гриппом, но и другими респираторными инфекциями, которые у привитых регистрируются на 15–20% реже по сравнению с непривитым контингентом.

С развитием иммунологии стали доступны и новые возможности исследования действия вакцин на организм привитого с раскрытием иммунных механизмов в поствакцинальном периоде. В 2020 году нами было завершено клиническое исследование «Патогенетическое обоснование и клинико-иммунологическая эффективность применения бактериальных вакцин у взрослых больных с бронхолегочной патологией», зарегистрированное на международном сайте *Clinical Trials.gov* (Clinical and Immunological Efficiency of Bacterial Vaccines at Adult Patients With Bronchopulmonary Pathology, номер регистрации NCT02787863, Национальный институт здоровья США), где были установлены дополнительные данные по иммунопатогенезу действия пневмококковых вакцин у пациентов с хроническими воспалительными заболеваниями легких. Полученные результаты позволяют резюмировать, что вакцины против пневмококковой инфекции способны формировать не только защиту от инвазивных и неинвазивных форм заболевания, вызванного *S. pneumoniae*, но и значительно активировать врожденные и адаптивные механизмы иммунной системы организма. Таким образом, вакцинный препарат в ранние сроки поствакцинального периода выступает в роли «иммунотропного» средства, что почти аналогично назначению азоксимера бромида или глюкозаминилмурамилдипептида у больных с хронической патологией бронхолегочной системы.

Вакцинация против пневмококка

В чем заключается взаимосвязь между вакцинацией против пневмококковой инфекции и неспецифической профилактикой SARS-CoV-2 и других респираторных инфекций?

Результаты метаанализа 7 исследований с участием 1576 инфицированных SARS-CoV-2 пациентов показали, что наличие сопутствующих заболеваний, включая артериальную гипертензию, заболевания дыхательной и сердечно-сосудистой систем, может быть фактором риска тяжелого течения инфекционного заболевания у пациентов с COVID-19 [19]. В другом метаанализе ретроспективных исследований, в которое были включены 1558 пациентов с COVID-19, из которых 324 (20,8%) были тяжелыми, подтверждается, что хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) ассоциируется с повышенным риском обострения у пациентов при присоединении коронавирусной инфекции. Пациенты с ХОБЛ имели в 5,9 раза более высокий риск прогрессирования COVID-19, чем пациенты без ХОБЛ [20]. Причины тяжелого течения коронавирусной инфекции взаимосвязаны с механизмами эвазии (ускользания) SARS-CoV-2 от иммунной системы, то есть уклонения вирусных РНК от распознавания рецепторами врожденного иммунитета. Последовательность иммунологических событий при COVID-19 выглядит следующим образом: размножение вируса благодаря уклонению от распознавания иммунной системой и подавлению продукции INF 1-го типа, «цитокиновый шторм», системная воспалительная реакция.

У пациентов с тяжелой SARS-инфекцией не наблюдалось перехода от гиперактивного врожденного иммунного ответа к адаптивному иммунному ответу [21]. При этом пациенты с более легким течением болезни демонстрировали выраженный иммунный ответ. К 7-му дню болезни было отмечено повышение уровней IgG и IgM со стойким повышением до 20-го дня. У этих пациентов наблюдался также высокий уровень активированных CD8⁺, CD4⁺ Т-клеток, фолликулярных хелперных Т-клеток. Такие пациенты быстро выздоравливали [22].

Во всех исследованиях отмечается, что наиболее значимым фактором риска как тяжелого течения COVID-19, так и летальности являются не только коморбидные состояния, но и пожилой возраст [23, 24]. С возрастом падает эффективность отдельных звеньев иммунного ответа. У пожилых пациентов нередко наблюдается снижение продукции антител, снижение эффективности иммунных клеток, включая нейтрофилы, макрофаги, дендритные клетки (ДК) [25–27]. В группе пожилых людей отмечаются достоверно более высокие уровни провоспалительных цитокинов TNF α и IL-6 по сравнению с лицами среднего возраста [28]. Цитокиновая сеть, ответственная за дифференцировку, пролиферацию и выживание лимфоидных клеток, также претерпевает сложные изменения с возрастом [25]. Старение сопровождается прогрессирующей Т-клеточной лимфопенией в периферической крови [29].

Иммунологическое исследование пациентов с ХОБЛ, кандидатов на вакцинацию против пневмококковой инфекции, подтвердило, что они, как и ожидалось, являются иммунокомпromетированными. Исходно отмечено снижение различных показателей, в том числе и фагоцитарной активности. Проведенная вакцинация с использованием 13-валентной пневмококковой конъюгированной вакцины (ПКВ13) сопровождалась усилением фагоцитарной активности моноцитов и гранулоцитов периферической крови, изученной через 6 недель, способствуя нормализации данного показателя до референсных значений ($p < 0,001$). При использовании 23-валентной пневмококковой полисахаридной (неконъюгированной) вакцины (ППВ23) в аналогичных условиях не выявлено статистически значимых изменений от исходных значений [30–33].

Исследование динамики иммунофенотипа лимфоцитов крови в раннем поствакцинальном периоде через 1, 2 и 6 недель после однократного введения ПКВ13 у больных с ХОБЛ выявило увеличение числа клеток, имеющих фенотип $CD3^+CD4^+$, $CD3^+CD8^+$, $CD3^+CD16^+CD56^+$, $CD19^+$, $CD3\text{-HLA DR}^+$ и $CD3^+HLA DR^+$. При использовании ППВ23 существенное увеличение выявлено лишь в отношении $CD3^+CD4^+$ и $CD19^+$ лимфоцитов.

Следовательно, вакцинация пациентов с ХОБЛ препаратом ПКВ13 наряду с защитой против бактериальных патогенов (в первую очередь против пневмококка) приводит и к активации факторов неспецифической антибактериальной и противовирусной защиты [34, 35].

