

## ТИПОВЕ БОЛКА ПРИ COVID-19 И ОСОБЕНОСТИ НА ПАТОГЕНЕТИЧНИТЕ МОЛЕКУЛНИ МЕХАНИЗМИ

С. Богданова-Петрова<sup>1</sup>, Т. Шивачева<sup>1</sup>, Цв. Георгиев<sup>1</sup>, П. Петров<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Първа катедра по вътрешни болести, Медицински университет „Проф. д-р П. Стоянов“ – Варна

<sup>2</sup>Катедра по психиатрия и медицинска психология, Медицински университет „Проф. д-р П. Стоянов“ – Варна

**Резюме.** Въпреки че минаха почти три години от обявяването на пандемията от Световната здравна организация (СЗО), COVID-19 все още предизвиква научен интерес. Заболяването има хетерогенна клинична картина с множество прояви от различни органи и системи. Понастоящем COVID-19 се възприема като полисиндромно възпалително заболяване, ангажиращо не само дихателната система, но и опорно-двигателния апарат, сърдечно-съдовата система, кожата, отделителната и нервната система, съпроводено е от редица хематологични, гастрохепатоентологични и ендокринни нарушения. В клиниката на заболяването фигурират и различни болкови феномени, често като единична проява или в комбинация със симптоми от различни органи и системи. Патогенезата на болката е сложна и все още няма единно мнение за точния механизъм, по който се осъществява. Патофизиологичните механизми включват няколко различни сигнални пътя, за които се предполага, че участват в генерирането на болковите импулси. Те са различни за различните типове болка. На този етап се обсъжда ролята на ангиотензин-конвертиращия ензим-2 (ACE), системата ренин-ангиотензин (РАС), ангиотензин-2-рецепторите (AT2R), директната невронална инвазия на вируса, участието на проинфламаторните цитокини, хипоксията, участието на макрофагите, както и ролята на свързактивността на имунната система, т.нар. „цитокинова буря“. Болката е резултат от сложни биохимични процеси и се повлиява в различна степен от биологични, физиологични и социални фактори. Познанията ни на този етап остават недостатъчни и са предмет на много изследвания, включващи основните патофизиологични и патогенетични механизми. Целта на настоящия обзор е да опише известните механизми за възникване и персистиране на болката при пациенти с COVID-19, както и да класифицира болковите феномени и да представи най-честите нейни локализации. Диагностиката и лечението на COVID-19 и асоциираната болка следва да се провеждат от мултидисциплинарен екип от специалисти, предвид хетерогенната клинична изява на заболяването.

**Ключови думи:** COVID-19, болка, патогенетични механизми

### ВЪВЕДЕНИЕ

Въпреки че минаха почти три години от обявяване от Световната здравна организация (СЗО) на пандемията, COVID-19 все още предизвиква научен интерес. Корона вирусната болест (COVID-19), причинена от SARS-CoV-2 вируса, бе доказана за пръв път в град Ухан (Китай) в края на 2019 година и бързо се разпространи по целия свят. Човечеството се сблъска с ново, невиджано до момента заболяване, което рефлектира върху здравния, социалния и икономическия аспект на живота в световен мащаб. Добре известно е, че заболяването може да има хетерогенна клинична картина и множество прояви, а патогенетичните механизми за тяхното развитие са все още предмет на задълбочени проучвания.

Разбиранията ни за заболяването, което първоначално бе смятано за грипозно подобна болест,

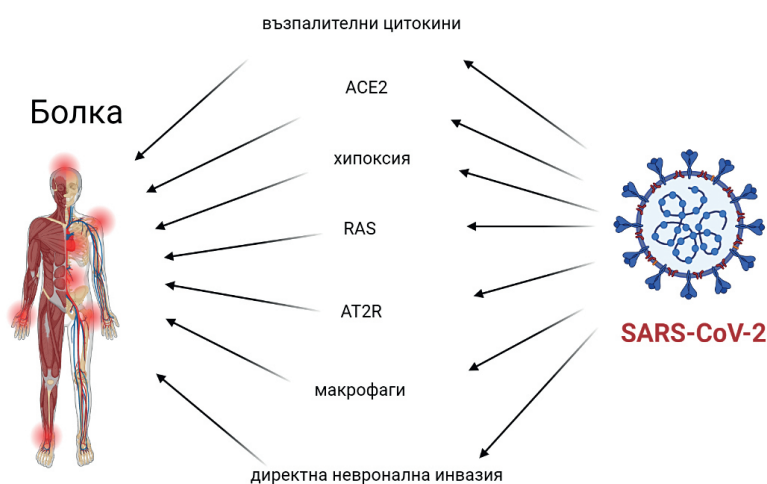
се промениха в хода на пандемията. В момента COVID-19 се възприема като полисиндромно възпалително заболяване, ангажиращо не само дихателната система, но и опорно-двигателния апарат, сърдечно-съдовата система, кожата, отделителната и нервната система. Съпроводено е от редица хематологични, гастрохепатоентологични и ендокринни нарушения. Тъканната увреда е имуномедирана, наподобявайки обострянията на разгънато ревматично заболяване. В клиниката на заболяването фигурират и различни болкови феномени, често като единична проява или в комбинация със симптоми от различни органи и системи. Според Международната асоциация за изучаване на болката (IASP) болката представлява „неприятно сетивно и емоционално преживяване, свързано с реални или потенциални увреждания на тъканите“ [1].

