

## COVID-19 И СОПУТСТВУЮЩИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ.

Мельник А.А., к.б.н.

Появление нового коронавируса, известного как SARS-CoV-2, создало беспрецедентную проблему для мирового медицинского сообщества. Высокая инфекционность, способность передаваться даже во время бессимптомной фазы и относительно низкая вирулентность привели к быстрому распространению вируса во всех географических регионах мира, что вызвало пандемию. Первый случай этого заболевания, известный как коронавирусная болезнь 2019 года или COVID-19, был зафиксирован 8 декабря 2019 г. в провинции Хубэй в Китае (1). С тех пор, в течение короткого времени, всего лишь за 5 месяцев, инфекция распространилась по всему миру. К середине мая 2020 г. уже зафиксировано 4,5 миллиона подтвержденных случаев заражения и более 300 тысяч летальных исходов.

Распространение коронавирусной инфекции представляет особую опасность в отношении людей, имеющих сопутствующие заболевания, особенно в случаях тяжелого течения, где отмечается высокий риск неблагоприятных исходов. Политропность вируса SARS-CoV-2 определяет полиморфность клинических проявлений инфекции. Рецепторы ангиотензин-превращающего фермента-2 (АПФ-2), к которым прикрепляется вирус, представлены на клетках дыхательного тракта, сердца, почек, центральной нервной системы, пищевода, мочевого пузыря. Поэтому поражаться могут любые органы и системы человека. В группе риска находятся категории пациентов, имеющие следующие заболевания (табл.1).

Заболевания			
1.	Сердечно-сосудистые заболевания (ишемическая болезнь сердца, аритмия и др.)	8.	Аутоиммунные и ревматические заболевания
2.	Сахарный диабет (повышенный уровень глюкозы в крови)	9.	Цереброваскулярные заболевания
3.	Гипертония (повышенное давление)	10.	Болезнь почек
4.	Хронические респираторные заболевания (хронический бронхит, хроническая обструктивная болезнь легких)	11.	Болезнь печени
5.	Рак	12.	Метаболический синдром
6.	Цереброваскулярные заболевания	13.	Ожирение
7.	Иммунодефицит	14.	Тромбофилия, антифосфолипидный синдром

Табл.1. Сопутствующие заболевания как предикторы неблагоприятного исхода при заболевании COVID-19.

### I. ПОРАЖЕНИЕ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ и COVID-19.

Если сердечно-сосудистое заболевание (ССЗ) у пациента является основным среди других сопутствующих заболеваний, то при инфицировании вирусом SARS-CoV-2 оно представляет самый высокий уровень смертности.

Общими механизмами, ответственными за сердечно-сосудистые осложнения при COVID-19 являются следующие (2,3):

#### **1. Прямое повреждение миокарда.**

Вирус SARS-CoV-2 попадает в организм человека и связывается с АПФ-2 на мембране клеток, который высоко экспрессируется в сердце и легких. АПФ-2 играет важную роль в нейрогуморальной регуляции сердечно-сосудистой системы в норме и при патологии. Связывание SARS-CoV-2 с АПФ-2 приводит к изменению сигнальных путей АПФ-2, что способствует повреждению миокарда.

## **2. Системное воспаление.**

Характеризуется острым системным воспалительным ответом и «цитокиновым штормом». Это может вызвать повреждение некоторых органов и полиорганную недостаточность. В некоторых исследованиях были показаны высокие уровни провоспалительных цитокинов у пациентов с тяжелой/критической COVID-19 (4,5).

## **3. Сдвиг в соотношении метаболического спроса/предложения кислорода миокарду.**

Увеличение кардиометаболического спроса, связанного с системной инфекцией в сочетании с гипоксией, вызванной острым респираторным заболеванием, может нарушить соотношение спроса и предложения кислорода при остром повреждении миокарда.

