КОРОНАВИРУСНАЯ ИНФЕКЦИЯ COVID-19 И КОМОРБИДНОСТЬ

Наталья Митьковская,

завкафедрой кардиологии и внутренних болезней
Белорусского государственного медицинского
университета, доктор медицинских наук, профессор;
mitkovskaya1@mail.ru

Елена Григоренко,

профессор кафедры кардиологии и внутренних
болезней Белорусского государственного медицинского
университета, кандидат медицинских наук, доцент;
alegri@tut.by

Дмитрий Рузанов,

проректор по лечебной работе Гомельского
государственного медицинского университета,
кандидат медицинских наук, доцент;
druzanoff@mail.ru

Татьяна Статкевич,

доцент кафедры кардиологии и внутренних болезней
Белорусского государственного медицинского
университета, кандидат медицинских наук;
forget-me@tut.by

Аннотация. Коморбидные заболевания у пациентов в условиях пандемии COVID-19 повышают риск неблагоприятного исхода за счет потенцирования системного повреждающего действия вирусного агента, возникновения «цитокинового шторма», декомпенсации хронической терапевтической патологии, развития острых осложнений, возможных лекарственных взаимодействий. Ведение данной категории пациентов требует знания особенностей вирусной инфекции, ее клинических проявлений при сочетании с коморбидными заболеваниями, а также мер индивидуальной и коллективной защиты.

Ключевые слова: коронавирусная инфекция, COVID-19, SARS-CoV-2, пандемия, коморбидность.

Для цитирования: Митьковская Н., Григоренко Е., Рузанов Д., Статкевич Т. Коронавирусная инфекция COVID-19 и коморбидность //

Наука и инновации. 2020. №7. С. 50-60.

<https://doi.org/10.29235/1818-9857-2020-7-50-60>

УДК 616.98-07:578.834

вать один и тот же рецептор макроорганизма для проникновения в клетку – ангиотензин-превращающий фермент 2 (АПФ2) [76]. Однако сродство поверхностного S-протеина SARS-CoV-2 к АПФ2 человека примерно в 10–20 раз выше, чем у возбудителя SARS. Эти и другие отличия облегчают трансмиссию COVID-19 от человека к человеку и обуславливают особенности нового коронавируса [29, 41].

Хронологически патогенез COVID-19 можно разделить на три фазы, которые соответствуют различным клиническим стадиям заболевания [42]. Вариант клинического течения и тяжесть COVID-19 зависят от активности противовирусного иммунитета и выраженности провоспалительных реакций. Попавший на слизистую SARS-CoV-2 в инкубационный (продромальный) период связывается с эпителиальными клетками через рецептор АПФ2, проникает в клетку, где начинается его репликация. На рис. 1 схематически представлены фазы неосложненного течения COVID-19.

Данные исследований SARS-CoV-2 *in vitro* указывают на то, что ресничные клетки в дыхательных путях чаще всего первично являются афферторными клетками [55]. Несколько дней продолжается локальное персистирование, затем происходит распространение вируса, часто бессимптомно или с невыраженными клиническими проявлениями (например, с потерей обоняния – anosmией). На этом

Нынешнее десятилетие началось с появления нового коронавирусного зооноза, теперь называемого COVID-19. Генетический код тяжелого острого респираторного синдрома SARS-CoV-2, называемого COVID-19, на 70% аналогичен геному возбудителя SARS, и, соответственно, новый коронавирус способен использо-

этапе вирус обнаруживается с помощью назальных мазков. Хотя вирусная нагрузка может быть низкой, данная категория лиц заразна [68]. В этом периоде инфицированные вирусом эпителиальные клетки являются основным источником бета- и лямбда-интерферонов как основного противовирусного ответа со стороны врожденного иммунитета [55]. Именно от выраженности данного звена иммунитета предположительно зависит дальнейший сценарий развития COVID-19 [42]. Возможно персистирование вируса с локализацией в верхних дыхательных путях и последующей элиминацией либо его проникновение в нижние дыхательные пути, виремия, прогрессирование гипериммунных реакций. При первом варианте, который встречается у 80% заразившихся, будет наблюдаться бессимптомное течение или клинический вариант легкой ОРВИ (рис. 2) [50]. При втором происходит развитие вирусной пневмонии и нереспираторных поражений, требующих госпитализации пациента и интенсивной терапии.

В знаниях о патогенезе COVID-19 существуют значительные пробелы, которые будут заполнены в будущем. Неизвестно, существуют ли альтернативные рецепторы для проникновения вируса, недостаточно изучены механизмы врожденного иммунного ответа при COVID-19, причины развития и все каскады гипериммунной реакции [42].