Болката е резултат от сложни биохимични процеси и се повлиява в различна степен от биологични, физиологични и социални фактори. Представлява субективно усещане, което се преживява само в самотата на нашите индивидуални умове и невинаги възприемането на болката е пропорционално на интензитета на увреждане на тъканите или на нежелания стимул. Правени са много изследвания, за да се установи зависимостта на болката от различни фактори, като степен на възпаление, тежест на заболяване, продължителност на симптоматиката и др. Болката може да доведе до психоемоционални прояви. Острата болка често предизвиква тревожност (анксиозност), докато хроничната болка е по-вероятно да предизвика депресия.

В обзора се описват известните механизми за възникване и персистиране на болката при пациенти с COVID-19, класифицират се болковите феномени и се представят най-честите нейни локализации.

### ПАТОГЕНЕТИЧНИ АСПЕКТИ НА БОЛКАТА ПРИ COVID-19

Патогенезата на болката е сложна и все още няма единно мнение за точния механизъм, по който се осъществява. Съществуват няколко различни сигнални пътя, които се обсъждат в генерирането на болковите импулси, част от които са представени на фигура 1.



### ПАТОГЕНЕЗА НА БОЛКАТА ПРИ COVID-19

Използвани съкращения: ACE2 – ангиотензин-конвертиращ ензим 2, RAS – ренин-ангиотензинова система, AT2R – ангиотензин 2 рецептори

Фиг. 1. Патогенетични механизми на болката при COVID-19

### Участие на ACE2

На този етап знаем, че вирусът SARS-CoV-2 използва ангиотензин-конвертиращ ензим-2 (ACE2) като клетъчен входен рецептор. Входният протеин, т.нар. шиповиден протеин S се състои от субединици S1 и S2, които са отговорни съответно за прикрепването и сливането на мембраната. Той се свързва с човешкия ACE2 (hACE2) рецептор в клетъчната мембрана чрез S1 субединицата на рецептор-свързващия домен (RBD) [2]. Трансмембранната протеаза серин протеаза-2 (TMPRSS-2) и ADAM металопептидазният домен 17 (ADAM17) на клетката гостоприемник са необходими за улавянето на S-протеина, за да се даде възможност за сливане на мембраната на вируса и гостоприемника чрез субединицата S2 [3]. В резултат на това SARS-CoV-2 навлиза в клетката чрез ендоцитоза и вирусната РНК се освобождава за репликация и транслация от клетката гостоприемник. Впоследствие се извършват вирусно сглобяване и екзоцитоза на новите вирусни частици, които ще заразят нови клетки.

ACE2 е металопроотеиназен ектоензим, който се намира в почти всички човешки органи. Неговата експресия варира в различните органи и тъкани и е най-голяма в епителните клетки на долните дихателни пътища, като алвеолоцити тип II, секреторни клетки, съдов ендотел, назални реснички и обонятелни клетки [4]. Намира се също в стомашно-чревния тракт, сърдечния мускул, епитела на роговицата, синовиалната мембрана, епитела на бъбреците, жлъчния канал, епитела на жлъчния мехур, клетките на Сертоли в тестисите и алвеоларните макрофаги [5]. ACE2 играе съществена роля в системата ренин-ангиотензин (RAS), като поддържа баланса на течностите и електролитите.

### Участие на PAC системата

Всички елементи, които участват в системата ренин-ангиотензин (PAC), са прицел на вирусно увреждане, следователно в генезиса на симптомите на заболяването, включително болката.