## **4. Разрыв бляшки и коронарный тромбоз.**

Системное воспаление увеличивает напряжение сдвига из-за повышения коронарного потока крови при разрыве бляшки, что приводит к острому повреждению миокарда. Протромботическое состояние, созданное системным воспалением еще больше увеличивает риск (например, тромбоз стента).

## **5. Побочные эффекты различных методов лечения.**

Некоторые противовирусные препараты, кортикостероиды и другие лекарственные средства, применяемые для лечения COVID-19, могут оказывать вредное воздействие на сердечно-сосудистую систему.

## **6. Электролитный дисбаланс.**

Электролитный дисбаланс может возникнуть при любом критическом состоянии, особенно у пациентов с заболеванием сердца. Из-за воздействия SARS-CoV-2 на ренин-ангиотензин-альдостероновую систему (РААС) может развиваться гипокалиемия (6).

## **7. Микроваскулярное повреждение.**

Вследствие прямого повреждающего действия SARS-CoV-2 на эндотелий сосудов возможно микроваскулярное повреждение, повышенная сосудистая проницаемость.

Сердечно-сосудистые осложнения при COVID-19 представлены в таблице 2.

<b>Проявления</b>	<b>Встречаемость</b>	<b>Примечания</b>
<b>Острое повреждение сердца</b> (чаще всего определяется как повышение сердечного тропонина I выше 99-й перцентили)	В среднем 8 – 12% (7)	- Наиболее часто встречается в сообщениях о сердечно-сосудистой патологии; - Может возникнуть в результате любого из следующих механизмов: 1. Прямое повреждение миокарда; 2. Системное воспаление; 3. Не соответствие потребности миокарда в кислороде; 4. Острое коронарное событие; 5. Ятрогенный. - Сильное неблагоприятное прогностическое значение
<b>Острое коронарное событие</b>	Нет данных, но возможно низкое	Потенциальные механизмы: - Разрыв бляшки из-за воспаления; - Обострение ранее существовавшего заболевания коронарной артерии
<b>Систолическая дисфункция левого желудочка</b>	Нет данных	- Любая из упомянутых выше причин дисфункции миокарда может привести к острой систолической дисфункции левого желудочка

<b>Сердечная недостаточность</b>	Встречается чаще у умерших пациентов по сравнению с выжившими (52 % против 12%) (4).	- Любая из упомянутых выше причин дисфункции миокарда может привести к острой сердечной недостаточности; - Повышение метаболической потребности системного заболевания может вызвать острую декомпенсацию ранее существовавшей стабильной сердечной недостаточности
<b>Аритмия</b>	В среднем 16,7% (44% при тяжелой форме и 8,9% при умеренной форме) (8)	Может возникнуть как тахикардия, так и брадикардия, однако точного характера не описано
<b>Потенциально отдаленные долгосрочные осложнения</b>	Слишком рано, чтобы оценить	Слишком рано, чтобы установить для COVID-19. Однако 12-летнее наблюдение пациентов, перенесших инфекцию SARS-CoV, продемонстрировало изменение метаболизма липидов и глюкозы (9)

Табл.1. Сердечно-сосудистые осложнения при заболевании COVID-19.

### Контроль уровня биомаркеров.

Для стратификации риска и определения тактики ведения пациентов могут быть использованы маркеры тяжести COVID-19 такие как тропонин, миоглобин, Д-димер, высокочувствительный С-реактивный белок, интерлейкин-6, фибриноген, глюкоза (10) (рис.1).

