

Шифр специальности: 14.01.04 – внутренние болезни, 14.01.09 – инфекционные болезни.

УДК **проставляют сотрудники редакции**

<https://doi.org/10.47093/2218-7332.2020.11.2.XX-XX>

Исследование кардиотоксичности у госпитализированных пациентов с COVID-19, получающих гидроксихлорохин в сочетании с азитромицином

Ю.Н. Беленков, И.В. Меньшикова, И.С. Ильгисонис, Ю.И. Найманн, Ю.В. Пак, И.Р. Колосова, А.С. Раковская

*ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет)
ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2, г. Москва, 119991, Россия*

Аннотация

Гидроксихлорохин (ГХЛ) включен в схему лечения больных с новой коронавирусной инфекцией (COVID-19). Опубликованы данные о повышении риска развития сердечно-сосудистых побочных эффектов на фоне его применения.

Цель. Изучить безопасность и переносимость ГХЛ в сочетании с АЗМ для лечения COVID-19 в рекомендованных Минздравом РФ дозах в условиях реальной клинической практики.

Материалы и методы. Проведено проспективное сплошное исследование, в которое включено 132 пациента (62 мужчины, 70 женщин, средний возраст: 59,2 года $\pm$ 9,3 лет), из них 59% с кардиоваскулярной коморбидностью. ГХЛ+АЗМ получали 112 пациентов (группа 1), другие схемы лечения, не обладающие потенциальным кардиотоксическим эффектом, принимали 20 пациентов (группа 2). При поступлении и через 5-7 дней терапии рассчитывался скорректированный интервал QT, регистрировались вновь выявленные нарушения ритма и проводимости, а также другие нежелательные явления; госпитальная летальность. Вычислен относительный риск (ОР) и 95% доверительный интервал (ДИ).

Результаты. Удлинение скорректированного интервала QT в пределах нормальных значений отмечалось у 22,3% пациентов в группе 1 и у 15% в группе 2; увеличение до пограничных 480 мс зарегистрировано у 1,8% пациенток в группе 1. Статистически значимых различий между группами по числу пациентов с удлинением интервала QT не выявлено (ОР=1,488, 95% ДИ: 0,496 – 4,466, $p=0,478$). Возникновения новых аритмий и нарушений проводимости не зафиксировано, развития аллергических реакций не отмечено. Переносимость комбинации ГХЛ + АЗМ у большинства пациентов была удовлетворительной. Госпитальная летальность в группе 1 составила 1,8%, в группе 2 - 5%, разница между группами статистически не значима ($p=0,374$).

Заключение. Применение комбинации ГХЛ+АЗМ по рекомендованной Минздравом РФ схеме у пациентов с COVID-19 и кардиоваскулярной коморбидностью в стационарных условиях безопасно.

Ключевые слова: новая коронавирусная инфекция, COVID-19, гидроксихлорохин, сердечно-сосудистые осложнения.

Рубрики MeSH: **проставляют сотрудники редакции**

Для цитирования: Беленков Ю.Н., Меньшикова И.В., Ильгисонис И.С., Найманн Ю.И., Пак Ю.В., Колосова И.Р., Раковская А.С. Отсутствие кардиотоксичности у госпитализированных больных с коронавирусной инфекцией, получающих гидроксихлорохин в сочетании с азитромицином. Сеченовский вестник. 2020; 11 (2): **XX-XX**. <https://doi.org/10.47093/2218-7332.2020.11.2.XX-XX>.

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ:

Меньшикова Ирина Вадимовна – д-р. мед. наук, профессор кафедры госпитальной терапии №1 ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет)

Адрес: ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2, г. Москва, 119991, Россия

Тел.: +7 (910) 478-46-71

E-mail: ivmenshikova@mail.ru

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки (собственные ресурсы).

Статья поступила в редакцию: **проставляют сотрудники редакции**

Статья принята к печати: **проставляют сотрудники редакции**

Дата публикации: **проставляют сотрудники редакции**

The study of cardiotoxicity of hydroxychloroquine and azithromycine combination in hospitalized patients with COVID-19

Yuri N. Belenkov, Irina V. Menshikova, Irina S. Ilgisonis, Yulia I. Naimann, Yulia V. Pak, Irina R. Kolosova, Alina S. Rakovskaya

Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University)

8/2, Trubetskaya str., Moscow, 119991, Russia

Abstract

Hydroxychloroquine (HCH) is included in guidelines for treatment of novel coronavirus infection (COVID-19). Data on increased risk of cardiovascular complications when using it have been published.

Aim. To evaluate the safety and portability of HCH and azithromycine (AZM) combination for treatment patients with COVID-19 in recommended by Russian Ministry of Health doses in real world practice.

Materials and methods. 132 patients (62 men and 70 women of average age $59,2 \pm 9,3$ years), 59% of whom had cardiovascular co-morbidities, were included in prospective study. 112 patients were taken HCH+AZM (group 1) and 20 patients were taken another drugs without potential cardiotoxicity (group 2). At the admission to the hospital and after 5-7 days of treatment we made the ECG-assessment of QT-corrected interval, new rhythm and conduction disorders, other side effects and hospital mortality were registered. Relative risk (OR) and 95% confidence interval (CI) were calculated.

Results. Elongation of corrected QT-interval but in normal ranges was registered in 22,3% of patients in group 1 and in 15% - in group 2. Increase of QT length to the upper limit of the norm (480 msec) was seen in 1,8% of patients in group 1. Statistically significant difference of the number of patients with elongation of corrected QT-interval between the groups was not registered (OR=1,488, 95% CI: 0,496 – 4,466, $p=0,478$). New arrhythmias, conduction disorders and allergies were not seen. Tolerability of combination HCH+AZM was satisfactory in the majority of patients. The hospital mortality in group 1 was 1,8%, in group 2 – 5% without statistically significant difference ($p=0,374$).

Conclusion. The combination HCH+AZM as recommended of Russian Ministry of Health for treatment of hospitalized patients with COVID-19 and cardiovascular co-morbidities is safely.

Keywords: novel coronavirus infection, COVID-19, hydroxychloroquine, cardiovascular complications.

MeSH terms: предоставляют сотрудники редакции

For citation: Belenkov Yu.N., Menshikova I.V., Ilgisonis I.S., NaimannYu.I., Pak Yu.V., Kolosova I.R., Rakovskaya A.S. **The study of cardiotoxicity of hydroxychloroquine and azithromycine combination in hospitalized patients with COVID-19.** Sechenov Medical Journal. 2020; 11(2): XX-XX. <https://doi.org/10.47093/2218-7332.2020.11.2.XX-XX>.

CONTACT INFORMATION:

Irina V. Menshikova, MD, PhD, DMSc, Professor, Hospital Therapy Department № 1, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).

Address: 8/2 Trubetskaya str., Moscow, 119991, Russia

Tel.: +7 (910) 478-46-71

E-mail: ivmenshikova@mail.ru

Conflict of interests. The authors declare that there is no conflict of interests.

Financial support. The study was not sponsored (own resources).

