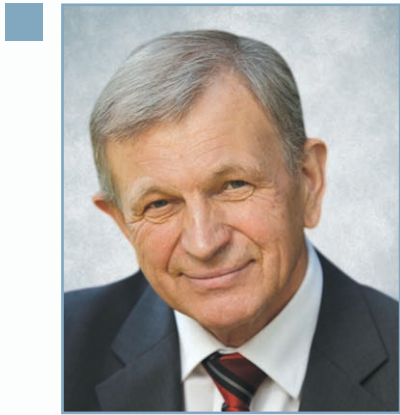


# ЕНДОТЕЛІТ ЯК ВАЖЛИВИЙ ЧИННИК LONG COVID І ШЛЯХИ МЕДИКАМЕНТОЗНОЇ КОРЕКЦІЇ



НЕТЯЖЕНКО В.В., д.м.н., професор, член-кореспондент НАМН України, завідувач кафедри пропедевтики внутрішньої медицини № 1 Національного медичного університету імені О.О. Богомольця, м. Київ, Україна

## ВСТУП

Коронавірусну хворобу COVID-19, яка стала безпрецедентним викликом глобального масштабу, спричинює прозапальний і протромбогенний збудник — коронавірус 2 (SARS-CoV-2), інфікування яким призводить до розвитку тяжкого гострого респіраторного синдрому [López Castro, 2020; Higgins et al., 2021; Østergaard, 2021]. Станом на 14 січня 2022 року підтверджено більше ніж 318 млн випадків захворювання на COVID-19; від хвороби померло понад 5,5 млн осіб [WHO, 2021]. COVID-19 — складне багатовисхідне захворювання, симптоми якого можуть зберігатися протягом тривалого періоду часу. Такий перебіг трактується як довготривалий, або Long COVID [Cumpstey et al., 2021], та все частіше діагностується у пацієнтів.

Метою дослідження є систематизація та узагальнення сучасних наукових даних доказової медицини щодо особливостей Long COVID-синдрому і ролі ендотеліальної дисфункції у його розвитку.

## МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

За ключовими словами «Long COVID», «Long COVID syndrome», «COVID-19», «SARS-CoV-2», «endothelitis», «endothelial dysfunction» здійснено аналіз наукових джерел, електронних баз даних доказової медицини: Cochrane (<http://www.cochrane.org/>); The National Center for Biotechnology Information (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/>); Medscape from WebMD (<http://www.medscape.com/>); Centers for Disease Control and Prevention (<https://www.cdc.gov/>); <https://www.uptodate.com/>. На сайті Національної бібліотеки України ім. В.І. Вернадського (<http://www.nbuv.gov.ua/>) і спеціалізованому медичному порталі Health-ua.com виконано пошук за українськими відповідниками вищенаведених термінів. У знайдених джерелах проаналізовано усі релевантні посилання.

## РЕЗУЛЬТАТИ

### Long COVID: патоморфогенез і симптоми

Встановлено, що середній час від початку захворювання до клінічного одужання при легких випадках COVID-19 становить близько 2 тижнів, а для пацієнтів з тяжким або критичним перебігом — 3–6 тижнів [Callard and Perego, 2021]. Довготривалий COVID-19 виникає у понад 10 % усіх інфікованих пацієнтів; у них зберігаються симптоми хвороби понад 3–4 тижні, інколи протягом 3–6 місяців [COVID-19 Symptom Study App, 2020; Ladds et al., 2020; Callard and Perego, 2021]. Підтверджено високу частоту тривалих симптомів: у 87,4 % госпіталізованих пацієнтів через 60 днів після початку захворювання спостерігається щонайменше один симптом [Carfi et al., 2020; Callard and Perego, 2021].

Пацієнтом з Long COVID, або ж «далекобійником» (long-hauler), згідно з визначенням, запропонованим Гарвардською медичною школою, вважають особу з діагнозом COVID-19, зумовленим SARS-CoV-2 і підтвердженим на основі як симптоматики, так і лабораторних досліджень, яка не повернулася упродовж 6 місяців до рівня здоров'я у передковідному періоді [Komaroff, 2021]. Пацієнти найчастіше скаржаться на втому, головний біль, задишку та аносмію [Logue et al., 2021; Sudre et al., 2021]; можуть виникати кашель, біль у серці, дисфункція периферичних нервів, когнітивні розлади [Матюха, 2021].

