

А.А. Камалов, В.Ю. Мареев, Я.А. Орлова



Медицинский научно-образовательный центр МГУ имени М.В. Ломоносова,
Москва, Российская Федерация

Концептуальные подходы к поиску эффективного лечения новой коронавирусной инфекции на разных этапах

В статье проведена попытка проанализировать изменение философии в подходах к лечению COVID-19, которые произошли в течение последних месяцев, на основе опубликованных научных исследований и собственного опыта лечения новой коронавирусной инфекции в Медицинском научно-образовательном центре МГУ (МНОЦ МГУ), который в разгар эпидемии работал как «COVID-госпиталь». Делается акцент на обосновании этапного использования разных видов терапии. Подробно обсуждаются основания для применения у пациентов с COVID-19 спиронолактона как препарата для этиотропной и патогенетической терапии. Авторы приходят к выводу, что применение с самых первых дней болезни противовирусных препаратов в комбинации с препаратами, препятствующими входу вируса SARS-CoV-2 в клетки, должно быть дополнено упреждающей противовоспалительной терапией, прерывающей прогрессирование болезни, и параллельным использованием антикоагулянтов, снижающих риск тромботических и тромбоэмболических осложнений.

Ключевые слова: медикаментозная терапия COVID-19, антикоагулянты, противовоспалительные препараты, противовирусные препараты
Для цитирования: Камалов А.А., Мареев В.Ю., Орлова Я.А. Концептуальные подходы к поиску эффективного лечения новой коронавирусной инфекции на разных этапах. Вестник РАМН. 2021;76(1):43–50. doi: <https://doi.org/10.15690/vramn1402>

43

Новая коронавирусная инфекция, получившая название COVID-19 и вызвавшая, по определению ВОЗ от 11 марта, пандемию, привела к заражению более 11 млн человек в мире и более 700 тыс. в Российской Федерации [1]. Средняя смертность от этой болезни в мире достигает 4,9% (в США — 4,7%) от всех заболевших, в то время как в России — официально 1,56% (на 13.07.2020), и даже если все смерти с положительной реакцией ПЦР на РНК коронавируса SARS-CoV-2 причислить к COVID-19, то показатель 2,8% все равно выглядит оптимистично. Интересно, что во всем мире с течением времени показатель смертности снижается. За вторую половину марта 2020 г. смертность составляла 6,7%; в апреле — 7,8; в мае — уже 4,7; а в июне — 3,1% (в США — 2,6%), что уже не так разительно отличается от 1,95% в РФ [2]. Не вдаваясь в тонкости статистики, можно констатировать, что по мере все большего понимания проблемы и использования более совершенных методов лечения результаты становятся лучше. Первые надежды на то, что вирус SARS-CoV-2

не будет существенно отличаться по рискам от сезонного гриппа, быстро сменились паникой, связанной с тем, что определенная часть пациентов имеет крайне тяжелое, стремительное развитие двусторонней пневмонии, практически не поддающейся лечению [3]. Учитывая новизну вируса, отсутствие вакцины и специфической терапии, а также невозможность рассчитывать, что иммунная система сама справится с инфекцией, как это бывает при гриппе, искусственная вентиляция легких (ИВЛ) стала чуть ли не основным видом лечения. Это немедленно перегрузило отделения реанимации и привело к резкому скачку внутрибольничных пневмоний. Как следствие, антибиотики, причем комбинации 2–3 препаратов разных классов, которые в принципе не должны быть основными средствами лечения вирусной инфекции, в дополнение к ИВЛ представили стандарты лечения на ранних этапах развития пандемии (январь–февраль 2020 г.). К счастью, пик заболеваемости COVID-19 в РФ произошел позже, и этих первых ошибок нам во многом удалось избежать.

А.А. Kamalov, V.Yu. Mareev, Ia.A. Orlova

Medical Research and Educational Center of Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russian Federation

Conceptual Approaches to Finding Effective Treatment for a New Coronavirus Infection at Different Stages

The article attempts to analyze the change in philosophy in approaches to the treatment of COVID-19 that have occurred in recent months, based on published research and their own experience in the treatment of a new coronavirus infection at the medical research and education center of Moscow state University. Emphasis is placed on the rationale for the phased use of different types of therapy. The reasons for using spironolactone in patients with COVID-19 as a drug for etiotropic and pathogenetic therapy are discussed in detail. The authors conclude that the use of antiviral drugs in combination with drugs that prevent the entry of the SARS-CoV-2 virus into cells from the first days of the disease should be supplemented with pre-emptive anti-inflammatory therapy that interrupts the progression of the disease. The parallel use of anticoagulants that reduce the risk of thrombotic and thromboembolic complications.

Keywords: COVID-19 drug treatment, anticoagulants, anti-inflammatory drugs, antiviral drugs

For citation: Kamalov AA, Mareev VYu, Orlova IaA. Conceptual Approaches to Finding Effective Treatment for a New Coronavirus Infection at Different Stages. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2021;76(1):43–50. doi: <https://doi.org/10.15690/vramn1402>