The article received: предоставляют сотрудники редакции

The article approved for publication: предоставляют сотрудники редакции

Date of publication: предоставляют сотрудники редакции

Список сокращений

ACE2 - angiotensin-converting enzyme 2, ангиотензин-превращающий фермент 2

COVID-19 – новая коронавирусная инфекция

АГ – артериальная гипертензия

АЗМ – азитромицин

ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения

ГХЛ – гидроксихлорохин

ДИ – доверительный интервал

ИБС – ишемическая болезнь сердца

КТ – компьютерная томография

мс – миллисекунда

ОР – относительный риск

СД 2 – сахарный диабет 2-го типа

ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания

ХБП – хроническая болезнь почек

ЭКГ – электрокардиограмма

С декабря 2019 года внимание мирового научного сообщества направлено на изучение патофизиологии, диагностики, поиска терапевтических подходов к ведению больных новой коронавирусной инфекцией (COVID-19), вызванной вирусом SARS-CoV-2. В марте 2020 г. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) объявила о развитии пандемии новой коронавирусной инфекции COVID-19 [1]. По данным международных эпидемиологических регистров к июлю 2020 года подтверждено более 10 млн случаев инфицирования вирусом

SARS-CoV-2 в более чем 200 странах, с общей смертностью 508 тыс. человек [2]. Заболевание характеризуется быстрым распространением среди населения, особенно в мегаполисах, а также развитием серьезных системных осложнений, включая значимое вовлечение сердечно-сосудистой системы.

В настоящее время уже известны основные патофизиологические механизмы воздействия вируса SARS-CoV-2. Инициация заболевания характеризуется связыванием поверхностного S-белка вируса с рецептором к ангиотензин-превращающему ферменту 2 (ACE2 - angiotensin-converting enzyme 2) на мембране преимущественно альвеолярных эпителиальных клеток II типа, а затем проникновением вирусного генома в клетку посредством активации трансмембранной сериновой протеазы 2 типа [3, 4]. Рецепторы к ACE2 присутствуют и на мембранах эпителиальных клеток носовых ходов, бронхов, кишечника, почек, кардиомиоцитов, эндотелия [5]. Прогрессирующая репликация вируса ассоциируется с нарушением целостности эпителиально-эндотелиального барьера, моноцитарно-нейтрофильной инфильтрацией, развитием эндотелиопатии/эндотелиита, а, следовательно, неконтролируемой эндотелиальной дисфункцией, активацией цитокинового воспаления, что играет ключевую роль в развитии микроваскулярной патологии, коагулопатии, системной гипоксии вследствие несостоятельности альвеолярно-капиллярной диффузии кислорода [6-8]. Течение заболевания может осложняться системной воспалительной реакцией, «цитокиновым штормом», сепсисом, острым респираторным дистресс-синдромом взрослых [9, 10]. Этиотропное лечение COVID-19 до конца не разработано. Предложено несколько схем, включающих противовирусные препараты, комбинацию аминокислотных производных с макролидами, а также моноклональные антитела к рецепторам интерлейкина-6.

Среди препаратов, оказывающих положительное влияние на течение COVID-19, по данным китайских исследователей [11] рассматривается гидроксихлорохин (ГХЛ), применяемый для лечения малярии и некоторых протозойных инфекций. Механизм действия этого препарата против вирусных инфекций не до конца изучен. Предполагают несколько вариантов действия при COVID-19: препятствие проникновения вируса в клетку и его репликации. Ранее было показано противовирусное действие ГХЛ на РНК-содержащие вирусы, включая коронавирусы, вызывающие SARS и MERS, доказана *in vitro* активность против SARS-CoV-2 [12].

Дополнение терапии ГХЛ антибиотиком азитромицином (АЗМ) основано на данных небольшого неконтролируемого исследования, описывающего более быстрое снижение вирусной нагрузки у пациентов COVID-19 при лечении ГХЛ+АЗМ по сравнению с монотерапией ГХЛ [13], а также предположительное противовирусное и противовоспалительное действие АЗМ (ингибирование эндотоксина, уменьшение репликации вируса, активация интерферонового ответа).

ГХЛ нарушает обмен нуклеиновых кислот, продукцию провоспалительных цитокинов и образование супероксидных радикалов, обладает мембраностабилизирующим действием, способен снижать внутрикапиллярную агрегацию тромбоцитов [14]. Препарат давно применяется в ревматологии, включен в стандарты лечения системной красной волчанки и антифосфолипидного синдрома, применяется в составе комбинированной базисной терапии ревматоидного артрита [15]. Среди наиболее значимых побочных действий – ретинопатия, развивающаяся при длительном применении препарата и нарушении проводимости сердца – встречаются редко и, как правило, при сочетанном применении с другими лекарственными средствами. Могут наблюдаться также диспепсические явления, кожные сыпи, головная боль, редко - гематологическая токсичность, преимущественно в виде лейкопении [14].

ГХЛ в сочетании с АЗМ рекомендован Минздравом РФ для лечения новой коронавирусной инфекции, вызываемой вирусом SARS-Cov-2, причем в больших дозах: в первый день 800 мг, далее по 400 мг в течение 5 последовательных дней [16]. Рекомендованные дозы ГХЛ вызывают обоснованные опасения кардиологов с точки зрения влияния на проводимость сердца (удлинение интервала QT), особенно у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ).

Цель исследования: изучить безопасность и переносимость ГХЛ в сочетании с АЗМ для лечения COVID-19 в рекомендованных Минздравом РФ дозах в условиях реальной клинической практики.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведено проспективное сплошное исследование, в которое были включены все пациенты (n=132), проходившие лечение в двух инфекционных отделениях, созданных на базе кардиологического и ревматологического отделений Университетской клинической больницы №1 ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет) с 22 апреля по 02 июня 2020г.

У всех пациентов была диагностирована внебольничная пневмония, вызванная новой коронавирусной инфекцией COVID-19. SARS-CoV-2 идентифицирован у 85 (64,4%) из 132 пациентов.

Терапию ГХЛ+АЗМ по стандартной схеме [16] получали 112 пациентов, отнесенные к группе исследования (группа 1), другие схемы лечения, не обладающие потенциальным кардиотоксическим эффектом, принимали 20 пациентов, которые составили контрольную группу (группа 2).

Следует отметить, что пациенты обеих групп получали назначенную ранее терапию сопутствующих заболеваний, а также витамин С - 85 (64,4%), низкомолекулярные гепарины - 130 (98,5%), малопоточную оксигенотерапию - 71 (53,8%) пациент.

Возраст больных колебался от 21 до 94 лет; средний возраст: 59,2 года $\pm$ 9,3 лет.

Всем пациентам при поступлении и через 5-7 дней терапии ГХЛ+АЗМ или другими схемами выполнялась электрокардиография (ЭКГ) с расчетом скорректированного интервала QT.

Особое внимание при анализе безопасности применения комбинации ГХЛ+АЗМ в соответствии с Временными рекомендациями Минздрава РФ (версия 5 от 08.04.2020) [16] было уделено подгруппе пациентов старшего возраста: мужчинам старше 55 лет и женщинам старше 65 лет.

