

Новая коронавирусная инфекция COVID-19 и особенности ее лечения у больного с сердечно-сосудистой патологией.

Клинический случай

ДЕНИСОВА А.Р., СИВАКОВА О.А., БЛИНОВА Н.В., ГАЛИЦИН П.В., ЯРОВОЙ С.Ю., КУШНИР П.Ф., ГАМАН С.А., ДАНИЛОВ Н.М., ЛИТВИН А.Ю., ПЕВЗНЕР Д.В., ЕЖОВ М.В.

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава России, Москва, Россия
Научно-исследовательский институт клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова

Резюме

Пациенты с наличием сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) представляют особую уязвимую группу населения в условиях пандемии коронавирусной инфекции COVID-19. Они наиболее подвержены риску заражения, тяжелому течению заболевания, а также более высокой летальности по сравнению со здоровой популяцией. В настоящее время отсутствуют рандомизированные клинические исследования, позволяющие определить наиболее эффективные подходы к лечению у данной категории больных. Представленный клинический пример демонстрирует возможности применения различных групп препаратов, рекомендованных для лечения COVID-19 и высокую эффективность терапии ингибитором рецептора интерлейкина-6 (ИЛ-6) у пациента с тяжелым течением новой коронавирусной инфекции и наличием сопутствующей сердечно-сосудистой патологии.

Ключевые слова: сердечно-сосудистые заболевания, новая коронавирусная инфекция, ингибитор рецептора интерлейкина-6.

Coronavirus infection COVID-19 and features of its treatment in a patient with cardiovascular pathology. Clinical case

DENISOVA A.R., SIVAKOVA O.A., BLINOVA N.V., GALITSIN P.V., YAROVY S.YU., KUSHNIR P.F., GAMAN S.A., DANILOV N.M., LITVIN A.YU., PEVZNER D.V., EZHOV M.V.

Federal State budget organization National medical research center of cardiology of the Ministry of healthcare of the Russian Federation.
15a, 3d Cherepkovskaya St., 121552, Moscow, Russian Federation
A.L. Myasnikov Institute of Clinical Cardiology

Summary

Patients with cardiovascular disease represent a particularly vulnerable population in a pandemic of the coronavirus infection COVID-19. They are more at risk of infection, a severe course of the disease, as well as a higher mortality rate compared to a healthy population. Currently, there are no randomized clinical trials to determine the most effective approaches to treatment in this category of patients. The presented clinical example demonstrates the possibilities of using various groups of drugs recommended for the treatment of COVID-19, and the high efficiency of treatment with an interleukin-6 receptor inhibitor (IL-6) in a patient with severe new coronavirus infection and the presence of concomitant cardiovascular pathology.

Key words: cardiovascular disease, coronavirus disease 2019, interleukin-6 receptor inhibitor.

Сведения об авторах:

Денисова Анастасия Романовна (автор, ответственный за переписку) — врач-кардиолог пятого кардиологического отделения НИИ кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии» МЗ РФ; контактный телефон: 8 (964) 563-60-70, e-mail: nastya4358@gmail.com, ORCID: 0000-0003-2686-3026

Сивакова Ольга Анатольевна — к. м. н., заведующая отделением, врач-кардиолог пятого кардиологического отделения НИИ кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии» МЗ РФ. E-mail: ya.olga-siv2012@ya.ru, ORCID: 0000-0002-0060-095X

Блинова Наталия Владимировна — к. м. н., н. с. отдела гипертензии НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России, ORCID: 0000-0001-5215-4894

Данилов Николай Михайлович — д. м. н., в. н. с. отдела гипертензии НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России; e-mail: ndanilov1@gmail.com, ORCID: 0000-0001-9853-9087

Литвин Александр Юрьевич — д. м. н., рук. лаб. апноэ сна, гл. н. с. отд. гипертензии НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России., проф. отд. высшего и дополнительного профессионального образования ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России., проф. каф. поликлинической терапии лечебного факультета ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова», тел.: 8 (916) 674-26-74, e-mail: alelitvin@yandex.ru, ORCID: 0000-0001-5918-9969

Галишин Павел Васильевич — врач-кардиолог пятого кардиологического отделения НИИ кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России, ORCID: 0000-0002-1310-7355

Яровой Сергей Юрьевич — аспирант отдела гипертензии НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России, ORCID: 0000-0002-1982-3061

Кушнир Павел Францевич — ординатор отдела неотложной кардиологии ФГБУ НМИЦ кардиологии. ORCID: 0000-0002-1768-9970.

Гаман Светлана Анатольевна — к. м. н., н. с. отдела томографии НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России; e-mail: svgamam@yandex.ru, ORCID: 0000-0002-4132-295X

Певзнер Дмитрий Вольфович — к. м. н., заведующий блоком интенсивной терапии отдела неотложной кардиологии НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России, ORCID: 0000-0002-5290-0065

Ежов Марат Владиславович — д. м. н., гл. н. с. лаборатории нарушений липидного обмена отдела проблем атеросклероза НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России, профессор, ORCID: 0000-0002-1518-6552

Введение

Пациенты с наличием таких факторов риска ССЗ, как мужской пол, пожилой возраст, сахарный диабет (СД) и ожирение, а также пациенты с установленными ССЗ и цереброваскулярными заболеваниями представляют наиболее уязвимую группу населения в условиях пандемии коронавирусной инфекции COVID-19 [1, 2].

