

GEORGIAN MEDICAL NEWS

ISSN 1512-0112

№ 11 (320) Ноябрь 2021

ТБИЛИСИ - NEW YORK



ЕЖЕМЕСЯЧНЫЙ НАУЧНЫЙ ЖУРНАЛ

Медицинские новости Грузии
საქართველოს სამედიცინო სიახლენი

GEORGIAN MEDICAL NEWS

No 11 (320) 2021

Published in cooperation with and under the patronage
of the Tbilisi State Medical University

Издается в сотрудничестве и под патронажем
Тбилисского государственного медицинского университета

გამოიცემა თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტთან
თანამშრომლობითა და მისი პატრონაჟით

ЕЖЕМЕСЯЧНЫЙ НАУЧНЫЙ ЖУРНАЛ
ТБИЛИСИ - НЬЮ-ЙОРК

GMN: Georgian Medical News is peer-reviewed, published monthly journal committed to promoting the science and art of medicine and the betterment of public health, published by the GMN Editorial Board and The International Academy of Sciences, Education, Industry and Arts (U.S.A.) since 1994. **GMN** carries original scientific articles on medicine, biology and pharmacy, which are of experimental, theoretical and practical character; publishes original research, reviews, commentaries, editorials, essays, medical news, and correspondence in English and Russian.

GMN is indexed in MEDLINE, SCOPUS, PubMed and VINITI Russian Academy of Sciences. The full text content is available through EBSCO databases.

GMN: Медицинские новости Грузии - ежемесячный рецензируемый научный журнал, издаётся Редакционной коллегией и Международной академией наук, образования, искусств и естествознания (IASEIA) США с 1994 года на русском и английском языках в целях поддержки медицинской науки и улучшения здравоохранения. В журнале публикуются оригинальные научные статьи в области медицины, биологии и фармации, статьи обзорного характера, научные сообщения, новости медицины и здравоохранения.

Журнал индексируется в MEDLINE, отражён в базе данных SCOPUS, PubMed и ВИНТИ РАН. Полнотекстовые статьи журнала доступны через БД EBSCO.

GMN: Georgian Medical News – საქართველოს სამედიცინო სიახლენი – არის ყოველთვიური სამეცნიერო სამედიცინო რეცენზირებადი ჟურნალი, გამოიცემა 1994 წლიდან, წარმოადგენს სარედაქციო კოლეგიისა და აშშ-ის მეცნიერების, განათლების, ინდუსტრიის, ხელოვნებისა და ბუნებისმეტყველების საერთაშორისო აკადემიის ერთობლივ გამოცემას. GMN-ში რუსულ და ინგლისურ ენებზე ქვეყნდება ექსპერიმენტული, თეორიული და პრაქტიკული ხასიათის ორიგინალური სამეცნიერო სტატიები მედიცინის, ბიოლოგიისა და ფარმაციის სფეროში, მიმოხილვითი ხასიათის სტატიები.

ჟურნალი ინდექსირებულია MEDLINE-ის საერთაშორისო სისტემაში, ასახულია SCOPUS-ის, PubMed-ის და ВИНТИ РАН-ის მონაცემთა ბაზებში. სტატიების სრული ტექსტი ხელმისაწვდომია EBSCO-ს მონაცემთა ბაზებშიდან.

МЕДИЦИНСКИЕ НОВОСТИ ГРУЗИИ

Ежемесячный совместный грузино-американский научный электронно-печатный журнал
Агентства медицинской информации Ассоциации деловой прессы Грузии,
Международной академии наук, индустрии, образования и искусств США.
Издается с 1994 г., распространяется в СНГ, ЕС и США

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

Николай Пирцхалаишвили

НАУЧНЫЙ РЕДАКТОР

Елене Гиоргадзе

ЗАМЕСТИТЕЛЬ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

Нино Микаберидзе

НАУЧНО-РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Зураб Вадачкориа - председатель Научно-редакционного совета

Михаил Бахмутский (США), Александр Геннинг (Германия), Амиран Гамкрелидзе (Грузия),
Константин Кипиани (Грузия), Георгий Камкамидзе (Грузия),
Паата Куртанидзе (Грузия), Вахтанг Масхулия (Грузия),
Тенгиз Ризнис (США), Реваз Сепиашвили (Грузия), Дэвид Элуа (США)

НАУЧНО-РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Константин Кипиани - председатель Научно-редакционной коллегии

Архимандрит Адам - Вахтанг Ахаладзе, Амиран Антадзе, Нелли Антелава, Георгий Асатиани,
Тенгиз Асатиани, Гия Берадзе, Рима Бериашвили, Лео Бокерия, Отар Герзмава, Лиана Гогиашвили,
Нодар Гогешашвили, Николай Гонгадзе, Лия Дваладзе, Тамар Долиашвили, Манана Жвания,
Тамар Зерекидзе, Ирина Квачадзе, Нана Квирквелия, Зураб Кеванишвили, Гурам Кикнадзе,
Димитрий Кордзаиа, Теймураз Лежава, Нодар Ломидзе, Джанлуиджи Мелотти, Марина Мамаладзе,
Караман Пагава, Мамука Пирцхалаишвили, Анна Рехвиашвили, Мака Сологашвили, Рамаз Хецуриани,
Рудольф Хохенфеллнер, Кахабер Челидзе, Тинатин Чиковани, Арчил Чхотуа,
Рамаз Шенгелия, Кетеван Эбралидзе

Website:

www.geomednews.org

The International Academy of Sciences, Education, Industry & Arts. P.O.Box 390177,
Mountain View, CA, 94039-0177, USA. Tel/Fax: (650) 967-4733

Версия: печатная. **Цена:** свободная.

Условия подписки: подписка принимается на 6 и 12 месяцев.

По вопросам подписки обращаться по тел.: 293 66 78.

Контактный адрес: Грузия, 0177, Тбилиси, ул. Асатиани 7, IV этаж, комната 408
тел.: 995(32) 254 24 91, 5(55) 75 65 99

Fax: +995(32) 253 70 58, e-mail: ninomikaber@geomednews.com; nikopir@geomednews.com

По вопросам размещения рекламы обращаться по тел.: 5(99) 97 95 93

© 2001. Ассоциация деловой прессы Грузии

© 2001. The International Academy of Sciences,
Education, Industry & Arts (USA)

GEORGIAN MEDICAL NEWS

Monthly Georgia-US joint scientific journal published both in electronic and paper formats of the Agency of Medical Information of the Georgian Association of Business Press; International Academy of Sciences, Education, Industry and Arts (USA).
Published since 1994. Distributed in NIS, EU and USA.

EDITOR IN CHIEF

Nicholas Pirtskhalaishvili

SCIENTIFIC EDITOR

Elene Giorgadze

DEPUTY CHIEF EDITOR

Nino Mikaberidze

SCIENTIFIC EDITORIAL COUNCIL

Zurab Vadachkoria - Head of Editorial council

Michael Bakhmutsky (USA), Alexander Gënning (Germany),
Amiran Gamkrelidze (Georgia), David Elua (USA),
Konstantin Kipiani (Georgia), Giorgi Kamkamidze (Georgia), Paata Kurtanidze (Georgia),
Vakhtang Maskhulia (Georgia), Tengiz Riznis (USA), Revaz Sepiashvili (Georgia)

SCIENTIFIC EDITORIAL BOARD

Konstantin Kipiani - Head of Editorial board

Archimandrite Adam - Vakhtang Akhaladze, Amiran Antadze, Nelly Antelava,
Giorgi Asatiani, Tengiz Asatiani, Gia Beradze, Rima Beriashvili, Leo Bokeria,
Kakhaber Chelidze, Tinatin Chikovani, Archil Chkhotua, Lia Dvaladze, Tamar Doliashvili,
Ketevan Ebralidze, Otar Gerzmava, Liana Gogiashvili, Nodar Gogebashvili,
Nicholas Gongadze, Rudolf Hohenfellner, Zurab Kevanishvili, Ramaz Khetsuriani,
Guram Kiknadze, Dimitri Kordzaia, Irina Kvachadze, Nana Kvirkvelia, Teymuraz Lezhava,
Nodar Lomidze, Marina Mamaladze, Gianluigi Melotti, Kharaman Pagava,
Mamuka Pirtskhalaishvili, Anna Rekhviashvili, Maka Sologhashvili, Ramaz Shengelia,
Tamar Zerekidze, Manana Zhvania

CONTACT ADDRESS IN TBILISI

GMN Editorial Board
7 Asatiani Street, 4th Floor
Tbilisi, Georgia 0177

Phone: 995 (32) 254-24-91
995 (32) 253-70-58
Fax: 995 (32) 253-70-58

CONTACT ADDRESS IN NEW YORK

NINITEX INTERNATIONAL, INC.
3 PINE DRIVE SOUTH
ROSLYN, NY 11576 U.S.A.

Phone: +1 (917) 327-7732

WEBSITE

www.geomednews.com

К СВЕДЕНИЮ АВТОРОВ!

При направлении статьи в редакцию необходимо соблюдать следующие правила:

1. Статья должна быть представлена в двух экземплярах, на русском или английском языках, напечатанная через **полтора интервала на одной стороне стандартного листа с шириной левого поля в три сантиметра**. Используемый компьютерный шрифт для текста на русском и английском языках - **Times New Roman (Кириллица)**, для текста на грузинском языке следует использовать **AcadNusx**. Размер шрифта - **12**. К рукописи, напечатанной на компьютере, должен быть приложен CD со статьей.

2. Размер статьи должен быть не менее десяти и не более двадцати страниц машинописи, включая указатель литературы и резюме на английском, русском и грузинском языках.

3. В статье должны быть освещены актуальность данного материала, методы и результаты исследования и их обсуждение.

При представлении в печать научных экспериментальных работ авторы должны указывать вид и количество экспериментальных животных, применявшиеся методы обезболивания и усыпления (в ходе острых опытов).

4. К статье должны быть приложены краткое (на полстраницы) резюме на английском, русском и грузинском языках (включающее следующие разделы: цель исследования, материал и методы, результаты и заключение) и список ключевых слов (key words).

5. Таблицы необходимо представлять в печатной форме. Фотокопии не принимаются. **Все цифровые, итоговые и процентные данные в таблицах должны соответствовать таковым в тексте статьи**. Таблицы и графики должны быть озаглавлены.

6. Фотографии должны быть контрастными, фотокопии с рентгенограмм - в позитивном изображении. Рисунки, чертежи и диаграммы следует озаглавить, пронумеровать и вставить в соответствующее место текста **в tiff формате**.

В подписях к микрофотографиям следует указывать степень увеличения через окуляр или объектив и метод окраски или импрегнации срезов.

7. Фамилии отечественных авторов приводятся в оригинальной транскрипции.

