

© ХАВИНСОН В.Х., КУЗНИК Б.И., 2020

Хавинсон В.Х.^{1,2}, Кузник Б.И.^{3,4}

ОСЛОЖНЕНИЯ У БОЛЬНЫХ COVID-19. ПРЕДПОЛАГАЕМЫЕ МЕХАНИЗМЫ КОРРЕКЦИИ

¹ Санкт-Петербургский институт биорегуляции и геронтологии, 197110, Санкт-Петербург, Россия² Институт физиологии им. И.П. Павлова РАН, 199034, Санкт-Петербург, Россия³ ФГБОУ ВО Читинская государственная медицинская академия, 672000, Чита, Россия⁴ Инновационная клиника «Академия здоровья». 672000, Чита, Россия

В обзоре представлены данные, свидетельствующие о том, что у тяжелобольных COVID-19 происходит разбалансирование врожденного и адаптивного иммунитета. При этом активизируется система комплемента, нарушается взаимосвязь между отдельными субпопуляциями Т-лимфоцитов и возрастает содержание провоспалительных цитокинов и хемокинов, приводящих к развитию так называемого «цитокинового шторма». Одновременно у этих больных возникает гиперкоагуляция, сопровождаемая повышением экспрессии тканевого фактора и фактора фон Виллебранда на эндотелии кровеносных сосудов, усилением агрегации тромбоцитов, а также увеличением D-димера и продуктов деградации фибриногена/фибрина. Это сопровождается развитием микроангиопатии, иммунотромбоза, диссеминированным внутрисосудистым свертыванием крови и полиорганной недостаточностью. Под воздействием вируса и развившихся сдвигов в иммунитете и гемостазе возникают осложнения со стороны органов дыхания (пневмония, острый респираторный дистресс-синдром), сердечно-сосудистой системы (вплоть до острой сердечной недостаточности и инфаркта миокарда), желудочно-кишечного тракта, печени, почек и центральной нервной системы (вплоть до энцефалита и инсульта). Для коррекции указанных нарушений, наряду с общепринятой терапией, рекомендуется у людей, находящихся в группе риска возникновения тяжелого течения заболевания и осложнений, уже с первых дней поступления в стационар использовать пептидный иммунокорректор тималин, антикоагулянт гепарин и антиагреганты. Поиск статей для обзора осуществлялся в базе данных PubMed на английском и русском языках. В обзор вошли статьи, опубликованные в период с 2000 по 2020 гг.

Ключевые слова: обзор; COVID-19; иммунитет; гемостаз; тромбоз; полиорганная недостаточность; пневмония; острый респираторный дистресс-синдром; осложнения; тималин; пептиды; гепарин.

Для цитирования: Хавинсон В.Х., Кузник Б.И. Осложнения у больных COVID-19. Предполагаемые механизмы коррекции. *Клиническая медицина*. 2020;98(4):256-265. DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2020-98-4-256-265>

Для корреспонденции: Кузник Борис Ильич — д-р мед. наук, проф., профессор кафедры нормальной физиологии; e-mail: bi_kuznik@mail.ru

Khavinson V.Kh.^{1,2}, Kuznik B.I.^{3,4}

COMPLICATIONS IN COVID-19 PATIENTS. SUGGESTED MECHANISMS OF CORRECTION

¹ St. Petersburg Institute of Bioregulation and Gerontology, 197110, St. Petersburg, Russia² Pavlov Institute of Physiology RAS, 199034, St. Petersburg, Russia³ Chita State Medical Academy, 672000, Chita, Russia⁴ Innovative Clinic of the Health Academy, 672000, Chita, Russia

The review evidences the imbalance in innate and adaptive immunity in severely ill patients with COVID-19. In this case, the complement system is activated, the relationship between individual subpopulations of T-lymphocytes is disrupted, and the content of pro-inflammatory cytokines and chemokines increases, thus leading to the development of the so-called «cytokine storm». At the same time, there occurs a hypercoagulation, accompanied by an increase in the expression of tissue and von Willebrand factors on the blood vessel endothelium, increased platelet aggregation, and an increase in the D-dimer and fibrinogen / fibrin degradation products. These processes are concomitant with the development of microangiopathy, immunothrombosis, disseminated intravascular coagulation and multiple organ failure. Under the influence of the virus and the developed immunity and hemostasis shifts, complications in the following systems and organs may occur: respiratory system (pneumonia, acute respiratory distress syndrome), cardiovascular system (up to an acute heart failure and myocardial infarction), the gastro-intestinal tract, liver, kidneys and central nervous system (up to encephalitis and stroke). Therefore, peptide immunity modulator Thymalin, anticoagulant Heparin and anti-platelet agents are recommended to supplement conventional therapy in high-risk patients from the first day of their hospitalization in order to correct above disorders. The search of papers for this review has been made through PubMed in the English and Russian languages. The review includes papers published in the period of 2000–2020.

Key words: review; COVID-19; immunity; hemostasis; thrombosis; multiple organ failure; pneumonia; acute respiratory distress syndrome; complications; thymalin; peptides; heparin.