Другим важным моментом является то, что при краткосрочном и долгосрочном наблюдении за вакцинированными пациентами с ХОБЛ выявлена статистически значимо более высокая экспрессия CD45RO антигена в тех группах больных, где применялась вакцина ПКВ13 [36–38]. Полученные данные позволяют сделать вывод о том, что возникшая на фоне вакцинации против пневмококковой инфекции иммунологическая память у пациентов с ХОБЛ сохраняется длительно (наблюдения проводились в течение 4 лет), что позволяет им быть невосприимчивыми к присоединению инфекции, возбудителем которой является *S. pneumoniae*.

Таким образом, профилактический эффект вакцинации против пневмококковой инфекции в период пандемии SARS-CoV-2 состоит в транзитной активации неспецифических иммунных механизмов у привитых за счет иммунокорректирующего эффекта ПКВ13, а в перспективе — профилактика инвазивных и неинвазивных клинических форм пневмококковых заболеваний.

Предварительные данные по наличию взаимосвязи между показателями смертности от COVID-19 и уровнем охвата населения вакцинацией против пневмококковой инфекции, изученные на жителях 19 развитых стран, на которые в общей сложности приходится 2,35 миллиарда человек, что составляет треть населения мира, показали, что в странах с проведением массовой иммунизации всех людей старше 60–65 лет (гр. I – Австралия, Австрия, Канада, Китай, Германия, Греция, Южная Корея, Норвегия, Португалия, Швеция, Великобритания и США) по сравнению со странами с частичным охватом пневмококковой вакциной только пациентов с высоким риском (гр. II – Бельгия, Франция, Иран, Италия, Нидерланды, Испания и Швейцария) показатели смертности значительно различаются между ними: 2,3 SD 0,5 для гр. I против 36,7 SD 14 для гр. II, $p < 0,0001$ (работа не опубликована). То есть в странах с проведением вакцинации только группам риска (гр. II) показатели смертности в 16 раз выше, чем в гр. I, где проводится вакцинация против пневмококковой инфекции всех людей старше 60–65 лет. Возможно, между SARS-CoV-2 и *S. pneumoniae*, как и между вирусом гриппа и *S. pneumoniae*, существует синергическое влияние, которое на практике реализуется осложненным течением инфекции. Безусловно, только после анализа тяжести течения COVID-19 и уточнения прививочного анамнеза относительно введения пневмококковой вакцины можно будет подтвердить или опровергнуть эти данные. Вероятно, в перспективе организованная, системная, массовая антипневмококковая иммунизация взрослых с использованием ПКВ13 или ППВ23 может стать следующим шагом после вакцинации детей первых лет жизни, чтобы защитить популяцию и аннулировать возможный риск инфицирования SARS-CoV-2 с рождения до глубокой старости.

Почему вакцинация против пневмококковой инфекции должна быть неотъемлемой частью реабилитационных мероприятий у пациентов, перенесших COVID-19?

В настоящее время установлено, что снижение субпопуляций Т-клеток и продукции ИФН- γ у пациентов с COVID-19 коррелирует с тяжестью заболевания. Абсолютное число общих Т-лимфоцитов, CD4⁺ и CD8⁺ клеток уменьшалось почти у всех больных и было значительно ниже при тяжелом течении болезни. Концентрация IL-2R, TNF- α и IL-10 при поступлении в тяжелых случаях была значительно выше. Наряду с клиническими характеристиками ранние иммунологические показатели, включая снижение уровня Т-лимфоцитов и повышение уровня цитокинов, могут служить потенциальными маркерами прогноза при COVID-19 [39].

Считается, что у пациентов с COVID-19 превалируют мощные иммуносупрессивные механизмы. Концентрация IL-10 (наиболее иммуносупрессивного цитокина в организме) повышена, что диктует необходимость изменения терапевтического подхода, включающего активацию иммунного ответа. Кроме того, существует опасение, что подавление врожденной и адаптивной иммунной системы для решения проблемы повышенных концентраций цитокинов, например IL-6, может способствовать беспрепятственной репликации вируса, подавлению адаптивного иммунитета и замедлению процессов восстановления [40].

Иммуностимуляторы, IL-7 или ингибиторы PD-L1 теоретически могут усиливать цитокиновый шторм. Однако у пациентов с сепсисом с концентрацией IL-6, аналогичной таковой у пациентов с COVID-19, они не приводили к усилению воспалительной реакции. К тому же вторичные нозокомиальные инфекции, вызванные патогенами, ассоциированными

с подавлением иммунной системы, развивались у 50% госпитализированных пациентов [40]. Таким образом, риск последующего присоединения бактериальных пневмоний у больных с COVID-19 как в стационаре, так и после выписки очень велик вне зависимости от тяжести клинического течения коронавирусной инфекции.

В настоящее время иммунопрофилактика пневмококковых инфекций во всем мире признана в качестве важнейшего противоэпидемического мероприятия, способного обеспечить значительное снижение заболеваемости, вызываемой *S. pneumoniae*. При хронических бронхолегочных заболеваниях, таких как ХОБЛ и бронхиальная астма, а также и при других коморбидных состояниях, одним из важнейших этиологически значимых факторов является *S. pneumoniae*. Это обосновывает целесообразность проведения вакцинопрофилактики в борьбе с этой инфекцией, хотя нельзя исключить роль использования иммунизации с терапевтической целью для пациентов, у которых *S. pneumoniae* является триггером в развитии обострений заболеваний.

