

ВНУТРЕННИЕ БОЛЕЗНИ INTERNAL DISEASES

УДК 616-01:101.8

DOI 10.52575/2687-0940-2021-44-2-139-153

Дискуссионные вопросы этиологии, патогенеза и лечения новой коронавирусной инфекции COVID-19 у пациентов с сопутствующей сердечно-сосудистой патологией

Елисеева Л.Ю., Боровкова Н.Ю., Грехов А.В.

Приволжский исследовательский медицинский университет,
Россия, 603005, г. Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, д. 10/1
E-mail: luu_mu@mail.ru

Аннотация. Пандемия новой коронавирусной инфекции COVID-19, которая охватила в 2020 году весь мир, стала серьезной угрозой для жизни и здоровья человечества. В который раз перед ученым сообществом и клиницистами встал вопрос об изучении нового микроорганизма, разработке диагностических тестов для его определения, исследовании патогенетических механизмов, разработке терапевтических воздействий на данный вирус. Отмечено, что на течение новой коронавирусной инфекции оказывает влияние наличие сопутствующих патологий, среди которых одной из наиболее часто встречающихся является сердечно-сосудистая патология. Сопутствующая кардиоваскулярная патология усугубляет течение данной инфекции, кроме того, нередко развивается миокардиальное повреждение, которое в разы повышает вероятность летального исхода. Путь проникновения вирусной РНК в клетку осуществляется через рецептор к ангиотензинпревращающему ферменту (ACE2), который играет ключевую роль в развитии кардиоваскулярной патологии. Именно эта взаимосвязь обусловила возникновение некоторых спорных вопросов в лечении кардиоваскулярной патологии в эпоху пандемии коронавирусной инфекции. В данной работе мы предприняли попытку обсуждения этиологии, патогенетических основ развития новой коронавирусной инфекции COVID-19, а также современных подходов к ее терапии.

Ключевые слова: новая коронавирусная инфекция, COVID-19, SARS-CoV-2, ACE2, сердечно-сосудистая патология, гидроксихлорохин, фавипиравир, азитромицин, кардиотоксичность.

Для цитирования: Елисеева Л.Ю., Боровкова Н.Ю., Грехов А.В. 2021. Дискуссионные вопросы этиологии, патогенеза и лечения новой коронавирусной инфекции COVID-19 у пациентов с сопутствующей сердечно-сосудистой патологией. Актуальные проблемы медицины. 44 (2): 139–153. DOI: 10.52575/2687-0940-2021-44-2-139-153.

Discussion issues of etiology, pathogenesis and treatment of new coronaviral infection COVID-19 in patients with concomitant cardiovascular diseases

Lyudmila Yu. Eliseeva, Natalya Yu. Borovkova, Alexander V. Grekhov

Privolzhsky Research Medical University,
10/1 pl. Minin and Pozharsky, Nizhny Novgorod, 603005, Russia
E-mail: luu_mu@mail.ru



Abstract. The pandemic of the new coronavirus infection COVID-19, which swept the whole world in 2020, has become a serious threat to the life and health of humanity. Once again, the scientific community and clinicians were faced with the question of studying a new microorganism, developing diagnostic tests for its determination, studying pathogenetic mechanisms, and developing therapeutic effects on this virus. It is noted that the course of a new coronavirus infection is influenced by the presence of concomitant pathology, among which cardiovascular pathology is one of the most common. Concomitant cardiovascular pathology aggravates the course of this infection, in addition, myocardial injury often develops, which significantly increases the probability of a fatal outcome. The pathway of penetration of the viral RNA into the cell via the receptor for angiotensin-converting enzyme (ACE2), which plays a key role in the development of cardiovascular disease. It is this relationship that has led to the emergence of some controversial issues in the treatment of cardiovascular pathology in the era of the coronavirus infection pandemic. In this study we attempted to discuss the etiology, pathogenesis foundations for the development of the new coronavirus infection COVID-19, as well as modern approaches to its treatment.

Keywords: new coronavirus infection, COVID-19, SARS-CoV-2, ACE2, cardiovascular disease, hydroxychloroquine, favipiravir, azithromycin, cardiotoxicity.

For citation: Eliseeva L.Yu., Borovkova N.Yu., Grekhov A.V. 2021. Discussion issues of etiology, pathogenesis and treatment of new coronaviral infection COVID-19 in patients with concomitant cardiovascular diseases. *Challenges in Modern Medicine*. 44 (2): 139–153 (in Russian). DOI: 10.52575/2687-0940-2021-44-2-139-153.

Введение

Для всего мира 2020 год стал особенным; он, определенно, войдет в историю, и одна из причин этому – пандемия нового вирусного заболевания COVID-19, которое было впервые зарегистрировано 31 декабря 2019 г. в г. Ухань, Китай. 11 февраля 2020 года ВОЗ дала название новой пневмонии, вызванной коронавирусом – заболевание COVID-19. Примерно в то же время Международная классификационная комиссия объявила, что предварительно известный как 2019-nCov будет иметь следующее название – тяжелый острый респираторный синдром, вызываемый коронавирусом-2 (SARS-CoV-2) [Malik, 2020].

Появление каких-либо новых заболеваний закономерно порождает множество вопросов. Первым из них является вопрос идентификации возбудителя или причины патологии, иными словами – вопрос этиологии. Второй вопрос – необходимость изучения механизмов, которые лежат в основе развития данной болезни, то есть определение патогенеза. Следующим шагом является выявление диагностических критериев, позволяющих установить диагноз, что неразрывно связано с диагностическими методиками. В завершении – поиск и разработка наиболее оптимальных путей, направленных на борьбу с патологией. Таким образом, завершается данный цикл определением тактики лечения. На примере новой коронавирусной инфекции можно четко проследить, как гипотезы, возникшие в момент, когда данный вирус был лишь выделен, претерпевают поражение при дальнейшем изучении особенностей вируса. Не только теории патогенеза и терапевтические подходы подвергаются пересмотру, трансформируется и сам вирус, что является наглядным подтверждением идей о всеобщей изменчивости мира. Об этой изменчивости, постоянном его движении одним из первых сказал древнегреческий философ Гераклит. В дальнейшем в своем повествовании мы неоднократно отметим, насколько применимы законы диалектики к тем изменениям, которые происходят в научном сообществе, применимо к новой коронавирусной инфекции SARS-CoV-2.

Замечено, что COVID-19 и сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются часто встречающейся коморбидностью, повышающей риск неблагоприятного исхода у пациентов. Это происходит как за счет действия самого вируса, так и из-за развития возможных

лекарственных взаимодействий [Барбараши и др., 2020]. В поиске ответа на вопрос, почему столь высока распространенность кардиоваскулярной патологии среди пациентов с новой коронавирусной инфекцией, нами был выделен ряд причин. Общеизвестно, что в группу риска по более тяжелому течению COVID-19 входят пациенты в возрасте старше 65 лет. Это связано с тем, что возраст оказывает супрессивное влияние на иммунную систему, тем самым повышая восприимчивость к вирусной инфекции, и приводит к более тяжелому ее течению [Liu et al., 2011]. Также с возрастом происходит повышение распространенности ССЗ в популяции. Кроме того, факторы сердечно-сосудистого риска, такие как дислипидемия, гипертензия, наличие сахарного диабета, избыточная масса тела, также вызывают нарушение иммунного ответа, при этом происходит повышение риска присоединения вирусной инфекции [Saltiel, Olefsky, 2017]. И, наконец, наличие кардиоваскулярной патологии рассматривают в качестве маркера ускоренного иммунного старения с негативным влиянием на течение и прогноз при COVID-19 [Driggin et al., 2018].