For citation: Khavinson V.Kh., Kuznik B.I. Complications in COVID-19 patients. Suggested mechanisms of correction. *Klinicheskaya meditsina*. 2020;98(4):256-265. DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2020-98-4-256-265>

For correspondence: Kuznik Boris Ilyich — MD, PhD, DSc, prof., professor of the Department of Normal Physiology; e-mail: bi_kuznik@mail.ru

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interests.

Acknowledgments. The study had no sponsorship.

Information about authors

Хавинсон В.Х., ORCID: 0000-0001-7547-7725

Кузник Б.И., ORCID: 0000-0002-2502-9411

Первые случаи заболевания людей новой коронавирусной инфекцией, получившей наименование «Corona Virus Disease 2019» (COVID-19) появились в конце 2019 — начале 2020 г. в городе Ухань (Китай). К моменту написания данного обзора во всем мире зарегистрировано более 6 млн заболевших и более 400 тыс. умерших. За это время появилось большое количество статей с описанием диагностики, патогенеза, клиники и терапии этого заболевания. Установлено, что коронавирус SARS-CoV-2 внедряется в организм хозяина через ангиотензин I-превращающий фермент 2 (ACE-2), являющийся для него рецептором, и затем проникает в клетки человека. ACE-2 экспрессируется в альвеолах 2-го типа (AT2) легких, холангиоцитах печени, клетках ободочной кишки, кератиноцитах пищевода, эпителиальных клетках подвздошной и прямой кишки, эпителиальных клетках желудка и проксимальных канальцах почек [1, 2]. Кроме того, входными воротами для SARS-CoV-2 является молекула CD147, экспрессируемая на эпителиальных клетках, эндотелиальных клетках, фибробластах, эритроцитах, тромбоцитах, гиппокампе, миндалинах, сердце, коже, в синовиальной суставной ткани, в моноцитах и Т-лимфоцитах [3].

Установлено, что COVID-19 протекает менее тяжело и реже заканчивается летальным исходом, чем SARS, но он более заразен, поражает чаще людей пожилого возраста, чем молодых, и больше мужчин, чем женщин [4]. В то же время, благодаря довольно широкой экспрессии молекул ACE-2 и CD147, COVID-19 способен поражать практически все органы и системы человека.

Дисбаланс в деятельности иммунитета и системы гемостаза — основная причина развития осложнений при COVID-19

Обнаружено, что у больных COVID-19 возникает дисбаланс врожденного и приобретенного иммунного ответа, в результате чего происходит медленный клиренс вируса при одновременной гиперстимуляции макрофагов и нейтрофилов. Эти сдвиги приводят к активации пути интерферона (IFN) 1-го типа, играющего основную роль в ослаблении вируса и сбалансировании иммунного ответа [5]. В начале заболевания у больных COVID-19 намечается усиление активации системы комплемента [6]. В то же время у больных с тяжелым течением COVID-19 наблюдается гиперактивация системы комплемента по альтернативному и лектиновому путям. Одновременно у таких больных выявляется интенсивное внутрисосудистое свертывание крови, о чем свидетельствует отложение фибрина в микроциркуляторном русле и высокая концентрация D-димера в крови. Отмечается, что больные, инфицированные SARS-CoV-2 и находящиеся в критическом состоянии, страдают генерализованной тромботической микрососудистой ангиопатией (ТМА), опосредованной интенсивной активацией комплемента [7].

Повреждение ткани, вызванное вирусом SARS-CoV-2, может сопровождаться чрезмерной выработкой

провоспалительных цитокинов и привлечением провоспалительных макрофагов и гранулоцитов в очаг повреждения. Это приводит к «цитокиновому шторму» (CS), что сопровождается дальнейшим повреждением тканей [8]. В конечном итоге CS при COVID-19 может привести к вторичному гемофагоцитарному лимфогистиоцитозу, гипервоспалительному процессу, пневмонии, полиорганной недостаточности и высокой летальности [9].

У больных COVID-19 обнаружено в крови повышение концентрации прокальцитонина, CRP, D-димера и ферритина [10]. У пациентов, находящихся в отделении интенсивной терапии, что свидетельствует о тяжести состояния, по сравнению со здоровыми людьми отмечен в крови очень высокий уровень интерлейкинов (IL) IL-1 β , IL-1RA, IL-2, IL-4, IL-6, IL-7, IL-8, IL-9, IL-10, IL-13, IL-17, FGF, G-CSF, GM-CSF, IFN γ , TNF, VEGF, IP-10, MCP-1, MIP-1 α , PDGF, MIP-1 β , тогда как содержание RANTES, IL-5, IL-12, IL-15 не изменено [11]. Следует отметить, что особенно важным маркером тяжести заболевания COVID-19 среди цитокинов является резкое (пиковое) увеличение концентрации IL-6 и TNF- α . Однако в развитии CS нельзя недооценивать интенсивность секреции макрофагами IL-1 β , поскольку этот интерлейкин дополнительно индуцирует экспрессию других провоспалительных цитокинов, и в частности TNF- α и IL-6 [6, 12]. Вместе с тем показано, что повреждение легких SARS-CoV-2 тесно связано не только с концентрацией IL-1 α и TNF- α , но и с избыточной секрецией IL-1Ra, IL-2, IL-7, IL-10, IL-17, IFN- γ , IP-10, G-CSF [13].