При попадании в альвеолы SARS-CoV-2 сравнительно быстро реплицируется и способен вызывать воспалительный гипериммунный ответ, в результате чего возникает гиперцитокинемия с повреждением легочной ткани и других органов (систем). Подобное явление получило название «цитокиновый шторм»,

Рис. 1. Неосложненное течение COVID-19.
Адаптировано из Ling L., Lianfeng L., Wei C., Taisheng L. [42]

Рис. 2. Клинические группы пациентов с COVID-19.
Адаптировано из Sims A.C., Baric R.S., Yount B. et al. [50]

характеризующийся неконтролируемой продукцией провоспалительных цитокинов и развитием острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС) с полиорганной недостаточностью [9]. Кроме того, общее количество Т-клеток, CD4+ и CD8+ резко снижается у пациентов с COVID-19, а сохранившиеся Т-клетки функционально неполноценны [17]. Подобное снижение иммунной функции приводит к вторичной бактериальной инфекции, что вызывает дополнительные воспалительные и токсические каскады и утяжеляет дыхательную недостаточность.

У пациентов пожилого возраста, страдающего тяжелыми коморбидными заболеваниями, такими как артериальная гипертензия (АГ) и сахарный диабет (СД), иммунная система не может эффективно контролировать репликацию вируса в острой фазе, и заболевание приобретает urgentный характер [49]. Отсутствие лечения приводит, как правило, к смерти пациента (рис. 3). Знание критических периодов позволяет прогнозировать клиническое течение и реагировать, назначая лечение, в пределах терапевтического окна [42].

Большое значение в понимании патогенеза тяжелого течения COVID-19 играют морфологические исследования легочной ткани умерших пациентов. На рис. 4 представлен гистологический препарат ткани легкого пациента с вирусной пневмонией, ассоциированной с COVID-19. Данная морфологическая картина скорее соответствует пневмониту. Описанные морфологами изменения не характерны для бактериальной пневмонии и не похожи на проявления гриппа H1N1. Для COVID-19 ассоцииро-

ванной пневмонии характерна десквамация пневмоцитов с образованием гиалиновой мембраны на их месте, тромбы в сосудах легкого, лимфоцитарная и нейтрофильная инфильтрация в интерстициальном пространстве (рис. 4А) на фоне отсутствия характерной для пневмонии экссудации. Появление геморрагического экссудата скорее свидетельствует об остром геморрагическом отеке легкого (рис. 4Б). Данные изменения обусловлены развитием вирусиндуцированного цитопатического эффекта и прямым цитопатическим действием вируса, а не только избыточной воспалительной реакцией [70]. Морфологическая картина демонстрирует необходимость иных подходов в патогенетической терапии, в подборе параметров искусственной вентиляции легких (ИВЛ) и объеме инфузионной терапии COVID-19 в сравнении с общепринятыми при ведении бактериальной пневмонии.

Поражение внутренних органов при COVID-19, особенно при наличии у пациента исходной коморбидной патологии, сопровождается развитием осложнений, определяющих неблагоприятный прогноз: в 15–33% случаев – острого респираторного дистресс-синдрома, в 8% – острой дыхательной недостаточности, в 7–20% – острой сердечно-сосудистой недостаточности, в 3–8% – острой почечной недостаточности, в 71% – синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС) [31, 34, 62, 70].

ПОРАЖЕНИЕ РЕСПИРАТОРНОГО ТРАКТА

В связи с преимущественным поражением респираторного тракта можно предположить, что пациенты с бронхиальной астмой (БА) и хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ), у которых развивается COVID-19, имеют высокий риск тяжелых обострений заболевания и неблагоприятного течения коронавирусной инфекции. Кроме того, в первых рекомендациях по ведению пациентов с COVID-19 высказано опасение относительно терапии ингаляционными (ИГКС) и системными глюкокортикостероидными (СГКС) препаратами, так как есть данные, что они могут увеличивать репликацию вируса и должны назначаться строго по показаниям (ОРДС, септический шок) [44]. Однако в настоящее время отсутствуют доказательства того, что эта группа пациентов имеет больший риск инфицирования SARS-CoV-2 и худший прогноз. Результаты метаанализа, в котором изучены 46 248 случаев заболевания COVID-19, включенных в 8 исследований, позволили уточнить, что число пациентов с ХОБЛ и БА в общей выборке составило 2,4% [34].

При этом в целом в популяции курильщиков в 1,4 раза выше риск развития тяжелого течения COVID-19 (ОР 1,4, 95% ДИ 0,98–2) и в 2,4 раза выше риск госпитализации в отделение интенсивной терапии и реанимации с целью проведения ИВЛ и/или летального исхода по сравнению с некуря-

Рис. 3. Стадии осложненного течения COVID-19, терапевтические окна. Адаптировано из Siddiqui H.K., Mehra M.R. [49]

щими пациентами (ОР 2,4, 95% ДИ 1,43–4,04) [63]. Заявления о том, что никотин снижает восприимчивость рецепторов АПФ2, а значит, и риск заражения и тяжелого течения COVID-19, не подтверждены эпидемиологическими исследованиями. 5 апреля 2020 г. была опубликована обновленная редакция Глобальной инициативы по БА (GINA 2020), в которую добавлен раздел по ведению пациентов с астмой во время коронавирусной инфекции [22].

