

УДК:616.99–008.64:577.1

СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА ПАТОГЕНЕЗ COVID-19

Назаров Нодирбек Намозбой ўғли.

Университет Альфраганус, г. Ташкент, Узбекистан

Аннотация

Коронавирусная болезнь 2019 (COVID-19), вирусное заболевание, вызванное новым коронавирусом SARS-CoV-2, привело к значительной заболеваемости и смертности во всем мире с тех пор, как в декабре 2019 года в Ухане, Китай, были выявлены первые случаи заболевания. С этого момента ученые изучают воздействия этого вируса для организма человека и его последствия у больных перенесших COVID-19.

Сообщалось о значительном повреждении эндотелия при COVID-19, и все больше данных подтверждают ключевую патофизиологическую роль этого изменения в возникновении и прогрессировании заболевания. В частности, нарушение сосудистого гомеостаза вторично по отношению к структурно-функциональным повреждениям эндотелия и его основного компонента — эндотелиальных клеток, способствует системному провоспалительному состоянию и поражению многих органов, наблюдаемому у пациентов с COVID-19.

В этой статье обобщаются имеющиеся данные патогенеза SARS-CoV-2 с акцентом на молекулярные механизмы и современные информации о Пост-COVID-19 синдроме.

Ключевые слова: Пост-COVID-синдром, цитокиновый шторм, ангиотензинпревращающий фермент 2, фактор Виллебранда, ангиопоэтин 2, фактор VIII, NO.

Annotation

Coronavirus disease 2019 (COVID-19), the viral illness caused by the novel coronavirus SARS-CoV-2 has resulted in significant morbidity and mortality across the world since the first cases were identified in Wuhan China, in December 2019. Since then, scientists have been studying the effects of this virus on the human body and its consequences in patients with COVID-19.

Significant endothelial damage has been reported in COVID-19 and growing evidence supports the key pathophysiological role of this alteration in the onset and the progression of the disease. In particular, the impaired vascular homeostasis secondary to the structural and functional damage of the endothelium and its main component, the endothelial cells, contributes to the systemic proinflammatory state and the multiorgan involvement observed in COVID-19 patients.

This article summarizes the available data on pathogenesis of SARS-CoV-2 with an emphasis on molecular mechanisms and current information on post-COVID-19 syndrome.

Key words: post-COVID-19 syndrome, cytokine storm, angiotensin-converting enzyme 2, von Willebrand factor, angiopoietin 2, factor VIII, NO.

Annotatsiya

2019 yilgi koronavirus kasalligi (COVID-19) yangi SARS-CoV-2 koronavirusi tomonidan qo'zg'atilgan bo'lib, 2019-yil birinchi marotaba Xitoyning Uxan shahrida aniqlanganidan buyon hozirga qadar sezilarli darajada kasallikning aniqlanishi va o'limga olib keldi. Kasallikning dastlabki aniqlangan vaqtidan boshlab olimlar ushbu virusning odam organizmiga ta'siri va COVID-19 bilan kasallangan odamlarda uning oqibatlarini o'rganishmoqda.

Izlanish natijalariga ko'ra COVID-19 kasalligida endotelij sezilarli darajada shikastlanadi va bu kasallikni paydo bo'lishi va rivojlanishida muhim patofiziologik o'ringa egaligi borgan sari o'z isbotini topmoqda.

Xususan, qon tomir gemostazini buzilishi endoteliyning struktur-funksional zararlanishi va uning asosiy komponenti bo'lgan endotelial hujayralarga nisbatan ikkilamchi hisoblanib, COVID-19 bilan kasallangan bemorlarda tizimli yallig'lanishlar va ko'plab organlar zararlanishiga imkon berishi kuzatilgan.

Ushbu maqola post-COVID-sindromi haqidagi so'ngi ma'lumotlar va SARS-CoV-2 patogenezini molekulyar mexanizmlariga alohida urg'u berilgan ma'lumotlarni o'z ichiga oladi.

Kalit so'zlar: post-COVID-sindromi, Sitokinli bo'ron, angiotenzin almashtiruvchi ferment 2, Von Villebrand faktori, angiotenzin 2, VIII omil, NO.

