

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

Клиническая характеристика 1007 больных тяжелой SARS-CoV-2 пневмонией, нуждавшихся в респираторной поддержке

В.В. Фомин, С.Н. Авдеев, С.В. Моисеев, А.Г. Яворовский, М.Ю. Бровка, К.Т. Умбетова, В.А. Алиев, Е.Л. Буланова, И.Б. Бондаренко, В.В. Гайнитдинова, Т.Ю. Гнеушева, К.В. Дубровин, В.А. Капустина, В.В. Краева, З.М. Мержоева, Г.С. Нуралиева, П.В. Ногтев, В.В. Панасюк, М.Е. Политов, А.М. Попов, Е.Н. Попова, Н.А. Распопина, В.В. Роюк, Ю.Д. Сорокин, Н.В. Трушенко, Е.Ю. Халикова, Н.А. Царева, С.Ю. Чикина, Н.В. Чичкова, Л.А. Акулкина, Н.М. Буланов, А.А. Китбалаян, А.С. Моисеев, П.П. Потапов, Е.А. Тао, В.И. Шоломова, А.А. Шепалина

Федеральный дистанционный консультативный центр анестезиологии и реаниматологии на базе Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский университет), Москва

Для корреспонденции:
С.В. Моисеев. Клиника им. Е.М. Тареева. Москва, 119435, Россолимо, 11/5. avt420034@yahoo.com

Цель. Анализ клинико-демографических показателей у пациентов с SARS-CoV-2 пневмонией, госпитализированных в отделения реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) для респираторной поддержки в стационарах Российской Федерации (РФ).

Материал и методы. В ретроспективное исследование, которое проводилось в Федеральном дистанционном консультативном центре анестезиологии и реаниматологии для взрослых, созданном по приказу Минздрава РФ на базе Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, включали всех пациентов, проконсультированных до 30 апреля 2020 г. Диагноз COVID-19 устанавливали на основании выделения РНК вируса или наличия признаков острой респираторной инфекции, осложнившейся дыхательной недостаточностью, в сочетании с характерными данными компьютерной томографии органов грудной клетки. Анализ сопутствующих заболеваний проводили на основании заявок на консультацию, поступивших из лечебных учреждений.

Результаты. В исследование были включены 1007 пациентов с острым респираторным дистресс синдромом (ОРДС), вызванным SARS-CoV-2, в том числе 572 мужчины и 435 женщин в среднем возрасте $60,7 \pm 13,7$ лет. Большинство больных (92,5%) были старше 40 лет. 625 (62,1%) пациентов находились на лечении в стационарах Москвы и

Московской области и 382 (37,9%) — в лечебных учреждениях 58 регионов РФ. У 780 (77,5%) больных проводилась инвазивная вентиляция легких (ИВЛ). У 619 (61,4%) пациентов с ОРДС имелись сердечно-сосудистые заболевания, среди которых чаще всего встречались артериальная гипертония (56,3%) и ИБС (16,3%) и реже — инсульт (7,1%) и фибрилляция предсердий (9,3%). У 263 (26,1%) пациентов было выявлено ожирение, у 252 (25,0%) — сахарный диабет 2 типа. Частота сердечно-сосудистых заболеваний и сахарного диабета была выше у женщин и увеличивалась с возрастом. У 280 (27,8%) пациентов отсутствовали сердечно-сосудистые заболевания, сахарный диабет или ожирение. Частота бронхиальной астмы (2,3%), ХОБЛ (5,0%), солидных опухолей (3,5%), гемобластозов (0,7%), ревматических аутоиммунных заболеваний (1,2%) и ВИЧ-инфекции (0,4%) в исследованной когорте была низкой.

Заключение. ОРДС при SARS-CoV-2 инфекции чаще развивается у старше 40 лет при наличии сердечно-сосудистых заболеваний, сахарного диабета 2 типа и/или ожирения, хотя частота артериальной гипертонии и ожирения (в отличие от сахарного диабета) в исследованной когорте не превышала таковую в общей популяции.

Ключевые слова. COVID-19, SARS-CoV-2, острый респираторный дистресс синдром.

В декабре 2019 г. в городе Ухань (Китай) началась вспышка пневмонии неизвестной этиологии, а в январе 2020 г. было установлено, что возбудителем инфекции является коронавирус, вызывающий тяжелый острый респираторный синдром, – SARS-CoV-2 (severe acute respiratory syndrome coronavirus-2) [1]. Как и возбудители атипичной пневмонии (SARS-CoV) и ближневосточного респираторного синдрома (MERS-CoV), новый коронавирус относится к роду Betacoronavirus и передается воздушно-капельным и контактными путями. В соответствии с рекомендациями ВОЗ новая коронавирусная инфекция была названа COVID-19 (Coronavirus disease 2019). К маю 2020 г. случаи SARS-CoV-2 инфекции были зарегистрированы более чем в 200 странах, а общее число инфицированных превысило 4 млн и продолжает увеличиваться во многих странах, включая Россию.

У большинства больных COVID-19 характеризуется легким или даже бессимптомным течением, однако у относительной небольшой части больных вирусная пневмония осложняется развитием острой дыхательной недостаточности и может привести к смерти. Причиной развития острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС) при SARS-CoV-2 инфекции считают синдром выброса цитокинов (цитокиновый шторм), характеризующийся гиперовоспалительным ответом и резким увеличением содержания различных провоспалительных цитокинов, в частности интерлейкина (ИЛ)-1 β , ИЛ-6, ИЛ-18 интерферона- γ [2,3]. Критерии диагностики синдрома выброса цитокинов при COVID-19 не разработаны. Предполагать его следует при быстром ухудшении функции легких в сочетании с нарастающими концентрациями С-реактивного белка (СРБ) и ферритина, цитопениями (тромбоцитопения и лимфопения), коагулопатией (низкие число тромбоцитов и уровень фибриногена и повышенный уровень D-димера), признаками повреждения печени (повышение активности лактатдегидрогеназы и аминотрансфераз).