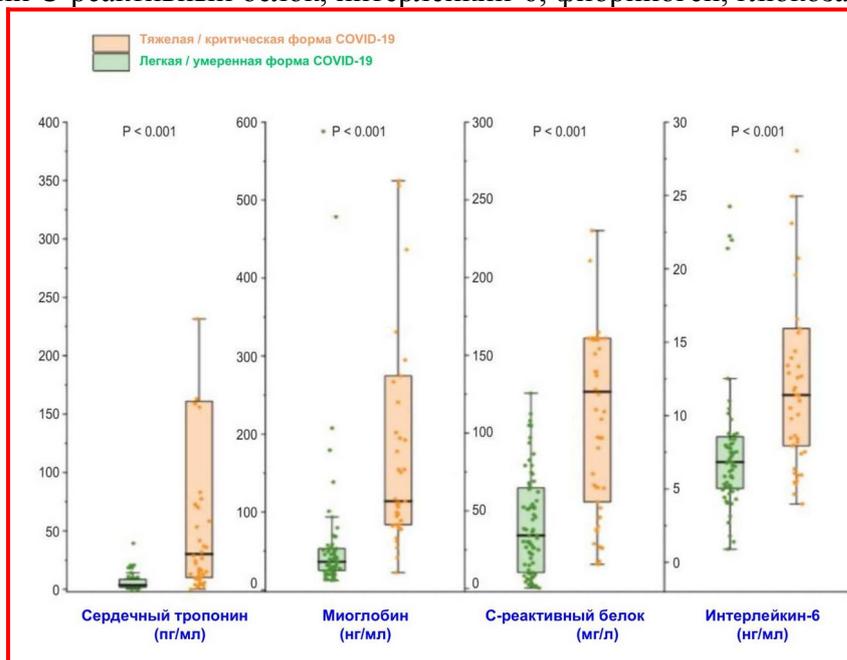


Рис.1. Биомаркеры для оценки тяжести COVID-19.

### Рекомендации по определению тропонина.

Для выявления пациентов групп риска необходимо проводить регулярный контроль уровня тропонина:

- ежедневно в отделении реанимации и интенсивной терапии;
- через день у стационарных пациентов.

Изолированное повышение тропонина недостаточно для диагностики инфаркта миокарда. Частота острого инфаркта миокарда при COVID-19 низкая. Таким образом, сочетание COVID-19 с сердечно-сосудистыми заболеваниями создает дополнительные сложности в диагностике, определении приоритетной тактики, изменении порядков маршрутизации пациентов с неотложными состояниями, выбора терапии.

## II. САХАРНЫЙ ДИАБЕТ И COVID-19.

Сахарный диабет (СД) является фактором риска смертности от инфекции COVID-19. В многочисленных исследованиях было показано, что смертность среди людей с диабетом примерно в три раза выше по сравнению с общей смертностью от COVID-19 (11-18). Потенциальные механизмы, которые могут увеличить восприимчивость к COVID-19 у пациентов с СД включают: высокую аффинность клеточного связывания и эффективное проникновение вируса, снижение вирусного клиренса, снижение функции Т-клеток, повышенную восприимчивость к гипервоспалению и «цитокиновому шторму», присутствие сердечно-сосудистых заболеваний (рис.2).