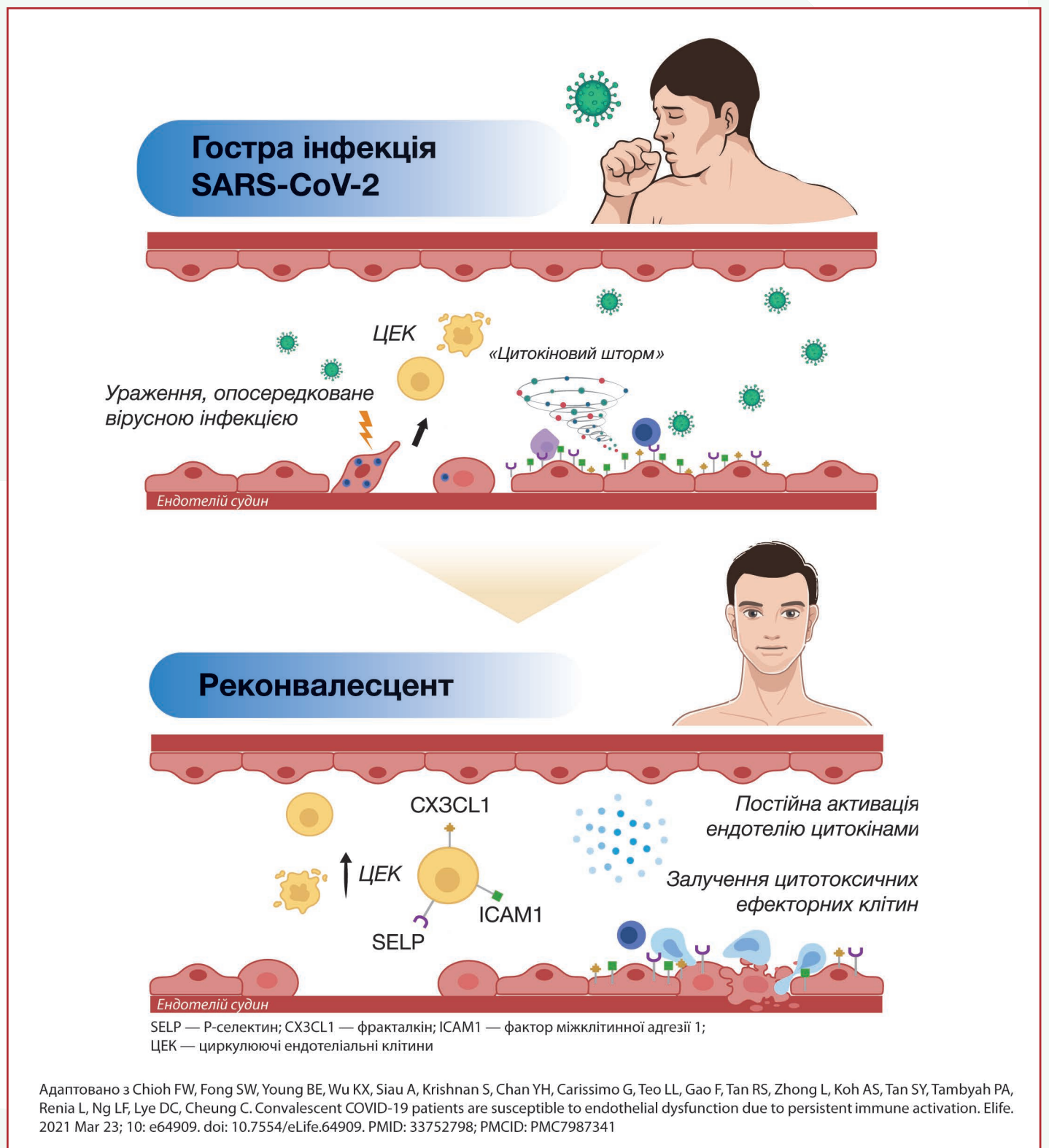
Стійкі ушкодження багатьох органів і систем (легень, серця, мозку, нирок та судинної системи) підтверджено у пацієнтів, які перенесли COVID-19. Такі ураження зумовлені складними запальними реакціями, тромботичною мікроангіопатією, венозною тромбоемболією і кисневою недостатністю, які реєструвались навіть у безсимптомних пацієнтів з пневмонією, викликаною COVID-19 [Merrill et al., 2020; Bernard et al., 2021].