По данным анализа более 70000 случаев COVID-19, зарегистрированных в Ухане, легкое течение инфекции было отмечено у 81% больных, тяжелое – у 14% и крайне тяжелое (дыхательная недостаточность, полиорганная недостаточность и/или септический шок) – у 5% [4]. В целом летальность пациентов с подтвержденной SARS-CoV-2 инфекцией составила 2,3%, однако она была значительно выше среди людей старческого возраста (8,0% в возрасте 70-79 лет и 14,8% в возрасте \geq 80 лет) и особенно среди больных, находившихся в критическом состоянии (49,0%). Более высокая летальность была также выявлена при наличии сердечно-сосудистых заболеваний (10,5%), сахарного диабета (7,3%), хронических заболеваний легких (6,3%), артериальной гипертензии (6,0%) и злокачественных новообразований (5,6%). В Италии, которая относится к числу стран, в наибольшей степени пострадавших от COVID-19, летальность оказалась выше, чем в Китае, и составила 7,2% [5], что может объясняться более высокой долей людей старше 70 лет [6]. В Италии именно в этой

возрастной группе было наблюдалось более 85% зарегистрированных случаев смерти. С другой стороны, в некоторых странах, включая Россию, Германию и Южную Корею, регистрируется более низкая летальность больных с COVID-19 [7]. Относиться к этим цифрам на фоне продолжающейся пандемии инфекции следует критически, в том числе из-за отсутствия стандартизированных подходов к тестированию на SARS-CoV-2 и регистрации причин смерти.

Результаты клинических исследований у госпитализированных больных с COVID-19 свидетельствуют о том, что риск тяжелого течения заболевания, требующего госпитализации в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ), выше у пациентов старшего возраста, особенно при наличии сопутствующих заболеваний, прежде всего сердечно-сосудистых [8]. По данным мета-анализа 6 исследований (n=1558), независимыми факторами, ассоциировавшимися с тяжелым течением COVID-19, были артериальная гипертензия (отношение шансов 2,29; p<0,001), сахарный диабет (2,47, p<0,001), хроническая обструктивная болезнь легких (5,97, p<0,001), сердечно-сосудистые болезни (2,93, p<0,001) и цереброваскулярная болезнь (3,89, p=0,002) [9]. Все эти исследования проводились в Китае и были относительно небольшими, в то время как данные о факторах риска развития тяжелой SARS-CoV-2 инфекции в других популяциях остаются ограниченными.

Целью ретроспективного исследования был анализ клинико-демографических показателей у пациентов с тяжелой и крайне-тяжелой SARS-CoV-2 пневмонией, госпитализированных в отделения реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) для респираторной поддержки в стационарах Российской Федерации (РФ).

Материал и методы

Ретроспективное исследование проводилось на базе Федерального дистанционного консультативного центра анестезиологии и реаниматологии для взрослых, созданного по приказу Минздрава РФ (№171 от 16.03.2020) на базе Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовского университета). Основная цель работы центра – организация дистанционных консультаций больных с SARS-CoV-2 инфекцией, потребовавших респираторной поддержки в условиях ОРИТ. Консультативная помощь оказывается круглосуточно без выходных дней ведущими сотрудниками Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, в том числе пневмологами, реаниматологами и инфекционистами. При необходимости привлекаются врачи других специальности – кардиологи, нефрологи и гепатологи. В соответствии с решением Минздрава РФ лечебные учреждения Российской Федерации должны направлять заявки на консультацию всех больных с COVID-19, госпитализированных в ОРИТ, на основании которых сотрудники центра дают рекомендации по дальнейшей тактике ведения, включая противовирусную и антибактериальную терапию, респираторную поддержку и т.п. В заявке на консультацию указываются название лечебного учреждения, демографические данные пациента, анамнез, сопутствующие заболевания, результаты лабораторных и инструментальных исследований, тип и длительность респираторной поддержки, проводимое лечение.



Рис. 1. Типичные изменения на КТ органов грудной клетки при SARS-CoV-2 пневмонии

В ретроспективное исследование включали всех пациентов, проконсультгированных до 30 апреля 2020 г. Диагноз SARS-CoV-2 инфекции устанавливали на основании выделения РНК вируса методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) со слизистой оболочки верхних дыхательных путей. Если результаты вирусологического исследования на момент консультации были отрицательными, сомнительными или отсутствовали, то критериями диагноза служили клинические признаки острой респираторной инфекции, осложнившейся дыхательной недостаточностью (снижение $SpO_2 < 92\%$ и необходимость в респираторной поддержке), в сочетании с характерными данными компьютерной томографии органов грудной клетки (двусторонние уплотнения легочной ткани по типу “матового стекла”, ретикулярные изменения на фоне “матового стекла”, периферические участки консолидации и перилобулярные уплотнения) при отсутствии других возможных этиологических факторов (рис. 1).

На основании диагнозов, указанных в заявках на консультацию, анализировали следующие сопутствующие заболевания: артериальная гипертония, ишемическая болезнь сердца (ИБС), инсульт, фибрилляция предсердий, ожирение, сахарный диабет, бронхиальная астма, хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), ревматические аутоиммунные заболевания (ревматоидный артрит, системная красная волчанка и т.п.), злокачественные опухоли, гемобласты, ВИЧ-инфекция. Чтобы избежать гипердиагностики, ИБС фиксировали только при указании в анамнезе на перенесенные острый инфаркт миокарда, стентирование коронарных артерий и/или аорто-коронарное шунтирование. Злокачественные опухоли учитывали, если они были выявлены в течение последних 5 лет. Если в заявке были указаны рост и масса тела пациента, то рассчитывали индекс массы тела, чтобы подтвердить наличие ожирения. Хроническую сердечную недостаточность, указанную в диагнозе, не учитывали в связи с трудностями интерпретации симптомов нарушения кровообращения на фоне острой дыхательной недостаточности и, соответственно, высокой вероятностью гипердиагностики этого состояния.

Описательный статистический анализ проводился с использованием программы IBM SPSS Statistics 22 (IBM Corporation, США). Нормальность распределения определяли с помощью критерия Шапиро-Уилка. Данные для количественных показателей представлены в виде среднего арифметического и стандартного отклонения (при нор-

мальном распределении) и в виде медианы и межквартильного размаха (при отклонении распределения от нормального). Данные для качественных переменных представлены в виде абсолютных частот и доли в процентах. Медианы количественных показателей сравнивали с помощью U-критерия Манна-Уитни. Сравнение групп по качественным признакам проводилось с помощью критерия χ^2 -Пирсона. Различия считали достоверными при величине $p < 0,05$.