Вирусная инфекция и репликация в эпителиальных клетках дыхательных путей SARS-CoV-2 может привести к развитию интенсивного пироптоза с повреждением сосудов. Пироптоз — высоко воспалительная форма запрограммированной гибели клеток, служащая триггером для последующего воспалительного ответа. В результате пироптоза возникает волна локального воспаления, инициирующая повышенную секрецию провоспалительных цитокинов и хемокинов (IL-6, IFN γ , MCP1, IP-10) в кровь [14]. Секреция таких цитокинов и хемокинов привлекает иммунные клетки, в частности моноциты и Т-лимфоциты, но не нейтрофилы, из крови в инфицированный очаг. Вместе с тем неограниченная инфильтрация воспалительных клеток сама по себе в дополнение к прямому повреждению, вызванному вирусом, может опосредовать дополнительную деструкцию легких через усиленную секрецию протеаз и активных форм кислорода. Это приводит к диффузному повреждению альвеол, включая десквамацию альвеолярных клеток, образование гиалиновой мембраны и отек легких, в результате чего они становятся более уязвимыми для вторичных инфекций [6, 15]. В то же время пневмонии при COVID-19 отличаются своеобразием, так как сопровождаются тяжелейшим фиброзом легочной ткани, но отсутствием внутриальвеолярной экссудации, являющейся обязательным

признаком пневмоний любой этиологии. Следует также отметить, что CS сопровождается чрезмерно сильным воспалением, приводящим к критическим состояниям, таким как острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС), микроангиопатия и полиорганная недостаточность [16]. Возникает предположение, что все эти осложнения в значительной степени обусловлены наличием интенсивного внутрисосудистого свертывания крови, вплоть до развития артериального тромбоза [17].

Показано, что у больных COVID-19, одновременно с дисрегуляцией в системе врожденного и адаптивного иммунитета и развитием воспаления, наблюдается значительное усиление процесса свертывания крови. Повышение концентрации провоспалительных цитокинов, главным образом IL-1 α , IL-6, TNF- α , способствует экспрессии на эндотелии, моноцитах и макрофагах тканевого фактора (TF), являющегося триггером процесса коагуляции. Одновременно из эндотелия высвобождается фактор фон Виллебранда (vWF), приводящий к адгезии и агрегации тромбоцитов. Под воздействием провоспалительных цитокинов в крови уменьшается содержание эндогенных антикоагулянтов, таких как ингибитор внешнего пути тканевого фактора (TFPI), антитромбина III (А-III) и активированного протеина С, что и является основной причиной развития гиперкоагуляции и тромбоза [18, 19].

P. Liu и соавт. [5] указывают, что постоянная иммунная активация у предрасположенных к осложнениям пациентов, в частности у людей пожилого возраста, а также у пациентов с сердечно-сосудистой патологией, может привести к гемофагоцитозному синдрому с неконтролируемым CS, полиорганной недостаточности и смерти. Воспаление в сосудистой системе сопровождается усилением внутрисосудистого свертывания крови и может привести к диффузной ТМА с тромбозом. Воспаление в миокарде приводит к миокардиту, сердечной недостаточности, аритмии, острому коронарному синдрому, быстрому ухудшению состояния и внезапной смерти.

Установлено, что тяжелые случаи COVID-19 часто характеризуются гипертоспалением, дисбалансом ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и ТМА. По-видимому, повышение концентрации D-димера может отражать вызванное COVID-19 воспаление легких с локальной активацией тромбоцитов и свертыванием крови, сопровождающимся относительным гипофибринолизом, захватывающим впоследствии системное кровообращение. Повышение концентрации лактатдегидрогеназы (ЛДГ) и билирубина, связанное с понижением уровня гемоглобина у пациентов с тяжелым и смертельным исходом COVID-19 в сочетании с клинической картиной, свидетельствует о наличии гипертоспалительного процесса, приводящего к ТМА феномену. При прогрессирующем гипертоспалении системная микроангиопатия может привести к синдрому полиорганной дисфункции, включающему кардиомиопатию, острую почечную и печеночную недостаточ-

ность, брыжеечную ишемию и инсульты.

Приведенные данные свидетельствуют о том, что сдвиги в иммунитете и системе гемостаза развиваются параллельно и, в конечном итоге, приводят к воспалению сосудистой стенки и массивному внутрисосудистому свертыванию крови, что, наряду с непосредственным действием вируса на клетки различных органов, лежит в основе развития ОРДС, коронавирусной пневмонии, ТМА и полиорганной недостаточности.