Введение. Коронавирусы представляют собой оболочечные РНК-вирусы с положительным смыслом диаметром от 60 до 140 нм с шиповидными выступами на поверхности, придающими ему вид короны под электронным микроскопом; отсюда и название коронавируса [11].

За последние два десятилетия было зарегистрировано три крупных вспышки коронавируса. Первый такой случай был в 2002–2003 годах, когда новый коронавирус рода β , происходящий от летучих мышей, перешел к человеку через промежуточного хозяина пальмовых цветет в китайской провинции Гуандун. Этот вирус, обозначенный как коронавирус тяжелого острого респираторного синдрома, поразил 8422 человека, в основном в Китае и Гонконге, и стал причиной 916 смертей (уровень смертности 11%), прежде чем был локализован. Почти десятилетие спустя, в 2012 году, коронавирус ближневосточного респираторного синдрома (MERS-CoV), также происходящий от летучих мышей, появился в Саудовской Аравии с верблюдами-верблюдами в качестве промежуточного хозяина и затронул 2494 человека и стал причиной 858 смертей (летальность 34%). [38].

Самой последней эпидемией было распространение нового коронавируса 2019 года (2019-nCoV, или более недавно названного SARS-CoV-2), который, как известно, вызывает коронавирусную болезнь 2019 (COVID-19) [42, 44].

Вспышка острой внебольничной атипичной пневмонии неизвестной этиологии была зарегистрирована в Ухане, столице провинции Хубэй в центральном Китае, в

декабре 2019 года. Однако ретроспективные исследования молекулярных часов с использованием филогенетического анализа показали, что самые ранние случаи, вероятно, возникли в период с октября по ноябрь 2019 года [34,1].

К концу января 2020 года SARS-CoV-2 был зарегистрирован в 31 провинции Китая, в Восточной и Юго-Восточной Азии, а также в Европе и США. Внебольничная передача была обнаружена в других странах Азии, большей части Европы, Ближнего Востока и США с февраля 2020 г. К апрелю 2020 года общее число случаев COVID-19 превысило 1 миллион, поскольку все больше и больше стран вводили частичный или общенациональный карантин. 25 сентября 2020 года число погибших от COVID-19 достигло 1 миллиона человек. К 22 декабря 2020 года, когда чилийская армия сообщила о 36 случаях заболевания на своей исследовательской станции в Антарктиде, случаи заболевания COVID-19, как сообщалось, затронули все семь континентов [40]. Во всем мире по состоянию 4 февраля 2022 года было зарегистрировано

386 548 962 подтвержденных случаев заболевания COVID-19, в том числе 5 705 754 случаев смерти, согласно данным ВОЗ [49].

Патогенез

В настоящее время циркулируют тысячи вариантов SARS-CoV-2. Скорость и интенсивность распространения некоторых из них объясняются не только их генетиче-

скими различиями, но и привычками населения и эффективностью политики эпидемиологического надзора. Ограничения на международные поездки, хотя и препятствуют глобальному распространению некоторых вариантов, также способствуют появлению преобладающих вариантов в каждой стране [14].

Жизненный цикл коронавируса, связанного с SARS (SARS-CoV и SARS-CoV-2), начинается со связывания шиповидного белка оболочки с его родственным рецептором, ангиотензинпревращающим ферментом 2 (АПФ2). Затем эффективное проникновение в клетку-хозяин зависит от: (I) расщепления сайта S1/S2 поверхностной трансмембранной протеазой серином 2 (TMPRSS2); и/или (II) эндолізосомальный катепсин L, который опосредует слияние вируса с клеточной мембраной на клеточной поверхности и в эндосомальных компартментах, соответственно. Через любой механизм входа РНК-геном высвобождается в цитозоль, где он транслируется в белки-репликазы (открытая рамка считывания 1a/b: ORF1a/b). Полипротеины (pp1a и pp1b) расщепляются кодируемой вирусом протеазой на отдельные неструктурные белки репликационного комплекса (nsps) (включая РНК-зависимую РНК-полимеразу: RdRp). Репликация начинается в индуцированных вирусом двойных мембранных везикулах, происходящих из эндоплазматического ретикулума, которые в конечном итоге интегрируются с образованием сложной паутины извитых мембран. Здесь входящий геном с положительной цепью затем служит матрицей для полноразмерной РНК с отрицательной цепью и субгеномной (sg) РНК. Трансляция sgRNA приводит как к структурным белкам, так и к вспомогательным белкам, которые встраиваются в промежуточный компартмент ER-Golgi (ERGIC) для сборки вириона. Наконец, последующие геномы РНК с положительным смыслом включаются во вновь синтезированные вирионы, которые секретируются плазматической мембраной. Входящий геном с положительной цепью затем

