

Л.Ф. Матюха, д.м.н., професор, завідувачка кафедри сімейної медицини та амбулаторно-поліклінічної допомоги
Національного університету охорони здоров'я ім. П.Л. Шупика, м.Київ

«Далекобійники»: пацієнти з постковідним синдромом у рутинній клінічній практиці

На початку пандемії COVID-19 вважалося, що спричинене вірусом SARS-CoV-2 захворювання є швидкоплинним (як і більшість респіраторних вірусних інфекцій). Згодом Всесвітня організація охорони здоров'я повідомила, що тривалість нового коронавірусного захворювання від появи перших симптомів до клінічного одужання за легкого перебігу становить ≈ 2 тиж, а в тяжких або середньої тяжкості випадках – від 3 до 6 тиж. Однак згодом стало зрозуміло, що в багатьох пацієнтів (незалежно від форми та тяжкості перебігу коронавірусного захворювання) протягом тижнів і навіть місяців зберігається комплекс виснажливих симптомів, які суттєво знижують якість життя. Патогенез, тривалість і частота розвитку цього симптомокомплексу наразі є неуроченими, втім, продовжують активно вивчатися. На сьогодні також немає чіткого визначення цього стану, тому для формулювання діагнозу часто застосовують такі терміни, як «тривалий COVID-19», «пост-COVID-19-синдром»; в англійській мові також з'явилося визначення – «довговози» чи «далекобійники» (long-haulers), на наших теренах вживають термін «постковідний синдром».

Насамперед з постковідним синдромом доводиться мати справу лікарям первинної ланки, однак інформація щодо його клінічних проявів (тим паче стосовно лікування таких пацієнтів) є досить обмеженою. Щоб зрозуміти, із чим ми маємо справу та які терапевтичні підходи доцільно застосовувати в клінічній практиці, слід детальніше розглянути патогенез цього синдромокомплексу.

На сьогодні відомо, що постковідний синдром є мультисистемним захворюванням, що може з'явитися навіть після легкого чи безсимптомного перебігу інфекції, спричиненої вірусом SARS-CoV-2. Довготривалі респіраторні, серцево-судинні та нервово-психічні наслідки після перенесеного захворювання були описані раніше для інших коронавірусних захворювань (SARS і MERS), з якими інфекція, спричинена вірусом SARS-CoV-2, має патофізіологічні паралелі [1].

Попередньо вважалося, що частота розвитку постковідного синдрому становить близько 10%. Однак в опублікованих згодом обсерваційних дослідженнях продемонстровано, що через 14-21 день після вперше виявленого позитивного ПЛР-тесту лише 65% пацієнтів поверталися до свого попереднього рівня здоров'я [2-4].

Виникнення постковідного синдрому пов'язують з низкою факторів, до яких належать безпосереднє ураження



Л.Ф. Матюха

вірусом органів і систем, тривалий стан гіперзапалення, індивідуальні особливості імунної відповіді пацієнта.

Крім того, в пацієнтів, які перенесли гострі прояви COVID-19, часто спостерігають низьке насичення крові киснем. Такі прояви можуть простежуватися в хворих з мінімальними симптомами захворювання (і навіть у безсимптомних пацієнтів). Цей феномен отримав назву «тиха гіпоксія». Також документально підтверджено наявність тривалих уражень внутрішніх органів за легкого перебігу COVID-19 [3].

Ризик розвитку та тяжкість постковідних проявів залежать від вихідного стану пацієнта, а також його індивідуальних особливостей. До факторів, котрі можуть суттєво обтяжувати період реконвалесценції, належать початковий преморбідний стан; наявність супутньої патології; індивідуальний психологічний статус пацієнта після перенесеної коронавірусної хвороби через вимушену зміну способу життя, виникнення посттравматичних стресових розладів тощо [2, 4, 5].