Осложнения у больных COVID-19

SARS-CoV-2, являясь высокоинфекционным возбудителем, способен привести к тяжелым сопутствующим заболеваниям, особенно к пневмонии и ОРДС, а также к поражениям сердечно-сосудистой системы, желудочно-кишечного тракта, центральной нервной системы (ЦНС) и других органов и систем человека.

Поражения органов дыхания. Показано, что в тяжелых случаях у больных COVID-19 в основном поражаются легкие, вызывая интерстициальный пневмонит, ОРДС и полиорганную недостаточность [13, 16, 17]. X. Li и X. Ma [20] отмечают, что основной причиной пневмонии и ОРДС является повреждение альвеолярных эпителиальных клеток, тогда как эндотелиальные клетки мало изменяются, в результате чего практически отсутствовала внутриальвеолярная экссудация, являющаяся обязательным признаком пневмонии любой этиологии. При этом основным симптомом ОРДС при COVID-19 является сухой кашель, тогда как секреция мокроты бывает чрезвычайно скудной.

При COVID-19 отмечался низкий индекс оксигенации, что указывает на тяжелую дыхательную недостаточность. Результаты визуализации грудной клетки выявляли поражение обоих легких. При компьютерной томографии (КТ) грудной клетки обычно выявляются многоочаговые двусторонние пятнистые тени и/или помутнения типа матового стекла. У некоторых пациентов ОРДС наблюдалась смешанная картина помутнения и уплотнения типа матового стекла [21]. Результаты КТ показали диффузное и тяжелое повреждение легких. Состояние таких пациентов может быстро ухудшаться и должно тщательно контролироваться, так как способно закончиться полиорганной недостаточностью и летальным исходом [20].

N. Tang и соавт. [22] изучили состояние системы гемостаза у пациентов с тяжелыми формами коронавирусной пневмонии. У умирающих пациентов обнаружены высокие показатели D-димера и продуктов деградации фибриногена/фибрина (ПДФ), удлинение протромбинового времени (ПВ) и активированного парциального тромбопластинового времени (АПТВ). Во время пребывания в стационаре 71,4% умерших и 0,6% выживших соответствовали критериям диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови (ДВС). У умерших, по сравнению с выздоровевшими, чаще возникали осложнения, такие как ОРДС, острое повреждение сердца и почек, шок и/или ДВС-синдром

[23]. Установлено, что летальность в группах пациентов с высоким уровнем D-димера (в 6 раз выше нормы) была ниже среди больных, получавших терапию низкомолекулярными гепаринами (НМГ). Авторы статьи отмечают, что при развитии пневмонии и ОРДС необходимо применение НМГ [24].

Не подлежит сомнению, что во многом дыхательная недостаточность и резкое снижение оксигенации обусловлены генерализованной ТМА и тромбозом. В настоящее время ясно, что в сложившейся ситуации необходимо применять нефракционированный гепарин или НМГ [22, 24–26].

Поражения сердечно-сосудистой системы. Обнаружено, что смертность при COVID-19 во многом зависит от наличия сопутствующих заболеваний, в частности от поражений сердечно-сосудистой системы (ССС). Повышенные показатели летальности в проведенном анализе 44 672 подтвержденных случаев COVID-19 из Уханя (Китай) были отмечены у пациентов с сердечно-сосудистой патологией (10,5%), диабетом (7,3%) и гипертонией (6,0%). Приведенные данные значительно выше, чем общий показатель летальности, составивший 2,3% [27]. Метаанализ, охватывающий 44 672 пациента, представленный CDC Китая, показал, что сердечно-сосудистые заболевания были зарегистрированы в 4,2% от общей популяции и 22,7% из числа тех, кто умер [28]. Между тем установлено, что SARS-CoV-2 соединяется с ACE-2 не только в пневмоцитах 2-го типа, но и в макрофагах, периваскулярных перипитах и кардиомиоцитах. Это может привести к повреждению миокарда, эндотелиальной и микрососудистой дисфункции, нестабильности бляшек и инфаркту миокарда (ИМ). К наиболее распространенным осложнениям со стороны СССР относятся аритмия (мерцательная аритмия, желудочковая тахикардия и фибрилляция желудочков) и повреждение сердца (молниеносный миокардит, сердечная недостаточность, эмболия легочной артерии и ДВС-синдром) [29]. При этом SARS-CoV-2 закрепляется на трансмембранном ACE-2 для проникновения в клетки хозяина, включая пневмоциты 2-го типа, макрофаги, эндотелиальные клетки, перипиты и миоциты сердца. В частности, инфекция эндотелиальных клеток или перипитов может привести к тяжелой микрососудистой и макрососудистой дисфункции. Кроме того, в сочетании с иммунной избыточной реактивностью SARS-CoV-2 может потенциально дестабилизировать атеросклеротические бляшки и привести к развитию острого коронарного синдрома. В то же время гиперактивация иммунных клеток приводит к CS, способствующему проникновению активированных Т-лимфоцитов и макрофагов в инфицированный миокард, что сопровождается развитием молниеносного миокардита. Этот процесс может быть дополнительно усилен CS. Точно так же вирусная инвазия может вызвать повреждение миоцитов сердца, приводящее к дисфункции миокарда и способствующее развитию аритмии. Ранняя оценка и постоянный мониторинг

сердечного повреждения (сердечные тропонины Т и I и мозговой натрийуретический гормон — NT-proBNP) и коагуляции (D-димер) после госпитализации могут выявить пациентов с сердечным повреждением и предсказать развитие сердечно-сосудистых осложнений [30].