служит матрицей для полноразмерной РНК с отрицательной цепью и субгеномной (sg) РНК. [18].

Большинство инфекций SARS-CoV-2 не являются тяжелыми [51]. Инкубационный период SARS-CoV-2 составляет от 2 до 14 дней [24]. Респираторные симптомы появляются через 3–7 дней после воздействия [47]. Эти симптомы включают лихорадку, сухой кашель и утомляемость, а также нереспираторные симптомы, такие как сердцебиение, диарея или головная боль. Факторы риска тяжелой пневмонии или смерти, связанные с COVID-19, включают возраст 60 лет и старше, курение и наличие сопутствующих заболеваний, таких как сахарный диабет, гипертония, сердечно-сосудистые заболевания, хронические заболевания легких и рак. Считается, что передача инфекции происходит при вдыхании респираторных капель и/или аэрозольных частиц, при контакте с фомитами и при контакте от человека к человеку. Капли оседают в верхних дыхательных путях, в то время как более мелкие аэрозольные частицы могут проникать в нижние дыхательные пути и откладываться в альвеолах. Более мелкие частицы также могут дольше оставаться в воздухе, увеличивая время, в течение которого люди могут подвергаться воздействию вируса [48].

Эффективный ответ врожденного и адаптивного иммунитета человека против вирусов включает секрецию нескольких провоспалительных цитокинов и активацию нескольких подмножеств Т-клеток, которые жизненно важны для контроля репликации вируса, сдерживания распространения вируса, ограничения воспаления и очистки инфицированных клеток. Ответ Т-клеток в здоровом состоянии представляет собой точно сбалансированный набор событий, состоящий из основных популяций реактивных Т-клеток.

Постоянная стимуляция вирусным антигеном приводит к истощению CD8⁺ Т-клеток, что отражает снижение эффекторных функций, а также пролиферативной

способности; эти истощенные клетки обозначаются - Тех. проявляются сверхэкспрессией ингибирующих рецепторов, включая CD279 (PD-1), поверхностный белок лимфоидных клеток суперсемейства Ig и член расширенного семейства регуляторов Т-клеток CD28/CTLA-4, который действует как зрелые Т-клетки контрольная точка модуляции апоптоза. Взаимодействие PD-1 с любым из его лигандов (PD-1L1 или PD-1L2 — оба члена семейства B7 корецепторов Т-клеток, которое включает CD28) представляет собой важные отрицательные иммунные контрольные точки на пути, ответственном за притупление клеточно-опосредованных иммунных ответов, в частности ответы CD8+ и для усиления возникающих патологий. Кроме того, маркеры истощения, такие как NKG2A, активируются в NK-клетках и цитотоксических Т-лимфоцитах у пациентов с COVID-19 [2].

Накапливающиеся данные свидетельствуют о том, что вирусная инфекция вызывает преувеличенный или гиперактивный иммунный ответ у хозяина, что приводит к «цитокиновому шторму» [22].

Массивная активация иммунной системы приводит к тяжелому осложнению, называемому цитокиновым штормом или синдромом высвобождения цитокинов (СВЦ), включающим огромное и неконтролируемое высвобождение провоспалительных цитокинов и других воспалительных клеток, что вызывает чрезмерное воспаление. Сообщается, что цитокиновый шторм, возникающий из-за активации различных сигнальных путей воспаления, является основной причиной смертности у пациентов с COVID-19. После атаки возбудителя происходит активация иммунных клеток (Т-клеток, эндотелиальных клеток, дендритных клеток (ДК), макрофагов, моноцитов, натуральных киллеров (NK) и цитотоксических лимфоцитов) [10].