Результаты

Демографические показатели. В исследование были включены 1007 пациентов, в том числе 572 (56,8%) мужчины и 435 (43,2%) женщины в среднем возрасте $60,7 \pm 13,7$ лет. Большинство больных (92,5%) были в возрасте старше 40 лет, а около половины (51,8%) – старше 60 лет (рис. 2). Женщины с SARS-CoV-2 пневмонией, осложнившейся острой дыхательной недостаточностью, были старше мужчин (медиана возраста 64 и 59 лет, соответственно; табл. 1). 469 (46,6%) пациентов находились на лечении в стационарах Москвы, 156 (15,5%) – Московской области, 382 (37,9%) – в лечебных учреждениях 58 регионов Российской Федерации.

Клиническая характеристика больных. У всех больных, включенных в исследование, имелась картина острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС) – острая дыхательная недостаточность, требовавшая респираторной поддержки, в сочетании с двусторонними распространенными изменениями на компьютерных томограммах легких (3-я или 4-я стадии). Медиана срока от появления первых клинических симптомов до развития ОРДС составила 9 (7; 12) дней. У 590 (58,6%) больных диагноз SARS-CoV-2 инфекции был подтвержден с помощью ПЦР, а у остальных – установлен на основании клинической картины и результатов компьютерной томографии органов грудной клетки. Следует отметить, что по мере распространения эпидемии коронавирусной инфекции подтвердить наличие контактов с инфицированными лицами удавалось далеко не всегда, поэтому при отрицательных результатах вирусологического исследования приоритет отдавали рентгенологическим данным. Развитие септического шока, критерием которого служило снижение АД, тре-

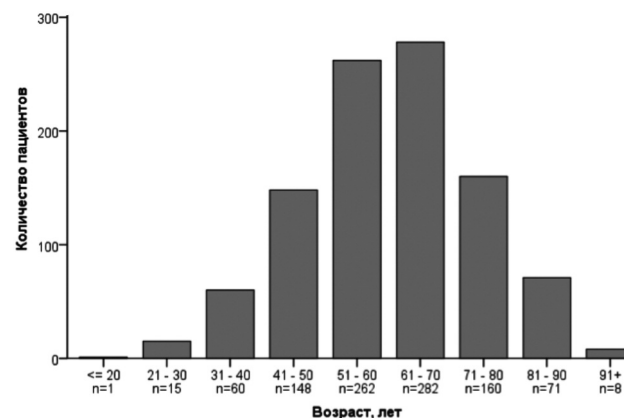


Рис. 2. Распределение пациентов с COVID-19, госпитализированных в ОРИТ, по возрасту

ТАБЛИЦА 1. Частота использования различных методов респираторной поддержки у мужчин и женщин

	Мужчины (n=572)	Женщины (n=435)
Возраст, лет	59 (49;67)	64 (56,74)*
Срок от дебюта до начала ИВЛ, дни	9 (6;11)	9 (6;12)
Методы респираторной поддержки, n (%)		
ИВЛ	456 (79,9)	324 (74,5)
НИВЛ	35 (6,1)	30 (6,9)
Высокопоточная назальная оксигенотерапия	81 (14,2)	81 (18,6)
ЭКМО	2 (0,3)	5 (1,2)

Примечание: *p<0,0001

бывавшее введения вазопрессорных препаратов, наблюдали у 142 (14,1%) больных. Наличие сепсиса, т.е. угрожающей жизни полиорганной недостаточности, вызванной нарушением ответа хозяина на инфекцию [10], не оценивали, так как не во всех заявках на консультацию содержались данные, необходимые для расчета индекса SOFA.

У 780 (77,5%) больных проводилась инвазивная вентиляция легких (ИВЛ) через эндотрахеальную трубку или трахеостому, у 162 (16,1%) – высокопоточная назальная оксигенотерапия, у 65 (6,5%) – неинвазивная вентиляция легких (НИВЛ), у 7 (0,7%) – экстракорпоральная мембранная оксигенация (ЭКМО). Частота использования различных методов респираторной поддержки достоверно не отличалась у мужчин и женщин (табл. 1). В то же время она зависела от возраста: у пациентов более молодого возраста адекватную оксигенацию крови удавалось чаще поддерживать с помощью высокопоточной интраназальной оксигенотерапии, в то время как больным старшего возраста чаще проводили ИВЛ (рис. 2). В Москве и Московской области несколько чаще использовали ИВЛ, а в регионах – неинвазивные методы респираторной поддержки (рис. 3).

Сопутствующие заболевания. У 619 (61,4%) пациентов с SARS-CoV-2 пневмонией, нуждавшихся в респираторной поддержке, имелись сердечно-сосудистые заболевания, среди которых чаще всего встречались

артериальная гипертония и ишемическая болезнь сердца и реже – инсульт и фибрилляция предсердий (табл. 2). У каждого четвертого больного были выявлены ожирение и/или сахарный диабет 2 типа. У женщин частота артериальной гипертонии, сахарного диабета 2 типа и ожирения была достоверно выше, чем у мужчин, в то время как инсульт и фибрилляция предсердий у пациентов разного пола наблюдались со сходной частотой (p<0,05). Мы также проанализировали частоту сопутствующих заболеваний в четырех когортах пациентов, выделенных с учетом возраста (квартили). Частота сердечно-сосудистых заболеваний увеличивалась с возрастом и достигла 80% у пациентов в возрасте старше 60 лет. Сахарный диабет 2 типа встречался более чем у четверти пациентов в возрасте 52 года и старше (25,9-32,5%) и в 2-2,5 раза реже у больных более молодого возраста (12,8%). В то же время ожирение в трех когортах пациентов более молодого возраста выявили примерно в трети случаев (28,0-31,3%), а в когорте пациентов в возрасте ≥70 лет – в 12,8%. Среди пациентов в возрасте <52 лет основными сопутствующими заболеваниями были ожирение (28,0%) и артериальная гипертония (23,0%).

У 280 (27,8%) пациентов не были выявлены сердечно-сосудистые заболевания, сахарный диабет или ожирение. По крайней мере одно из указанных заболеваний наблюдалось у 259 (25,7%) пациентов, два – у 212 (21,1%), три и более – у 256 (25,4%).