ССС часто вовлекается в патологический процесс уже на ранних стадиях COVID-19, что отражается в усиленной секреции высокочувствительных тропониновых и натрийуретических пептидов, которые наряду с провоспалительными цитокинами свидетельствуют о неблагоприятном прогнозе. Воспаление в сосудистой системе, сопровождаемое усилением внутрисосудистого свертывания крови, может привести к диффузной ТМА и тромбозам. Воспаление в миокарде приводит к миокардиту, сердечной недостаточности, аритмии, острому коронарному синдрому, быстрому ухудшению состояния и внезапной смерти [5].

Одним из наиболее частых осложнений COVID-19 является миокардит. Описаны случаи молниеносного миокардита с обнаружением при вскрытии в тканях миокарда воспалительного мононуклеарного инфильтрата [31]. Являясь основной причиной смерти среди умерших пациентов COVID-19, миокардит и связанная с ним недостаточность кровообращения достигает 7%, тогда как в качестве дополнительной причины смерти миокардит составляет 33% [29, 31].

Среди осложнений COVID-19 аритмия среди серьезных осложнений занимает второе место после ОРДС, достигая 44% от числа пациентов, которые были госпитализированы в отделение реанимации и интенсивной терапии [32]. Следует отметить, что миокардит появляется у пациентов с COVID-19 спустя длительный период (до 10–15 дней) после появления первых симптомов заболевания. Задержка воспаления миокарда согласуется с тем, что CS запускает субклинический аутоиммунный миокардит. В свою очередь повреждение миокарда и/или молекулярная мимикрия инициирует аутоиммунную реакцию *de novo* [30].

В связи с тем, что перипиты во время инфицирования SARS-CoV-2 особенно интенсивно экспрессируют ACE-2 в сердце, возможно возникновение локального микрососудистого воспаления, ведущего к тяжелой микрососудистой дисфункции и способствующего ИМ [33].

Поражения желудочно-кишечного тракта. Тяжелые осложнения у больных COVID-19 могут возникнуть со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). М. Schmulson и соавт. [34], проанализировав результаты 15 исследований, включающих 2800 пациентов, пришли к выводу, что наличие симптомов поражения ЖКТ варьировало от 3,0 до 39,6% и включало диарею (7,5%), боль в носу (4,5%), анорексию (4,4%), рвоту (1,3%), боли в животе (0,5%) и отрыжку/рефлюкс (0,3%). Эти симптомы могут быть первым проявлением COVID-19 и возникать до появления лихорадки и респираторных нарушений. X. Jin и соавт. [35], обследовав 651 больного COVID-19, у 74 (11,4%) выявили симптомы поражения ЖКТ: тошноту, рвоту, диарею,

боли в эпигастральной области и другие. У больных с патологией ЖКТ по сравнению с теми, у кого нарушения деятельности ЖКТ отсутствуют, часто выявляются более высокие повышение температуры, наличие слабости, миалгия или усталость, кашель, образование мокроты и головные боли. W. Smyk и соавт. [36] указывают, что желудочно-кишечные симптомы, такие как диарея, рвота, тошнота или боли в животе, часто встречающиеся у пациентов с COVID-19, могут предшествовать респираторному проявлению инфекции SARS-CoV-2. Все это может привести к задержке постановки диагноза и некорректному ведению инфицированных пациентов. У больных COVID-19 нуклеиновая кислота SARS-CoV-2 нередко может быть обнаружена в фекалиях инфицированных пациентов. Установлено, что положительная реакция на SARS-CoV-2 в ректальных мазках способна сохраняться в течение более длительного периода времени, чем в мазках из носоглотки.

Поражения печени. H. Cheng и соавт. [37] указывают, что COVID-19 часто ассоциируется с различной степенью нарушения функции печени, особенно с повышенной концентрацией трансаминаз, обычно носящей преходящий характер. Повреждение печени может быть вызвано прямым патогенным воздействием вируса, системным воспалением или токсичностью от часто используемых препаратов. В то же время у пациентов с циррозом, гепатоцеллюлярной карциномой, неалкогольным жировым поражением печени, аутоиммунными заболеваниями, трансплантацией печени существует более высокий риск развития тяжелого течения COVID-19. L. Xu и соавт. [38], обобщив сведения, имеющиеся в литературе, указывают, что при COVID-19 частота нарушений функции печени варьирует от 14,8 до 53%, о чем свидетельствует повышение концентрации АЛТ и АСТ, сопровождаемое незначительным увеличением уровня билирубина. В тяжелых случаях заболевания содержание альбумина снижается. Доля развивающихся нарушений функции печени у пациентов с тяжелой COVID-19 была значительно выше, чем при легком течении заболевания. В случаях смерти от COVID-19 частота поражений печени может достигать 78%. Авторы статьи указывают, что экспрессия ACE-2 в клетках желчных протоков (ЖП) значительно выше, чем в гепатоцитах и эпителиальных клетках. В то же время клетки ЖП играют существенную роль в регенерации печени и иммунном ответе. Предполагается, что повреждение печени у пациентов с COVID-19 может быть связано с нарушением вирусной инфекцией функции клеток ЖП, но не самой печени. Следует отметить, что посмертные биопсии у пациентов со смертельным исходом COVID-19 выявили умеренный микрососудистый стеатоз и незначительное нарушение лобулярной и портальной активности.