8. При оформлении и направлении статей в журнал МНГ просим авторов соблюдать правила, изложенные в «Единых требованиях к рукописям, представляемым в биомедицинские журналы», принятых Международным комитетом редакторов медицинских журналов - <http://www.spinesurgery.ru/files/publish.pdf> и http://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html В конце каждой оригинальной статьи приводится библиографический список. В список литературы включаются все материалы, на которые имеются ссылки в тексте. Список составляется в алфавитном порядке и нумеруется. Литературный источник приводится на языке оригинала. В списке литературы сначала приводятся работы, написанные знаками грузинского алфавита, затем кириллицей и латиницей. Ссылки на цитируемые работы в тексте статьи даются в квадратных скобках в виде номера, соответствующего номеру данной работы в списке литературы. Большинство цитированных источников должны быть за последние 5-7 лет.

9. Для получения права на публикацию статья должна иметь от руководителя работы или учреждения визу и сопроводительное отношение, написанные или напечатанные на бланке и заверенные подписью и печатью.

10. В конце статьи должны быть подписи всех авторов, полностью приведены их фамилии, имена и отчества, указаны служебный и домашний номера телефонов и адреса или иные координаты. Количество авторов (соавторов) не должно превышать пяти человек.

11. Редакция оставляет за собой право сокращать и исправлять статьи. Корректур авторам не высылаются, вся работа и сверка проводится по авторскому оригиналу.

12. Недопустимо направление в редакцию работ, представленных к печати в иных издательствах или опубликованных в других изданиях.

При нарушении указанных правил статьи не рассматриваются.

REQUIREMENTS

Please note, materials submitted to the Editorial Office Staff are supposed to meet the following requirements:

1. Articles must be provided with a double copy, in English or Russian languages and typed or computer-printed on a single side of standard typing paper, with the left margin of 3 centimeters width, and 1.5 spacing between the lines, typeface - **Times New Roman (Cyrillic)**, print size - 12 (referring to Georgian and Russian materials). With computer-printed texts please enclose a CD carrying the same file titled with Latin symbols.

2. Size of the article, including index and resume in English, Russian and Georgian languages must be at least 10 pages and not exceed the limit of 20 pages of typed or computer-printed text.

3. Submitted material must include a coverage of a topical subject, research methods, results, and review.

Authors of the scientific-research works must indicate the number of experimental biological species drawn in, list the employed methods of anesthetization and soporific means used during acute tests.

4. Articles must have a short (half page) abstract in English, Russian and Georgian (including the following sections: aim of study, material and methods, results and conclusions) and a list of key words.

5. Tables must be presented in an original typed or computer-printed form, instead of a photocopied version. **Numbers, totals, percentile data on the tables must coincide with those in the texts of the articles.** Tables and graphs must be headed.

6. Photographs are required to be contrasted and must be submitted with doubles. Please number each photograph with a pencil on its back, indicate author's name, title of the article (short version), and mark out its top and bottom parts. Drawings must be accurate, drafts and diagrams drawn in Indian ink (or black ink). Photocopies of the X-ray photographs must be presented in a positive image in **tiff format**.

Accurately numbered subtitles for each illustration must be listed on a separate sheet of paper. In the subtitles for the microphotographs please indicate the ocular and objective lens magnification power, method of coloring or impregnation of the microscopic sections (preparations).

7. Please indicate last names, first and middle initials of the native authors, present names and initials of the foreign authors in the transcription of the original language, enclose in parenthesis corresponding number under which the author is listed in the reference materials.

8. Please follow guidance offered to authors by The International Committee of Medical Journal Editors guidance in its Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals publication available online at: http://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html
http://www.icmje.org/urm_full.pdf

In GMN style for each work cited in the text, a bibliographic reference is given, and this is located at the end of the article under the title "References". All references cited in the text must be listed. The list of references should be arranged alphabetically and then numbered. References are numbered in the text [numbers in square brackets] and in the reference list and numbers are repeated throughout the text as needed. The bibliographic description is given in the language of publication (citations in Georgian script are followed by Cyrillic and Latin).

9. To obtain the rights of publication articles must be accompanied by a visa from the project instructor or the establishment, where the work has been performed, and a reference letter, both written or typed on a special signed form, certified by a stamp or a seal.

10. Articles must be signed by all of the authors at the end, and they must be provided with a list of full names, office and home phone numbers and addresses or other non-office locations where the authors could be reached. The number of the authors (co-authors) must not exceed the limit of 5 people.

11. Editorial Staff reserves the rights to cut down in size and correct the articles. Proof-sheets are not sent out to the authors. The entire editorial and collation work is performed according to the author's original text.

12. Sending in the works that have already been assigned to the press by other Editorial Staffs or have been printed by other publishers is not permissible.

**Articles that Fail to Meet the Aforementioned
Requirements are not Assigned to be Reviewed.**

ავტორთა საქურაღებოლ!

რედაქციაში სტატიის წარმოდგენისას საჭიროა დაიცვათ შემდეგი წესები:

1. სტატია უნდა წარმოადგინოთ 2 ცალად, რუსულ ან ინგლისურ ენებზე დაბეჭდილი სტანდარტული ფურცლის 1 გვერდზე, 3 სმ სიგანის მარცხენა ველისა და სტრიქონებს შორის 1,5 ინტერვალის დაცვით. გამოყენებული კომპიუტერული შრიფტი რუსულ და ინგლისურენოვან ტექსტებში - **Times New Roman (Кириллица)**, ხოლო ქართულენოვან ტექსტში საჭიროა გამოვიყენოთ **AcadNusx**. შრიფტის ზომა – 12. სტატიას თან უნდა ახლდეს CD სტატიით.

2. სტატიის მოცულობა არ უნდა შეადგენდეს 10 გვერდზე ნაკლებს და 20 გვერდზე მეტს ლიტერატურის სიის და რეზიუმეების (ინგლისურ, რუსულ და ქართულ ენებზე) ჩათვლით.

3. სტატიაში საჭიროა გაშუქდეს: საკითხის აქტუალობა; კვლევის მიზანი; საკვლევი მასალა და გამოყენებული მეთოდები; მიღებული შედეგები და მათი განსჯა. ექსპერიმენტული ხასიათის სტატიების წარმოდგენისას ავტორებმა უნდა მიუთითონ საექსპერიმენტო ცხოველების სახეობა და რაოდენობა; გაუტკივარებისა და დაძინების მეთოდები (მწვავე ცდების პირობებში).

4. სტატიას თან უნდა ახლდეს რეზიუმე ინგლისურ, რუსულ და ქართულ ენებზე არანაკლებ ნახევარი გვერდის მოცულობისა (სათაურის, ავტორების, დაწესებულების მითითებით და უნდა შეიცავდეს შემდეგ განყოფილებებს: მიზანი, მასალა და მეთოდები, შედეგები და დასკვნები; ტექსტუალური ნაწილი არ უნდა იყოს 15 სტრიქონზე ნაკლები) და საკვანძო სიტყვების ჩამონათვალი (key words).

5. ცხრილები საჭიროა წარმოადგინოთ ნაბეჭდი სახით. ყველა ციფრული, შემაჯამებელი და პროცენტული მონაცემები უნდა შეესაბამებოდეს ტექსტში მოყვანილს.

6. ფოტოსურათები უნდა იყოს კონტრასტული; სურათები, ნახაზები, დიაგრამები - დასათაურებული, დანომრილი და სათანადო ადგილას ჩასმული. რენტგენოგრაფიების ფოტოასლები წარმოადგინეთ პოზიტიური გამოსახულებით **tiff** ფორმატში. მიკროფოტოსურათების წარწერებში საჭიროა მიუთითოთ ოკულარის ან ობიექტივის საშუალებით გადიდების ხარისხი, ანათალების შედეგების ან იმპრეგნაციის მეთოდი და აღნიშნოთ სურათის ზედა და ქვედა ნაწილები.

7. სამამულო ავტორების გვარები სტატიაში აღინიშნება ინიციალების თანდართვით, უცხოურისა – უცხოური ტრანსკრიპციით.

8. სტატიას თან უნდა ახლდეს ავტორის მიერ გამოყენებული სამამულო და უცხოური შრომების ბიბლიოგრაფიული სია (ბოლო 5-8 წლის სიღრმით). ანბანური წყობით წარმოდგენილ ბიბლიოგრაფიულ სიაში მიუთითეთ ჯერ სამამულო, შემდეგ უცხოელი ავტორები (გვარი, ინიციალები, სტატიის სათაური, ჟურნალის დასახელება, გამოცემის ადგილი, წელი, ჟურნალის №, პირველი და ბოლო გვერდები). მონოგრაფიის შემთხვევაში მიუთითეთ გამოცემის წელი, ადგილი და გვერდების საერთო რაოდენობა. ტექსტში კვადრატულ ფხიხლებში უნდა მიუთითოთ ავტორის შესაბამისი N ლიტერატურის სიის მიხედვით. მიზანშეწონილია, რომ ციტირებული წყაროების უმეტესი ნაწილი იყოს 5-6 წლის სიღრმის.

9. სტატიას თან უნდა ახლდეს: ა) დაწესებულების ან სამეცნიერო ხელმძღვანელის წარდგინება, დამოწმებული ხელმოწერითა და ბეჭდით; ბ) დარგის სპეციალისტის დამოწმებული რეცენზია, რომელშიც მითითებული იქნება საკითხის აქტუალობა, მასალის საკმაობა, მეთოდის სანდოობა, შედეგების სამეცნიერო-პრაქტიკული მნიშვნელობა.

10. სტატიის ბოლოს საჭიროა ყველა ავტორის ხელმოწერა, რომელთა რაოდენობა არ უნდა აღემატებოდეს 5-ს.

11. რედაქცია იტოვებს უფლებას შეასწოროს სტატია. ტექსტზე მუშაობა და შეჯერება ხდება საავტორო ორიგინალის მიხედვით.

12. დაუშვებელია რედაქციაში ისეთი სტატიის წარდგენა, რომელიც დასაბეჭდად წარდგენილი იყო სხვა რედაქციაში ან გამოქვეყნებული იყო სხვა გამოცემებში.

აღნიშნული წესების დარღვევის შემთხვევაში სტატიები არ განიხილება.