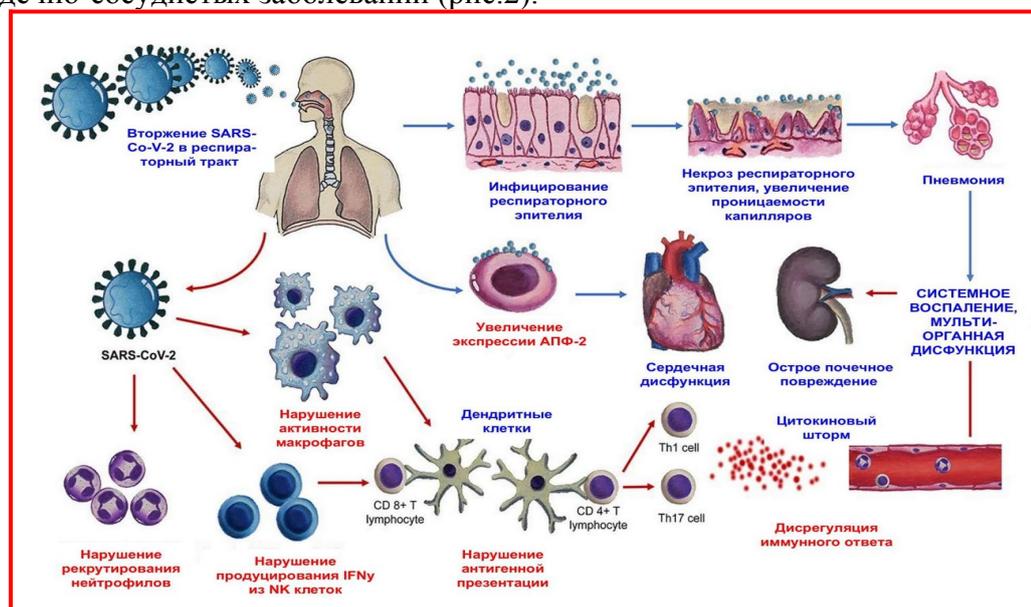


Рис.2. Потенциальные механизмы, которые могут увеличить восприимчивость к COVID-19 у пациентов с СД.

Повышенная экспрессия АПФ-2 в альвеолярных клетках, миокарде, почках и поджелудочной железе приводит к усилению связывания SARS-CoV-2 с клеткой (19). В рандомизированном исследовании Rao et al. (20) изучались заболевания, которые могли быть связаны с экспрессией АПФ-2 в легких. Интересным оказалось то, что СД имеет причинную связь с этим процессом. Циркулирующие уровни фурина, клеточной протеазы, участвующей в обеспечении проникновения вируса в клетку путем расщепления домена S1 и S2 белка-S, повышены у пациентов с СД (21). Эти исследования подтверждают гипотезу о том, что пациенты с СД более восприимчивы к SARS-CoV-2 инфекции. Недавнее исследование показало, что клиренс SARS-CoV-2 был отсрочен у пациентов с СД (22). Введение инсулина приводит к снижению экспрессии АПФ-2 (23), в то время как гипогликемические агенты такие как глюкагоноподобный пептид-1, агонисты (лираглутид), тиазолидиндионы, гипотензивные средства (ингибиторы АПФ) и статины активируют АПФ-2.

У пациентов с СД нарушен иммунный ответ на инфекцию как в отношении профиля цитокинов, так и в изменении иммунного ответа, включая активацию Т-клеток и макрофагов. При диабетической патологии SARS-CoV-2 представляет серьезную угрозу из-за затяжного течения пневмонии, высокой вероятности дыхательной недостаточности. При этом пациентам важно контролировать уровень глюкозы в крови и корректировать

гликемический индекс. Необходимо отметить, что наибольшее количество смертей от COVID-19 в Украине зафиксировано у тех, кто имел сахарный диабет.

### III. АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ.

Одной из часто сопутствующих патологий, которая приводит к летальному исходу больных COVID-19 является гипертония, которая считается одной из основных причин смертности в мире.

Ренин-ангиотензин-альдостероновая система (РААС) может быть связана с патогенезом вируса SARS-CoV-2. РААС представляет собой элегантный каскад вазоактивных пептидов, играющих ключевую роль в физиологии человека. Ренин или ангиотензиногеназа - это протеолитический фермент, секретируемый в юктагломерулярном аппарате почек из предшественника проренина. При нарушении артериального давления происходит снижение почечного кровотока, что способствует выделению ренина, который воздействует на ангиотензиноген. Ренин запускает преобразование ангиотензиногена в неактивный ангиотензин I (АТ I). Далее ангиотензин-превращающий фермент (АПФ-1) превращает АТ I в активный сосудосуживающий ангиотензин II (АТ II), который оказывает свое воздействие через связь с двумя подтипами рецепторов: АТ1 и АТ2 (24). При связывании ангиотензина II с рецепторами АТ1 происходит высвобождение альдостерона из надпочечников, секреция вазопрессина из гипоталамуса и вазоконстрикция. Вазопрессин и альдостерон приводят к увеличению реабсорбции натрия и свободной воды в почках, что повышает артериальное давление. Ангиотензин II метаболизируется в Ang-(1-7) с помощью ангиотензинпревращающего фермента-2 (АПФ-2). Для проникновения в клетку-хозяина вирус SARS-CoV-2 должен связаться с рецептором АПФ-2, также как и ангиотензин II, что приведет к конкурентному ингибированию рецептора АПФ-2. Кроме того, связывание ангиотензина II с рецепторами АТ1 приводит к интернализации, подавлению и расщеплению АПФ-2. Все эти метаболические пути могут помешать SARS-CoV-2 проникнуть в клетку (25) (рис.3).