Цель работы. Провести анализ данных литературы по этиологии, патогенезу и лечению новой коронавирусной инфекцией у пациентов с сопутствующей сердечно-сосудистой патологией.

Этиология

На основании современных представлений о патологии можно утверждать, что возникновение и развитие любого заболевания не сводится к случайной последовательности событий, в основе которой лежит лишь экзогенный или эндогенный агент. Единственное однозначное утверждение – заболевание начинается с повреждения клеток организма. Сущность заболевания – сложный и многоуровневый процесс, в развитии которого гармонично сплетаются как внешнее воздействие (инфекция, образ жизни и т. д.), так и нарушения внутренней саморегуляции, гомеостаза (атеросклероз сосудов, нарушение толерантности к углеводам, нестабильная гемодинамика и т. д.). Во время болезни в организме происходит борьба двух разнонаправленных процессов – патогенеза («повреждения») и саногенеза («защиты»), которые связаны друг с другом причинно-следственно и объединены законом борьбы и единства противоположностей [Соколыч, 2006]. На этом примере можно проследить применение диалектического метода познания в медицине.

Таксономически коронавирус SARS-CoV-2 является оболочечным РНК-вирусом, он относится к царству Riboviria, отряду Nidovirales, подотряду Coronavirineae, семейству Coronaviridae, подсемейству Orthocoronavirinae, роду Betacoronavirus, подроду Sarbecovirus, виду SARS [Herold et al., 2008]. Кроме него к этому же роду относятся вирусы, вызывающие тяжелый острый респираторный синдром (Severe Acute Respiratory Syndrome, SARS; вспышка 2003 года) и ближневосточный респираторный синдром (Middle East Respiratory Syndrome, MERS; вспышка 2013–2015 гг.) [Баклаушев, 2020]. Вирус для организма человека является биологическим фактором повреждения клеток, с чего и начинается заболевание.

Само появление вирусного агента новой коронавирусной инфекции является примером постоянных обновлений количественно-качественных и причинно-следственных взаимоотношений мира. Нельзя утверждать, что вирус SARS-COV2 возник из ниоткуда. Появившийся опасный вирус является продуктом накопленных мутаций, направленных на адаптацию и выживание микроорганизма, что является демонстрацией закона диалектики о переходе количественных изменений в качественные. Чем больше происходило мутаций, тем выраженнее оказывалось влияние на генетический код вируса, что в конечном итоге привело к возникновению абсолютно нового, пусть и имеющего черты родственных микроорганизма. Об изменчивости видов одним из первых уже более 200 лет назад сказал Чарльз Дарвин. Поэтому вопрос этиологии важен в плане профилактики возникновения



других новых инфекционных агентов уже известных классов и видов вирусов, бактерий, простейших.

Известно, что большинство агентов вида Coronaviridae циркулируют преимущественно среди животных. Из этой особенности возникает другой важный момент этиологии – появление у вируса возможности заражать человека. Ранее уже человечество столкнулось с бактерией, которая первично поражала блох, но в дальнейшем сумела поразить человека – *Yersinia pestis*, более известная в XIV веке как «черная смерть», а сейчас как чума.

Существует большая группа зоонозных заболеваний. К ним относится ящур, туляремия, коровье бешенство, птичий грипп, сибирская язва, ВИЧ и другие вирусы и бактерии. Все эти заболевания естественны для животных, некоторые из них почти не вызывают серьезных изменений в организме, но при попадании в организм человека создают серьезную угрозу для его жизни. Здесь и пример постоянного движения мира, и пример закона единства и противоположностей – борьбы за выживание между человеком и микроорганизмами. И в этой борьбе человек не может обойтись без микроорганизмов, так как многие из них являются необходимой «фауной», например, для лёгких или кишечника.

Патогенез

Постепенно происходит изменение представлений о патогенезе новой коронавирусной инфекции. Наиболее ранние данные были получены группой китайских ученых. Ими было высказано предположение о том, что возможными являются два пути попадания в клетку. Наиболее изученным является мнение о том, что рецептором вируса является рецептор к ангиотензинпревращающему ферменту (ACE2) ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС). Согласно альтернативной версии, инвазия вируса в клетку осуществляется посредством взаимодействия с трансмембранным гликопротеином CD147 [Wan et al., 2020]. Оба рецептора для SARS-CoV-2 (ACE2 и CD147) располагаются на поверхности эпителиоцитов альвеол и энтероцитов слизистой тонкого кишечника [Успенская и др., 2018; Warren et al., 2016], которые являются непосредственными входными воротами инфекции [Никифоров и др., 2020]. Стоит отметить, что взаимодействие SARS-CoV-2 с ACE2 изучено гораздо лучше, чем связывание с белком CD-147. Так, данные о том, что проникновение вируса SARS-CoV-2 происходит с помощью CD147-позитивных клеток, в настоящий момент основываются лишь на одной работе [Wang et al., 2020].

РААС играет важную роль в развитии сердечно-сосудистой патологии. Следует отметить, что уже длительное время именно сердечно-сосудистые заболевания занимают первое место среди причин летального исхода среди жителей России. И вполне естественным становится поиск путей профилактики заражения COVID-19 с помощью препаратов ингибиторов ACE2.

В развитии патогенеза заболевания важную роль играет S-белок новой коронавирусной инфекции, имитирующий структуру ACE2, в связи с чем происходит связывание вирусных агентов с рецепторами ACE2. На данном этапе ключевая роль отводится протеазе TMPRSS2, которая расщепляет вирусный S-белок, в результате чего происходит его проникновение в клетку, после чего начинается процесс репликации РНК SARS-CoV-2 [Hoffmann et al., 2020].

Отличительной чертой COVID-19 от других патогенных коронавирусов является тот факт, что он способен длительное время бессимптомно существовать в эпителиоцитах респираторного тракта. При этом наступает определенный момент, когда в клетках, пораженных вирусом, начинаются изменения метаболических процессов, в том числе нарушается синтез веществ, которые необходимы для физиологического функционирования альвеол. Затем запускается каскад патологических процессов, приводящих к их апоптозу, при

этом закономерно нарушается функционирование альвеол, в результате чего возможно развитие респираторного дистресс-синдрома [Беляков и др., 2020], патогенетическим базисом развития которого является цитокиновый шторм.

Цитокиновый шторм (гемофагоцитарный синдром) представляет собой феномен, в ходе развития которого происходит выброс иммунокомпетентными клетками большого количества цитокинов (преимущественно провоспалительной направленности). Развитие данного процесса происходит при ряде инфекционных заболеваний (птичий грипп, SARS, стрептококковая инфекция, хантавирусная инфекция) [Tisoncik et al., 2012]. Начальным этапом его служит активация альвеолярных макрофагов, которые выбрасывают массу провоспалительных цитокинов и хемокинов, которые представлены интерлейкинами (в том числе IL-6, -8, фактор некроза опухоли- α (TNF- α)), группой хемоаттрактантов, стимулирующих перемещение моноцитов и нейтрофилов из крови через эндотелий и альвеолярный эпителий. Данное перемещение становится возможным из-за повышения сосудистой проницаемости и системной воспалительной реакции [Галкин, Демидова, 2014]. Лейкоциты при этом являются источниками лейкотриенов, фактора агрегации тромбоцитов, протеаз, оксидантов. Данный патологический каскад способствует выпадению фибрина в альвеолах, образованию гиалиновых мембран, а также запускает процесс микротромбообразования в сосудистом русле легких. Следует повторно отметить, что причиной апоптоза клеток легочной ткани является активная репликация вируса в альвеолоцитах и интенсивное высвобождение хемо- и цитокинов [Herold et al., 2008]. Апоптоз данных клеток является причиной повреждения защитных барьеров, создаваемых эпителиальными клетками капилляров легких и альвеол, что вызывает транссудацию и альвеолярный отёк легких и в итоге ведет к гипоксии.