Раскрытый иммуномодулирующий эффект пневмококковой конъюгированной вакцины (ПКВ13), обусловленный иммунокорректирующим действием препарата, заключающимся в активации исходно сниженной фагоцитарной активности у больных с ХОБЛ, а также в усилении определенных звеньев иммунитета, реализуемых посредством CD3⁺CD4⁺, CD3⁺CD8⁺, CD3⁺CD16⁺CD56⁺, CD19⁺, CD3⁺HLA DR⁺ и CD3⁺HLA DR⁺ клеток, сопровождался значительным снижением обострений заболевания. Число пациентов без обострений через 1 год составило 22 (68,8%) против исходно 3 (9,4%), а спустя 4 года – 10 (31,3%). Соответственно вакцинация способствовала уменьшению и количества курсов ан-

тибактериальной терапии (АБТ). Число пациентов, не принимавших АБТ, до вакцинации составило 6 (18,8%), через 1 год – 25 (78,1%), через 4 года – 12 (37,5%). Следует отметить, что применение вакцин против пневмококка может снизить распространение антибиотикорезистентных штаммов пневмококка, появляющихся в результате неконтролируемого применения антибиотиков [41].

Следовательно, вакцинация против пневмококковой инфекции с использованием конъюгированной пневмококковой вакцины значительно активизирует неспецифические факторы иммунного ответа в течение 1,5–2 мес., которые крайне необходимы для борьбы с проникновением в организм иммунокомпromетированного пациента инфекции, в том числе SARS-CoV-2, с последующим формированием специфических антител к *S. pneumoniae* на более длительный срок, что дает эффект профилактики бактериальных осложнений (пневмоний) у больных с COVID-19.

Всегда возникает вопрос о схемах вакцинации детей и взрослых, которые перенесли COVID-19. В проведенном нами исследовании было изучено влияние разных схем вакцинации против пневмококковой инфекции на течение ХОБЛ и бронхиальной астмы (БА) с целью выбора наиболее оптимальной схемы. Оценка клинической эффективности вакцинации в анализируемых группах у пациентов с ХОБЛ и с БА проводилась исходно, через 1 и 4 года. Через 1 год после вакцинации количество пациентов без обострений ХОБЛ было значимо выше исходного показателя в группах вакцинированных по схеме: вначале ПКВ13, а через год – ППВ23 (72%, $p < 0,01$). Через 4 года после вакцинации против пневмококковой инфекции только в группе пациентов, привитых по схеме ПКВ13/ППВ23, отмечалось значимое увеличение числа

больных без обострений ХОБЛ по сравнению с исходным значением (52%, $p < 0,01$). Важно отметить, что в группе пациентов, вакцинированных ПКВ13/ППВ23, через 1 и 4 года после вакцинации отмечалось наименьшее среднее число обострений ХОБЛ на 1 пациента по сравнению с другими схемами (0,32 и 0,84 обострения на 1 пациента через 1 и 4 года соответственно).

Аналогичная ситуация отмечалась в отношении числа пациентов с ХОБЛ, не принимавших АБТ, на первом и четвертом году после вакцинации по сравнению с исходными значениями. В группе вакцинированных по схеме ПКВ13/ППВ23 через 1 и 4 года после вакцинации отмечалось наименьшее среднее число курсов АБХ на 1 пациента с ХОБЛ по сравнению с другими схемами (0,24 и 0,8 курса АБХ на 1 пациента через 1 и 4 года соответственно) [38].

Принимая во внимание, что COVID-19 выявляется среди всех возрастных групп, тактика их вакцинации после выздоровления будет зависеть от наличия или отсутствия в анамнезе прививок против пневмококковой инфекции. Большинство жителей РФ ранее не получали вакцину против пневмококковой инфекции в рамках национального календаря прививок и соответственно не имеют защиты против нее. Вакцинация включена в национальный календарь профилактических прививок с 2014 г. для всех младенцев первых 2 лет жизни и детей групп риска до 5-летнего возраста [42]. На основании календаря прививок по эпидемическим показаниям вакцинации против пневмококковой инфекции подлежат взрослые, относящиеся к группам риска, лица, подлежащие призыву на военную службу, лица старше 60 лет, страдающие хроническими заболеваниями легких, лица старше трудоспособного возраста, проживающие в организациях

социального обслуживания. Из перечисленных групп вакцинация против пневмококковой инфекции осуществляется молодым людям — призывникам, уровень охвата прививками по разным регионам РФ может составлять от 5 до 75%, а в группах риска не более 1–2%.

Схемы вакцинации против пневмококковой инфекции пациентов, перенесших COVID-19

Для достижения оптимального эффекта пациентам, перенесшим COVID-19, вакцинацию против пневмококковой инфекции следует начинать с ПКВ13, затем рекомендуется введение ППВ23 через 12 месяцев после законченной схемы иммунизации ПКВ13. В особых случаях (подготовка к трансплантации и/или иммуносупрессивной терапии, оперативным вмешательствам) допустимый минимальный интервал между ПКВ13 и ППВ23 может составлять 8 недель.

Пациентам, получавшим ранее вакцинацию против пневмококковой инфекции с использованием ППВ23, в последующем, не ранее чем через год, следует ввести однократно ПКВ13. При сохраняющемся высоком риске тяжелого течения пневмококковой инфекции через 5 лет после иммунизации ППВ23 возможно повторное введение ППВ23. Сроки введения последующих ревакцинаций определяются состоянием здоровья индивидуума.

