

Особенности патогенеза коронавирусной инфекции и перспективные направления терапии



Ю.Ю. Кобеляцкий

Коронавирусная инфекция в условиях пандемии продолжает набирать силу. Даже самые развитые в экономическом и в медицинском отношении страны испытывают большие сложности в контроле над распространением и лечением данной патологии. Это связано с тем, что ни один из фармпрепаратов еще не продемонстрировал свою безопасность и эффективность для лечения пациентов с COVID-19 [11]. Несмотря на отсутствие эффективной этиотропной терапии и вакцинопрофилактики, пациенты с COVID-19 нуждаются в оказании медицинской помощи. На что следует ориентироваться врачам, оказывая помощь данной категории пациентов? В первую очередь на те патогенетические процессы, которые протекают в организме больного, на синдромы и симптомокомплексы, которые наблюдаются в процессе лечения. Ниже приведен обзор актуальных данных о патологических процессах, протекающих в организме пациентов с COVID-19, в систематизированном виде.

Возможные пути вирусной инвазии и иммунный ответ

Как и большинство других представителей семейства коронавирусов, бета-коронавирус обладает высокой видовой специфичностью, но едва заметные генетические изменения могут значительно изменить тропизм тканей, спектр хозяев и патогенность.

Домен, связывающий рецептор белка оболочки S (S) SARS-CoV-2, структурно сходен с доменом SARS-CoV, несмотря на вариацию аминокислот в некоторых ключевых остатках. Дальнейший обширный структурный анализ убедительно свидетельствует о том, что SARS-CoV-2 может использовать рецептор ангиотензинпревращающего фермента 2 типа (АПФ-2) для проникновения в клетки – тот же рецептор, облегчающий SARS-CoV инфицирование эпителия дыхательных путей и альвеолоцитов 2 типа, синтезирующих легочный сурфактант. В целом белок коронавируса делится на домены S1 и S2, в котором S1 отвечает за связывание рецептора, а домен S2 – за слияние с клеточной мембраной. Домен S1 SARS-CoV и SARS-CoV-2 содержит около 50 постоянных аминокислот. Идентификация нескольких ключевых остатков (Gln493 и Asn501), которые регулируют связывание домена рецептора SARS-CoV-2 с АПФ-2, еще раз подтверждает, что SARS-CoV-2 приобрел способность к передаче от человека к человеку.

Сразу после связывания с рецептором вирус SARS-CoV-2 попадает в клетки, где сталкивается с врожденным иммунным ответом. Для продуктивного заражения нового хозяина SARS-CoV-2 должен быть способен подавлять или уклоняться от передачи сигналов врожденного иммунитета. Тем не менее в значительной степени неизвестно, как SARS-CoV-2 удается избежать иммунного ответа и стимулировать патогенез. Учитывая, что COVID-19 и SARS имеют сходные клинические особенности, SARS-CoV-2 может иметь механизм патогенеза, сходный с SARS-CoV. В ответ на инфекцию SARS-CoV система интерферона (IFN) I типа индуцирует экспрессию IFN-стимулированных генов (ISG) для ингибирования репликации вируса. Чтобы преодолеть эту противовирусную активность, SARS-CoV кодирует по меньшей мере 8 вирусных антагонистов, которые модулируют индукцию IFN и цитокинов для уклонения от эффекторной функции ISG.

Реакция иммунной системы хозяина на вирусную инфекцию путем воспаления и клеточной антивирусной активности имеет решающее значение для ингибирования репликации и распространения вируса. Однако чрезмерный иммунный ответ вместе с литическим воздействием вируса на клетки приведет к прогрессированию патогенеза. Прогрессирование острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС) и обширное повреждение легких при COVID-19 являются дополнительными признаками того, что АПФ-2 могут быть путем проникновения для SARS-CoV-2, поскольку известно, что эти рецепторы широко присутствуют на реснитчатых клетках эпителия дыхательных путей и альвеолоцитах 2 типа, синтезирующих сурфактант и определяющих воздушность легких.

Исследования показывают, что более высокое коли-

чество CD3 и CD4 T-клеток может защитить пациентов от развития ОРДС, но пока аналогичное заключение невозможно сделать в отношении летальности. Количество CD8 было значительно выше у тех, кто выжил. Эти результаты указывают на важную роль CD4 и CD8 T-клеток в развитии и течении пневмонии при COVID-19. Более ранние исследования показали, что SARS-CoV, который, как сообщалось, имеет те же рецепторы проникновения в клетку, что и SARS-CoV-2, может инфицировать иммунные клетки, включая T-лимфоциты, моноциты и макрофаги.

Цитокиновый шторм у пациентов с SARS и COVID-19

Синдром высвобождения цитокинов (CRS), или цитокиновый шторм, является формой синдрома системного воспалительного ответа [12].

Развитие цитокинового шторма является потенциально фатальным иммунным состоянием, которое характеризуется быстрым делением и гиперактивностью T-клеток, макрофагов, натуральных киллеров и гиперпродукцией более чем 150 воспалительных цитокинов и хемокинов, которые высвобождаются иммунными или неименными клетками [13]. В сыворотке от пациентов с диагнозом SARS наблюдается повышение уровня провоспалительных цитокинов (например, интерлейкина (IL)-1, IL-6, IL-12, интерферона гамма (IFN γ), IFN γ -индуцированного белка 10 (IP10), макрофагального воспалительного белка 1A (MIP1A) и хемоаттрактантного белка-1 моноцитов (MCP1), которые связаны с воспалением и серьезным повреждением легких. Также сообщается, что пациенты, инфицированные SARS-CoV-2, имеют более высокие уровни провоспалительных цитокинов в плазме, включая IL-1, IL-2, IL-7, TNF- α , GSCF, MCP1, по сравнению со здоровыми взрослыми. Важно отметить, что у пациентов в отделении интенсивной терапии (ОИТ) уровни GSCF, IP10, MCP1 и TNF α значительно выше, чем у пациентов, не находящихся в ОИТ, что позволяет предположить, что *цитокиновый шторм может быть основной причиной тяжести заболевания*. Неожиданной находкой у таких пациентов стало повышение уровня противовоспалительных цитокинов, таких как IL-10 и IL-4, что было необычным явлением для острой фазы вирусной инфекции.