Частота бронхиальной астмы (2,3%) и ХОБЛ (5,0%) в когорте больных с тяжелой SARS-CoV-2 пневмонией была низкой по сравнению с таковой сердечно-сосудистых заболеваний. Бронхиальная астма чаще встречалась у женщин, а ХОБЛ – у мужчин. Отмечалась тенденция к увеличению частоты ХОБЛ в зависимости от возраста, однако она не достигла статистической значимости. Частота бронхиальной астмой была практически одинаковой в различных возрастных группах.

Сходные результаты были получены при анализе частоты других заболеваний, которые могли predispose к более тяжелому течению COVID-19. Сплошные опухоли и гемобластозы наблюдались всего у 35 (3,5%)

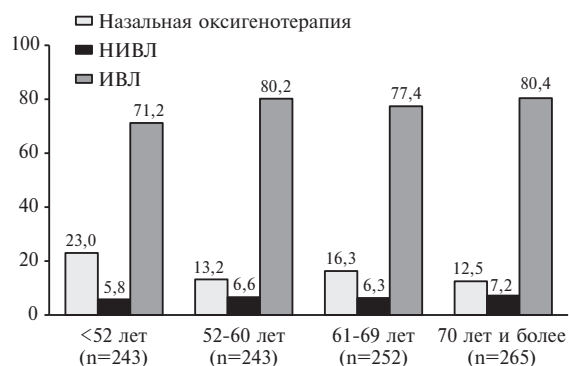
**Рис. 2. Частота использования (%) различных методов респираторной поддержки у пациентов, распределенных на квартили по возрасту****Рис. 3. Частота использования (%) различных методов респираторной поддержки у пациентов из различных регионов**

ТАБЛИЦА 3. Частота сопутствующих заболеваний у пациентов с ОРДС, вызванным SARS-CoV-2, n (%)

Заболевания	Все (n=1007)	Мужчины (n=572)	Женщины (n=435)	Квартили по возрасту, лет			
				<52 (n=243)	52-60 (n=243)	61-69 (n=252)	≥70 (n=265)
Сердечно-сосудистые заболевания	619 (61,4)	312 (54,5)	307 (70,6)**	61 (25,1)	145 (58,7)	183 (72,6)	230 (86,8)
Артериальная гипертензия	567 (56,3)	273 (47,7)	294 (67,2)**	56 (23,0)	133 (54,7)	162 (64,3)	212 (80,0)
ИБС	164 (16,3)	102 (17,8)	62 (14,3)	12 (4,9)	19 (7,8)	53 (21,0)	80 (30,2)
Инсульт	71 (7,1)	34 (5,9)	37 (8,5)	1 (0,4)	8 (3,3)	15 (6,0)	47 (17,7)
Фибрилляция предсердий	94 (9,3)	57 (10,0)	37 (8,5)	3 (1,2)	12 (4,9)	25 (9,9)	53 (20,0)
Сахарный диабет 2 типа	263 (26,1)	117 (20,5)	146 (33,6)**	31 (12,8)	63 (25,9)	81 (32,1)	86 (32,5)
Ожирение	252 (25,0)	127 (22,2)	125 (28,7)*	68 (28,0)	76 (31,3)	73 (29,0)	34 (12,8)
Бронхиальная астма	23 (2,3)	8 (1,4)	15 (3,4)*	6 (2,5)	4 (1,6)	6 (2,4)	7 (2,3)
ХОБЛ	50 (5,0)	39 (6,8)	11 (2,5)*	7 (2,9)	10 (4,1)	15 (6,0)	18 (6,8)
Солидные опухоли	35 (3,5)	16 (2,8)	19 (4,4)	1 (0,4)	6 (2,5)	8 (3,2)	20 (7,5)
Гемобластозы	8 (0,7)	4 (0,7)	4 (0,9)	1 (0,4)	0	5 (2,0)	2 (0,8)
Ревматологические заболевания	12 (1,2)	4 (0,7)	8 (1,8)	2 (0,8)	3 (1,2)	5 (2,0)	2 (0,8)
ВИЧ-инфекция	4 (0,4)	3 (0,5)	1 (0,2)	4 (1,6)	0	0	0

Примечание: звездочками обозначены достоверные различия между мужчинами и женщинами: *p<0,05, **p<0,0001

и 8 (0,7%) из 1007 больных, соответственно. При этом 14 из 35 пациентов с солидными опухолями были оперированы в 2015-2019 гг. Соответственно, “активные” онкологические заболевания (оперативное вмешательство и/или полихимиотерапия в 2020 г. или отсутствие лечения) имелись только у 21 (2,1%) из 1007 пациентов. Среди злокачественных новообразований чаще всего встречались рак молочной железы (n=7), легких (n=5), почки (n=4) и толстой кишки (n=3), а среди гемобластозов – хронический лимфолейкоз (n=3) и множественная миелома (n=2). Частота солидных опухолей достоверно увеличивалась с возрастом, но не зависела от пола.

Ревматические аутоиммунные заболевания были диагностированы у 12 (1,2%) из 1007 пациентов и включали в себя ревматоидный артрит (n=6), системную красную волчанку (n=2), анкилозирующий спондилит (n=1), системную склеродермию (n=1), псориазический артрит (у 1) и ревматическую полимиалгию (n=1). Аутоиммунные заболевания встречались с одинаковой частотой у мужчины и женщины и в когортах пациентов, выделенных с учетом квартили возраста.

ВИЧ-инфекция отмечалась у 4 (0,4%) из 1007 больных. Все они были в возрасте до 52 лет.

Обсуждение

Результаты ретроспективного исследования позволяют оценить клинический профиль больных с ОРДС, вызванным SARS-CoV-2, которые поступили в ОРИТ российских стационаров для респираторной поддержки. Более половины больных были госпитализированы в лечебные учреждения Москвы и Московской области, а около 40% пациентов находились на лечении в 58 регионах РФ. Треть четвертям больных (77,5%) потребовалась ИВЛ через эндотрахеальную трубку или трахеостому, а у 14% наблюдалось развитие септического шока. Полученные данные подтверждают, что риск тяжелого течения COVID-19 зависит от возраста [8,9]. Большинство пациентов, включенных в исследование

(92,5%), были в возрасте старше 40 лет, а 77,8% – в возрасте старше 50 лет. Тем не менее, развитие острой дыхательной недостаточности возможно, хотя и отмечается достаточно редко, и в более молодом возрасте, в том числе до 30 лет.