Таким образом, гемофагоцитарный синдром запускается клетками иммунной системы, главной задачей которых является защита организма от чужеродных агентов. Запуск данного разрушительного процесса приводит к развитию крайне жизнеугрожающего состояния – острого респираторного синдрома, а при неспособности его контролировать – к летальному исходу. И мы вновь приходим к борьбе двух взаимосвязанных и вместе с тем противоречивых процессов: ответной реакции иммунной системы организма на вторжение вируса SARS-CoV-2 и начавшемуся в результате данного же иммунного ответа повреждению собственных тканей. Данный пример демонстрирует стремление системы к самозащите и саморазрушению, ведь запуск механизмов, направленных на активацию провоспалительных агентов и последующее их агрессивное воздействие на организм в геометрической прогрессии увеличивает степень беспорядочности, хаоса в живом организме, тем самым увеличивается и энтропия.

Противостоять данному разрушительному процессу возможно, определив точки воздействия, оказывая непосредственное влияние на которые, возможно успешно купировать развитие острого респираторного синдрома и предотвратить смерть человеческого организма.

Лечение

Одним из самых остро стоящих вопросов, который остается недостаточно разрешенным до настоящего момента, является лечение пациентов с новой коронавирусной инфекцией. Стоит отметить, что внезапно появившийся SARS-CoV-2 бросил вызов всему медицинскому сообществу. Очень интересен путь, который был проделан учеными и клиницистами, к нахождению терапевтических воздействий на данный вирус.

Бесспорно, в настоящий момент каждый практикующий врач и ученый в выборе лечения пациента руководствуется принципами медицины, основанной на доказательствах. Однако в ситуации, которая возникла в декабре 2019 года, работники здравоохранения шаг за шагом самостоятельно разрабатывали алгоритмы лечения пациентов с



COVID-19. Неоднократно было отмечено, что лечение пациентов с новой коронавирусной инфекцией осложняется отсутствием единого протокола лечения пациентов с различной степенью тяжести патологии. Разрабатываются протоколы лечения данных больных, однако все они носят характер временных методических рекомендаций и постоянно претерпевают изменения. Бурный поток публикаций как в медицинских изданиях различной степени авторитетности, так и в средствах массовой информации, порой откровенноносящих рекламный характер, объясняют появление множества малодоказательных препаратов, применение которых даже в терапии «off-label» вызывает большие сомнения у медицинского сообщества. Очень часто клиницист, ведя пациента, течение коронавирусной инфекции у которого отягощается различной коморбидной патологией, будь то кардиоваскулярная патология, сахарный диабет, почечная недостаточность, заболевания дыхательной системы или пищеварительного тракта, сталкивается со сложным выбором назначения терапии, что порой вынуждает его обращаться за советом к специалистам смежных областей, к примеру, к клиническим фармакологам, в особенно же сложных клинических ситуациях необходимо проведение консилиумов с целью решения вопроса о назначении того или иного препарата.

Какими были первые схемы терапии коронавирусной инфекции и какие изменения они претерпели в ходе дальнейшего изучения влияния на организм человека? Препаратами, которые стояли у истоков терапии COVID-19, а также получившими наиболее широкое распространение, являются хлорохин и гидроксихлорохин, ранее известные как противомаларийные препараты и обладающие противовоспалительной и иммуносупрессивной активностью.

P. Colson с соавт. выдвинул предположение об эффективности хлорохина против SARS-CoV-2, основываясь на ранее описанной способности этого химиопрепарата ингибировать в экспериментах *in vitro* репродукцию ряда коронавирусов: SARS-CoV, MERS-CoV, HCoV-229E, HCoV-OC43, FIPV (AlphaCoV1). M. Wang с соавт. и X. Yao с соавт. продемонстрировали активность хлорохина против SARSCoV-2 на модели клеточной линии Vero E6 [Щелканов и др., 2020].

В период эпидемии в Китае неоднократно были представлены данные о назначении хлорохина в дозе 500 мг 2 раза в день при отсутствии побочных реакций [Щелканов и др., 2020]. Авторы не обосновывают дозировку, поэтому она требует уточнения. Фармакокинетическое моделирование и оценка терапевтической активности хлорохина и гидроксихлорохина в легких позволили установить более высокую эффективность второго из этих препаратов по отношению к SARS-CoV-2 [Yao et al., 2020]. P. Gautret с соавт. опубликовали опыт применения гидроксихлорохина для терапии COVID-19 в дозировке 200 мг внутрь каждые 8 ч. В исследовании участвовали 36 пациентов с подтвержденным диагнозом COVID-19, из которых 20 человек получали гидроксихлорохин, а 16 составляли контрольную группу. У всех пациентов проводили оценку вирусной нагрузки в носоглоточных смывах с помощью ОТ-ПЦР в течение 6 суток. Гидроксихлорохин достоверно ($p < 0,001$) способствовал снижению вирусной нагрузки в носоглотке. В группе из 6 пациентов был добавлен Азитромицин, и у них снижение вирусной нагрузки было достоверно выше (6/6, 100 %) по сравнению с группой, получавшей только гидроксихлорохин (8/14, 57 %). Таким образом, в первых временных рекомендациях фигурировала дозировка гидроксихлорохина 400 мг 2 раза в день в первый день начала терапии и дальнейшее снижение ее до 200 мг 2 раза в день (курс терапии в течение 6 дней) [Камкин, 2020a]. В дальнейшем данная дозировка претерпела изменения, и уже в последних методических рекомендациях терапевтической дозировкой является 200 мг 2 раза в день в течение первых суток с дальнейшим снижением ее до 100 мг 2 раза в день и продолжением курса терапии до 6–8 дней [Камкин, 2020b].

Хочется отметить, что из наиболее активно используемых антибактериальных препаратов в лечении инфекции, вызванной SARS-CoV-2, является вышеупомянутый азитро-

мицин. Он принадлежит к группе макролидов и обладает бактериостатическим эффектом. В связи с тем, что имелись данные о повышении эффективности данного препарата при совместном назначении его с противомалярийными препаратами, данная схема лечения приобрела большую популярность. Необходимо отметить, что одним из наиболее опасных побочных эффектов данной комбинации является кардиотоксичность в связи с возможным удлинением интервала QT на электрокардиограмме, что является предиктором развития жизнеугрожающих нарушений ритма. Обязательное условие назначения данной комбинации лекарственных средств – регистрация электрокардиограммы до старта терапии, а также на 5 день лечения по данной схеме (за исключением ситуаций, когда у пациента происходит развитие жалоб на сердцебиение, перебои в работе сердца, выраженную одышку, головокружение, ощущение дискомфорта и боли в области сердца и/или за грудиной, что является показанием для экстренной регистрации ЭКГ). Продолжительность скорректированного интервала QT оценивается по формуле Bazett, данный показатель не должен превышать 480 мсек. В случае достижения порогового значения необходим осмотр кардиолога и в индивидуальном порядке решение вопроса о назначении препарата группы бета-блокаторов [Камкин, 2020a].