Содержание:

Солдатов Д.В., Староверов И.Н., Сорогин А.Б., Рязанцева Е.В., Лончакова О.М. ДИНАМИКА МАРКЕРОВ ВОСПАЛЕНИЯ ПОСЛЕ ОПЕРАЦИЙ НА ДИСТАЛЬНОМ ОТДЕЛЕ ПРЯМОЙ КИШКИ.....	7
Чернооков А.И., Рамишвили В.Ш., Кандыба С.И., Долгов С.И., Атаян А.А., Хачатрян Э.О. ОТДАЛЁННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ВАРИКОЗНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПОСЛЕ ПРИМЕНЕНИЯ МЕТОДИКИ ASVAL.....	13
Коломаченко В.И. ЭФФЕКТИВНОСТЬ PERICAPSULAR NERVE GROUP БЛОКА ПОСЛЕ ЭНДОПРОТЕЗИРОВАНИЯ ТАЗОБЕДРЕННОГО СУСТАВА.....	18
Хоробрых Т.В., Воеводина А.А., Короткий В.И., Гогохия Т.Р., Паталова А.Р., Клаушук А.Е. АРИТМИИ У БОЛЬНЫХ, ОПЕРИРОВАННЫХ ПО ПОВОДУ ГРЫЖ ПИЩЕВОДНОГО ОТВЕРСТИЯ ДИАФРАГМЫ.....	22
Vorontsova L., Kozachuk A., Kovalenko V. FEATURES OF EJACULATE MICROBIocenosis IN MEN WITH IMPAIRED FERTILITY, DEPENDING ON THE TYPE OF CONSUMED ALCOHOLIC BEVERAGES	27
Bondar O., Rybin A., Patskov A., Varabina A. THE QUALITY OF LIFE OF OVARIAN CANCER PATIENTS AS AN INDICATION OF THE EFFECTIVENESS OF PLATINUM-BASED ADJUVANT CHEMOTHERAPY.....	32
Chetverikov S., Maksymovskiy V., Atanasov D., Chetverikov M., Chetverikova-Ovchynnyk V. MULTIPLE INTERVAL DEBULKING SURGERY IN RECURRENT UTERINE SARCOMA (CASE REPORT).....	37
Dvalishvili A., Khinikadze M., Gegia G., Orlov M. COMPARATIVE ANALYSIS OF NEUROSURGICAL ASPECTS OF NEONATAL INTRAVENTRICULAR HEMORRHAGE TREATMENT.....	41
Данилов А.А., Шульга А.В., Горелик В.В. ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЛЕЧЕНИЯ ДЕТЕЙ С РИГИДНЫМ ПЛОСКОСТОПИЕМ И ДИСФУНКЦИЕЙ СУХОЖИЛИЯ ЗАДНЕЙ БОЛЬШЕБЕРЦОВОЙ МЫШЦЫ	46
Вакушина Е.А., Хаджаева П.Г., Григоренко М.П., Григоренко П.А., Картон Е.А., Зарецкая Э.Г. АНАЛИЗ СОРАЗМЕРНОСТИ ЦЕФАЛОМЕТРИЧЕСКИХ ВЕЛИЧИН ЛИЦА И ОДОНТОМЕТРИЧЕСКИХ ПАРАМЕТРОВ ЧЕЛЮСТЕЙ В ПЕРИОД СМЕННОЙ ОККЛЮЗИИ ЗУБНЫХ РЯДОВ.....	52
Matsyura O., Besh L., Zubchenko S., Zarembo N., Slaba O. ANALYSIS OF CAUSATIVE FACTORS OF RECURRENT BRONCHIAL OBSTRUCTION SYNDROME IN YOUNG CHILDREN	59
Клименко Т.М., Сороколат Ю.В., Сердцева Е.А. АЛГОРИТМ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ ВРОЖДЕННОЙ ПНЕВМОНИИ У ПРЕЖДЕВРЕМЕННО РОЖДЕННЫХ ДЕТЕЙ	64
Sakhelashvili M., Kostyk O., Sakhelashvili-Bil O., Piskur Z. FEATURES OF THE RESISTANT FORMS OF A SPECIFIC PROCESS AMONG CHILDREN AND TEENAGERS FROM THE MULTIDRUG-RESISTANT TUBERCULOUS INFECTION FOCI: CLINICAL PICTURE AND DIAGNOSTICS	70
Yakimenko O., Chernyshova K., Bondar V., Klochko V., Kolomiets S., Tbilveli V. ALDOSTERONE SYNTHASE GENE C-344T POLYMORPHISM AS A RISK FACTOR OF EARLY LEFT VENTRICULAR REMODELING IN YOUNG HYPERTENSIVE PATIENTS WITH OBESITY.....	77
Maslovskiy V., Mezhiievskaya I. FEATURES OF THE CORONARY ARTERIES ANATOMICAL LESIONS IN NSTEMI PATIENTS DEPENDING ON THE ASSOCIATION WITH THE INITIAL CLINICAL CHARACTERISTICS.....	85

Manasova G., Golubenko M., Didenkul N., Radchenko Ya., Gladchuk I. CLINICAL AND EPIDEMIOLOGICAL FEATURES OF COVID-19 COURSE IN PREGNANT WOMEN	90
Prokopiv M., Fartushna O. MODERN CLASSIFICATION OF POSTERIOR CIRCULATION STROKE: CLINICAL DECISION MAKING AND DIAGNOSIS (REVIEW).....	96
Tarianyk K., Shkodina A., Lytvynenko N. CIRCADIAN RHYTHM DISORDERS AND NON-MOTOR SYMPTOMS IN DIFFERENT MOTOR SUBTYPES OF PARKINSON'S DISEASE.....	100
Gigiadze E., Jaoshvili T., Sainishvili N. COMPARISON OF THE ASPECT SCORING SYSTEM ON NONCONTRAST CT AND ON BRAIN CT ANGIOGRAPHY IN ISCHEMIC STROKE.....	106
Petkovska L., Babulovska A., Simonovska N., Kostadinovski K., Brezovska J., Zafirova B. FATAL ACUTE ALUMINIUM PHOSPHIDE POISONING - CASE REPORT AND LITERATURE REVIEW WITH REFERENCE TO CURRENT TREATMENT PROTOCOLS AND OUTCOME	111
Самсония М.Д., Канделаки М.А., Гибрадзе О.Т., Цанава Т.У., Гварамия Л.Г. ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРЕПАРАТА OPDIVO (НИВОЛУМАБ) У ИНОПЕРАБЕЛЬНОЙ ПАЦИЕНТКИ С МЕСТНЫМ РЕЦИДИВОМ НОДУЛЯРНОЙ МЕЛАНОМЫ С ПОЛОЖИТЕЛЬНОЙ BRAF-МУТАЦИЕЙ И МНОЖЕСТВЕННЫМИ МЕТАСТАЗАМИ В ЛЕГКИХ (СЛУЧАЙ ИЗ ПРАКТИКИ).....	116
Зорин Н.А., Казанцева В.А. ПРЕДИКТОРЫ ПОВТОРНОГО КРОВОТЕЧЕНИЯ В ОСТРОМ ПЕРИОДЕ РАЗРЫВА АРТЕРИАЛЬНЫХ АНЕВРИЗМ ГОЛОВНОГО МОЗГА	120
Удовиченко М.М., Рудык Ю.С. ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ БЕТА-БЛОКАТОРОВ ПРИ COVID-19 (ОБЗОР).....	126
Pachuashvili T., Maskhulia L., Chutkerashvili T., Akhalkatsi V., Didebeli N. PREVALENCE OF ASYMPTOMATIC VENTRICULAR PREEXCITATION AMONG GEORGIAN ATHLETES	134
Zurabashvili M., Kvanchakhadze R. EVALUATION OF THYROID DISEASE DETECTION AMONG FEMALE POPULATION WITH BREAST PATHOLOGIES IN KVEMO KARTLI REGION (GEORGIA).....	138
Сергеев А.А., Жоржоллиани Ш.Т., Цыганков Ю.М., Агафонов А.В., Городков А.Ю., Бокерия Л.А. СКРИНИНГОВАЯ ОЦЕНКА МАТЕРИАЛОВ НА ТРОМБОГЕННОСТЬ ПО КОЛИЧЕСТВУ АДГЕЗИРОВАННЫХ ТРОМБОЦИТОВ ПРИ КОНТАКТЕ С НАТИВНОЙ КРОВЬЮ	143
Tsagareli M., Kvachadze I., Simone D. ANTINOCICEPTIVE TOLERANCE TO CANNABINOIDS IN ADULT MALE MICE: A PILOT STUDY	148
Chkadua G., Tsakadze L., Shioshvili L., Nozadze E. Na, K-ATPase AND Cl-ATPase REGULATION BY DOPAMINE	153
Mikhaylusov R., Negoduyko V., Pavlov S., Oklei D., Svyrydenko L. DYNAMICS OF ULTRASTRUCTURAL REARRANGEMENTS OF SKELETAL MUSCLE FIBROBLASTS AFTER SIMULATED GUNSHOT SHRAPNEL WOUNDS	157
Bezarashvili S. COMPARATIVE HYGIENIC CHARACTERIZATION OF AIR POLLUTION AND ITS IMPACT ON THE TBILISI POPULATION'S HEALTH	162
Nikolaishvili N., Chichua G., Muzashvili T., Burkadze G. MOLECULAR MARKERS OF THE PROGRESSION OF CONJUNCTIVAL NEOPLASTIC EPITHELIAL LESIONS	167
Вачнадзе В.Ю., Вачнадзе Н.С., Бакуридзе А.Дж., Джохадзе М.С., Мшвилдадзе В.Д. ИЗУЧЕНИЕ ЦИТОТОКСИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ ИНДОЛЬНЫХ АЛКАЛОИДОВ ИЗ НАДЗЕМНЫХ ОРГАНОВ VINCA ROSEA L., ИНТРОДУЦИРОВАННОЙ В ЗАПАДНОЙ ГРУЗИИ	172
Gogokhia N., Pochkhidze N., Japaridze N., Bikashvili T., Zhvania M. THE EFFECT OF HIGH INTENSITY WHITE NOISE ON THE ULTRASTRUCTURE OF AXO-DENDRITIC SYNAPSES IN COLLICULUS INFERIOR OF ADULT MALE CATS. QUANTITATIVE ELECTRON MICROSCOPIC STUDY.....	178

შეადგინა 22,5%. ერთი კვირის განმავლობაში განმეორებითი სისხლდენა განვითარდა 21 (42%) პაციენტში, ხოლო მეორე კვირის განმავლობაში – 16 (32%) პაციენტში. პაციენტებში საკუთარი მდგომარეობის მიმართ დაქვეითებული კრიტიკით განმეორებითი სისხლდენა აღინიშნა თითქმის ორჯერ უფრო ხშირად, ხოლო პაციენტებში ფსიქომოტორული აგზნებით – სამჯერ უფრო ხშირად (21,4%). განმეორებითი სისხლდენა ყველაზე ხშირად (25%) აღინიშნა პაციენტებში მყარი არტერიული ჰიპერტენზიით. განმეორებითი სისხლდენის სისხირე ანგიოსპაზმის გამოხატულებისაგან და ანევრიზმების ლოკალიზაციისაგან დამოკიდებულებით, კვლევის შედეგების მიხედვით, იყო სტატისტიკურად უმნიშვნელო.