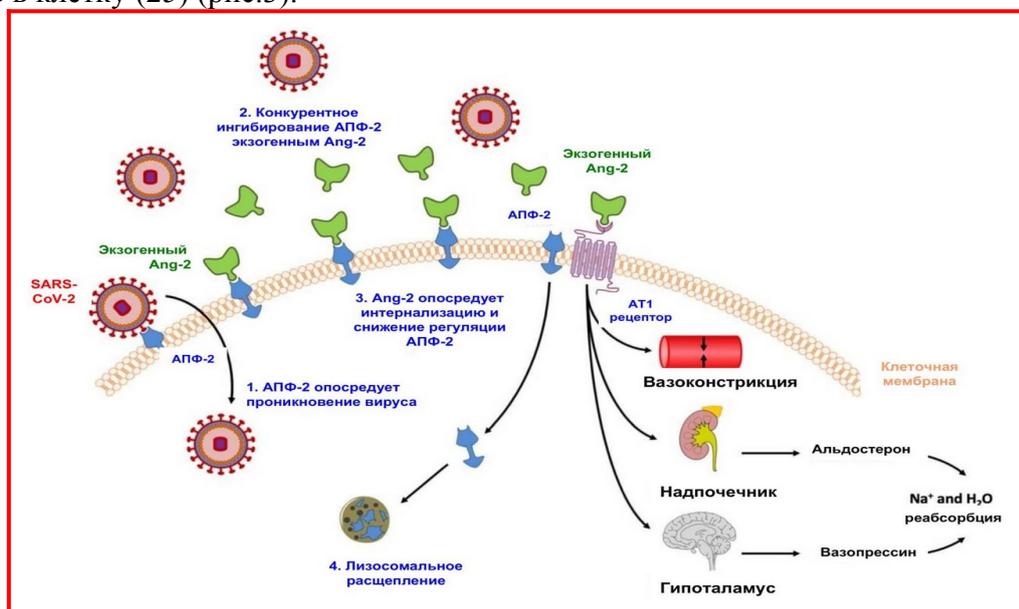


Рис.3. Эффект ангиотензина II на ренини-ангиотензин-альдостероновую систему и связывание SARS-CoV-2.

Артериальная гипертония может способствовать развитию сердечной недостаточности, инфаркту миокарда, мерцательной аритмии, инсульту и усугубить течение пневмонии в виде осложнений при инфицировании SARS-CoV-2.

В связи с тем АПФ-2 является функциональным рецептором для SARS-CoV-2, было высказано предположение, что это может объяснять высокий риск летального исхода при COVID-19 у пациентов с артериальной гипертонией, получающих препараты из группы ингибиторов АПФ или блокаторов рецепторов к ангиотензину. Эти опасения носили

гипотетический характер и не получили практического подтверждения. Более того, имеются косвенные данные о возможном протективном действии этих препаратов при инфекции COVID-19. Экспертами Европейского общества кардиологов опубликовано заявление о том, что данных о неблагоприятных эффектах этих препаратов на течение COVID-19 нет и их прием настоятельно рекомендуется продолжать (26).