Несмотря на соблюдение рекомендаций, направленных на выявление удлинения интервала QT по данным многих исследований, можно сделать выводы о том, что терапия макролидами была связана с рисками кардиальных осложнений [Polgreen et al., 2018; Postma et al., 2019]. В исследовании D.F. Postma с соавт. было отмечено, что кардиальные события на фоне терапии макролидами были зарегистрированы у 6,9 % пациентов из всей группы исследования (n = 2107): сердечная недостаточность (4,8 %), нарушения сердечного ритма (2,5 %), ишемия миокарда (0,7 %) [Postma et al., 2019]. При обобщенном анализе разных баз данных было констатировано, что использование азитромицина было связано с повышенным риском желудочковой аритмии по сравнению с неиспользованием антибиотиков (скорректированное отношение шансов [ОШ] 1,97; 95 % доверительный интервал [ДИ] 1,35–2,86). Азитромицин вызывает эффекты, связанные с блокировкой многих ионных каналов, что проявляется значительной синусовой брадикардией, увеличением интервалов PR, QRS, QT и QTc на электрокардиограмме [Yang et al., 2017]. Учитывая полученные данные, комбинация противомалярийных препаратов с азитромицином в скором времени утратила свою популярность в связи с превышением риска над пользой, что вновь возвращает нас к мысли о постоянном изменении концепций по отношению к терапии данной патологии. Чем большим становится объем накопленных данных по терапии коронавирусной инфекции, тем сильнее меняются терапевтические подходы. На данном примере мы вновь можем наблюдать действие одного из законов диалектики, а именно переход количественных единиц информации в качественное. Накопленные опытным путем знания о совместном применении двух довольно-таки токсичных препаратов со временем привело к смене лечебной тактики при лечении COVID-19. Данное изменение нашло отражение в обновленной версии клинических рекомендаций.

Заканчивая тему использования антибактериальной терапии в контексте коронавирусной инфекции, нам хотелось отметить высокий процент случаев необоснованного назначения данных препаратов. Хочется отметить, что данная проблема очень остро стоит перед практическим здравоохранением. Часто, анализируя выписные эпикризы пациентов, проходящих лечение как амбулаторно, так и в условиях стационара, можно заметить, что количество противомикробных препаратов, используемых при терапии COVID-19, крайне велико. Причем порой врачами используются препараты с одинаковым спектром действия одновременно. Последствиями такого неоправданно широкого использования данной группы лекарственных средств может быть, к примеру, развитие антибиотик-ассоциированной диареи. Кроме того, ее развитию может способствовать применение антисекреторных препаратов, принадлежность пациента к определенной возрастной группе (возраст до 5 лет и старше 65 лет), наличие одного и более сопутствующих заболеваний,



функциональные нарушения ЖКТ, низкий уровень антител к токсину В *Clostridium difficile*, иммунодефицитные состояния (ВИЧ-инфекция, онкологические заболевания и т. д.) [Турчина и др., 2020].

Но какими будут отдаленные последствия данной полипрагмазии, мы можем лишь прогнозировать. Одной из главных проблем, стоящей перед ВОЗ в наше время, является преодоление все набирающей активность антибиотикорезистентности. И абсолютно нет сомнений в том, что столь активное использование антибактериальных препаратов в эпоху пандемии коронавирусной инфекции делает свой неблагоприятный вклад в формирование и прогрессирование данной проблемы. Тем самым каждому специалисту, перед которым встает вопрос о назначении или не назначении антибактериального препарата, стоит взвесить пользу и негативные эффекты, развитие которых возможно при использовании данных средств. И, конечно же, если клиническая ситуация позволяет воздержаться от их применения, использовать этот путь лечения.

Более современными препаратами, используемыми в качестве этиотропной терапии новой коронавирусной инфекции COVID-19, являются фавипиравир и ремдесивир. Механизм действия заключается в том, что они нарушают работу РНК-зависимой РНК-полимеразы, в результате чего препятствуют репликации вируса [Веселова и др., 2020]. На данный момент в Российской Федерации зарегистрирован лишь фавипиравир. Данный препарат был одобрен для использования в Японии в 2014 году в качестве лекарства против гриппа и применялся в случаях, когда другие лекарственные средства были недостаточно эффективны [Seneviratne et al., 2020]. В 2020 году прошел ряд исследований, посвященных данному препарату, в результате которых было доказано, что применение фавипиравира сокращает сроки пребывания пациентов в стационаре, а также снижает вероятность необходимости в искусственной вентиляции легких [Dabbous et al., 2021]. Хотелось бы отметить, что из новых временных рекомендаций по лечению пациентов с новой коронавирусной инфекцией, которые выпущены 7 мая 2021 года, исключены противомаларийные препараты [Камкин, 2021]. Однако одним из противопоказаний к назначению фавипиравира являются снижение скорости клубочковой фильтрации менее 30 мл/мин, а также значение печеночных трансаминаз (АЛТ, АСТ), в 5 раз и более превышающее референсные значения. Отсюда следует, что такая категория больных, как пациенты, которые страдают хронической болезнью почек четвертой или пятой стадии, а также пациенты, находящиеся на программном гемодиализе (или же перитонеальном диализе), в настоящий момент не имеют возможности получать этиотропную терапию. Кроме того, группа пациентов, страдающих печеночной патологией, например, циррозом печени, гепатитами различной этиологии, а также те пациенты, у которых при поступлении в стационар в биохимическом анализе крови зарегистрирован уровень АЛТ и АСТ, превышающий референсные значения в 5 и более раз, также на данный момент не могут получать этиотропную терапию. Возможной альтернативой противовирусным препаратам в будущем станет использование моноклональных антител человека класса IgG1, механизмом действия которых является связывание с эпитопами рецептор-связывающего домена S-белка SARS-CoV-2. В настоящее время разработаны однокомпонентные (бамланивимаб) и комбинированные (бамланивимаб в комбинации с этесевимабом; казирививимаб в комбинации с имдевимабом) препараты. Но в настоящее время препараты на основе моноклональных антител против SARS-CoV-2 в Российской Федерации не зарегистрированы [Камкин, 2021]. Таким образом, этиотропная терапия COVID-19 по-прежнему является очень актуальным вопросом, который повсеместно обсуждается, и в поиске ответа на который множество центров по всему миру продолжает проводить исследования. Одним из возможных путей к победе над пандемией новой коронавирусной инфекции может стать разработка противовирусного препарата, действие которого будет связано непосредственно с действием на вирус SARS-CoV-2.

Теперь перейдем к теме терапии сопутствующей сердечно-сосудистой патологии у пациентов с коронавирусной инфекцией. Ряд ученых неоднократно отмечали, что экспрессируемые ACE2 играют значительную роль в развитии инфаркта миокарда, заболеваний дыхательных путей, желудочно-кишечного тракта, заболеваний почек и печени, а также представляют собой рецептор-опосредованный вход для новой коронавирусной инфекции. Анализируя данную информацию [Fang et al., 2020], пришли к выводу, что пациенты, страдающие гипертонической болезнью и сахарным диабетом, имеют повышенный риск развития COVID-19, поскольку они демонстрируют повышенный уровень экспрессии ACE2 в эпителиальных клетках легких и других органов, включая кишечник, почки и кровеносные сосуды. Это происходит потому, что лечение гипертонической болезни с помощью ингибиторов ангиотензин превращающего фермента (иАПФ), антагонистов рецепторов ангиотензина II (АРА), повышает уровень ACE2, а впоследствии повышает риск развития COVID-19, а при уже осуществившемся развитии повышает риск летального исхода [Brake et al., 2020; Watkins, 2020]. В связи с этим некоторые врачи и пациенты приняли решение об отмене данных групп препаратов. Авторы данной гипотезы в качестве альтернативного лечения рекомендуют использование антигипертензивных препаратов из группы антагонистов кальция [Коростовцева и др., 2020], однако не дают конкретных указаний относительно дальнейшей тактики лечения (нужно ли заменять блокаторы РААС у всех пациентов, принимающих препараты данного класса в период пандемии, или же необходимо проводить смену терапии лишь при появлении симптомов коронавирусной инфекции (или при лабораторном подтверждении данного диагноза).