Рекомендации предписывают продолжать базисную терапию в полном объеме (как в виде монотерапии ИГКС, так и в сочетании с длительно действующими бронхолитиками). Не следует прерывать прием СГКС пациентам с тяжелой астмой, которым ранее была назначена данная терапия. При обострении БА необходимо усилить терапию короткодействующими бронхолитиками. Из ИГКС предпочтение стоит отдавать беклометазону в эквивалентной дозе, также с осторожностью использовать сальметерол.

КОАГУЛОПАТИЯ

COVID-19 – системная инфекция, которая имеет установленную на настоящий момент ассоциацию с развитием коагулопатии и ДВС-синдрома. Развитие указанных феноменов является маркером тяжелого течения заболевания и высокого риска смертельного исхода [59].

Ассоциированная с коронавирусной инфекцией коагулопатия клинически проявляется выраженным протромботическим состоянием, имеет высокую частоту развития у пациентов с тяжелым течением COVID-19 при отсутствии других факторов риска венозных тромбоэмболических осложнений, артериального и микрососудистого тромбоза [45]. Проведенные исследования свидетельствуют о частоте развития тромбоза глубоких вен (ТГВ) у пациентов с тяжелым течением COVID-19 на уровне 25%, кумулятивной частоте ТГВ и тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА) – 31% [37, 60].

Высокие значения Д-димеров в условиях коронавирусной инфекции имеют доказанный прогностический потенциал. У погибших пациентов средние значения показателя составляли 2,12 мкг/мл (диапазон 0,77–5,27 мкг/мл), в то время как у выживших – 0,61 мкг/мл (диапазон 0,35–1,29 мкг/мл) при нормальном уровне <0,5 мкг/мл [15]. Исследования свидетельствуют о том, что увеличение Д-димеров в 3–4 раза должно рассматриваться как показание для госпитализации даже при отсутствии других тяжелых симптомов, так как является демонстрацией повышенного образования тромбина. Дру-

Рис. 4А и 4Б. Микропрепарат легкого пациента, умершего от COVID-19.

(предоставлен заводделением инфекционной патологии Гомельского областного клинического патологоанатомического бюро врачом-патологоанатомом Р.А. Логиновым)

гие показатели коагулограммы (протромбиновое время, активированное частичное тромбопластиновое время) чаще всего меняются незначительно при нормальном или несколько сниженном количестве тромбоцитов ($100\text{--}150 \cdot 10^9/\text{л}$) [15, 75].

Патогенез коагулопатии в условиях COVID-19, вероятно, является многофакторным. Большинство пациентов в тяжелом состоянии имеют классические факторы риска венозных тромбоэмболических осложнений (иммобилизация, постановка венозного катетера, инфекция и др.). С другой стороны, возникающий в рамках ОРДС «цитокиновый шторм», характеризующийся высоким уровнем интерлейкина-1, интерлейкина-6, фактора некроза опухоли- α и других провоспалительных цитокинов, способствует развитию гиперкоагуляции через различные механизмы, включая дисфункцию эндотелия, активацию тромбоцитов, моноцитов, тканевого фактора, снижение фибринолиза и активности естественных антикоагулянтных систем. Повышенный риск тромбоза характерен для ОРДС другой этиологии, и пока остается неясным, является ли он патогномичным для коронавирусной инфекции [45].

Один из механизмов микрососудистого тромбоза, который может оказаться специфичным для COVID-19, связан с аффинностью вируса к АПФ2, который экспрессируется на эндотелиальных клетках, альвеолярном эндотелии и в других тканях. Именно эндотелит и эндотелиальная дисфункция

Рис. 5. Инфекция эндотелиальных клеток и эндотелит при COVID-19. Адаптировано из Zsuzsanna V. [78]
(стрелки указывают на инфильтраты мононуклеарных клеток в интиме вдоль просвета сосудов в тканях различных органов. Окрашивание свидетельствует об апоптозе эндотелиальных и мононуклеарных клеток)

могут быть в ответе за развивающиеся при коронавирусной инфекции микрососудистые повреждения, тромбоз и последующую полиорганную недостаточность (рис. 5) [28, 38, 53].

Для пациентов с тяжелым течением коронавирусной инфекции характерна высокая частота положительного результата исследования на волчаночный антикоагулянт (87,7%), что также может демонстрировать важную роль эндотелиальной дисфункции в патогенезе коагулопатии, ассоциированной с COVID-19. Однако значение выявления марке-

ров антифосфолипидного синдрома и их динамика до конца не выяснены, что в настоящее время представляет собой предмет дискуссий и активного изучения [54].