При воздействии вируса или вирусного антигена как врожденные, так и адаптивные иммунные клетки синергетически участвуют в противовирусном ответе [2]. Ранние

исследования показали причастность различных популяций иммунных клеток к COVID-19. Исследование, в котором участвовал 41 человек, связало тяжелое заболевание с кульминацией в отделении интенсивной терапии (ОИТ) и смертностью с нейтрофилией и лимфопенией [2, 50]. В другом исследовании сообщается о значительной частоте лимфопении (77,6%) и тромбоцитопении (41,2%) в когорте из 85 пациентов, умерших от этого заболевания. Особенностью тяжелой инфекции SARS-CoV-2 является лимфопения с резко сниженным количеством CD4+ Т-клеток, CD8+ Т-клеток, В-клеток и NK-клеток. Также сообщалось, что наблюдалось снижение процентного содержания моноцитов, эозинофилов и базофилов [2, 12]. Другим признаком, наблюдаемым в тяжелых случаях, является увеличение количества нейтрофилов и отношения нейтрофилов к лимфоцитам. Пациенты с этими особенностями коррелировали с более высокой тяжестью заболевания и более плохим клиническим исходом [6].

Неудивительно, что значительное увеличение числа нейтрофилов и отношения нейтрофилов к лимфоцитам не наблюдалось в легких случаях. Выраженная лимфопения, указывающая на нарушение иммунной системы, наблюдается в наиболее тяжелых случаях COVID-19.[2, 35, 52]. Таким образом, можно сказать, что при COVID-19 нейтрофилы и лейкоциты, а также лимфоциты вносят свой вклад и усиливают КС. В нескольких исследованиях сообщалось об эозинопении среди госпитализированных пациентов с COVID-19 [2, 45, 25], при этом около 82% смертельных случаев имели выраженную эозинопению. Однако на ранних стадиях болезни и в легких случаях эозинопения не выявлялась [2, 26]. Кроме того, исследование Лукаса и др. продемонстрировало увеличение моноцитов, нейтрофилов низкой плотности и эозинофилов, коррелирующее с тяжестью заболевания. Он также продемонстрировал аналогичный отчет среди пациентов с COVID-19, устанавливающий связь между повышенным уровнем

базофилов и эозинофилов и тяжестью течения COVID-19, и обе клетки были среди наиболее динамичной клеточной популяции во время тяжелого заболевания, что свидетельствует о важном вкладе в противовирусную защиту и иммунопатология.[2,27, 41].

Основными цитокинами, участвующими в развитии цитокинового шторма, являются ИЛ-1 β , ИЛ-6 и ФНО- α , и они связаны с тяжестью заболевания. ИЛ-1 β , ИЛ-2R, ИЛ-6 и TNF- α являются ключевыми участниками цитокинового шторма. Цитокины могут воздействовать на разные клетки: на клетки, которые их секретируют (аутокринные), на близлежащие клетки (паракринные) и на отдаленные клетки (эндокринные) [10].

Цитокиновый шторм коррелирует с тяжестью инфекции и часто вызывает обширные повреждения или травмы. Кроме того, он также считается основной причиной ОРДС и полиорганной недостаточности, которые тесно связаны с тяжестью и прогрессированием COVID-19. Более того, цитокиновый шторм и связанные с ним осложнения являются основной причиной смерти пациентов с COVID-19 [22].

Предварительные исследования показывают, что пациенты с сердечно-сосудистыми факторами риска и/или установленным сердечно-сосудистым заболеванием имеют самый высокий риск госпитализации с COVID-19 и развития более тяжелого течения заболевания. Эти факторы риска включают пожилой возраст (> 65 лет), артериальную гипертензию, ожирение, сахарный диабет, хронические заболевания легких, ишемическую болезнь сердца и сердечную недостаточность.

Интересно, что общим знаменателем всех этих кардиометаболических заболеваний является эндотелиальная дисфункция. Эндотелий имеет решающее значение для поддержания сосудистого тонуса и гомеостаза — дисфункция связана с вазоконстрикцией, воспалением, проницаемостью и коагуляцией. Это связано с основными

факторами риска, такими как возраст, артериальная гипертензия, сахарный диабет и ожирение, а также с развитием и прогрессированием сердечно-сосудистых заболеваний [31].