Серумният ренин, който се синтезира от бъбреците, се превърща в ангиотензин I (Ang I) под въздействи-

вие на ангиотензиногена. Основната функция на ангиотензин-конвертиращия ензим (ACE) е да преобразува ангиотензин I в ангиотензин II (Ang II). Активната форма всъщност е ангиотензин 1-7 (Ang-(1-7)). Той представлява октапептиден хормон, който действа чрез свързване с два типа рецептори, свързани с G-протеин (GPCRs), Ang I тип 1 (AT1) рецептор (AT1R) и Ang тип 2 (AT2) рецептор (AT2R) [6]. Най-съществено се оказва взаимодействието с GPCR и Mas-рецепторите. Октапептидът Ang-(1-7) притежава много висок афинитет към Mas-рецептора. Свързването му с него е до 100 пъти по-селективно в сравнение с AT1R и AT2R. MasR е широко разпространен и се експресира в централната (ЦНС) и периферната нервна система (ПНС), включително в дорзалния коренов ганглий (DRG) и гръбначен мозък [7].

Правени са експериментални модели, които установяват, че Ang-(1-7) може да намали производството на провъзпалителни цитокини като тумор-некротизиращия фактор (TNF)- $\alpha$ , интерлевкин (IL)-1 $\beta$ , интерферон (IFN)- $\gamma$  и IL-6 и едновременно с това да доведе до повишаване на експресията на противовъзпалителния цитокин IL-10. В крайна сметка това би довело до намаляване на MAPKs, JNK и PI3K сигнализиране. Изводът от този сигнален път е, че именно активирането на оста ACE2/Ang-(1-7)/Mas осигурява известен противовъзпалителен ефект.

#### **Участие на ангиотензин-2-рецепторите (AT2R)**

В патогенезата на болката участват и ангиотензин-2-рецепторите (AT2R). Този подтип на рецептора е пряко свързан с контрола на болката и може да действа като копротагонист, особено при проявата на острата болка [8]. При свързването на SARS-CoV-2, AT2 рецепторът на гостоприемника и Mas-медираните Ang-(1-7) ефекти имат важна роля в директното вирусно увреждане. SARS-CoV-2 може да причини понижаване на нивата на ACE2 на клетъчните повърхности, което може да доведе до натрупване на ангиотензин 2 (Ang-II). Това от своя страна пряко води до хиперактивация на RAS и засилен оксидативен стрес [9]. Чрез действието на различните продукти на разцепване на ангиотензиногена (част, от които действат като невротрансмитери и/или невромодулатори) и тяхното въздействие върху определени рецептори и пострецепторни пътища, може да се осъществи сложна каскада, засягаща спиналното предаване на ноцицептивна информация. Това се обсъжда при болните, при които

болката персистира след отшумяването на острата инфекция, т.нар. продължителен ковид. В заключение можем да кажем, че инфекцията със SARS-CoV-2 може директно да промени баланса между невромодулационните системи на ноцицепцията, което да доведе до поява на болка.

Активирането на ангиотензин-1-рецепторите (AT1R) влияе на ноцицепцията чрез фосфорилиране на p38 митоген-активирана протеин киназа (MAPK) [10]. Освен това октапептидът Ang II не е единственият продукт на разцепване, получен от действието на ACE2. Ангиотензин III (Ang III), който е C-терминален метаболит на ангиотензин II, също може да се свърже с AT1R и да участва в гръбначното ноцицептивно предаване [11]. Следователно инфекцията SARS-CoV-2 в гръбначния рог на човека може да наруши баланса между две противоположни системи: оста на ACE/Ang II/AT1 рецептора и оста ACE2/Ang (1-7)/MAS [12].

AT2R е замесен и в контрола на болката и може да играе ролята на протагонист/копротагонист [13]. Точният сигнален път все още остава неясен, но като работна хипотеза се обсъжда, че свързването на AT2R с G-протеина. Именно той осигурява активирането на серин/треонин протеин фосфатаза 2A (PP2A) в невроните, генериране на простагландин E2 от арахидонова киселина чрез ензима циклооксигеназа-1 (COX-1). Това в крайна сметка стимулира K<sup>+</sup> канали и предизвиква хиперполяризация на плазмените мембрани [14]. Съществуват и други сигнални пътища, като освобождаването на брадикинин и азотен оксид (NO). Налице са доказателства, че ангиотензин II може да провокира COX-2 индукция. Това активира възпалителната каскада, освобождават се различни цитокини, металопроотеинази и проинфламаторни медиатори.