Эффективные стратегии коррекции коагулопатии в условиях коронавирусной инфекции пока не определены. Большинство ведущих международных организаций рекомендуют антикоагулянтное лечение с использованием препаратов гепарина, которые помимо очевидного антикоагулянтного эффекта могут оказывать противовоспалительное, антикомплементарное, противовирусное действие [45, 75]. В одном из исследований, включавшем 449 пациентов с тяжелым течением COVID-19, не было выявлено отличий в частоте развития летального исхода между пациентами, не получавшими и получавшими гепарин (29,7% против 30,3%), с другой стороны, при проведении анализа в подгруппе лиц с повышением уровня Д-димеров в 6 раз различия в показателях смертности были очевидны – 32,8% против 52,4% [54]. Таким образом, повышенный уровень Д-димеров на момент госпитализации ассоциируется с увеличением смертности, а рост данного показателя в это время предшествует развитию полиорганной недостаточности, ДВС-синдрома и сепсиса. Коагулопатия, вероятно, ассоциируется в большей степени с тяжестью заболевания и степенью активизации

Рис. 6. Патфизиологические эффекты коронавирусной инфекции, способствующие развитию острого повреждения миокарда и дестабилизации хронических сердечно-сосудистых заболеваний. Адаптировано с модификацией из Kang Y., Chen T., Mui D., Ferrariet V. et al. [35]

(ОРДС – острый респираторный дистресс-синдром, ОКС – острый коронарный синдром, ОПН – острая почечная недостаточность, СН – сердечная недостаточность)

ции тромбовоспалительного процесса, а не с активностью вирусной инфекции [60, 61, 74].

Активно обсуждается необходимая длительность антикоагулянтной терапии. Отмечено, что лечение должно проводиться не менее 6 недель при катетер-ассоциированном тромбозе и не менее 3 месяцев в случае развития венозных тромбоэмболических осложнений. Также потенциально полезным считается пролонгирование антикоагулянтной терапии у выздоравливающих пациентов с сохранением повышенных более чем в 2 раза от верхней границы нормы уровней Д-димеров [45].

Согласно приказу Министерства здравоохранения Республики Беларусь №615 от 05.06.2020 г. с целью профилактики тромбозов и коагулопатий всем госпитализированным пациентам при отсутствии противопоказаний должны быть назначены низкомолекулярные гепарины в профилактической дозе или фондапаринукс 2,5 мг с коррекцией дозы при снижении функции почек и переводом на нефракционированный гепарин при клиренсе креатинина <15 мл/мин. В случае повышения Д-димеров в 3–4 раза от верхней границы нормы или развития тромботических/тромбоэмболических осложнений используемая профилактическая доза антикоагулянтного препарата должна быть увеличена до лечебной.

ЗАБОЛЕВАНИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ

При коронавирусной инфекции в качестве наиболее вероятных механизмов острого повреждения миокарда описаны прямая кардиотоксичность, «цитокиновый шторм», коагулопатия с развитием ДВС-синдрома, повышенная активность симпатoadреналовой системы, ОРДС, тяжелая гипоксемия, способствующие дестабилизации хронических сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) с развитием острого коронарного синдрома (ОКС), аритмий, в том числе фатальных, вирусного, токсического миокардита, воспалительной кардиомиопатии, перикардита, прогрессирования сердечной недостаточности, острой почечной недостаточности, кардиогенного шока (рис. 6, 7) [35, 56, 62].

Острое повреждение сердечно-сосудистой системы характеризуется повышением уровней тропонина (лабораторный маркер некроза миокарда) и N-концевого пропептида натрийуретического гормона (NT-proBNP, лабораторный маркер сердечной недостаточности), что подтверждается неуклонным ростом уровней этих показателей от момента поступления в стационар до смертельного исхода (рис. 8) [25].

Рис. 7. Локализация коронавируса в миокарде при COVID-19. Адаптировано из Tavazzi G., Pellegrini C., Maurelli M., Belliato M. et al. [56]

Рис. 8. Динамика тропонина и NT-proBNP у умерших и выживших пациентов с COVID-19. Адаптировано из Guo T. et al. [25]

Повышение тропонина в сыворотке крови пациентов с COVID-19 может быть обусловлено острым повреждением миокарда, миокардитом, кардиомиопатией Такоцубо, инфарктом миокарда 1 и 2 типа, ретромбозом, в связи с чем интерпретация изменений уровня данного показателя в некоторых случаях затруднительна и должна осуществляться с учетом клинической картины и результатов инструментальных исследований [6, 25, 48, 57].

Учитывая сложность процесса дифференциальной диагностики ОКС на фоне COVID-19, профессиональные кардиологические сообщества [1, 13, 16, 18, 32, 46, 47, 52] призывают информировать пациентов с сердечно-сосудистыми проблемами о потенциальном повышении риска дестабилизации основного заболевания, особенно в пожилом возрасте. Эксперты утверждают, что продолжение приема статинов, бета-блокаторов, ингибиторов АПФ, ацетилсалициловой кислоты, вакцинация против гриппа и пневмококковой инфекции, учитывая повышенный риск вторичного бактериального процесса, способны улучшить прогноз пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями во время пандемии, однако подход к каждому пациенту должен быть строго индивидуальным. Так как SARS-COV-2 использует АПФ2 как рецептор для проникновения в клетку,

на начальных этапах пандемии возникало предположение, что ингибиторы ренин-ангиотензиновой системы могут повышать экспрессию АПФ2 и усугублять риски у пациентов с COVID-19. Результаты ретроспективного исследования ассоциации применения ингибиторов АПФ и блокаторов рецепторов ангиотензина II (БРА) со смертностью у 1128 пациентов с COVID-19 и АГ продемонстрировали, что продолжение применения АПФ / БРА было связано с более низким либо аналогичным риском смертности от всех причин по сравнению с показателем в группе лиц, не принимавших данные лекарственные средства [73].

