

COVID-19

ISSN 1607-0763 (Print); ISSN 2408-9516 (Online)

<https://doi.org/10.24835/1607-0763-991>

Возможности низкодозной лучевой терапии в лечении внутрилегочных поражений, вызванных инфекцией COVID-19. Обзор литературы

© Хомутова Е.Ю.^{1, 2*}, Новиков П.В.^{1, 2}, Шаталов А.С.¹¹ ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России; 644099 Омск, ул. Ленина, 12, Российская Федерация² БУЗОО «Областная клиническая больница», Омск; 644111 Омск, ул. Березовая, 3, Российская Федерация

В данной работе рассматривается актуальность применения однократного облучения легких в лечении пневмонии, вызванной новой коронавирусной инфекцией. Представлены опубликованные результаты о клинических наблюдениях, демонстрирующих перспективу в лечении данного заболевания. Пациенты с тяжелой пневмонией, которым была назначена LD-RT (низкодозная лучевая терапия) в дозе 0,5–1,5 Гр, показали более короткие сроки выздоровления и отсутствие осложнений. Данный метод лечения продемонстрировал свою эффективность в ряде исследований из разных стран, предвещая успех и экономическую выгоду при его дальнейшем использовании и изучении. Поиск литературы, содержащей информацию о соответствующих исследованиях, проводился в системах PubMed, EMBASE, Web of Science и Google Scholar. Внимание было сосредоточено на полнотекстовых статьях, учитывая их общую доступность в условиях пандемии.

Ключевые слова: SARS-CoV-2, COVID-19, коронавирусная пневмония, низкодозная лучевая терапия, цитокиновый шторм, тяжелый острый респираторный синдром

Авторы подтверждают отсутствие конфликтов интересов.

Для цитирования: Хомутова Е.Ю., Новиков П.В., Шаталов А.С. Возможности низкодозной лучевой терапии в лечении внутрилегочных поражений, вызванных инфекцией COVID-19. Обзор литературы. *Медицинская визуализация*. 2021; 25 (1): 27–34. <https://doi.org/10.24835/1607-0763-991>

Поступила в редакцию: 24.02.21.

Принята к печати: 01.03.21.

Опубликована online: 22.03.2021.

Possibilities of low-dose radiation therapy in the treatment of intrapulmonary injuries caused by COVID-19 infection

© Elena Y. Khomutova^{1, 2*}, Pavel V. Novikov^{1, 2}, Alexey S. Shatalov¹¹ Omsk State Medical University; 12, Lenina str., 644099, Omsk, Russian Federation² Omsk regional clinical hospital; 3, Berezhovaya str., Omsk, 644099, Russian Federation

This paper examines the relevance of the use of a single irradiation of lungs in treatment of pneumonia caused by a new coronavirus infection. Clinical observations are presented that demonstrate perspectives in the treatment of this disease. Patients with severe pneumonia who were prescribed LD-RT (low-dose radiation therapy) at a dose of 0.5–1.5 Gy showed shorter recovery times and no complications. This method of treatment has shown its effectiveness in a number of studies from different countries, predicting success and economic benefits in its further use and study. A literature search containing information on relevant studies was carried out in PubMed, EMBASE, Web of Science and Google Scholar systems. Attention was focused on full-text articles given their general availability in a pandemic.



Keywords: SARS-CoV-2, COVID-19, coronavirus pneumonia, low-dose radiation therapy, cytokine storm, severe acute respiratory syndrome

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest. The study had no sponsorship.

For citation: Khomutova E.Y., Novikov P.V., Shatalov A.S. Possibilities of low-dose radiation therapy in the treatment of intrapulmonary injuries caused by COVID-19 infection. *Medical Visualization*. 2021; 25 (1): 27–34. <https://doi.org/10.24835/1607-0763-991>

Received: 24.02.21.

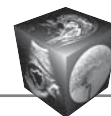
Accepted for publication: 01.03.21.

Published online: 22.03.2021.

Коронавирусы представляют самую большую группу из всех известных РНК-положительных вирусов. За прошедшие два десятилетия коронавирусы стали причиной эпидемических вспышек двух вирусных заболеваний: ближневосточного респираторного синдрома (MERS-CoV) и тяжелого острого респираторного синдрома (SARS-CoV-2) [1]. 31 декабря 2019 г. в Китае Всемирной организацией здравоохранения (WHO China Country Office) было объявлено о вспышке пневмонии в городе Ухань (Wuhan City), этиология которой неизвестна [2]. 3 января 2020 г. у 44 пациентов были выявлены случаи нового заболевания [2]. Сообщалось, что первоначально все больные были связаны с местным рынком животных и морепродуктов Хуанань, находящегося в городе Ухань [3]. Однако со временем стало увеличиваться число зараженных, не имевших контакта с животными, вирус стал распространяться за пределы Китая, что указывало на способность вируса распространяться от человека к человеку [4]. Проявления заболевания у данных пациентов возникли в период с 12 и по 29 декабря 2019 г. Инкубационный период длился от 2 до 14 сут, лихорадочный период – от 10 до 14 сут [5]. 7 января 2020 г. научные сотрудники Шанхайского клинического центра общественного здравоохранения и Школы общественного здравоохранения (Китай) смогли расшифровать геномную последовательность возбудителя данной пневмонии, коим является новый штамм коронавируса, получивший временное название 2019 Novel coronavirus (2019-nCoV) [6]. 11 февраля 2020 г. группа исследователей из Международного комитета по изучению коронавирусов решила назвать новый штамм коронавируса SARS-CoV-2 [7]. Геном этого вируса на 96,2% соответствует коронавирусу RaTG13, полученному из организма летучей мыши, и на 79,5% идентичен коронавирусу, который в 2003 г. вызвал эпидемию атипичной пневмонии. По данным секвенирования генома вируса и эволюционного анализа можно предположить, что естественным хозяином является летучая мышь, которая через промежуточных хозяев передает вирус человеку [8]. Ученые выяснили, что для проникновения в клетки человека SARS-CoV-2 использует такой же специфический рецеп-