Найпоширенішими неспецифічними проявами постковідного синдрому є швидка втомлюваність, задишка, кашель, біль у грудях, артралгія. Також часто рееструють міалгію, головний біль, лихоманку, прискорене серцебиття, депресію, когнітивні порушення; серйознішими є прояви з боку різних органів і систем, зокрема серцево-судинної, дихальної, нервової. **На думку деяких авторів, порушення роботи внутрішніх органів після перенесеної коронавірусної хвороби переважно є наслідком генералізованої ендотеліальної дисфункції, спричиненої як прямою дією вірусу, так і патологічною імунною відповіддю організму [2-7].**

Ендотеліальна дисфункція вважається основним патофізіологічним фактором при багатьох вірусних інфекціях, включаючи й SARS-CoV-2. Структури ендотелію залучаються до всіх фаз гострого та хронічного запалення при COVID-19. **Коронавірусна хвороба характеризується специфічним вірусним ураженням ендотелію через рецептори ангіотензинперетворювального ферменту-2 (АПФ-2), що отримало назву SARS-CoV-2 асоційований ендотеліт.**

Під час коронавірусної хвороби гіпоксія та підвищений окислювальний стрес пригнічують біосинтез і доступність оксиду азоту (NO). Внаслідок дисбалансу між надмірним утворенням активних форм кисню і недостатнім антиоксидантним захистом відбувається руйнація ендотелію, котрий втрачає свої захисні властивості, – розвивається ендотеліальна дисфункція. Клінічно це проявляється розладами мікроциркуляції, порушенням каскаду згортання крові, тромбоваскулітом. Мікроангіопатія та гіперкоагуляція обумовлюють численні ускладнення з боку багатьох органів (переважно легень, органів міокарду, головного мозку) [7; 8].

SARS-CoV-2 і серцево-судинні ускладнення

Вірус SARS-CoV-2 впливає на серцево-судинну систему різними шляхами, хоча наразі остаточно незрозуміло, чи погіршує він перебіг уже наявної патології, чи зумовлює нову. Крім прямого вірусного ураження міокарду й ендотелію коронарних артерій, розвивається генералізована ендотеліальна дисфункція – патологічна системна імунна відповідь організму. Всі ці фактори можуть спричинити як появу нових серцево-судинних захворювань (ССЗ), так і загострення вже наявної патології.

У пацієнтів з COVID-19 описано багато випадків захворювань серця, включаючи серцеву недостатність і кардіоміопатію. Припускають, що кардіоміопатія розвивається внаслідок прямих ефектів вірусу та/або токсичних ефектів цитокінів, які утворюються під час інфекції.

У багатьох хворих під час гострої фази COVID-19 розвивається протромботичний стан, що може спричинити тромбоемболію легеневої артерії, утворення внутрішньосерцевих тромбів і загострення ішемічної хвороби серця [6-8].

Неврологічні прояви постковідного синдрому

Найчастішим неврологічним ускладненням COVID-19 є постковідний астеничний синдром, що може проявлятися психічними проблемами та загальним виснаженням пацієнта. Найпоширенішими проявами астенії при постковідному синдромі є швидка втомлюваність, дратівливість, розлади пам'яті; також досить розповсюдженими є головний біль, запаморочення, порушення свідомості.

Водночас слід ураховувати, що COVID-19 може спричинити й серйозніші неврологічні порушення. На сьогодні отримано свідчення, що SARS-CoV-2 може бути залучений

у розвиток енцефалопатії, енцефаліту, менінгіту, судомних нападів, інсульту, нейром'язових розладів.

Нейроінвазивний потенціал SARS-CoV-2, підтверджений клінічними проявами, наразі залишається невизначеним. Існує припущення щодо прямої вірусної дії на структури ЦНС (нейрони та гліальні клітини) й опосередкованої – через рецептори АПФ-2 у стінках судин; водночас розглядається вплив унаслідок розвитку ендотеліальної дисфункції. Виявлено, що навіть до ушкодження нейронів ураження ендотелію може спричинити тромбоемболічні та геморагічні ускладнення не лише за тяжкого, а й за легкого чи безсимптомного перебігу коронавірусної хвороби.

Зокрема, розвиток ішемічних інсультів у пацієнтів з COVID-19 пов'язують з дисфункцією ендотелію та посиленням тромбоутворенням, а неспецифічного вірусного енцефаліту – із тромбоваскулітом [8, 10].