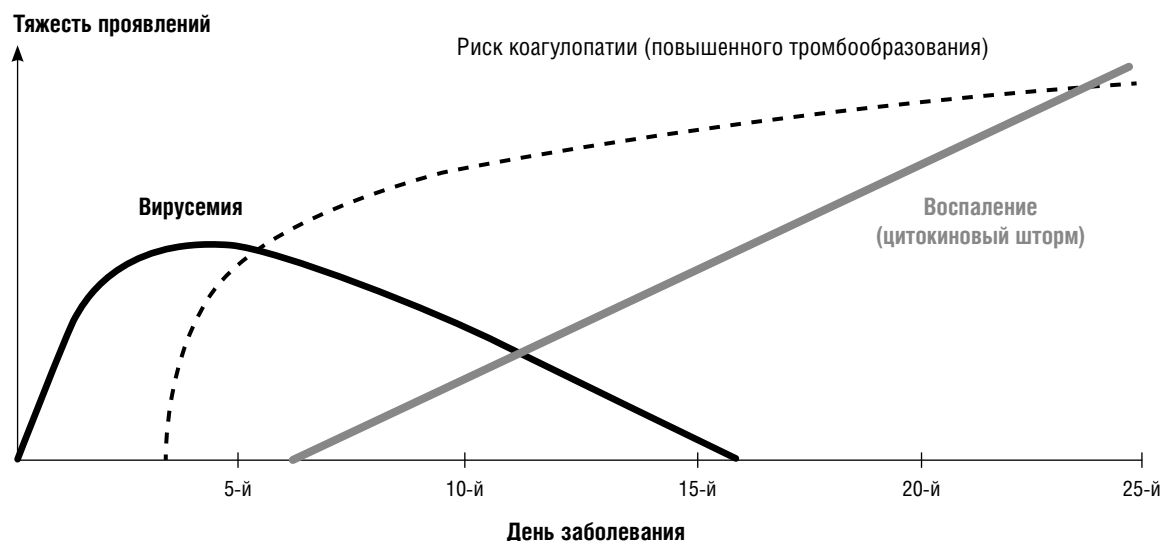


Рис. 1. Этапы течения новой коронавирусной инфекции: роль вирусемии, иммунного воспаления и коагулопатии в прогрессировании болезни

В настоящей статье мы попытаемся проанализировать изменение философии в подходах к лечению COVID-19, которые произошли в течение последних месяцев, на основе опубликованных научных исследований и собственного опыта лечения новой коронавирусной инфекции в Медицинском научно-образовательном центре МГУ (МНОЦ МГУ), который в разгар эпидемии работал как «COVID-госпиталь».

На рис. 1 представлена схема современных взглядов на течение COVID-19, где жирной черной линией обозначена ранняя стадия болезни — вирусемия, которая может протекать как практически бессимптомно, так и с классической картиной в виде высокой лихорадки, потери обоняния и частично вкуса, слабостью, выраженной астенией, сильными головными болями, сухим кашлем и болями в груди.

Противовирусная терапия и блокада проникновения вируса в клетки

Несмотря на отсутствие специфической терапии для борьбы с коронавирусом SARS-CoV-2, в состоянии отчаяния стали пробоваться различные препараты, которые могли бы замедлить репликацию вируса в клетках, остановить развитие вирусемии и, как казалось в начале развития пандемии, предотвратить развитие пневмонии и прогрессирования инфекции. Этот явный перекокс в сторону борьбы с вирусемией сильно замедлил внедрение других вариантов лечения COVID-19. Как правило, пациенты попадали в клиники на 7–10-й день болезни, когда стадия вирусемии уже достигала своего пика.

Эмпирически первым в качестве основной терапии предложили использование комбинации лопинавира/ритонавира, с ограниченным успехом замедлявшей репликацию вируса ВИЧ. Никаких доказательств, что комбинация препаратов, эффективных при борьбе с ретровирусом из рода лентивирусов, будет эффективна при лечении бета-коронавируса, получено не было. В последующем клинические исследования не подтвердили эффективность такого лечения [4], и сегодня от применения комбинации этих препаратов отказалось большинство клиник. К моменту начала работы Университетской клиники МГУ по лечению COVID-19 эта комбинация рекомендовалась

в качестве первоочередной, но, базируясь на имеющихся результатах исследований, мы сразу решили отказаться от широкого применения этих лекарств. И оказались правы, так как, по данным самого крупного рандомизированного (1:2) исследования RECOVERY, проводившегося в Великобритании и включавшего 1596 пациентов с COVID-19 в группе лечения лопинавиром/ритонавиром и 3376 пациентов — в группе контроля, все надежды на положительный результат лечения оказались неоправданными. В опубликованном 29 июня 2020 г. пресс-релизе указывалось, что смертность за 28 дней лечения составила 22,8% в группе активной терапии и 21,3% — в группе контроля; относительный риск — 1,04 (95%-й ДИ 0,91–1,18; $p = 0,58$) [4]. Применение лопинавира/ритонавира ни в одной из групп пациентов с разной выраженностью симптомов не оказало положительного эффекта.

В Российской Федерации зарегистрирован еще один противовирусный препарат — фавипиравир, разработанный в Японии для лечения вируса гриппа. В открытом сравнительном исследовании в Китае (239 больных) фавипиравир в дозе 1600 мг в первый день и затем по 600 мг дважды в день в течение недели сравнивали с умифеновиром (арбидол) (200 мг/ст). Фавипиравир значительно лучше и быстрее нормализовал клиническое состояние пациентов с коронавирусной пневмонией ($p = 0,02$) при гораздо большем риске серьезных нежелательных явлений (СНЯ), включавшем повышение печеночных ферментов, мочевой кислоты и психиатрической симптоматики ($p < 0,001$) [5]. В другом открытом исследовании (80 больных) применение фавипиравира вместе с интерфероном альфа в сравнении с лопинавиром/ритонавиром вместе с интерфероном альфа продемонстрировало достоверно более быструю элиминацию вируса (4-й день против 11-го; $p < 0,001$) и значимое улучшение картины пневмонии на МСКТ к 14-му дню лечения (91% против 62%; $p = 0,04$). Побочных эффектов было значительно меньше, чем при лечении лекарствами против ВИЧ-инфекции [6]. В РФ проводится первое двойное слепое рандомизированное плацебо контролируемое исследование с фавипиравиром у больных с пневмонией, вызванной вирусом SARS-CoV-2, умеренной тяжести. Университетская клиника МГУ являлась одним из центров, принимавших участие в этом протоколе. На первом этапе (90 больных) по пресс-

релизу Минздрава России была продемонстрирована высокая эффективность фавипиравира и его способность к быстрой элиминации вируса. К сожалению, результаты этой фазы исследования пока не опубликованы. Во второй фазе обследуется еще 270 пациентов, и полученные результаты позволят более объективно оценить перспективы фавипиравира для лечения новой коронавирусной инфекции. Препарат тщательно изучается и в Японии, где его регистрация для лечения COVID-19 пока отложена, и в Индии, но окончательных выводов о его перспективах пока сделать невозможно.