Регистрируемые исходы:

1. удлинение скорректированного интервала QT на 5-7 день лечения по сравнению с исходным;
2. вновь выявленные нарушения ритма и проводимости на ЭКГ;
3. другие нежелательные явления (аллергические реакции, диспепсические проявления, повышение трансаминаз, снижение уровня лейкоцитов крови);
4. госпитальная летальность.

Статистическая обработка данных.

Данные представлены как абсолютное число пациентов и процент от общей численности группы или подгрупп. Для сравнения групп (подгрупп) использовался точный тест Фишера, критерий Манна-Уитни, Т-критерий Уилкоксона. При значениях $p < 0,05$ различия считались статистически значимыми. Вычислен относительный риск (ОР) и 95% доверительный интервал (ДИ). Статистическая обработка данных производилась с помощью статистических пакетов: IBM SPSS Statistics 21.0 (IBM Corporation, США) и MedCalc v.16.8.4.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Исходные характеристики пациентов в группах

Группа пациентов, получавших ГХЛ+АЗМ и группа контроля были сопоставимы по полу, возрасту, доле мужчин старше 55 лет и женщин старше 65 лет. В обеих группах преобладала КТ-картина, соответствующая 2-3 степени распространения изменений в легких (двусторонние поражения 25-75% легочной паренхимы по типу матового стекла,

преимущественно периферической локализации, ретикулярные изменения и участки консолидации в различных отделах легких). Нарушения ритма и проводимости зафиксированы исходно с примерно с одинаковой частотой в группах: у 22 (19,6%) в группе исследования и у 5 пациентов (25%) в группе контроля ($p=0,806$).

Более подробная характеристика групп представлена в табл. 1.

Таблица 1. Исходные характеристики в группах 1 и 2
Table 1. Initially characteristics in group 1 and 2

Параметр	Группа 1 ГХЛ + АЗМ (n=112)	Группа 2 Контроль (n=20)	Значение p
Мужчины, n (%)	53 (47,3)	9 (45)	0,959
старше 55 лет, n (%)	26 (23,2)	5 (25)	0,911
Женщины, n (%)	59 (52,7)	11 (55)	0,959
старше 65 лет, n (%)	30 (26,8)	6 (30)	0,981
Степень тяжести COVID-19 по КТ			
легкая, n (%)	9 (8)	2 (10)	0,956
средняя, n (%)	76 (67,9)	13 (65)	
тяжелая, n (%)	27 (24,1)	5 (25)	
Нарушения проводимости, всего, n (%)	10 (8,9)	3 (15)	0,666
внутрипредсердная блокада	1 (0,9)	-	
атриовентрикулярная блокада	1 (0,9)	-	
неполная блокада ЛНПГ	3 (2,7)	1(5)	
полная блокада ЛНПГ	1 (0,9)	1(5)	
нарушения фазы реполяризации	4 (3,6)	1(5)	
Нарушения ритма, всего, n (%)	12 (10,7)	2 (10)	0,766
наджелудочковая ЭС	3 (2,7)		
желудочковая ЭС	4 (3,6)	1(5)	
фибрилляция предсердий	5 (4,5)	1(5)	
Сопутствующие заболевания, всего, n (%)	76 (67,9)	13 (65)	
Кардиоваскулярная коморбидность, n (%)	69 (61,6)	9 (45)	0,217
АГ, n (%)	51 (45,5)	9 (45)	
ИБС, n (%)	11 (9,8)	3 (15)	
инфаркт миокарда в анамнезе, n (%)	2 (1,8)	1 (5)	
ХСН, n (%)	5 (4,5)	2 (10)	
СД 2, n (%)	14 (12,5)	2 (10)	

ЛНПГ – левая ножка пучка Гиса

ЭС – экстрасистолия

Сопутствующие заболевания имелись у 76 (67,9%) пациентов в группе 1 и у 13 (65%) в группе 2. Наиболее часто из сопутствующих заболеваний встречалась артериальная гипертензия (АГ) – по 45% в обеих группах, на втором месте – ишемическая болезнь сердца (ИБС) – у 10-15% пациентов и сахарный диабет 2 типа (СД 2) – у 10-12% в обеих группах; хроническая сердечная недостаточность (ХСН) наблюдалась у 4,5% пациентов в группе 1 и у 10% в группе 2. В целом кардиоваскулярная коморбидность наблюдалась у 69 (61,6%) в группе 1 и у 9 (45%) в группе 2; различия между группами статистически не значимы.

Регистрируемые исходы в обеих группах (табл. 2)

На ЭКГ, зарегистрированной при поступлении, у всех пациентов в обеих группах показатель скорректированного интервала QT оставался в пределах нормальных значений, при этом в группе 2 он был статистически значимо ниже, чем в группе 1 (рис.).

По результатам контроля ЭКГ на 5-7 день у 25 (22,3%) пациентов в группе 1 и у 3 (15%) в группе 2 отмечалось удлинение скорректированного интервала QT, однако он оставался в пределах нормальных значений, и лишь у 5 (4,5%) пациентов в группе 1 он увеличился до пограничных 480 мс. При сравнении показателей скорректированного интервала QT, в группе 1 статистически значимых изменений между данными при поступлении и на 5-7 день не зафиксировано, в группе 2 - отмечалось статистически значимое увеличение интервала QT, однако он оставался в пределах 480 мс (рис.).

