

Проводимые исследования выявили, что ММ (одноразовые и многоразовые) имеются в наличии и доступны для потребителей в Республике Башкортостан в большинстве аптечных сетей, в том числе и по интернет-заказу в ценовом диапазоне от 34,31 до 165 рублей за 1 штуку, основные производители Россия и Китай.

Следует отметить, что эти медицинские маски в период эпидемии COVID-19 становятся все более значимыми для аптечных организаций, являются социальным товаром. Наблюдается увеличение объема их реализации.

Сведения об авторах статьи:

Ибрагимова Гузель Ярулловна – д.фарм.н., профессор, зав. кафедрой управления и экономики фармации с курсом медицинского и фармацевтического товароведения ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3.
Иксанова Галина Розловна – к.м.н., доцент, доцент кафедры фармации ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: Gal-iksanova@mail.ru.

ЛИТЕРАТУРА

1. Временные методические рекомендации. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (Covid-19). Версия 6 (28.04.2020). Утв. МЗ РФ. URL: <https://docviewer.yandex.ru/view/0/> (дата обращения 20.05.2020).
2. ГОСТ Р 58396-2019 «Маски медицинские. Требования и методы испытаний» URL: <http://docs.cntd.ru/document/1200163559> (дата обращения 20.05.2020).
3. ГОСТ 12.4.293-2015 «Средства индивидуальной защиты органов дыхания. Маски. Общие технические условия» URL: <http://docs.cntd.ru/document/1200121957> (дата обращения 20.05.2020).
4. ГОСТ 12.4.294-2015 «Средства индивидуальной защиты органов дыхания. Полумаски фильтрующие для защиты от аэрозолей» URL: <http://docs.cntd.ru/document/1200121996> (дата обращения 20.05.2020).
5. Учёные предложили медмаски с нанонитями для защиты от коронавируса. [Электронный ресурс] URL: <https://ru.rt.com/fy1> (дата обращения 19.05.2020).
6. Постановление Правительства РФ от 03.04.20 № 431 «Об установлении особенностей обращения медицинских изделий и ограничений на осуществление оптовой и розничной торговли медицинскими изделиями и о перечне таких изделий» URL: <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/73749672/> (дата обращения 20.05.2020).

REFERENCES

1. Vremennye metodicheskie rekomendacii. Profilaktika, diagnostika i lechenie novoj koronavirusnoj infekcii (Covid-19). Versiya 6 (28.04.2020). Utv. MZ RF. URL: <https://docviewer.yandex.ru/view/0/> (data obrashcheniya 20.05.2020). (In Russ.).
2. GOST R 58396-2019 «Maski medicinskie. Trebovaniya i metody ispytaniy» URL: <http://docs.cntd.ru/document/1200163559> (data obrashcheniya 20.05.2020). (In Russ.).
3. GOST 12.4.293-2015 «Sredstva individual'noj zashchity organov dyhaniya. Maski. Obshchie tekhnicheskie usloviya» URL: <http://docs.cntd.ru/document/1200121957> (data obrashcheniya 20.05.2020). (In Russ.).
4. GOST 12.4.294-2015 «Sredstva individual'noj zashchity organov dyhaniya. Polumaski fil'truyushchie dlya zashchity ot aerorozolej» URL: <http://docs.cntd.ru/document/1200121996> (data obrashcheniya 20.05.2020). (In Russ.).
5. Uchyonye predlozhili medmaski s nanonityami dlya zashchity ot koronavirusa. [Elektronnyj resurs] URL: <https://ru.rt.com/fy1> (data obrashcheniya 19.05.2020). (In Russ.).
6. Postanovlenie Pravitel'stva RF ot 03.04.20 № 431 «Ob ustanovlenii osobennostej obrashcheniya medicinskih izdelij i ogranichenij na osushchestvlenie optovoj i roznichnoj trgovli medicinskimi izdeliyami i o perechne takih izdelij» URL: <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/73749672/> (data obrashcheniya 20.05.2020). (In Russ.).

УДК 616.831.9-002

© Коллектив авторов, 2020

Р.В. Магжанов, М.А. Кутлубаев, Л.Р. Ахмадеева, О.В. Качемаева,
К.З. Бахтиярова, Р.А. Ибатуллин, Л.Р. Боговазова, А.Р. Сaitгареева
**РАССТРОЙСТВА НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ
ПРИ НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ COVID-19**
*ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет»
Минздрава России, г. Уфа*

Расстройства нервной системы наблюдаются у трети пациентов с COVID-19. Они включают в себя вторичные инфекционно-токсические энцефалопатии, вирусные поражения периферических нервов и мышц, а также пост- и парainфекционные аутоиммунные поражения нервной системы. Отдельно рассматриваются острые нарушения мозгового кровообращения при COVID-19, развитие которых связано с явлениями гиперкоагуляции. Вероятность развития истинных вирусных энцефалитов при COVID-19 дискутабельна. Необходимы дальнейшие исследования в данном направлении.

Ключевые слова: коронавирус, COVID-19, энцефалопатия, энцефалит, инсульт.