Предыдущие исследования показали связь между ССЗ и острой респираторной вирусной инфекцией (ОРВИ), ассоциированной с Middle East respiratory syndrome, MERS [3, 4, 5]. Систематический анализ 637 случаев MERS-CoV показал, что СД и АГ распространены примерно у 50% пациентов, а ССЗ присутствуют в 30% случаев [5]. Кроме того, СД являлся независимым предиктором смертности у пациентов с ОРВИ, ассоциированной с MERS [3].

Исследование характеристик 5700 пациентов из США, госпитализированных с COVID-19, говорит о том, что АГ (56,6%), ожирение (41,7%), СД (33,8%), ишемическая болезнь сердца (11,1%) и застойная сердечная недостаточность (6,9%) являются наиболее распространенными сопутствующими заболеваниями [6]. Наличие коронавирусной инфекции COVID-19 представляет особую опасность в отношении декомпенсации имеющихся хронических заболеваний.

К основным механизмам ухудшения течения хронических ССЗ при ОРВИ относятся несоответствие возросших метаболических потребностей и сниженного сердечного резерва, высокий риск осложнений из-за разрыва атеросклеротической бляшки при вирус-индуцированном воспалении, возникновение тромботических осложнений ввиду прокоагулянтного эффекта воспаления, а также развитие полиорганной недостаточности, опосредованное провоспалительным цитокиновым ответом [7]. Кроме того, в проведенном анализе 44 672 подтвержденных случаев COVID-19 из города Ухани (Китай) были отмечены повышенные показатели летальности у пациентов с ССЗ (10,5%), СД (7,3%) и АГ (6,0%) [8]. Таким образом, данная категория больных представляет особый интерес и требует тщательного изучения для определения эффективных подходов к лечению.

Описание клинического случая

Пациент Н., 65 лет, госпитализирован в COVID центр ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России с жалобами на повышение температуры тела до 38,4 °С, наличие сухого кашля, одышки. С появлением первых симптомов (кашель, лихорадка) обратился в поликлинику по месту жительства, где на пятые сутки от начала заболевания была выполнена МСКТ легких и установлен диагноз двусторонней пневмонии.

Из анамнеза жизни известно, что длительное время регистрировал повышенные значения артериального давления (АД), максимально до 200/120 мм рт. ст., по поводу чего постоянно принимал периндоприл 4 мг в сутки, амлодипин 5 мг в сутки. В 2011 году перенес тромбоэмболию легочной артерии, принимал варфарин 2,5 мг в сутки. В том же году был установлен диагноз «СД 2-го типа».

Учитывая наличие сопутствующей сердечно-сосудистой патологии, а также таких факторов риска, как мужской пол, пожилой возраст, СД и ожирение, у пациента исходно имелся высокий риск осложненного течения COVID-19, что требовало особого внимания.

При поступлении состояние пациента было средней тяжести, ИМТ — 37 кг/м², ЧДД — 23–25 уд./мин., температура тела — 38,5 °С, насыщение крови кислородом при дыхании атмосферным воздухом — 93%, АД — 160/90 мм рт. ст., ЧСС — 101 уд./мин., количество баллов по шкале NEWS — 4.

В общем анализе крови клинически значимых отклонений от нормы не выявлялось (лейкоциты $7,9 \cdot 10^9$ /л, лимфоциты 1,4 тыс./мкл, тромбоциты $216 \cdot 10^9$ /л). В биохимическом анализе крови обращал на себя внимание высокий уровень глюкозы — 20,9 ммоль/л. Отмечалось пятикратное увеличение концентрации С-реактивного белка (СРБ) — 28 мг/л (0,00–5,00), уровень прокальцитонина находился в пределах референсных значений — 0,11 нг/мл (0,00–0,50) (табл. 1).

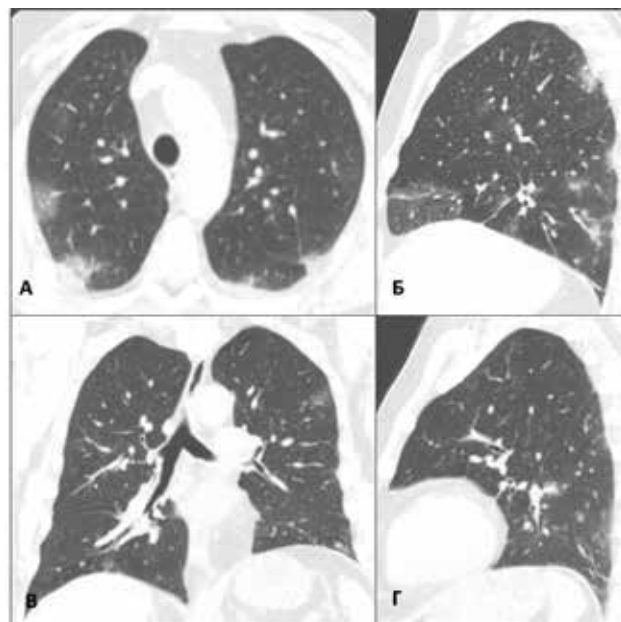
На ЭКГ ритм синусовый, ЧСС — 98 уд./мин., QTc — 415 мс.