SARS-CoV-2 напрямую заражает эндотелиальные клетки сосудов и приводит к клеточному повреждению и апоптозу, тем самым снижая антитромботическую активность нормального эндотелия. Повреждение альвеол, отек сосудистой стенки, гиалиновые тромбы, микрокровоизлияния и диффузный тромбоз периферических мелких сосудов стали ключевыми признаками COVID-19, способствующими дыхательной недостаточности [4].

Первичным очагом инфекции при COVID-19 являются верхние и нижние дыхательные пути. Там SARS-CoV-2 инфицирует бокаловидные секреторные клетки слизистой оболочки носа и альвеолярные пневмоциты II типа, связываясь с мембраносвязанным ангиотензинпревращающим ферментом 2 (АПФ 2)[54]. После примирования шиповидного белка вируса и расщепления АПФ 2 человеческой протеазой TMPRSS2 вирус интернализуется в клетку, и начинается репликация вируса. При тяжелом течении COVID-19 наблюдается прогрессирующая инфекция альвеолярных пневмоцитов со значительным выделением вируса, что приводит к апоптозу и некрозу [29]. Опосредованная интерфероном активация АПФ 2 может способствовать инфицированию соседних пневмоцитов [54]. Последующая иммунная реакция приводит к прогрессирующему интерстициальному и альвеолярному отеку, который нарушает газообмен и может в конечном итоге привести к острому респираторному дистресс-синдрому (ОРДС) [31].

SARS-CoV-2 вызывает острый воспалительный эффект с гиперкоагуляцией, активацией тромбоцитов и эндотелиальной дисфункцией [23].

Важным признаком коагулопатии, ассоциированной с COVID-19 является повреждение микроциркуляторного эндотелия в

малом круге кровообращения и других сосудистых руслах. Поскольку SARS-CoV-2 напрямую заражает эндотелиальные клетки сосудов, вызывая клеточное повреждение и апоптоз, антитромботическая активность поверхности просвета заметно снижается.

SARS-Cov-2 проникает в эндотелиальные клетки посредством эндоцитоза и опосредуется взаимодействием ангиотензин-превращающего фермента 2 (АПФ2) и трансмембранной протеазы серина 2 (TMPRSS-2), которая теряет часть спайкового белка и помогает SARS-Cov-2 проникать в эндотелиальную клетку. Инфицированные эндотелиальные клетки теряют способность поддерживать вышеупомянутые физиологические функции. В последующем повреждение эндотелия приводит к прокоагулянтному изменению просвета сосудов, формированию имунотромбоза, органной мальциркуляции [20].

Здоровые эндотелиальные клетки синтезируют оксид азота (NO) путем превращения L-аргинин превращается в L-цитруллин синтазой оксида азота. NO, выделяемый эндотелием, предотвращает адгезию лейкоцитов и тромбоцитов, миграцию воспалительных клеток в стенку сосуда, пролиферацию гладкомышечных клеток, подавляет апоптоз и воспаление [20].

Хотя SARS-CoV-2 в основном поражает клетки реснитчатого эпителия бронхов и клетки легочного типа II, с помощью электронной микроскопии также были обнаружены остаточные вирусные частицы в эндотелиальных клетках. Это наблюдение подтвердило, что SARS-CoV-2, как и SARS-CoV-1 и MERS-CoV, может напрямую инфицировать эндотелиальные клетки, приводя к клеточному апоптозу и снижению эндотелиального NO [43].

Кроме того, снижение продукции NO происходит также по мере развития вирусной инфекции. SARS-CoV-2 проникает в клетки-хозяева через свою поверхность, стимулирующую связывание белка гликопротеина-S с ангиотензинпревращающим

ферментом 2 (АПФ2), а затем подавляет экспрессию АПФ2. Известно, что АПФ2 превращает ангиотензин I (АнгI) в провоспалительный пептид ангиотензин II (АнгII), а АПФ2 метаболизирует АнгII с образованием ангиотензина-(1-7) и АнгII - (1-7) способствует выработке NO эндотелиальными клетками. Из-за подавления АПФ2 снижается подавление АПФ и его нижестоящего продукта АнгII. АПФ ингибирует продукцию NO и способствует выработке активные формы кислорода (АФК) и воспалению. Кроме того, как провоспалительный пептид, АнгII сам по себе активирует макрофаги для выработки провоспалительных цитокинов и активные формы кислорода (АФК), что приводит к чрезмерным воспалительным реакциям и дисбалансу NO/ АФК [17].