Неконтролируемая продукция воспалительных цитокинов способствует острому повреждению легких и развитию ОРДС [13]. ОРДС сопровождается окислительным повреждением липидов цитомембран, увеличением содержания активных форм кислорода (reactive oxygen species, ROS) в 10 раз, выбросом лизосомальных протеаз. Развивается апоптоз легочных эпителиальных и эндотелиальных клеток, происходит повреждение клеточного барьера, возрастает сосудистая проницаемость, следствием чего являются отек и гипоксия [1].

Высвобождение большого количества цитокинов тесно связано с развитием следующих клинических симптомов:

> IFN γ обуславливает лихорадку, озноб, головную боль, головокружение и усталость (данный симптомокомплекс

традиционно в нашей стране носит название синдрома эндогенной интоксикации – *Прим. авт.*);

> TNF α может быть причиной гриппоподобных симптомов, подобных IFN γ с лихорадкой, общим недомоганием и слабостью, но также может обуславливать повышенную проницаемость сосудов, кардиомиопатию, повреждение легких и синтез белков острой фазы;

> IL-6 может приводить к повышению сосудистой проницаемости, активации системы комплемента и коагуляционного каскада, приводящих к характерным симптомам тяжелого CRS, таким как диссеминированное внутрисосудистое свертывание крови (ДВС-синдром);

> следует отметить, что IL-6, вероятно, вызывает кардиомиопатию, вызывая дисфункцию миокарда, которая часто наблюдается у пациентов с CRS;

> кроме того, активация эндотелиальных клеток также может быть одним из признаков тяжелого CRS. Эндотелиальная дисфункция может привести к капиллярной утечке, гипотонии и коагулопатии [12].

Эндотелиальная дисфункция

Сердечно-сосудистые ткани или клетки, которые экспрессируют рецепторы АПФ-2, потенциально подвержены риску инфицирования SARS-CoV-2. У пациентов с высоким риском по сердечно-сосудистым заболеваниям (ССЗ) потеря АПФ-2 в результате интернализации рецепторов, вызванной SARS-CoV-2, обострит ССЗ. Снижение экспрессии рецепторов АПФ-2 в сосудистой стенке способствует развитию эндотелиальной дисфункции и воспалению, особенно при таких сопутствующих заболеваниях, как атеросклероз и диабет [17].

При развитии эндотелиальной дисфункции происходит нарушение баланса вазоконстрикторных и вазодилатирующих факторов: эндотелий начинает работать в пользу уменьшения вазодилатации, а также провоцирует развитие воспалительных процессов и тромбообразование. Обычно такое нарушение работы эндотелия сопровождается нарушением коагуляции, повышением уровня фибриногена, снижением процессов фибринолиза и антикоагуляции, также при этом усиливается высвобождение ингибитора активатора плазминогена 1 типа, фактора Виллебранда. Одним из основных медиаторов сосудистого эндотелия, который оказывает вазодилатирующее действие, уменьшает адгезию тромбоцитов и лейкоцитов, является оксид азота (NO). NO способен изменять диаметр сосудов разного калибра, обеспечивает расширение сосуда и улучшение микроциркуляции. При эндотелиальной дисфункции происходит значительное снижение продукции NO, что приводит к преобладанию действия вазоконстрикторов, тромбосана А2, серотонина; кроме того, значительно усиливается адгезия тромбоцитов.

При повреждении эндотелия в результате вирусного воздействия на ткани легких происходит снижение продукции NO вследствие усиленного разрушения оксида азота от действия свободных радикалов, снижение доступности предшественника оксида азота – L-аргинина, снижение эндотелийзависимой вазодилатации. L-аргинин представляет собой частично заменимую аминокислоту, из которой под влиянием NO-синтетазы эндотелия производится NO. Экзогенное поступление L-аргинина как субстрата для синтеза оксида азота является патогенетически обоснованным путем уменьшения проявлений эндотелиальной дисфункции [18].

Клиническая характеристика больных COVID-19

По данным китайских авторов, 80,9% случаев заболевания были легкими, 13,8% – тяжелыми, 4,7% – критическими

[3]. Симптомы инфекции COVID-19 появляются после инкубационного периода примерно в 5,2 дня. Период от появления симптомов COVID-19 до смерти варьировал от 6 до 41 дня с медианой 14 дней. Этот период зависит от возраста и состояния иммунной системы пациента. Он был короче среди пациентов старше 70 лет по сравнению с более молодыми пациентами. Наиболее распространенные симптомы в начале болезни COVID-19 – лихорадка, кашель и усталость, в то время как более поздние симптомы включают появление мокроты, головную боль, кровохарканье, диарею, одышку и лимфопению.

Коронавирус является «великим имитатором». Симптоматика может быть похожа практически на любую патологию. С самого начала эта инфекция была недооценена и неправильно понята. Это не просто лихорадка и кашель, приводящие к нарушениям дыхания, как думали вначале. Можно ее перепутать с простудой и гриппом. Она может проявляться гастроинтестинальными нарушениями – диареей, потерей аппетита, тошнотой, рвотой, болями в животе. Также возможны покраснение глаз, насморк, потеря вкуса и обоняния, мышечные боли, усталость, появление сыпи по всему телу, области отека и красноты в виде пятен. В более тяжелых случаях отмечены нарушение сердечного ритма, сердечная недостаточность, почечное повреждение, спутанность сознания, головные боли, судороги, синдром Гийена-Барре, обмороки и проблемы с гликемическим контролем.