R.V. Magzhanov, M.A. Kutlubayev, L.R. Akhmadeeva, O.V. Kachemaeva,
K.Z. Bakhtiyarova, R.A. Ibatullin, L.R. Bogovazova, A.R. Saitgareeva
**DISORDERS OF NERVOUS SYSTEM
IN THE NEW CORONAVIRUS INFECTION COVID-19**

Disorders of the nervous system are observed in a third of patients with COVID-19. They include secondary infectious toxic encephalopathy, direct viral impairment of peripheral nerves and muscles, post – and parainfectious autoimmune disorders of the

nervous system. Separately a problem of stroke in COVID-19, which develops due to hypercoagulation, is addressed. The likelihood of the development of true viral encephalitis in COVID-19 is debatable. More research is needed in this area.

Key words: coronavirus, COVID-19, encephalopathy, encephalitis, stroke.

В декабре 2019 года в провинции Ухань Китайской Народной Республики были зарегистрированы случаи новой коронавирусной инфекции, которая за несколько месяцев распространилась на весь мир и получила название COVID-19 – коронавирусная болезнь 2019, которая вызывается новым коронавирусом SARS-CoV-2. Вирус проникает в организм человека воздушно-капельным, воздушно-пылевым или контактным путем (через слизистые оболочки глаз, носа и ротоглотки) и в первую очередь поражает дыхательную систему [1]. Вирус также обладает нейротропизмом и может распространяться в центральную нервную систему (ЦНС). Анализ геномных последовательностей SARS-CoV-2 показал 82% идентичности с SARS-CoV [2]. Патологический механизм инвазии вируса SARS-CoV-2 в ЦНС, вероятно, аналогичен таковому вирусам SARS (Severe acute respiratory syndrome – тяжелый острый респираторный синдром) и MERS (Middle East respiratory syndrome – ближневосточный респираторный синдром). В связи с большим сходством между SARS-CoV и SARS-CoV-2 не исключено, что возможная нейроинвазия SARS-CoV-2 играет важную роль в развитии острой дыхательной недостаточности у пациентов COVID-19 [1,2].

В настоящее время предложено несколько возможных механизмов поражения нервной системы при COVID-19. Экспериментальные исследования с использованием трансгенных мышей показали, что SARS-CoV или MERS при интраназальном введении могут проникать в ЦНС, возможно, через обонятельные нервы, а затем быстро распространяться в некоторые специфические области мозга, включая таламус и ствол [3]. Существует мнение, что вирус SARS-CoV-2 может проникать в мозг через обонятельный тракт на ранних стадиях инфекции, вызывая воспаление и демиелинизацию [4].

SARS-CoV-2 проникает внутрь клетки через рецепторы ангиотензинпревращающего фермента 2-го типа (АПФ2), которые были обнаружены на поверхности нейронов и глияльных клеток в головном мозге. Механизм проникновения вируса в клетку путем взаимодействия с рецептором АПФ2 реализуется через «спайковый» гликопротеин (S-белок). Вирусные частицы связываются с рецепторами АПФ2, затем взаимодействуют с клеткой, впрыскивая в нее свою РНК внутрь. В клетке

РНК SARS-CoV-2 запускает процесс репликации вируса [5]. Связывание коронавируса с этими рецепторами может приводить к прямому повреждению нейронов [6]. Некоторые авторы в качестве доказательства нейротропности вируса рассматривают высокую частоту обонятельной и вкусовой дисфункций при COVID-19 [7].

Рассматриваются и другие механизмы поражения нервной системы при новой коронавирусной инфекции. Развитие цитокинового шторма при COVID-19 повышает проницаемость гематоэнцефалического барьера, создавая возможность проникновения вирусов, иммунных клеток, бактерий и воспалительных агентов в структуры ЦНС. Не исключается, что развитие дыхательной недостаточности при COVID-19 связано не только с вовлечением в патологический процесс нижних дыхательных путей, но и с вирусным поражением дыхательного центра в продолговатом мозге [8]. Возможность проникновения вируса через гематоэнцефалический барьер подтверждается в единичных исследованиях, которые выявили РНК SARS-CoV-2 в cerebrospinalной жидкости (ЦСЖ) больных COVID-19 путем секвенирования генома [9].

Расстройства нервной системы при COVID-19 весьма вариabельны [10,11]. Они включают в себя инфекционно-токсические энцефалопатии, поражения периферических нервов и мышц, острые нарушения мозгового кровообращения (ОНМК), а также пост- и парainфекционные аутоиммунные поражения нервной системы [12]. Вероятность развития истинных вирусных энцефалитов при COVID-19 дискуссионна. В литературе имеются сообщения о развитии энцефалитов у пациентов с COVID-19. Однако обращает на себя внимание слабое лабораторное подтверждение данных случаев. Во всех наблюдениях у больных отмечался нормальный или незначительно измененный состав ЦСЖ, а РНК SARS-CoV-2 была выявлена только в единичных случаях [9]. При этом, учитывая воздушно-капельный путь передачи возбудителя, нельзя исключить контаминацию ЦСЖ вирусом извне.