Таким образом, попытки использовать «старые» противовирусные средства, разработанные для лечения других инфекций, либо не показали никакого эффекта, либо продемонстрировали крайне ограниченное положительное действие в лечении новой коронавирусной инфекции (ремдесивир и фавипиравир). Рассчитывать на их пользу можно только в самом начале болезни, а пациенты с COVID-19, как правило, госпитализируются минимум на 5–7-й день после появления симптомов, когда вирусемия уже в разгаре и остановить ее трудно (если вообще возможно). Главная надежда на способность ремдесивира и фавипиравира элиминировать вирус SARS-CoV-2 и остановить прогрессирование болезни, как представляется нам, связана с очень ранним началом терапии в амбулаторных условиях.

Другим принципиальным направлением в борьбе с развитием вирусемии при новой коронавирусной инфекцией стала блокада проникновения вируса в клетки, хотя и в этом случае, учитывая новизну болезни, специфическая терапия отсутствовала. И здесь случилась, наверное, самая громкая история, связанная с попытками применения для лечения COVID-19 комбинации противомаларийного препарата гидроксихлорохина с макролидным антибиотиком азитромицином. Поводом послужила идея о том, что хлорохин и гидроксихлорохин повышают эндосомальную pH и препятствуют гидролизованию рецептора АПФ-2, что затрудняет проникновение вируса в клетку [7].

В эксперименте гидроксихлорохин дозозависимо снижал распространение вируса SARS-CoV в культуре клеток и обладал профилактическим действием [8]. Были сообщения, что гидроксихлорохин даже эффективнее, чем ремдесивир, блокирует элиминацию вируса SARS-CoV-2. Но главным «возбуждающим» фактором стало опубликование небольшого по объему, открытого нерандомизированного французского исследования, продемонстрировавшего гораздо более быструю элиминацию вируса и улучшение клинического состояния пациентов с COVID-19 при лечении гидроксихлорохином и особенно его комбинации с азитромицином [9]. Учитывая значимость проблемы исследований по лечению COVID-19, было решено публиковать результаты в режиме предварительных статей, еще не прошедших рецензирования (pre print). Характерно, что результаты этого исследования, «смутившего» без преувеличения весь медицинский мир, не приняты к публикации до сих пор. В первом небольшом рандомизированном исследовании, проведенном в Китае, также было показано улучшение клинического течения COVID-19 при лечении гидроксихлорохином [10]. Всеобщее увлечение и надежда победить новую и крайне опасную вирусную инфекцию заставили большинство (!) исследователей закрыть глаза и на объем исследований, и на пограничную достоверность ($p = 0,0476$) в одной из работ, и потерю части пациентов в другой. Так сочетание гидроксихлорохина с азитромицином стала

первой всемирно признанной комбинацией для лечения COVID-19.

В Университетской клинике МГУ мы без сомнения приняли эту схему терапии, несмотря на ряд побочных эффектов, прежде всего связанных с удлинением сегмента QT и опасностью развития желудочковых нарушений сердечного ритма. Но вскоре появились обоснованные сомнения в целесообразности лечения гидроксихлорохином, и к 10–11-му дню работы клиники (уже к началу мая) мы отказались от этой терапии.

Позже появились первые ретроспективные данные, что лечение этим противомаларийным препаратом может быть неэффективным [11], затем в когорте пациентов из Нью-Йорка показана тенденция к ухудшению прогноза и удвоению случаев внезапной остановки сердца [12]. Не удалось доказать пользу гидроксихлорохина в рандомизированном исследовании по защите персонала, работающего с пациентами с новой коронавирусной инфекцией в США [13]. И наконец, 5 июня 2020 г. вышел пресс-релиз крупнейшего рандомизированного исследования RECOVERY, в котором на основании обследования более 4600 пациентов показано отсутствие положительного влияния гидроксихлорохина на течение болезни и прогноз больных с COVID-19.

Вместо этого нами была предложена альтернативная схема лечения, которая может блокировать вход вируса в клетку путем ингибирования трансмембранной двойной сериновой протеазы (TMPRSS-2). Несколько лет назад была продемонстрирована способность муколитического и отхаркивающего препарата бромгексина гидрохлорида, прямо показанного в лечении пневмоний, дополнительно блокировать TMPRSS-2 и вход коронавирусов в клетку [14, 15]. Схематично это представлено на рис. 2.

Как видно, чтобы проникнуть в клетку, коронавирус должен связаться с рецептором АПФ-2 и после активации S-шиповых протеинов присоединиться к трансмембранной сериновой протеазе-2 для прохождения через мембраны клеток [16]. Способность бромгексина блокировать TMPRSS-2, причем именно в клетках легочного эпителия, дает надежду на эффективное снижение вирусемии при COVID-19 и облегчении течения пневмонии [17, 18]. Поэтому мы посчитали, что применение отхаркивающего и муколитического препарата с дополнительными антивирусными свойствами и минимумом побочных эффектов более оправдано, чем применение токсичного противомаларийного лекарства с недоказанными противовирусными свойствами.

Вторым компонентом терапии был выбран спиронолактон, известный как эффективное антифибротическое средство [19, 20]. В эксперименте спиронолактон снижал токсическое поражение легких при проведении химио- и радиотерапии рака молочной железы [21]. Этот препарат, блокируя минералокортикоидные рецепторы, может восстанавливать баланс между синтезом и распадом коллагена, уменьшать выраженность фиброза в разных органах, в частности в области легочного эпителия, и поддерживать воздушность легочной ткани [22]. Более того, раннее начало лечения спиронолактоном уменьшает инфильтрацию нейтрофилами легочной ткани, ослабляет активность синтазы оксида азота, снижает оксидативный стресс и гистопатологические изменения альвеол и их стенок [23]. Благодаря этому антагонист минералокортикоидных рецепторов (АМКР) с успехом применялся при остром респираторном дистресс-синдроме (ОРДС), которым часто заканчивается и новая коронавирусная пневмония [24].