Основными сопутствующими заболеваниями в когорте больных с тяжелым и крайне тяжелым течением COVID-19 были сердечно-сосудистые заболевания (61,4%), прежде всего артериальная гипертензия (56,3%) и ИБС (16,3%), а также сахарный диабет 2 типа (26,1%) и ожирение (25,0%). Как и в общей популяции, частота всех перечисленных состояний, за исключением ожирения, достоверно увеличивалась с возрастом, в то время как доля пациентов с избыточной массой тела была сопоставимой в первых трех квартилях, выделенных с учетом возраста (28,0-31,3%), и снижалась после 70 лет (12,8%). При этом ожирение было самым распространенным сопутствующим заболеванием в когорте пациентов в возрасте до 52 лет.

Результаты исследования не позволяют сделать вывод о том, что сердечно-сосудистые заболевания, сахарный диабет 2 типа и ожирение повышают риск развития ОРДС у пациентов с SARS-CoV-2 инфекцией, так как информация об общем количестве пациентов с COVID-19, госпитализированных в соответствующие стационары, и их клинико-демографических показателях у нас отсутствовала. Распространенность сердечно-сосудистых заболеваний и факторов риска в РФ была изучена в многоцентровом исследовании ЭССЕ-РФ (Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний и их факторов риска в регионах Российской Федерации) в репрезентативной выборке, включавшей 18305 взрослых людей в возрасте 25-64 лет [11]. В этом исследовании частота артериальной гипертензии в возрастных группах 45-54 года и 55-64 года составила 43,0% и 57,4%, соответственно, а частота ожирения – 37,8% и 46,9%, т.е. в общей популяции оба состояния встречались примерно с такой же частотой, как в нашей когорте. В то же время частота сахарного диабета в тех же

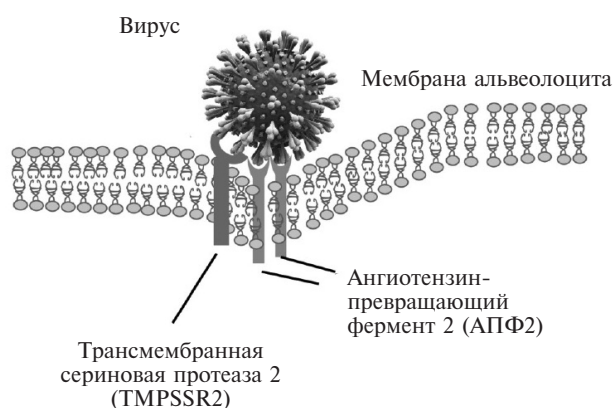


Рис. 4. Механизм проникновения SARS-CoV-2 в альвеоциты (объяснения в тексте) [12]

возрастных группах в исследовании ЭССЕ-РФ равнялась 5,5% и 10,3%, соответственно, т.е. была в несколько раз ниже, чем в нашем исследовании. Приведенные данные дают возможность усомниться в том, что артериальная гипертензия, в отличие от сахарного диабета, вносит существенный вклад в более тяжелое течение SARS-CoV-2 пневмонии. В то же время хотя частота ожирения в исследованной когорте примерно соответствовала таковой в общей популяции, это не исключает его неблагоприятное прогностическое значение. Следует также подчеркнуть, что примерно у четверти пациентов с тяжелым и крайне тяжелым течением COVID-19 отсутствовали сердечно-сосудистые заболевания, сахарный диабет 2 типа и ожирение.

Ключевое значение для проникновения SARS-CoV-2 в клетки имеет вирусный белок S (spike protein), взаимодействующий с ангиотензинпревращающим ферментом 2 (АПФ2), который выступает в роли рецептора для вируса на поверхности альвеолоцитов и клеток других тканей [12]. Для проникновения вируса в клетки необходимы также сериновые протеазы, такие как TMPSSR2 (трансмембранная сериновая протеаза 2), которые расщепляют белок S и инициируют процесс фузии (рис. 4). АПФ2 — это один из основных ферментов ренин-ангиотензиновой системы (РАС). В отличие от АПФ, превращающего ангиотензин I в ангиотензин II, он вызывает превращение ангиотензина II в ангиотензин-(1-7) и ангиотензина I в ангиотензин-(1-9) [13]. Хотя ингибиторы АПФ не оказывают действия на АПФ2, тем не менее, в экспериментах на животных и клинических исследованиях было показано, что лечение блокаторами РАС может сопровождаться компенсаторным увеличением экспрессии АПФ2 [14,15]. На основании этих данных было высказано предположение, что ингибиторы АПФ и блокаторы рецепторов ангиотензина II, которые широко применяются для лечения артериальной гипертензии и других сердечно-сосудистых заболеваний, ухудшают течение COVID-19. Однако, убедительных данных, подтверждающих эту гипотезу, нет [16]. Более того, при остром повреждении

легких наблюдается снижение экспрессии АПФ2 в альвеолах, что приводит к нарушению метаболизма и увеличению тканевой концентрации ангиотензина II, который увеличивает проницаемость стенок альвеол и может способствовать прогрессированию поражения легких. Соответственно, блокаторы РАС могут оказывать протективное действие при COVID-19 [17]. Роль блокаторов РАС, как и самой РАС, в патогенезе SARS-CoV-2 нуждается в дополнительном изучении [18]. По мнению экспертов Европейского общества кардиологов, в настоящее время нет оснований отменять ингибиторы АПФ или блокаторы рецепторов ангиотензина II у пациентов с COVID-19, учитывая возможные неблагоприятные последствия прекращения лечения сердечно-сосудистых заболеваний [19].