Основними характеристиками патоморфогенезу Long COVID-синдрому є ендотеліт, системне фонове запалення, ураження нервової системи, пульмоніт. Потреба у розумінні механізмів захворювання, виявленні запальних процесів, пов'язаних з SARS-CoV-2, зростає, оскільки навіть через 40–60 днів після вірусної інфекції спостерігається значна запальна реакція, яка залишається у всіх пацієнтів; її можна пояснити наявністю впливу на білки імунної відповіді, пов'язаних з протизапальною реакцією та мітохондріальним стресом. Це вказує на те, що біохімічні та запальні шляхи в організмі можуть залишатися порушеними протягом тривалого часу після стихання інфекції SARS-CoV-2 навіть у безсимптомних пацієнтів і хворих з помірним ураженням [Doikov et al., 2020].

Діапазон симптомів SARS-CoV-2 значний: від ранніх — низьких рівнів кисню в крові (гіпоксемія) без задишки («тиха гіпоксія»), марень, висипань і втрати нюху (аносмії) до стійких — болю у грудях, м'язової слабкості та болю, втоми,

порушення пам'яті і утруднення концентрації уваги («мозковий туман»), змін настрою, маніфестації артеріальної гіпертензії чи цукрового діабету [Østergaard, 2021]. Особливості патоморфогенезу та наявність тяжкого симптомокомплексу зумовлюють необхідність медикаментозної реабілітації пацієнтів з Long COVID [López Castro, 2020].

Хоча мультиорганні прояви COVID-19 на даний час задокументовано, залишаються недослідженими потенційні довгострокові наслідки, включно з легеневиими, серцево-судинними, гематологічними, нирковими, нервовими, шлунково-кишковими та психосоціальними проявами [Higgins et al., 2021]. У когортному дослідженні [Huang et al., 2021] із залученням 1733 пацієнтів із підтвердженим діагнозом COVID-19, яких виписано зі стаціонару, вивчено довгострокові наслідки: через 6 місяців після гострої інфекції людей, які пережили COVID-19, в основному турбували втомлюваність або м'язова слабкість (63 %), порушення сну (26 %), тривога чи депресія (23 %). Пацієнти, які



хворіли тяжче під час перебування в лікарні, мали складніші порушення дифузійної здатності легень й аномальні прояви при візуалізації грудної клітки.

У нещодавньому огляді [Silva Andrade et al., 2021] вивчено пост- (короткочасні) та потенційні лонгковідні (довгострокові) наслідки; встановлено, що несприятливі вогнища не є локалізованими і впливають на різні системи людини, зокрема імунну, дихальну, серцево-судинну, травну, видільну, скелетно-м'язову, нервову, а також на стан психічного здоров'я.

#### Ендотеліальна дисфункція при SARS-CoV-інфекції

Патогенез COVID-19 характеризується «цитокіновим штормом», який призводить до ендотеліального запалення, тромбозу мікросудин та порушення функціонування багатьох органів [Silva Andrade et al., 2021]. SARS-CoV-2 впливає на мікроциркуляцію, викликаючи набряк і пошкодження ендотеліальних клітин (ендотеліт), формування мікроскопічних згустків крові (мікротромбоз), порушення кровообігу у капілярах та пошкодження перичитів, що порушує капілярну цілісність і бар'єрну функцію, відновлення тканин (ангіогенез) [Askermann et al., 2020; Østergaard, 2021] і формування рубців. Порушення структури капілярів і запалення можуть сприяти виникненню гострих і постійних симптомів COVID-19, перешкоджаючи належному функціонуванню мозку, оксигенації крові й тканин [Østergaard, 2021].

Мішенями SARS-CoV-2 є також імунні органи та дрібні системні судини, що призводить до системного васкуліту й зниження імунної функції. Інші рецептори на поверхні клітин людини (трансмембранна серинова протеаза 2, сіалова кислота, індуктор металопротеїнази позаклітинного матриксу CD147), можливо, сприяють проникненню SARS-CoV-2 [Huertas et al., 2020]. Ангіотензинперетворюючий фермент 2 (АПФ-2), як і три інші вищезгадані рецептори, наявний на артеріальних і венних ендотеліальних клітинах та клітинах гладких м'язів артерій [Hamming et al., 2004]. Інтерлейкін-6 (IL-6), який продукується під час «цитокінового шторму», також може індукуватись ангіотензином II унаслідок механізму, опосередкованого рецепторами мінералокортикоїдів [Luther et al., 2006; Guzik et al., 2020].

Системна гіпертензія, діабет та ожиріння, на тлі яких дисфункція ендотелію стає вирішальним чинником, є найбільш поширеними супутніми патологіями, асоційованими з гіршим прогнозом і вищим рівнем смертності у пацієнтів із COVID-19 [Huertas et al., 2018].