При появлении клинично-инструментальных данных в пользу ОКС с подъемом ST у пациента с тяжелым течением COVID-19 необходимо коллегиальное обсуждение целесообразности выполнения коронарографии (в связи с высокой вероятностью установления необструктивного поражения коронарного русла). Пациенты с ОКС без подъема ST невысокого риска нуждаются в оптимальной консервативной терапии с коронарографией в случае дестабилизации состояния либо отсроченно после выздоровления от коронавирусной инфекции или в плановом порядке после завершения пандемии для сохранения «зеленого коридора» к экстренным чрескож-

Рис. 9. Алгоритм оказания помощи пациентам с инфарктом миокарда с подъемом ST и COVID-19. Адаптировано из Ehtisham M. et al. [18]
(ИМснST – инфаркт миокарда с подъемом ST (ОКС с подъемом до верификации некроза миокарда), БИТ – блок интенсивной терапии для пациентов с инфарктом миокарда)

ным коронарным вмешательствам (ЧКВ) пациентам высокого риска с жизнеугрожающими осложнениями (рис. 9) [39, 58, 77, 80].

По мнению международных экспертов, только стационары, оснащенные для оказания помощи инфицированным пациентам, с интервенционными лабораториями, работающими 24 часа 7 дней в неделю, могут выполнять первичное ЧКВ при сочетании COVID-19 и ОКС, при этом рекомендуется рассматривать всех пациентов с острой коронарной патологией как COVID-19 позитивных. Тромболизис должен проводиться в тех случаях, когда отсутствуют противопоказания, при задержке ЧКВ более 60–90 мин., при этом время от первичного медицинского контакта до реперфузии инфаркт-связанной артерии остается первостепенно важным для сохранения жизнеспособности миокарда [18].

При лечении пациентов с COVID-19 и ССЗ необходимо учитывать кардиотоксические эффекты противовирусных лекарственных средств и межлекарственные взаимодействия с терапией, применяющейся у пациентов с коморбидной патологией, и помнить о потенциальных отдаленных влияниях инфекции SARS-COV-2 на функционирование сердечно-сосудистой системы – риске нарушений липидного и углеводного обменов; клинических проявлениях коагулопатий; повторных инфарктах миокарда, инфарктах мозга, тромбозах стентов, тромбозах в венах [3, 4, 10, 30, 62, 79].

ЗАБОЛЕВАНИЯ ЭНДОКРИННОЙ СИСТЕМЫ

Широкая распространенность сахарного диабета в популяции, характерные для данного заболевания метаболические нарушения и неблагоприятное влияние хронической гипергликемии на иммунную систему обуславливают высокую частоту встречаемости СД среди пациентов с подтвержденным COVID-19, которая по разным данным достигает 30% [13, 14, 15]. Течение коронавирусной инфекции у пациентов с СД отличается склонностью к тяжелому с повышением вероятности развития критических состояний, тяжелой дыхательной недостаточности и риска развития ОРДС в 2 раза. Согласно анализу, включавшему 44 672 пациента с COVID-19, летальность в подгруппе пациентов с СД составила 7,3%, в то время как общий показатель находился на уровне 2,3% [26, 51].

Ухудшение гликемического контроля в условиях лихорадки, воспалительного процесса, «цитокинового шторма» обуславливает необходимость тщательного гликемического контроля с достижением целевых уровней гликемии натощак 4,4–6,1 ммоль/л,

постпрандиальной – 6,1–7,8 ммоль/л у большинства пациентов при легком течении, у пациентов старше 65 лет с длительным анамнезом СД и эпизодами гипогликемий – 6,1–7,8 и 7,8–10 ммоль/л соответственно. В случае тяжелого течения COVID-19 уровень глюкозы плазмы натощак должен составлять 7,8–10 ммоль/л, постпрандиальной глюкозы – 7,8–13,9 ммоль/л на фоне внутривенного введения короткодействующего инсулина с динамической оценкой каждые 2 часа и анализом кислотно-основного состояния и гематокрита 2 раза в сутки [43, 67, 71].

Ожирение играет важную роль в патогенезе инфекции COVID-19. Иммунная система пациентов, находящаяся в состоянии постоянной активации, связанной с вызванной ожирением продукцией провоспалительных цитокинов, хуже справляется с возникновением инфекции, особенно в условиях системного воспалительного ответа, что приводит к усугублению тяжести течения COVID-19 и делает категорию пациентов с ожирением более восприимчивой к коронавирусной инфекции. Дополнительно необходимо отметить, что для рассматриваемой категории пациентов характерным является сочетание с другими «признанными» факторами риска тяжелого течения коронавирусной инфекции (артериальная гипертензия, СД, сердечно-сосудистые заболевания), а ресурсы системы здравоохранения, в частности, возможность использования визуализирующих методов исследования, могут быть ограничены в отношении пациентов с высокими значениями индекса массы тела [21].