Одной из уникальных особенностей коагулопатии, ассоциированной с COVID-19 является увеличение фактор Виллебранда и фактора VIII и предполагается, что это является результатом сосудистой реакции на инфекцию SARS-CoV-2. фактор Виллебранда и фактор VIII хранятся в эндотелиальных клетках тела Вейбеля-Паладе и высвобождаются в ответ на инфекционные стимулы. Увеличение фактор Виллебранда предполагает возможное сходство с тромботической тромбоцитопенической пурпурой, однако уровни ADAMTS13 (дезинтегрин и металлопротеиназа с мотивом тромбоспондина типа 1, член 13) при COVID-19, хотя, как сообщается, снижены, могут не быть сильно истощены, как при тромботической тромбоцитопенической пурпуре. Повышенные уровни фактора Виллебранда в 3-4 раза выше нормы, наблюдаемые у пациентов с COVID-19, могут преобладать над активностью ADAMTS13 и разрушать сверхкрупные мультимеры фактора Виллебранда [34].

Подобно фактору VIII и фактор Виллебранда, известно, что ангиопоэтин 2, также хранящийся в тельцах Вейбеля-Паладе, высвобождается, и его циркулирующий уровень увеличивается при COVID-19 [1].

Пост-COVID-синдром

Спустя более года после объявления пандемии коронавирусной болезни 2019 (COVID-19) мир продолжает сталкиваться с ее разрушительным воздействием не только на заболеваемость, смертность и медицинские услуги, но и с ее огромными социальными и экономическими последствиями во всем мире. Хотя подавляющая часть знаний о COVID-19 сосредоточена почти исключительно на остром заболевании стало очевидным, что имеют место долгосрочные последствия [28].

Пост-COVID-синдром был впервые описан весной 2020 года в контексте исследования продолжительных симптомов COVID-19, проведенного группой гражданских ученых под руководством пациентов. Вскоре после появления первых случаев COVID-19 они заметили, что у пациентов с COVID-19 симптомы сохранялись в течение нескольких недель после острой инфекции [33].

Пост-острый COVID-19 — это синдром, характеризующийся сохранением клинических симптомов в течение четырех недель после появления острых симптомов. Центр по контролю за заболеваниями (Center for Disease Control) сформулировал «постковидные состояния» для описания проблем со здоровьем, которые сохраняются более четырех недель после заражения COVID-19. К ним относятся:

7. Длительный Covid (который состоит из широкого спектра симптомов, которые могут длиться от нескольких недель до месяцев) или стойкий пост-Covid-синдром.

8. Мультиорганные эффекты COVID-19

9. Последствия лечения/госпитализации COVID-19

Типичными клиническими симптомами при «длительном ковиде» являются утомляемость, одышка, утомляемость, затуманенность мозга, вегетативная дисфункция, головная боль, стойкая потеря обоняния или вкуса, кашель, депрессия, субфебрильная температура, сердцебиение, головокружение, мышечные боли и боли в суставах. .

Полиорганные эффекты COVID-19 включают клинические проявления, относящиеся к сердечно-сосудистой, легочной, почечной и нейropsychиатрической системам органов, хотя продолжительность этих полиорганных системных эффектов неясна.

Долгосрочные «эффекты лечения или госпитализации COVID-19» аналогичны другим тяжелым инфекциям. Они включают постреанимационный синдром, приводящий к крайней слабости и посттравматическому стрессовому расстройству. Многим из пациентов с этими осложнениями от COVID-19 со временем становится лучше. Клиники по уходу после COVID-19 открываются в нескольких медицинских центрах по всей территории США для удовлетворения этих конкретных потребностей [8].

Основываясь на хроническом течении симптомов после заражения COVID-19, Налбандян и соавт. классифицируют пост-острый COVID-19 следующим образом:

10. Подострые или персистирующие симптоматические симптомы COVID-19 (до 12 недель от начального острого эпизода).