При проведении ЭхоКГ выявлены расширение корня аорты до 4,4 см, признаки повышения давления наполнения ЛЖ, зон нарушения локальной сократимости не было, ЦВД в пределах нормы, данных за наличие легочной гипертензии не получено.

По данным МСКТ во всех сегментах обоих легких определялись множественные участки интерстициальной инфильтрации по типу «матового стекла» преимущественно субплевральной локализации, округлой и неправильной формы, в средней доле правого легкого определялся наиболее крупный участок «матового стекла» размерами до 9,0 см. В проекции сегментов С5 правого и левого легкого имелись субплевральные участки консолидации размерами: справа до 1,0 см, слева до 3,2 см. Объем поражения паренхимы обоих легких — 25–30%. Просветы трахеи и крупных бронхов свободны, стенки средних и мелких бронхов уплотнены. Определялось следовое количество жидкости в левой плевральной полости. Жидкости в правой плевральной полости, полости перикарда, увеличенных внутригрудных и подмышечных лимфоузлов нет. Ствол и ветви легочной артерии не расширены. Заключение: КТ-признаки двусторонней интерстициальной полисегментарной пневмонии (высокая вероятность COVID-19). Средняя степень поражения (КТ-2). Признаки хронического бронхита (рис. 1).

В отделении назначена этиотропная терапия в соответствии с актуальной на тот момент версией

Рисунок 1. МСКТ ОГК (16.04.2020 года) в легочном окне: в аксиальной (А), сагиттальной (Б, Г) и фронтальной (В) плоскостях. Во всех сегментах обоих легких определяются участки интерстициальной инфильтрации по типу «матового стекла» преимущественно субплевральной локализации, наиболее крупный из них в средней доле правого легкого. В С5 правого и левого легких видны небольшие субплевральные участки консолидации. Следовое количество жидкости в левой плевральной полости.

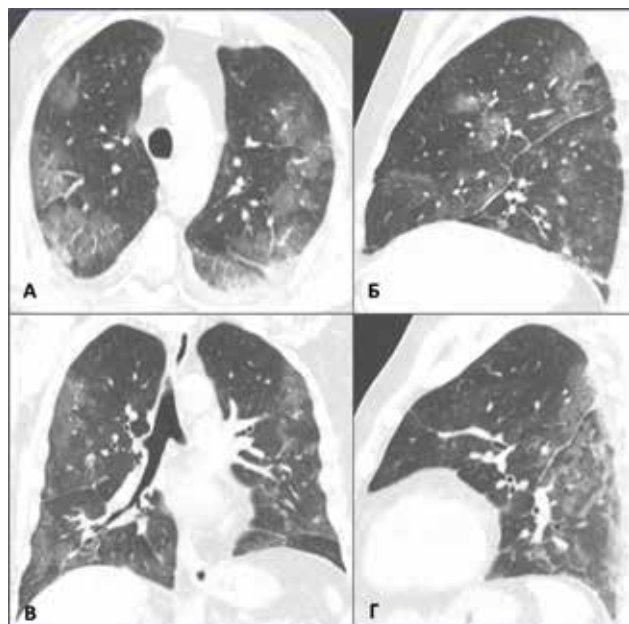


Временных методических рекомендаций по профилактике, диагностике и лечению новой коронавирусной инфекции COVID-19 [8]: гидроксихлорохин 400 мг/сутки, азитромицин 500 мг/сутки, а также продолжена терапия сопутствующей сердечно-сосудистой патологии (периндоприл 4 мг, амлодипин 5 мг, варфарин 2,5 мг, инсулин короткого действия согласно уровню гликемии).

Несмотря на проводимую терапию, в течение четырех последующих дней у пациента регистрировалось повышение температуры тела до 39,7 °С с кратковременным эффектом от введения парацетамола. С пятых суток госпитализации стали прогрессировать признаки дыхательной недостаточности: насыщение крови кислородом при дыхании атмосферным воздухом на спине составляло 88%, в газовом составе крови парциальное давление кислорода в артериальной крови составило 47 мм рт. ст., индекс оксигенации — 224, в связи с чем в прон-позиции проводилась кислородотерапия со скоростью 10 л/мин., на фоне которой сатурация повышалась до 92%.

На шестые сутки госпитализации в анализах крови обращало внимание появление нейтрофильного лейкоцитоза (лейкоциты $12,4 \cdot 10^9$ /л, нейтрофилы 11 тыс./мкл), СРБ достиг уровня 160 мг/л. ПЦР на SARS-CoV-2 отрицательный (табл. 1).

Рисунок 2. МСКТ ОГК (19.04.2020 года) в легочном окне: в аксиальной (А), сагиттальной (Б, Г) и фронтальной (В) плоскостях. По сравнению с МСКТ от 16.04.2020 года отмечается увеличение объема и выраженности инфильтративных изменений во всех отделах обоих легких, появление жидкости в правой плевральной полости и увеличение количества жидкости в левой плевральной полости. В задних отделах обоих легких видны субплевральные консолидации.



Выполнена МСКТ легких, по результатам которой отмечалась отрицательная динамика в виде увеличения поражения легочной ткани до 75% (КТ-3), появление жидкости в правой плевральной полости и увеличения ее количества в левой плевральной полости до 1 см (рис. 2).