განმეორებითი სისხლდენის სტატისტიკურად სარწმუნო პროდიქტორებს წარმოადგენს პაციენტის მდგომარეობის 3-4 ხარისხის სიმძიმე Hunt-Hess-ის სკალით და ცნობიერების დარღვევის დონე – 9-12 ქულას კო-

მის გლაზგოს სკალის მიხედვით ($p=0,026$). ყველაზე ხშირად – შემთხვევათა 25%-ში ($p=0,001$), განმეორებითი სისხლდენას განაპირობებს მყარი არტერიული ჰიპერტენზია პაციენტებში საშუალო არტერიული წნევით 130-145 mmHg. პაციენტის ფსიქომოტორული აგზნება განმეორებითი სისხლდენას იწვევს 21,4%-ში ($p=0,027$), ხოლო დივერტიკულის არსებობა ანევრიზმის კედელში – 17,6%-ში. განმეორებითი სისხლდენა უფრო ხშირად ვითარდებოდა პაციენტებში ანგიოსპაზმის გარეშე, ან III ხარისხის ანგიოსპაზმით (23% და 16,3%, შესაბამისად), მაგრამ ეს მონაცემები სტატისტიკურად სარწმუნო არ არის.

წარმოდგენილ კვლევაში განმეორებითი სისხლდენა პაციენტებში თავის ტვინის არტერიული ანევრიზმების გასკდომით განვითარდა შემთხვევათა 12,7%-ში, რაც მნიშვნელოვნად ნაკლებია, ვიდრე აღნიშნული იყო ადრე ჩატარებულ კვლევებსა და ლიტერატურის მონაცემებში.

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ БЕТА-БЛОКАТОРОВ ПРИ COVID-19 (ОБЗОР)

Удовиченко М.М., Рудык Ю.С.

Национальный институт терапии им. Л.Т. Малой Национальной академии медицинских наук Украины, Харьков, Украина

Коронавирусы представляют собой вариабельную группу вирусов с одноцепочечной РНК [66], вызывая целый ряд заболеваний дыхательной, желудочно-кишечной и неврологической систем с высокой степенью тяжести как среди людей, так и среди животных [10]. Пандемия, вызванная SARS-CoV-2 или COVID-19, возникла в декабре 2019 года в Ухане (Китай) и быстро распространилась по всему миру [6,64].

В ходе проведенного эпидемиологического исследования всех случаев COVID-19, зарегистрированных в Информационной системе по инфекционным заболеваниям Китая до 11 февраля 2020 года, обнаружено, что уровень летальности для пациентов без сопутствующих заболеваний составил 0,9%, а для больных с сопутствующими заболеваниями был достоверно выше, включая смертность пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) на уровне 10,5%, пациентов с диабетом - 7,3%, гипертензивных пациентов - 6%, для пациентов с хроническими респираторными заболеваниями - 6,3%, 6,0% для пациентов с раком [16], оставаясь стабильно высоким у пациентов старше 80 лет на уровне 14,8% [45]. Интересны данные исследований, проведенных с участием пациентов Италии и Нидерландов, которые указывают, что наличие сопутствующего ожирения у пациентов более молодого возраста коррелирует с более высокой частотой тяжелого течения – 13,8% и летальных (критические случаи) исходов – 4,7%.

Важно отметить, что наличие сопутствующих ССЗ влияет на уровень смертности в большей степени, чем наличие ранее существовавшей хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), чего не наблюдалось при SARS [16]. Эти

наблюдения подтверждаются результатами недавнего мета-анализа на большой выборке пациентов, в том числе 44 672 китайских, представленных Информационной системой по инфекционным заболеваниям Китая. Согласно полученным данным, ССЗ зарегистрированы у 4,2% от всего населения, переболевшего COVID-19, и у 22,7% умерших, что, по всей вероятности, обусловлено наличием сопутствующих заболеваний. Эти данные подтверждены результатами мета-анализа, который выявил, что более половины госпитализированных пациентов с COVID-19 имели клинические признаки таких заболеваний, как гипертония (23,7–30%), сахарный диабет (16,2%), ишемическая болезнь сердца (5,8%) и цереброваскулярные заболевания (2,3%) [6].

В одном ретроспективном когортном исследовании Zhou F. et al. показано, что 48% пациентов имели сопутствующие заболевания, наиболее распространенными среди которых были гипертоническая болезнь (30%), сахарный диабет (19%) и ишемическая болезнь сердца (8%) [63].

Необходимо отметить, что наличие ССЗ в анамнезе является более значимым фактором риска госпитализации, чем курение и хронические легочные заболевания. Любопытно, что показатели распространенности курения среди госпитализированных пациентов с COVID-19 оказались намного ниже, чем можно было ожидать, исходя из предполагаемой распространенности этой привычки среди населения и первичной респираторной инфекции [16].

Для более глубокого понимания связи между ССЗ и COVID-19 необходимо проанализировать патофизиологию коронавирусной инфекции. Для проникновения в альвеолярные эпителиальные клетки II типа, макрофаги и в другие

типы клеток SARS-CoV-2 связывается с трансмембранным белком ACE2 (гомолог ACE) [23]. Процесс требует примирования вирусного S-белка клеточной сериновой протеазой TMPRSS2. Таким образом, инфицирование SARS-CoV-2 требует совместной экспрессии ACE2 и TMPRSS2 в клетках, поскольку протеолитическое расщепление вирусного S-белка необходимо для связывания вируса с ACE2. Участие ACE2 в патогенезе развития коронавирусной инфекции может играть важное значение в оценке прогнозирования тяжести и исходов данного заболевания, поскольку ACE2, помимо альвеолярных эпителиальных клеток II типа, довольно плотно экспрессируется в перидитах [17].

Высокая экспрессия ACE2 в перидитах может привести к развитию микрососудистой дисфункции [5], объясняющей большую склонность к острым коронарным синдромам (ОКС) [46]. Более того, экспрессия ACE2 повышается при наличии хронической сердечной недостаточности, что может объяснить более высокую инфицированность и повышенную смертность у пациентов с сердечной недостаточностью. Предполагается, что проникновение коронавируса в клетки через ACE2 влияет на сосудистую стабильность и гипотонию, тем самым увеличивая смертность среди гипертензивных пациентов [21].

Целый ряд сопутствующих заболеваний связан с неблагоприятными клиническими исходами у пациентов с COVID-19. Среди факторов риска возраст сильнее всего коррелирует с неблагоприятным прогнозом. У пациентов старшего возраста (средний возраст 63 года) [53–71] вероятность достижения комбинированной конечной точки в виде поступления в отделение интенсивной терапии, ИВЛ или смерти в сравнении с пациентами более молодого возраста (средний возраст 46 лет) [20,35–57] достоверно выше. Мужчины, по всей вероятности, более восприимчивы к осложнениям, связанным с COVID-19, и составляют от 50% до 82% госпитализированных пациентов по данным четырех недавних исследований [21].

Схожие результаты получены в исследовании с участием 487 китайских пациентов с COVID-19, у 49 (10,1%) из них выявлено тяжелое течение заболевания при поступлении. Данные пациенты были более пожилыми (56 (17) vs. 45 (19), $P < 0.001$), чаще мужского пола (73.5% vs. 50.9%, $P = 0.003$), с наличием гипертонической болезни (53.1% vs. 16.7%, $P < 0.001$), сахарного диабета (14.3% vs. 5.0%, $P = 0.009$), сердечно-сосудистых (8.2% vs. 1.6%, $P = 0.003$) и онкологических (4.1% vs. 0.7%, $P = 0.025$) заболеваний, проживающие в эпидемических районах (49.0% vs. 65.1%, $P = 0.027$). По данным мультивариационного анализа, более пожилой возраст OR 1.06 [95% CI 1.03–1.08], $P < 0.001$, мужской пол (OR 3.68 [95% CI 1.75–7.75], $P = 0.001$) и наличие артериальной гипертензии являются независимыми факторами риска более тяжелого течения заболевания на момент госпитализации. (OR 2.71 [95% CI 1.32–5.59], $P = 0.007$) [48]. В исследовании с участием 859 испанских пациентов показано, что в группе пациентов с ССЗ, уровень смертности был достоверно повышен (35.4% в сравнении с 18.2%, $p < 0.001$), в то же время наличие заболеваний сердца не коррелировало с прогнозом [9].

Ряд исследований указывает на возможность сердечных осложнений, включая фульминантный миокардит как исход инфекции SARS-CoV-2. В недавнем исследовании с участием китайских пациентов, получавших лечение в стационаре, сообщалось о развитии сердечной недостаточности как исходе заболевания у 23% пациентов с COVID-19. Сердеч-

ная недостаточность также отмечалась у 52% пациентов с летальным исходом в сравнении с 12% выживших пациентов [63].

Данные последних исследований указывают, что от 7,2% [57] до 17% [63] госпитализированных пациентов с COVID-19 страдали острым повреждением миокарда в форме острого миокардита или повреждения, вызванного несоответствием потребности в кислороде (инфаркт миокарда II типа), чем и подтверждается, что влияние сердечно-сосудистых повреждений на системную стабильность всего организма не должно недооцениваться [21].

Известно, что ренин-ангиотензин-альдостероновая система (РААС) играет решающую роль в регулировании артериального давления, уровня натрия, объема внеклеточной жидкости. РААС имеет два агонистических пути: классический Ренин-Ангиотензин-I-Ангиотензин-превращающий фермент (ACE) - Angiotensin II (АТII) -Aldosterone и Ренин-Ангиотензин II - Ангиотензин-превращающий фермент 2 (ACE2) -Angiotensin- (1-7) -Mas-рецептор (MasR).

Наряду с классическим путем, вызывающим такие эффекты, как сужение сосудов и воспаление, существует еще один путь, противоположный классическому пути, который вызывает такие эффекты, как вазорелаксация, и является противовоспалительным. В отличие от классического пути РААС, в котором используется ACE, в группе вазорелаксации используется ACE2 [53,62].

Повышенный уровень катехоламинов у пациентов с COVID-19 может вызвать гипотетическую Adrenergic system-RAAS-ACE2-SARS-CoV-2 (ARAS) петлю ARAS, предложенную N. Vasanthakumar [53].

Повышенный уровень катехоламинов в плазме активирует адренергическую систему, что, в свою очередь, приводит к активации РААС, а увеличение количества ACE2 ведет к повышению проникновения SARS-CoV-2 в клетки, приводя к развитию осложнений у пациентов с COVID, в ответ на тяжелое течение заболевания продукция эндогенных катехоламинов увеличивается и порочный круг замыкается.

Известно, что бета-адреноблокаторы (ББ) снижают уровень ренина за счет их ингибирующего действия на симпатическую систему и уменьшают уровень АТII. В отличие от блокаторов рецепторов ангиотензина II (БРА) и ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ), ББ обладают преимуществом, поскольку воздействуют на вышележащий белок ренин, что снижает активность обеих путей. Таким образом, блокаторы бета-адренорецепторов не только снижают уровень АТII, но и количество рецепторов ACE2, которые полезны не только в регулировании гемодинамики, но и способствуют уменьшению проникновения в клетки SARS-CoV-2.

Подобно кластеру дифференцировки 147 (CD147), ББ блокируют проникновение SARS-CoV-2 через рецептор ACE2. Бета-адреноблокаторы, воздействуя на юктагломерулярные клетки почек, снижают активность обоих звеньев пути RAAS, тем самым уменьшая уровень ACE2. ACE2 известен как ворота, через которые SARS-CoV-2 проникает в клетку и с помощью описанного выше механизма блокаторы бета-адренорецепторов способствуют уменьшению проникновения SARS-CoV-2. Пропранолол вызывает подавление CD147 [61]. Следовательно, лечение бета-адреноблокаторами при COVID-19 снижает проникновение в клетки SARS-CoV-2 за счет подавления ACE2 и CD147.