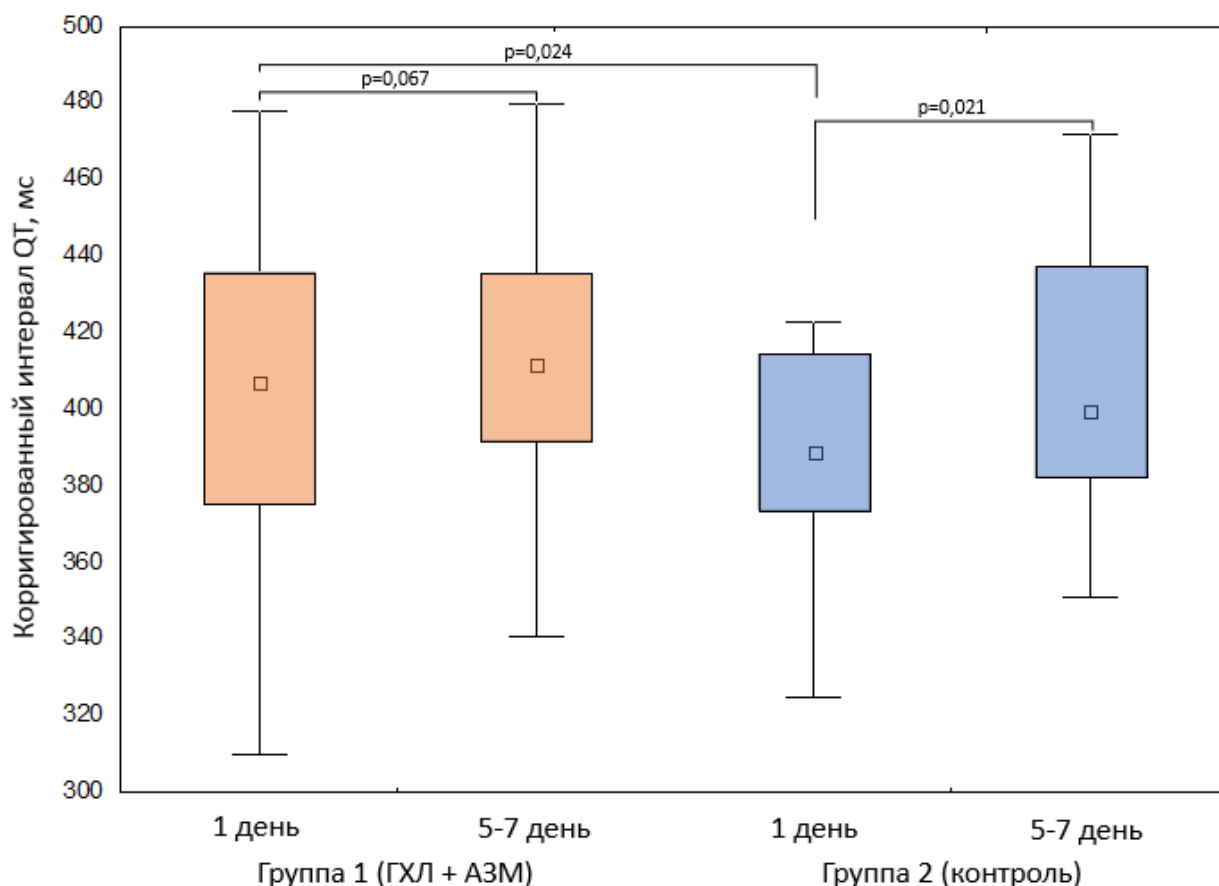


РИС. Динамика скорректированного интервала QT до и после терапии

FIG. QT dynamics between the beginning and the end of treatment

Статистически значимых различий между группами по числу пациентов с удлинением интервала QT не было выявлено (OR=1,488, 95% ДИ: 0,496 – 4,466, $p=0,478$)

По результатам контроля ЭКГ ни у одного больного не отмечено возникновения новых аритмий и нарушений проводимости.

У пациентов в обеих группах на фоне лечения аллергических реакций не отмечено.

Частота развития тошноты, рвоты, диареи, транзиторного повышения трансаминаз (максимально до 2-3 норм) была сходной в исследованных группах (табл.2). Ни у одного пациента не было отмечено нарастания симптомов сердечной недостаточности. Переносимость комбинации ГХЛ + АЗМ у большинства пациентов была удовлетворительной.

Общая госпитальная летальность составила 2,3%, в группе 1 умерли 2 (1,8%) пациента, в группе 2 – один пациент (5%), разница между группами статистически не значима ($p=0,374$).

У всех умерших пациентов отмечалось тяжелое течение коронавирусной пневмонии на фоне коморбидных заболеваний: у 1 - декомпенсированного СД 2 и хронической болезни почек (ХБП) 3 ст., у 1 – ИБС, АГ и ХСН 3 ст., у 1 – ожирения 3 ст., АГ и СД 2 в фазе декомпенсации.

Таблица 2. Регистрируемые исходы в группах
Table 2. The recorded outcomes in groups

Параметр	Группа 1 ГХЛ + АЗМ (n=112)	Группа 2 Контроль (n=20)	Значение p
Удлинение скорректированного интервала QT по сравнению с исходным, n (%)	25 (22,3)	3 (15)	p=0,565
Тошнота, n (%)	29 (25,9)	4 (20)	p=0,780
Диарея, n (%)	19 (17,0)	2 (10)	p=0,739
Повышение трансаминаз, n (%)	62 (55,4)	10 (50)	p=0,657
Лейкопения, n (%)	5 (4,7)	1 (5)	p=0,915
Госпитальная летальность, n (%)	2 (1,8)	1 (5)	p=0,374

Примечание: *оценка точным критерием Фишера

Note: *Evaluation by Fisher's exact test

Анализ в подгруппах пациентов старшего возраста

Среди пациентов, получавших ГХЛ+АЗМ, проведен анализ кардиотоксичности в подгруппах мужчин старше 55 лет и женщин старше 65 лет по сравнению с более молодыми пациентами.

У женщин исходные нарушения ритма и проводимости отмечены у 4 (14%) только в подгруппе старше 65 лет; разница между подгруппами статистически не значима.

Среди мужчин нарушения ритма и проводимости статистически значимо преобладали в подгруппе старше 55 лет.

В старших возрастных подгруппах как у женщин, так и у мужчин прием ГХЛ+АЗМ не оказывал существенного влияния на длительность интервала QT и проводимость в целом. Удлинение скорректированного интервала QT, хотя и в пределах 480 мс, несколько чаще отмечено у мужчин старшего возраста.

Среди других побочных действий, тошнота и диарея чаще встречались у женщин до 65 лет, а повышение трансаминаз у мужчин моложе 55 лет. Летальные исходы наблюдались только у мужчин старшего возраста (табл. 3).

Таблица 3. Исходные характеристики и регистрируемые исходы в группе 1: мужчины ≤ 55 лет vs. >55 лет, женщины ≤65 лет vs. > 65 лет

**Table 3. Initial characteristics and recorded outcomes in group 1:
men ≤55 years old vs.> 55 years old, women ≤ 65 years old vs. >65 years old**

Параметр	Мужчины			Женщины		
	≤ 55 лет n=27	>55 лет n=26	Значение p	≤65 лет n=29	> 65 лет n=30	Значение p
Тяжелая степень по КТ	5 (19)	13 (50)	0,021	4 (14)	5 (17)	1
Исходные нарушения ритма, n (%)	1 (4)	9 (35)	0,005	-	2 (7)	0,492

Исходные нарушения проводимости, n (%)	1 (4)	7 (27)	0,024	-	2 (7)	0,492
Удлинение скорректированного интервала QT по сравнению с исходным, n (%)	5 (19)	8 (31)	0,352	6 (21)	6 (20)	1
Тошнота, n (%)	5 (19)	5 (19)	1	11 (38)	8 (27)	0,411
Диарея, n (%)	2 (7)	5 (19)	0,250	8 (28)	4 (13)	0,209
Повышение трансаминаз, n (%)	22 (81)	18 (69)	0,352	12 (41)	10 (33)	0,596
Лейкопения, n (%)	-	2 (8)	0,235	1 (3)	2 (7)	1
Госпитальная летальность, n (%)	-	2 (8)	0,235	-	-	

Следует отметить также большую частоту тяжелого течения коронавирусной пневмонии у мужчин старшего возраста: тяжелое течение наблюдалось у 13 (50%) мужчин старше 55 лет (50%) и лишь у 5 (19%) – моложе 55 лет.

ОБСУЖДЕНИЕ

В настоящей статье мы не ставили перед собой задачу оценки эффективности применения ГХЛ для лечения или профилактики новой коронавирусной инфекции. Мнения исследователей по этому поводу менялись на протяжении нескольких месяцев, начиная с февраля 2020 г., когда китайские специалисты рекомендовали этот препарат в качестве первой линии терапии [11], а затем итальянские исследователи обобщили накопленные данные в систематическом обзоре [17]. Китайские и европейские ученые предполагали клинический эффект такого лечения в виде уменьшения тяжести пневмонии, сокращения длительности госпитализации и более быстрого исчезновения вирусной нагрузки [18, 19].