Сроки вакцинации против пневмококковой инфекции пациентов после перенесенной COVID-19

Вакцинацию против пневмококковой инфекции целесообразно начать перед выпиской из стационара или амбулаторно в ближайшие дни после выписки с учетом возраста, наличия коморбидных состояний и прививочного анамнеза. Вакцина-

ция проводится однократно, внутримышечно, на фоне курса медикаментозной терапии, назначенной лечащим врачом стационара. В дальнейшем повторная вакцинация против пневмококковой инфекции проводится по указанным выше схемам только тем пациентам, которые относятся к группам риска, а именно: лицам с бронхолегочными, гематологическими, онкологическими заболеваниями, получавшим иммуносупрессивные препараты, больным с патологией почек, печени, сердечно-сосудистыми, аутоиммунными заболеваниями (сахарным диабетом, ревматологическими, метаболическим синдромом и др.), поражением центральной нервной системы, ЛОР-патологией, аллергическими заболеваниями, первичным иммунодефицитом, ВИЧ-инфекцией, а также лицам старше 65 лет.

Вакцинация против гриппа

В чем заключается взаимосвязь между вакцинацией против гриппа и неспецифической профилактикой SARS-CoV-2 и других респираторных инфекций?

Вакцинация против гриппа продолжает оставаться одним из ключевых методов профилактики развития его тяжелых осложнений и летальных исходов, особенно у людей, имеющих различные отклонения в состоянии здоровья. В практику здравоохранения постоянно внедряются новые препараты с усовершенствованной технологией изготовления вакцин. В последние десятилетия в состав инактивированных вакцин против гриппа активно включают адъюванты, выступающие в качестве иммуностимуляторов, которые значительно усиливают иммунный ответ, индуцируя не только гуморальный, но и клеточный иммунитет. Существует два механизма дей-

ствия адъювантов: один из них направлен на изменение свойства антигена, другой — на стимуляцию функций иммунной системы организма [43]. Свойства антигена можно, например, изменить, сформировав крупные комплексы из низкомолекулярных антигенов, позволяя клеткам иммунной системы «увидеть» и распознать их, чтобы индуцировать иммунную реакцию с продукцией специфичных антител. Этого же эффекта можно добиться, повысив чувствительность иммунных клеток к антигенам и заставив их реагировать на низкие дозы антигена или на антигены с низким уровнем иммуногенности. Теоретические предвидения, реализованные в экспериментах, в последующем были доказаны в реальности при использовании вакцин против гриппа, содержащих адъюванты.

Исследования, проведенные в РФ, показали, что вакцины против гриппа, помимо индукции гуморального иммунитета, также оказывают активирующее влияние на эффекторы клеточного иммунитета, увеличивая количество НК-клеток ($CD3^-/CD16/56^+$), NKT-лимфоцитов ($CD3^+/CD16/56^+$), В-лимфоцитов ($CD45^+/CD20^+$), активированных ($CD3^+/HLA-DR^+$) и цитотоксических (CTL, $CD8^+/HLA-DR^+$) Т-лимфоцитов, а также клеток с маркером ранней активации ($CD45^+/CD25^+$). Среди трех исследованных инактивированных вакцин (сплит-, субъединичная и субъединичная с иммуноадъювантом) наибольшим потенциалом в индукции эффекторов клеточного иммунного ответа обладала иммуноадъювантная, содержащая азоксимера бромид. Это означает, что активизация НК, TNK-клеток, $CD8^+$ CTL, ускорение созревания, повышение скорости миграции дендритных клеток у привитых адъювантной вакциной обеспечивает более быструю скорость формирования как гуморального, так и клеточного иммунного ответа [44–47]. Следовательно, процесс

синтеза специфических антител после введения адьювантной вакцины сопровождается ранним формированием противовирусного иммунного ответа, что может способствовать снижению заболеваемости не только гриппом, но и другими респираторными инфекциями, к которым относится в том числе и новая циркулирующая коронавирусная инфекция. В предшествующих исследованиях была доказана перекрестная реактивность иммунитета в отношении гриппа и коронавируса ввиду сходства их структур [48, 49].

В ходе исследования установлено, что введение вакцин против гриппа также приводит к увеличению численности клеток как с эндосомальными, так и поверхностными Toll-подобными рецепторами (TLRs). При этом субъединичные вакцины в большей степени стимулировали экспрессию TLR-4 рецепторов на гранулоцитарных клетках по сравнению с контролем (нестимулированные лейкоциты) и сплит-вакциной. TLR-4 отвечают за распознавание грам-отрицательных бактерий, к которым относятся гемофильная палочка, клебсиелла, легионелла, семейство энтеробактерий, возбудители внутрибольничных инфекций [50, 51]. Активация TLR-4 индуцирует несколько сигнальных путей. MyD88-независимый путь с участием пары адапторных молекул TRAM/TRIF ведет к созреванию дендритных клеток (DCs) и индукции пролиферации Т-клеток, которые являются ключевыми промежуточными этапами адаптивного иммунного ответа.

Иммуноадьювантная вакцина сопровождалась активацией численности субпопуляции TLR-9 и TLR-8 экспрессирующих гранулоцитов в большей степени по сравнению с субъединичной и сплит-вакцинами и в отличие от сплит-вакцины повышала экспрессию цитоплазматической хеликазы

MDA5. Как известно, MDA5 распознает вирусы, в том числе и SARS-CoV-2 [52]. По мнению ученых, вирусиндуцированное подавление MDA-5 является одним из способов ускользания вируса от распознавания иммунной системой на начальных этапах инфицирования [53].

Следовательно, высокая экспрессия MDA5 обеспечивает распознавание вируса на ранней стадии инфекции, что важно как для профилактики распространения патогена, так и активации специфического иммунного ответа на более поздних сроках. Исходя из этого, применение иммуноадьювантной вакцины против гриппа в предстоящий вакцинальный сезон может иметь преимущество по сравнению с неадьювантными противогриппозными вакцинами, так как угроза заболеваемости COVID-19 продолжает оставаться высокой.