Клинические признаки, выявленные с помощью компьютерной томографии грудной клетки, представлены двусторонней интерстициальной пневмонией и частым развитием симптома «матового стекла». Среди других признаков следует отметить РНК-емью, респираторный дистресс-синдром взрослых (РДСВ), острую сердечную недостаточность, взоросе приводили к смерти.

По данным визуализации, в некоторых случаях множественные очаги наблюдались в субплевральных областях обоих легких, что, вероятно, вызывало как системный, так и локализованный иммунный ответ и приводило к усилению воспаления.

COVID-19 показал некоторые уникальные клинические особенности, которые включают тропность к нижним дыхательным путям, что проявляется более редкой встречаемостью симптомов поражения верхних дыхательных путей, таких как ринорея, чихание и боль в горле. Кроме того, на основании результатов рентгенограммы грудной клетки при поступлении в некоторых случаях отмечается инфильтрат в верхней доле легкого.

Важно отметить, что в то время как у пациентов, инфицированных COVID-19, развивались желудочно-кишечные симптомы, такие как диарея, аналогичные расстройства желудочно-кишечного тракта редко встречались при инфекциях MERS-CoV или SARS-CoV. Поэтому важно протестировать образцы фекалий и мочи, чтобы исключить потенциальный альтернативный путь передачи, особенно через работников здравоохранения, пациентов и т.д. Следовательно, разработка методов для идентификации различных способов передачи, таких как пробы фекалий и мочи, срочно необходимы для внедрения стратегий по подавлению и/или минимизации передачи и для разработки терапевтических средств для борьбы с заболеванием.

Респираторные проявления COVID-19 [4]

Пневмония COVID-19, несмотря на то, что в большинстве случаев она подпадает под берлинское определение ОРДС, – специфическое заболевание, отличительными признаками которого являются *тяжелая гипоксемия, сопровождающаяся почти нормальным состоянием дыхательной системы* (более 50% из 150 пациентов, оцененных авторами и дополнительно подтвержденных несколькими коллегами в Северной Италии). Такая комбинация почти никогда не встречается при тяжелом ОРДС. Эти пациенты с выраженной гипоксической болезнью, несмотря на единую этиологию (SARS-CoV-2), могут иметь совершенно разную симптоматику: нормальное дыхание («тихая» гипоксемия) или выраженная одышка; отвечают на оксид азота или нет; глубоко гипокапнический или нормо- / гиперкапнический вариант дыхательной недостаточности; способность реагировать на положение лежа на животе или нет. Следовательно, та же болезнь на самом деле представляет собой внушительную неоднородность.

Выдвигается гипотеза, что различные варианты течения COVID-19 у пациентов ОИТ определяются взаимодействием следующих факторов:

– тяжестью инфекции, реакцией, физиологическими резервами и сопутствующими заболеваниями больного;

– ответной дыхательной реакцией пациента на гипоксемию;

– временем, прошедшим между началом заболевания и наблюдением в больнице.

Взаимодействие между этими факторами приводит к развитию спектра заболеваний, проявляющихся в виде двух основных «фенотипов»:

– тип L, характеризующийся низкой эластичностью (т.е. высокой податливостью), низким отношением вентиляции к кровотоку, низким весом и низкой рекрутабельностью легких;

– тип H, характеризующийся высокой эластичностью, высоким шунтом справа налево, высоким весом легких и высокой рекрутабельностью.

Алгоритм ведения больных со средним и тяжелым ОРДС и COVID-19 предусматривает:

– более высокое положительное давление в конце выдоха (ПДКВ);

– использование миорелаксантов для достижения респираторных целей;

– положение на животе 12-16 часов в день вплоть до использования 24-часовой инфузии миорелаксантов для устранения асинхронии с респиратором и повышенного пикового давления в дыхательных путях;

– применение протокола отлучения от искусственной вентиляции легких (ИВЛ), который включают ежедневную оценку на готовность к спонтанному дыханию;

– минимизацию непрерывной или прерывистой седации путем нацеливания на конкретные конечные точки титрования (легкая седация, если отсутствуют противопоказания) или путем ежедневного прерывания продленной седативной инфузии [19];

– использование рекрутмент-маневра, если больной отвечает на повышенное ПДКВ;

– использование короткого курса глюкокортикоидов;

– рассмотрение возможности использования ингаляций NO и вено-венозной экстракорпоральной мембранной оксигенации (ЭКМО) при стабильной гемодинамике (вено-артериальной – при шоке).

Факторы риска, связанные с развитием ОРДС и прогрессированием от ОРДС до смерти, включали пожилой возраст, нейтрофилию, дисфункцию органов и коагулопатию (например, более высокий уровень лактатдегидрогеназы и D-димера).

Тяжесть повреждения легких коррелировала с обширной легочной инфильтрацией нейтрофилами и макрофагами и более высоким количеством этих клеток в периферической крови у пациентов с ближневосточным респираторным синдромом. Нейтрофилы являются основным источником хемокинов и цитокинов. Нейтрофилы рекрутируются в легкие цитокинами, которые затем активируются и высвобождают токсичные медиаторы, что сопровождается обширным образованием свободных радикалов и активных форм кислорода. Они, в свою очередь, подавляют эндогенные антиоксиданты, что приводит к окислительному повреждению клеток легочной ткани [20].

Ранее опубликованные контролируемые клинические испытания с N-ацетилцистеином показали, что у пациентов с ОРДС снижена концентрация глутатиона в плазме и эритроцитах. Было также показано, что жидкость альвеолярного эпителиального покрова пациентов с ОРДС имеет дефицит общего глутатиона по сравнению с нормальными участками. Глутатион является одним из главных антиоксидантов организма, который, как было показано, играет важную роль в антиоксидантной защите, метаболизме питательных веществ и регуляции клеточных событий, включая продукцию цитокинов и иммунный ответ.