SARS-CoV-2-асоційований ендотеліт

Ураховуючи вищезазначені факти, можна зробити висновок, що патогенез постковідних ускладнень тісно пов'язаний із системним запаленням та ендотеліальною дисфункцією. Розглянемо детальніше, які зміни відбуваються на рівні ендотелію в пацієнтів з COVID-19 та яке це має клінічне значення.

Наразі відомо, що ендотелій судин є найбільшим дифузно розташованим ендокринним, паракринним та аутокринним органом. Також доведено, що ендотелій – орган-мішень для вірусу SARS-CoV-2, котрий не тільки безпосередньо уражає ендотеліальні клітини, а й зумовлює активацію каскаду факторів гіперзапалення, коагуляції та тромбозу. Потужне залучення ендотелію за COVID-19 зумовлює справжній «ідеальний шторм», що спричиняє тяжкі наслідки для організму як під час гострого перебігу інфекції, так і у віддаленому періоді, який сьогодні визначають як постковідний синдром. Отримані наукові дані дозволяють вважати COVID-19 системним судинним захворюванням, що, своєю чергою, потребує удосконалення терапевтичних стратегій шляхом впливу на ключові ланки патогенезу.

Відомо, що вірус SARS-CoV-2 потрапляє в ендотеліальні клітини шляхом ендцитозу через зв'язування S-глікопротеїну з рецепторами АПФ-2. Щільність цих рецепторів у різних тканинах дуже відрізняється; найбільша їх кількість – в альвеолярній та ендотеліальній тканині. Крім того, на поверхні ендотеліоцитів було виявлено додаткові рецептори, які також опосередковують проникнення вірусу: трансмембранна серинова протеаза 2 (TMPRSS2), рецептори сілової кислоти, індуктор металопротеїнази позаклітинного матриксу CD147 [11].

Вірусне ушкодження ендотеліальних клітин швидко спричиняє зміщення судинного гомеостазу в бік вазоконстрикції з гіпоксією, ішемією і набряком тканин, надмірного імунного запалення (цитокіновий шторм) станом гіперкоагуляції та тромбозу, розвитку ендотеліальної дисфункції.

Раніше було встановлено, що небезпека COVID-19 зумовлена високою частотою тромбоемболічних подій. Як у госпіталізованих, так і в амбулаторних пацієнтів діагностувалися венозні тромбоемболії, ішемічні інсульти, тромботичні мікроангіопатії. Внутрішньосудинне утворення тромбів пов'язували з ушкодженням ендотелію й активацією судинно-тромбоцитарного гомеостазу внаслідок запалення [12-14].

Нещодавно знайдено докази прямого ураження ендотелію вірусом SARS-CoV-2: наявність вірусних елементів в ендотеліоцитах; інфільтрація й накопичення нейтрофілів і макрофагів; апоптоз ендотеліальних і запальних клітин (рис.).

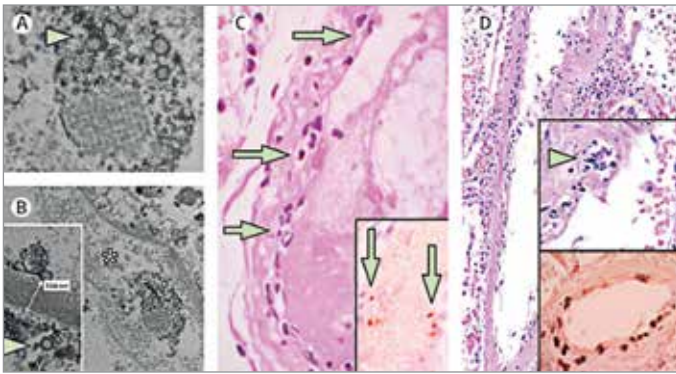


Рис. Гістопатологічне дослідження ендотелію судин різних органів при ураженні SARS-CoV-2 (Varga Z. et al., 2020)

Панелі А, В (стрілки) – вірусні включення в перитубулярному просторі й ендотеліоцитах судин ниркової тканини, панель В (зірочка) – капіляр з вірусною часткою; панель С (стрілки) – мононуклеарні інфільтрати й апоптоз клітин інтими вздовж просвіту судин тонкого кишечника; панель D (стрілки) – потовщені перегородки альвеол і судин з мононуклеарною та нейтрофільною інфільтрацією, апоптозом ендотеліоцитів і макрофагів.