В последнее время получены данные о том, что бета-адреноблокаторы полезны при септическом шоке, а также сни-

жают смертность при остром респираторном дистресс-синдроме (ОРДС). Следует избегать применения норэпинефрина для лечения септического шока, поскольку он увеличивает уровень катехоламинов [54]. Симпатический шторм у пациентов с тяжелым течением COVID-19, т.е. повышение уровня катехоламинов в организме приводит к увеличению высвобождения ренина, что увеличивает активность обеих путей, включая увеличение экспрессии ACE2, тем самым, облегчая проникновение в клетки SARS-CoV-2 и ухудшая состояние вплоть до развития септического шока у некоторых пациентов с тяжелой формой COVID-19 [22].

Таким образом, лечение бета-адреноблокаторами пациентов с COVID-19 может потенциально предотвращать развитие заболевания на самых ранних стадиях.

У пациентов с SARS-CoV-2 в стадии развернутой клинической картины возникает множество патологических реакций, которые являются результатом дисбаланса и сбоя иммунной системы и могут приводить к провоспалительным и иммунопатологическим состояниям [11,37]. Тяжелые состояния, ассоциированные с инфекцией COVID-19, включая ОРДС и септический шок, связаны с высокой степенью воспалительных процессов и цитокиновым штормом, поскольку в сыворотке пациентов повышены уровни таких цитокинов как IL-6, IL-1 β , IL-10, TNF, GM-CSF, IP-10 (IFN-индуцированный белок 10), IL-17, MCP-3 и IL-1 [54].

Передача сигналов β 2-AR играет ключевую роль в активации макрофагов и продукции провоспалительных цитокинов, т.к. β 2-адренорецепторы экспрессируются всеми клетками иммунной системы, включая Т- и В-лимфоциты, дендритные клетки (ДК) и макрофаги [60].

Таким образом, в клетках иммунной системы β 2-адренергическая стимуляция приводит к нарастанию воспаления, увеличению продукции антител к В-клеткам и к повышенной секреции провоспалительных цитокинов дендритными клетками и макрофагами. Специфическая роль адренергической передачи сигналов в регулировании иммунных ответов и воспаления еще не изучена до конца. Однако имеются данные, подтверждающие ее провоспалительное действие и стимулирование ответа Th17, что характеризуется мощной активацией нейтрофилов, синтезом IL-17 и IL-21. Manni M. et al. показали, что активация β 2-адренергического сигнала стимулирует выработку IL-6 на мышинных моделях и запускает Th17 тип ответа [36], а также снижает продукцию IL-12 и IFN γ , с одновременным повышением количества IL-17. Поскольку многие из этих цитокинов участвуют в Th17 типе ответа, Wu D., Yang X.O. предполагают, что воздействие на Th17 влияет на развитие симптомов COVID-19 [59]. Эта гипотеза основана на том, что IL-6, TNF α и IL-1 β способствуют ответу Th17 и связаны с воспалительными симптомами, включая лихорадку, а также способны влиять на проницаемость сосудов. Следует отметить, что IL-17 обладает широким воспалительным действием и вместе с GM-CSF участвует в воспалительных и аутоиммунных заболеваниях; пациенты с COVID-19 имеют значимо повышенное количество клеток CCR6 + Th17; повышение Th17 и IL-17 отмечается у пациентов с вирусом гриппа SARS-CoV, MERS-CoV и H1N1; у пациентов с MERS-CoV IL-17 и низкий уровень IFN γ ассоциируются с худшим прогнозом [17]. Показано [6], что воздействие на бета-2-адренергический путь снижает экспрессию ряда провоспалительных цитокинов, включая IL-1 β , IL-6, TNF α , IFN γ и активацию Th17 при таких патологиях, как рак и аутоиммунные заболевания, что диктует необходимость более

тщательного изучения β -2-адренергического пути у пациентов с SARS-CoV2.

Весьма интересны данные, полученные Chiarella S.E. et al. [14], согласно которым β 2-AR на альвеолярных макрофагах отвечают за секрецию IL-6 и не только способствуют воспалению, но и протромботическому состоянию на мышинной модели тромбоза. Введение агониста β 2-AR индуцирует митохондриально-зависимую генерацию активных форм кислорода (ROS), приводя к образованию белка, связывающего элемент ответа цАМФ и активации IL-6. Huang H.W. et al. исследуя влияние катехоламинов, полученных из лимфоцитов, на дифференцировку и функцию Т-хелперных (Th) клеток, предположили, что это может менять баланс Th1/Th2 в сторону большей поляризации Th2 [24,26]. Панин-Бординьон и соавт. показали, что бета2-адренергическая передача сигналов ингибирует продукцию IL-12, способствуя дифференциации Th2 и подавляя развитие Th1, связанное с противоопухолевым иммунитетом. Известно, что катехоламины влияют на иммунный ответ путем подавления выработки ФНО- γ [49]. Функционально ФНО- γ может оказывать прямое противовирусное действие как на инфицированные клетки, так и на соседние клетки [27]. Он также может активировать местные иммунные клетки, такие как резидентные дендритные клетки в тканях, макрофаги и NK-клетки, для усиления противовирусных функций. ФНО- γ путем моделирования дифференцировки и созревания Т-клеток и В-клеток оказывает влияние на статус антивирусного ответа [6]. Khalili A. et al. показали, что пропранолол, неселективный бета-блокатор, вступая в синергетическое взаимодействие с вакциной из опухолевого лизата, богатой HSP-70, увеличивает продукцию ФНО- γ в опытах на мышинной модели фибросаркомы [28]. У животных, получавших лечение выявлены более низкие темпы роста опухоли ($P < 0,01$). Гипотеза о том, что блокада β 2-AR может снизить уровень воспалительных цитокинов в сыворотке крови пациента, способствуя восстановлению баланса иммунной системы, была предложена еще в 1980 г. учеными Kaplan R. и соавт. при исследовании возможности использования пропранолола в лечении ревматоидного артрита [30].

Предполагается, что NLRP3 активируется при COVID-19, и уже зарегистрировано клиническое испытание, направленное на ингибирование NLRP3 с использованием колхицина [15]. NLRP3 является внутриклеточным белком-сенсором, который отвечает за обнаружение широкого спектра микробных частиц, эндогенных сигналов и прочих раздражителей окружающей среды, что приводит к образованию и активации инфламмосомы NLRP3. Сборка инфламмосомы NLRP3 приводит к высвобождению провоспалительных цитокинов IL-1 β и IL-18, а также к опосредованной Гасдермином D пироптоической гибели клеток [50]. Интересно отметить, что блокатор бета-адренорецепторов карведилол ингибирует инфламмосому NLRP3 [58]. Таким образом, одним из многих применений бета-адреноблокаторов при COVID-19 может быть ингибирование воспаления NLRP3 и, таким образом, уменьшение воспаления за счет уменьшения нижестоящих эффекторов NLRP3, IL-1 и IL-8.

Использование бета-адреноблокаторов у пациентов с COVID-19, по всей вероятности, может позволить уменьшить цитокиновый шторм за счет снижения экспрессии провоспалительных цитокинов и связанного с ними воспаления.

Повышенный уровень катехоламинов может вызвать петлю ARAS и ухудшить течение COVID-19. Хорошо извест-

но, что повышенный уровень катехоламинов вызывает отек легких в исследованиях на животных моделях. Исследования показали, что в этом могут участвовать как альфа-, так и бета-адренорецепторы. В связи с вовлечением адренергических рецепторов в этиологию отека легких высказано предположение, что бета-2-агонисты не должны рутинно применяться у пациентов на ИВЛ [38]. Отек легких, вызванный повышенным уровнем катехоламинов, можно предотвратить с помощью блокаторов адренергических рецепторов. Возможно использование ББ, таких как пропранолол, или альфа-адреноблокаторов, таких как празозин сможет уменьшить или предотвратить отек.

Повреждение перититов вирусной инфекцией может привести к дисфункции эндотелиальных клеток капилляров, вызывая дисфункцию микрососудов [12]. В случае с COVID-19 у пациентов с тяжелым течением, наблюдалось возникновение тромбозов легочной артерии, с высоким уровнем D-димера, что указывает на гиперкоагуляцию, возникающую при этом состоянии [19,38], что подтверждено в исследовании Tang N. et al. [52], которые доказали, что лечение антикоагулянтами связано со снижением смертности у пациентов с тяжелой формой COVID-19 и коагулопатией.

Бета-блокаторы могут противодействовать этому, снижая протромботический ответ, сосудистый тонус и секрецию сосудистого эндотелиального фактора роста [35], предотвращая такие осложнения, как венозный тромбоз, как на животных моделях, так и у пациентов [24]. Примечательно, что некоторые авторы продемонстрировали, что пропранолол ингибирует хориоидальную неоваскуляризацию (CNV) *in vivo*, а блокада β 2-AR снижает экспрессию сосудистого эндотелиального фактора роста в пигментном эпителии сетчатки и хориоидальных эндотелиальных клетках мышцей [33]. Поэтому использование бета-адреноблокаторов у пациентов с COVID-19 для предотвращения или уменьшения осложнений гиперкоагуляции, таких как тромбоз легочной артерии и тромбоз глубоких вен может быть достаточно эффективным и требует дополнительного изучения [6].

Вирусные инфекции связаны с метаболической дисфункцией, воспалением миокарда и активацией симпатической нервной системы, что предрасполагает к возникновению сердечной аритмии. Согласно недавно полученным данным, исследования с участием 138 госпитализированных пациентов с COVID-19, у 16,7% участников развилась аритмия, [57]. Аритмия наблюдалась у 7% пациентов, которым не требовалось лечение в ОИТ, и у 44% пациентов, которые были госпитализированы в ОИТ [34]. Аритмии включали в себя фибрилляцию предсердий, синусовую и атриовентрикулярные блокады, желудочковую тахикардию и фибрилляцию желудочков. Аритмии, по всей вероятности, обусловлены возникновением острого вирусного миокардита при COVID-19.

Согласно данным отчета Национальной комиссии здравоохранения Китая во время дебюта пандемии некоторые пациенты сообщали в первую очередь не о респираторных, а о сердечно-сосудистых симптомах, таких как сердцебиение и стеснение в груди [21].

Кардиоселективные ББ являются признанными лекарствами для лечения аритмий и являются потенциальным средством лечения удлинения интервала QT в терапии COVID-19. Бета-адреноблокаторы снижают риск проаритмии, подавляя симпатические триггеры, функционирую-

щий ресентрабельный субстрат и частоту сокращений синусового (СА) и атриовентрикулярного узлов.