В исследовании у пациентов с пневмонией, вызванной COVID-19, у которых развился ОРДС, было более высокое количество нейтрофилов, чем у пациентов без ОРДС, что, возможно, приводило к активации нейтрофилов для выполнения реализации иммунного ответа против вируса, но в то же время способствовало цитокиновому шторму.

Гиперкоагуляция и тромбоз [10]

У большинства критических больных с COVID-19 прежде всего определяются респираторные симптомы (пневмония и ОРДС), но многие из них прогрессируют до более тяжелых системных проявлений заболевания и полиорганной недостаточности. Многие больные не отвечают адекватно на респираторную поддержку и даже ЭКМО. Это значит, что существует что-то еще, что не укладывается в рамки пневмонии и ОРДС. Одним из наиболее значимых проявлений, связанных с плохим прогнозом, является развитие коагулопатии.

На основании находок итальянских врачей при аутопсиях более 50 умерших критических больных с COVID-19 преимущественно определялись респираторные изменения (пневмония и ОРДС). Однако, по заключению авторов, это не пневмония в строгом смысле данного понятия, а *тромбовоспаление, приводящее к коагулопатии и эндотелиальной дисфункции с диффузным микро- и макротромбозом*. Легкие поражаются в наибольшей степени, так как в них наибольший уровень воспаления.

На основании продолжающейся смены концепций есть мнение не проводить рутинно компьютерную томографию, как и не переводить рано больных на ИВЛ. Прежде всего это связано с тем, что вентиляция легких без адекватного кровотока в них является бесполезной. Основная идея вентиляции – в улучшении оксигенации, для чего необходимо оптимальное соотношение вентиляции и перфузии и сохранности механизма венозной гипоксической вазоконстрикции. В действительности 9 из 10 больных умирают вследствие сердечно-сосудистых, а не респираторных причин. *Это венозный макротромбоз, а не пневмония определяет летальность!* Исследователи обнаружили, что у критических больных с COVID-19 имеется относительно сохраненная механика легких, что не согласуется с классическим определением ОРДС, а больше похоже на сосудистую легочную патологию. Представляется, что по крайней мере у значительной части больных пусковым механизмом дыхательной недостаточности в действительности являются тромбоз и эндотелиальная дисфункция.

Подтверждением этих слов являются данные американских авторов о 5 случаях рефрактерной дыхательной недостаточности, сопровождавшейся шоком, требовавшей механической вентиляции. По мнению исследователей, причиной претерминального состояния может быть легочный микро- и макротромбоз. Тромболитическая терапия ингибитором тканевого тромбопластина (tPA) для растворения тромбов во всех случаях сопровождалась улучшением альвеолярной вентиляции, оксигенации и/или явлений шока.

Использование простых и доступных лабораторных маркеров необходимо при ведении пациентов с COVID-19. Имеется несколько сообщений об очень высокой частоте как артериальных, так и венозных тромбоэмболических осложнений у пациентов с COVID-19. Частота венозной тромбоэмболии достигала 25%, а некоторые больные умерли от этого осложнения. Дополнительным подтверждением вышесказанного является повышенная частота инфарктов, инсультов и многих других тромбоэмболических заболеваний у пациентов вследствие сложных, но хорошо изученных патофизиологических механизмов.

Лабораторные маркеры, включая D-димер, были у этих пациентов значимыми. При пороговом значении D-димера 1,5 мкг/мл для прогнозирования венозной тромбоэмболии чувствительность составила 85,0%, специфичность – 88,5%, отрицательная прогностическая ценность – 94,7%. Исследователи предположили, что D-димеры можно использовать для мониторинга эффективности действия антикоагулянтов, хотя эта практика не является общепринятой.

Среди гематологических изменений у больных коронавирусной инфекцией можно отметить повышение D-димера, фибриногена и других воспалительных маркеров. В отличие от классического ДВС-синдрома у этих больных степень увеличения активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ) часто меньше, чем удлинения протромбинового времени (вероятно, в связи с повышением уровня фактора VIII). Развитие ДВС-синдрома может наступить на последующих стадиях развития болезни и определять ухудшение прогноза.

Введение низкомолекулярного гепарина (НМГ) было рекомендовано для лечения COVID-19, что связано с улучшением прогноза у тяжелых пациентов с COVID-19 и коагулопатией с учетом противовоспалительных свойств НМГ. 28-дневная летальность при терапии НМГ была ниже у пациентов с сепсис-индуцированной коагулопатией (SIC ≥ 4 баллов) или уровнем D-димера $>3,0$ мкг/мл (в 6 раз выше нормы).

Принимая во внимание повышенный риск венозного тромбоэмболизма у пациентов с COVID-19, нужно учитывать лекарственные взаимодействия между противовирусными препаратами и новыми оральными антикоагулянтами (НОАК), НМГ, нефракционированным гепарином (НФГ) с или без механической тромбопрофилактики для выявления предпочтений у больных в ОИТ в остром периоде заболевания. Пациенты должны получать обычные профилактические дозы НМГ (предпочтительнее) или НФГ

Продолжение на стр. .

Особенности патогенеза коронавирусной инфекции и перспективные направления терапии

Продолжение. Начало на стр. .

5000 МО 2 р/день подкожно. Нет данных по использованию адаптированных доз антикоагулянтов (высоких профилактических или терапевтических) или продленной тромбопрофилактики после выписки. НМГ и НФГ являются препаратами для бриджинг-терапии, если больной принимал до заболевания НОАК или антагонисты витамина К (варфарин). По данным многих авторов, необходимо постоянно мониторировать у больных количество тромбоцитов, протромбиновое время, АЧТВ, уровень D-димера и фибриногена.

С учетом критичной роли тромбовоспаления и эндотелиальной дисфункции в условиях цитокинового шторма противовоспалительные препараты должны быть использованы на ранних этапах болезни, что может сыграть свою роль в динамике заболевания и его исхода.