К настоящему моменту доступны результаты более 200 различных по выборке и дизайну клинических исследований по оценке эффективности и безопасности приема ГХЛ у пациентов с COVID-19. Основные результаты этих работ схожи: четкого доказанного положительного клинического и прогностического эффекта не выявлено (время до уменьшения вирусной нагрузки, риск применения интенсивных схем терапии, риск интубации, смертность) [1].

E.S. Rosenberg и соавт. [20] провели ретроспективное мультицентровое исследование, сравнивающее влияние терапии ГХЛ+АЗМ (n=735), ГХЛ (n=271), АЗМ (n=211) и отсутствие ГХЛ/АЗМ (n=221) на госпитальную летальность пациентов с COVID-19: значимых различий между группами выявлено не было.

Наибольший интерес для нас представляли вопросы кардиоваскулярной безопасности указанной схемы лечения. Мировое кардиологическое сообщество высказало серьезные сомнения о безопасности применения ГХЛ или ГХЛ+АЗМ в лечении пациентов с COVID-19 в связи с высоким риском развития значимых кардиоваскулярных побочных эффектов, которые обусловлены опосредованным влиянием на процессы проводимости, в первую очередь, за счет гипокалиемии.

Подтверждением этому являются результаты крупного исследования, опубликованного N.S. Nguуени соавт. [21]. Ученые проанализировали риск развития сердечно-сосудистых побочных эффектов среди более 21 млн всех клинических случаев приема ГХЛ, АЗМ или ГХЛ+АЗМ по базе данных VigiBase (Фармаконадзор ВОЗ). Наиболее значимые побочные эффекты были представлены удлинением интервала QT (У-QT) и развитием жизнеугрожающих нарушений ритма (желудочковая тахикардия) для ГХЛ и АЗМ, а также нарушения проводимости (атриовентрикулярная блокада, блокады ножек пучка Гиса) и сердечная недостаточность в группе ГХЛ. При монотерапии АЗТ частота развития удлинения интервала QT и желудочковой тахикардии была больше, чем при монотерапии ГХЛ и

составила 0,8% и 0,3%, соответственно (отношение шансов для зарегистрированных событий = 2,36, 95% ДИ: 2,05-2,71). При сравнении комбинации ГХЛ+АЗМ с монотерапией ГХЛ или АЗМ частота развития удлинения интервала QT и желудочковой тахикардии была больше и составила 1,5% и 0,6%, соответственно (отношение шансов для зарегистрированных событий: 2,48, 95% ДИ: 1,28-4,79). Необходимо отметить, что в анализ включались все пациенты с любым диагнозом, предполагающим использование ГХЛ/АЗМ, в любых дозах, с любой длительностью приема препаратов, что может существенно отличаться от схем приема при COVID-19.

В мае 2020 г. в журнале Lancet была опубликована статья группы авторов об увеличении смертности и желудочковых аритмий у больных COVID-19, получавших ГХЛ и АЗМ в стационарных условиях, однако в июне она была ретрагирована журналом по запросу авторов из-за невозможности проверки достоверности первичных данных.

Согласно мировому опыту, средний возраст госпитализированных пациентов с COVID-19 составляет 47-73 года [22], что соответствует нашей выборке: в среднем 59,2 лет. По данным международных обсервационных программ преобладающий пол – мужской [23], однако в нашей группе мужчины и женщины составили примерно равную пропорцию.

На примере большой когорты пациентов в Китае (n=44672) по степени тяжести заболевания больные распределялись следующим образом: легкая и средняя степень тяжести – 81%, тяжелая степень – 14%, крайне тяжелая степень – 5% [1]. В нашей группе наблюдалось несколько больше пациентов с тяжелым течением пневмонии: легкая и средняя степень тяжести – суммарно наблюдались у 75%, а тяжелая – у 25% больных. Около 54% больных нуждались в кислородной поддержке.

По данным литературы среди госпитализированных пациентов с COVID-19 у 60-90% пациентов имела место сопутствующая патология: АГ – 48-57%, ССЗ – 21-28%, хронические заболевания легких – 4-10%, ХБП – 3-13%, онкология – 6-8%, хронические заболевания печени – менее 5% [22, 24-25].

В нашем исследовании более чем у половины пациентов (59,1%) наблюдалась кардиоваскулярная патология, включавшая АГ и другие ССЗ.

Установлено, что наличие COVID-19 может приводить к развитию различных сердечно-сосудистых осложнений (миокардит, кардиомиопатия, нарушения ритма, повреждение/ишемия миокарда с нарушением внутрисердечной гемодинамики, сердечная недостаточность, венозные/артериальные тромбоэмболии) [26, 27], однако в описываемой нами когорте пациентов усугубления течения сопутствующих ССЗ или возникновения новых кардиоваскулярных симптомов не зарегистрировано.

Доказано, что возраст старше 60 лет, мужской пол и наличие коморбидной патологии являются самостоятельными факторами неблагоприятного прогноза (необходимости интенсивной терапии, искусственной вентиляции легких, частоты летальных исходов) среди госпитализированных пациентов с COVID-19: смертность 10,5% у пациентов с сопутствующими ССЗ, 7,3% - с СД, 6% - с АГ по сравнению с 0,9% у больных без сопутствующих заболеваний [28].

Следует отметить, что в нашей когорте пациентов большее число случаев тяжелого течения COVID-19 отмечались у мужчин старшей возрастной группы. В этой же подгруппе чаще регистрировались исходные нарушения ритма и проводимости. Не отмечено значимого увеличения частоты случаев удлинения скорректированного интервала QT и частоты других побочных эффектов среди мужчин и женщин старших возрастных групп.

Среди проанализированной нами группы больных госпитальная летальность составила 2,3% (3 больных).

Несмотря на высокий риск развития кардиоваскулярных побочных эффектов, который может превалировать над предполагаемой пользой от использования ГХЛ, АЗМ или ГХЛ+АЗМ у пациентов с COVID-19, нами подобных осложнений зарегистрировано не было. Удлинение интервала QT, выявленное у 22,3% в группе, получавшей ГХЛ+АЗМ, оставалось в пределах 480 мс.

Подобные наблюдения могут быть обусловлены несколькими факторами: несколько меньшие дозы ГХЛ и АЗМ, чем в зарубежных исследованиях; короткий срок приема препаратов (5-7 дней); наличие дополнительной терапии (антикоагулянты, витамин С, малопоточная оксигенотерапия и прочие); продолжение сопутствующей кардиальной терапии у пациентов с доказанными ССЗ во время специфического лечения.

В обеих группах пациентов отмечались также диспепсические явления (тошнота, диарея), повышение трансаминаз, что описывали и зарубежные исследователи [29]. Вероятно, эти симптомы были обусловлены, в значительной степени, воздействием вируса на эпителиоциты и гепатоциты в желудочно-кишечном тракте, чем побочным действием комбинации ГХЛ+АЗМ.