Инфекционно-токсические энцефалопатии

Одной из наиболее частых форм поражения ЦНС при COVID-19 [13,14] является вторичная инфекционно-токсическая энцефалопатия. В ее основе могут лежать прямое повреждение гематоэнцефалического барьера,

гипоксическое, дисметаболическое и иммуно-опосредованное поражение нервной системы [15,16].

Клиническая картина COVID-19 в таких случаях усугубляется развитием общемозговых симптомов. В более легких случаях это головная боль, астения, в более тяжелых случаях – угнетения сознания вплоть до комы. Повышенному риску вовлечения ЦНС при COVID-19 подвержены пожилые пациенты с хроническими заболеваниями. Течение тяжелых форм заболевания сопровождается острым нарушением сознания в виде сонливости, ступора, комы, психомоторного возбуждения и бреда в 9-15% случаев [12,13,17]. С целью проведения дифференциальной диагностики, в том числе и для исключения инсультов, при появлении подобных необъяснимых энцефалопатических симптомов используются нейровизуализационные методы исследования (компьютерная и магнитно-резонансная томографии). При проведении в ряде случаев электроэнцефалографического исследования не обнаружено специфических изменений. По данным Helms и соавт. [13] симптомы вовлечения ЦНС сопровождались пирамидной недостаточностью с усилением сухожильных рефлексов, клонусами стоп и двусторонними разгибательными патологическими рефлексам в 67% случаев. В единичных случаях происходит развитие атаксии и симптоматических судорог [12]. В периферической крови у пациентов с симптомами поражения ЦНС обнаруживался более низкий уровень лимфоцитов, чем у пациентов без таковых. Данный показатель может свидетельствовать о более выраженной иммуносупрессии, а пациенты с признаками поражения ЦНС могут иметь худший прогноз течения заболевания.

Острые нарушения мозгового кровообращения

Любые недавно перенесенные бактериальные или вирусные инфекции повышают риск инсульта за счет кардиоэмболических событий и артерио-артериальных эмболий [18] и COVID-19 не является исключением. По данным небольших эпидемиологических исследований частота ОНМК при этой инфекции может достигать 2,5-5% [12].

В основе ОНМК при COVID-19, вероятно, лежит гиперкоагуляция [19]. Данные аутопсий пациентов, умерших от данного заболевания, указывают на тромботическую микроангиопатию во многих органах, особенно в легких и почках [20]. К настоящему моменту уже хорошо известно, что вирус SARS-CoV-2 приводит к развитию тромбоцитопении, повышению

уровня D-димера и протромбинового времени, развитию диссеминированного внутрисосудистого свертывания, что может приводить к тромбообразованию [21]. Взаимосвязь между COVID-19 и ОНМК может быть обусловлена развитием пневмонии, которая является провокатором системного воспаления и таких тромботических осложнений, как инфаркт миокарда и ишемический инсульт [22].

По данным предыдущих наблюдений известно, что пневмония может приводить к тромбообразованию и ослаблению антикоагуляционных механизмов в организме. При любых пневмониях повышается уровень фрагмента F1 β 2 протромбина, нарушается активация протеина С, активируются функции тромбоцитов, наблюдается гиперпродукция тромбоцитарного тромбосана В2 (повышение его концентрации – независимый фактор риска развития инфаркта миокарда), повышается уровень активности NADPH-оксидазы 2 (Nox2), участвующей в активации перекисного окисления липидов. Nox 2 препятствует расширению сосудистой стенки и активирует функции тромбоцитов за счет нарушения синтеза оксида азота и повышения синтеза тромбоцитарных эйкозаноидов [22].

Данные в отношении повышенного тромбообразования конкретно при COVID-19 противоречивы. В частности, такой маркер гиперкоагуляции, как повышение уровня D-димера, не является строго специфичным и может указывать на системный протеолиз [23]. Взаимосвязь между удлинением протромбинового времени и снижением числа тромбоцитов у пациентов с тяжелым течением COVID-19 позволяет предположить влияние повышенной коагуляции на тяжесть исхода болезней. Предварительные данные поддерживают эту гипотезу, но для окончательных выводов требуются дополнительные наблюдения [24]. Блокада вирусом SARS-CoV-2 рецепторов к АПФ-2 может приводить к декомпенсации артериальной гипертензии, повышая тем самым риск развития ОНМК [10].

По данным небольших исследований ОНМК у пациентов с COVID-19 встречается с частотой 2,5-5% [12,25]. В наблюдении Li и соавт. средний возраст пациентов составил 71,6 года, у них отмечалось более тяжелое течение болезни, чаще встречались такие сопутствующие состояния, как артериальная гипертензия, сахарный диабет, ишемическая болезнь сердца и инсульты в анамнезе [25]. По наблюдению Oxley и соавт. ишемические инсульты могут наблюдаться и при нетяжелом течении COVID-19 [26].