#### **Засягане на ЦНС**

Болката може да е резултат и от директната невронална инвазия на вируса, защото той притежава изразен топицъм към нервната тъкан. SARS-CoV-2 е открит и в цереброспиналната течност [15]. Централната нервна система (ЦНС) може да бъде засегната и по ретрограден механизъм. Респираторните капчици, съдържащи SARS-CoV-2, достигат до носната лигавица и вирусът може директно да зарази обонятелните сензорни неврони, след което да навлезе в мозъка от обонятелния нерв [16]. SARS-CoV-2 може да се разпространи в ЦНС чрез съдовете, защото капиллярите (кръвоносни и лимфни), които се на-

мират в носната лигавица, експресират ACE2 за рецептори. ACE2 рецепторите се експресират и в глиалните клетки, както и в невроните. Високият афинитет на вируса към тези рецепторите може да причини пряко увреждане на невроналните клетки, най-често сензорните неврони [17]. В подкрепа на факта, че SARS-CoV-2 притежава невротропизъм, е това, че част от клиничните прояви на заболяването е невропатията, съпроводена със или без невропатна болка [18]. Именно способността да нахлуе в централната нервна система [19] се смята като причина за един от най-често срещаните симптоми на заболяването – anosmia и дисгеузия [20]. Предполага се, че всъщност става дума за дисавтономия [21] поради директна инвазия на мозъчния ствол [22].

Един от отличителните белези на заболяването е дисоциацията между кислородната деатурация и липсата на явна диспнея, която понастоящем се приписва на дисфункция на мозъчния ствол [23]. Склонността на вируса към невронна инвазия може да доведе до това, преобладавалите от острия стадий на заболяването да се сблъскат не само с хронични респираторни симптоми (кашлица, задух) и затруднено връщане към обичайния си двигателен капацитет (т.нар. продължителен COVID) [24], но също така и с дългосрочни неврологични последици като дисавтономия, невромускулна слабост, лесна умора, когнитивно увреждане и тревожност [25]. Присъствието на вируса и неговата репликация в нервната тъкан е трудно доказуемо в клиничната практика. Затова свързването на вирус/ACE2 и експресията на рецептора в нервната тъкан не означава непременно, че SARS-CoV-2 причинява директно увреждане на ЦНС и/или ПНС при всички пациенти. Хроничните болкови прояви, изявяващи се като дифузни миалгии и артралгии, биха могли да са израз на ноцицептивна болка, която от патофизиологична гледна точка обикновено се отнася до наличието на тъканно увреждане.

#### **Участие на цитокини**

Обсъжда се и участието на проинфламаторните цитокини [26]. От направените до момента проучвания става ясно, че нивата на цитокините в серума на пациенти с COVID-19 са повишени, включително тумор-некротизиращият фактор (TNF), интерлевкин-2 (IL-2) и гранулоцит-макрофаг-колония стимулиращият фактор (GM-CSF) [27]. Това се обсъжда като един от патофизиологичните механизми на възникване на главоболието, което е един от най-често срещаните болкови симптоми при заболяването.

#### **Участие на хипоксията**

Влияние оказва и хипоксията, която настъпва вследствие на вирусната инвазия в белодробния паренхим. Теоретично, нарушеният газообмен, водещ до мозъчна хипоксия, увеличава анаеробния мозъчен метаболизъм, което води до натрупване на кисели метаболити. Това може да се изрази в промени на мозъчния кръвоток, с дилатация на мозъчните съдове и мозъчен оток, което клинично да се изяви с главоболие и различни по степен количествени и/или качествени промени в съзнанието.