Автори дослідження описали цей стан як ендотеліт з імунним запаленням, тромбозом, ендотеліальною дисфункцією та ішемією органів, спричиненими вірусом SARS-CoV-2 [15].

Інші випробування також виявили тяжке ушкодження ендотелію в пацієнтів з різним перебігом і формами коронавірусного захворювання: дифузний ендотеліт, мікроангіопатію, венозні й артеріальні тромбози, тромбоемболії, оклюзію капілярів тканин, що, своєю чергою, зумовлює ураження органів і систем. Нові дані зрештою дозволили зробити висновок, що COVID-19 є системним судинним захворюванням, що отримало назву SARS-CoV-2-асоційований ендотеліт [16-18].

Результати нещодавнього метааналізу довели, що поширеність венозної тромбоемболії за COVID-19 становить у середньому 15%, а в пацієнтів з тяжким перебігом захворювання – 22,7%, при цьому ризик тромбоемболій зростає навіть за легкого перебігу інфекції. Автори звертають особливу увагу на те, що високий ризик тромбоемболічних ускладнень зумовлений прямим впливом вірусу SARS-CoV-2 на ендотелій та активацією факторів гіперзапалення й коагуляції. Отже, стає критично актуальним пошук стратегій лікування та профілактики судинних розладів при COVID-19 [19].

Сьогодні клініцисти все частіше мають справу з пацієнтами, котрі (через декілька тижнів або місяців після перенесеного COVID-19) звертаються щодо незрозумілої задишки, постійного болю в грудях, швидкої втомлюваності й інших проявів з боку різних органів і систем. Механізми розвитку постковідного синдрому наразі уточнюються; проте існує обґрунтоване припущення: одним із ключових факторів його патогенезу є хронічна тромботична мікроангіопатія. Такий стан негативно впливає на життя пацієнтів і потребує пошуку адекватних терапевтичних рішень [20, 21].

Терапевтичні мішені

В нормі ендотелій підтримує судинний гомеостаз завдяки добре відомим механізмам вазодилатації – синтезу NO з L-аргініном через активацію NO-синтази (eNOS). NO має ключовий вплив на тонус судин (незалежно від їхнього діаметра); саме через NO опосередковується дія більшості факторів судинного гомеостазу. За нормальних умов відбуваються постійне вивільнення низьких рівнів NO для підтримки судин у стані вазодилатації та забезпечення неадгезивності ендотелію до формених елементів крові. Основний

фактор формування ендотеліальної дисфункції – зниження рівнів NO з порушенням регуляції eNOS, а також зменшення біодоступності L-аргініну для його синтезу.

В світі активно проводяться дослідження щодо можливостей збільшення синтезу NO, його доставки в судини за допомогою різних хімічних і фізичних методів. У свій час інгаляції NO продемонстрували фармакологічні та протівірусні ефекти за тяжкої респіраторної патології, що дало поштовх до старту схожих клінічних випробувань і серед пацієнтів з COVID-19 [22, 23]. Також було встановлено, що NO діє на коронавіруси шляхом інгібування синтезу вірусної РНК і зменшення реплікації [24].

Сьогодні перспективнішим напрямом регуляції рівня NO є фармакологічна індукція його синтезу за рахунок застосування т. зв. донаторів NO. Також покращити функцію ендотелію можна за рахунок зниження запальних проявів.

L-аргінін

Ключовою ланкою патофізіології дефіциту NO та розвитку ендотеліальної дисфункції є зниження концентрації амінокислоти L-аргініну, концентрація якої в нормі становить 45-150 мкмоль/л (залежно від віку та дієти) [25].

Аргінін є субстратом для NO-синтази – ферменту, який каталізує синтез оксиду азоту в ендотеліоцитах. Окрім того, достатнє забезпечення L-аргініном активує гуанілатциклазу та підвищує рівень цГМФ в ендотелії судин, знижує активацію й адгезію лейкоцитів і тромбоцитів до ендотелію судин, зменшуючи в такий спосіб ризик тромбоутворення. Водночас аргінін пригнічує синтез асиметричного диметиларгініну – потужного ендогенного стимулятора окислювального стресу.