Таким образом, вполне возможно, что иммуноадьювантные вакцины через активацию сигнального каскада TLRs, MDA-5 могут стимулировать ключевые эффекторы врожденного (DCs, NK, NKT-клетки) и адаптивного (CTL, В-лимфоциты) иммунитета, оказывающие не только противовирусное действие, важное на ранних этапах проникновения SARS-CoV-2, но и индуцирующие защитные ресурсы организма против микробной инфекции, что актуально в период пандемии COVID-19.

Почему вакцинация против гриппа должна быть неотъемлемой частью реабилитационных мероприятий у пациентов, перенесших COVID-19?

В период пандемии были зафиксированы случаи одновременного инфицирования SARS-CoV-2 и гриппа. Болезнь протекала тяжело, с необходимостью применения искусственной вентиляции легких (ИВЛ). Дифференцировать

другие причины респираторных заболеваний от COVID-19 трудно, особенно в сезон гриппа, потому что общие клинические проявления COVID-19, включая лихорадку, кашель и одышку, аналогичны тем, которые проявляются при гриппе. У пациентов с COVID-19 анализы крови обычно показывают лейкопению и лимфопению, а большинство снимков компьютерной томографии грудной клетки отражают изменения рисунка легочной ткани по типу «матового стекла» и консолидации, чаще двусторонние. Одновременное инфицирование вирусом SARS-CoV-2 и вирусом гриппа создает дополнительные трудности в ведении пациента. Тяжело больные COVID-19 с гриппом более подвержены осложнениям со стороны сердца. Это обусловлено локальным повреждением сосудов, ишемией и тромбозом, которые могут индуцировать обе вирусные инфекции. Коинфицирование вирусом гриппа может вызвать более раннюю и более тяжелую «цитокиновую бурю» у критически больных пациентов с COVID-19, что приведет к серьезным осложнениям, таким как септический шок, острая дыхательная недостаточность, фульминантный миокардит, острое повреждение почек или полиорганная недостаточность [54, 55].

Пока мало известно о последствиях перенесенной SARS-CoV-2 инфекции, но уже сейчас становится ясно, что COVID-19 не проходит бесследно и вызывает у переболевших проблемы с иммунитетом, которые увеличивают восприимчивость к другим заболеваниям, проблемы с сердечно-сосудистой системой. Кроме того, у ряда пациентов развиваются фиброзные изменения в легких, которые впоследствии будут являться фактором риска тяжелого течения любой респираторной инфекции, в том числе вызванной пневмококком и вирусом гриппа. В связи с этим пере-

болевшие COVID-19 пациенты должны рассматриваться в рамках программы вакцинации как одна из приоритетных групп риска.

О необходимости профилактики гриппа в период пандемии новой коронавирусной инфекции свидетельствуют не только рекомендации ВОЗ, но и свежие источники литературы [56]. Вакцинация против гриппа сама по себе создаст устойчивый иммунитет, который в целом может усилить иммунитет против SARS-CoV-2 [57]. У лиц, получивших предшествующую вакцинацию против гриппа, также может наблюдаться более легкая выраженность симптомов COVID-19. Вызванный гриппом иммунитет может оказать более благоприятное воздействие на течение COVID-19, снизив тяжесть заболевания и летальность [58, 59].

Вакцинация может также снизить частоту сердечно-сосудистых осложнений в постинфекционном периоде. В исследовании применение адьювантной вакцины «Гриппол плюс» у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями приводило к снижению риска развития инфаркта (в 3,5 раза), госпитализаций (в 2,5 раза), смерти от сердечно-сосудистых осложнений (в 2,5 раза) [60].

Схемы вакцинации против гриппа пациентов, перенесших COVID-19

Вакцинацию проводят ежегодно, однократно, в осенний период с применением инактивированных субъединичных, субъединичных адьювантных и сплит-вакцин. При угрозе возникновения пандемии или ожидании циркуляции новых штаммов вируса гриппа, ранее не входивших в состав вакцины, пациентам с коморбидными состояниями целесообразно вводить две дозы вакцины с интервалом 21–28 дней.

Сроки вакцинации против гриппа пациентов после перенесенной инфекции COVID-19

Вакцинацию следует проводить как можно раньше в предэпидемическом сезоне гриппа. Сроки введения препаратов после перенесенной инфекции COVID-19 составляют 2–4 недели.

Допускается вакцинация и при выписке из стационара в случае неблагоприятного эпидемиологического распространения гриппа.

Вакцинацию против гриппа для ранее не привитых необходимо проводить круглогодично, вне зависимости от сезонности.

Разрешается одномоментная вакцинация против гриппа и пневмококковой инфекции в разные участки тела.

Продолжение курса терапии для пациентов не является препятствием для вакцинации против гриппа.

Применение моноклональных препаратов или плазмы крови не удлиняет сроки временных медицинских отводов в случае вакцинации против гриппа и пневмококковой инфекции!

Заключение

Современные вакцины против респираторных инфекций с усовершенствованной технологией производства, содержащие в составе адьюванты или конъюгаты, при введении в организм привитого человека выступают в роли иммуотропных препаратов сначала с неспецифическим транзиторным действием, а затем — длительным специфическим, протективным эффектом к определенным патогенам. Длительность сохранения клеточной памяти не определена, но очевидно, что активация или реактивация молекулярно-клеточных ме-

ханизмов иммунной системы организма при встрече с чужеродным антигеном имеет приоритетное значение, поскольку от ее функциональной возможности зависит исход заболевания.