С учетом накопленного к настоящему моменту клинического и научного опыта в июне 2020 года проведен пересмотр «Рекомендаций по лечению и ведению пациентов с COVID-19 Американской Ассоциации Инфекционных Болезней, версия 2.1.0»: использование ГХЛ рекомендовано только в формате проведения клинического исследования (отсутствие достаточных данных); использование ГХЛ+АЗМ не рекомендовано даже в формате проведения клинического исследования (очень низкий уровень доказательности). В Российских «Временных рекомендациях по лечению COVID-19», версия 7 от 03.06.2020 эта схема лечения сохраняется.

К ограничениям представленного исследования относится сплошной характер набора пациентов в рамках двух отделений, разная численность группы исследования и группы контроля, отсутствие рандомизации.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, полученные нами данные позволяют сделать вывод о возможности безопасного применения комбинации ГХЛ+АЗМ по рекомендованной Минздравом РФ схеме у пациентов с COVID-19 и кардиоваскулярной коморбидностью в стационарных условиях. Удлинение скорректированного интервала QT до пограничных 480 мс отмечается у 4,5% пациентов; случаев вновь возникших аритмий и нарушений проводимости не отмечено. При наличии исходных нарушений проводимости у мужчин старшего возраста частота случаев удлинения скорректированного интервала QT не отличается от аналогичной у более молодых пациентов. Переносимость комбинации ГХЛ + АЗМ у большинства пациентов удовлетворительная. Госпитальная летальность в группе ГХЛ+АЗМ не отличается от контроля.

ВКЛАД АВТОРОВ

Ю.Н. Беленков участвовал в разработке концепции статьи и окончательно утвердил публикуемую версию статьи. И.В. Меншикова внесла основной вклад в разработку концепции статьи, провела анализ данных и подготовила текст статьи. И.С. Ильгисонис изучила литературные источники, провела анализ данных литературы и написала часть текста статьи. Ю.И. Найманн участвовала в сборе и анализе данных и подготовила иллюстрацию. И.Р. Колосова, Ю.В. Пак и А.С. Раковская участвовали в сборе данных и подготовке материалов для публикации. Все авторы утвердили окончательную версию статьи.

AUTHOR CONTRIBUTION

Yuri N. Belenkov made the significant contribution to the concept of the article and approved the final version of the publication. Irina V. Menshikova made the major contribution to the concept of the article, analyzed the data, wrote the text and agreed to take responsibility for all aspects of the work. Irina S. Ilgisonis studied and analyzed the literature and wrote a significant part of the text. Yulia I. Naimann participated in the collection of the data and prepared an illustration. Irina R.

Kolosova, Yulia V. Pak and Alina S. Rakovskaya participated in the collection of the data and prepared materials for publication. All authors approved the final version of the publication.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

№	Литература	№	References
1	WHO. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) Situation. Report – 51. [Electronic resource]. URL: https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200311-sitrep-51-covid-19.pdf?sfvrsn=1ba62e57_10 (accessed 13.06.2020).	1	WHO. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) Situation. Report – 51. [Electronic resource]. URL: https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200311-sitrep-51-covid-19.pdf?sfvrsn=1ba62e57_10 (accessed 13.06.2020).
2	Wiersinga WJ, Rhodes A, Cheng AC et al. Pathophysiology, Transmission, Diagnosis, and Treatment of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): review. JAMA. 2020; ePub 10.07.2020: E1-E13. https://doi.org/10.1001/jama.2020.12839 PMID: 32648899	2	Wiersinga WJ, Rhodes A, Cheng AC et al. Pathophysiology, Transmission, Diagnosis, and Treatment of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): review. JAMA. 2020; ePub 10.07.2020: E1-E13. https://doi.org/10.1001/jama.2020.12839 PMID: 32648899
3	Hoffman M., Kleine-Weber H., Schroeder S. et al. SARS-CoV-2 entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. Cell. 2020;181(2):271-80.e8. https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.02.052 PMID: 32142651	3	Hoffman M., Kleine-Weber H., Schroeder S. et al. SARS-CoV-2 entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. Cell. 2020; 181(2): 271-280. e8. https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.02.052 PMID: 32142651
4	Sungnak W., Huang N., Becavin C., et al. SARS-CoV-2 entry factors are highly expressed in nasal epithelial cells together with innate immune genes. Nat Med. 2020;26(5):681-7. https://doi.org/10.1038/s41591-020-0868-6 PMID: 32327758	4	Sungnak W., Huang N., Becavin C., et al. SARS-CoV-2 entry factors are highly expressed in nasal epithelial cells together with innate immune genes. Nat Med. 2020; 26(5): 681-687. https://doi.org/10.1038/s41591-020-0868-6 PMID: 32327758
5	Clerkin K.J., Fried J.A., Raikhelkar J., et al. Coronavirus disease 2019 (COVID-2019) and cardiovascular disease. Circulation. 2020;141(20):1648-55. https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.046941 PMID:32200663	5	Clerkin K.J., Fried J.A., Raikhelkar J., et al. Coronavirus disease 2019 (COVID-2019) and cardiovascular disease. Circulation. 2020;141(20):1648-55. https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.046941 PMID:32200663
6	Goshua G., Pine A.B., Meizlish M.L., et al. Endotheliopathy in COVID-19-associated coagulopathy: evidence from a single-centre, cross-sectional study. Lancet Hematol. 2020; 7(8): e575-e582. https://doi.org/10.1016/S2352-3026(20)30216-7 PMID: 32619411	6	Goshua G., Pine A.B., Meizlish M.L., et al. Endotheliopathy in COVID-19-associated coagulopathy: evidence from a single-centre, cross-sectional study. Lancet Hematol. 2020; 7(8): e575-e582. https://doi.org/10.1016/S2352-3026(20)30216-7 PMID: 32619411
7	Varga Z., Flammer A.J., Staiger P., et al. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. Lancet. 2020;395(10234):1417-18. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30937-5 PMID:32325026	7	Varga Z., Flammer A.J., Staiger P., et al. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. Lancet. 2020;395(10234):1417-18. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30937-5 PMID:32325026
8	Xu Z., Shi L., Wang Y., et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. Lancet Respir Med. 2020;8(4):420-2. https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30076-X PMID:32085846	8	Xu Z., Shi L., Wang Y., et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. Lancet Respir Med. 2020; 8(4): 420-2. https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30076-X PMID: 32085846
9	Huang C., Wang Y., Li X., et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. Lancet, 2020; 395(10223):497-506. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5 PMID: 31986264	9	Huang C., Wang Y., Li X., et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. Lancet, 2020; 395(10223): 497-506. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5 PMID: 31986264
10	Li L.Q., Huang T., Wang Y.Q., et al. COVID-19 patients' clinical characteristics, discharge rate, and fatality rate of meta-analysis. J. Med Virol. 2020;	10	Li L.Q., Huang T., Wang Y.Q., et al. COVID-19 patients' clinical characteristics, discharge rate, and fatality rate of meta-analysis. J. Med Virol. 2020;