Постинфекционные демиелинизирующие заболевания

Постинфекционные демиелинизирующие заболевания ЦНС могут осложнять фазу реконвалесценции многих вирусных заболеваний. Zanin и соавт. описали случай, который можно интерпретировать как острый рассеянный энцефаломиелит (ОРЭМ) у пациентки с COVID-19-ассоциированной пневмонией [27]. Заболевание проявилось эпилептическими приступами и нарушением сознания. Короткий курс глюкокортикостероидов позволил добиться значительного регресса неврологического дефицита. Helms и соавт. провели исследование цереброспинальной жидкости у 7 пациентов с тяжелой формой COVID-19 и выявили олигоклональный тип синтеза IgG у 2-х человек, что также может указывать на повышенный риск развития демиелинизирующих заболеваний ЦНС у пациентов, перенесших коронавирусную инфекцию, по аналогии с инфекционным мононуклеозом, который рассматривается как фактор риска развития рассеянного склероза [13].

Poyiadji и соавт. был описан случай COVID-19-ассоциированный с острой некротизирующей геморрагической энцефалопатией [28]. На МРТ головного мозга пациента с COVID-19 были выявлены участки усиления сигнала в таламусе, медиальных отделах височных долей и субинсулярных областях, свидетельствующие о геморрагии. Это редкое осложнение вирусных инфекций связано с развитием цитокинового шторма, который приводит к нарушению целостности гематоэнцефалического барьера. При этом лабораторного подтверждения инвазии вируса в головной мозг или признаков демиелинизации на МРТ выявлено не было.

Поражения периферической нервной системы и мышц

Поражения периферической нервной системы и мышц при COVID-19 могут быть связаны как с непосредственным вирусным повреждением, так и с постинфекционными аутоиммунными механизмами. Мао и соавт., проанализировавшие клинические данные у 214 пациентов с COVID-19 и у 78 (36,4%) выявили неврологические нарушения. Повреждения скелетных мышц были обнаружены у 23 (10,7%) человек. У пациентов с более тяжелыми дыхательными нарушениями миопатии выявлялись чаще (19,3% против 4,8%, $p < 0,001$) [12]. В некоторых случаях симптомы поражения периферической нервной системы (нарушения вкуса, обоняния, невропатические боли) были первыми проявлениями COVID-

19. Частота гипоосмии и гипогевзии может достигать 39%, что достоверно выше, чем при других респираторных инфекциях. Однако точные механизмы развития данных симптомов пока не ясны [12].

Синдром Гийена-Барре ранее был описан у пациентов, перенесших другие коронавирусные инфекции [29,30]. А в последние месяцы появились сообщения о развитии острых воспалительных полинейропатий у пациентов, перенесших COVID-19 [31]. Причинно-следственная связь между новой коронавирусной инфекцией и развитием полинейропатии пока остается недоказанной. Предполагается, что аутоиммунная реакция против белков собственных нервных волокон у пациента с COVID-19 может быть обусловлена молекулярной мимикрией между специфическими белками SARS-CoV-2 и белками периферических нервов (например ганглиозидами) [31].

В некоторых случаях явления полинейропатий развивались параллельно с COVID-19. Исходя из этого есть вероятность, что SARS-CoV-2 окажется нейротропным и будет обладать способностью напрямую повреждать сами нейроны и их аксоны [16]. Однако пока нет прямых доказательств прямой вирусной инвазии SARS-CoV-2 с воспалением или дегенерацией мотонейронов или периферических нервов как в случае Herpes Zoster, вируса полиомиелита, цитомегаловируса, энтеровируса D68 и др.

COVID-19 может быть ассоциирован с поражениями поперечно-полосатых мышц. По наблюдению Мао и соавт. миалгии и мышечная утомляемость отмечались у 44-70% госпитализированных пациентов с COVID-19, а у 33% – повышение содержания креатинфосфокиназы (КФК) [12]. Коронавирусная инфекция может вызывать рабдомиолиз, повышение КФК в сыворотке крови, миалгию и вирусный миозит у трети пациентов по результатам более ранних исследований [32]. Поражения периферической нервной системы и мышц у пациентов с COVID-19 следует дифференцировать с миопатией и полиневропатией критических состояний, которые также могут наблюдаться у пациентов с тяжелыми формами данного заболевания [33].

Заключение

Для COVID-19 в основном характерны респираторные нарушения, однако симптомы поражения нервной системы могут наблюдаться у трети пациентов. В остром периоде они могут быть представлены инфекционно-токсической энцефалопатией, поражением периферической нервной системы и мышц. В результате гипер-

коагуляции и эндотелиальной дисфункции у пациентов с COVID-19 повышается риск острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК), которые могут наблюдаться даже при легком течении инфекции. На более поздних стадиях COVID-19 возможно развитие пост- и параинфекционных аутоиммунных заболеваний нервной системы: синдрома Гийена-Барре и острого рассеянного энцефаломиелита. Способность SARS-CoV-2 вызывать истинные вирусные менингоэнцефалиты дискуссионна.

В условиях распространения COVID-19 важно помнить, что необъяснимые энцефало-

патии, симптомы поражения периферической нервной системы и мышц должны быть интерпретированы как возможные проявления новой коронавирусной инфекции. Учитывая большое число инфицированных SARS-CoV-2 людей нельзя исключить относительное повышение частоты аутоиммунных поражений нервной системы в ближайшем будущем. Необходимы дальнейшие исследования в данном направлении.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов.