тор, что и SARS-CoV, – АПФ2 (ангиотензинпревращающий фермент 2), который поражает преимущественно нижние дыхательные пути и связывается с АПФ2 на эпителиальных клетках альвеол [9, 10]. Пандемия бросила вызов различным специалистам здравоохранения и научному сообществу во всем мире, поскольку ранее коронавирусные инфекции у людей не вызывали такого глобального биологического риска. Способность к мутации у данных вирусов свидетельствует о том, что их трансформация может вызвать катастрофические последствия [5, 11]. До настоящего времени используется патогенетическая и симптоматическая терапия новой коронавирусной инфекции с разной степенью эффективности, пока специфического лечения новой инфекции COVID-19 не найдено [12, 13]. Наличие множества схем различной лекарственной терапии с высокой степенью осложнений и недоказанной эффективностью побудило искать новые методы лечения, в том числе не только традиционные медикаментозные, но и с использованием дистанционного физического (лучевого) воздействия.

В марте 2020 г. Всемирная организация здравоохранения объявила о пандемии COVID-19, вызванной коронавирусом SARS-CoV-2 [14]. У человека коронавирусная инфекция способна вызвать множество болезней – от легких форм острого респираторного заболевания до тяжелого острого респираторного синдрома, к тому же могут поражаться желудочно-кишечный тракт, печень и центральная нервная система, возможно развитие сепсиса и инфекционно-токсического шока [15–17]. Однако наиболее частым клиническим проявлением нового заболевания являются внутрилегочные изменения по типу пневмонии [13, 18]. В процессе борьбы с вирусными инфекциями специфические и неспецифические иммунные реакции влияют и тесно взаимодействуют друг с другом [19–21]. Если по какой-либо причине организм не смог развить специфический иммунный ответ для элиминации вируса, организм будет непрерывно усиливать неспецифический воспалительный ответ, который может усугубить инфекцию и привести к увеличению площади повреждения тканей. Ишемическая гипоксия и некроз



в конечном итоге вызовут неконтролируемую воспалительную реакцию, которая в свою очередь вызовет “цитокиновый шторм” [22, 23]. Синдром “цитокинового шторма” является потенциально смертельной системной воспалительной реакцией иммунной системы, при которой происходят неконтролируемая активация цитокинов и повреждение собственных тканей организма [19]. При COVID-19 цитокиновый шторм тесно связан с развитием и прогрессированием острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС). Уровень цитокинов в сыворотке крови значительно увеличивается у пациентов с ОРДС. Иммунитет при этом полностью теряет способность делить белки на свои и чужие, атакует все подряд. В первую очередь под разрушение попадают белые клетки крови – нейтрофилы, они при распаде выделяют ферменты, повреждающие эритроциты и тромбоциты. Так возникают кровотечения и закупорки сосудов тромбами. Выделяющиеся активные вещества провоцируют падение давления и пропотевание жидкой части крови в ткани. Поэтому при коронавирусной инфекции развивается обширный легочный отек, лишаящий способности поглощать кислород из воздуха. На фоне кислородного голодания падает сократительная функция сердца. Идет нарушение работы легких, сердца, почек и печени, возникает полиорганная недостаточность, ее результат зачастую – смертельный исход [19, 24]. Таким образом, коронавирусная инфекция нового типа вызывает у пациентов цитокиновый шторм, он в свою очередь приводит к ОРДС с возможным присоединением полиорганной недостаточности [24].

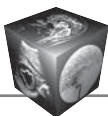
О позитивном действии радиации в малых дозах и радиационном гормезисе стали говорить на заре развития радиобиологии (в 1900–1940 гг.) [25, 26]. Детальный обзор таких работ, относящихся к этому и последующему периодам, в своих статьях приводит убежденный последователь идей радиационного гормезиса, радиобиолог и биофизик, член-корреспондент АН СССР А.М. Кузин [27, 28]. Он сформулировал и развил концепцию природного, естественного радиационного фона как перманентно воздействующего, постоянного физического фактора окружающей среды, необходимого для возникновения жизни человека, эволюции его жизнедеятельности [27, 28]. Под радиационным гормезисом принято понимать стимуляцию компенсаторно-приспособительных механизмов организма и адаптацию его функций к новым условиям при воздействии малых доз ионизирующего излучения на биологические объекты, в первую очередь на человека [29]. Результатом такого воздействия являются

более успешная борьба со многими болезнями, усиление витальных функций организма, вплоть до увеличения продолжительности жизни [25–28].

В начале XX века лечение пневмонии с помощью X-лучей (впоследствии рентгеновских лучей) было обычной медицинской практикой [30]. В 15 исследованиях того времени (1905–1943 гг.) сообщается, что примерно 700 случаев бактериальной (крупозной и бронхопневмонии), невосприимчивой к сульфаниламидам, интерстициальной и атипичной пневмонии эффективно лечились низкими дозами рентгеновского излучения [30].