	92(6): 577-83. https://doi.org/10.1002/jmv.25757 PMID: 32162702		92(6): 577-83. https://doi.org/10.1002/jmv.25757 PMID: 32162702
11	<i>Zhou D., Dai S.M., Tong Q.</i> COVID-19: a recommendation to examine the effect of hydroxychloroquine in preventing infection and progression. <i>J Antimicrob Chemother.</i> 2020; 75(7): 1667-70. https://doi.org/10.1093/jac/dkaa114 PMID: 32196083	11	<i>Zhou D., Dai S.M., Tong Q.</i> COVID-19: a recommendation to examine the effect of hydroxychloroquine in preventing infection and progression. <i>J Antimicrob Chemother.</i> 2020; 75(7): 1667-70. https://doi.org/10.1093/jac/dkaa114 PMID: 32196083
12	<i>Wang M., Cao R., Zhang L., et al.</i> Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. <i>Cell Res.</i> 2020;30(3):269-271. https://doi.org/10.1038/s41422-020-0282-0 PMID: 32020029	12	<i>Wang M., Cao R., Zhang L., et al.</i> Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. <i>Cell Res.</i> 2020; 30(3): 269-271. https://doi.org/10.1038/s41422-020-0282-0 PMID: 32020029
13	<i>Gautret P., Lagier J.C., Parola P., et al.</i> Hydroxychloroquine and Azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. <i>Int J Antimicrob Agents.</i> 2020; 56(1): 105949 https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.105949 PMID: 32205204	13	<i>Gautret P., Lagier J.C., Parola P., et al.</i> Hydroxychloroquine and Azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. <i>Int J Antimicrob Agents.</i> 2020; 56(1): 105949 https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.105949 PMID: 32205204
14	Ревматология. Фармакотерапия без ошибок: руководство для врачей под ред. В.И.Мазурова, О.М.Лесняк. М.; Е-нот, 2017, 109 с.	14	Revmatologiya. Farmakoterapiya bez oshibok: rukovodstvodlyavrachey pod red. V.I.Mazurova, O.M.Lesnyak [Rheumatology. Pharmacotherapy without mistakes]. Moscow: E-noto, 2017. 109 p. (In Russian).
15	Российские клинические рекомендации. Ревматология. Род ред. Е.Л.Насонова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2020.448 с.	15	Rossiiskie klinicheskie rekomendatsii. Revmatologiya. Rod red. E.L.Nasonova. [Russian clinical guidelines. Rheumatology]. Moscow: GEOTAR-Media, 2020. 448 p. (In Russian).
16	Временные методические рекомендации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)», версия 5, утверждены Министерством здравоохранения РФ 08.04.2020. [Электронный ресурс]. URL: https://static-1.rosminzdrav.ru/system/attachments/attaches/000/049/951/original/09042020_%D0%9C%D0%A0_COVID-19_v5.pdf Дата обращения: 25.04.2020	16	Vremennye metodicheskie rekomendatsii «Profilaktika, diagnostika i lechenie novoi koronavirusnoi infektsii (COVID-19)», versiya 5, utverzhdeny Ministerstvom zdравookhraneniya RF 08.04.2020 [Temporary guidelines "Prevention, diagnosis and treatment of new coronavirus infection (COVID-19)". [Electronic resource]. URL: https://static-1.rosminzdrav.ru/system/attachments/attaches/000/049/951/original/09042020_%D0%9C%D0%A0_COVID-19_v5.pdf (accessed -25.04.2020) (In Russian).
17	<i>Cortegiani A., Ingoglia G., Ippolito M. et al.</i> A systemic review on the efficacy and safety of chloroquine for the treatment of COVID-19. <i>J Crit Care.</i> 2020; 57: 279-83. https://doi.org/10.1016/j.jcrc.2020.03.005 PMID: 32173110	17	<i>Cortegiani A., Ingoglia G., Ippolito M. et al.</i> A systemic review on the efficacy and safety of chloroquine for the treatment of COVID-19. <i>J Crit Care.</i> 2020; 57: 279-83. https://doi.org/10.1016/j.jcrc.2020.03.005 PMID: 32173110
18	<i>Gao J., Tian Z., Yang X.</i> Breakthrough: Chloroquine phosphate has shown apparent efficacy in treatment of COVID-19-associated pneumonia in clinical studies. <i>Biosci Trends.</i> 2020;14(1):72-3. https://doi.org/10.5582/bst.2020.01047 PMID: 32074550	18	<i>Gao J., Tian Z., Yang X.</i> Breakthrough: Chloroquine phosphate has shown apparent efficacy in treatment of COVID-19-associated pneumonia in clinical studies. <i>Biosci Trends.</i> 2020;14(1):72-3. https://doi.org/10.5582/bst.2020.01047 PMID: 32074550
19	<i>Delang L., Neyts J.</i> Medical treatment options for COVID-19. <i>European Heart Journal: Acute Cardiovascular Care.</i> 2020; 9(3): 209-14. https://doi.org/10.1177/2048872620922790 PMID:32363880	19	<i>Delang L., Neyts J.</i> Medical treatment options for COVID-19. <i>European Heart Journal: Acute Cardiovascular Care.</i> 2020; 9(3): 209-14. https://doi.org/10.1177/2048872620922790 PMID:32363880