SARS-CoV-2, як і інші інфекційні збудники, унаслідок запальних реакцій може активувати коагулопатію. Запальний ефект цитокінів активує ендотеліальні клітини судин і пошкодження ендотелію, що викликає протромботичну дію. Пошкодження судинного ендотелію може призводити до тромбозу, зменшення вмісту природних антикоагулянтів, гемостатичної активації як фенотипового прояву дифузної тромботичної внутрішньосудинної коагуляції [Huertas et al., 2020].

Після перенесеного COVID-19 у пацієнтів унаслідок ушкодження ендотелію судин на 25 % зростає ризик тромбоемболії, виникає спазм судин. Як результат ураження міокарда у лонгковідних пацієнтів наявні аритмії, ризик інфарктів зростає на 22 %, у міокарді виникають порушення перфузії та ішемічні зміни [Коваленко, 2020].

#### Експресія епітеліальних рецепторів АПФ-2 як провідний механізм при ураженні SARS-CoV-2

Експресія АПФ-2 на ендотеліальних клітинах, клітинах гладкої мускулатури та периваскулярних перичитах практично в усіх органах свідчить про те, що SARS-CoV-2 може значно поширювати-

ся в організмі [Hamming et al., 2004]. Ген АПФ-2 стимулюється людським інтерфероном, тому SARS-CoV-2 при ураженні тканини легень може видоспецифічно за посередництвом цього гена стимулювати експресію тканинозахисного медіатора — АПФ-2 [Ziegler et al., 2020].

Патогенетичні механізми також залежать від локалізації корецепторів коронавірусу: високим умістом АПФ-2 характеризуються епітеліальні клітини легень і тонкої кишки людини, які контактують із довкіллям і тому можуть стати вхідними воротами для збудника. Епітеліальною експресією можна пояснити патогенез головних проявів SARS, зокрема у легенях (кашель, пневмонія, тяжкий гострий респіраторний синдром). АПФ-2 значно експресується пневмоцитами I і II типу, що вказує на альвеолярні пневмоцити як

можливе місце проникнення для SARS-CoV-2 [Hamming et al., 2004]. У випадку SARS значна експресія АПФ-2 в альвеолярних клітинах II типу може спровокувати швидке поширення інфекційного агента, розвиток прогресуючого тяжкого дифузного ушкодження альвеол і гіперзапального процесу — «цитокінового шторму» [Huertas et al., 2020; Mehta et al., 2020].

Додатково до дифузного пошкодження альвеол із периваскулярною Т-клітинною інфільтрацією і поширеного тромбозу з мікроангіопатією характерними ознаками у пацієнтів із COVID-19 є значне ураження ендотелію, зумовлене наявністю вірусу в клітинах і пошкодженням клітинних мембран, а також порушення ангіогенезу [Ackermann et al., 2020]. Для АПФ-2 доведена роль у підтримці ендотеліальної цілісності всередині судин [Kumar et al., 2020].

Клітини ендотелію є основними регуляторами запалення, і оскільки тромботичні явища тісно пов'язані із запальним процесом, для усунення наслідків COVID-19 призначають терапевтичні агенти, які здатні модулювати механізми запалення, ендотеліальну дисфункцію та прооксидантний стрес [Pober and Sessa, 2007]. Залучення у процес ендотеліально-асоційованих моноцитів може сприяти індукції імунотромбозу [McFadyen et al., 2020; Bonaventura et al., 2021]. Для запобігання ендотеліальній дисфункції і агрегації тромбоцитів організмом продукується ектонуклеотидаза CD39, яка запобігає АДФ-опосередкованій активації тромбоцитів, вивільненню NO та простагліцину [Hamilos et al., 2018; Zahran et al., 2021].

**TIVOREL®**  
**TIVOR-L®**

УНІКАЛЬНА КОМБІНАЦІЯ L-КАРНІТИНУ ТА ДОНАТОРА NO ДЛЯ ЗМЕНШЕННЯ ІШЕМІЇ МІОКАРДА ТА ПІДВИЩЕННЯ ТОЛЕРАНТНОСТІ ДО ФІЗИЧНИХ НАВАНТАЖЕНЬ

- Покращує енергозабезпечення міокарда
- Забезпечує антиаритмічний ефект
- Зменшує спазм судин, запобігає тромбозу
- Підвищує толерантність до фізичних навантажень

ЮРІЯ-ФАРМ  
 www.uf.ua

REGISTERED COMPANY  
 ISO 9001: 2009

GOOD MANUFACTURING PRACTICES  
 GMP