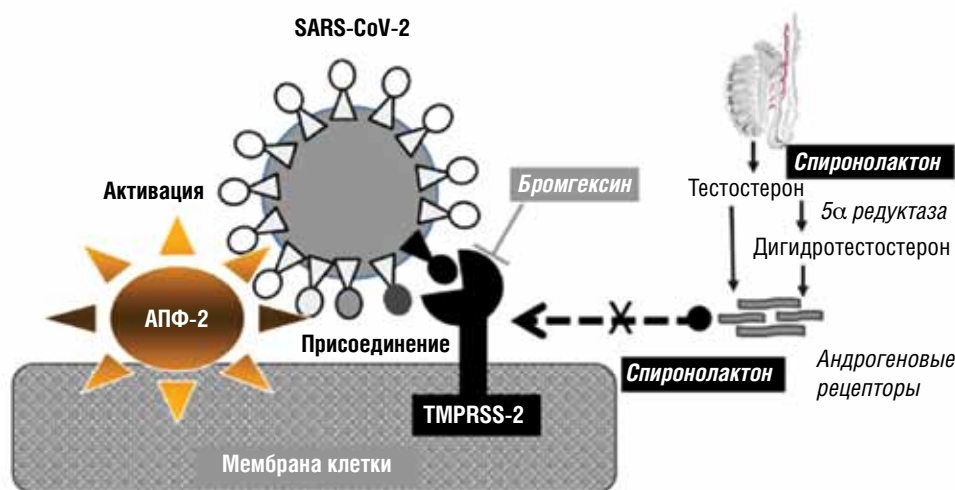


Рис. 2. Блокада трансмембранной транссериновой протеазы 2 и возможности нарушения проникновения вируса SARS-CoV-2 в клетку. Эффект бромгексина и спиронолактона

Но при COVID-19 имеются и дополнительные обоснования возможного применения спиронолактона. Активация АПФ-2-рецепторов и TMPRSS-2 связана с X-хромосомой и, соответственно, более выражена у мужчин, что объясняет у них более тяжелое течение новой коронавирусной инфекции [25]. Отмечено высокое содержание рецепторов ADAM-17, отвечающих за клиренс рецепторов АПФ-2 в яичках и простате, правда, уменьшающееся с возрастом [26]. Недавнее европейское исследование продемонстрировало большее содержание АПФ-2-рецепторов у мужчин с хронической сердечной недостаточностью [27]. В эксперименте удаление тестостерона нормализует активность РААС и обладает защитным эффектом [28]. Кроме стимулирующего влияния на экспрессию АПФ-2, мужские половые гормоны ответственны за синтез трансмембранной сериновой протеазы 2 типа, обеспечивающей вход вируса SARS-CoV-2 в клетки [29]. Причем максимально быстрое прогрессирование COVID-19 отмечается у мужчин с высоким уровнем тестостерона, который как раз и стимулирует активацию трансмембранной сериновой протеазы 2 типа [30, 31]. В Испании нашли связь между облысением у мужчин, уровнем тестостерона и тяжестью новой коронавирусной инфекции [32]. Интересное исследование в Северной Италии выявило кратный риск роста заболеваемости COVID-19, но улучшение течения болезни и прогноза имело место у пациентов, находящихся на андрогенно-депривационной терапии [33].

Спиронолактон, кроме блокады минералокортикоидных рецепторов, обладает влиянием на андрогеновые рецепторы [34]. Поэтому имеется, по крайней мере, два механизма влияния спиронолактона на TMPRSS-2: снижение синтеза тестостерона и блокада андрогеновых рецепторов, биологической цели тестостерона и дигидротестостерона. Из-за этого спиронолактон блокирует эффекты андрогенов, что проявляется снижением уровня тестостерона и развитием гинекомастии [35]. Но при COVID-19 блокада TMPRSS-2 замедляет вход вируса SARS-CoV-2 в клетки, а значит, спиронолактон может уменьшать выраженность вирусемии, наряду с уменьшением фиброза легких и облегчением течения коронавирусной пневмонии [36, 37]. Для оценки эффективности такой терапии на начальных этапах течения COVID-19 мы организовали рандомизированное проспективное сравнительное исследование — бромгексин и спироно-

лактон для коронавирусной инфекции, требующей госпитализации (БИСКВИТ), в котором в группе контроля пациенты лечились гидроксихлорохином и азитромицином [38]. Первые результаты весьма обнадеживающие, и вскоре планируется полная публикация.

Противовоспалительная терапия

Очевидно, что при отсутствии эффективных противовирусных препаратов необходимо активно бороться с другими факторами прогрессирования инфекции. Внимание клиницистов и исследователей привлекла идея аутоиммунного воспаления и развития цитокинового шторма (серая линия на рис. 1). Причем к моменту начала эпидемии в Российской Федерации в марте–апреле активно обсуждалось применение антител, блокирующих интерлейкин-6 (IL-6), тоцилизумаба и сарилумаба у критических пациентов, чаще всего уже находящихся в отделениях реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) и на ИВЛ. В то время тоцилизумаб был единственным противовоспалительным препаратом, рекомендованным в стране для лечения COVID-19, но не все клиники (особенно федеральные центры) были обеспечены этим препаратом в достаточной степени. Другие лекарственные средства и, что особенно важно, стероидные гормоны не были рекомендованы к применению.

Уникальной особенностью организации работы Университетской клиники МГУ по лечению COVID-19 было проведение ежедневного консилиума специалистов в разных областях медицины. Консультации профессоров, научных сотрудников и опытных врачей с подробным разбором вызывающих опасение пациентов (особенности клиники, лабораторных анализов и степени поражения легких по МСКТ) позволяли докторам в «красной зоне» оперативно и своевременно менять и улучшать проводимую терапию. Но главное — ежедневный анализ результатов лечения позволил оперативно реагировать на получаемые данные и искать альтернативные возможности лечения пациентов с быстрым прогрессированием коронавирусной пневмонии. Так, при развитии тяжелого воспаления был испытан метод пульстерапии высокими дозами глюкокортикостероидов: пульс-терапия стероидными гормонами больных с коронавирусной пневмонией (COVID-19), системным воспалением и риском венозных

тромбозов и тромбоземболий (исследование ПУТНИК). Но поначалу мы тоже использовали гормоны (и другие противовоспалительные средства) лишь у критически тяжелых пациентов, упуская начальные этапы развития воспаления, когда своевременная блокада воспаления могла не допускать развития цитокинового шторма. Результаты исследования ПУТНИК, проводившегося в Университетской клинике МГУ, доказали, что при определенной коррекции антикоагулянтной терапии глюкокортикостероиды могут прерывать цитокиновый шторм и быть рекомендованы к широкому практическому использованию, особенно при отсутствии антител, блокирующих IL-6 [39].