Поражения мочеполовой системы. Установлено, что ACE-2 высоко экспрессируется в клетках почечных канальцев, мезенхимальных клетках, клетках семенников и семявыносящего протока. Содержание мРНК

и белка ACE-2 выше в яичках, чем в любом другом органе. Предполагается, что SARS-CoV-2 связывается с ACE-2, воздействуя на почки и яички, и впоследствии вызывает их дисфункцию [39]. Y. Zhang и соавт. [40], основываясь на данных литературы, указывают, что среди пациентов с ОРВИ доля больных с острой почечной недостаточностью была низкой, но уровень смертности был более 90%. В качестве контроля исследователи провели клиническое исследование у 59 пациентов с инфекцией SARS-CoV-2 для оценки функции почек. При этом у 2 пациентов болезнь протекала тяжело и в 3 случаях наступила смерть. Результаты исследований показали, что 19% пациентов имели в сыворотке повышенный уровень креатинина, 27% — высокое содержание азота мочевины, а 63% — белок в моче (+ до ++). КТ почек была аномальной у всех пациентов. Кроме того, в трех отдельных клинических исследованиях у пациентов с инфекцией SARS-CoV-2 выявлено, что, помимо тяжелой дыхательной дисфункции, от 3 до 10% больных имели почечную патологию, а у 7% обнаружена острая почечная недостаточность. При этом у пациентов с SARS-CoV-2 была выделена из образцов мочи вирусная нуклеиновая кислота. Полученные данные свидетельствуют о том, что частота возникновения почечной дисфункции после инфекции SARS-CoV-2 довольно высока. У больных COVID-19 также может быть поражен мочевой пузырь и яички. По мнению авторов исследования, «...клиницисты должны оценить риск поражения яичек у более молодых пациентов во время стационарного лечения и последующего наблюдения и обеспечить оперативную профилактику и терапию потенциальных репродуктивных повреждений, связанных с SARS-CoV-2».

Поражения ЦНС. Часто у больных COVID-19 возникают осложнения со стороны ЦНС. Установлено, что SARS-CoV-2 способен проникать через гематоэнцефалический барьер. При этом SARS-CoV-2 попадает в органоиды человеческого мозга в течение нескольких дней после заражения. Обнаружено, что SARS-CoV-2 предпочтительно поражает сому корковых нейронов. Воздействие SARS-CoV-2, распространяющееся от аксонов до сомы, сопровождается гиперфосфорилированием и гибелью нейронов. SARS-CoV-2 специфически локализуется вместе с Tau-протеином, фосфорилированным по Threonine-231 в соме, что указывает на эффекты, подобные нейродегенерации [41]. Установлено, что первичные глиальные клетки после инфицирования SARS-CoV-2 секретируют провоспалительные цитокины IL-6, IL-12, IL-15 и TNF- α . В то же время активация иммунных клеток в мозге вызывает хроническое воспаление, повреждение мозга, сопровождаемое увеличением концентрации провоспалительных цитокинов [42]. Приблизительно у 40% пациентов с COVID-19 возникали головная боль, нарушение сознания и другие симптомы дисфункции головного мозга; у части больных появлялись судороги или цереброваскулярные нарушения [43]. C. Werner и соавт. [44] указывают, что па-

тологические проявления со стороны ЦНС варьируют от неопределенных нефокальных жалоб до тяжелых неврологических нарушений, связанных с энцефалитом. Вскрытие умерших пациентов с COVID-19 выявило наличие у них отека мозга, что подтверждает инфекционную токсическую энцефалопатию [45]. Тщательный анализ показал, что у больных COVID-19 в 36,4% случаев были неврологические симптомы. Чрезвычайно важно отметить, что поражение ЦНС чаще всего связано с неблагоприятным прогнозом и ухудшением состояния больных COVID-19. Более того, профилактика и лечение больных с симптомами поражения ЦНС имеют решающее значение для выздоровления пациентов с данной патологией [46].

Описаны случаи тяжелого кератоконъюнктивита, продолжающегося довольно длительное время, но это осложнение встречается относительно редко [47].