Симптомы со стороны ЖКТ [6]

Почему COVID-19 вызывает пищеварительные симптомы, которые сейчас рассматриваются в группе основных? В отдельных публикациях говорится о наличии данных проявлений инфекции у 50% больных. Во-первых, как уже обсуждалось выше, SARS-CoV-2 похож на SARS-CoV и может проникать в организм человека, связываясь с АПФ-2, что вызывает повреждение ткани печени из-за повышенной экспрессии рецепторов АПФ-2, вызванной компенсаторной пролиферацией гепатоцитов. Во-вторых, SARS-CoV-2 косвенно или непосредственно повреждает пищеварительную систему через воспалительную реакцию. Цепная реакция воспалительных факторов и вiremия могут повредить пищеварительную систему. Исследования показывают, что вирусная РНК обнаруживается в образцах стула у 53,4% пациентов. Энтеропатические вирусы могут непосредственно повредить слизистую оболочку кишечника и вызвать пищеварительные симптомы, но дальнейшие исследования должны подтвердить это предположение. В-третьих, кишечная флора колонизирует в кишечнике человека, количество кишечной флоры удивительно и разнообразно. Кишечная флора выполняет множество важных физиологических функций в организме, таких как влияние на обмен веществ, регуляция развития и созревания иммунной системы, а также оказывает антибактериальные эффекты. Сам вирус может вызывать нарушения со стороны кишечной флоры, которые могут привести к пищеварительным симптомам. Наконец, кишечник является крупнейшим иммунным органом в организме. Изменения в составе и функции флоры желудочно-кишечного тракта влияют на дыхательные пути через общую слизистую иммунную систему, и расстройства со стороны флоры дыхательных путей также влияют на пищеварительный тракт посредством иммунной регуляции. Этот эффект называется осью «кишечник-легкие», что может объяснить, почему пациенты с COVID-19 и пневмонией часто имеют пищеварительные симптомы.

Любопытно, что пациенты с пищеварительными симптомами редко имели сопутствующие заболевания органов пищеварения, в том числе значительные печеночные изменения. Тем не менее у них выявлено повышение трансаминаз (АСТ и АЛТ). Отмечено, что по мере увеличения тяжести заболевания симптомы нарушения пищеварения становятся более выраженными. Это может быть связано с вирусной нагрузкой и репликацией вируса в желудочно-кишечном тракте, что приводит к более тяжелым заболеваниям.

Другим объяснением является более позднее обращение за медицинской помощью пациентов с внелегочными симптомами, которые могут иметь место даже без какой-либо респираторной симптоматики, и, следовательно, больные попадают в лечебные учреждения на более поздней и менее излечимой стадии заболевания.

Бактериальные и грибковые осложнения при COVID-19, сепсис

Пациенты с пневмонией, особенно в тяжелом состоянии, могут столкнуться с сопутствующей или перекрестной инфекцией бактериальных патогенов, например золотистого стафилококка, во время лечения в больнице. Учитывая

высокий уровень бактериальной инфекции у критически больных пациентов с COVID-19, важно проверить динамику прокальцитонина и С-реактивного белка для своевременной диагностики и вмешательства при бактериальной инфекции.

Согласно последним руководящим принципам клинической практики ATS/IDSA 2019 г., помимо противовирусного лечения пациентов с вирусно-бактериальной пневмонией, клиницисты должны эмпирически назначать антибактериальную терапию пациентам, у которых первоначально имелись тяжелые заболевания:

- обширная пневмония;
- дыхательная недостаточность;
- гипотония и лихорадка;
- ухудшение после первоначального улучшения или отсутствие улучшения после 3-5 дней противовирусного лечения.

Таким образом, лечение антибиотиками рекомендуется при лечении пациентов с COVID-19 на основании доказанной бактериальной инфекции.

В рекомендации 43 SCCM/SSC/ESICM сказано, что у пациентов с COVID-19, дыхательной недостаточностью и механической вентиляцией рекомендуется использовать эмпирический метод назначения антимикробных / антибактериальных препаратов (слабая рекомендация, доказательство низкого качества). Примечание: если лечащая бригада начинает эмпирическую противомикробную терапию, необходимо ежедневно оценивать деэскалацию, повторно оценивать продолжительность терапии и спектр охвата возбудителей на основе результатов микробиологического исследования и клинического состояния пациента.

Некоторые пациенты с COVID-19 подвержены риску вторичных грибковых инфекций из-за ослабления клеточного иммунитета, вызванного вирусными инфекциями, применением глюкокортикоидов и/или антибиотиков широкого спектра. Необходимо соблюдать бдительность из-за возможной инвазивной кандидозной инфекции.

Противогрибковые средства можно применять в таких обстоятельствах:

- пациенты принимают антибиотики широкого спектра действия в течение 7 и более дней;
- пациенты получают парентеральное питание;
- пациенты проходят инвазивное обследование или лечение;
- пациенты имеют положительную культуру кандиды в образце, полученном из двух или более частей тела.

Необходимо соблюдать бдительность из-за возможности инвазивного легочного аспергиллеза.

Противогрибковые препараты, например, могут применяться при соблюдении таких условий:

- пациенты принимают глюкокортикоиды в течение 7 и более дней;
- у пациентов наблюдается агранулоцитоз;
- у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких регистрируется положительный результат в образце, полученном из дыхательных путей.

Синдром полиорганной недостаточности (СПОН) [21]

Поражение многих органов стало очевидным с момента появления COVID-19 – на скорость прогрессирования заболевания сильно влияет наличие сопутствующих заболеваний и внелегочных повреждений органов. ОРДС, сердечная недостаточность, почечная недостаточность, шок и полиорганная недостаточность приводят к смерти. Поэтому полное внимание к сопутствующим заболеваниям и потенциальным травмам органов имеет решающее значение для осуществления профилактических и защитных мер. Признание этого может помочь в сортировке ведения отдельных пациентов, сводя к минимуму риск декомпенсации [22].