Сведения об авторах статьи:

Магжанов Рим Валеевич – д.м.н., профессор кафедры неврологии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: mcjanoff@yandex.ru.

Кутлубаев Мансур Амирович – д.м.н., и.о. зав. кафедрой неврологии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: mkmed@mail.ru.

Ахмадеева Лейла Ринатовна – д.м.н., профессор кафедры неврологии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: la@ufaneuro.org.

Качемаева Ольга Валерьевна – к.м.н., доцент кафедры неврологии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: olga.kachemaeva@gmail.com.

Бахтиярова Клара Закиевна – д.м.н., профессор кафедры неврологии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: bsmu-neuro@yandex.ru.

Ибатуллин Роберт Альберович – к.м.н., доцент кафедры неврологии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: robib@ufanet.ru.

Боговазова Лилия Рафаиловна – доцент кафедры неврологии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: bogovazova@yandex.ru.

Сантгареева Айгуль Рамилевна – аспирант кафедры неврологии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: aigul.saitgareeva@yandex.ru.

ЛИТЕРАТУРА

1. The epidemiology and pathogenesis of coronavirus disease (COVID-19) outbreak/ Rothan HA [et al.]// J Autoimmun. - 2020 URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7127067> (дата обращения: 11.05.2020).
2. Genomic characterization of the 2019 novel human-pathogenic coronavirus isolated from a patient with atypical pneumonia after visiting Wuhan. / Chan JFW [et al.]// Emerg Microbes Infect. - 2020. - Vol. 9, №1 – p. 221-236.
3. Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus Causes Multiple Organ Damage and Lethal Disease in Mice Transgenic for Human Dipeptidyl Peptidase 4/Li K [et al.]// J Infect Dis. - 2016. - Vol.213 – p. 712-722.
4. Neurologic alterations due to respiratory virus infections/ Bohmwald K. [et al.]// Front. Cell. Neurosci. - 2018. - Vol. 12 – p. 386.
5. Cryo-EM structure of the SARS coronavirus spike glycoprotein in complex with its host cell receptor ACE2 /Song W. [et al.]// PLOS Pathog. - 2018 URL: <https://journals.plos.org/plospathogens/article?id=10.1371/journal.ppat.1007236> (дата обращения: 11.05.2020).
6. Structural basis for the recognition of SARS-CoV-2 by full-length human ACE2 / Yan R. [et al.]// Science. - 2020. - Vol. 367, № 6485. – p.1444-1448
7. Self-reported olfactory and taste disorders in SARS-CoV-2 patients: a cross-sectional study / Giacomelli A. [et al.]// Clin Infect Dis. - 2020 URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC732215618> (дата обращения: 11.05.2020).
8. The neuroinvasive potential of SARS-CoV2 may play a role in the respiratory failure of COVID-19 patients /Li YC// J Med Virol. - 2020. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/jmv.25728> (дата обращения: 11.05.2020).
9. First case of 2019 novel coronavirus disease with Encephalitis/Xiang P. [et al.]//. ChinaXiv. - 2020. - T202003, 00015. URL: <http://www.chinaxiv.org> (дата обращения: 08.05.2020).
10. Cardiac involvement in a patient with coronavirus disease 2019 (COVID-19)/ Inciardi R.M // JAMA Cardiol. - 2020. URL: [http://refhub.elsevier.com/S0889-1591\(20\)30685-1/h0025](http://refhub.elsevier.com/S0889-1591(20)30685-1/h0025) (дата обращения: 11.05.2020).
11. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China /Huang C. [et al.]// Lancet. - 2020. - Vol.395, №10223. – p. 497-506.
12. Neurologic Manifestations of Hospitalized Patients With Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China /Mao L [et al.]// JAMA Neurol. 2020. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7149362> (дата обращения: 11.05.2020).
13. Neurologic Features in Severe SARS-CoV-2 Infection /Helms J. [et al.] // N Engl J Med. - 2020. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7179967> (дата обращения: 08.05.2020).
14. Neurological Complications of Coronavirus Disease (COVID-19): Encephalopathy /Filatov A. [et al.]// Cureus. - 2020. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7170017> (дата обращения: 11.05.2020).
15. Neuroinfection may contribute to pathophysiology and clinical manifestations of COVID-19 /Steardo L. [et al.]// Acta Physiol (Oxf). - 2020. URL: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/apha.13473> (дата обращения: 11.05.2020).
16. Nervous system involvement after infection with COVID-19 and other coronaviruses/ Wu Y. [et al.]// Brain Behav Immun. - 2020. - Vol:1591, №20 – p.30357-3.
17. Clinical characteristics of 113 deceased patients with coronavirus disease 2019: retrospective study/Chen T. [et al.]// BMJ. - 2020 URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7190011> (дата обращения: 11.05.2020).
18. Recent bacterial and viral infection is a risk factor for cerebrovascular ischemia: clinical and biochemical studies/ Grau AJ// Neurology. - 1998. - Vol. 50. – p. 196-203.
19. Critically Ill COVID-19 infected patients exhibit increased clot waveform analysis parameters consistent with hypercoagulability/ Tan CW// Am. J. Hematol. - 2020. URL: [http://refhub.elsevier.com/S0889-1591\(20\)30685-1/h0085](http://refhub.elsevier.com/S0889-1591(20)30685-1/h0085) (дата обращения: 11.05.2020).
20. COVID-19 autopsies, Oklahoma, USA. /Barton LM [et al.]// Am. J. Clin. Pathol. - 2020 URL: [http://refhub.elsevier.com/S0889-1591\(20\)30685-1/h0100](http://refhub.elsevier.com/S0889-1591(20)30685-1/h0100) (дата обращения: 11.05.2020).