В 2020 г. ученые из отделения медицинской физики Онкологического центра Джека Ади (Летбридж, Канада), проанализировав научную литературу, пришли к выводу, что низкие дозы лучевой терапии способны снижать смертность от пневмонии в среднем на 20% [31]. Подобно им в своих работах высказались ученые из США, сообщив о потенциальной пользе лучевой терапии в борьбе с ОРДС [32, 33]. Проводимые ранее в 1946 г. испытания на животных показали, что острая фаза пневмонии может быть сокращена вдвое [34]. Исследователи считают, что низкодозная лучевая терапия способна ослабить гиперактивацию цитокинов и избежать тяжелых последствий цитокинового шторма [31–33].

Почти одновременно группа ученых из Института рака Университета Эмори (США) решили опробовать данное лечение в действии [35]. Однократное облучение в дозе 1,5 Гр получили 10 пациентов, еще 10 пациентов участвовали в отдельных исследованиях и составляли контрольную группу. 6 пациентов из контрольной группы получали направленную терапию против коронавирусной инфекции, другие 4 человека получали поддерживающую терапию. В терапию входили противовирусные препараты, гидроксихлорохин, азитромицин, системные глюкокортикостероиды. Средний возраст пациентов составлял 78 (от 43 до 104) лет и 75 (от 44 до 99) лет. У пациентов, получивших однократное облучение в дозе 1,5 Гр, среднее время до клинического выздоровления составило 3 дня против 12 дней в контрольной группе. Среднее время госпитализации до выписки из больницы составило 12 дней и 20 дней для контрольной группы соответственно. Частота интубации на ИВЛ составила 10 и 40% и была короче для когорты пациентов, получивших экспериментальную лучевую терапию. Также у этих пациентов наблюдалось более быстрое улучшение рентгенологической картины [35]. Доктор Клэйтон Б. Хесс со своими коллегами из Института рака Университета Эмори (США) были впечатлены обнадеживающими первыми результатами и не на-

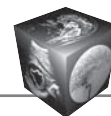


мерены останавливаться на достигнутом. В ближайшее время будет запущена третья фаза клинических исследований [36].

Подобное исследование провели ученые из отделения клинической онкологии Больницы Имама Хоссейна Университета медицинских наук Шахида Бехешти (Тегеран, Иран) [37]. Протокол лечения представлял собой дистанционное низкодозное облучение легких в дозе 0,5 Гр в сочетании со стандартными национальными рекомендациями по лечению COVID-19. 5 из 40 пациентов подписали форму согласия и вошли в исследование в период с мая 2020 г. по июнь 2020 г. Почти все (33 из 35) пациенты, которые отказались получить низкую дозу облучения легких, были обеспокоены развитием радиационно-индуцированных злокачественных новообразований. Два пациента пессимистично оценили потенциальную эффективность данной терапии. Возраст пациентов в группе исследования составлял от 60 до 84 лет (средний возраст 71,8 года). Все пациенты имели сопутствующие заболевания, включая артериальную гипертензию у трех пациентов, ишемическую болезнь сердца в анамнезе у двух пациентов и хроническую сердечную недостаточность у одного пациента. На момент госпитализации средний балл по шкале Карновского и шкале комы Глазго составлял 60 (диапазон 50–80) и 15 (диапазон 10–15) соответственно. По результатам проводимой радиотерапии у четырех пациентов наблюдалось улучшение насыщения кислородом крови в течение одних суток после облучения, у пятого пациента состояние начало ухудшаться и он умер на 3-й день. Один пациент на фоне улучшения самочувствия добровольно, без объяснения причины, выбыл из исследования на 3-й день после облучения. Среднее время выписки для остальных трех пациентов составило 6 дней. Острая радиационно-индуцированная токсичность не регистрировалась. Следует отметить, что ни один из пациентов в данном исследовании не получал дексаметазон, противовирусные препараты, гидроксихлорохин или макролиды. Группа исследователей из Ирана уверены, что, несмотря на небольшое количество испытуемых, результаты исследования демонстрируют успешность в применении низкодозной лучевой терапии в лечении пациентов с тяжелыми формами пневмонии при COVID-19 [37].

Еще один случай низкодозной лучевой терапии был описан в Clínica Delgado-AUNA (Лима, Перу) [38]. В научной публикации было сообщено о пациенте 64 лет мужского пола, который за 10 дней до госпитализации отметил недомогание, нарастающую головную боль, впоследствии повыше-

ние температуры тела и сухой кашель за 5 дней до госпитализации. После быстрого ухудшения состояния и появления выраженной одышки в покое пациент обратился в отделение неотложной помощи клиники, где с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР) подтвердили наличие в организме инфекции COVID-19. Частота сердечных сокращений при обращении составляла 93 в минуту, частота дыхания 22 в минуту, температура тела 37,7 °C, артериальное давление 133/93 мм рт.ст., сатурация (S_pO_2) 89%. Кислородная поддерживающая терапия была начата с маски без ребризера 10 л/мин с немедленным улучшением S_pO_2 до 99%. На мультиспиральной компьютерной томограмме грудной клетки выявлены диффузно расположенные очаги по типу “матового стекла” (с площадью поражения более 75%) и двусторонняя пневмония. Была диагностирована дыхательная недостаточность I степени. Проводилось лечение несколькими лекарственными препаратами, включая цефтриаксон 2 г внутривенно, гидроксихлорохин 400 мг перорально 2 раза в день в 1-й день, затем 200 мг перорально 2 раза в день в течение 10 дней, азитромицин 500 мг однократно, затем 250 мг перорально в течение 10 дней и эноксапарин натрия 60 мг подкожно. Лихорадка сохранялась, максимальная температура – 39,3 °C. На 2-й день госпитализации одышка усилилась и продолжалась в покое. Кислородная терапия с маской без ребризера была увеличена до 15 л/мин, достигнув 85% S_pO_2 . Было начато эмпирическое лечение тоцилизумабом 600 мг внутривенно, а антибиотик был заменен на цефтазидим 2 г внутривенно 2 раза в день. В связи с дальнейшим ухудшением состояния и высокой вероятностью летального исхода была предложена лучевая терапия в качестве “compassionate treatment” (протокол, по которому проводят паллиативное лечение онкобольным с T4N2M2). Доза облучения составляла 1 Гр. Пациент был переведен в отделение интенсивной терапии. Использовалась высокопоточная оксигенотерапия с использованием назальной канюли со скоростью 50 л/мин. Медикаментозная терапия была усилена гидроксихлорохином 400 мг 2 раза в день и азитромицином 500 мг 2 раза в день, кроме того, была увеличена доза эноксапарина натрия (60 мг подкожно 2 раза в день). Через 3 дня после лучевой терапии (6-й день госпитализации) у пациента отмечались улучшение респираторного паттерна и постоянный, хотя и уменьшающийся в интенсивности кашель. Высокопоточная оксигенотерапия заменена на низкопоточную. Через 7 дней после лечения пациент был выписан из отделения интенсивной терапии. Во время процесса не было обна-