Версия о том, что блокаторы РААС негативно влияют на течение коронавирусной инфекции, устроила резонанс в научном сообществе. Вслед за версией Fangetal., группа ученых Kuster с соавторами [Kuster et al., 2020] показали, что ингибирование ренин-ангиотензин-альдостероновой (РААС) системы может обладать, напротив, протективным по отношению к COVID-19. В пользу данной точки зрения, поддержанной и другими экспертами [Sparks et al., 2020], свидетельствуют результаты экспериментальных исследований, показавших, что компоненты РААС играют важную роль в выраженности повреждения легочной ткани и более высокая активация РААС у пациентов с ССЗ лежит в основе более тяжелого течения коронавирусной пневмонии и развития неблагоприятных исходов. С этой точки зрения применение АРА может оказывать защитный эффект при вирусном поражении легких – как за счет подавления синтеза ангиотензина II, так и за счет повышения экспрессии ACE2 – и способствовать уменьшению фиброза легких [Imai et al., 2005; Imai et al., 2008].

В конце марта 2020 года Российским кардиологическим обществом было разработано «Руководство по диагностике и лечению болезней системы кровообращения в контексте пандемии COVID-19», в котором четко прописаны рекомендации по ведению данной категории больных. Рекомендации оказались следующими: несмотря на то, что на сегодняшний день взаимосвязь тяжелого течения коронавирусной инфекции и неблагоприятного прогноза с приемом препаратов, блокирующих РААС, не доказана, необходимо обязательно собирать анамнез о приеме данной группы лекарственных средств и рассматривать пациентов, регулярно получающих и АПФ, и АРА как особую группу, заслуживающую более пристального внимания и детальной оценки состояния [Шляхто и др., 2020].

Подобная смена научных парадигм, которая происходит порой очень быстро, является ярким примером такого диалектического закона, как отрицание отрицания. И данный пример является довольно-таки часто встречающимся, в особенности когда перед нами стоит новое заболевание, которое активно начинает исследовать огромное количество групп ученых по всему миру.



Заключение

Таким образом, хотелось бы отметить, что практикующему врачу в каждом конкретном случае необходимо оценивать человеческий организм как целостную систему и, начиная терапевтическое воздействие на него, прогнозировать возможные неблагоприятные воздействия и стараться предотвращать их развитие. Бесспорно, наиболее эффективное лечение возможно лишь в случае, когда клиницист опирается в своей работе не только на частные, конкретные знания по определенным патологиям, но и на знания общих закономерностей развития организма. В данном подходе как никогда актуален анализ современных клинических рекомендаций через призму философского знания.

Конфликт интересов

Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

Список литературы

1. Баклашев В.П., Кулемзин С.В., Горчаков А.А., Юсубалиева Г.М., Лесняк В.Н., Сотникова А.Г. 2020. COVID-19. Этиология, патогенез, диагностика и лечение. Клиническая практика. 11 (1): 7–20.
2. Барбараш О.Л., Каретникова В.Н., Кашталап В.В., Зверева Т.Н., Кочергина А.М. 2020. Новая коронавирусная болезнь (COVID-19) и сердечно-сосудистые заболевания. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 9 (2): 17–28.
3. Беляков Н.А., Рассохин В.В., Ястребова Е.Б. 2020. Коронавирусная инфекция COVID-19. Природа вируса, патогенез, клинические проявления. Сообщение 1. ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. 12: 1.
4. Веселова Е.И., Русских А.Е., Каминский Г.Д., Ловачева О.В., Самойлова А.Г., Васильева И.А. 2020. Новая коронавирусная инфекция. Туберкулез и болезни легких, 98 (4): 6–14.
5. Галкин А.А., Демидова В.С. 2014. Центральная роль нейтрофилов в патогенезе синдрома острого повреждения легких (Острый респираторный дистресс-синдром). Успехи современной биологии. 134 (4): 377–394.
6. Камкин Е.Г. 2020. Временные методические рекомендации, профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 9.
7. Камкин Е.Г. 2020. Временные методические рекомендации, профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 10.
8. Камкин Е.Г. 2021. Временные методические рекомендации, профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 11.
9. Коростовцева Л.С., Ротарь О.П., Конради А.О. 2020. COVID-19: каковы риски пациентов с артериальной гипертензией? Артериальная гипертензия. 26–2.
10. Никифоров В.В., Суранова Т.Г., Миронов А.Ю., Забозлаев Ф.Г. 2020. Новая коронавирусная инфекция (COVID-19): этиология, эпидемиология, клиника, диагностика, лечение и профилактика. Москва, 48 с.
11. Сокольчик В.Н. 2006. Философия медицины: истоки и перспективы. 19–21.
12. Успенская Ю.А., Комлева Ю.К., Горина Я.В., Пожиленкова Е.А., Белова О.А., Салмина А.Б. 2018. Полифункциональность CD147 и новые возможности для диагностики и терапии. Сибирское медицинское обозрение, 4. 22–30.
13. Турчина М.С., Мишина А.С., Веремейчик А.Л., Резников Р.Г. 2020. Клинические особенности поражения желудочно-кишечного тракта у больных с новой коронавирусной инфекцией COVID-19. Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия: Медицина. Фармация, 43 (3): 5–15.
14. Шляхто Е.В., Конради А.О., Арутюнов Г.П., Арутюнов А.Г., Баутин А.Е., Бойцов С.А., Виллевалде С.В., Григорьева Н.Ю., Дупляков Д.В., Звартау Н.Э., Козиолова Н.А., Лебедев Д.С., Мальчикова С.В., Медведева Е.А., Михайлов Е.Н., Моисеева О.М., Орлова Я.А., Павлова Т.В., Певзнер Д.В., Петрова М.М., Ребров А. П., Ситникова М.Ю., Соловьева А.Е., Тарловская Е.И., Трукшина М.А., Федотов П.А., Фомин И.В., Хрипун А.В., Чесникова А.И., Шапошник И.И.,