К терапии был добавлен противовирусный препарат лопинавир + ритонавир 400 + 100 мг 2 раза в сутки, в связи с наличием нейтрофильного лейкоцитоза и высокой вероятностью присоединения бактериальной инфекции — цефтриаксон 2000 мг в сутки внутривенно. Учитывая наличие тяжелой пневмонии, перенесенной тромбоэмболии легочной артерии в анамнезе, а также высокий риск развития нежелательных эффектов от совместного назначения варфарина и лопинавира + ритонавира, в качестве антикоагулянтной терапии был назначен эноксапарин натрия в лечебной дозе.

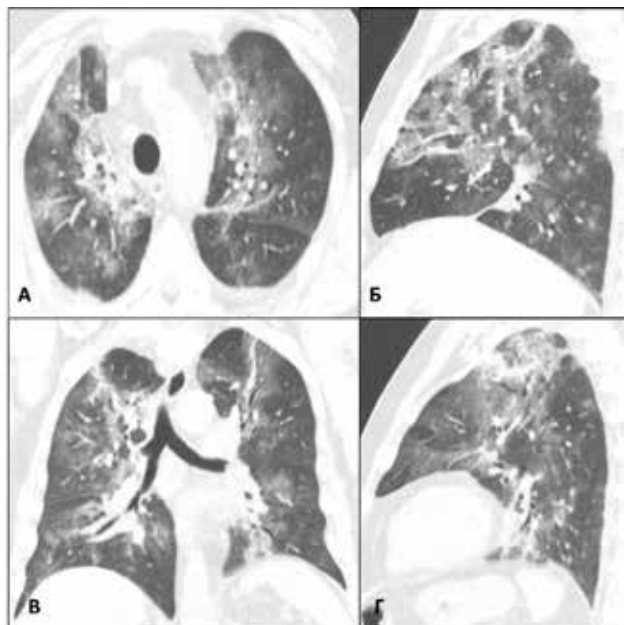
Несмотря на проводимое лечение, состояние пациента продолжало прогрессивно ухудшаться. Ежедневно регистрировалась лихорадка до 39,2 °С, насыщение крови кислородом составляло не более 90% (в prone-позиции на фоне инсфуляции кислорода со скоростью 10 л/мин.), АД находилось в пределах 120–150/80–90 мм рт. ст., ЧСС — 90–110 уд./мин., ЧДД — 25–30 мин.

В анализах крови обращало на себя внимание стойкое увеличение уровня СРБ >160 мг/л, при нормальном уровне прокальцитонина 0,12 нг/мл, ИЛ-6 до 196,6 ед./мл (0,00–7,00), ферритина до 706 нг/мл (20–250) (табл. 1).

Таблица 1. Динамика клинического состояния пациента Н. на фоне проводимой терапии.

День госпитализации	1	4	6	8	9	11	22
Температура тела, °С	38,5	38,7	39,0	39,2	36,6	36,2	36,3
АД, мм рт. ст.	160/90	130/70	138/90	140/80	146/78	120/70	124/82
ЧСС, уд./мин.	101	100	110	98	88	80	78
ЧДД, уд./мин.	23	25	25	30	18	18	16
SpO ₂ , %	93	87	85	90	99	96	99
Скорость О ₂ , л/мин.	-	-	-	10	7	-	-
Лейкоциты, 10 ⁹ /л	7,9	8,5	12,4	11	6,7	3,8	5,6
Нейтрофилы, тыс./мкл	5,8	5	11	8,1	4,1	1,6	1,5
СРБ, мг/л	28	-	160	>160	134	17,4	4,2
Прокальцитонин, нг/мл	0,11	-	-	0,12	-	-	0,1
ИЛ-6, Ед./мл	-	-	-	196,6	-	0,1	-
ПЦР на SARS-CoV-2	-	-	отр.	-	-	отр.	отр.
МСКТ	КТ-2	-	КТ-3	КТ-4	-	КТ-3	КТ-2
Лечение	+ гидроксихлорохин; азитромицин варфарин		+ лопинавир/ ритонавир эноксапарин		+ тоцилизумаб 600 мг		

Рисунок 3. МСКТ ОГК (21.04.2020 года) в легочном окне: в аксиальной (А), сагиттальной (Б, Г) и фронтальной (В) плоскостях. По сравнению с КТ от 19.04.2020 года отмечается увеличение объема и повышение плотности инфильтративных изменений легочной ткани в обоих легких «матового стекла» с появлением утолщения междольковых перегородок по типу «бульбная мостовая». В верхних и нижних отделах легких видны грубые тяжистые перибронхиальные и субплевральные зоны консолидации. Имеется умеренное количество жидкости в обеих плевральных полостях.