Литература

1. *Соловьева И.Л., Костинов М.П., Кусельман А.И.* Особенности вакцинации детей с измененным преморбидным фоном против гепатита В, кори, эпидемического паротита. Ульяновск: УлГУ, 2006:296.
2. Вакцинация против гепатита В, гриппа и краснухи взрослых пациентов с хроническими заболеваниями. Руководство / Под ред. М.П. Костинова, В.В. Зверева. М.: МДВ, 2009:196.
3. *Костинов М.П., Гервазиева В.Б., Балаболкин И.И. и др.* Гуморальный иммунитет в процессе вакцинации против дифтерии и столбняка детей с аллергическими заболеваниями. Иммунология. 1991;5:56–59.
4. *Костинов М.П.* Клинико-иммунологические особенности вакцинации АКДС-М и АДС-М препаратами детей с аллергическими заболеваниями. Автореф. дис. ... докт. мед наук. М., 1993:47.
5. *Костинов М.П.* Новое в клинике, диагностике и вакцинопрофилактике управляемых инфекций. М., 1997:110.
6. *Протасов А.Д., Жестков А.В., Лаврентьева Н.Е. и др.* Эффект комплексной вакцинации против пневмококковой, гемофильной типа b инфекций и гриппа у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких. Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. 2011;4:80–84.
7. *Протасов А.Д., Жестков А.В., Костинов М.П., Рыжов А.А.* Изменения микробного пейзажа мокроты у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких на фоне вакцинации против пневмококка, гемофильной инфекции типа b и гриппа. Пульмонология. 2012;5:23–27.
8. *Flamaing J., Backer W.D., Laethem Y.V., Heijmans S., Mignon A.* Pneumococcal lower respiratory tract infections in adults: an observational case-control study in primary care in Belgium. BMC Family Practice. 2015;16:66. <https://doi.org/10.1186/s12875-015-0282-1>

9. Вакцинация детей с нарушенным состоянием здоровья. Практическое руководство для врачей. 1-е изд. / М.П. Костинов, ред. М.: Медицина для всех, 1996:78.
10. Иммунопрофилактика пневмококковых инфекций. Учебно-методическое пособие / Под ред. Н.И. Брико. М.: 2013:278.
11. *Костинов М.П., Костинова А.М., Пахомов Д.В. и др.* Эффективность пневмококковой вакцины у иммунокомпетентных и иммунокомпроментированных пациентов. Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. 2019; 5:72-82.
12. Вакцинация взрослых с бронхолегочной патологией. Руководство для врачей / Под ред. М.П. Костинова. М.: Арт студия «Созвездие», 2013:112.
13. *Костинов М.П., Тарасова А.А.* Вакцинопрофилактика пневмококковой инфекции и гриппа при аутоиммунных заболеваниях. Руководство для врачей. М.: МДВ, 2009:252.
14. *Гаращенко Т.И., Костинов М.П., Ильенко Л.И. и др.* Профилактическое и терапевтическое использование гемофильной и пневмококковой вакцин у часто и длительно болеющих детей с рецидивирующими средними отитами. Вопросы современной педиатрии. 2006;5(5):24–28.
15. *Маркелова Е.В., Гущина Я.С., Костинов М.П., Журавлева Н.В.* Клинико-иммунологический эффект вакцинации «ПНЕВМО 23» детей с atopической бронхиальной астмой. Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. 2005;2:83–85.
16. Применение вакцин «ПНЕВМО 23» и «Акт-ХИБ» в комплексе лечебно-профилактических мероприятий при хронических воспалительных заболеваниях легких у детей. Пособие для врачей / Под ред. М.П. Костинова. М.: Медицина для всех. 2004:48.
17. Расширение комплекса лечебно-профилактических мероприятий при бронхиальной астме у детей с применением вакцин «ПНЕВМО 23» и «Акт-ХИБ». Пособие для врачей / Под ред. М.П. Костинова. М.: Медицина для всех, 2004:36.
18. *Рыжов А.А., Катосова Л.К., Костинов М.П., Волков И.К., Магаршак О.О.* Оценка влияния бактериальных вакцин «PNEUMO 23» и «Акт-НПВ» на течение хронического воспалительного процесса органов дыхания у детей. Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии. 2005;3:84–87.
19. *Yang J., Zheng Y., Gou X., Pu K., Chen Z., Guo Q., Zhou Y.* Prevalence of comorbidities in the novel Wuhan coronavirus (COVID-19) infection: a systematic review and meta-analysis. International Jour-

- nal of Infectious Diseases. 2020. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1201971220301363>
20. Wang B., Li R., Lu Z., Huang Y. Does comorbidity increase the risk of patients with COVID-19: evidence from meta-analysis. *Aging* (Albany NY). 2020;12(7):6049. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7185114/>
 21. Cameron MJ, Bermejo-Martin JF, Danesh A, Muller MP, Kelvin DJ. Human immunopathogenesis of severe acute respiratory syndrome (SARS). *Virus Res.* 2008 Apr;133(1):13–19.
 22. Thevarajan, I., Nguyen, T., Koutsakos, M., Druce, J., Caly, L., van de Sandt, C. E., Jia, X., Nicholson, S., Catton, M., Cowie, B., Tong, S., Lewin, S. R., & Kedzierska, K. Breadth of concomitant immune responses prior to patient recovery: a case report of non-severe COVID-19. *Nature Medicine.* 2020:1–3. Advance online publication.
 23. Bialek S., Boundy E., Bowen V., Chow N., Cohn A., Dowling N. et al. Severe Outcomes Among Patients with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) - United States, February 12-March 16, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2020 Mar 27;69(12):343–346.
 24. 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.* 10.1001/jama.2020.1585.
 25. Ginaldi L., De Martinis M., D’Ostilio A. et al. The immune system in the elderly. *Immunologic research.* 1999;20(3):117–126.
 26. Splunter M., Perdijk O., Fick-Brinkhof H. et al. Plasmacytoid dendritic cell and myeloid dendritic cell function in ageing: A comparison between elderly and young adult women. *PloS one.* 2019;14:12. e0225825. DOI: 10.1371/journal.pone.0225825. eCollection 2019.
 27. Fulop T., Larbi A., Wikby A. et al. Dysregulation of T-Cell Function in the Elderly: scientific basis and clinical implications. *Drugs & aging.* 2005;22(7): 589–603.
 28. Valiathan R., Ashman M., Asthana D. Effects of ageing on the immune system: infants to elderly. *Scandinavian journal of immunology.* 2016;83(4)255–266.
 29. Koch S., Larbi A., Derhovanessian E. et al. Multiparameter flow cytometric analysis of CD4 and CD8 T cell subsets in young and old people. *Immunity & Ageing.* 2008;5(1):6.
 30. Протасов А.Д., Костинов М.П., Жестков А.В. и др. Выбор оптимальной тактики вакцинации против пневмококковой инфек-