Нужно отметить, что мы довольно быстро поняли, что только раннее начало специфической противовоспалительной терапии может иметь успех. При субфебрильной температуре, даже умеренном повышении С-реактивного белка (СРБ), упорной лимфопении и лишь незначительном возрастании IL-6, несмотря на еще не вызывающую опасения клиническую картину и отсутствие тотального поражения легочной ткани, установленное по данным мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ), необходимо не пропустить критическую точку начала противовоспалительного лечения. Нужно отдать должное рекомендациям Минздрава России, которые начиная с 6-й версии (28 апреля 2020 г.) ввели понятие упреждающей противовоспалительной терапии. В отличие от других вирусных инфекций, при COVID-19 аутоиммунная система не может подавить прогрессирование болезни и, наоборот, сама начинает «подталкивать» развитие цитокинового шторма, необратимого поражения легких и необходимость перевода пациентов на ИВЛ. Именно своевременная противовоспалительная терапия может прервать патологический процесс и не допустить помещения пациентов в ОРИТ и на ИВЛ. Иногда промедление в 1–2 дня может быть критическим.

Для базовой противовоспалительной терапии мы выбрали колхицин, который является эффективным противовоспалительным средством, обеспечивающим блокаду инфламмасом [40, 41]. Кроме того, колхицин блокирует белок тубулин, нарушает образование микротрубочек и затрудняет перемещение вируса внутрь клеток и его репликацию [42, 43]. Известен и механизм его действия на тубулин [44]. Поэтому колхицин интенсивно изучается для лечения пациентов с COVID-19. Первым законченным протоколом является GRECCO-19, показавший преимущество колхицина по прерыванию прогрессирования болезни (относительный риск — 0,11; $p = 0,02$) и по срокам нормализации клинического состояния [45]. В исследовании COLCOT колхицин достоверно снижал уровень высокочувствительного тропонина и уменьшал риск смерти пациентов, перенесших инфаркт миокарда [46]. Рандомизированное проспективное клиническое исследование, проводившееся в МНОЦ МГУ, получило название: колхицин против руксолитиниба и секукинумаба в открытом проспективном рандомизируемом исследовании у пациентов с COVID-19 (КОЛОРИТ) [47]. По нашим впечатлениям, вовремя начатая терапия колхицином уверенно прерывает воспалительный процесс и при относительно раннем начале может предупреждать развитие терминальной вирусной пневмонии, требующей перевода пациента в ОРИТ и на ИВЛ. Еще несколько очень интересных исследований с колхицином ждут своего завершения (COLCORONA, 6000 больных, ClinicalTrials.gov Identifier: NCT04322682 и COLCOVID, 2500 больных,

ClinicalTrials.gov Identifier: NCT04328480), и, учитывая доступность, экономичность и изученность (это наш старый друг для лечения подагры) колхицина, похоже, это наиболее исследованный препарат для противовоспалительного лечения новой коронавирусной инфекции. Описывая надежды на колхицин в лечении COVID-19, эксперты использовали выражение Шекспира: «Новые друзья могут быть стихами, а старые друзья — это алфавит. Но не забудьте, что для того, чтобы прочитать стихи, вам нужно знать алфавит» [48].

Антитромботическая терапия

Но главное в упорном течении новой вирусной инфекции и неудачах лечения на ранних этапах развития пандемии — это минимальное внимание к третьей (а может быть и второй!) основной причине быстрого прогрессирования болезни — коагулопатии и повышенному тромбообразованию (пунктирная линия на рис. 1). Частота крупных венозных тромбозов и тромбоземболий при COVID-19 колеблется от 23 до 35% [49–52]. Повышение показателя D-димера в большинстве исследований оказалось независимым предиктором смерти или тяжелого течения вирусной инфекции [53, 54]. Но еще более серьезной является проблема развития микротромбозов сосудов легких, утяжеляющая течение коронавирусной пневмонии [55, 56]. Постепенно укрепляется идея воспалительного поражения эндотелия сосудов, стимулирующая развитие коагулопатии по типу ДВС-синдрома и тромбоза сосудов не только легких, но и сердца, почек и других органов [57]. Все это требует по крайней мере активной антикоагулянтной терапии, которая должна стать третьим главным компонентом лечения COVID-19. Однако анализ ранних исследований, опубликованных в марте, апреле и даже мае 2020 г., показывает критически низкий уровень использования антикоагулянтов даже у тяжелых больных с COVID-19: в Китае — 22% [58], в Германии — 30% [59], во Франции — 23% и 78% у пациентов, находящихся в ОРИТ [60], и в США в одном из наиболее известных госпиталей Нью-Йорка — 28% и 59% у больных в ОРИТ, находящихся на механической вентиляции легких [61]. Иными словами, шаг от понимания опасности коагулопатии и тромбозов до реального применения антикоагулянтов в лечении коронавирусной инфекции в мире растянулся на два с половиной месяца. И лишь после опубликования данных, подтверждающих положительное влияние нефракционированного и низкомолекулярных гепаринов на прогноз больных с COVID-19 во второй половине мая 2020 г., их применение стало нормой [61–63]. В Университетской клинике МГУ протокол лечения больных с COVID-19 с первого дня работы (21.04.2020) требовал обязательного применения низкомолекулярных гепаринов у всех больных с коронавирусной пневмонией, что существенно снижало риск тромбозов и увеличило шансы на благоприятное течение инфекции.