Использование бета-блокаторов приводит к изменению вегетативной нервной системы, влияя на скорость активации СА-узла [22]. Бета-адреноблокаторы стимулируют подавление симпатического эффекта бета-адренорецепторов. Использование препаратов этой группы ведет к изменению вегетативной нервной системы, что воздействует на скорость активации СА-узла. Одним из значимых триггеров аритмии является повышение симпатического тонуса, что можно предотвратить с помощью применения бета-адреноблокаторов [1,28], т.к. помимо оказания положительных эффектов в ответ на физиологические и патологические раздражители, β -адренергическая стимуляция, влияя на электрофизиологию сердца, приводит к нарушениям сердечного ритма и потенциально летальным аритмиям [2].

В связи с этим ББ используются в клинической практике в качестве антиаритмических средств [32,38].

Представлены результаты [50] о том, что терапия бисопрололом приводит к укорочению QTc у пациентов с положительным геном LQT1 и пациентов с LQT2 и характеризуется хорошей переносимостью при длительном употреблении. Ретроспективное когортное исследование включало 114 пациентов с наличием LQT1 и LQT2 генов, которым вводили бисопролол, надолол или атенолол. Базовая частота сердечных сокращений и QTc были одинаковыми в каждой терапевтической группе. Укорочение QTc обнаружено в группах бисопролола (Δ QTc -5 ± 31 мс; $p=0,049$) и надолола (Δ QTc -13 ± 16 мс; $p=0,02$), но не в группе атенолола (Δ QTc 9 ± 24 мс; $p=0,16$) [50]. Следует предположить, что бисопролол является препаратом выбора для лечения в условиях сопутствующего COVID-19 ввиду его кардиоселективных свойств.

В связи с тем, что ББ могут приводить к бронхоспазму в некоторых случаях, их использование не рекомендовано у пациентов с бронхиальной астмой и ХОБЛ. Однако, данные недавнего исследования на большой выборке пациентов в Дании показали, что у пациентов, принимающих ББ (включая неселективные) риск госпитализации в связи с ХОБЛ снижен [39]. Похожие данные получены в отношении бронхиальной астмы по данным систематического обзора последних исследований. Доказано, что плавная титрация возрастающих доз ББ хорошо переносится пациентками и может оказывать даже позитивный эффект при воспалительных процессах и гиперреактивности [4]. Кроме того, получены доказательства того, что пациенты, госпитализированные с обострением ХОБЛ, также могут получить пользу от продолжения терапии ББ [40].

При патологоанатомическом исследовании пациентов с COVID-19 выявлена повышенная агрегация слизи в дистальных отделах дыхательных путей и альвеолах [56]. Известно, что IL-6 играет ключевую роль в активации экспрессии генов MUC5AC и MUC5B и увеличивает секрецию слизи [13]. Высказано предположение, что тоцилизумаб за счет ингибирования рецептора IL-6 может помочь уменьшить секрецию слизи при COVID-19 [65]. Как упоминалось ранее, ББ снижают уровень IL-6. Интересно отметить, что хроническое введение пропранолола снижает экспрессию MUC5AC и секрецию слизи. Поэтому, возможно, использование бета-адреноблокаторов, таких как пропранолол, может снизить секрецию слизи у пациентов с COVID-19.

Показано, что ББ улучшают уровень оксигенации у пациентов, которые находятся на экстракорпоральной мембран-

ной оксигенации [7]. Продемонстрировано, что ББ улучшают качество оксигенации при гипоксическом состоянии в исследованиях на животных. Известно также, что ББ улучшают уровень PaO₂ у пациентов в критическом состоянии и увеличивают оксигенацию [55]. Согласно предположению N. Vasanthakumar, ББ могут улучшить уровень оксигенации и уменьшить гипоксемию у COVID-19 пациентов [53].

Имеются данные, что бета-агонисты ухудшают состояние ОРДС, а ББ снижают смертность при ОРДС [3]. Основываясь на исследовании BASEL II ICU, Noveanu M. et al. обнаружили, что ББ снижают смертность при дыхательной недостаточности [40]. Результаты исследования BASEL II ICU [40] достоверно показали, что назначение пероральных бета-адреноблокаторов может снижать смертность при дыхательной недостаточности. Согласно анализу Каплана-Мейера, прием пероральных бета-адреноблокаторов перед выпиской из больницы оказывает положительный эффект на долгосрочный исход у пациентов с острой легочной недостаточностью (ОЛН). Благоприятный эффект от приема пероральных бета-адреноблокаторов при выписке наблюдался независимо от сердечного или внесердечного происхождения ОЛН. Выявлены предикторы смертности в стационаре и в течение года после выписки: почечная дисфункция, наличие злокачественных образований и ИБС. Отмечено, что в случае приема ББ до госпитализации, показатели смертности в течение года были невысокие, в то время как отмена ББ связана с их повышением.

Точные механизмы улучшения краткосрочной и долгосрочной выживаемости пациентов, получающих пероральные ББ во время дыхательной недостаточности не до конца изучены. Одним из возможных объяснений могут быть сопутствующие заболевания, включая ИБС в анамнезе у 38%, ХСН в анамнезе у 27%, артериальную гипертензию у 53% и ХОБЛ у 39%, при наличии которых доказан положительный эффект терапии бета-блокаторами, что, по всей вероятности, связано с адекватным контролем симпатической нервной системы у пациентов с ИБС, ХСН или артериальной гипертензией и возможным улучшением чувствительности к бронходилататорам и эффективностью ингаляционных β₂-симпатикомиметиков.

Butler J. et al. [8] представили данные о преимуществе продолжения терапии бета-блокаторами у пациентов с острой дыхательной недостаточностью на выживаемость, что подтверждено целым рядом исследований с участием Fonarow G.C. et al., Jondeau G. et al. и Orso F. et al. [18,41]. Наблюдаемая положительная связь длительности приема бета-адреноблокаторов с более низкой смертностью может быть объяснена проведением профилактикой злокачественных желудочковых аритмий, защитой от инфаркта миокарда или от острого отрицательного механического ремоделирования, которое может инициировать развитие фатальной сердечной недостаточности [40,43].

Таким образом, ББ могут снизить заболеваемость и смертность у пациентов с COVID-19, предотвращая или уменьшая развитие острого респираторного дистресс-синдрома, тромбоэмболии легочной артерии, отека легких и осложнения септического шока, фатальных нарушений ритма. Безусловно, проведение дальнейших исследований, направленных на оценку положительных эффектов от применения различных бета-блокаторов при лечении COVID-19 остается перспективным и требует изучения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Пивовар СН, Рудык ЮС, Исаева АС, Лозик ТВ, Гальчинская ВЮ, Бондарь ТН. Полиморфизм генов бета-1- и бета-2-адренорецепторов и эффективность биспролола у больных с сердечной недостаточностью. *Georgian Medical News*. 2019;(295):76-84.
2. Пивовар СМ, Рудик ЮС, Лозик ТВ, Гальчинська ВЮ, Бондар ТМ. Поліморфізми генів системи бета-адренорецепції та ризик розвитку фібриляції передсердь у хворих з серцевою недостатністю. *ScienceRise: Medical Science*. 2019;6(33):11-19.
3. Al-Qadi M.O., Kashyap R. Effect of Chronic Beta Blockers Use on Sepsis-Related Acute Respiratory Distress Syndrome. *Am J Respir. Crit. Care Med*. 2015;191: A1602.
4. Arboe B, Ulrik CS. Beta-blockers: friend or foe in asthma? *Int J Gen Med*. 2013;6:549-55. doi: 10.2147/IJGM.S46592.
5. Bairey Merz CN, Pepine CJ, Shimokawa H, Berry C. Treatment of coronary microvascular dysfunction. *Cardiovasc Res*. 2020;116(4):856-870. doi: 10.1093/cvr/cvaa006.
6. Barbieri A, Robinson N, Palma G, Maurea N, Desiderio V, Botti G. Can Beta-2-Adrenergic Pathway Be a New Target to Combat SARS-CoV-2 Hyperinflammatory Syndrome?-Lessons Learned From Cancer. *Front Immunol*. 2020;11:588724. doi:10.3389/fimmu.2020.588724.
7. Bunge JH, Diaby S, Valle AL, Bakker J, Gommers D, Vincent JL, Creteur J, Taccone FS, Reis Miranda D. Safety and efficacy of beta-blockers to improve oxygenation in patients on venovenous ECMO. *J Crit Care*. 2019;53:248-252. doi: 10.1016/j.jcrc.2019.06.024.
8. Butler J, Young JB, Abraham WT, Bourge RC, Adams KF Jr, Clare R, O'Connor C; ESCAPE Investigators. Beta-blocker use and outcomes among hospitalized heart failure patients. *J Am Coll Cardiol*. 2006;47(12):2462-9. doi: 10.1016/j.jacc.2006.03.030.
9. Cabezón Villalba G, Amat-Santos IJ, Dueñas C, Lopez Otero D, Catala P, Aparisi A, López-Pais J, Cacho Antonio CE, Candela J, Antúnez Muiños P, Gil JF, Gonzalez Ferrero T, Marcos M, Pérez-Poza M, Rojas G, Otero Garcia O, Veras C, Jiménez Ramos V, Uribarri A, Revilla A, Garcia-Granja PE, Gómez I, González-Juanatey JR, San Román JA. Impact of the presence of heart disease, cardiovascular medications and cardiac events on outcome in COVID-19. *Cardiol J*. 2021;28(3):360-368. doi: 10.5603/CJ.a2021.0034.
10. Chan JF, Lau SK, Woo P.C. The emerging novel Middle East respiratory syndrome coronavirus: The “knowns” and “unknowns”. *Journal of the Formosan Medical Association* 2013; 112(7):372-81.
11. Channappanavar R, Fehr AR, Vijay R, Mack M, Zhao J, Meyerholz DK, Perlman S. Dysregulated Type I Interferon and Inflammatory Monocyte-Macrophage Responses Cause Lethal Pneumonia in SARS-CoV-Infected Mice. *Cell Host Microbe*. 2016;19(2):181-93. doi: 10.1016/j.chom.2016.01.007.
12. Chen L, Li X, Chen M, Feng Y, Xiong C. The ACE2 expression in human heart indicates new potential mechanism of heart injury among patients infected with SARS-CoV-2. *Cardiovasc Res*. 2020 1;116(6):1097-1100. doi: 10.1093/cvr/cvaa078. Erratum in: *Cardiovasc Res*. 2020;116(12):1994.
13. Chen Y, Thai P, Zhao YH, Ho YS, DeSouza MM, Wu R. Stimulation of airway mucin gene expression by interleukin (IL)-17 through IL-6 paracrine/autocrine loop. *J Biol Chem*. 2003;278(19):17036-43. doi: 10.1074/jbc.M210429200.