20	<i>Rosenberg E.S., Dufort E.M., Udo T., et al.</i> Association of treatment with hydroxychloroquine or azithromycin with in-hospital mortality in patients with COVID-19 in New York State. JAMA. 2020; 323(24): 2493-502. https://doi.org/10.1001/jama.2020.8630 PMID: 32392282	20	<i>Rosenberg E.S., Dufort E.M., Udo T., et al.</i> Association of treatment with hydroxychloroquine or azithromycin with in-hospital mortality in patients with COVID-19 in New York State. JAMA. 2020; 323(24): 2493-502. https://doi.org/10.1001/jama.2020.8630 PMID: 32392282
21	<i>Nguyen L.S., Dolladille C., Drici M.-D., et al.</i> Cardiovascular toxicities associated with hydroxychloroquine and azithromycin: an analysis of the World Health Organization Pharmacovigilance Database. Circulation. 2020; 142(3): 303-5. https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.048238 PMID: 32442023	21	<i>Nguyen L.S., Dolladille C., Drici M.-D., et al.</i> Cardiovascular toxicities associated with hydroxychloroquine and azithromycin: an analysis of the World Health Organization Pharmacovigilance Database. Circulation. 2020; 142(3): 303-5. https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.048238 PMID: 32442023
22	<i>Richardson S., Hirsch J.S., Narasimhan M., et al.</i> Presenting characteristics, comorbidities, and outcomes among 5700 patients hospitalized with COVID-19 in the New York City area. JAMA. 2020;323(20):2052-59. https://doi.org/10.1001/jama.2020.6775 PMID: 32320003	22	<i>Richardson S., Hirsch J.S., Narasimhan M., et al.</i> Presenting characteristics, comorbidities, and outcomes among 5700 patients hospitalized with COVID-19 in the New York City area. JAMA. 2020;323(20):2052-59. https://doi.org/10.1001/jama.2020.6775 PMID: 32320003
23	<i>Docherty A.B., Harrison E.M., Green C.A., et al.</i> ISARIC4C investigators. Features of 20133 UK patients in hospital with COVID-19 using the ISARIC WHO Clinical Characterization Protocol: prospective observational cohort study. BMJ. 2020;369:m1985. https://doi.org/10.1136/bmj.m1985 PMID: 32444460	23	<i>Docherty A.B., Harrison E.M., Green C.A., et al.</i> ISARIC4C investigators. Features of 20133 UK patients in hospital with COVID-19 using the ISARIC WHO Clinical Characterization Protocol: prospective observational cohort study. BMJ. 2020; 369: m1985. https://doi.org/10.1136/bmj.m1985 PMID: 32444460
24	<i>Garg S., Kim L., Whitaker M., et al.</i> Hospitalization rates and characteristics of patients hospitalized with laboratory-confirmed coronavirus disease 2019 - COVID-NET, 14 States, March 1-30, 2020. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2020; 69 (15): 458-64. https://doi.org/10.15585/mmwr.mm6915e3 PMID: 32298251	24	<i>Garg S., Kim L., Whitaker M., et al.</i> Hospitalization rates and characteristics of patients hospitalized with laboratory-confirmed coronavirus disease 2019 - COVID-NET, 14 States, March 1-30, 2020. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2020; 69 (15): 458-64. https://doi.org/10.15585/mmwr.mm6915e3 PMID: 32298251
25	<i>Grasselli G., Zangrillo A., Zanella A., et al.</i> Baseline characteristics and outcomes of 1591 patients infected with SARS-CoV-2 admitted to ICUs of the Lombardy Region, Italy. JAMA. 2020;323(16):1574-81. https://doi.org/10.1001/jama.2020.5394 PMID: 32250385	25	<i>Grasselli G., Zangrillo A., Zanella A., et al.</i> Baseline characteristics and outcomes of 1591 patients infected with SARS-CoV-2 admitted to ICUs of the Lombardy Region, Italy. JAMA. 2020;323(16):1574-81. https://doi.org/10.1001/jama.2020.5394 PMID: 32250385
26	<i>Long B., Brady W.J., Koyfman A., et al.</i> Cardiovascular complications in COVID-19. Am J Emerg Med.2020; 38(7): 1504-7. https://doi.org/10.1016/j.ajem.2020.04.048 PMID:32317203	26	<i>Long B., Brady W.J., Koyfman A., et al.</i> Cardiovascular complications in COVID-19. Am J Emerg Med. 2020; 38(7): 1504-7. https://doi.org/10.1016/j.ajem.2020.04.048 PMID: 32317203
27	<i>Guzik T.J., Mohiddin S.A., Dimarco A., et al.</i> COVID-19 and cardiovascular system: implications for risk assessment, diagnosis and treatment options. Cardiovasc Res. 2020; 116(10): 1666-87. https://doi.org/10.1093/cvr/cvaa106 PMID:32352535	27	<i>Guzik T.J., Mohiddin S.A., Dimarco A., et al.</i> COVID-19 and cardiovascular system: implications for risk assessment, diagnosis and treatment options. Cardiovasc Res. 2020; 116(10): 1666-87. https://doi.org/10.1093/cvr/cvaa106 PMID:32352535
28	<i>Ruan S.</i> Likelihood of survival of coronavirus disease 2019. Lancet Infect Dis. 2020; 20(6): 630-31. https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30257-7 PMID: 32240633	28	<i>Ruan S.</i> Likelihood of survival of coronavirus disease 2019. Lancet Infect Dis. 2020; 20(6): 630-31. https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30257-7 PMID: 32240633
29	<i>Yang L., Tu L.</i> Implication of gastrointestinal manifestations of COVID-19. Lancet Gastroenterol Hepatol. 2020 Jul; 5(7): 629-30	29	<i>Yang L., Tu L.</i> Implication of gastrointestinal manifestations of COVID-19. Lancet Gastroenterol Hepatol. 2020 Jul; 5(7): 629-30

https://doi.org/10.1016/S2468-1253(20)30132-1 PMID: 32405602	https://doi.org/10.1016/S2468-1253(20)30132-1 PMID: 32405602
---	---

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Беленков Юрий Никитич - академик РАН, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой госпитальной терапии № 1 Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова МЗ РФ (Сеченовский Университет). ORCID: https://orcid.org/0000-0002-3014-6129	Yuri N. Belenkov – MD, PhD, Academician of Russian Academy of Sciences, Professor, Chair of Hospital Therapy Department #1, Institution of Clinical Medicine, Sechenov University, Moscow, Russia. ORCID: https://orcid.org/0000-0002-3014-6129
Меньшикова Ирина Вадимовна – д.м.н., профессор кафедры госпитальной терапии № 1 Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова МЗ РФ (Сеченовский Университет). ORCID: https://orcid.org/0000-0003-3181-5272	Irina V. Menshikova – MD, PhD, Professor of Hospital Therapy Department #1, Institution of Clinical Medicine, Sechenov University, Moscow, Russia. ORCID: https://orcid.org/0000-0003-3181-5272
Ильгисонис Ирина Сергеевна – к.м.н., доцент кафедры госпитальной терапии № 1 Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова МЗ РФ (Сеченовский Университет). ORCID: https://orcid.org/0000-0001-6817-6270	Irina S. Ilgisonis – MD, PhD, Associate professor of Hospital Therapy Department #1, Institution of Clinical Medicine, Sechenov University, Moscow, Russia. ORCID: https://orcid.org/0000-0001-6817-6270
Наймман Юлия Игоревна – к.м.н., ассистент кафедры госпитальной терапии № 1 Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова МЗ РФ (Сеченовский Университет). ORCID: https://orcid.org/0000-0003-4099-1032	Yulia I. Naimann – MD, PhD, assistant of Hospital Therapy Department #1, Institution of Clinical Medicine, Sechenov University, Moscow, Russia. ORCID: https://orcid.org/0000-0003-4099-1032
Пак Юлия Владимировна – к.м.н., врач-ревматолог Университетской клинической больницы №1 ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова МЗ РФ (Сеченовский Университет). ORCID: https://orcid.org/0000-0001-5169-0740	Yulia V. Pak – MD, PhD, rheumatologist of Rheumatology Department of University Clinical Hospital #1, Sechenov University, Moscow, Russia. ORCID: https://orcid.org/0000-0001-5169-0740
Колосова Ирина Раисовна – к.м.н., врач-ревматолог Университетской клинической больницы №1 ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова МЗ РФ (Сеченовский Университет). ORCID: https://orcid.org/0000-0002-3924-6345	Irina R. Kolosova – MD, PhD, rheumatologist of Rheumatology Department of University Clinical Hospital #1, Sechenov University, Moscow, Russia. ORCID: https://orcid.org/0000-0002-3924-6345
Раковская Алина Сергеевна – врач-ревматолог Университетской клинической больницы № 1 ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова МЗ РФ (Сеченовский Университет). ORCID: https://orcid.org/0000-0002-0582-8232	Alina S. Rakovskaya – rheumatologist of Rheumatology Department of University Clinical Hospital #1, Sechenov University, Moscow, Russia. ORCID: https://orcid.org/0000-0002-0582-8232