ПАТОЛОГИЯ ПЕЧЕНИ И COVID-19

Несмотря на логистические и лечебно-диагностические проблемы, обусловленные пандемией COVID-19, оказание медицинской помощи пациентам с хроническими заболеваниями печени (ХЗП), реципиентам, перенесшим трансплантацию данного органа, является приоритетной задачей системы здравоохранения. Пациенты с ХЗП, включая цирроз печени, могут быть подвержены более высокому риску смерти от COVID-19, но клинические факторы риска при определенных заболеваниях, таких как аутоиммунный гепатит, гепатоцеллюлярная карцинома или у реципиентов трансплантата печени, четко не определены.

В опубликованных исследованиях наличие хронического заболевания печени не рассматривалось как фактор риска осложненного течения COVID-19, но в тех случаях, когда у пациента регистрировался повышенный уровень аланиновой (АлТ) и аспарагиновой (АсТ) аминотрансферазы, сниженный уро-

вень альбумина и количества тромбоцитов, риск смерти от коронавирусной инфекции был выше [20, 69]. Хотя в настоящее время описано большое количество прогностических маркеров тяжелой формы COVID-19, неясно, подвергаются ли пациенты, принимающие иммуносупрессивные лекарственные средства, повышенному риску инфицирования и неблагоприятного течения коронавирусной инфекции [66]. В связи с этим можно выделить ряд вопросов, которые требуют изучения и дальнейшего клинического исследования.

ПРЯМОЕ ЦИТОПАТИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ SARS-COV-2 НА ГЕПАТОЦИТЫ

Механизмы повреждения печени SARS-CoV-2 малоизучены. К возможным повреждающим факторам можно отнести вирус-индуцированное воздействие на гепатобилиарную систему, лекарственную гепатотоксичность, «цитокиновый шторм», гипоксию, гиповолемию, артериальную гипотензию при развитии септического шока. Не исключается, что при COVID-19 повреждение печени определяется преимущественным поражением холангиоцитов: экспрессия ангиотензин-превращающего фермента в холангиоцитах намного выше, чем в гепатоцитах и сопоставима с уровнем экспрессии ACE2 в альвеолах 2-го типа [8].

При микроскопическом исследовании аутопсийного материала печени пациентов, инфицированных SARS-CoV-2, описан микровезикулярный стеатоз, очаговый некроз гепатоцитов, преобладание

нейтрофилов в лобулярных и портальных инфильтратах, микротромбы в синусоидах. При этом исследователями было отмечено, что данные гистологические изменения могли быть обусловлены лекарственным повреждением печени, а не цитопатическим действием SARS-CoV-2 на гепатоциты, так как инвазии вируса в них обнаружено не было [27, 69].

В статьях, посвященных анализу особенности течения COVID-19 у пациентов из г. Ухань было показано, что у 14–53% инфицированных регистрировались изменения биохимических показателей [69, 72], в 2–11% случаев инфекция развивалась на фоне ХЗП [69]. Повышение активности АлТ и АсТ у большинства обследуемых не превышало 1,5–2 раза от верхней границы нормы и сопровождалось незначительным увеличением содержания общего билирубина. Преходящий подъем уровня трансаминаз при COVID-19, как и в случае любой другой системной вирусной инфекции, может отражать общую активацию иммунной системы или воспаление, вызванное циркулирующими цитокинами, без нарушения функции печени, которое обозначается как «сторонний гепатит» (bystander hepatitis).

Обобщенные рекомендации по ведению пациентов с COVID-19 и повышением уровня печеночных ферментов представлены на схеме (рис. 10).

Сходные данные были получены в исследовании, проведенном в Калифорнии: среди 116 пациентов с COVID-19 лишь в 2 случаях ранее были диагностированы ХЗП. Доля лиц с поражением печени среди пациентов с тяжелой формой COVID-19 была значительно выше, чем в группе с легким течением, однако

Рис. 10. Алгоритм ведения пациентов с COVID-19 и повышением уровня печеночных ферментов [72]

фатальная печеночная недостаточность не наблюдалась даже при критических состояниях и летальных исходах COVID-19. У 31,9% лиц в дебюте заболевания отмечались нетипичные для COVID-19 гастроинтестинальные симптомы: потеря аппетита (22%), желудочная диспепсия (12%) и диарея (12%). У 65 пациентов были выявлены изменения биохимических показателей, которые не потребовали лекарственной коррекции [14, 72]. В ряде случаев было отмечено снижение уровня альбумина до 26 г/л [11]. Исследователи отмечают, что наличие аномальных биохимических показателей, свидетельствующих о вовлечении в патологический процесс печени, не должно быть противопоказанием к off-label применению лекарственных средств для лечения COVID-19 (ремдесивира, тоцилизумаба, хлорохина, гидроксихлорохина), хотя повышение уровня АсТ или АлТ более чем в 5 раз от верхней границы нормы является противопоказанием для использования некоторых исследуемых препаратов [72].