11. Хронический или пост-ковидный синдром, симптомы проявляются более 12 недель. Однако это не должно быть связано с альтернативным диагнозом [32].

Кроме вышеперечисленных симптомов также сообщается о более разнообразных и изнурительных повреждениях, затрагивающих легочную, сердечно-сосудистую, кожную, опорно-двигательную и нервно-психическую системы [16].

Наиболее частым симптомом, о котором сообщалось, была одышка с последующим кашлем и потерей вкуса или обоняния среди 32% пациентов, которые сообщили о стойких симптомах в течение 60-дневного наблюдения за 488 пациентами после госпитализации с острым COVID-19. Результаты этого наблюдательного когортного исследования также показали частоту повторной госпитализации 15% и уровень смертности 6,7% [9].

В другом исследовании, в котором оценивали 110 пациентов с COVID-19 после выписки из госпиталя из-за острого COVID-19 в течение 90 дней, усталость и одышка (39%) были наиболее распространенными отмеченными симптомами, за которыми следовали нарушения сна (24%), боль в груди (12%) и кашель (11%) [3].

Дыхательная система является наиболее распространенной системой органов, пораженной SARS-CoV-2, а кашель и одышка являются наиболее частыми легочными жалобами, о которых сообщают субъекты Long-COVID-19. Однако наиболее тревожной проблемой для здоровья является развитие интерстициального заболевания легких после COVID-19 у небольшого числа пациентов [3].

Метаанализ, проведенный Garg et al., показал, что признаки фиброза легких, проявляющиеся в виде стойких затемнений по типу матового стекла и консолидации являются наиболее распространенными результатами КТ при остром COVID-19, о сохранении которых сообщалось несколькими авторами во время выписки / во время наблюдения [15, 46].

Wang и соавт. сообщили об исчезновении аномалий легких на КТ только у 4/70 пациентов во время выписки, а у остальных 66/70 пациентов были обнаружены остаточные явления. Стойкие аномалии матового стекла были зарегистрированы у 60% пациентов [46, 17].

Общепризнанным фактом является то, что COVID-19 поражает сердечно-сосудистую систему, а после выздоровления может привести к миокардиту, острой/декомпенсированная сердечная недостаточность, острый коронарный синдром, аритмии и тромбоэмболические явления у пациентов с ранее существовавшими сердечно-сосудистыми заболеваниями и без них [21]. Преобладающий основной механизм повреждения сердца при остром COVID-19 в основном связан с непрямым прогрессирующим си-

стемным воспалением, эндотелиитом и инфарктом миокарда II типа из-за гипоксии [7, 43, 53].

Острая тромбоэмболия, связанная с COVID-19, является вторичной по отношению к гипервоспалительному и гиперкоагуляционному состоянию по сравнению с коагулопатией потребления при ДВС-синдроме. Гипоксия, повреждение эндотелия, активация тромбоцитов, провоспалительные цитокины приводят к непропорционально высокой тромбоэмболии при остром COVID-19. Как продолжительность, так и тяжесть этого гипервоспалительного состояния способствуют риску тромботических осложнений в фазе пост-COVID-19 [8].

Международный регистр дерматологических проявлений COVID-19 сообщил о различных кожных проявлениях, связанных с COVID-19, включая кореподобную сыпь, крапивницу и папуло-сквамозные поражения. Установлено, что уртикарная и кореподобная сыпь непродолжительны, тогда как пернио (6,8%) и ливедо-ретикулярная сыпь сохранялись более 60 дней [30].

Неврологические проявления наблюдаются у половины госпитализированных пациентов, с более высокой долей зарегистрированных осложнений у пациентов в критическом состоянии, которые часто сохраняются в пост-реабилитационной фазе. Они могут варьироваться от легких симптомов, таких как головная боль, миалгия, слабость, головокружение, хемосенсорная дисфункция (аносмия/агевзия); к более серьезным осложнениям, таким как судороги, энцефалопатия и инсульт. Мозговой туман — еще одно распространенное проявление длительного COVID-19, общий термин, используемый для описания совокупности нарушений когнитивных функций, таких как спутанность сознания, кратковременная потеря памяти, головокружение и неспособность сосредоточиться. Считается, что это вторично по отношению к SARS-CoV-2, вызывающему гипоксию и митохондриальную дисфункцию, что приводит к микроструктурному повреждению головного мозга и,

как следствие, к симптомам тумана в мозгу [16].