ружено проявлений токсичности, связанной с лучевой терапией. Это первый зарегистрированный случай лечения коронавирусной инфекции с помощью лучевой терапии в Перу. Врачи и ученые, наблюдавшие этого пациента, уверены, что дозы ниже 1 Гр не должны вызывать особого беспокойства при краткосрочном или долгосрочном наблюдении [38].

Несмотря на кратковременный период научных исследований, у низкодозной лучевой терапии больных с коронавирусной инфекцией COVID-19 уже появились оппоненты. Группа ведущих американских специалистов-радиологов опубликовала статью, в которой выразила опасение о потенциально возможном негативном воздействии лучевой терапии [39]. По их мнению, такой вид лечения в низких дозах, несомненно, уменьшит объем легочного воспаления при COVID-19, но также способен губительно воздействовать на В- и Т-клетки иммунной системы, необходимые для борьбы с инфекцией COVID-19. В статье высказано предупреждение о риске возникновения радиационных последствий после лечения в отдаленном периоде в виде онкологических заболеваний, которые могут возникнуть, несмотря на малую дозу облучения [39]. Но не представлены факты и объективно не подтверждены факторы предполагаемого негативного биологического влияния радиотерапии в малых дозах на больных с инфекцией COVID-19.

Заключение

По полученным данным очевидно – низкодозную лучевую терапию можно рассматривать как один из эффективных методов борьбы с внутрилегочными поражениями (особенно с ОРДС), вызванными COVID-19. Несмотря на голоса оппонентов, высказывающихся о возникновении радиобиологических эффектов и небольшую количественную историю наблюдений, однократное облучение может быть использовано как вид монолечения в период пандемии или в комбинации с лекарствами в последующее время. При ознакомлении с результатами научных исследований сформировалась уверенность, что однократное облучение в дозе 0,5–1,5 Гр имеет большой потенциал также и в лечении пневмонии, вызванной коронавирусной инфекцией. Этот метод лечения экономически выгодный и доступен в большинстве медицинских учреждений. Несомненно, требуются дополнительные мультицентровые исследования и более продолжительное наблюдение. Следует продолжать изучать благотворное влияние лучевой терапии на больных с тяжелым течением болезни, стремиться понять механизм биологического радиационного воздействия на ви-

русную природу, объективно оценить риск вероятных негативных последствий, в динамике отслеживая этих пациентов в течение более длительного периода времени.

Участие авторов

Хомутова Е.Ю. – концепция исследования; анализ и интерпретация полученных данных; написание текста; ответственность за целостность всех частей статьи; утверждение окончательного варианта статьи.

Новиков П.В. – подготовка, создание опубликованной работы; участие в научном дизайне; ответственность за целостность всех частей статьи.

Шаталов А.С. – написание текста; подготовка, создание опубликованной работы; участие в научном дизайне; ответственность за целостность всех частей статьи.

Authors' participation

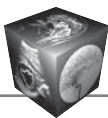
Khomutova E.Y. – concept of the study; analysis and interpretation of the obtained data; writing text; responsibility for the integrity of all parts of the article; approval of the final version of the article.

Novikov P.V. – preparation and creation of the published work; participation in scientific design; responsibility for the integrity of all parts of the article.

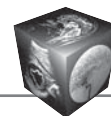
Shatalov A.S. – writing text; preparation and creation of the published work; participation in scientific design; responsibility for the integrity of all parts of the article.

Список литературы

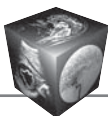
1. Горенков Д.В., Хантимирова Л.М., Шевцов В.А., Рукавишников А.В., Меркулов В.А., Олефир Ю.В. Вспышка нового инфекционного заболевания COVID-19: β-коронавирусы как угроза глобальному здравоохранению. *БИОпрепараты. Профилактика, диагностика, лечение*. 2020; 20 (1): 6–20. <https://doi.org/10.30895/2221-996X-2020-20-1-6-20>
2. Pneumonia of unknown cause – China. Disease outbreak news. 5 January 2020. WHO [Electronic resource]. – 2020. – Available at: www.who.int/csr/don/05-january-2020-pneumonia-of-unknown-cause-china/en/. – [Date of treatment: 14.10.2020].
3. Novel coronavirus – China. WHO [Electronic resource]. – 2020. – Available at: www.who.int/csr/don/12-january-2020-novel-coronavirus-china/en/. – [Date of treatment: 14.10.2020].
4. Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека. Эпидемиологическая обстановка и распространение COVID-19 в мире по состоянию на 08.00 (мск) от 28.02.2020 г. [Электронный ресурс] – 2020. – Режим доступа: rospotrebnadzor.ru/region/korono_virus/epid.php. – [Дата обращения: 13.10.2020].
5. Романов Б.К. Коронавирусная инфекция COVID-2019. *Безопасность и риск фармакотерапии*. 2020; 8 (1): 3–8. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2020-8-1-3-8>
6. Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 isolate Wuhan-Hu-1, complete genome. GenBank: MN908947.3 [Electronic resource]. – 2020. – Available at: www.ncbi.nlm.nih.gov/nuccore/MN908947.3. – [Date of treatment: 05.01.2021].