21. Hypercoagulation and Antithrombotic Treatment in Coronavirus 2019: A New Challenge/ Violi F. [et al.]// *Thromb Haemost.* - 2020. URL: <https://www.thieme-connect.com/products/ejournals/abstract/10.1055/s-0040-1710317> (дата обращения: 08.05.2020).
22. Acute pneumonia and the cardiovascular system/ Corrales-Medina VF [et al.]// *Lancet.* - 2013. - Vol.381, №9865 - p. 496-505.
23. Dempfle CE. Use of D-dimer assays in the diagnosis of venous thrombosis/ Dempfle CE// *Semin Thromb Hemost.* - 2000. - Vol.26, № 6. - p. 631-641.
24. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study/ Zhou F [et al.]// *Lancet.* - 2020. - Vol. 395, №10229 - p.1054-1062.
25. Acute cerebrovascular disease following COVID-19: a single center, retrospective, observational study /Li Y. [et al.]// - 2020. URL:<https://ssrn.com/abstract=3550025> (дата обращения: 11.05.2020).
26. Large-Vessel Stroke as a Presenting Feature of Covid-19 in the Young /Oxley TJ [et al.]// *N Engl J Med.* - 2020. URL:<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7207073> (дата обращения: 11.05.2020).
27. SARS-CoV-2 can induce brain and spine demyelinating lesions /Zanin L [et al.]// *Acta Neurochir (Wien).* - 2020. - Vol. 4. - p.1-4.
28. COVID-19-associated Acute Hemorrhagic Necrotizing Encephalopathy: CT and MRI Features/Poyiadji N [et al.]// *Radiology.* - 2020. URL:<https://pubs.rsna.org/doi/pdf/10.1148/radiol.2020201187> (дата обращения: 11.05.2020).
29. Neurological complications during treatment of Middle east respiratory syndrome/ Kim JE [et al.]// *J Clin Neurol.* - 2017. - Vol.13, № 3. - 227-233.
30. Guillain-Barré syndrome with unilateral peripheral facial and bulbar palsy in a child: A case report. SAGE Open Med Case Rep /Sharma K [et al.] //2019. - Vol. 21№7 - 2050313X19838750.
31. Guillain-Barré Syndrome Associated with SARS-CoV-2 / Toscano G [et al.] // *N Engl J Med.* 2020. URL:<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7182017/>(дата обращения: 11.05.2020).
32. Clinical and laboratory features in the early stage of Severe acute respiratory syndrome/ Fan CK [et al.] // *J Microbiol Immunol Infect.* - 2006. - Vol.39,№1 - p.45-53.
33. Neuromuscular disorders in severe acute respiratory syndrome/ Tsai LK [et al.]// *Arch Neurol.* - 2004. - Vol. 61, №11. - p.1669-1673.