- Явелов И.С., Яковлев А.Н. 2020. Руководство по диагностике и лечению болезней системы кровообращения в контексте пандемии COVID-19, *Российский кардиологический журнал*, 25 (3).
15. Щелканов М.Ю., Колобухина Л.В., Бургасова О.А., Кружкова И.С., Малеев В.В. 2020. COVID-19: этиология, клиника, лечение. *Инфекция и иммунитет*, 10 (3).
16. Brake S.J., Barnsley K., Lu W., McAlinden K.D., Eapen M.S., Sohal S.S. 2020. Smoking upregulates angiotensin-converting enzyme-2 receptor: a potential adhesion site for novel coronavirus SARS-CoV-2 (Covid-19). 9 (5): 1321.
17. Dabbous H.M., Abd-Elsalam S., El-Sayed M.H., Sherief A.F., Ebeid F.F., Abd El Ghafar M.S., Soliman S., Elbahnasawy M., Badawi R., Tageldin M.A. 2021. Efficacy of favipiravir in COVID-19 treatment: a multi-center randomized study. *Archives of Virology*, 166 (3): 949–954.
18. Driggin E., Madhavan M.V., Bikdeli B., Chuich T., Laracy J., Biondi-Zoccai G., Brown T.S., Nigoghossian C.D., Zidar D.A., Haythe J., Brodie D., Beckman J.A., Kirtane A.J., Stone G.W., Krumholz H.M., Parikh S.A. 2020. Cardiovascular considerations for patients, health care workers, and health systems during the COVID-19 pandemic. *Journal of the American College of Cardiology*, 75 (18): 2352–2371.
19. Fang L., Karakiulakis G., Roth M. 2020. Are patients with hypertension and diabetes mellitus at increased risk for COVID-19 infection? *The Lancet. Respiratory Medicine*. 8 (4): e21.
20. Gao J., Tian Z., Yang X. 2020. Breakthrough: Chloroquine phosphate has shown apparent efficacy in treatment of COVID-19 associated pneumonia in clinical studies. *Biosci. Trends*. 14: 72–73.
21. Herold S., Steinmueller M., von Wulffen W., Cakarova L., Pinto R., Pleschka S., Mack M., Kuziel W.A., Corazza N., Brunner Th., Lohmeyer J. 2008. Lung epithelial apoptosis in influenza virus pneumonia: the role of macrophage-expressed TNF-related apoptosis-inducing ligand. *The Journal of experimental medicine*, 205 (13): 3065–3077.
22. Hoffmann M., Kleine-Weber H., Schroeder S., Krüger N., Herrler T., Erichsen S., Schiergens T.S., Herrler G., Wu N-H., Nitsche A., Müller M.A., Pöhlmann, S. 2020. SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor cell, 181 (2): 271–280.
23. Imai Y., Kuba K., Penninger J.M. 2008. The discovery of angiotensin converting enzyme 2 and its role in acute lung injury in mice. *Experimental physiology*, 93 (5): 543–548.
24. Imai Y., Kuba K., Rao S., Huan Y., Guo, F., Guan B., Yang P., Sarao R., Wada T., Leong-Poi H., Crackower M.A., Fukamizu A., Hui Ch., Hein L., Uhlig S., Slutsky A.S., Jiang Ch., Penninger J.M. 2005. Angiotensin-converting enzyme 2 protects from severe acute lung failure. *Nature*, 436 (7047): 112–116.
25. Kuster G.M., Pfister O., Burkard T., Zhou Q., Twerenbold R., Haaf P., Widmer A.F., Osswald S. 2020. SARS-CoV2: should inhibitors of the renin-angiotensin system be withdrawn in patients with COVID-19? *European heart journal*. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa235.
26. Liu W.M., van der Zeijst B.A., Boog C.J., Soethout E.C. 2011. Aging and impaired immunity to influenza viruses: implications for vaccine development. *Human vaccines*, 7 (1): 94–98.
27. Malik Y.A. 2020. Properties of coronavirus and SARS-CoV-2. *The Malaysian journal of pathology*, 42 (1): 3–11.
28. Polgreen L.A., Riedle B.N., Cavanaugh J.E., Girotra S., London B., Schroeder M.C., Polgreen P.M. 2018. Estimated cardiac risk associated with macrolides and fluoroquinolones decreases substantially when adjusting for patient characteristics and comorbidities. *Journal of the American Heart Association*, 7 (9): e008074.
29. Postma D.F., Spitoni C., Van Werkhoven C.H., Van Elden L.J., Oosterheert J.J., Bonten M.J. 2019. Cardiac events after macrolides or fluoroquinolones in patients hospitalized for community-acquired pneumonia: post-hoc analysis of a cluster-randomized trial. *BMC infectious diseases*, 19 (1): 1–12.
30. Saltiel A.R., Olefsky J.M. 2017. Inflammatory mechanisms linking obesity and metabolic disease. *The Journal of clinical investigation*, 127 (1): 1–4.31.
31. Seneviratne S.L., Abeysuriya V., De Mel S., De Zoysa I., Niloofa R. 2020. Favipiravir in COVID-19. *International Journal of Progressive Sciences and Technologies*, 19 (2): 143–145.
32. Sparks M.A., South A., Welling P., Luther J.M., Cohen J., Byrd J.B., Burrell L.M., Batlle D., Tomlinson L., Bhalla V., Rheault M.N., Soler M.J., Swaminathan S., Hiremath S. 2020. Sound science before quick judgement regarding RAS blockade in COVID-19. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, 15 (5): 714–716.



33. Tisoncik J.R., Korth M.J., Simmons C.P., Farrar J., Martin T.R., Katze M.G. 2012. Into the eye of the cytokine storm. *Microbiology and molecular biology reviews: MMBR*, 76 (1): 16.
34. Yang Z., Prinsen J.K., Bersell K.R., Shen W., Yermalitskaya L., Sidorova T., Luis P.B., Hall L., Zhang W., Du L., Milne G., Tucker P., George Jr. A.L., Campbell C.M., Pickett R.A., Shaffer Ch.M., Chopra N., Yang T., Knollmann B.C., Roden D.M., Murra, K.T. 2017. Azithromycin causes a novel proarrhythmic syndrome. *Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology*, 10 (4): e003560.
35. Yao X., Ye F., Zhang M., Cui C., Huang B., Niu P., Liu X., Zhao L., Dong E., Song Ch., Zhan S., Lu R., Li H., Tan W., Liu D. 2020. In vitro antiviral activity and projection of optimized dosing design of hydroxychloroquine for the treatment of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2). *Clinical infectious diseases*, 71 (15): 732–739.
36. Wan Y., Shang J., Graham R., Baric R.S., Li F. 2020. Receptor recognition by the novel coronavirus from Wuhan: an analysis based on decade-long structural studies of SARS coronavirus. *Journal of virology*, 94 (7).
37. Wang K., Chen W., Zhou Y.S., Lian J.Q., Zhang Z., Du P., Gong L., Zhang Y., Cui H., Geng J., Wang B., Sun X., Wang Ch., Yang X., Lin P., Deng Y., Wei D., Yang X., Zhu Y., Zhang K., Zheng Z., Miao J., Guo T., Shi Y., Zhang J., Fu L., Wang Q., Bian H., Zhu P., Chen Z.N. 2020. SARS-CoV-2 invades host cells via a novel route: CD147-spike protein. *BioRxiv*.
38. Warren T.K., Jordan R., Lo M.K., Ray A.S., Mackman R.L., Soloveva V., Siegel D., Perron M., Bannister R., Hui H.C., Larson N., Strickley R., Wells J., Stuthman K.S., Tongeren S.A., Garza N.L., Donnelly G., Shurtleff A.C., Retterer C.J., Gharaibeh D., Zamani R., Kenny T., Eaton B.P., Grimes E., Welch L.S., Gomba L., Wilhelmsen C.L., Nichols D.K., Nuss J.E., Nagle E.R., Kugelman J.R., Palacios G., Doerffler E., Neville S., Carra E., Clarke M.O., Zhang M., Lew W., Ross B., Wang Q., Chun C., Wolfe L., Babusis D., Park Y., Stray K.M., Trancheva I., Feng J.Y., Barauskas O., Xu Y., Wong P., Braun M.R., Flint M., McMullan L.K., Chen Sh., Fearn R., Swaminathan S., Mayers D.L., Spiropoulou Ch.F., Lee W.A, Nichol S.T., Cihlar T., Bavari S. 2016. Therapeutic efficacy of the small molecule GS-5734 against Ebola virus in rhesus monkeys. *Nature*, 531 (7594): 381–385.
39. Watkins J. 2020. Preventing a covid-19 pandemic.