- ции с иммунологических и клинических позиций у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких. Терапевтический архив. 2016;5(88):62–69.
31. *Kostinov M., Protasov A., Zhestkov A.* Anti-pneumococcal vaccines effect on antiviral protection factors activation in chronic obstructive pulmonary disease (COPD) patients. 10th International Symposium On Pneumococci and Pneumococcal Diseases. June 26–30, Glasgow, UK. 2016:494.
 32. *Протасов А.Д., Костинов М.П.* Способ активации факторов противовирусной защиты у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких. Патент на изобретение № 2591809. 2016:8.
 33. *Протасов А.Д., Костинов М.П.* Способ усиления активности факторов неспецифической защиты у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких. Патент на изобретение № 2600838. 2016:8.
 34. Руководство по клинической иммунологии в респираторной медицине (1-е изд.) / Под ред. М.П. Костинова, А.Г. Чучалина. М.: ООО АТМО, 2016:128.
 35. Руководство по вакцинации и иммунотерапии при ЛОР-патологии / Под ред. М.П. Костинова и И.И. Абабя. М.: Группа МДВ, 2019:448.
 36. *Протасов А.Д., Жестков А.В., Костинов М.П., Золотарев П.Н., Тезиков Ю.В.* Способ формирования иммунологической памяти к антигенам *Streptococcus pneumoniae* у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких. Патент РФ на изобретение № 2544168. 2015:6.
 37. *Protasov A., Zhestkov A., Kostinov M.* Expression of CD45+ receptors in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) after pneumococcal vaccination. 10th International Symposium On Pneumococci and Pneumococcal Diseases. June 26–30, Glasgow, UK. 2016:493.
 38. Руководство по клинической иммунологии в респираторной медицине. 2-е изд., доп./ Под ред. М.П. Костинова, А.Г. Чучалина. М.: Группа МДВ, 2018:304.
 39. *Guang Chen, Di Wu, Wei Guo, Yong Cao, Da Huang, Hongwu Wang et al.* Clinical and immunologic features in severe and moderate forms of Coronavirus Disease 2019. Medrxiv 2020.02.16.20023903; DOI: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.02.16.20023903v1>

40. *Remy K.E., Brakenridge S.C., Francois B., Daix T., Deutschman C. S., Monneret G., Moldawer L.L.* Immunotherapies for COVID-19: lessons learned from sepsis. *The Lancet. Respiratory Medicine*. 2020. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7195015>
41. WHO updates Essential Medicines List with new advice on use of antibiotics, and adds medicines for hepatitis C, HIV, tuberculosis and cancer. 2017. <http://www.who.int/mediacentre/news/releases/2017/essential-medicines-list/en/>
42. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 21 марта 2014 г. № 125н «Об утверждении национального календаря профилактических прививок и календаря профилактических прививок по эпидемическим показаниям» (с изм. и доп.) <https://base.garant.ru/70647158/53f89421bbdaf741eb2d1ecc4ddb4c33/>
43. *Медуницын Н.В.* Вакцинология. 3-е изд., перераб. и доп. М.: Три-ада – X, 2010:507. ISBN: 5-8949-0008-6.
44. *Хромова Е.Е., Семочкин И.А., Ахматова Э.А., Столпникова В. Н., Сходова С.А., Сорокина Е.В. и др.* Сравнительная активность вакцин против гриппа: влияние на субпопуляционную структуру лимфоцитов. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*. 2016;6:61–65. URL: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=30538506>
45. *Хромова Е.А., Семочкин И.А., Ахматова Э.А., Столпникова В.Н., Сходова С.А., Сорокина Е.В. и др.* Изменение иммунофенотипа лимфоцитов под влиянием иммуноадьювантных и безадьювантных вакцин против гриппа. *Российский иммунологический журнал. Тематический выпуск «Калининградский научный форум»*. 2016;10(2,1):503–504. URL: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=29124209>
46. *Хромова Е.А., Ахматова Э.А., Сходова С.А., Семочкин И.А., Хоменков В.Г., Ахматова Н.К. и др.* Влияние противогриппозных вакцин на субпопуляции дендритных клеток крови. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*. 2016;5:23–28. DOI: 10.36233/0372-9311-2016-5-23-28
47. *Kostinov M.P., Akhmatova N.K., Khromova E.A., Shkhodova S.A., Stolpnikova V.N., Cherdantsev A.P. et al.* The impact of adjuvanted and non-adjuvanted influenza vaccines on the innate and adaptive immunity effectors. *IntechOpen book series. Infectious diseases, volume 1. Influenza. Therapeutics and challenges*. Edited by Shailendra K. Saxena–2018. Chapter 5:83–109. <http://dx.doi.org/10.5772/intechopen.71939>.