Заключение

Таким образом, применение с самых первых дней болезни противовирусных препаратов в комбинации с препаратами, препятствующими входу вируса SARS-CoV-2 в клетки и одновременно оказывающими муколитическое, отхаркивающее и антифибротическое действия,

должно быть дополнено упреждающей противовоспалительной терапией, прерывающей прогрессирование болезни, и параллельным использованием антикоагулянтов, снижающих риск тромботических и тромбоэмболических осложнений.

Дополнительная информация

Источник финансирования. Поисково-аналитическая работа проведена в рамках государственного задания МНОЦ МГУ.

Конфликт интересов. Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

Участие авторов. А.А. Камалов — поисково-аналитическая работа, прочтение и одобрение рукописи к публикации; В.Ю. Мареев — поисково-аналитическая работа и написание текста статьи; Я.А. Орлова — поисково-аналитическая работа и написание текста статьи. Все авторы утвердили окончательный вариант статьи и ответственны за целостность всех частей публикации.

Выражение признательности. Выражаем благодарность всем членам консилиума МНОЦ МГУ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Официальный сайт Правительства РФ — стопкоронавирус. рф. Available from: <https://xn--80aesfpebagmflc0a.xn--plai/> (accessed: 13.07.2020).
2. Официальный сайт ВОЗ. Available from: <https://covid19.who.int/> (accessed:13.07.2020).
3. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Eng J Med.* 2020;382(18):1708–1720. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2002032>
4. Randomised evaluation of COVID-19 therapy (RECOVERY trail). 29.06.2020. Available from: <https://www.recoverytrial.net/news/no-clinical-benefit-from-use-of-lopinavir-ritonavir-in-hospitalised-covid-19-patients-studied-in-recovery>
5. Chen C, Huang J, Cheng Z, et al. Favipiravir versus arbidol for COVID-19: a randomized clinical trial. *MedRxiv.* 2020. doi: <https://doi.org/10.1101/2020.03.17.20037432>
6. Cai Q, Yang M, Liu D, et al. Experimental treatment with favipiravir for COVID-19: an open-label control study. *Engineering (Beijing).* 2020;6(10):1192–1198. doi: <https://doi.org/10.1016/j.eng.2020.03.007>
7. Savarino A, Boelaert JR, Cassone A, et al. Effects of chloroquine on viral infections: an old drug against today's diseases. *Lancet Infect Dis.* 2003;3(11):722–727. doi: [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(03\)00806-5](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(03)00806-5)
8. Vincent MJ, Bergeron E, Benjannet S, et al. Chloroquine is a potent inhibitor of SARS coronavirus infection and spread. *Virology.* 2005;2:69. doi: <https://doi.org/10.1186/1743-422X-2-69>
9. Gautret P, Lagier J-C, 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; 56(1):105949. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.105949>
10. Chen Z, Hu J, Zhang Z, Jiang S, et al. Efficacy of hydroxychloroquine in patients with COVID-19: results of a randomized clinical trial. *MedRxiv.* 2020. doi: <https://doi.org/10.1101/2020.03.22.20040758>
11. Geleris J, Sun Y, Platt J, et al. Observational study of hydroxychloroquine in hospitalized patients with COVID-19. *N Eng J Med.* 2020;382(25):2411–2418. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2012410>
12. Rosenberg ES, Dufort EM, Udo T, et al. Association of treatment with hydroxychloroquine or azithromycin with in-hospital mortality in patients with COVID-19 in New York state. *JAMA.* 2020;323(24):2493. doi: <https://doi.org/10.1001/jama.2020.8630>
13. Boulware DR, Pullen MF, Bangdiwala AS, et al. A randomized trial of hydroxychloroquine as postexposure prophylaxis for COVID-19. *N Eng J Med.* 2020;383(6):517–525. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2016638>
14. Shen LW, Mao HJ, Wu YL, et al. TMPRSS2: A potential target for treatment of influenza virus and coronavirus infections. *Biochimie.* 2017;142:1–10. doi: <https://doi.org/10.1016/j.biochi.2017.07.016>
15. Sonawane K, Barale SS, Dhanavade MJ, et al. Homology modeling and docking studies of TMPRSS2 with experimentally known inhibitors Camostat mesylate, Nafamostat and Bromhexine hydrochloride to control SARS-Coronavirus-2. *ChemRxiv. Preprint.* 2020. doi: <https://doi.org/10.26434/chemrxiv.12162360.v1>
16. Rabi FA, Al Zoubi MS, Kasasbeh GA, et al. SARS-CoV-2 and coronavirus disease 2019: what we know so far. *Pathogens.* 2020;9(3):231. doi: <https://doi.org/10.3390/pathogens9030231>
17. Depfenhart M, de Villiers D, Lemperle G, Meyer M, Di Somma S. Potential new treatment strategies for COVID-19: is there a role for bromhexine as add-on therapy? *Intern Emerg Med.* 2020;15:801–812. doi: <https://doi.org/10.1007/s11739-020-02383-3>
18. Habtemariam S, Nabavi SF, Ghavami S, et al. Possible use of the mucolytic drug, bromhexine hydrochloride, as a prophylactic agent against SARS-CoV-2 infection based on its action on the Transmembrane Serine Protease 2. *Pharmacol Res.* 2020;157:104853. doi: <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2020.104853>
19. Zhao H, Gu DW, Li HT, et al. Inhibitory effects of spironolactone on myocardial fibrosis in spontaneously hypertensive rats. *Genet Mol Res.* 2015;14(3):10315–10321. doi: <https://doi.org/10.4238/2015.August.28.17>
20. Funder JW. Spironolactone in cardiovascular disease: an expanding universe? *F1000Res.* 2017;6:1738. doi: <https://doi.org/10.12688/f1000research.11887.1>
21. Yavas G, Yavas C, Celik E, et al. The impact of spironolactone on the lung injury induced by concomitant trastuzumab and thoracic radiotherapy. *Int J Rad Res.* 2019;17(1):87–95. doi: <https://doi.org/10.18869/acadpub.ijrr.17.1.87>
22. Ji WJ, Ma YQ, Zhou X, et al. Spironolactone attenuates bleomycin-induced pulmonary injury partially via modulating mononuclear phagocyte phenotype switching in circulating and alveolar compartments. *PLoS One.* 2013;8(11):e81090. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0081090>
23. Lechowicz K, Drożdżal S, Machaj F, et al. COVID-19: the potential treatment of pulmonary fibrosis associated with SARS-CoV-2 infection. *J Clin Med.* 2020;9(6):1917. doi: <https://doi.org/10.3390/jcm9061917>
24. Atalay C, Dogan N, Aykan S, et al. The efficacy of spironolactone in the treatment of acute respiratory distress syndrome-induced rats. *Singapore Med J.* 2010;51(6):501–505.
25. Asselta R, Paraboschi EM, Mantovani A, Duga S. ACE2 and TMPRSS2 variants and expression as candidates to sex and country differences in COVID-19 severity in Italy. doi: <https://doi.org/10.1101/2020.03.30.20047878>
26. The human protein atlas. Available from: <https://www.proteinatlas.org/ENSG00000151694-ADAM17/tissue> (accessed: 13.07.2020).
27. Sama IE, Ravera A, Santema BT, et al. Circulating plasma concentrations of ACE2 in men and women with heart failure and effects of renin-angiotensin-aldosterone-inhibitors. *Eur Heart J.* 2020;41(19):1810–1817. doi: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa373>
28. Dalpiaz PL, Lamas AZ, Caliman IF, et al. Sex hormones promote opposite effects on ACE and ACE2 activity, hypertrophy and cardiac contractility in spontaneous-