#### IV. ОНКОЛОГИЧЕСКИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ.

Больные раком более восприимчивы к COVID-19 из-за системного иммуносупрессивного состояния, которое вызвано химиотерапией, таргетной и иммунотерапией, используемой для лечения злокачественного заболевания (27,28). Потенциальными факторами риска являются люди старшего возраста и имеющие сопутствующие заболевания. Это позволит определить пациентов с плохим прогнозом на ранней стадии. Кроме этого, необходимо учитывать неблагоприятные исходы от COVID-19 при лечении онкологических пациентов после хирургии, системной химио- или лучевой терапии. В таблице 2 представлены рекомендации по принятию решения о лечении рака при заболевании COVID-19 (29).

Решение относительно немедленного лечения рака при заболевании COVID-19		Риск заболевания от COVID-19 (необходимо учитывать сопутствующие заболевания)		
Риск прогрессирования рака		Низкий (< 50 лет)	Средний (50-70 лет)	Высокий (> 70 лет)
	<p><b>НИЗКИЙ</b> (безопасно, возможно отложить &gt; 3 месяца)</p> <p><b>Хирургия:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- немеланомный рак кожи;</li> <li>- HR+, HER2-, постменопаузальный, не локально распространенный рак молочной железы;</li> <li>- рак предстательной железы низкого или среднего риска;</li> <li>- рак эндометрия тип 1;</li> <li>- большинство раковых заболеваний щитовидной железы;</li> <li>- рак шейки матки стадия IA1</li> </ul> <p><b>Гематология/онкология:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- хронические онкологические заболевания;</li> </ul> <p><b>Лучевая онкология:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- немеланомный рак кожи;</li> <li>- HR+, HER2-, постменопаузальный, не локально распространенный рак молочной железы;</li> <li>- рак предстательной железы низкого или среднего риска;</li> <li>- лимфома низкой степени злокачественности</li> </ul>			
	<p><b>СРЕДНИЙ</b> (допустимо отложить ~ 3 месяца)</p> <p><b>Хирургия:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- рак предстательной железы высокого риска;</li> <li>- рак толстой кишки с низким риском;</li> <li>- рак шейки матки стадия IA1;</li> <li>- меланома низкого риска</li> </ul>			

	<p><b>Гематология/онкология:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- химиотерапия при распространённом раке молочной железы, толстой кишки, легких;</li> </ul> <p><b>Лучевая онкология:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- пострезекционный рак эндометрия;</li> <li>- рак предстательной железы высокого риска</li> </ul>			
	<p><b>ВЫСОКИЙ</b> (в идеале без задержки)</p> <p><b>Хирургия:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- рак толстой кишки;</li> <li>- рак эндометрия тип 2;</li> <li>- поджелудочная железа, яичники, печень с подозрением на злокачественную опухоль;</li> <li>- локализованный рак почки T1b;</li> <li>- рак шейки матки стадия IV;</li> <li>- опухоль легкого <math>\geq 2</math> см</li> </ul> <p><b>Гематология/онкология:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- химиотерапия яичек, прямой кишки;</li> <li>- мелкоклеточный рак легкого;</li> <li>- большинство раковых заболеваний головы и шеи, кроме щитовидной железы</li> </ul> <p><b>Лучевая онкология:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- рак легких, прямой кишки, головы и шеи;</li> <li>- гинекологические раковые заболевания</li> </ul>			

Табл.2. Рекомендации по принятию решения о лечении рака при заболевании COVID-19.

**Примечание:**



Приступить к немедленному лечению



Сбалансировать риски и преимущества немедленного лечения



Отложить немедленное лечение

Окончательное принятие решения должно быть основано на экспертном онкологическом заключении с учетом состояния отдельных пациентов и локальной системы здравоохранения.

**V. ХРОНИЧЕСКИЕ РЕСПИРАТОРНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ.**

Поскольку вирус SARS-CoV-2 поражает легкие, пациенты с хроническими заболеваниями легких, такими как хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), астма и легочный фиброз более восприимчивы к инфекции COVID-19.