Наиболее уязвимыми в плане осложненного течения инфекции являются пациенты с существующими ССЗ. Они подвержены большему риску развития тяжелой формы заболевания и имеют худший прогноз. Метаанализ, включивший 46 248 пациентов с подтвержденным COVID-19, показал, что наиболее распространенными сопутствующими заболеваниями были гипертония (17%),

диабет (8%) и ССЗ (5%). ССЗ и гипертония также были более распространенными в группе тяжелых в сравнении с нетяжелыми (отношение шансов 3,42 и 2,36 соответственно). Сопутствующие ССЗ также связаны с более высокой летальностью. С другой стороны, широко распространено мнение, что COVID-19 также может оказывать неблагоприятное воздействие на саму сердечно-сосудистую систему, вызывая или усугубляя повреждение сердца. Имеются сообщения о кардиогенном поражении у пациентов без ССЗ, а также о случаях исключительно сердечных проявлений.

Несмотря на высокую частоту возникновения ОРДС у больных (до 23,3%), большой проблемой в дополнение к респираторной недостаточности и шоку является развитие рефрактерной сердечной недостаточности с признаками кардиогенного шока. Остается неясным, является ли это результатом прямого повреждения миокарда инфекцией, стрессовой кардиомиопатии, сходной с другими формами шока, или правожелудочковой сердечной недостаточности из-за продолжительного ОРДС.

Точный механизм вовлечения сердечно-сосудистой системы в COVID-19 еще не совсем понятен, однако обычно наблюдаются повышенные уровни биомаркеров сердца. В исследовании, проведенном Wang и соавт., 7,2% пациентов имели либо повышенные уровни тропонина, либо новые нарушения на электрокардиографии или эхокардиографии, свидетельствующие о травме сердца [15].

АПФ-2 экспрессируется в сердце в значительном количестве, предоставляя возможность для АПФ-2-зависимой инфекции миокарда. Цитокиновый шторм из-за системного воспаления и гипоксического состояния вследствие ОРДС, которые вызывают чрезмерные уровни внеклеточного кальция, приводящие к апоптозу миоцитов, также являются возможными механизмами повреждения. Нарушения артериального давления могут также наблюдаться в ответ на болезнь. Кроме того, отмечается сердцебиение из-за аритмии. Тип аритмий изменчив, а этиология может быть многофакторной, начиная гипоксическим состоянием, вызванным ОРДС, и заканчивая миокардитом. Также сообщалось о пациентах со сниженной фракцией выброса и увеличением сердца. Следовательно, необходимо рассматривать возможность длительного воздействия COVID-19 на сердечно-сосудистую систему, такого как риск сердечной недостаточности, и продолжить его изучение.

Хотя точный патогенез поражения почек при инфекции COVID-19 неясен, сообщается, что острое поражение почек (ОПП) в COVID-19 сопровождается сепсисом, полиорганную недостаточность и шок, а это позволяет предположить, что причиной ОПП является острый тубулярный некроз. Имеются исследования, основанные на анализе одноклеточных транскриптомов, подтверждающие экспрессию рецептора АПФ-2 в клетках почек, что свидетельствует о вероятности прямого повреждения почечных клеток SARS-CoV-2. Это также подтверждается недавним обнаружением SARS-CoV-2 в образце мочи от инфицированного пациента.

При COVID-19 могут наблюдаться серьезные повреждения печени. Wong и соавт. показали, что 14,8-53,1% пациентов с COVID-19 имели повышенные уровни АЛТ, АСТ и билирубина в течение заболевания, причем билирубин демонстрировал наименьшее повышение. Кроме того, они сообщили, что тяжесть повреждения печени пропорциональна тяжести самой инфекции COVID-19.

Изменения со стороны психики и центральной нервной системы (ЦНС)

Пациенты с подтвержденным COVID-19 часто имеют такие симптомы, как сожаление и обида, одиночество и беспомощность, депрессия, беспокойство и фобия, раздражение и недосыпание. У некоторых пациентов могут быть приступы паники.

Психологические исследования в изолированных отделениях показали, что у около 48% пациентов с подтвержденным COVID-19 при раннем поступлении проявился психологический стресс – в большинстве случаев в виде эмоциональной реакции на стресс.

Среди критически больных пациентов высок процент делирия. Существует даже сообщение об энцефалите, вызванном SARS-CoV-2.

Было высказано предположение, что вирусная инвазия ЦНС SARS-CoV-2 возможна с помощью синапс-связанного пути, наблюдаемого для других коронавирусов, таких как SARS-CoV, и может привести к неврологическим осложнениям, включая атаксию, судороги, невралгию, потерю сознания, острые цереброваскулярные заболевания и энцефалопатию. Мао и соавт. сообщили, что у 36,4% их когорты были неврологические проявления, причем у тяжелых пациентов имелись острые цереброваскулярные заболевания, нарушение сознания и повреждение скелетных мышц [23].

Подходы к терапии пациентов с COVID-19

Особенности патогенеза обуславливают комплексный подход к лечению пациентов с коронавирусной инфекцией.

Исходя из того, что на данный момент отсутствует этиотропная терапия, доказавшая свою высокую эффективность, подходы к лечению пациентов с COVID-19 должны включать в себя патогенетическую, симптоматическую и заместительную терапию.

Решение о применении лечения с недоказанной эффективностью или экспериментального лечения принимается врачом в согласовании с пациентом и в соответствии с национальным законодательством.

В руководстве Всемирной организации здравоохранения от 13 марта 2020 г. указано, что лечение легкой формы COVID-19 должно включать симптоматическую терапию и мониторинг; при тяжелой форме необходимы кислородная терапия, мониторинг и лечение коинфекций [24].

Пациенты требуют дополнительных мер для лечения ОРДС и септического шока, а также профилактики осложнений.