7. Костинов М.П., Шмитько А.Д., Полищук В.Б., Хромова Е.А. Современные представления о новом коронавирусе и заболевании, вызванном SARS-COV-2. *Инфекционные болезни: Новости. Мнения. Обучение*. 2020; 9 (2): 33–42.
8. Zhou P., Yang X.-L., Wang X.-G., Hu B., Zhang L., Zhang W., Si H.-R., Zhu Y., Li B., Huang C.-L., Chen H.-D., Chen J., Luo Y., Guo H., Jiang R.-D., Liu M.-Q., Chen Y., Shen X.-R., Wang X., Zheng X.-S., Zhao K., Chen Q.-J., Deng F., Liu L.-L., Yan B., Zhan F.-X., Wang Y.-Y., Xiao G.-F., Shi Z.-L. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature*. 2020; 579 (7798): 270–273. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2012-7>
9. Kuba K., Imai Y., Rao S., Gao H., Guo F., Guan B., Huan Y., Yang P., Zhang Y., Deng W., Bao L., Zhang B., Liu G., Wang Z., Chappell M., Liu Y., Zheng D., Leibbrandt A., Wada T., Slutsky A.S., Liu D., Qin C., Jiang C., Penninger J.M. A crucial role of angiotensin converting enzyme 2 (ACE2) in SARS coronavirus – induced lung injury. *Nature medicine*. 2005; 11 (8): 875–879. <https://doi.org/10.1038/nm1267>
10. Li W., Moore M.J., Vasilieva N., Sui J., Wong S.K., Berne M.A., Somasundaran M., Sullivan J.L., Luzuriaga K., Greenough T.C., Choe H., Farzan M. Angiotensin-converting enzyme 2 is a functional receptor for the SARS coronavirus. *Nature*. 2003; 426 (6965): 450–454.
11. Callaway E. The coronavirus is mutating-does it matter? *Nature*. 2020; 585 (7824): 174–177.
12. Исаков В. Профилактика и терапия коронавирусной инфекции. *Врач*. 2020; 31 (2): 72–74. <https://doi.org/10.29296/25877305-2020-02-15>
13. Камкин Е.Г. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19): временные методические рекомендации. Министерство здравоохранения Российской Федерации. М., 2020. 226 с.
14. Всемирная организация здравоохранения. Европейское региональное бюро [Электронный ресурс]. – 2020. – Режим доступа: www.euro.who.int/ru/health-topics/health-emergencies/coronavirus-covid-19/news/news/2020/3/who-announces-covid-19-outbreak-a-pandemic. – [Дата обращения: 05.01.2021].
15. Беляков Н.А., Рассохин В.В., Ястребова Е.Б. Коронавирусная инфекция COVID-19. Природа вируса, патогенез, клинические проявления. Сообщение 1. ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. 2020; 12 (1): 7–21. <https://doi.org/10.22328/2077-9828-2020-12-1-7-21>
16. Никифоров В.В., Суранова Т.Г., Чернобровкина Т.Я., Янковская Я.Д., Бутова С.В. Новая коронавирусная инфекция (COVID-19): клинико-эпидемиологические аспекты. *Архив внутренней медицины*. 2020; 10 (2 (52)): 87–93.
17. Никифоров В.В., Суранова Т.Г., Миронов А.Ю., Забозлаев Ф.Г. Новая коронавирусная инфекция (COVID-19): этиология, эпидемиология, клиника, диагностика, лечение и профилактика. М.: ФГБУ ФНКЦ ФМБА, 2020. 48 с.
18. Wu Y. C., Chen C. S., Chan Y. J. The outbreak of COVID-19: An overview. *J. Chinese Med. Assoc.* 2020; 83 (3): 217.
19. Braciale T.J., Sun J., Kim T.S. Regulating the adaptive immune response to respiratory virus infection. *Nat. Rev. Immunol.* 2012; 12 (4): 295–305. <https://doi.org/10.1038/nri3166>
20. Hamada H., Bassity E., Flies A., Strutt T.M., Garcia-Hernandez M.de L., McKinstry K.K., Zou T., Swain S.L., Dutton R.W. Multiple redundant effector mechanisms of CD8+ T cells protect against influenza infection. *J. Immunol.* 2013; 190 (1): 296–306. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1200571>
21. Zhou Y., Fu B., Zheng X., Wang D., Zhao C., Qi Y., Sun R., Tian Z., Xu X., Wei H. Pathogenic T-cells and inflammatory monocytes incite inflammatory storms in severe COVID-19 patients. *Nat. Sci. Rev.* 2020; 7: 998–1002. <https://doi.org/10.1093/nsr/nwaa041>
22. Тюляндина Е.В., Писков Д.А. Цитокиновый шторм: Особенности патогенеза, роль в развитии вирусной инфекции. Литературный обзор. *Устойчивое развитие науки и образования*. 2019; 1: 256–260.
23. Шипилов М.В. “Цитокиновый шторм” при гриппе: перспективы диагностики. *Уральский медицинский журнал*. 2011; 7: 67–71.
24. Ye Q., Wang B., Mao J. Cytokine storm in COVID-19 and treatment. *J. Infection*. 2020; 80: 607–613. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.03.037>
25. Sequeira J.H. et al. A discussion on radiography, “X”-Ray treatment, the high-frequency method, and light treatment. *Br. Med. J.* 1902; 2 (2182): 1316–1319.
26. Russell E.J. The effect of radium on the growth of plants. *Nature*. 1915; 96 (2397): 147–148.
27. Кузин А.М. Ведущие механизмы радиационного гормезиса. *Известия РАН. Серия биология*. 1993; 6 (34): 824–832.
28. Кузин А.М. Идеи радиационного гормезиса в атомном веке. М.: Наука, 1995. 156 с.
29. Ивановский Ю.А. Радиационный гормезис. Благоприятны ли малые дозы ионизирующей радиации? *Вестник Дальневосточного отделения Российской академии наук*. 2006; 6: 86–90.
30. Calabrese E.J., Dhawan G. How radiotherapy was historically used to treat pneumonia: could it be useful today? *Yale J. Biol. Med.* 2013; 86 (4): 555–570.
31. Kirkby C., Mackenzie M. Is low dose radiation therapy a potential treatment for COVID-19 pneumonia? *Radiother. Oncol.* 2020; 147: 221. <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2020.04.004>
32. Wilson G.D., Mehta M.P., Welsh J.S., Chakravarti A., Rogers C.L., Fontanesi J. Investigating low-dose thoracic radiation as a treatment for COVID-19 patients to prevent respiratory failure. *Radiat. Res.* 2020; 194 (1): 1–8. <https://doi.org/10.1667/RADE-20-00108.1>
33. Dhawan G., Kapoor R., Dhawan R., Singh R., Monga B., Giordano J., Calabrese E.J. Low dose radiation therapy as a potential life saving treatment for COVID-19-induced acute respiratory distress syndrome (ARDS). *Radiother. Oncol.* 2020; 147: 212–216. <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2020.05.002>
34. Dubin I.N., Baylin G.J., Gobble J.W.G. The effect of roentgen therapy on experimental virus pneumonia; on pneumonia produced in white mice by swine influenza. *Am. J. Roentgenol. Radium Ther.* 1946; 55: 478–481.
35. Hess C.B., Buchwald Z.S., Stokes W., Nasti T.H., Switchenko J.M., Weinberg B.D., Rouphael N., Steinberg J.P., Godette K.D., Murphy D., Ahmed R., Curran W.J. Jr, Khan M.K. Low-dose whole-lung radiation for COVID-19 pneumonia. *medRxiv*. 2020. Available at: <https://doi.org/10.1101/2020.07.11.20147793>. [Date of treatment: 05.01.2021].