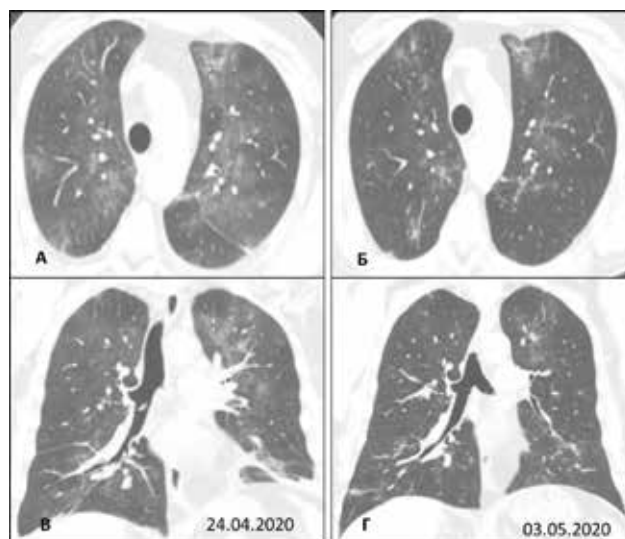


По данным повторной МСКТ отмечалась выраженная отрицательная динамика в виде значительно-го увеличения размеров и интенсивности диффузной сливной инфильтрации легочной ткани всех долей легких по типу «матового стекла», увеличения количества жидкости в обеих плевральных полостях (толщина слоя до 1,5 см), процент поражения легочной ткани — до 90%, критическая степень поражения, КТ-4 (рис 3).

Таким образом, принимая во внимание клиническую картину, лабораторно-инструментальные данные, состояние пациента было расценено как тяжелое течение коронавирусной инфекции с развитием признаков «цитокинового шторма», в связи с чем было принято решение о внутривенном введении блокатора рецепторов ИЛ-6 тоцилизумаба в дозе 600 мг [9].

Через 12 часов после введения препарата отмечалась положительная динамика в виде нормализации температуры тела, сатурации, отсутствия необходимости в проведении кислородотерапии, уменьшения концентрации провоспалительных маркеров. На 15-е сутки госпитализации уровень СРБ снизился до 4,2 мг/л, лейкоцитов — до $5,6 \cdot 10^9/\text{л}$, ферритина — до 60 нг/мл. ПЦР на SARS-CoV-2 отрицательный (табл. 1).

Рисунок 4. МСКТ ОГК в динамике: 24.04.2020 года (А, В) и 03.05 (Б, Г) в легочном окне в аксиальных (А, Б) и фронтальных (В, Г) проекциях. По сравнению с КТ от 21.04.2020 года на данной серии изображений отмечается последовательное уменьшение объема и снижение плотности инфильтративных изменений легочной ткани в обоих легких. Уменьшение количества жидкости в обеих плевральных полостях. Снижение тяжести поражения легких: КТ-3 (24.04.2020) и КТ-2 (03.05.2020).



По данным МСКТ отмечалась положительная динамика в виде уменьшения поражения легочной ткани до 75 % (КТ-3), далее — до 50 % (КТ-2) (рис. 4).

В связи со стабилизацией состояния был возобновлен прием варфарина 2,5 мг (под контролем МНО), продолжена гипотензивная терапия (периндоприл 4 мг, амлодипин 5 мг), инициирован прием гипогликемической терапии, рекомендованной эндокринологом (инсулин длительного и короткого действия), а также прием гиполипидемической терапии (аторвастатин 40 мг).

На 22-е сутки пациент был выписан в удовлетворительном состоянии с рекомендациями о необходимости наблюдения у кардиолога, пульмонолога и эндокринолога.

Обсуждение

В настоящее время, в условиях пандемии, кардиологи активно участвуют в лечении пациентов с COVID-19. Известно, что коронавирусная инфекция может напрямую влиять на развитие осложнений ССЗ, а существующие заболевания могут predispose к инфекции COVID-19, и, кроме того, данная категория пациентов имеет повышенный риск неблагоприятных исходов [2, 6, 7, 8].

В настоящее время нет доказанных эффективных способов лечения COVID-19, различные

фармакологические препараты находятся в стадии активных исследований. Особенно важно проанализировать потенциальные побочные эффекты, влияющие на сердечно-сосудистую систему, и взаимодействие препаратов для лечения ССЗ и COVID-19.

Широко обсуждаемым вопросом среди исследователей и клиницистов является тактика применения блокаторов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС). Проблема обусловлена особенностями патогенеза COVID-19: инфицирование клетки хозяина SARS-CoV-2 происходит через рецепторы ангиотензинпревращающего фермента 2 (АПФ2), в свою очередь, блокаторы РААС могут повышать уровни экспрессии АПФ2, что и индуцировало дискуссии о возможности применения данных препаратов у пациентов в условиях пандемии COVID-19 [10].

Многие кардиологические сообщества Европы, Америки, Великобритании сформулировали свою позицию относительно использования ингибиторов АПФ/антагонистов рецепторов ангиотензина II у пациентов с COVID-19 [11, 12, 13]. Мнение Российского кардиологического общества согласуется с позицией зарубежных экспертов: рекомендовано продолжать терапию блокаторами РААС у пациентов с COVID-19, уже получающих их по показаниям (АГ, ишемическая болезнь сердца, сердечная недостаточность); не следует инициировать или отменять терапию за исключением действий, основанных на стандартной клинической практике [14].

Многочисленные противовирусные лекарственные препараты использовались для ограничения репликации вируса. В частности, к ним относятся ингибиторы протеазы, такие как лопинавир/ритонавир (используемый для лечения ВИЧ), который широко использовался в китайской и итальянской практике ведения больных с новой коронавирусной инфекцией. Однако недавно завершено рандомизированное контролируемое открытое исследование, по результатам которого у госпитализированных взрослых пациентов с тяжелой формой COVID-19 при лечении лопинавиром/ритонавиром не наблюдалось никаких преимуществ по сравнению с группой стандартного лечения [15].