Сахарный диабет и ожирение относят к факторам риска тяжелого течения COVID-19 [20]. В Ломбардии (Италия) частота сахарного диабета среди более 1500 пациентов с SARS-CoV-2 инфекцией, госпитализированных в ОПТ, составила 17% [21]. В США сахарный диабет в выборке из 7162 пациентов с COVID-19 выявили у 6%, 24% и 32% негоспитализированных, госпитализированных и потребовавших госпитализации в ОРИТ больных, соответственно [22]. В другом американском исследовании частота сахарного диабета и ожирения у госпитализированных больных с COVID-19 (31,8% и 39,8%, соответственно) была выше, чем у пациентов с легким течением заболевания, которым не потребовалась госпитализация (5,4% и 14,5%) [23]. Похожие данные были получены и при анализе ожирения как фактора риска неблагоприятного течения COVID-19. По данным ретроспективного анализа 3615 случаев SARS-CoV-2 инфекции в Нью-Йорке, индекс массы тела (ИМТ) составлял 30-34 кг/м² у 775 (21%) больных и ≥35 кг/м² у 595 (16%) [24]. У пациентов в возрасте <60 лет ожирение и тяжелое ожирение ассоциировалось с достоверным увеличением риска госпитализации в ОРИТ в 1,8 и 3,6 раза, соответственно (p=0,006 и p<0,001). В то же время у пациентов старше 60 лет ассоциация между ожирением и вероятностью госпитализации в ОРИТ отсутствовала. В Великобритании доля пациентов с ИМТ >30 кг/м² среди 3883 больных с COVID-19, находившихся в критическом состоянии, была достоверно выше, чем среди больных с вирусной пневмонией, госпитализированных в ОРИТ в 2017-2019 гг. [25]. Более того, нарастание ИМТ ассоциировалось с увеличением летальности больных с SARS-CoV-2 инфекцией по сравнению с контролем. Сходные данные были получены в Франции у 124 пациентов с COVID-19, госпитализированных в ОРИТ [26].

Частота бронхиальной астмы и ХОБЛ в российской когорте больных с ОРДС, вызванным SARS-CoV-2, была низкой (2,3% и 5,0%, соответственно) и фактически оказалась даже ниже, чем в общей популяции [27]. Данные о влиянии хронических заболеваний легких на течение COVID-19 противоречивы. Li и соавт. сообщили о низкой распространенности бронхиальной астмы (0,9%) среди 548 госпитализированных пациентов с

COVID-19 и предположили, что Th2 иммунный ответ у больных астмой может нивелировать воспаление, вызванное SARS-CoV-2 [28]. В то же время в американском исследовании частота хронических заболеваний легких, прежде всего бронхиальной астмы, составила 34,6% среди 178 госпитализированных взрослых больных с COVID-19, в то время как в другом исследовании, проведенном в США, бронхиальная астма и ХОБЛ наблюдались, соответственно, у 10,5% и 5,2% из 305 госпитализированных пациентов [29,30]. Результаты нашего исследования позволяют предположить, что бронхиальная астма не ассоциируется с более высоким риском тяжелого или крайне тяжелого течения COVID-19. Судить о влиянии ХОБЛ на риск развития ОРДС у пациентов с SARS-CoV-2 инфекцией сложнее, так как частота ХОБЛ в исследованной когорте могла быть заниженной, учитывая особенности сбора данных. Как указано выше, результаты мета-анализа нескольких исследований, проведенных в Китае, показали, что ХОБЛ является независимым фактором риска более тяжелого течения COVID-19 [9]. Высказано предположение, что ингаляционные глюкокортикостероиды, которые широко применяют для лечения бронхиальной астмы и ХОБЛ, могут препятствовать развитию тяжелой SARS-CoV-2 инфекции [31]. Возможность подавления синдрома выброса цитокинов, лежащего в основе развития острой дыхательной недостаточности при SARS-CoV-2 инфекции под действием ингаляционных глюкокортикостероидов представляется сомнительной, хотя Peters и соавт. показали, что лечение ингаляционными глюкокортикостероидами сопровождается более низкой экспрессией генов ACE2 и TMPRSS2, необходимых для развития SARS-CoV-2 инфекции, в мокроте больных бронхиальной астмой [32]. В этом исследовании экспрессия обоих генов была сходной у пациентов с бронхиальной астмой и здоровых добровольцев. В то же время среди больных астмой она оказалась выше у мужчин, афроамериканцев и пациентов с сахарным диабетом. Высокая доля афроамериканцев могла частично объяснять результаты двух американских исследований, в которых была выявлена высокая частота бронхиальной астмы среди госпитализированных пациентов с COVID-19.

Еще одну группу больных, теоретически предрасположенных к более тяжелому течению COVID-19, составляют пациенты с ревматическими аутоиммунными заболеваниями, получающие иммуносупрессивные препараты. Подавление иммунной функции у больных гриппом ассоциировалось с более тяжелым течением заболевания, длительным выделением вируса и повышенной резистентностью к противовирусным средствам, но менее выраженными симптомами инфекции [33]. Однако в нашем исследовании частота аутоиммунных заболеваний, в том числе ревматоидного артрита, системной красной волчанки, системной склеродермии и др., была низкой (1,2%) и не превышала таковую в общей популяции (1-2%). Более того, у большинства больных с ревматическими заболеваниями имелись