36. Hess C.B. et al. Radiation Eliminates Storming Cytokines and Unchecked Edema as a 1-Day Treatment for COVID-19 (RESCUE 1-19): A Randomized Phase III Trial of Best Supportive Care versus Whole Lung Low-Dose Radiation Therapy in Hospitalized Patients with COVID-19 [Electronic resource]. Emory Winship Cancer Institute. – 2020. – Available at: www.clinicaltrials.gov/ProvidedDocs/91/NCT04366791/Prot_SAP_000.pdf. – [Date of treatment: 05.01.2021].
 37. Ameri A. et al. Low-dose whole-lung irradiation for COVID-19 pneumonia: short course results [Electronic resource]. International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics. – 2020. – Available at: doi.org/10.1016/j.ijrobp.2020.07.026. – [Date of treatment: 05.01.2021].
 38. Castillo R. et al. Low-dose radiotherapy for COVID-19 pneumonia treatment: case report, procedure, and literature review [Electronic resource]. Strahlentherapie und Onkologie. – 2020. – Available at: doi.org/10.1007/s00066-020-01675-z. – [Date of treatment: 05.01.2021].
 39. Kirsch D.G., Diehn M., Cucinotta F.A., Weichselbaum R. Lack of supporting data make the risks of a clinical trial of radiation therapy as a treatment for COVID-19 pneumonia unacceptable. *Radiother. Oncol.* 2020; 147: 217–220.
- ## References
1. Gorenkov D.V., Khantimirova L.M., Shevtsov V.A., Rukavishnikov A.V., Merkulov V.A., Olefir Yu.V. An Outbreak of a New Infectious Disease COVID-19: β -coronaviruses as a Threat to Global Healthcare. *BIOpreparations. Prevention, Diagnosis, Treatment.* 2020; 20 (1): 6–20. <https://doi.org/10.30895/2221-996X-2020-20-1-6-20> (In Russian)
 2. Pneumonia of unknown cause – China. Disease outbreak news. 5 January 2020. WHO [Electronic resource]. – 2020. – Available at: www.who.int/csr/don/05-january-2020-pneumonia-of-unknown-cause-china/en/. – [Date of treatment: 14.10.2020].
 3. Novel coronavirus – China. WHO [Electronic resource]. – 2020. – Available at: www.who.int/csr/don/12-january-2020-novel-coronavirus-china/en/. – [Date of treatment: 14.10.2020].
 4. Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Wellbeing. The epidemiological situation and the spread of COVID-19 in the world as of 08.00 (Moscow time) from 02.28.2020. [Electronic resource] – 2020. – Available at: rospotrebnadzor.ru/region/korono_virus/epid.php. – [Date of treatment: 05.01.2021] (In Russian)
 5. Romanov B.K. Coronavirus Disease COVID-2019. *Safety and Risk of Pharmacotherapy.* 2020. 8 (1): 3–8. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2020-8-1-3-8> (In Russian)
 6. Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 isolate Wuhan-Hu-1, complete genome. GenBank: MN908947.3 [Electronic resource]. – 2020. – Available at: www.ncbi.nlm.nih.gov/nuccore/MN908947.3. – [Date of treatment: 05.01.2021].
 7. Kostinov M.P., Shmitko A.D., Polishchuk V.B., Khromova E.A. Modern representations of the new coronavirus and the disease caused by SARS-COV-2. *Infectious Diseases: News, Opinions, Training.* 2020; 9 (2): 33–42. (In Russian)
 8. Zhou P., Yang X.-L., Wang X.-G., Hu B., Zhang L., Zhang W., Si H.-R., Zhu Y., Li B., Huang C.-L., Chen H.-D., Chen J., Luo Y., Guo H., Jiang R.-D., Liu M.-Q., Chen Y., Shen X.-R., Wang X., Zheng X.-S., Zhao K., Chen Q.-J., Deng F., Liu L.-L., Yan B., Zhan F.-X., Wang Y.-Y., Xiao G.-F., Shi Z.-L. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature.* 2020; 579 (7798): 270–273. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2012-7>
 9. Kuba K., Imai Y., Rao S., Gao H., Guo F., Guan B., Huan Y., Yang P., Zhang Y., Deng W., Bao L., Zhang B., Liu G., Wang Z., Chappell M., Liu Y., Zheng D., Leibbrandt A., Wada T., Slutsky A.S., Liu D., Qin C., Jiang C., Penninger J.M. A crucial role of angiotensin converting enzyme 2 (ACE2) in SARS coronavirus – induced lung injury. *Nature medicine.* 2005; 11 (8): 875–879. <https://doi.org/10.1038/nm1267>
 10. Li W., Moore M.J., Vasilieva N., Sui J., Wong S.K., Berne M.A., Somasundaran M., Sullivan J.L., Luzuriaga A., Greenough T.C., Choe H., Farzan M. Angiotensin-converting enzyme 2 is a functional receptor for the SARS coronavirus. *Nature.* 2003; 426 (6965): 450–454.
 11. Callaway E. The coronavirus is mutating-does it matter? *Nature.* 2020; 585 (7824): 174–177.
 12. Isakov V. Prevention and therapy of coronavirus infection. *Doctor.* 2020; 31 (2): 72–74. (In Russian) <https://doi.org/10.29296/25877305-2020-02-15>
 13. Kamkin E.G. Prevention, diagnosis and treatment of new coronavirus infection (COVID-19): temporary methodical recommendations. Ministry of Health of Russian Federation. Moscow, 2020. 226 p. (In Russian)
 14. World Health Organization. Regional office for Europe. [Electronic resource]. – 2020. – Available at: www.euro.who.int/ru/health-topics/health-emergencies/coronavirus-covid-19/news/news/2020/3/who-announces-covid-19-outbreak-a-pandemic. – [Date of treatment: 05.01.2021].
 15. N.A. Belyakov, V.V. Rassokhin, E.B. Yastrebova. Coronavirus infectious disease covid-19. Nature of virus, pathogenesis, clinical manifestations, report 1. HIV infection and immunosuppression. 2020; 12 (1): 7–21. <https://doi.org/10.22328/2077-9828-2020-12-1-7-21> (In Russian)
 16. Nikiforov V.V., Suranova T.G., Chernobrovkina T.Yu., Yankovskaya Y.D., Burova S.V. New Coronavirus Infection (Covid-19): Clinical and Epidemiological Aspects. *The Russian Archives of Internal Medicine.* 2020; 10 (2 (52)): 87–93. <https://doi.org/10.20514/2226-6704-2020-10-2-87-93> (In Russian)
 17. Nikiforov V.V., Suranova T.G., Mironov A.Yu., Zabozaev F.G. New coronavirus infection (COVID-19): etiology, epidemiology, clinic, diagnosis, treatment and prevention. Moscow: FMBA Academy of Graduate Education, 2020. 48 c. (In Russian)
 18. Wu Y.C., Chen C. S., Chan Y. J. The outbreak of COVID-19: An overview. *J. Chinese Med. Assoc.* 2020; 83 (3): 217.
 19. Braciale T.J., Sun J., Kim T.S. Regulating the adaptive immune response to respiratory virus infection. *Nat. Rev. Immunol.* 2012; 12 (4): 295–305. <https://doi.org/10.1038/nri3166>
 20. Hamada H., Bassity E., Flies A., Strutt T.M., Garcia-Hernandez M.de L., McKinstry K.K., Zou T., Swain S.L., Dutton R.W. Multiple redundant effector mechanisms of CD8+ T cells protect against influenza infection. *J. Immunol.* 2013; 190 (1): 296–306. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1200571>
 21. Zhou Y., Fu B., Zheng X., Wang D., Zhao C., Qi Y., Sun R., Tian Z., Xu X., Wei H. Pathogenic T-cells and inflammatory monocytes incite inflammatory storms in severe COVID-19