Нарушения познания, внимания, концентрации и сна являются наиболее часто встречающимися нейропсихиатрическими проявлениями в постреабилитационной фазе COVID-19. Причины нейропсихиатрических последствий пост-COVID-19-инфекции многофакторны — последствия энцефалита/церебральной гипоксии, медицинских вмешательств, физической изоляции, психосоциального воздействия и социальной стигматизации, и это лишь некоторые из них [36].

В одном из исследований у трети пациентов (15 из 45) с тяжелой пневмонией, вызванной COVID-19, наблюдался дизэкзективный синдром, включая признаки невнимательности, плохо организованных двигательных задач и дезориентации [19].

Вирусное поражение, воспалительные и иммунологические повреждения способствуют постострым эндокринным проявлениям COVID-19. Сообщалось об отдельных случаях диабетического кетоацидоза (ДКА), подострого тиреоидита и тиреоидита Хашимото через несколько недель после разрешения острых симптомов COVID-19. [5, 37].

Иммобилизация, использование стероидов, дефицит витамина D во время острого и постострого выздоровления от COVID-19 могут способствовать деминерализации костей [8].

Выводы.

Этот обзор основанный современной информации о патогенезе и пост-COVID-синдроме дает нам более проще понять механизмы возникновения симптомов и синдромов при COVID-19.

В основе приведенных информации в этой статье можно сказать что проявления COVID-19 широки и непредсказуемы; они варьируются от бессимптомного или кратковременного заболевания до фатальной полиорганной недостаточности. Это лежит в основе важности понимания патофизиологии заболевания для характеристики, прогнозирования и лечения пациентов с риском развития тяжелого заболевания.

Данные, обобщенные в этой статье, указывают на то, что эндотелиальные клетки являются основной мишенью SARS-CoV-2, и подтверждают клиническую значимость эндотелиальной дисфункции в патофизиологии COVID-19.

ЛИТЕРАТУРА

- 1.Andersen KG, Rambaut A, Lipkin WI, et al. . The proximal origin of SARS-CoV-2. Nat Med. 2020;26:450–452.
- 2.Anka AU, Tahir MI, Abubakar SD, et al. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): An overview of the immunopathology, serological diagnosis and management. Scand J Immunol. 2021 Apr;93(4):e12998.
- 3.Arnold DT, Hamilton FW, Milne A, et al. Patient outcomes after hospitalisation with COVID-19 and implications for follow-up: results from a prospective UK cohort. Thorax. 2021 Apr;76(4):399-401.
- 4.Bonaventura A, Vecchié A, Dagna L, et al. Endothelial dysfunction and immunothrombosis as key pathogenic mechanisms in COVID-19. Nat Rev Immunol. 2021 May;21(5):319-329.
- 5.Brancatella A, Ricci D, Viola N, et al. J Clin Endocrinol Metab. 2020 Jul 01;105(7)
- 6.Cao X. COVID-19: immunopathology and its implications for therapy. Nat Rev Immunol. 2020;20(5):269-270.
- 7.Chen L, Li X, Chen M, et al. The ACE2 expression in human heart indicates new potential mechanism of heart injury among patients infected with SARS-CoV-2. Cardiovasc Res. 2020;116:1097–1100.

8. Chippa V, Aleem A, Anjum F. Post Acute Coronavirus (COVID-19) Syndrome. [Updated 2021 Dec 8].

9. Chopra V, Flanders SA, O'Malley M, et al. Sixty-Day Outcomes Among Patients Hospitalized With COVID-19. *Ann Intern Med*. 2021 Apr;174(4):576-578.

10. Choudhary S, Sharma K, Silakari O. The interplay between inflammatory pathways and COVID-19: A critical review on pathogenesis and therapeutic options. *Microb Pathog*. 2021 Jan;150:104673.

C
A
R
J
I
S