сопутствующие заболевания, которые могли способствовать более тяжелому течению COVID-19 [34]. Высказано предположение, что различные противоревматические препараты, улучшающие цитокиновый профиль и подавляющие воспалительный ответ, такие как гидроксихлорохин/хлорохин, ингибиторы интерлейкина-6 (тоцилизумаб, сарилумаб), ингибиторы JAK-киназ (барицитиниб, тофацитинид), могут предупредить развитие ОРДС у пациентов с SARS-CoV-2 инфекцией [35]. В изученных нами заявках на консультацию обычно отсутствовала подробная информация о предыдущей медикаментозной терапии, что не позволило нам проверить данную гипотезу. Хотя указанные препараты, особенно гидроксихлорохин/хлорохин, используются у больных COVID-19, эффективность их остается недоказанной. Например, основанием для широкого применения аминоксинолиновых препаратов послужили данные *in vitro*, свидетельствующие об их способности блокировать репликацию вируса [36,37], и результаты небольшого неконтролируемого клинического исследования, в котором гидроксихлорохин улучшал клиренс SARS-CoV-2 [38]. Фактически основным доводом в пользу назначения гидроксихлорохина пациентам с COVID-19 было отсутствие противовирусных препаратов с доказанными эффективностью и безопасностью. Недавно были опубликованы результаты неконтролируемого исследования, в котором гидроксихлорохин применяли у 811 из 1446 пациентов, госпитализированных в крупный медицинский центр Нью-Йорка [39]. В этом исследовании нагрузочная доза препарата (600 мг два раза в день в первый день и по 400 мг/сут в течение последующих 5 дней) в 1,5 раза превышала рекомендуемую в РФ (400 мг два раза в день). Лечение гидроксихлорохином не привело к снижению риска интубации или смерти. Хотя полученные данные не позволяют исключить пользу гидроксихлорохина, переоценивать ее также не следует [40]. При лечении аминоксинолиновыми препаратами следует учитывать и возможные нежелательные эффекты, в частности удлинение интервала QT (особенно при одновременном приеме азитромицина), которое может привести к увеличению риска угрожающих жизни аритмий [41]. Гидроксихлорохин/хлорохин, а также другие противоревматические препараты, прежде всего ингибиторы интерлейкина-6, у пациентов с COVID-19 изучаются в ряде рандомизированных, двойных слепых, плацебо-контролируемых исследований, результаты которых позволят оценить их профиль эффективности/безопасности. Гипотеза о том, что пациенты с аутоиммунными заболеваниями не подвержены повышенному риску тяжелого течения COVID-19, нуждается в подтверждении в дополнительных исследованиях. Тем не менее, обнадеживающие результаты нашего исследования позволяют сделать осторожный вывод о том, что такие пациенты не должны прерывать назначенную ранее терапию во время пандемии.

Частота “активных” злокачественных опухолей (операция/химиотерапия в течение предыдущих 3 мес или

отсутствие лечения) и гемобластозов в нашем исследовании также была низкой – 2,1% и 0,7%, соответственно. Как и при ревматических заболеваниях, теоретически это может указывать на более низкий риск развития синдрома выброса цитокинов у больных со злокачественными новообразованиями и гемобластами. Однако нельзя исключить, что больные с тяжелыми хроническими заболеваниями соблюдают более строгие меры предосторожности, чтобы избежать контакта с инфицированными людьми.

Наше исследование имеет определенные ограничения. Анализ отсутствующих заболеваний проводили на основании заявок, подготовленных врачами ОРИТ, поэтому частота некоторых состояний могла быть заниженной. Мы не оценивали летальность и результаты применения различных лекарственных препаратов, которые потенциально обладают противовирусной активностью, в связи с отсутствием данных об исходах у значительной части пациентов, включенных в исследование. Кроме того, длительность наблюдения многих из них еще недостаточна для адекватного анализа частоты смерти и выздоровления. Мы также не изучали возможные лабораторные предикторы неблагоприятного течения COVID-19, такие как повышенный уровень С-реактивного белка, D-димера, лимфопению и др. Тем не менее, в исследование было включено большинство пациентов с тяжелым и крайне тяжелым течением COVID-19, которые находились на лечении в ОРИТ в различных регионах РФ, а полученные данные позволяют оценить их клинический профиль и потенциальное влияние различных сопутствующих заболеваний на течение инфекции.

Заключение

Результаты ретроспективного когортного исследования свидетельствуют о том, что риск развития ОРДС при SARS-CoV-2 выше у людей среднего и пожилого/старческого возраста (старше 40 лет). Примерно у 75% пациентов с тяжелым и крайне тяжелым течением COVID-19 имелись сердечно-сосудистые заболевания, сахарный диабет 2 типа и/или ожирение, хотя частота некоторых из них, в частности артериальной гипертензии и ожирения (в отличие от сахарного диабета), не превышала таковую в общей популяции. Частота бронхиальной астмы, ревматических аутоиммунных заболеваний и злокачественных новообразований в исследованной когорте была низкой.

Конфликт интересов: нет.

- Phelan AL, Katz R, Gostin LO. The novel coronavirus originating in Wuhan, China: challenges for global health governance. *JAMA* 2020; published online Jan 30. DOI:10.1001/jama.2020.1097.
- Henderson LA, Canna SW, Schulert GS, et al. On the alert for cytokine storm: immunopathology in COVID-19. *Arthritis Rheumatol* 2020 Apr 15. doi: 10.1002/art.41285. [Epub ahead of print].
- Mehta P, McAuley DF, Brown M, et al. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet* 2020 Mar 28;395(10229):1033-4.
- Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and important lessons from the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: summary of a report of 72 314 cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA* 2020 Feb 24. doi: 10.1001/jama.2020.2648. [Epub ahead of print].
- Livingston E., Bucher K. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) in Italy. *JAMA* 2020 Mar 17. doi: 10.1001/jama.2020.4344. [Epub ahead of print]/