Терапия должна включать:

- > антикоагулянты – НМГ (в т.ч. с учетом их противовоспалительных свойств на фоне гипервоспаления);
- > противовоспалительные препараты, которые способны «гасить» цитокиновый шторм;
- > антибактериальные средства;
- > противовирусные препараты;
- > стероиды – только при рефрактерном шоке и ОРДС.

По мере прогрессирования дыхательной недостаточности возникает необходимость в ЭКМО вследствие гипоксемии, дистрибутивного и кардиогенного шока. Летальность в большей степени у этих пациентов обусловлена дыхательной недостаточностью и шоком.

Следует также сказать о лечении ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) и блокаторами рецепторов ангиотензина (БРА) у больных с COVID-19. В настоящее время нет убедительных данных о влиянии этих препаратов на течение и исход заболевания. Однако риск коагулопатии и новых тромботических событий как артериальных, так и венозных, что сопряжено с возникновением осложненного течения заболевания, требует продолжения приема ИАПФ и БРА для контроля артериальной гипертензии и снижения рисков.

Еще одним важным моментом на фоне частого развития ОРДС и возможности сердечной дисфункции в дополнение к активным расширяющимся инфильтратам в легких являются стратегии управления жидкостью. Известно, что жидкостная реанимация оказывает свое потенциально терапевтическое действие главным образом за счет увеличения напряженного объема кровотока и сердечного выброса. Если эти эффекты не ожидаются из-за сопутствующих патофизиологических механизмов (например, из-за атаки цитокинового шторма и снижения сердечной функции), агрессивное введение жидкости может привести к перегрузке объемом и ее обширным неблагоприятным последствиям у пациентов с уже уменьшенным дыхательным резервом из-за легочных инфильтратов. Сообщалось, что ограниченная начальная стратегия жидкостной реанимации (т.е. предотвращение перегрузки) может быть выгоднее по сравнению с удалением жидкости после более либерального введения. Активный и взвешенный подход для достижения отрицательного баланса жидкости также оправдан, как только клиническое состояние пациента считается стабилизированным, в т.ч. жидкостная деэскалация и использование диуретиков и заместительной почечной терапии (ЗПТ). В дополнение к вышеупомянутым преимуществам ЗПТ в контексте управления жидкостным балансом могут быть полезны возможность быстрого развертывания устройства и простота использования выделенных ультрафильтрационных машин (например,

возможность использования периферического венозного доступа), поскольку число инфицированных пациентов во всем мире быстро растет с чрезмерным использованием имеющихся ресурсов [7].

Пациенты с тяжелыми формами СПОН – наиболее сложная группа больных ОИТ. Их состояние не может быть стабилизировано только с помощью медикаментозной терапии. Здесь нужен другой подход, который позволит не просто поддержать или заместить недостаточно функционирующий орган. В этих сложных случаях может потребоваться экстракорпоральная поддержка органа (extracorporeal organ support – ECOS), но в настоящее время терапия с поддержкой нескольких органов (multiple organ support therapy – MOST) рассматривается как наиболее прогрессивный метод. Особенно это важно у больных COVID-19 с быстрым нарастанием полиорганной дисфункции. Поэтому не только и не столько ЗПТ, сколько мультиорганная поддерживающая терапия, – такова стратегическая линия использования эфферентной терапии у критических больных. У пациентов с пневмонией цитокиновый шторм может быть следствием не только непосредственного действия вируса, но и повреждающих эффектов ИВЛ и ЭКМО, что также ведет к полиорганной дисфункции. Методы гемоперфузии в состоянии снизить уровень цитокинов и частично восстановить иммунный гемостаз. Сочетание гемоперфузии с непрерывной ЗПТ (HP/CRRT) усиливает эффективность и обеспечивает возможность дополнительной органной поддержки.

В рекомендациях по диагностике и лечению коронавирусной пневмонии сказано:

> нужно предпринять усилия для выяснения причин повреждения почек (гиперперфузия, нефротоксические препараты);

> при лечении больных с повреждением почек нужно сосредоточить усилия на регуляции водного баланса, кислотно-основного состояния и электролитного состава;

> показания для непрерывной ЗПТ включают в себя гиперкалиемию, ацидоз, отек легких и перегрузку жидкостью, регулирование жидкостного баланса при полиорганной недостаточности;

> процедуры для очищения крови, включающие в себя плазмообмен, адсорбцию, перфузию и фильтрацию крови / плазмы, могут удалять воспалительные факторы и блокировать цитокиновый шторм, уменьшая повреждение за счет воспалительных изменений в организме.

Важным является раннее начало экстракорпоральной поддержки. Эффективность ранней ЗПТ при ОПП заключается в профилактике и предотвращении прогрессирования полиорганной недостаточности, снижении потребности в диализе за счет уменьшения сроков диализ-зависимой стадии, снижении летальности и аппаратной нефропротекции.

Выводы

На основании литературного анализа можно говорить о нескольких важных заключениях относительно тактики ведения больных с COVID-19.

1. Высокая вирулентность вируса остается плохо понятной.
2. Определяющими в патогенезе развития коронавирусной патологии являются цитокиновый шторм и неконтролируемое воспаление, которое приводит к тромбовоспалению и генерализованной эндотелиальной дисфункции с диффузным микротромбозом и развитием полиорганной недостаточности.
3. Вирус может маскировать проявления другой патологии. У части больных респираторной симптоматики нет, а появляются нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта, что затягивает своевременную госпитализацию. Ось «кишечник-легкие» является важной для предупреждения ухудшения респираторной симптоматики при наличии желудочно-кишечных проявлений.
4. Респираторные нарушения проявляются интерстициальной двухсторонней пневмонией (единственный специфический симптом COVID-19) и нетипичным ОРДС с нормальной механикой легких. Респираторная тактика зависит от фенотипа пневмонии.
5. Неудачи вентиляции состоят в том, что нарушение вентиляционно-перфузионных соотношений вследствие диффузного микротромбоза легочных сосудов может любой режим вентиляции сделать неэффективным до устранения коагулопатии. Важно также учитывать возможность повреждения легких, связанную с механической вентиляцией и ЭКМО.
6. Гемодинамические нарушения сопряжены либо с риском развития острой сердечной недостаточности

с низким сердечным выбросом и потребностью в инотропах, либо с прогрессированием полиорганной недостаточности до септического шока, потребностью в вазопрессорах.