Возможная роль тималина в лечении и предупреждении осложнений у больных COVID-19

В связи с тем что тяжелая картина заболевания COVID-19 разворачивается на фоне CS, ряд авторов [48, 49, 50] рекомендуют для лечения и предупреждения осложнений, таких как пневмония, ОРДС и другие, применять блокаторы рецептора IL-6R (тоцилизумаб) или синтеза IL-6 (азитромицин и доксициклин) и других провоспалительных цитокинов. Одновременно предлагается использовать препараты, обладающие активирующим или супрессирующим действием на иммунную систему больного. Так, Y. Jamilloux и соавт. [51] указывают, что терапия COVID-19 должна проводиться своевременно в зависимости от состояния иммунной системы; то есть противовирусные препараты и иммуностимуляторы следует применять сразу после появления симптомов заболевания, тогда как иммунодепрессанты необходимо вводить в начале CS. Такая терапия прежде всего рассчитывается на подавление CS, блокаду воздействия IL-6 и TNF.

Следует полагать, что для терапии больных COVID-19 может быть использован лекарственный пептидный иммунокорректирующий препарат тималин, который представляет комплекс пептидов с молекулярной массой до 10 кДа [52]. Тималин — первый лекарственный препарат из группы пептидных биорегуляторов (Рег. № 82/1108/8; приказ МЗ СССР № 1108 от 10.11.1982 г. о разрешении медицинского применения препарата). Основными свойствами тималина является его способность воздействовать на состояние врожденного и адаптивного иммунитета [53, 54]. У больных с вторичными иммунодефицитами тималин нормализует содержание CD4⁺-лимфоцитов и восстанавливает коэффициент дифференцировки иммунокомпетентных клеток CD4⁺/CD8⁺ [54, 55]. Кроме того, даже в самых тяжелых случаях заболеваний тималин предотвращал развитие CS, уменьшая концентрацию провоспалительных цитокинов: IL-1 α , IL-6, IL-8, TNF- α и других. Тималин также при развитии гипер-

коагуляционного синдрома в эксперименте и клинике снижал интенсивность внутрисосудистого свертывания крови и тем самым предупреждал развитие ДВС-синдрома [54, 55, 56].

Тималин с успехом был применен в комплексном лечении различных инфекционных заболеваний — гепатита А и В, рожи, менингококцемии, брюшного тифа и других. Хорошие результаты были получены при использовании тималина при кавернозном туберкулезе легких, гриппе, ОРЗ, пневмониях различной этиологии как у взрослых, так и у детей. При этом в значительной степени нормализовались показатели клеточного и гуморального иммунитета, в том числе уровень провоспалительных и противовоспалительных цитокинов, а также снижалась интенсивность внутрисосудистого свертывания крови [54, 55]. Следует подчеркнуть, что при тяжелых поражениях органов дыхания, а также практически при всех бактериальных и вирусных инфекциях развиваются вторичные иммунодефициты, что является показанием для применения иммунокорректирующих препаратов [54, 56, 57].

Установлено, что при различных заболеваниях снижение уровня провоспалительных цитокинов наблюдалось на 5–7-й день после применения тималина [54, 56], то есть тогда, когда у больных COVID-19 развивался CS. Именно поэтому рекомендуется больным с явной угрозой возникновения тяжелых осложнений начать применять тималин в день поступления. Общий анализ крови может служить прогностическим фактором развития тяжелых осложнений у больных. Если у пациентов имеется тромбоцитопения, лейкопения, нейтрофилия, лимфопения, увеличение отношения нейтрофилы/лимфоциты, то это, по нашему мнению, является показанием для применения тималина. Как показывает опыт нашего большого врачебного коллектива, основанный на лечении тималином более 10 тыс. больных с различной патологией, препарат следует вводить по 10 мг внутримышечно однократно в день в течение 5–10 дней. В первый день при поступлении больных в стационар дозу препарата можно удвоить. Необходимо отметить, что у тяжелых больных, и тем более находящихся в реанимации, тималин следует применять с осторожностью, как и другие препараты. Важно подчеркнуть, что при введении тималина, а также при проведении повторных курсов препарата никаких побочных эффектов не наблюдалось.

Разумеется, для предупреждения развития ТМА или имунотромбоза введения одного только тималина может оказаться недостаточным. Поэтому у пациентов с угрозой возникновения пневмонии, ОРДС и тем более полиорганной недостаточности необходимо дополнительно, с первого дня поступления в стационар, вводить нефракционированный гепарин или НМГ. Наш опыт комплексного применения препаратов показал, что наилучшие результаты при заболеваниях, сопровождаемых иммунодефицитным состоянием и гиперкоагуляцией, наблюдаются в том случае, если тималин

и гепарин сочетаются с малыми дозами (не более 100 мг на прием) дезагрегантов [54]. В связи с этим рекомендуется указанной категории больных COVID-19 с первых дней поступления в стационар дополнительно принимать кардиомагнил, аспирин и другие дезагреганты.

Следует полагать, что профилактическое применение пептидного иммунокорректора тималина, антикоагулянтов (нефракционированный гепарин или НМГ) и дезагрегантов приведет к снижению частоты осложнений и летальных исходов, а также сократит сроки пребывания больных в стационаре.