- Onder G, Rezza G, Brusaferro S. Case-fatality rate and characteristics of patients dying in relation to COVID-19 in Italy. *JAMA* 2020 Mar 23. doi: 10.1001/jama.2020.4683. [Epub ahead of print].
- Lazzerini M, Putoto G. COVID-19 in Italy: momentous decisions and many uncertainties. *Lancet Glob Health* 2020;8(5):e641-2.
- Wang D, Hu B, Hu C, et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel Coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA* 2020;323(11):1061-9.
- Wu C, Chen X, Cai Y, et al. Risk factors associated with acute respiratory distress syndrome and death in patients with Coronavirus Disease 2019 pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Intern Med* 2020 Mar 13: e200994. [Epub ahead of print].
- Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA* 2016;315(8):801-10.
- Муромцева Г.А., Концевая А.В., Константинов В.В., и др. Распространенность факторов риска неинфекционных заболеваний в российской популяции в 2012–2013гг. Результаты исследования ЭССЕ-РФ. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2014;13(6):4–11 [Muromtseva GA, Kontsevaya AV, Konstantinov VV, et al. The prevalence of non-infectious diseases risk factors in Russian population in 2012–2013 years. Cardiovascular Therapy and Prevention 2014;13(6):4–11 (In Russ.)].
- Pillay TS. Gene of the month: the 2019-nCoV/SARS-CoV-2 novel coronavirus spike protein. *J Clin Pathol* 2020 Epub ahead of print: [please include Day Month Year]. doi:10.1136/jclinpath-2020-206658.
- Santos RAS, Sampaio WO, Alzamora AC, et al. The ACE2/Angiotensin-(1-7)/MAS axis of the renin-angiotensin system: focus on angiotensin-(1-7). *Physiol Rev* 2018;98(1):505–53.
- Ferrario CM, Jessup J, Chappell MC, et al. Effect of angiotensin-converting enzyme inhibition and angiotensin II receptor blockers on cardiac angiotensin-converting enzyme 2. *Circulation* 2005;111:2605–10.
- Furuhashi M, Moniwa N, Mita T, et al. Urinary angiotensin-converting enzyme 2 in hypertensive patients may be increased by olmesartan, an angiotensin II receptor blocker. *Am J Hypertens* 2015;28:15–21.
- Vaduganathan M, Vardeny O, Michel T, et al. Renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors in patients with Covid-19. *N Engl J Med* 2020;82:1653-9.
- Danser AHJ, Epstein M, Batlle D. Renin-angiotensin system blockers and the COVID-19 pandemic: at present there is no evidence to abandon renin-angiotensin system blockers. *Hypertension* 2020 25 Mar, <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.15082>
- Kuster GM, Pfister O, Burkard T, et al. SARS-CoV2: should inhibitors of the renin-angiotensin system be withdrawn in patients with COVID-19? *Eur Heart J* Mar 20. pii: ehaa235. [Epub ahead of print].
- ESC Guidance for the Diagnosis and Management of CV Disease during the COVID-19 Pandemic. <https://www.escardio.org/Education/COVID-19-and-Cardiology/ESC-COVID-19-Guidance>.
- Drucker DJ. Coronavirus infections and type 2 diabetes - shared pathways with therapeutic implications. *Endocr Rev* 2020 Jun 1;41(3). pii: bnaa011. doi: 10.1210/edrv/bnaa011.
- Grasselli G, Zangrillo A, Zanella A, et al. Baseline characteristics and outcomes of 1591 patients infected with SARS-CoV-2 admitted to ICUs of the Lombardy region, Italy. *JAMA* 2020 Apr 6. doi: 10.1001/jama.2020.5394. [Epub ahead of print].
- Team CC-R. Preliminary estimates of the prevalence of selected underlying health conditions among patients with Coronavirus Disease 2019 - United States, February 12-March 28, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 69:382-6.
- Petrilli CM, Jones SA, Yang J, et al. Factors associated with hospitalization and critical illness among 4,103 patients with COVID-19 disease in New York City. *medRxiv:2020.2004.2008.20057794*.
- Lighter J, Phillips M, Hochman S, et al. Obesity in patients younger than 60 years is a risk factor for Covid-19 hospital admission. *Clin Infect Dis* 2020 Apr 9. pii: ciaa415. [Epub ahead of print].
- Audit I 2020 ICNARC report on COVID-19 in critical care. In. April 10 2020 ed: ICNARC.
- Simonnet A, Chetboun M, Poissy J, et al. 2020 High prevalence of obesity in severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 (SARSCoV-2) requiring invasive mechanical ventilation. *Obesity (Silver Spring)* 2020 Apr 9. doi: 10.1002/oby.22831. [Epub ahead of print].
- Chuchalin AG, Khaltayev N, Antonov NS. Chronic respiratory diseases and risk factors in 12 regions of the Russian Federation. *Intern J COPD* 2014;9:963–74.
- Li X, Xu S, Yu M, et al. Risk factors for severity and mortality in adult COVID-19 inpatients in Wuhan. *J Allerg Clin Immunol* 2020; Apr 12. pii: S0091-6749(20)30495-4. [Epub ahead of print].
- Garg S, Kim L, Whitaker M, et al. Hospitalization rates and characteristics of patients hospitalized with laboratory-confirmed coronavirus disease 2019 - COVID-NET, 14 States, March 1-30, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2020;69:458-64.
- Gold JAW, Wong KK, Szablewski CM, et al. Characteristics and clinical outcomes of adult patients hospitalized with COVID-19 - Georgia, March 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2020;69: Early Release April 29.
- Halpin DMG, Faner R, Sibila O, et al. Do chronic respiratory diseases or their treatment affect the risk of SARS-CoV-2 infection? *Lancet Respir Med* 2020;8(5):436-8.
- Peters MC, Sajuthi S, Deford P, et al. COVID-19 related genes in sputum cells in asthma: relationship to demographic features and corticosteroids. *Am J Respir Crit Care Med* 2020 Apr 29. doi: 10.1164/rccm.202003-0821OC. [Epub ahead of print].
- Memoli MJ, Athota R, Reed S, et al. The natural history of influenza infection in the severely immunocompromised vs nonimmunocompromised hosts. *Clin Infect Dis* 2014;58:214-24.
- Moiseev S, Avdeev S, Brovko M, et al. Rheumatic diseases in intensive care unit patients with COVID-19. *Ann Rheum Dis* 2020.

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

35. Lu C, Li S, Liu Y. Role of immunosuppressive therapy in rheumatic diseases concurrent with covid-19. *Ann Rheum Dis* 2020 Apr 15. pii: annrheumdis-2020-217460.
36. Wang M, Cao R, Zhang L, et al. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. *Cell Res* 2020;30:269–71.
37. Yao X, Ye F, Zhang M, et al. In vitro antiviral activity and projection of optimized dosing design of hydroxychloroquine for the treatment of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2). *Clin Infect Dis* 2020. doi:10.1093/cid/ciaa237. [Epub ahead of print: 9 Mar 2020].
38. Gautret P, Lagier JC, Parola P, et al. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. *Int J Antimicrob Agents* 2020:105949.
39. Geleris J, Sun Y, Platt J, et al. Observational study of hydroxychloroquine in hospitalized patients with COVID-19. *NEJM* 2020 May 7, 2020 DOI: 10.1056/NEJMoa2012410.
40. Moiseev S, Avdeev S, Brovko M, et al. Is there a future for hydroxychloroquine/chloroquine in prevention of SARS-CoV-2 infection (COVID-19)? *Ann Rheum Dis*. 2020 Apr 21. pii: annrheumdis-2020-217570. [Epub ahead of print].
41. Chorin E, Dai M, Shulman E, et al. The QT interval in patients with SARS-CoV-2 infection treated with hydroxychloroquine/azithromycin. *MedRxiv* 2020.04.02.20047050; doi.org/10.1101/2020.04.02.20047050.