7. Реже, но достаточно постоянно в структуре полиорганной недостаточности присутствуют почечная, печеночная дисфункции, а также нарушения со стороны ЦНС, желудочно-кишечного тракта и иммунного гомеостаза.
8. Наиболее комплексным методом, который может быть применен даже на этапе полиорганной дисфункции, является эфферентная терапия путем комбинации гемоперфузии и непрерывной ЗПТ, способная снижать уровень циркулирующих цитокинов, особенно при использовании антицитокиновых фильтров, а также осуществлять мультиорганную поддержку.
9. Сегодня применяется персонализированный подход к лечению больных COVID-19, основанный на индивидуальной реакции пациентов на проводимую терапию, с широким использованием клиничко-лабораторной динамики (в т.ч. специфических органических маркеров) и визуального мониторинга (УЗИ, эхо- и кардиография).

Литература

1. Wu D., Wu T., Liu Q., Yang Z. The SARS-CoV-2 outbreak: What we know. *Int J Infect Dis.* 2020 Mar 12; 94:44-48.
2. Harapan H., Itoh N., Yufika A., Winardi W., Keam S., Te H., Megawati D., Hayati Z., Wagner AL., Mudatsir M. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): A literature review. *J Infect Public Health.* 2020 May; 13(5):667-673.
3. Huang C., Wang Y., Li X., Ren L., Zhao J., Hu Y. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet.* 2020 15-21 February; 395(10223): 497-506.
4. Wu C., Chen X., Cai Y., Xia J., Zhou X. et al. Risk Factors Associated With Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients With Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Intern Med.* 2020 Mar 13.
5. Rothan HA, Byrareddy SN. The epidemiology and pathogenesis of coronavirus disease (COVID-19) outbreak. *J Autoimmun.* 2020 May; 109:102433.
6. Pan L., Mu M., Yang P., Sun Y., Wang R. et al. Clinical Characteristics of COVID-19 Patients With Digestive Symptoms in Hubei, China: A Descriptive, Cross-Sectional, Multicenter Study. *Am J Gastroenterol.* 2020 May; 115(5):766-773.
7. Kazory A., Ronco C., McCullough PA. SARS-CoV-2 (COVID-19) and intravascular volume management strategies in the critically ill. *Proc (Bayl Univ Med Cent).* 2020 Apr 16; 0(0):1-6.
8. Ronco C, Reis T, De Rosa S. Coronavirus Epidemic and Extracorporeal Therapies in Intensive Care: si vis pacem para bellum. *Blood Purif.* 2020; 49(3):255-258.
9. Ronco C., Ricci Z., Husain-Syed F. From Multiple Organ Support Therapy to Extracorporeal Organ Support in Critically Ill Patients. *Blood Purif.* 2019; 48(2):99-105.
10. Thachil J., Tang N., Gando S., Falanga A., Levi M., Clark C., Iba T. Laboratory haemostasis monitoring in COVID-19. *J Thromb Haemost.* 2020 Apr 23.
11. https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/331640/WHO-2019-nCoV-Sci_Brief-Off-label_use-2020.1-eng.pdf.
12. Shimabukuro-Vornhagen A, Gödel P, Subklewe M, et al. (15 June 2018). "Cytokine release syndrome". *J Immunotherapy Cancer.* 6 (1): 56.
13. Cytokine storm intervention in the early stages of COVID-19 pneumonia. Sun X. et al. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2020 Apr 25; S1359-6101(20)30048-4.
14. He F., Deng Y., Li W. Coronavirus disease 2019: What we know? *J Med Virol.* 2020; 10: 1002.
15. Wang J.Z., Zhang R.Y., Bai J. An anti-oxidative therapy for ameliorating cardiac injuries of critically ill COVID-19-infected patients. *Int J Cardiol.* 2020 Apr 6. pii: S0167-5273(20)31385-1.
16. Efficacy of glutathione therapy in relieving dyspnea associated with COVID-19 pneumonia: A report of 2 cases Richard I., Horowitz, A., Phyllis R., Freeman, b and James Bruzzese, *Respir Med Case Rep.*, 2020 Apr.
17. Andrew M. South, Debra I. Diz, and Mark C. Chappell COVID-19, ACE2, and the cardiovascular consequences *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, published April 13, 2020.
18. Корекція ендотеліальної дисфункції при ішемічній хворобі серця у поєднанні з цукровим діабетом/Н. В. Снігір [та ін.] // Ліки України. -Київ: Медпромінфо, 2016, N N3. – С. 53-56.
19. <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/331446/WHO-2019-nCoV-clinical-2020.4-eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
20. Efficacy of glutathione therapy in relieving dyspnea associated with COVID-19 pneumonia: A report of 2 cases. Horowitz R.I. et al. *Respir Med Case Rep.*, 2020 Apr 21; 30:101063.
21. Ronco C. et al. Coronavirus Epidemic and Extracorporeal Therapies in Intensive Care: si vis pacem para bellum. *Blood Purif.* 2020 Mar 13; 49(3): 1-4.
22. Sevim Zaim et al. COVID-19 and Multi-Organ Response. *Curr Probl Cardiol.* 2020 Apr 28: 100618.
23. Mao L. et al. Neurologic Manifestations of Hospitalized Patients With Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA Neurol.* Published online April 10, 2020.
24. Clinical management of severe acute respiratory infection (SARI) when COVID-19 disease is suspected. Interim guidance. 13 March 2020. World Health Organisation.