48. Zheng J., Perlman S. Immune responses in influenza A virus and human coronavirus infections: an ongoing battle between the virus and host. *Curr Opin Virol.* 2018;28:42–52. <https://doi.org/10.1016/j.coviro.2017.11.002>
49. Zeng Q., Langereis M.A., van Vliet A.L.W., Huizinga E.G., de Groot R.J. Structure of coronavirus hemagglutinin-esterase offers insight into corona and influenza virus evolution. *Proc Natl Acad Sci.* 2008;105(26):9065–9069. <https://doi.org/10.1073/pnas.0800502105>
50. Хромова Е.А., Семочкин И.А., Ахматова Э.А., Столтникова В.Н., Сходова С.А., Сорокина Е.В. и др. Вакцины против гриппа: влияние на TLRs. Российский иммунологический журнал. Тематический выпуск «Калининградский научный форум». 2016;10(2,1):505–507. URL: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=29132637>
51. Хромова Е.А., Сходова С.А., Столтникова В.Н., Кукина О.М., Ахматова Н.К., Костинов М.П. Активация Толл-подобных рецепторов вакцинами против гриппа (in vitro). Медицинская иммунология. Специальный выпуск. Материалы XVI Всероссийского научного форума с международным участием имени академика В.И. Иоффе «Дни иммунологии в Санкт-Петербурге» 5–8 июня 2017;19:71–72. URL: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=29758140>
52. Соколова Т.М., Полосков В.В., Шувалов А.Н. Вакцины «Гриппол» и «Ваксигрип» — активаторы экспрессии генов системы врожденного иммунитета в клетках острой моноцитарной лейкемии THP1. Евразийский союз ученых. 2016;5(26):61–63.
53. Prompetchara E., Ketloy C., Palaga T. Immune responses in COVID-19 and potential vaccines: Lessons learned from SARS and MERS epidemic. *Asian Pac J Allergy Immunol.* 2020;38(1):1–9. DOI: 10.12932/AP-200220-0772
54. Wu X., Cai Y., Huang X. et al. Co-infection with SARS-CoV-2 and Influenza A Virus in Patient with Pneumonia, China. *Emerg Infect Dis.* 2020;26(6):1324–1326. DOI:10.3201/eid2606.200299
55. Ma S., Lai X., Chen Z., Tu S., Qin K. Clinical Characteristics of Critically Ill Patients Co-infected with SARS-CoV-2 and the Influenza Virus in Wuhan, China. *J Infect Dis* May 30, 2020. doi: 10.1016/j.ijid.2020.05.068
56. World Health Organization. Health workers exposure risk assessment and management in the context of COVID-19 virus: interim

guidance, 4 March 2020. World Health Organization. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/331340>

57. *Salem M.L., El-Hennawy D.* The possible beneficial adjuvant effect of influenza vaccine to minimize the severity of COVID-19. *Med Hypotheses*. 2020;140:109752. DOI:10.1016/j.mehy.2020.109752 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5054979/>
58. *Костинов М.П., Свитич О.А., Маркелова Е.В.* Потенциальная иммунопрофилактика COVID-19 у групп высокого риска инфицирования. Временное пособие для врачей. М.: МДВ, 2020:64. ISBN: 978-5-906748-18-8
59. Приоритетная вакцинация респираторных инфекций в период пандемии SARS-CoV-2 и после ее завершения. Пособие для врачей / Под ред. М.П. Костинова, А.Г. Чучалина. М.: МДВ, 2020:32. ISBN: 978-5-906748-16-4
60. *Бойцов С.А., Лукьянов М.М., Платонова Е.В., Горбунов В.М., Романчук С.В. и др.* Оценка эффективности вакцинопрофилактики гриппа по данным проспективного контроля у лиц, находящихся под диспансерным наблюдением по поводу болезни системы кровообращения. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии* 2016;12(6),703–710. DOI: <http://dx.doi.org/10.20996/1819-6446-2016-12-6-703-710>

P.S.

Каковы клинические последствия у пациентов, инфицированных новым коронавирусом, и с какими медицинскими проблемами они могут встречаться в будущем после заражения? Они в настоящее время сталкиваются с пневмонией, повреждением тканей, а также полиорганной недостаточностью. Даже те, у кого клиническая картина легкой или средней степени тяжести, могут быть подвержены риску развития других заболеваний.

В настоящее время еще не накоплен достаточный опыт для того, чтобы с убежденностью свидетельствовать о предпочтении одних методов перед другими в диагностике, лечении, профилактике, реабилитации больных COVID-19. Несмотря на это, зная наиболее вероятный характер нарушений, можно уже сейчас рекомендовать программу восстановления. И данная программа должна включать также и медикаментозную терапию, корректирующую глубокие нарушения, возникшие на фоне перенесенной новой коронавирусной инфекции.

Как считают эксперты, в основе большинства последствий COVID-19 лежит иммунный дисбаланс, который может поддерживать хронические воспалительные и фибротические процессы в различных органах и системах. Связанные с иммунными нарушениями отдаленные последствия коронавирусной инфекции можно разделить на легочные (фиброз легких), сердечно-сосудистые, нервные, психические нарушения, а также повышение рисков развития онкологических заболеваний и нейродегенеративных изменений.

С другой стороны, рассматривая «замены» вакциноуправляемых вирусных инфекций в историческом аспекте, по нашему мнению, SARS-CoV-2 может сопровождаться иными «положительными» эффектами, в частности, уменьшением распространения ВИЧ и других инфекций. Например, после ликвидации вируса оспы в 1970-е годы появилась ВИЧ-инфекция (в 1980-х годах), а на смену какой из инфекций пришел SARS-CoV-2, покажет время.

**Основы иммунореабилитации
при новой коронавирусной инфекции (COVID-19)**

Под редакцией М.П. Костинова

Пособие для врачей



Издательство
«Группа МДВ»
www.mdv-group.ru

Подписано в печать 15.09.2020. Формат 60×90/16.

Бумага офсетная. Усл. п.л. 7. Тираж 1000 экз.