#### **Участие на макрофагите**

Макрофагите също участват в патогенезата на болката. Те, като клетки на имунната система, стимулират производството на възпалителни медиатори като IL-1 $\beta$ , TNF и брадикинини. Тези медиатори основно повлияват функцията на сензорните неврони в областта на дорзалния коренов ганглий (DRG) и чрез сложни процеси на сенсибилизация (активиране) могат да предизвикат болка и хипералгезия [28]. Макрофагите допринасят както за иницирането на болковата симптоматика (остър тип болка), така и за поддържането на такава (хроничен тип болка) [29]. Тези клетки могат да приемат различни фенотипове: възпалителен (M1) фенотип, когато инфилтрират DRG по време на острата възпалителна болка, и разделителен (M2) фенотип, който вероятно работи чрез възстановяване на митохондриалните функции на невроните, т.е. да участват в репаративните функции [30]. Ефектът им се определя чрез няколко сложни оси (сигнални пътища). Мембраният гликопротеин OX-2 (CD200), който се експресира върху клетките от миелоидната линия и неговия рецептор (CD200R), действат като важни контролни точки на имунния отговор посредством инхибиране на сигналните пътища на митоген-активираната протеин киназа (MAPK) и липидните кинази (PI3K/Akt) [31]. Така, инхибиторната ос CD200/CD200R работи за предотвратяване на прекомерния възпалителен стимул, дори когато е вторичен спрямо инфекциозни агенти. Чрез сигнални мрежи, включващи молекули и транскрипционни фактори, тя може да насърчи поляризацията на макрофагите към полезния фенотип M2. Това дава основания да се работи в посока модулиране на CD200/CD200R инхибиторната ос, което би довело до намаляване на болката и отслабване на свръхвъзпалителния отговор, вследствие на инфекцията. Активирането на същата ос повишава още производството на интерферон (IFN) и вирусния клирънс [32].



### **Участие на свръхактивност на имунната система**

Не на последно място, се обсъжда и ролята на свръхактивността на имунната система, която се наблюдава при част от пациентите, заразени със SARS-CoV-2, т.нар. „цитокинова буря“, резултат на активно имуномедирано възпаление. Тя се получава вследствие на дисрегулацията в производството на разтворими имунни медиатори. Настъпва активиране и инхибиране на различни подтипове имунни клетки и следователно дисрегулация между производството на медиатори с противовъзпалително действие и вещества, които предизвикват извличане на други клетъчни елементи, увреждане на ендотела и промяна на микроциркулацията. Освобождават се провъзпалителни цитокини като IL-6, TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-8 и IL-12, както и IFN- $\gamma$  индуцируем протеин (IP10; наричан също мотив хемокинов лиганд 10, CXCL10), макрофагов възпалителен протеин 1A (MIP1A) и моноцитен хемоатрактант протеин-1 (MCP1) [33].

### **ТИПОВЕ БОЛКА ПРИ COVID-19**

Спектърът на болката при пациенти с COVID-19 е хетерогенен и най-често се регистрира главоболие, гърлобол (ангина), артралгии, миалгии, гръдна болка (вкл. плевродиния), абдоминална болка, невропатна болка и други.

Болката в гърлото (гърлобол) е един от най-честите симптоми. Честотата му варира в рамките на 12.5-23.2% от пациентите [34]. Предполага се, че механизмите за поява на този симптом са подобни както при другите респираторни вируси. Основна е ролята на възпалителни медиатори (напр. простагландини и брадикинин) в дихателните пътища в отговор на инфекцията със SARS-CoV-2, като по този начин се засягат сетивните нерви в тъканните структури на гърлото [35]. Друг фактор е свързването на вируса с рецептора му, който се експресира и по епителните клетки на фаринкса, като това води до клетъчна деструкция и последващо възпаление.

При пациентите с COVID-19 може се наблюдава и болката в гърдите. Болката в гърдите се определя като дискомфорт или болка в областта между шията и горната част на корема. Според различни автори честотата на този симптом варира в рамките 1.6-17.7% [36]. Болката в гърдите може да бъде рисков фактор за развитие на тежък COVID-19 или смърт [37]. Предполага се, че болката в гърдите може да е резултат от сър-

дечно увреждане или плеврална възпалителна инфекция [38]. Кардиомиоцитите притежават ACE2 рецептори и вирусът може директно да нахлуе в тях и да причини миокардно увреждане, което да доведе до покачване на биомаркерите за миокардна некроза [39]. Увреждането може да настъпи и в хода на една тежкопротичаща възпалителна реакция, т.нар. „цитокинова буря“. Също така някои възпалителни медиатори, освободени в плевралното пространство, могат да задействат рецептори за болка в плеврата, като по този начин причиняват болка в гърдите [40]. Сърдечното увреждане може да е резултат и на респираторна дисфункция и хипоксемия, предизвикана от COVID-19 [41].

В спектърта на болковите изяви присъства и абдоминалната болка. При пациентите с COVID-19 болката в корема може да е една от първите прояви на заболяването. Честотата ѝ варира в рамките на 1,9-14,5% [42]. В патогенезата на коремната болка участват няколко фактора. ACE2 се експресира в изобилие в стомашно-чревния тракт, особено в тънките и дебелите черва, следователно SARS-CoV-2 може да атакува храносмилателната система чрез свързване с ACE2 и да причини болка чрез директната вирусна инвазия [43]. Пневмонията е най-честата екстраабдоминална причина за коремна болка, особено в детска възраст, като увеличените мезентериални лимфни възли се считат за потенциален участник в механизъм при наличие на коремна болка [44].