Сьогодні L-аргінін також розглядають як засіб, що значно покращує імунну відповідь, впливає на проліферацію Т-лімфоцитів, гальмує реакції запалення [16]. Нещодавно опублікований огляд рекомендацій щодо певних нутрієнтів за COVID-19 обґрунтовує застосування аргініну та карнітину. Так, користь L-аргініну зумовлена тим, що він є кофактором поліпептидів, котрі мають значну роль у регуляції реплікації ДНК, синтезі антитіл та імунної відповіді [29].

Слід урахувати, що наслідки ендотеліту не минають безслідно, а відновлення ендотелію – тривалий процес; саме тому для забезпечення адекватного терапевтичного ефекту призначення аргініну також має бути відповідним, отже, доцільно застосовувати його курсове призначення.

На вітчизняному фармацевтичному ринку добре відомим препаратом L-аргініну є Тівортін Аспартат. Це пероральний розчин, що містить L-аргініну аспартат у концентрації 200 мг/мл. Препарат рекомендовано застосовувати внутрішньо під час прийому їжі по 5 мл 3-8 р/добу. Пацієнтам, які перенесли гострі прояви COVID-19, доцільно призначати курсове призначення Тівортину Аспартату – до 2 міс (2-3 р/рік). Слід зазначити, що Тівортину Аспартат не лише покращує стан ендотелію, а й зменшує прояви системного запалення й окислювального стресу, що мають важливу роль у формуванні постковідного синдрому.

Отже, проходження гострої фази COVID-19 зовсім не означає повного одужання. З огляду на надходження нових даних щодо постковідного синдрому вдосконалюються стратегії та рекомендації стосовно його діагностики й терапії, проте для остаточного з'ясування природи і наслідків нового коронавірусного захворювання необхідні подальші дослідження, а також міждисциплінарна співпраця.

ТІВОРТІН®

— незамінний донатор
оксиду азоту

СПРИЯЄ ВІДНОВЛЕННЮ ЕНДОТЕЛІОЦИТІВ

- Поліпшує функціональний стан ендотелію
- Інгібує адгезію тромбоцитів
- Зменшує в'язкість крові
- Підвищує толерантність до фізичних навантажень^{1, 2, 3}



Курс лікування:

- Тівортін 4,2% р-н 100 мл в/в крапельно 1 р/добу. Курс — 10 днів.
 - Далі Тівортін аспаратат р-н для перорального застосування по 2 мірні ложки 2-4 рази на добу, курс — 14 днів.
- За необхідності курс лікування повторюють 2-3 рази на рік.

Література:

1. ІМЗ лікарського засобу Тівортін, Тівортін Аспаратат
2. Коноплева Л.Ф., L-аргінин при ішемічній патології серця: дослідження продовжуються // TheraGoia -2010-№10.-С. 64-68
3. В.Ю.Лишневська/Роль L-аргініну в терапії артеріальної гіпертензії: фокус на функцію ендотелію і ангиогенез/Здоров'я України, лютий 2012 р.с.82-83

Коротка інформація про лікарський засіб: Тівортін, р-н для інфузій. РП МОЗ України UA/8954/01/01. Склад: 100 мл розчину містять 4,2 г аргініну гідрохлориду. Амінокислоти. Код АТХ В05Х В01. Тівортін аспаратат. РП МОЗ України UA/9941/01/01. Склад: 5 мл розчину містять L-аргініну аспаратату 1 г. Амінокислоти. Код АТХ С01Е. Фарм. властивості. Чинить антигіпоксичну, цитопротекторну, антиоксидантну, дезінтоксикаційну, мембраностабілізуючу дію. Показання: затримка розвитку плода і прееклампсія – в складі комплексної терапії, діабетична ангиопатія, артеріальна гіпертензія та ін. Побічні реакції. Біль у суглобах, відчуття легкого дискомфорту в шлунку і кишечнику, реакції гіперчутливості, включаючи бронхоспазм, гіперкаліємія та ін. Повний перелік див. в інструкції для мед. застосування.

Даний матеріал призначений для медичних фахівців і для розповсюдження під час спеціалізованих медичних заходів.