References

1. Baklaushev V.P., Kulemzin S.V., Gorchakov A.A., Yusubaliev G.M., Lesnyak V.N., Sotnikova A.G. 2020. COVID-19. Etiologiya, patogenez, diagnostika i lechenie [COVID-19. Etiology, pathogenesis, diagnosis and treatment]. *Klinicheskaya praktika*, 11 (1): 7–20. doi:10.17816/clinpract 26339.
2. Barbarash O.L., Karetnikova V.N., Kashtalov V.V., Zvereva T.N., Kochergina A.M. 2020. Novaya koronavirusnaya bolezn` (COVID-19) i serdechno-sosudisty`e zabolevaniya [New coronavirus disease (COVID-19) and cardiovascular disease]. *Kompleksny`e problemy` serdechno-sosudisty`x zabolevanij*, 9 (2): 17–28. <https://doi.org/10.17802/2306-1278-2020-9-2-17-28>.
3. Belyakov N.A., Rassoxin V.V., Yastrebova E.B. 2020. Koronavirusnaya infekciya COVID-19. Priroda virusa, patogenez, klinicheskie proyavleniya [Coronavirus infectious disease COVID-19. Nature of virus, pathogenesis, clinical manifestations]. *Soobshhenie 1. VICH-infekciya i immunosupressii*. 12: 1. <https://doi.org/10.22328/2077-9828-2020-12-1-7-21>.
4. Veselova E.I., Russkix A.E., Kaminskij G.D., Lovacheva O.V., Samojlova A.G., Vasil`eva I.A. 2020. Novaya koronavirusnaya infekciya. Tuberkulez i bolezni legkix [Novel coronavirus infection. Tuberculosis and Lung Diseases]. 98 (4): 6–14.
5. Galkin A.A., Demidova V.S. 2014. Central'naya rol` nejtrofilov v patogeneze sindroma ostrogo povrezhdeniya legkix (Ostry`j respiratorny`j distress-sindrom) [The Central Role of Neutrophils in Pathogenesis of Acute Lung Injury Syndrome (ALI/ARDS)]. *Uspexi sovremennoj biologii*. 134 (4): 377–394.
6. Kamkin E.G. 2020. Vremenny`e metodicheskie rekomendacii, profilaktika, diagnostika i lechenie novoj koronavirusnoj infekcii (COVID-19) [Temporary guidelines, prevention, diagnosis and treatment of new coronavirus infection (COVID-19)]. *Versiya 9*.
7. Kamkin E.G. 2020. Vremenny`e metodicheskie rekomendacii, profilaktika, diagnostika i lechenie novoj koronavirusnoj infekcii (COVID-19) [Temporary guidelines, prevention, diagnosis and treatment of new coronavirus infection (COVID-19)]. *Versiya 10*.
8. Kamkin E.G. 2021. Vremenny`e metodicheskie rekomendacii, profilaktika, diagnostika i lechenie novoj koronavirusnoj infekcii (COVID-19) [Temporary guidelines, prevention, diagnosis and treatment of new coronavirus infection (COVID-19)]. *Versiya 11*.

9. Korostovceva L.S., Rotar` O.P., Konradi A.O. 2020. COVID-19: kakovy` riski pacientov s arterial`noy gipertenziej? [COVID-19: what are the risks in hypertensive patients?] Arterial`naya gipertenziya. 26–2.
10. Nikiforov V.V., Suranova T.G., Mironov A.Yu., Zabozaev F.G. 2020. Novaya koronavirusnaya infekciya (COVID-19): e`tiologiya, e`pidemiologiya, klinika, diagnostika, lechenie i profilaktika [New coronavirus infection (COVID-19): etiology, epidemiology, clinic, diagnosis, treatment and prevention]. Moskva, 48 s.
11. Sokol`chik V.N. 2006. Filosofiya mediciny` : istoki i perspektivy` [Philosophy of medicine: origins and prospects]. 19–21.
12. Uspenskaya Yu.A., Komleva Yu.K., Gorina Ya.V., Pozhilenkova E.A., Belova O.A., Salmina A.B. 2018. Polifunktional`nost` CD147 i novy`e vozmozhnosti dlya diagnostiki i terapii [CD147 polyfunctionality and new diagnostic and therapy opportunities]. Sibirskoe medicinskoe obozrenie, 4 (112). doi:10.20333/2500136-2018-4-22-30.
13. Turchina M.S., Mishina A.S., Veremejchik A.L., Reznikov R.G. 2020. Klinicheskie osobennosti porazheniya zheludochno-kishechnogo trakta u bol`ny`x s novoj koronavirusnoj infekciej COVID-19 [Clinical features of gastrointestinal tract damage in patients with new coronaviral infection COVID-19]. Nauchny`e vedomosti Belgorodskogo gosudarstvennogo universiteta. Seriya: Medicina. Farmaciya, 43 (1): 5-15. doi: 10.18413/2687-0940-2021-43-1-5-15.
14. Shlyaxto E.V., Konradi A.O., Arutyunov G.P., Arutyunov A.G., Bautin A.E., Bojczov S.A., Villeval`de S.V., Grigor`eva N.Yu., Duplyakov D.V., Zvartau N.E., Koziolova N.A., Lebedev D.S., Mal`chikova S.V., Medvedeva E.A., Mixajlov E.N., Moiseeva O.M., Orlova Ya.A., Pavlova T.V., Pevzner D.V., Petrova M.M., Rebrov A. P., Sitnikova M.Yu., Solov`eva A.E., Tarlovskaya E.I., Trukshina M.A., Fedotov P.A., Fomin I.V., Xripun A.V., Chesnikova A.I., Shaposhnik I.I., Yavelov I.S., Yakovlev A.N. 2020. Rukovodstvo po diagnostike i lecheniyu boleznej sistemy` krovoobrashheniya v kontekste pandemii COVID-19 [Guidelines for the diagnosis and treatment of circulatory diseases in the context of the COVID-19 pandemic], Rossijskij kardiologicheskij zhurnal, 25 (3). doi:10.15829/1560-4071-2020-3-3801.
15. Shhelkanov M.Yu., Kolobuxina L.V., Burgasova O.A., Kruzhkova I.S., Maleev V.V. 2020. COVID-19: e`tiologiya, klinika, lechenie [COVID-19: etiology, clinical picture, treatment]. Infekciya i immunitet, 10 (3). <http://dx.doi.org/10.15789/2220-7619-CEC-1473>.
16. Brake S.J., Barnsley K., Lu W., McAlinden K.D., Eapen M.S., Sohal S.S. 2020. Smoking upregulates angiotensin-converting enzyme-2 receptor: a potential adhesion site for novel coronavirus SARS-CoV-2 (Covid-19). 9 (5): 1321.
17. Dabbous H.M., Abd-Elsalam S., El-Sayed M.H., Sherief A.F., Ebeid F.F., Abd El Ghafar M.S., Soliman S., Elbahnasawy M., Badawi R., Tageldin M.A. 2021. Efficacy of favipiravir in COVID-19 treatment: a multi-center randomized study. Archives of Virology, 166 (3): 949–954.
18. Driggin E., Madhavan M.V., Bikdeli B., Chuich T., Laracy J., Biondi-Zoccai G., Brown T.S., Nigoghossian C.D., Zidar D.A., Haythe J., Brodie D., Beckman J.A., Kirtane A.J., Stone G.W., Krumholz H.M., Parikh S.A. 2020. Cardiovascular considerations for patients, health care workers, and health systems during the COVID-19 pandemic. Journal of the American College of Cardiology, 75 (18): 2352–2371.
19. Fang L., Karakiulakis G., Roth M. 2020. Are patients with hypertension and diabetes mellitus at increased risk for COVID-19 infection? The Lancet. Respiratory Medicine. 8 (4): e21.
20. Gao J., Tian Z., Yang X. 2020. Breakthrough: Chloroquine phosphate has shown apparent efficacy in treatment of COVID-19 associated pneumonia in clinical studies. Biosci. Trends. 14: 72–73.
21. Herold S., Steinmueller M., von Wulffen W., Cakarova L., Pinto R., Pleschka S., Mack M., Kuziel W.A., Corazza N., Brunner Th., Lohmeyer J. 2008. Lung epithelial apoptosis in influenza virus pneumonia: the role of macrophage-expressed TNF-related apoptosis-inducing ligand. The Journal of experimental medicine, 205 (13): 3065–3077.
22. Hoffmann M., Kleine-Weber H., Schroeder S., Krüger N., Herrler T., Erichsen S., Schiergens T.S., Herrler G., Wu N-H., Nitsche A., Müller M.A., Pöhlmann, S. 2020. SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor cell, 181 (2): 271–280.
23. Imai Y., Kuba K., Penninger J.M. 2008. The discovery of angiotensin converting enzyme 2 and its role in acute lung injury in mice. Experimental physiology, 93 (5): 543–548.