ВЛИЯНИЕ SARS-COV-2 НА ТЕЧЕНИЕ И ИСХОДЫ ХРОНИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ПЕЧЕНИ

Анализ наблюдений за клиническими особенностями COVID-19 у пациентов с коморбидной патологией показал отсутствие значимого влияния SARS-CoV-2 на течение хронических заболеваний печени. У пациентов с вирусными гепатитами на фоне инфицирования было отмечено прогрессирование повреждения печени, что, вероятно, было связано с усилением репликации вирусов гепатитов В и С при развитии COVID-19 [7]. Пациенты с неалкогольным стеатогепатитом, часто ассоциированным с такими хроническими заболеваниями как сахарный диабет 2-го типа, артериальная гипертензия, дислипидемия, хроническая ишемическая болезнь сердца, были подвержены более высокому риску заражения SARS-CoV-2 и развитию тяжелой формы COVID-19, чем лица в общей популяции [33].

Помимо медикаментозного лечения в настоящее время активно обсуждаются рекомендации по питанию пациентов с COVID-19. Показана целесообразность включения в пищевой рацион не менее 1,5 стакана жидкого молока в день, увеличение потребления молочных продуктов, ферментированных молочнокислыми бактериями или обогащенных про- и пребиотиками. Рекомендуются снизить потребление сахара и поваренной соли до менее 5 г в сутки, ограничить жиры до 30% суточной потребности, при этом на долю насыщенных жиров животного

происхождения должно приходиться не более 10%. Целесообразно включать в рацион овощи, фрукты, бобовые и цельнозерновые продукты. Обсуждается назначение витамина В3, ежедневное употребление витамина D в дозе 10 мкг в сутки. При этом эксперты ВОЗ опровергают пользу употребления чеснока для профилактики и лечения COVID-19, а также призывают отказаться от употребления любых алкогольных напитков и приема биологически активных добавок, стимулирующих иммунитет, в качестве меры профилактики или лечения COVID-19 [65].

РОЛЬ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ГЕПАТО- ТОКСИЧНОСТИ И МЕЖЛЕКАРСТВЕННЫХ ВЗАИМОДЕЙСТВИЙ ПРИ ЛЕЧЕНИИ COVID-19

Масштаб использования экспериментальных методов лечения при COVID-19 является беспрецедентным, что обуславливает приоритетное значение в повседневной клинической практике выявления лекарственной гепатотоксичности и межлекарственных взаимодействий.

Лекарственные средства, используемые для лечения COVID-19 и включающие гидроксихлорохин, парацетамол, антибиотики и противовирусные препараты, могут вызывать или усиливать повреждение печени вследствие потенциальной гепатотоксичности. Механизмы данного повреждения, связанные с приемом гидроксихлорохина, изучены недостаточно. Гепатотоксичность может быть вызвана воздействием метаболитов, окислительным стрессом, токсическими или синергетическими эффектами воспалительного процесса [64]. На сайте Ливерпульского университета представлены основные экспериментальные лекарственные средства, которые используются в терапии COVID-19, с указанием их механизмов действия, риска и преимуществ межлекарственных взаимодействий, длительности применения, состояния пациента, приема лекарств по поводу ранее установленных заболеваний [19].

Иммуносупрессивная терапия влияет на прогноз при инфицировании SARS-CoV-2 пациентов с хроническими заболеваниями печени и реципиентов трансплантата печени. Иммуносупрессивные лекарственные средства, применяемые при аутоиммунных заболеваниях печени и в послеоперационном периоде после ее трансплантации, могут оказывать защитный эффект при развитии иммунопатологических процессов, лежащих в основе «циткинового шторма» и вызывающих повреждение легких в случаях тяжелого течения COVID-19 [40]. При этом пациенты с декомпенсированным цирро-

зом печени, наличием острой печеночной недостаточности, гепатоцеллюлярной карциномой, реципиенты трансплантата печени с иммунодефицитными состояниями включены в группу высокого риска неблагоприятного исхода COVID-19 [9]. До тех пор, пока не появятся дополнительные данные, при наличии симптомов острой респираторной вирусной инфекции у данной категории пациентов необходимо обеспечить доступность их быстрого тестирования для выявления РНК SARS-CoV-2.

ЗАБОЛЕВАНИЯ ПОЧЕК

Исследований, посвященных анализу ассоциации хронических болезней почек и тяжести течения коронавирусной инфекции, в настоящее время недостаточно. Анализ 701 истории болезни продемонстрировал, что на этапе поступления пациента с COVID-19 в стационар у 43,9% наблюдалась протеинурия, у 26,7% – гематурия. Распространенность повышенного содержания креатинина, мочевины и скорости клубочковой фильтрации <60 мл/мин/1,73м² составила 14,4%, 13,1% и 13,1% соответственно. Пациенты с заболеваниями почек имели значительное увеличение риска внутрибольничной смерти: в 2,1 раза и 3,9 раза при наличии исходного (на этапе поступления) повышенного значения уровня креатинина и мочевины, в 1,9 раза и 3,5 раза при развитии острого почечного повреждения 1-й и 2-й стадии [12].