- ly hypertensive rats. *PLoS One*. 2015;10(5):e0127515. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0127515>
29. Lin B, Ferguson C, White JT, et al. Prostate-localized and androgen-regulated expression of the membrane-bound serine protease TMPRSS2. *Cancer Res*. 1999;59(17):4180–4184.
 30. Wambier CG, Goren A, Ossimetha A, et al. Theory Androgen-driven COVID-19 pandemic theory. *ResearchGate*. 2020. doi: <https://doi.org/10.13140/RG.2.2.21254.11848>
 31. Wambier CG, Goren A. Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) infection is likely to be androgen mediated. *J Am Acad Dermatol*. 2020;83:308–309. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2020.04.032>
 32. Goren A, Vaño-Galván S, Wambier CG, et al. A preliminary observation: Male pattern hair loss among hospitalized COVID-19 patients in Spain — A potential clue to the role of androgens in COVID-19 severity. *J Cosmet Dermatol*. 2020;19(7):1545–1547. doi: <https://doi.org/10.1111/jocd.13443>
 33. Montopoli M, Zumerle S, Vettor R, et al. Androgen-deprivation therapies for prostate cancer and risk of infection by SARS-CoV-2: a population-based study (N = 4532). *Ann Oncol*. 2020;31(8):1040–1045. doi: <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.04.479>
 34. Loriaux DL, Menard R, Taylor A, et al. Spironolactone and endocrine dysfunction. *Ann Int Med*. 1976;85(5):630–636. doi: <https://doi.org/10.7326/0003-4819-85-5-630>
 35. McMullen GR, Van Herle AJ. Hirsutism and the effectiveness of spironolactone in its management. *J Endocrinol Invest*. 1993;16(11):925–932. doi: <https://doi.org/10.1007/BF03348960>
 36. Cadegiani F, Goren A, Wambier CG. Spironolactone may provide protection from SARS-CoV-2: Targeting androgens, angiotensin converting enzyme 2 (ACE2), and renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS). *Med Hypotheses*. 2020;143:110112. doi: <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2020.110112>
 37. Liaudet L, Szabo C. Blocking mineralocorticoid receptor with spironolactone may have a wide range of therapeutic actions in severe COVID-19 disease. *Critical Care*. 2020;24:318. doi: <https://doi.org/10.1186/s13054-020-03055-6>
 38. U.S. National Library of Medicine. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04424134> (accessed: 30.05.2020).
 39. Мареев В.Ю., Орлова Я.А., Павликова Е.П., и др. Пульс-терапия стероидными гормонами больных с коронавирусной пневмонией (COVID-19), системным воспалением и риском венозных тромбозов и тромбоэмболий (исследование ПУТ-НИК) // *Кардиология*. — 2020. — Т. 60. — № 6. — С. 15–29. [Mareev VYu, Orlova YA, Pavlikova EP, et al. Steroid pulse-therapy in patients with coronavirus pneumonia (COVID-19), systemic inflammation and risk of venous thrombosis and thromboembolism (WAYFARER Study). *Kardiologiya*. 2020;60(6):15–29. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.18087/cardio.2020.6.n1226>
 40. Dagenais M, Skeldon A, Saleh M. The inflammasome: in memory of Dr. Jurg Tschopp. *Cell Death Differ*. 2012;19(1):5–12. doi: <https://doi.org/10.1038/cdd.2011.159>
 41. Misawa T, Takahama M, Kozaki T, et al. Microtubule-driven spatial arrangement of mitochondria promotes activation of the NLRP3 inflammasome. *Nat Immunol*. 2013;14:454–460. doi: <https://doi.org/10.1038/ni.2550>
 42. Naghavi MH, Walsh D. Microtubule regulation and function during virus infection. *J Virology*. 2017;91(16):e00538–17. doi: <https://doi.org/10.1128/JVI.00538-17>
 43. Lu Y, Chen J, Xiao M, et al. An overview of tubulin inhibitors that interact with the colchicine binding site. *Pharm Res*. 2012;29(11):2943–2971. doi: <https://doi.org/10.1007/s11095-012-0828-z>
 44. McLoughlin EC, O'Boyle NM. Colchicine-binding site inhibitors from chemistry to clinic: a review. *Pharmaceuticals*. 2020;13(1):8. doi: <https://doi.org/10.3390/ph13010008>
 45. Deftereos SG, Giannopoulos G, Vrachatis DA, et al. Effect of colchicine vs standard care on cardiac and inflammatory biomarkers and clinical outcomes in patients hospitalized with coronavirus disease 2019: the GRECCO-19 randomized clinical trial. *JAMA Netw Open*. 2020;3(6):e2013136. doi: <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2020.13136>
 46. Tardif JC, Kouz S, Waters DD, et al. Efficacy and Safety of Low-Dose Colchicine after Myocardial Infarction. *N Engl J Med*. 2019;381(26):2497–2505. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1912388>
 47. U.S. National Library of Medicine. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04403243>
 48. Deftereos S, Giannopoulos G, Vrachatis DA, et al. Colchicine as a potent anti-inflammatory treatment in COVID-19: can we teach an old dog new tricks? *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother*. 2020;6:255. doi: <https://doi.org/10.1093/ehjcvp/pvaa033>
 49. Cattaneo M, Bertinato EM, Birocchi S, et al. Pulmonary embolism or pulmonary thrombosis in COVID-19? Is the recommendation to use high-dose heparin for thromboprophylaxis justified? *Thromb Haemost*. 2020;120(8):1230–1232. doi: <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2020.04.013>
 50. Leonard-Lorant I, Delabranche X, Severac F, et al. Acute pulmonary embolism in COVID-19 patients on CT angiography and relationship to D-dimer levels. *Radiology*. 2020;296:E189–E191. doi: <https://doi.org/10.1148/radiol.2020201561>
 51. Cui S, Chen S, Li X, et al. Prevalence of venous thromboembolism in patients with severe novel coronavirus pneumonia. *J Thromb and Haemost*. 2020. Apr 9. doi: <https://doi.org/10.1111/JTH.14830>
 52. Poissy J, Goutay J, Caplan M. Pulmonary embolism in COVID-19 patients: awareness of an increased prevalence. *Circulation*. 2020;142(2):184–186. doi: <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047430>
 53. Zhang L, Yan X, Fan Q, et al. D-dimer levels on admission to predict in-hospital mortality in patients with COVID-19. *J Thromb Haemost*. 2020;18(6):1324–1329. doi: <https://doi.org/10.1111/jth.14859>
 54. Spiezia L, Boscolo A, Poletto F, et al. COVID-19-related severe hypercoagulability in patients admitted to intensive care unit for acute respiratory failure. *Thromb Haemost*. 2020;120(6):998–1000. doi: <https://doi.org/10.1055/s-0040-1710018>
 55. McGonagle D, O'Donnell JS, Sharif K, et al. Immune mechanisms of pulmonary intravascular coagulopathy in COVID-19 pneumonia. *Lancet Rheumatol*. 2020;2(7):e437–e445. doi: [https://doi.org/10.1016/S2665-9913\(20\)30121-1](https://doi.org/10.1016/S2665-9913(20)30121-1)
 56. Ackermann M, Verleden SE, Kuehnel M, et al. Pulmonary vascular endothelialitis, thrombosis, and angiogenesis in COVID-19. *N Eng J Med*. 2020;338(2):120–128. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2015432>
 57. Teuwen LA, Geldhof V, Pasut A, Carmeliet P. COVID-19: the vasculature unleashed. *Nat Rev Immunol*. 2020;20(7):389–391. doi: <https://doi.org/10.1038/s41577-020-0343-0>
 58. Tang N, Bai H, Chen X, et al. Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy. *J Thromb Haemost*. 2020;18(5):1094–1099. doi: <https://doi.org/10.1111/JTH.14817>
 59. Wichmann D, Sperhake J, Lutgehetmann M, et al. Autopsy findings and venous thromboembolism in patients with COVID-19. *Ann Intern Med*. 2020:M20–2003 doi: <https://doi.org/10.7326/M20-2003>
 60. Leonard-Lorant I, Delabranche X, Severac F, et al. Acute pulmonary embolism in COVID-19 patients on CT angiography and relationship to D-dimer levels. *Radiology*. 2020;296(3):E189–E191. doi: <https://doi.org/10.1148/radiol.2020201561>
 61. Paranjpe I, Fuster V, Lala A, et al. Association of treatment dose anticoagulation with in-hospital survival among hospitalized patients with COVID-19. *J Am Coll Cardiol*. 2020;76(1):122–124. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.05.001>
 62. Tang N, Bai H, Chen X, et al. Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients

- with coagulopathy. *J Thromb Haemost.* 2020;18(5):1094–1099. doi: <https://doi.org/10.1111/JTH.14817>
63. Шлякто Е.В., Арутюнов Г.П., Беленков Ю.Н., и др. Применение статинов, антикоагулянтов, антиагрегантов и антиаритмических препаратов у пациентов с COVID-19 // *Кардиология*. — 2020. — Т. 60. — № 6. — С. 4–11. [Shlyakhto YV, Arutyunov GP, Belenkov YuN, et al. Use of statins, anticoagulants, antiaggregants and antiarrhythmic drugs in patients with COVID-19. *Kardiologiya.* 2020;60(6):4–14. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.18087/cardio.2020.6.n1180>

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Орлова Яна Артуровна, д.м.н., доцент [*Iana A. Orlova*, MD, PhD, Associate Professor]; **адрес:** 119192, Москва, Ломоносовский пр., д. 27, корп. 10 [**address:** 27/10 Lomonosovskiy prosp., 119192, Moscow, Russia]; **e-mail:** 5163002@bk.ru, **SPIN-код:** 3153-8373, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-8160-5612>

Камалов Армаис Альбертович, д.м.н., профессор, академик РАН [*Armais A. Kamalov*, MD, PhD, Professor, Academician of the RAS]; **e-mail:** priemnaya@mc.msu.ru, **SPIN-код:** 6609-5468, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0003-4251-7545>

Мареев Вячеслав Юрьевич, д.м.н., профессор [*Viacheslav Yu. Mareev*, MD, PhD, Professor]; **e-mail:** prof_mareev@ossn.ru, **SPIN-код:** 9465-8979, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-7285-2048>