Заключение

Возникшая в Китае эпидемия, вызванная коронавирусом SARS-CoV-2 (COVID-19) и охватившая практически все континенты и страны, несет серьезную угрозу не только здоровью населения, но и экономике, а также социуму нашей планеты. Трудно предположить, как отразится в дальнейшем прокатившаяся волна пандемии на здоровье населения и будущем потомстве.

Установлено, что COVID-19 представляет большую проблему для здоровья и жизни людей пожилого и старческого возраста, а также молодых людей, подростков и детей с отягощенным анамнезом: с наличием хронических заболеваний, сахарного диабета, сердечной, печеночной или почечной недостаточности и другими патологиями. У больных COVID-19 обнаружен дисбаланс врожденного и приобретенного иммунного ответа. Повреждение ткани, вызванное вирусом SARS-CoV-2, может сопровождаться чрезмерной выработкой провоспалительных цитокинов. У пациентов с тяжелым течением заболевания, и особенно при наличии осложнений, выявлен очень высокий уровень IL-1 β , IL-1RA, IL-2, IL-4, IL-6, IL-7, IL-8, IL-9, IL-10, IL-13, IL-17, FGF, G-CSF, GM-CSF, IFN γ , TNF, VEGF, IP-10, MCP-1, MIP-1 α , PDGF и MIP-1 β , то есть возникает так называемый «цитокиновый шторм», сопровождаемый дальнейшим повреждением тканей. Нередко CS при COVID-19 в конечном итоге приводит к гипертрофическому процессу, пневмонии, полиорганной недостаточности, заканчивающихся летальным исходом. Повышение концентрации провоспалительных цитокинов у пациентов с COVID-19 способствует экспрессии на эндотелии, моноцитах и макрофагах TF. Из эндотелия высвобождается vWF, усиливающий адгезию и агрегацию тромбоцитов. В крови уменьшается содержание эндогенных антикоагулянтов, таких как ингибитор внешнего пути тканевого фактора, антитромбин III и активированный протеин C, что и является основной причиной развития гиперкоагуляции и тромбоза, а также полиорганной недостаточности.

Существенные сдвиги во врожденном и адаптивном иммунитете, а также системе гемостаза являются важнейшими причинами возникновения у больных COVID-19 тяжелых осложнений, приводящих нередко к летальному исходу. Наиболее часто у больных с COVID-19 поражаются легкие. При этом развивается

пневмония и возникает ОРДС и в конечном итоге может появиться полиорганная недостаточность. При КТ грудной клетки обычно выявляются многоочаговые двусторонние пятнистые тени и/или помутнения типа матового стекла. У пациентов с тяжелыми формами коронавирусной пневмонии обнаружены высокие показатели D-димера и ПДФ, что свидетельствует о развитии МАП, тромбоза и ДВС. К распространенным осложнениям со стороны ССС относятся аритмия и повреждение сердца. Наличие симптомов поражения ЖКТ варьирует, по разным данным, от 3,0 до 39,6% и включает диарею, анорексию, рвоту, боли в животе и отрыжку/рефлюкс. Эти симптомы могут быть первым проявлением COVID-19 и возникать до появления лихорадки и респираторных нарушений. Нередки у больных COVID-19 проявления печеночной и почечной недостаточности, а также поражения мочевого пузыря. Довольно часто у больных COVID-19 возникают осложнения со стороны ЦНС. Обнаружено, что SARS-CoV-2 предпочтительно поражает соматические нейроны, приводя к их гибели. Нарушения со стороны ЦНС варьируют от неопределенных нефокальных жалоб до тяжелых неврологических нарушений, связанных с энцефалитом. Поражение ЦНС у больных COVID-19 чаще всего предполагает неблагоприятный прогноз заболевания.

Учитывая возможность появления у больных COVID-19 «цитокинового шторма» и выраженной гиперкоагуляции, вплоть до возникновения МАП, тромбозов и ДВС, считаем необходимым для терапии и предупреждения развития тяжелых осложнений у людей пожилого и старческого возраста, а также у молодых пациентов с отягощенным анамнезом, применение иммунокорректора тималина. Многолетними исследованиями нашего коллектива показано, что при заболеваниях органов дыхания, ССС, ЦНС, печени, почек, инфекционной патологии применение курса тималина к 5–7-му дню приводит к резкому снижению уровня провоспалительных цитокинов и значительному уменьшению интенсивности внутрисосудистого свертывания крови. Одновременно с введением тималина полагаем необходимым у категории больных с отягощенным анамнезом, независимо от их состояния, с первых дней поступления в стационар для предотвращения развития тромбозов, ДВС и полиорганной недостаточности вводить нефракционированный гепарин или НМГ, а также дезагреганты. Считаем целесообразным включить эти препараты в арсенал используемых средств, направленных на лечение больных COVID-19.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА

1. Qi F., Qian S., Zhang S., Zhang Z. Single cell RNA sequencing of 13 human tissues identify cell types and receptors of human coronaviruses. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2020;526(1):135–40. DOI: 10.1016/j.bbrc.2020.03.044.