Частота острого повреждения почек у пациентов с COVID-19 составляет около 3–15%, а у больных с тяжелым течением в отделении реанимации и интенсивной терапии возрастает с 15 до 50%. Острое повреждение почек является независимым фактором риска летального исхода у пациентов COVID-19 и часто требует проведения заместительной почечной терапии [2].

Несмотря на международную интеграцию усилий научного и врачебного сообщества, новая коронавирусная инфекция продолжает распространяться, влияя на здоровье и судьбы миллионов людей по всему миру [79]. В связи с высокой клинической и социальной значимостью данного заболевания многие ведущие журналы незамедлительно публикуют информацию о COVID-19. Но пока рекомендации, посвященные диагностике и лечению коморбидных состояний у пациентов с COVID-19, не являются результатом системного анализа. Информация носит характер описания особенностей ведения отдельных пациентов, анализа небольших наблюдательных исследований, рассуждений о возможных механиз-

мах патологического воздействия, перспектив лечения и профилактики. В настоящей публикации мы сочли целесообразным представить комплексное рассмотрение практических подходов к проблеме COVID-19, которые необходимо учитывать в процессе взаимодействия с коморбидными пациентами, сконцентрировав основное внимание на перспективах дальнейших клинических и научных исследований. ■

■ **Summary.** Comorbid diseases in patients in conditions of the virus pandemic COVID-19 increase the risk of an unfavourable outcome because of potentiation of the systemic damaging action of the viral agent, because of emergence of «cytokine storm», of decompensation of the chronic therapeutic pathology, of development of acute complications, of possible medicinal interactions. Managing of the given category of patients requires the knowledge of the peculiarities of the viral infection, its clinical appearance in combination with comorbid diseases, as well as measures of individual and collective protection.

■ **Keywords:** coronavirus infection, COVID-19, SARS-CoV-2, pandemic, comorbidity.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ

1. Academic Research Consortium (ARC) FDA Clinical Overview for Panel Packe DES Thrombosis Panel December 7–8. 2006.
2. Adapa S., Aeddula N.R., Konala V.M., Chenna A., Naramala S., Madhira B.R., Gayam V., Balla M., Muppidi V., Bose S. COVID-19 and Renal Failure: Challenges in the Delivery of Renal Replacement Therapy // J Clin Med Res. 2020. Vol. 12(5). P. 276–285. doi: 10.14740/jocmr4160.
3. Alfonso F., Dutary J., Paulo M., Gonzalo N., Pérez-Vizcayno M.J. et al. Combined use of optical coherence tomography and intravascular ultrasound imaging in patients undergoing coronary interventions for stent thrombosis // Heart. 2012. Vol. 98(16). P. 1213–1220. doi: 10.1136/heartjnl-2012-302183.
4. Armstrong E.J., Feldman D.N., Wang T.Y., Kaltenbach L.A., Yeo K.-K. et al. Clinical presentation, management, and outcomes of angiographically documented early, late, and very late stent thrombosis // JACC Cardiovasc Interv. 2012. Vol. 5(2). P. 131–140. doi: 10.1016/j.jcin.2011.10.013.
5. Banerjee A., Kulcsar K., Misra V., Frieman M., Mossman K. Bats and coronaviruses // Viruses. 2019. Vol. 11. P. E4. doi:10.3390/v11010041.
6. Bansal M. Cardiovascular disease and COVID-19 // Diabetes Metab Syndr. 2020. Vol. 14. Vol. 3. P. 247–250. doi: 10.1016/j.dsx.2020.03.013.
7. Boettler T., Newsome P.N., Mondelli M.U. et al. Care of patients with liver disease during the COVID-19 pandemic: EASLESCMID position paper // JHEP Reports. 2020. doi: org/10.1016/j.jhepr.2020.100113.
8. Chai X., Hu L., Zhang Y., Han W., Lu Z., Ke A. et al. Specific ACE2 expression in cholangiocytes may cause liver damage after 2019-nCoV infection // BioRxiv. 2020. February 4. doi: 10.1101/2020.02.03.931766.
9. Channappanavar R., Perlman S. Pathogenic human coronavirus infections: causes and consequences of cytokine storm and immunopathology // Semin Immunopathol. 2017. Vol. 39. P. 529–539. doi: 10.1007/s00281-017-0629-x.
10. Chechi T., Vecchio S., Vittori G., Giuliani G., et al. ST-segment elevation myocardial infarction due to early and late stent thrombosis a new group of high-risk patients // J Am Coll Cardiol. 2008. Vol. 51. P. 2396–23402. doi: 10.1016/j.jacc.2008.01.070.

Полный список использованных источников

SEE <http://innosfera.by/2020/07/comorbidity>

Статья поступила в редакцию 09.07.2020 г.