24. Imai Y., Kuba K., Rao S., Huan Y., Guo, F., Guan B., Yang P., Sarao R., Wada T., Leong-Poi H., Crackower M. A., Fukamizu A., Hui Ch., Hein L., Uhlig S., Slutsky A.S., Jiang Ch., Penninger J.M. 2005. Angiotensin-converting enzyme 2 protects from severe acute lung failure. *Nature*, 436 (7047): 112–116.
25. Kuster G.M., Pfister O., Burkard T., Zhou Q., Twerenbold R., Haaf P., Widmer A.F., Osswald S. 2020. SARS-CoV2: should inhibitors of the renin-angiotensin system be withdrawn in patients with COVID-19? *European heart journal*. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa235.
26. Liu W.M., van der Zeijst B.A., Boog C.J., Soethout E.C. 2011. Aging and impaired immunity to influenza viruses: implications for vaccine development. *Human vaccines*, 7 (1): 94–98.
27. Malik Y.A. 2020. Properties of coronavirus and SARS-CoV-2. *The Malaysian journal of pathology*, 42 (1): 3–11.
28. Polgreen L.A., Riedle B.N., Cavanaugh J.E., Girotra S., London B., Schroeder M.C., Polgreen P.M. 2018. Estimated cardiac risk associated with macrolides and fluoroquinolones decreases substantially when adjusting for patient characteristics and comorbidities. *Journal of the American Heart Association*, 7 (9): e008074.
29. Postma D.F., Spitoni C., Van Werkhoven C.H., Van Elden L.J., Oosterheert J.J., Bonten M.J. 2019. Cardiac events after macrolides or fluoroquinolones in patients hospitalized for community-acquired pneumonia: post-hoc analysis of a cluster-randomized trial. *BMC infectious diseases*, 19 (1): 1–12.
30. Saltiel A.R., Olefsky J.M. 2017. Inflammatory mechanisms linking obesity and metabolic disease. *The Journal of clinical investigation*, 127 (1): 1–4.31.
31. Seneviratne S.L., Abeysuriya V., De Mel S., De Zoysa I., Niloofa R. 2020. Favipiravir in COVID-19. *International Journal of Progressive Sciences and Technologies*, 19 (2): 143–145.
32. Sparks M.A., South A., Welling P., Luther J.M., Cohen J., Byrd J.B., Burrell L.M., Battle D., Tomlinson L., Bhalla V., Rheault M.N., Soler M.J., Swaminathan S., Hiremath S. 2020. Sound science before quick judgement regarding RAS blockade in COVID-19. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, 15 (5): 714–716.
33. Tisoncik J.R., Korth M.J., Simmons C.P., Farrar J., Martin T.R., Katze M.G. 2012. Into the eye of the cytokine storm. *Microbiology and molecular biology reviews: MMBR*, 76 (1): 16.
34. Yang Z., Prinsen J.K., Bersell K.R., Shen W., Yermalitskaya L., Sidorova T., Luis P.B., Hall L., Zhang W., Du L., Milne G., Tucker P., George Jr. A.L., Campbell C.M., Pickett R.A., Shaffer Ch.M., Chopra N., Yang T., Knollmann B.C., Roden D.M., Murra, K.T. 2017. Azithromycin causes a novel proarrhythmic syndrome. *Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology*, 10 (4): e003560.
35. Yao X., Ye F., Zhang M., Cui C., Huang B., Niu P., Liu X., Zhao L., Dong E., Song Ch., Zhan S., Lu R., Li H., Tan W., Liu D. 2020. In vitro antiviral activity and projection of optimized dosing design of hydroxychloroquine for the treatment of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2). *Clinical infectious diseases*, 71 (15): 732–739.
36. Wan Y., Shang J., Graham R., Baric R.S., Li F. 2020. Receptor recognition by the novel coronavirus from Wuhan: an analysis based on decade-long structural studies of SARS coronavirus. *Journal of virology*, 94 (7).
37. Wang K., Chen W., Zhou Y.S., Lian J.Q., Zhang Z., Du P., Gong L., Zhang Y., Cui H., Geng J., Wang B., Sun X., Wang Ch., Yang X., Lin P., Deng Y., Wei D., Yang X., Zhu Y., Zhang K., Zheng Z., Miao J., Guo T., Shi Y., Zhang J., Fu L., Wang Q., Bian H., Zhu P., Chen, Z.N. 2020. SARS-CoV-2 invades host cells via a novel route: CD147-spike protein. *BioRxiv*.
38. Warren T.K., Jordan R., Lo M.K., Ray A.S., Mackman R.L., Soloveva V., Siegel D., Perron M., Bannister R., Hui H.C., Larson N., Strickley R., Wells J., Stuthman K.S., Tongeren S.A., Garza N.L., Donnelly G., Shurtleff A.C., Retterer C.J., Gharaibeh D., Zamani R., Kenny T., Eaton B.P., Grimes E., Welch L.S., Gomba L., Wilhelmsen C.L., Nichols D.K., Nuss J.E., Nagle E.R., Kugelman J.R., Palacios G., Doerffler E., Neville S., Carra E., Clarke M.O., Zhang M., Lew W., Ross B., Wang Q., Chun C., Wolfe L., Babusis D., Park Y., Stray K.M., Trancheva I., Feng J.Y., Barauskas O., Xu Y., Wong P., Braun M.R., Flint M., McMullan L.K., Chen Sh., Fearn R., Swaminathan S., Mayers D.L., Spiropoulou Ch.F., Lee W.A, Nichol S.T., Cihlar T., Bavari S. 2016. Therapeutic efficacy of the small molecule GS-5734 against Ebola virus in rhesus monkeys. *Nature*, 531 (7594): 381–385.
39. Watkins J. 2020. Preventing a covid-19 pandemic.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ**INFORMATION ABOUT THE AUTHORS**

Елисеева Людмила Юрьевна, аспирант кафедры госпитальной терапии и общей врачебной практики им В.Г. Вогралика Приволжского исследовательского медицинского университета, г. Нижний Новгород, Россия

Lyudmila Yu. Eliseeva, Postgraduate Student of the Department of Hospital Therapy and General Medical Practice named after V.G. Vogralik, Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod, Russia

Боровкова Наталья Юрьевна, профессор кафедры госпитальной терапии и общей врачебной практики им В.Г. Вогралика, д. м. н., доцент Приволжского исследовательского медицинского университета, г. Нижний Новгород, Россия

Natalya Yu. Borovkova, Professor of the Department of Hospital Therapy and General Medical Practice. V.G. Vogralik, MD, DSc, Associate Professor, Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod, Russia

Грехов Александр Васильевич, профессор кафедры социально-гуманитарных наук, д. м. н., доцент Приволжского исследовательского медицинского университета, г. Нижний Новгород, Россия

Alexander V. Grekhov, Professor of the Department of Social and Humanitarian Sciences, Doctor of Medical Sciences, Associate Professor of the Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod, Russia