REFERENCES

1. The epidemiology and pathogenesis of coronavirus disease (COVID-19) outbreak/ Rothan HA [et al.]// *J Autoimmun.* - 2020 URL:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7127067> (дата обращения: 11.05.2020).
2. Genomic characterization of the 2019 novel human-pathogenic coronavirus isolated from a patient with atypical pneumonia after visiting Wuhan. / Chan JFW [et al.]// *Emerg Microbes Infect.* - 2020. - Vol. 9, №1 - p. 221-236.
3. Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus Causes Multiple Organ Damage and Lethal Disease in Mice Transgenic for Human Dipeptidyl Peptidase 4/Li K [et al.]// *J Infect Dis.* - 2016. - Vol.213 - p. 712-722.
4. Neurologic alterations due to respiratory virus infections/ Bohmwald K. [et al.]// *Front. Cell. Neurosci.* - 2018. - Vol. 12 - p. 386.
5. Cryo-EM structure of the SARS coronavirus spike glycoprotein in complex with its host cell receptor ACE2 /Song W. [et al.]// *PLOS Pathog.* - 2018 URL:<https://journals.plos.org/plospathogens/article?id=10.1371/journal.ppat.1007236> (дата обращения: 11.05.2020).
6. Structural basis for the recognition of SARS-CoV-2 by full-length human ACE2 / Yan R. [et al.]// *Science.* - 2020. - Vol. 367, № 6485. - p.1444-1448.
7. Self-reported olfactory and taste disorders in SARS-CoV-2 patients: a cross-sectional study / Giacomelli A. [et al.] // *Clin Infect Dis.* - 2020 URL:<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC732215618> (дата обращения: 11.05.2020).
8. The neuroinvasive potential of SARS-CoV2 may play a role in the respiratory failure of COVID-19 patients /Li YC// *J Med Virol.* - 2020. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/jmv.25728> (дата обращения: 11.05.2020).
9. First case of 2019 novel coronavirus disease with Encephalitis/Xiang P. [et al.]// *ChinaXiv.* - 2020. - T202003, 00015. URL:<http://www.chinaxiv.org> (дата обращения: 08.05.2020).
10. Cardiac involvement in a patient with coronavirus disease 2019 (COVID-19)/ Inciardi R.M // *JAMA Cardiol.* - 2020. URL:[http://refhub.elsevier.com/S0889-1591\(20\)30685-1/h0025](http://refhub.elsevier.com/S0889-1591(20)30685-1/h0025) (дата обращения: 11.05.2020).
11. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China /Huang C. [et al.]// *Lancet.* - 2020. - Vol.395, №10223. - p.497-506.
12. Neurologic Manifestations of Hospitalized Patients With Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China /Mao L [et al.]// *JAMA Neurol.* 2020. URL:<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7149362> (дата обращения: 11.05.2020).
13. Neurologic Features in Severe SARS-CoV-2 Infection /Helms J. [et al.] // *N Engl J Med.* - 2020. URL:<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7179967> (дата обращения: 08.05.2020).
14. Neurological Complications of Coronavirus Disease (COVID-19): Encephalopathy /Filatov A. [et al.]// *Cureus.* - 2020. URL:<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7170017> (дата обращения: 11.05.2020).
15. Neuroinfection may contribute to pathophysiology and clinical manifestations of COVID-19 /Steardo L. [et al.]// *Acta Physiol (Oxf).* - 2020. URL:<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/apha.13473> (дата обращения: 11.05.2020).
16. Nervous system involvement after infection with COVID-19 and other coronaviruses/ Wu Y. [et al.]// *Brain Behav Immun.* - 2020. - Vol:1591,№20 - p.30357-3.
17. Clinical characteristics of 113 deceased patients with coronavirus disease 2019: retrospective study/Chen T. [et al.]// *BMJ.* - 2020 URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7190011> (дата обращения: 11.05.2020).
18. Recent bacterial and viral infection is a risk factor for cerebrovascular ischemia: clinical and biochemical studies/ Grau AJ// *Neurology.* - 1998. - Vol. 50. - p. 196-203.
19. Critically Ill COVID-19 infected patients exhibit increased clot waveform analysis parameters consistent with hypercoagulability/ Tan CW// *Am. J. Hematol.* - 2020. URL:[http://refhub.elsevier.com/S0889-1591\(20\)30685-1/h0085](http://refhub.elsevier.com/S0889-1591(20)30685-1/h0085) (дата обращения: 11.05.2020).
20. COVID-19 autopsies, Oklahoma, USA. /Barton LM [et al.]// *Am. J. Clin. Pathol.* - 2020 URL:[http://refhub.elsevier.com/S0889-1591\(20\)30685-1/h0100](http://refhub.elsevier.com/S0889-1591(20)30685-1/h0100) (дата обращения: 11.05.2020).
21. Hypercoagulation and Antithrombotic Treatment in Coronavirus 2019: A New Challenge/ Violi F. [et al.]// *Thromb Haemost.* - 2020. URL: <https://www.thieme-connect.com/products/ejournals/abstract/10.1055/s-0040-1710317> (дата обращения: 08.05.2020).
22. Acute pneumonia and the cardiovascular system/ Corrales-Medina VF [et al.]// *Lancet.* - 2013. - Vol.381, №9865 - p. 496-505
23. Dempfle CE. Use of D-dimer assays in the diagnosis of venous thrombosis/ Dempfle CE// *Semin Thromb Hemost.* - 2000. - Vol.26, № 6. - p. 631-641
24. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study/ Zhou F [et al.]// *Lancet.* - 2020. - Vol. 395, №10229 - p.1054-1062
25. Acute cerebrovascular disease following COVID-19: a single center, retrospective, observational study /Li Y. [et al.]// - 2020. URL:<https://ssrn.com/abstract=3550025> (дата обращения: 11.05.2020).
26. Large-Vessel Stroke as a Presenting Feature of Covid-19 in the Young /Oxley TJ [et al.]// *N Engl J Med.* - 2020. URL:<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7207073> (дата обращения: 11.05.2020).
27. SARS-CoV-2 can induce brain and spine demyelinating lesions /Zanin L [et al.]// *Acta Neurochir (Wien).* - 2020. - Vol. 4. - p.1-4
28. COVID-19-associated Acute Hemorrhagic Necrotizing Encephalopathy: CT and MRI Features/Poyiadji N [et al.]// *Radiology.* - 2020. URL:<https://pubs.rsna.org/doi/pdf/10.1148/radiol.2020201187> (дата обращения: 11.05.2020).