Хлорохин, который используется в качестве противомаларийного средства, блокирует вирусную инфекцию за счет повышения эндосомного pH, необходимого для слияния вируса/клетки; также было продемонстрировано, что *in vitro* хлорохин обладает ингибирующей активностью в отношении SARS-CoV-2 [16, 17]. В то же время использование хлорохина и гидроксихлорохина опасно развитием токсического повреждения миокарда, рестриктивной или дилатационной кардиомиопатии, нарушений ритма и проводимости сердца [18, 19]. Кроме того, из-за влияния хлорохина на ингибирование CYP2D6, бета-блокаторы, метаболизируемые через CYP2D6 (такие как метопролол, карведилол, пропранолол или лабеталол), могут иметь повышенную концентрацию в плазме крови, что требует тщательного мониторинга сердечного ритма и колебаний АД [20].

В патогенезе острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС) вследствие COVID-19 важное место занимает избыточный ответ иммунной системы с развитием синдрома высвобождения цитокинов («цитокиновый шторм»).

Клинически он может проявляться стойкой фебрильной лихорадкой, гепатоспленомегалией, отеком, геморрагическим синдромами, ОРДС, симптомами поражения центральной нервной системы, изменениями лабораторных показателей (повышение уровня ИЛ-6 >40 пг/мл, ферритина сыворотки крови >600 нг/мл, СРБ >60 мг/л или рост уровня СРБ в 3 раза на 8–14-й день заболевания) [1].

Поскольку «цитокиновый шторм», по-видимому, является ключевым патогенетическим процессом у пациентов с тяжелым течением COVID-19, рассматриваются подходы к использованию иммуносупрессивной и иммуномодулирующей терапии.

Иммуномодулирующая терапия включает моноклональные антитела к рецептору ИЛ-6. ИЛ-6 является важным биомаркером и возможной мишенью для оценки риска сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности [21]. Терапевтическое воздействие на рецептор ИЛ-6 используется для профилактики и лечения синдрома высвобождения цитокинов, который может проявляться развитием тахикардии, гипотензии, дисфункции ЛЖ, сердечной недостаточности и кардиогенного шока. Также сообщается о возможной кардиотоксичности, связанной с «цитокиновым штормом», главным образом проявляющейся в виде нарушений ритма и проводимости сердца, повышения уровня BNP и тропонина I [22]. Препарат тоцилизумаб, используемый для лечения ревматоидного артрита, ювенильного идиопатического артрита, болезней Каслмана, гигантоклеточного артериита и артериита Такаясу, в настоящее время одобрен для лечения пациентов с повышенным уровнем ИЛ-6 в плазме и тяжелыми осложнениями, вызванными COVID-19 [1].

В представленном клиническом примере у пациента имелось множество факторов риска (мужской пол, ожирение, СД, АГ), что ожидаемо привело к крайне тяжелому течению коронавирусной инфекции, которая осложнилась развитием пневмонии, ОРДС и синдрома высвобождения цитокинов. Ввиду отсутствия положительной динамики на фоне проводимой терапии гидроксихлорохином, лопинавиром/ритонавиром препаратом выбора стал тоцилизумаб, который показал высокую эффективность и безопасность у данного пациента.

Результаты Кокрейновского систематического обзора [23], включающего в том числе препарат тоцилизумаб, говорят о том, что среди людей, принимавших любые биологические лекарства, 127 из 1000 имели значимые побочные эффекты, у них развивались серьезные инфекционные процессы, туберкулез, лимфома, застойная сердечная недостаточность, что требует особого внимания. В частности, в настоящее время остается открытым вопрос о необходимости добавления

антибактериальных препаратов или эскалации их дозы во время проведения терапии ингибиторами рецепторов интерлейкинов у больных COVID-19.

Кроме того, продолжительность наблюдаемого «цитокинового шторма» и увеличения уровня ИЛ-6 у пациентов с COVID-19 остается неизвестной. Соответственно, мониторинг воспалительных биомаркеров у этих пациентов в среднесрочной и долгосрочной перспективе имеет большое значение. Точно так же следует тщательно оценивать риск развития ССЗ как во время острого периода заболевания, так и в последующие годы. Китайские исследователи в настоящее время зарегистрировали несколько клинических испытаний тоцилизумаба, которые будут включать пациентов с COVID-19 [24, 25, 26, 27, 28, 29].

Особое внимание в течении COVID-19 заслуживает система гемостаза. COVID-19 вызывает повышение свертываемости крови. У пациентов часто выявляются тромботические осложнения с выявлением крупных тромбов, а также признаки тромбоза на микроциркуляторном уровне, который может лежать в основе поражения многих органов. Механизм гиперкоагуляции у пациентов с COVID-19 предположительно связан с выраженной эндотелиальной дисфункцией и индукцией агрегации тромбоцитов (эндотелий несет на себе рецепторы АПФ2 и является мишенью для вируса SARS-CoV-2). В настоящее время широко используется назначение антикоагулянтной терапии. Терапия антикоагулянтами, по-видимому, связана с уменьшением смертности у пациентов с тяжелым течением COVID-19 [30]. Однако до конца не определены четкие показания к назначению антикоагулянтов и какие препараты при этом лучше использовать. Тем не менее на сегодняшний

момент экспертные сообщества рекомендуют использовать у пациентов с COVID-19 низкомолекулярные гепарины [31]. В нашем случае, учитывая среднетяжелое течение коронавирусной инфекции и отсутствие риска потенциального взаимодействия препаратов в начале заболевания, был продолжен прием варфарина, однако в дальнейшем в связи с развитием тяжелого течения COVID-19, а также перенесенным эпизодом тромбоэмболии легочной артерии в анамнезе было принято решение о переводе пациента на лечебную дозу эноксаприна натрия.