14. Chiarella SE, Soberanes S, Ulrich D, Morales-Nebreda L, Nigdelioglu R, Green D, Young JB, Gonzalez A, Rosario C, Misharin AV, Ghio AJ, Wunderink RG, Donnelly HK, Radigan KA, Perlman H, Chandel NS, Budinger GR, Mutlu GM. β_2 -Adrenergic agonists augment air pollution-induced IL-6 release and thrombosis. *J Clin Invest*. 2014;124(7):2935-46. doi: 10.1172/JCI75157.
15. Deftereos SG, Siasos G, Giannopoulos G, Vrachatis DA, Angelidis C, Giotaki SG, Gargalianos P, Giamarellou H, Gogos C, Daikos G, Lazanas M, Lagiou P, Saroglou G, Sipsas N, Tsiodras S, Chatzigeorgiou D, Moussas N, Kotanidou A, Koulouris N, Oikonomou E, Kaoukis A, Kossyvakis C, Raisakis K, Fountoulaki K, Comis M, Tsiachris D, Sarri E, Theodorakis A, Martinez-Dolz L, Sanz-Sánchez J, Reimers B, Stefanini GG, Cleman M, Filippou D, Olympios CD, Pyrgakis VN, Goudevenos J, Hahalis G, Kolettis TM, Iliodromitis E, Tousoulis D, Stefanadis C. The Greek study in the effects of colchicine in COvid-19 complications prevention (GRECCO-19 study): Rationale and study design. *Hellenic J Cardiol*. 2020;61(1):42-45. doi: 10.1016/j.hjc.2020.03.002.
16. Epidemiology Working Group for NCIP Epidemic Response, Chinese Center for Disease Control and Prevention. [The epidemiological characteristics of an outbreak of 2019 novel coronavirus diseases (COVID-19) in China]. *Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi*. 2020;41(2):145-151. Chinese. doi: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2020.02.003.
17. Faure E, Poissy J, Goffard A, Fournier C, Kipnis E, Titecat M, Bortolotti P, Martinez L, Dubucquoi S, Dessein R, Gosset P, Mathieu D, Guery B. Distinct immune response in two MERS-CoV-infected patients: can we go from bench to bedside? *PLoS One*. 2014;9(2):e88716. doi: 10.1371/journal.pone.0088716.
18. Fonarow GC, Abraham WT, Albert NM, Stough WG, Gheorghide M, Greenberg BH, O'Connor CM, Sun JL, Yancy CW, Young JB; OPTIMIZE-HF Investigators and Coordinators. Influence of beta-blocker continuation or withdrawal on outcomes in patients hospitalized with heart failure: findings from the OPTIMIZE-HF program. *J Am Coll Cardiol*. 2008;52(3):190-9. doi: 10.1016/j.jacc.2008.03.048.
19. Grillet F, Behr J, Calame P, Aubry S, Delabrousse E. Acute Pulmonary Embolism Associated with COVID-19 Pneumonia Detected with Pulmonary CT Angiography. *Radiology*. 2020;296(3):E186-E188. doi: 10.1148/radiol.2020201544.
20. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, Liang WH, Ou CQ, He JX, Liu L, Shan H, Lei CL, Hui DSC, Du B, Li LJ, Zeng G, Yuen KY, Chen RC, Tang CL, Wang T, Chen PY, Xiang J, Li SY, Wang JL, Liang ZJ, Peng YX, Wei L, Liu Y, Hu YH, Peng P, Wang JM, Liu JY, Chen Z, Li G, Zheng ZJ, Qiu SQ, Luo J, Ye CJ, Zhu SY, Zhong NS, China Medical Treatment Expert Group for Covid-19. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med*. 2020;382(18):1708-1720. doi: 10.1056/NEJMoa2002032.
21. Guzik TJ, Mohiddin SA, Dimarco A, Patel V, Savvatis K, Marelli-Berg FM, Madhur MS, Tomaszewski M, Maffia P, D'Acquisto F, Nicklin SA, Marian AJ, Nosalski R, Murray EC, Guzik B, Berry C, Touyz RM, Kreuzer R, Wang DW, Bhella D, Sagliocco O, Crea F, Thomson EC, McInnes IB. COVID-19 and the cardiovascular system: implications for risk assessment, diagnosis, and treatment options. *Cardiovasc Res*. 2020;116(10):1666-1687. doi: 10.1093/cvr/cvaa106.
22. Heriansyah T, Nur Chomsi I, Febrianda L, Farahiya Hadi T, Andri Wihastuti T. The Potential Benefit of Beta-Blockers for the Management of COVID-19 Protocol Therapy-Induced QT Prolongation: A Literature Review. *Scientia Pharmaceutica*. 2020; 88(4):55. doi: 10.3390/scipharm88040055.
23. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, Krüger N, Herrler T, Erichsen S, Schiergens TS, Herrler G, Wu NH, Nitsche A, Müller MA, Drosten C, Pöhlmann S. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell*. 2020;181(2):271-280.e8. doi: 10.1016/j.cell.2020.02.052.
24. Hoppener MR, Kraaijenhagen RA, Hutten BA, Büller HR, Peters RJ, Levi M. Beta-receptor blockade decreases elevated plasma levels of factor VIII:C in patients with deep vein thrombosis. *J Thromb Haemost*. 2004;2(8):1316-20. doi: 10.1111/j.1538-7836.2004.00851.x.
25. Huang HW, Fang XX, Wang XQ, Peng YP, Qiu YH. Regulation of differentiation and function of helper T cells by lymphocyte-derived catecholamines via α_1 - and β_2 -adrenoceptors. *Neuroimmunomodulation*. 2015;22(3):138-51. doi: 10.1159/000360579.
26. Huang HW, Tang JL, Han XH, Peng YP, Qiu YH. Lymphocyte-derived catecholamines induce a shift of Th1/Th2 balance toward Th2 polarization. *Neuroimmunomodulation*. 2013;20(1):1-8. doi: 10.1159/000343099.
27. Hwang S, Maloney NS, Bruinsma MW, Goel G, Duan E, Zhang L, Shrestha B, Diamond MS, Dani A, Sosnovtsev SV, Green KY, Lopez-Otin C, Xavier RJ, Thackray LB, Virgin HW. Nondegradative role of Atg5-Atg12/Atg16L1 autophagy protein complex in antiviral activity of interferon gamma. *Cell Host Microbe*. 2012;11(4):397-409. doi: 10.1016/j.chom.2012.03.002.
28. Jamali HK, Waqar F, Gerson MC. Cardiac autonomic innervation. *J Nucl Cardiol*. 2017;24(5):1558-70. doi: 10.1007/s12350-016-0725-7.
29. Jondeau G, Neuder Y, Eicher JC, Jourdain P, Fauveau E, Galinier M, Jegou A, Bauer F, Trochu JN, Bouzamondo A, Tanguy ML, Lechat P; B-CONVINCED Investigators. B-CONVINCED: Beta-blocker Continuation Vs. Interruption in patients with Congestive heart failure hospitalized for a decompensation episode. *Eur Heart J*. 2009;30(18):2186-92. doi: 10.1093/eurheartj/ehp323.
30. Kaplan R, Robinson CA, Scavulli JF, Vaughan JH. Propranolol and the treatment of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 1980 Feb;23(2):253-5. doi: 10.1002/art.1780230220.
31. Khalili A, Hassan ZM, Shahabi S, Pourfathollah AA, Ostad SN, Noori S, Mahdavi M, Haybar H, Langroudi L. Long acting propranolol and HSP-70 rich tumor lysate reduce tumor growth and enhance immune response against fibrosarcoma in Balb/c mice. *Iran J Immunol*. 2013;10(2):70-82.
32. Laitinen PJ, Brown KM, Piippo K, Swan H, Devaney JM, Brahmabhatt B, Donarum EA, Marino M, Tiso N, Viitasalo M, Toivonen L, Stephan DA, Kontula K. Mutations of the cardiac ryanodine receptor (RyR2) gene in familial polymorphic ventricular tachycardia. *Circulation*. 2001;103(4):485-90. doi: 10.1161/01.cir.103.4.485.
33. Lavine JA, Farnoodian M, Wang S, Darjatmoko SR, Wright LS, Gamm DM, Ip MS, Sorenson CM, Sheibani N. β_2 -Adrenergic Receptor Antagonism Attenuates CNV Through Inhibition of VEGF and IL-6 Expression. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2017;58(1):299-308. doi: 10.1167/iovs.16-20204.
34. Liu K, Fang YY, Deng Y, Liu W, Wang MF, Ma JP, Xiao W, Wang YN, Zhong MH, Li CH, Li GC, Liu HG. Clinical characteristics of novel coronavirus cases in tertiary hospitals in Hubei Province. *Chin Med J (Engl)*. 2020 5;133(9):1025-31. doi: 10.1097/CM9.0000000000000744.
35. Madden KS, Szpunar MJ, Brown EB. β -Adrenergic receptors (β -AR) regulate VEGF and IL-6 production by divergent