29. Neurological complications during treatment of Middle east respiratory syndrome/ Kim JE [et al.] // J Clin Neurol. – 2017. – Vol.13, № 3. – 227–233.
30. Guillain-Barré syndrome with unilateral peripheral facial and bulbar palsy in a child: A case report. SAGE Open Med Case Rep /Sharma K [et al.] //2019. – Vol. 21№7 - 2050313X19838750.
31. Guillain-Barré Syndrome Associated with SARS-CoV-2 / Toscano G [et al.] // N Engl J Med. 2020. URL:https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7182017/(дата обращения: 11.05.2020).
32. Clinical and laboratory features in the early stage of Severe acute respiratory syndrome/ Fan CK [et al.] // J Microbiol Immunol Infect. – 2006. – Vol.39, №1 – p.45-53.
33. Neuromuscular disorders in severe acute respiratory syndrome/ Tsai LK [et al.]// Arch Neurol. – 2004. – Vol. 61, №11. – p.1669-1673.

УДК 616-08-035

© Коллектив авторов, 2020

В.Н. Павлов¹, В.М. Тимербулатов¹, Р.Г. Хамитов²,
Р.Ф. Аюпова², Ш.В. Тимербулатов^{1,4}, О.А. Ефремова³
**ПРИМЕНЕНИЕ РЕКОНВАЛЕСЦЕНТНОЙ ПЛАЗМЫ
В ЛЕЧЕНИИ НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ БОЛЕЗНИ COVID-19:
ПЕРВЫЙ КЛИНИЧЕСКИЙ ОПЫТ**

¹ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет»
Минздрава России, г. Уфа

²ГБУЗ РБ «Республиканская станция переливания крови», г. Уфа

³Клиника ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет»
Минздрава России, г. Уфа

⁴ГБУЗ РБ «Городская клиническая больница Демского района», г. Уфа

В статье представлен анализ состояния проблемы переливания реконвалесцентной плазмы при новой коронавирусной болезни COVID-19 на основе обзора литературы, а также собственного клинического материала, основанного на опыте лечения 8 пациентов указанным методом. Обоснованием применения плазмы при COVID-19 являются многолетний опыт применения иммунной плазмы при ряде заболеваний, вызванных бактериями, вирусами (дифтерия, столбняк, вирусные болезни Эбола, SARS-CoV-1, MERS и др.) и возможность быстрого введения готовых антител для пассивной иммунизации. Авторами приведены результаты лечения 8 пациентов с тяжелыми формами коронавирусной болезни, у 5 из них получены положительные результаты, обсуждаются вопросы эффективности, необходимости, уточнения показаний к введению реконвалесцентной плазмы и проведения рандомизированных клинических исследований.

Ключевые слова: новая коронавирусная болезнь. COVID-19, реконвалесцентная плазма, эффективность, предварительные результаты.

V.N. Pavlov, V.M. Timerbulatov, R.G. Khamitov,
R.F. Ayupova, Sh.V. Timerbulatov, O.A. Efremova
**THE USE OF CONVALESCENT PLASMA IN THE TREATMENT OF THE NEW
CORONAVIRUS DISEASE COVID-19: FIRST CLINICAL EXPERIENCE**

The article presents an analysis of the state of the problem of transfusion of convalescent plasma in case of new coronavirus disease COVID-19 based on a literature review, as well as our own clinical material based on the experience of treating 8 patients with this method. The rationale for the use of plasma in COVID-19 is the long-term experience of using immune plasma in a number of diseases caused by bacteria, viruses (diphtheria, tetanus, Ebola virus diseases, SARS-CoV-1, MERS, etc.) and the possibility of rapid administration of ready-made antibodies for passive immunization. The authors present the results of treatment of 8 patients with severe forms of coronavirus disease, positive results were obtained in 5 out of them. The issues of efficiency, the need to clarify the indications for the introduction of convalescent plasma and randomized clinical trials are discussed.

Key words: new coronavirus disease, COVID-19, use of convalescent plasma, efficacy, preliminary results.

С начала 2020 г. человечество столкнулось с пандемией новой коронавирусной болезни – COVID-19. По состоянию на 23 мая 2020 г. выявлено в мире инфицированных 5213557 человек, умерли 338232 (6,49%), в Российской Федерации соответственно 326448 человек, 3249 (0,99%).

До настоящего времени для лечения COVID-19-пневмонии не разработаны вакцины, моноклональные антитела (МАТ) или лекарства. Многие препараты находятся на стадии клинических испытаний. Применяемые средства также имеют слабую доказательную базу.

Плазма выздоровевших людей (реконвалесцент) может быть одним из средств профилактики и лечения COVID-19 [1]. Кроме того, плазма быстро доступна. Число выздоровевших людей неуклонно растет, и они могут сдавать иммуноглобулин содержащую сыворотку крови. Пассивная терапия антителами включает введение антител против данного агента, восприимчивого индивидууму с целью профилактики и лечения инфекционного заболевания, вызванного этим агентом. Активная же вакцинация требует индукции иммунного ответа, необходимо определенное время для его развития, варьирует по времени