Заключение

Несмотря на наличие в настоящее время большого количества опубликованной информации о течении коронавирусной инфекции у больных с ССЗ, в большей мере это представление клинических примеров и данных наблюдательных проспективных и ретроспективных клинических исследований и их метаанализов. В представленном клиническом случае мы продемонстрировали особенности назначения медикаментозной терапии у пациента с тяжелым течением новой коронавирусной инфекции и наличием сопутствующей сердечно-сосудистой патологии, в частности возможность и высокую эффективность терапии ингибитором рецептора интерлейкина-6 (тоцилизумаб). Однако, для того чтобы получить ответы на вопросы, касающиеся тактики ведения данной категории больных, необходимо дождаться результатов рандомизированных клинических исследований.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Министерство здравоохранения Российской Федерации «Временные методические рекомендации: профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 7 (03.06.2020)». Ссылка активна на 26.06.2020 [Ministerstvo zdorovoohraneniya Rossijskoj Federacii «Vremennye metodicheskie rekomendacii: profilaktika, diagnostika i lechenie novoj koronavirusnoj infekcii (COVID-19). Versija 7 (03.06.2020)» Accessed 26.06.2020. (In Russ.)]. https://static-0.rsmznzdrav.ru/system/attachments/attaches/000/050/584/original/03062020_0%D0%9CR_COVID-19_v7.pdf
2. Zhou F, Yu T, Du R., Fan G., Liu Y., Liu Z., Xiang J., Wang Y., Song B., Gu X., Guan L., Wei Y., Li H., Wu X., Xu J., Tu S., Zhang Y., Chen H., Cao B. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*. 2020; 395 (10229): 1054–1062. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30566-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30566-3)
3. Yang J.K., Feng Y., Yuan M.Y., Yuan S.Y., Fu H.J., Wu B.Y., Sun G.Z., Yang G.R., Zhang X.L., Wang L. et al. Plasma glucose levels and diabetes are independent predictors for mortality and morbidity in patients with SARS. *Diabet Med*. 2006. 23: 623–628.
4. Yu C.M., Wong R.S., Wu E.B., Kong S.L., Wong J., Yip G.W., Soo Y.O., Chiu M.L., Chan Y.S., Hui D. et al. Cardiovascular complications of severe acute respiratory syndrome. *Postgrad. Med. J.* 2006. 82: 140–144.
5. Badawi A., Ryoo S.G. Prevalence of comorbidities in the Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV): a systematic review and meta-analysis. *Int. J. Infect. Dis.* 2016. 49: 129–133.
6. Richardson S., Hirsch J.S., Narasimhan M., Crawford J.M., McGinn T., Davidson K.W., and the Northwell C.-R.C., Barnaby D.P., Becker L.B., Chelico J.D., Cohen S.L., Cookingham J., Coppa K., Diefenbach M.A., Dominello A.J., Duer-Hefele J., Falzon L., Gitlin J., Hajjizadeh N., Harvin T.G., Hirschwerk D.A., Kim E.J., Kozel Z.M., Marrast L.M., Mogavero J.N., Osorio G.A., Qiu M., Zanos T.P. Presenting Characteristics, Comorbidities, and Outcomes Among 5700 Patients Hospitalized With COVID-19 in the New York City Area. *JAMA*. 2020; 323 (20): 2052–2059. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.6775>
7. Shlyakho E.V., Konradi A.O., Arutyunov G.P., Arutyunov A.G., Bautin A.E., Boytsov S.A., Villevalde S.V., Grigoryeva N.Y., Duplyakov D.V., Zvartau N.E., Kozioleva N.A., Lebedev D.S., Malchikova S.V., Medvedeva E.A., Mikhailov E.N., Moiseeva O.M., Orlova Y.A., Pavlova T.V., Pevsner D.V., Petrova M.M., Rebrov A.P., Sitnikova M.Y., Solovyova A.E., Tarlovskaya E.I., Trukhsina M.A., Fedotov P.A., Fomin I.V., Khripun A.V., Chesnikova A.I., Shaposhnik I.I., Yavelov I.S., Yakovlev A.N. Guidelines for the diagnosis and treatment of circulatory diseases in the context of the COVID-19 pandemic. *Russian Journal of Cardiology*. 2020; 25 (3): 3801. (In Russ.) <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2020-3-3801>
8. Zunyou Wu, MD, PhD; Jennifer M. McGoogan, PhD. 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*. April 7, 2020; 323 (13): 1239–1242. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.2648>