- patients. *Nat. Sci. Rev.* 2020; 7: 998–1002. <https://doi.org/10.1093/nsr/nwaa041>
22. Tiuliandina E.V., Piskov D.A. Cytokine-release syndrome: pathogenesis features, the role in the development of viral infection. A literature review. *Sustainable development of science and education*. 2019; 1: 256–260. (In Russian)
 23. Shipilov M.V. “Cytokine storm” of the influenza: prospects for diagnosis. *Ural Medical Journal*. 2011; 7: 67–71. (In Russian)
 24. Ye Q., Wang B., Mao J. Cytokine storm in COVID-19 and treatment. *J. Infection*. 2020; 80: 607–613. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.03.037>
 25. Sequeira J.H. et al. A discussion on radiography, “X”-Ray treatment, the high-frequency method, and light treatment. *Br. Med. J.* 1902; 2 (2182): 1316–1319.
 26. Russell E.J. The effect of radium on the growth of plants. *Nature*. 1915; 96 (2397): 147–148.
 27. Kuzin A.M. Leading mechanisms of radiation hormesis. *Bulletin of the Russian Academy of Sciences. Biology series*. 1993; 6 (34): 824–832. (In Russian)
 28. Kuzin A.M. The ideas of radiation hormesis in the atomic age. Moscow: The science, 1995. 156 c. (In Russian)
 29. Ivanovsky Yu.A. Radiation hormesis. Is low-dose ionizing irradiation favorable? *Far Eastern National University, Vladivostok*. 2006; 6: 86–90. (In Russian)
 30. Calabrese E.J., Dhawan G. How radiotherapy was historically used to treat pneumonia: could it be useful today? *Yale J. Biol. Med.* 2013; 86 (4): 555–570.
 31. Kirkby C., Mackenzie M. Is low dose radiation therapy a potential treatment for COVID-19 pneumonia? *Radiother. Oncol.* 2020; 147: 221. <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2020.04.004>
 32. Wilson G.D., Mehta M.P., Welsh J.S., Chakravarti A., Rogers C.L., Fontanesi J. Investigating low-dose thoracic radiation as a treatment for COVID-19 patients to prevent respiratory failure. *Radiat. Res.* 2020; 194 (1): 1–8. <https://doi.org/10.1667/RADE-20-00108.1>
 33. Dhawan G., Kapoor R., Dhawan R., Singh R., Monga B., Giordano J., Calabrese E.J. Low dose radiation therapy as a potential life saving treatment for COVID-19-induced acute respiratory distress syndrome (ARDS). *Radiother. Oncol.* 2020; 147: 212–216. <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2020.05.002>
 34. Dubin I.N., Baylin G.J., Gobble J.W.G. The effect of roentgen therapy on experimental virus pneumonia; on pneumonia produced in white mice by swine influenza. *Am. J. Roentgenol. Radium Ther.* 1946; 55: 478–481.
 35. Hess C.B., Buchwald Z.S., Stokes W., Nasti T.H., Switchenko J.M., Weinberg B.D., Roupheal N., Steinberg J.P., Godette K.D., Murphy D., Ahmed R., Curran W.J. Jr, Khan M.K. Low-dose whole-lung radiation for COVID-19 pneumonia. *medRxiv*. 2020. Available at: <https://doi.org/10.1101/2020.07.11.20147793>. [Date of treatment: 05.01.2021].
 36. Hess C.B. et al. Radiation Eliminates Storming Cytokines and Unchecked Edema as a 1-Day Treatment for COVID-19 (RESCUE 1-19): A Randomized Phase III Trial of Best Supportive Care versus Whole Lung Low-Dose Radiation Therapy in Hospitalized Patients with COVID-19 [Electronic resource]. Emory Winship Cancer Institute. – 2020. – Available at: www.clinicaltrials.gov/ProvidedDocs/91/NCT04366791/Prot_SAP_000.pdf. – [Date of treatment: 05.01.2021].
 37. Ameri A. et al. Low-dose whole-lung irradiation for COVID-19 pneumonia: short course results [Electronic resource]. International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics. – 2020. – Available at: doi.org/10.1016/j.ijrobp.2020.07.026. – [Date of treatment: 05.01.2021].
 38. Castillo R. et al. Low-dose radiotherapy for COVID-19 pneumonia treatment: case report, procedure, and literature review [Electronic resource]. *Strahlentherapie und Onkologie*. – 2020. – Available at: doi.org/10.1007/s00066-020-01675-z. – [Date of treatment: 05.01.2021].
 39. Kirsch D.G., Diehn M., Cucinotta F.A., Weichselbaum R. Lack of supporting data make the risks of a clinical trial of radiation therapy as a treatment for COVID-19 pneumonia unacceptable. *Radiother. Oncol.* 2020; 147: 217–220.