При пациентите със SARS-CoV-2 често се установяват и болки от страна на мускулно-скелетната система – артралгии и миалгии. **Миалгията** представлява симптом на мускулна болка или дискомфорт и се манифестира при системна или локална инфекция [45]. Тя обикновено е по-скоро дифузна, отколкото локализирана. Според различни източници честотата варира от 49.3 до 60.9% при пациентите с COVID-19 [46]. Миалгията по време на инфекция със SARS-CoV 2 се свързва с повишените нива на интерлевкин-6. ACE2 се експресира от миоцитите на скелетните мускули, т.е. вирусът може директно да инфектира мускулните клетки и да доведе до клетъчна деструкция, което се установява с покачване на стойностите на КФК и ЛДХ в серума на болните [47]. Също така възпалителните цитокини стимулират производството на простагландин E2, а простагландин E2 медира болката чрез периферни болкови рецептори. Засягането на периферната нервна система при инфекция със SARS-CoV-2

също може да доведе до мускулна болка [48]. Артралгиите представляват болки в ставите. Те не са често срещан симптом – приблизително 2,5% от пациентите с COVID-19 съобщават за артралгия [49]. **Артралгията** по време на инфекция със SARS-CoV-2 се свързва с повишените нива на провъзпалителни цитокини като интерлевкин-6, интерлевкин-1 и TNF-алфа. ACE2 се експресира от синовиоцитите, т.е. вирусът може да навлезе в синовиалната мембрана. Подобно на миалгиите, и тук възпалителните цитокини стимулират производството на простагландин E2, който медира болката чрез периферни болкови рецептори.

Като най-честа болкова проява при болните с COVID-19 се определя главоболието. Механизмът на предизвиканото от COVID-19 главоболие остава неясен. Честотата му варира от 35.4 до 55.8% от пациентите [50]. Възможни са няколко причини. При болните с COVID-19, които споделят за главоболие, се установяват повишени нива на цитокини в серума [51], като тумор-некротизиращия фактор (TNF), интерлевкин-2 (IL-2) и гранулоцит-макрофаг-колония стимулиращия фактор (GM-CSF) [52]. Доказано е участието на тези цитокини, освободени от имунните клетки в отговор на други вирусни инфекции, като причина за поява на главоболие [53]. Също така, когато SARS-CoV-2 нахлуе в белодробната тъкан, може да причини нарушения на алвеоларния газообмен, което да доведе до хипоксия в мозъка, увеличаване на анаеробния метаболизъм на митохондриите в мозъчните клетки и натрупване на киселинни метаболити. Това води до обструкция на церебралния кръвен поток, оток на мозъчните клетки, цереброваскуларна дилатация и главоболие поради исхемия и конгестия [54]. Освен това главоболието може да е резултат от директното нахлуване на SARS-CoV-2 в нервната система.

Това често провокира появата и на други неврологични симптоми освен главоболието, като замаяност, гадене и повръщане [55].

Патоанатомично, при аутопсията на пациенти с COVID-19, се наблюдават конгестия и оток на мозъчната тъкан, както и невронална дегенерация. SARS-CoV-2 се установява и в гръбначномозъчната течност. Невронният път е важен начин невротропните вируси да навлязат в централната нервна система. Правени са експериментални проучвания при трансгенни мишки, които показват, че представители на семейство коронавируси като SARS-CoV или коронавируса на блискоизточния респираторен синдром (MERS-COV) могат да навлизат в някои области на мозъка чрез обонятелните нерви, когато се прилага интраназално. Възможно е и ретроградно инфилтриране на вируса в ЦНС участъци като нервус тригеминус чрез очната конюнктива или чрез вкусовите пъпки на езика при попадане на аерозолни капчици, съдържащи SARS-CoV-2.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Болката е субективен симптом, свързан с много широк спектър от заболявания, включително и COVID-19. Патогенетичните механизми на болката при различни заболявания не са идентични. Обсъждат се и се проучват сложни взаимодействия на клетъчно и междуклетъчно ниво, част от които са изяснени.

Болковият пъзел предстои да бъде уточнен и в светлината на COVID-19. Психоемоционалното състояние и функцията на имунната система са тясно свързани и определят значителна част от болковите усещания. Персонализираната медицина и индивидуална грижа за всеки болен, включително от COVID-19, са необходимост.