- pathways in high β -AR-expressing breast cancer cell lines. *Breast Cancer Res Treat.* 2011;130(3):747-58. doi: 10.1007/s10549-011-1348-y.
36. Manni M, Granstein RD, Maestroni G. β 2-Adrenergic agonists bias TLR-2 and NOD2 activated dendritic cells towards inducing an IL-17 immune response. *Cytokine.* 2011;55(3):380-6. doi: 10.1016/j.cyto.2011.05.013.
37. Mosaddeghi P, Negahdaripour M, Dehghani Z, Farahmandnejad M, Moghadami M, Nezafat N, Masoompour SM. Therapeutic approaches for COVID-19 based on the dynamics of interferon-mediated immune responses. Preprints. 2020. doi: 10.20944/preprints202003.0206.v1.
38. Myles RC, Wang L, Kang C, Bers DM, Ripplinger CM. Local β -adrenergic stimulation overcomes source-sink mismatch to generate focal arrhythmia. *Circ Res.* 2012;110(11):1454-64. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.111.262345.
39. Nielsen AO, Pedersen L, Sode BF, Dahl M. β -Blocker Therapy and Risk of Chronic Obstructive Pulmonary Disease - A Danish Nationwide Study of 1.3 Million Individuals. *EClinicalMedicine.* 2019;7:21-26. doi: 10.1016/j.eclinm.2019.01.004.
40. Noveanu M, Breidhardt T, Reichlin T, Gayat E, Potocki M, Pargger H, Heise A, Meissner J, Twerenbold R, Muravitskaya N, Mebazaa A, Mueller C. Effect of oral β -blocker on short and long-term mortality in patients with acute respiratory failure: results from the BASEL-II-ICU study. *Crit Care.* 2010;14(6):R198. doi: 10.1186/cc9317.
41. Orso F, Baldasseroni S, Fabbri G, Gonzini L, Lucci D, D'Ambrosi C, Gobbi M, Lecchi G, Randazzo S, Masotti G, Tavazzi L, Maggioni AP; Italian Survey on Acute Heart Failure Investigators. Role of beta-blockers in patients admitted for worsening heart failure in a real world setting: data from the Italian Survey on Acute Heart Failure. *Eur J Heart Fail.* 2009;11(1):77-84. doi: 10.1093/eurjhf/hfn008. PMID: 19147460.
42. Poissy J, Goutay J, Caplan M, Parmentier E, Duburcq T, Lassalle F, Jeanpierre E, Rauch A, Labreuche J, Susen S; Lille ICU Haemostasis COVID-19 Group. Pulmonary Embolism in Patients With COVID-19: Awareness of an Increased Prevalence. *Circulation.* 2020;142(2):184-186. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047430.
43. Psaty BM, Koepsell TD, Wagner EH, LoGerfo JP, Inui TS. The relative risk of incident coronary heart disease associated with recently stopping the use of beta-blockers. *JAMA.* 1990;263(12):1653-7.
44. Rassler B. Contribution of α - and β -Adrenergic Mechanisms to the Development of Pulmonary Edema. *Scientifica (Cairo).* 2012;2012:829504. doi: 10.6064/2012/829504.
45. Ruan S. Likelihood of survival of coronavirus disease 2019. *Lancet Infect Dis.* 2020;20(6):630-631. doi: 10.1016/S1473-3099(20)30257-7.
46. Shi S, Qin M, Shen B, Cai Y, Liu T, Yang F, Gong W, Liu X, Liang J, Zhao Q, Huang H, Yang B, Huang C. Association of Cardiac Injury With Mortality in Hospitalized Patients With COVID-19 in Wuhan, China. *JAMA Cardiol.* 2020;5(7):802-810. doi: 10.1001/jamacardio.2020.0950.
47. Shi Y, Wang Y, Shao C, Huang J, Gan J, Huang X, Bucci E, Piacentini M, Ippolito G, Melino G. COVID-19 infection: the perspectives on immune responses. *Cell Death Differ.* 2020 May;27(5):1451-1454. doi: 10.1038/s41418-020-0530-3.
48. Shi Yu, Yu X, Zhao H, et al. Host susceptibility to severe COVID-19 and establishment of a host risk score: findings of 487 cases outside Wuhan. *Crit Care.* 2020;24(1):108. doi: 10.1186/s13054-020-2833-7.
49. Sonnenfeld G, Cunnick JE, Armfield AV, Wood PG, Rabin BS. Stress-induced alterations in interferon production and class II histocompatibility antigen expression. *Brain Behav Immun.* 1992;6(2):170-8. doi: 10.1016/0889-1591(92)90016-h.
50. Steinberg C, Padfield GJ, Al-Sabeq B, Adler A, Yeung-Lai-Wah JA, Kerr CR, Deyell MW, Andrade JG, Bennett MT, Yee R, Klein GJ, Green M, Laksman ZW, Krahn AD, Chakrabarti S. Experience with bisoprolol in long-QT1 and long-QT2 syndrome. *J Interv Card Electrophysiol.* 2016;47(2):163-70. doi: 10.1007/s10840-016-0161-2.
51. Swanson KV, Deng M, Ting JP. The NLRP3 inflammasome: molecular activation and regulation to therapeutics. *Nat Rev Immunol.* 2019;19(8):477-89. doi: 10.1038/s41577-019-0165-0.
52. Tang N, Bai H, Chen X, Gong J, Li D, Sun Z. Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy. *J Thromb Haemost.* 2020;18(5):1094-9. doi: 10.1111/jth.14817.
53. Vasanthakumar N. Beta-Adrenergic Blockers as a Potential Treatment for COVID-19 Patients. *Bioessays.* 2020;42(11):e2000094. doi:10.1002/bies.202000094
54. Vasanthakumar N. Can beta-adrenergic blockers be used in the treatment of COVID-19? *Med Hypotheses.* 2020;142:109809. doi: 10.1016/j.mehy.2020.109809.
55. Vincent JL, Lignian H, Gillet JB, Berre J, Contu E. Increase in PaO2 following intravenous administration of propranolol in acutely hypoxemic patients. *Chest.* 1985;88(4):558-62. doi: 10.1378/chest.88.4.558.
56. Wang C, Xie J, Zhao L, Fei X, Zhang H, Tan Y, Nie X, Zhou L, Liu Z, Ren Y, Yuan L, Zhang Y, Zhang J, Liang L, Chen X, Liu X, Wang P, Han X, Weng X, Chen Y, Yu T, Zhang X, Cai J, Chen R, Shi ZL, Bian XW. Alveolar macrophage dysfunction and cytokine storm in the pathogenesis of two severe COVID-19 patients. *EBioMedicine.* 2020;57:102833. doi: 10.1016/j.ebiom.2020.102833.
57. Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, Wang B, Xiang H, Cheng Z, Xiong Y, Zhao Y, Li Y, Wang X, Peng Z. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients with 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA.* 2020;323(11):1061-1069. doi: 10.1001/jama.2020.1585.
58. Wong WT, Li LH, Rao YK, Yang SP, Cheng SM, Lin WY, Cheng CC, Chen A, Hua KF. Repositioning of the β -Blocker Carvedilol as a Novel Autophagy Inducer That Inhibits the NLRP3 Inflammasome. *Front Immunol.* 2018;9:1920. doi: 10.3389/fimmu.2018.01920.
59. Wu D, Yang XO. TH17 responses in cytokine storm of COVID-19: An emerging target of JAK2 inhibitor Fedratinib. *J Microbiol Immunol Infect.* 2020;53(3):368-370. doi: 10.1016/j.jmii.2020.03.005.
60. Wu L, Tai Y, Hu S, Zhang M, Wang R, Zhou W, Tao J, Han Y, Wang Q, Wei W. Bidirectional Role of β 2-Adrenergic Receptor in Autoimmune Diseases. *Front Pharmacol.* 2018;9:1313. doi: 10.3389/fphar.2018.01313.
61. Xie W, Xie H, Liu F, Li W, Dan J, Mei Y, Dan L, Xiao X, Li J, Chen X. Propranolol induces apoptosis of human umbilical vein endothelial cells through downregulation of CD147. *Br J Dermatol.* 2013;168(4):739-48. doi: 10.1111/bjd.12193.
62. Zhang H, Penninger JM, Li Y, Zhong N, Slutsky AS. Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) as a SARS-CoV-2 receptor: molecular mechanisms and potential therapeutic target. *Intensive Care Med.* 2020;46(4):586-590. doi: 10.1007/s00134-020-05985-9.
63. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, Xiang J, Wang Y, Song B, Gu X, Guan L, Wei Y, Li H, Wu X, Xu J, Tu S, Zhang Y, Chen H, Cao B. Clinical course and risk factors for mortality of

adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*. 2020;395(10229):1054-1062. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30566-3.

64. Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J, Zhao X, Huang B, Shi W, Lu R, Niu P, Zhan F, Ma X, Wang D, Xu W, Wu G, Gao GF, Tan W; China Novel Coronavirus Investigating and Research Team. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med*. 2020;382(8):727-733. doi: 10.1056/NEJMoa2001017.

65. Zhu Z, Cai T, Fan L, Lou K, Hua X, Huang Z, Gao G. Clinical value of immune-inflammatory parameters to assess the severity of coronavirus disease 2019. *Int J Infect Dis*. 2020;95:332-339. doi: 10.1016/j.ijid.2020.04.041.

66. Zumla A, Chan JF, Azhar EI, Hui DS, Yuen KY. Coronaviruses - drug discovery and therapeutic options. *Nat Rev Drug Discov*. 2016;15(5):327-47. doi: 10.1038/nrd.2015.37.

SUMMARY

CURRENT ISSUES OF BETA-BLOCKERS USE IN THE MANAGEMENT OF COVID-19 (REVIEW)

Udovychenko M., Rudyk I.

National Institute of Therapy of L. Maloy National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Kharkiv, Ukraine

Over the past two decades, the world has witnessed severe acute respiratory syndrome CoV (SARS-CoV), an underlying serious diseases, with a high rate of mortality in patients with comorbidities. Taking into account the clinical features of pulmonary edema, septic shock, deep vein thrombosis and pulmonary embolism, it seems that the severe course of COVID-19 can manifest itself in the body as a sympathetic storm and, possibly, can underlie many of the pathological processes that occur with COVID-19. It is the regulation of the RAAS by the adrenergic system may be crucially important in the course of COVID-19. This article outlines the benefits of beta blockers use in patients with COVID-19 based on the results of recent clinical and epidemiological studies. It has been shown that treatment with beta-blockers in this group of patients can potentially prevent the development of the disease at the earliest stages, reducing morbidity and mortality, preventing or reducing the development of pulmonary embolism, acute respiratory distress syndrome, pulmonary edema and complications of septic shock, fatal rhythm disturbances, etc. Of course, the final conclusions are somewhat premature and further research is needed to assess the positive effects of various beta-blockers use in the treatment of COVID-19.

Keywords: beta blockers, cardiovascular disease, COVID-19.

РЕЗЮМЕ

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ БЕТА-БЛОКАТОРОВ ПРИ COVID-19 (ОБЗОР)

Удовиченко М.М., Рудык Ю.С.

Национальный институт терапии им. Л.Т. Малой Национальной академии медицинских наук Украины, Харьков, Украина

В статье, на основании результатов последних клинических и эпидемиологических исследований, изложены преимущества использования бета-блокаторов у пациентов с COVID-19. Показано, что лечение бета-адреноблокаторами у данной группы пациентов может потенциально предотвратить развитие заболевания на самых ранних стадиях, снижая заболеваемость и смертность, предотвращая или уменьшая развитие острого респираторного дистресс-синдрома, тромбоэмболии легочной артерии, отека легких и осложнений септического шока, фатальных нарушений ритма. Окончательные выводы несколько преждевременны и необходимо проведение дальнейших исследований, направленных на оценку положительных эффектов от применения различных бета-блокаторов при лечении COVID-19.

რეზიუმე

COVID-19-ის დროს ბეტა-ბლოკატორების გამოყენების ეფექტურობის შეფასება (მიმოხილვა)

მ.უდოვიჩენკო, ი.რუდიკი

ლ.მალაის სახ. თერაპიის ეროვნული ინსტიტუტი, ხარკოვი, უკრაინა

სტატიაში, ბოლო პერიოდის კლინიკური და ეპიდემიოლოგიური კვლევების შედეგების საფუძველზე, აღწერილია ბეტა-ბლოკატორების გამოყენების უპირატესობები COVID-19-ის დროს. ნაჩვენებია, რომ ბეტა-ადრენობლოკატორებით მკურნალობამ პაციენტების ამ ჯგუფში შესაძლოა პოტენციურად განსაზღვროს დაავადების განვითარების თავიდან აცილება ყველაზე ადრეულ სტადიაზე, შეამციროს ავადობა და სიკვდილობა, რესპირაციული დისტრეს-სინდრომის, ფილტვის არტერიის თრომბოემბოლიის, ფილტვის შეშუპების და სეპტიური შოკის გართულებების, გულის რიტმის ფატალური დარღვევების განვითარება. საბოლოო დასკვნების გაკეთება ნაადრევია; საჭიროა COVID-19-ის დროს ბეტა-ადრენობლოკატორების გამოყენების დადებითი ეფექტების შეფასებაზე მიმართული კვლევების ჩატარება.