9. Министерство здравоохранения Российской Федерации «Временные методические рекомендации: профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 5 (08.04.2020)». Ссылка активна на 26.06.2020 [Ministerstvo zdravooohranenija Rossijskoj Federacii «Vremennye metodicheskie rekomendacii: profilaktika, diagnostika i lechenie novoj koronavirusnoj infekcii (COVID-19). Versija 5 (08.04.2020)» Accessed 26.06.2020. (In Russ.)]. https://static-1.rosminzdrav.ru/system/attachments/attaches/000/049/951/original/09042020_%D0%9C%D0%A0_COVID-19_v5.pdf
10. S. Groß, C. Jahn, S. Cushman, C. Bär, T. Thum. SARS-CoV-2 Receptor ACE2-dependent Implications on the Cardiovascular System: From Basic Science to Clinical Implications *J. Mol. Cell. Cardiol.* 2020 Apr. 30; 144: 47–53. <https://doi.org/10.1016/j.jmcc.2020.04.031>infection (COVID-19). Version 5 (04/08/2020).
11. [https://www.escardio.org/Councils/Council-on-Hypertension-\(CHT\)/News/position-statement-of-the-esc-council-on-hypertension-on-ace-inhibitors-and-ang](https://www.escardio.org/Councils/Council-on-Hypertension-(CHT)/News/position-statement-of-the-esc-council-on-hypertension-on-ace-inhibitors-and-ang).
12. <https://www.acc.org/latest-in-cardiology/articles/2020/03/17/08/59/hfsa-acc-aha-statement-addresses-concerns-re-using-raas-antagonists-in-covid-19>
13. <https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-advises-continued-use-medicines-hypertension-heart-kidney-disease-during-covid-19-pandemic>
14. https://scardio.ru/news/novosti_obschestva/lechenie_iapf_ili_bra_vo_vremya_pandemii_covid19/?fbclid=IwAR2TIYOD20Q-6Gim5aCASVsbA3-AcKJhaaUf9H-6uNK2bV7H5-rElmNqWUA
15. Bin Cao, M.D., Yeming Wang, M.D., Danning Wen, M.D., Wen Liu, M.S., Jingli Wang, M.D., Guohui Fan, M.S., Lianguo Ruan, M.D., Bin Song, M.D., Yanping Cai, M.D. et al. A Trial of Lopinavir – Ritonavir in Adults Hospitalized <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2001282>
16. 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.
17. J. Gao, Z. Tian, X. Yang. Breakthrough: chloroquine phosphate has shown apparent efficacy in treatment of COVID-19 associated pneumonia in clinical studies. *Biosci. Trends*, 14, 2020, pp. 72–73.
18. R.L. Page 2nd, C.L. O'Bryant, D. Cheng, et al. Drugs that may cause or exacerbate heart failure: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*, 134, 2016, pp. e32–e69.
19. E. Tonnesmann, R. Kandolf, T. Lewalter. Chloroquine cardiomyopathy — a review of the literature *Immunopharmacol Immunotoxicol*, 35 (2013), pp. 434–442.
20. Liverpool Drug Interaction Group. Interactions with Experimental COVID-19 Therapies. <https://www.covid19-druginteractions.org/>
21. L. Ziegler, A. Gajulapuri, P. Frumento, A. Bonomi, H. Wallén, U. Bruna Gigante. Interleukin 6 Trans-Signalling and Risk of Future Cardiovascular Events. *Cardiovasc Res.* 2019 Jan 1;115(1):213–221. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvy191>.
22. Jamal F.A., Khaled S.K. The cardiovascular complications of chimeric antigen receptor T cell therapy. *Curr. Hematol. Malig. Rep.* 2020; <https://doi.org/10.1007/s11899-020-00567-4>.
23. Singh J.A., Wells G.A., Christensen R., Tanjong Ghogomu E., Maxwell L.J., MacDonald J.K., Filippini G., Skoetz N., Francis D.K., Lopes L.C., Guyatt G.H., Schmitt J., La Mantia L., Weberschock T., Roos J.F., Siebert H., Hershan S., Cameron C., Lunn M.P.T., Tugwell P., Buchbinder R. Adverse effects of biologics: a network meta-analysis and Cochrane overview (Review). *The Cochrane Library*. 2012, Issue 7. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD008794.pub2>.
24. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04306705?term=NCT04306705>
25. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04335071?term=NCT04335071>
26. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04331808?term=NCT04331808>
27. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04310228?term=NCT04310228>
28. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04339712?term=NCT04339712>
29. Maes B., Bosteels C., De Leeuw E., Declercq J., Van Damme K., Delporte A., Demeyere B., Vermeersch S., Vuylsteke M., Willaert J., Bollé L., Vanbiervliet Y., Decuypere J., Libeer F., Vandecasteele S., Peene I., Lambrecht B. Treatment of severely ill COVID-19 patients with anti-interleukin drugs (COV-AID): A structured summary of a study protocol for a randomised controlled trial. *Trials*. 2020 Jun. 3; 21 (1): 468. <https://doi.org/10.1186/s13063-020-04453-5>.
30. N. Tang, H. Bai, X. Chen, J. Gong, D. Li, Z. Sun. Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy. *Journal of thrombosis and haemostasis*. Volume18, Issue 5, May 2020, Pages 1094–1099. <https://doi.org/10.1111/jth.14817>
31. J. Thachil, N. Tang, S. Gando, A. Falanga, M. Cattaneo, M. Levi, C. Clark, T. Iba. ISTH interim guidance on recognition and management of coagulopathy in COVID-19. *Journal of thrombosis and haemostasis*. May 2020; v 186: issue 5: 1023–1026. <https://doi.org/10.1111/jth.14810>