Для корреспонденции*: Хомутова Елена Юрьевна – 644099 Омск, ул. Березовая, д. 3. Омская областная клиническая больница. E-mail: elenahomutova68@gmail.com

Хомутова Елена Юрьевна – доктор мед. наук, заведующая кафедрой лучевой диагностики ОмГМУ, Омск. <https://orcid.org/0000-0001-9508-2202>

Новиков Павел Вячеславович – канд. мед. наук, ассистент кафедры лучевой диагностики ОмГМУ, Омск. <https://orcid.org/0000-0001-9264-8071>

Шаталов Алексей Сергеевич – врач ординатор кафедры лучевой диагностики ОмГМУ, Омск. <https://orcid.org/0000-0001-8958-2454>

Contact*: Elena Yu. Khomutova – 3, Beregovaya str., Omsk, 644099, Russian Federation. Omsk regional clinical hospital. E-mail: elenahomutova68@gmail.com

Elena Yu. Khomutova – Doct. of Sci. (Med.), Head of the department radiodiagnostics OmSMU, Omsk. <https://orcid.org/0000-0001-9508-2202>

Alexey S. Shatalov – resident of the department radiodiagnostics OmSMU, Omsk. <https://orcid.org/0000-0001-9264-8071>

Pavel V. Novikov – Cand. of Sci. (Med.), assistant of the department radiodiagnostics OmSMU, Omsk. <https://orcid.org/0000-0001-8958-2454>