Заболевание COVID-19 можно разделить на три стадии, которые соответствуют различным клиническим стадиям:

1. Бессимптомное состояние (первые 1-2 дня инфекции);
2. Вирус распространяется и мигрирует вниз по дыхательным путям, активируется врожденный иммунный ответ (следующие несколько дней);

3. Гипоксия, инфильтраты «матового стекла» и прогрессирование до острого респираторного дистресс синдрома.

К сожалению, у 20% инфицированных пациентов вирусом SARS-CoV-2, заболевание будет прогрессировать до 3 стадии. Показатели смертности при этом составляют около 2%, что заметно изменяется с возрастом. Вирус преимущественно инфицирует альвеолярные клетки типа II по сравнению с клетками типа I (30,31). Это происходит в периферических и субплевральных отделах легких (32,33). Размножение SARS-CoV-2 происходит в клетках типа II с продуцированием большого количества вирусных частиц, в результате чего клетки подвергаются апоптозу и погибают (34). Конечным результатом является самореплицирующийся вирусный токсин в виде высвобожденных вирусных частиц, которые заражают соседние клетки типа II. Легкие теряют большое количество клеток типа II и запускается вторичный путь эпителиальной регенерации. Патологическим результатом COVID-19 является диффузное альвеолярное повреждение через богатые фибрином гиалиновые мембраны и некоторых многоядерных гигантских клеток (35). Не нормальное заживление раны может привести к серьезным рубцам и фиброзу. Для восстановления потребуется врожденный и приобретенный иммунный ответ и регенерация эпителия. Люди старшего возраста особенно подвержены риску из-за ослабленного иммунного ответа и снижения способности восстанавливать поврежденный эпителий. Они также имеют сниженный мукоцилиарный клиренс, что может позволить вирусу быстрее распространяться в газообменных отделах легкого (36).

#### ***Фенотипы пневмонии при COVID-19.***

На основании наблюдений за больными COVID-19, находящимися в отделении интенсивной терапии, обнаружены некоторые различия в проявлении заболевания, которые зависят от взаимодействия трех факторов (37):

1. тяжесть инфекции, ответ организма, физиологический резерв и коморбидность;
2. ответная дыхательная реакция к гипоксемии;
3. время, прошедшее между началом заболевания и наблюдением в стационаре.

Взаимодействие этих факторов приводит к развитию спектра заболеваний, связанных по времени двух фенотипов: тип L и H.

#### **1. COVID-19 и пневмония, тип L:**

- низкая эластичность, количество газа в легких практически нормальное;
- низкое соотношение вентиляции к перфузии;
- низкий вес легких;
- низкая реkrутируемость легких.

Можно избежать искусственную вентиляцию легких с соответствующей терапией кислородом. Пациент может реагировать на легочные вазодилататоры (например оксид азота).

#### **2. COVID-19 и пневмония, тип H:**

- высокая эластичность;
- высокий шунт справа налево;
- большой вес легких;
- высокая реkrутируемость легких.

Типичен для поздней стадии болезни и классического ОРДС, включая пациентов с длительной неинвазивной вентиляцией (повреждения легких от баротравмы) и сопутствующих заболеваний. Применяется обычная терапия при ОРДС включая «открытый доступ к легким».

Для идентификации пациентов с пневмонией типов L и H применяют компьютерную томографию. Понимание патофизиологии данного процесса имеет решающее значение для надлежащего лечения.

## **VI. COVID-19 И ПЕЧЕНЬ.**

Впервые сообщение о нарушении функционирования ферментов печени у пациентов с COVID-19 отмечено в работе Chen et al. (38). Из 99 зарегистрированных случаев с COVID-

19 43% пациентов имели повышенные уровни аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ) и лактатдегидрогеназы. У большинства из них было небольшое повышение аминотрансфераз и только в одном случае были зарегистрированы высокие уровни: АЛТ – 7590 Ед/л и АСТ – 1445 Ед/л. Не было отмечено ни одного случая с внутripеченочным холестаазом или печеночной недостаточностью. В последнее время появляется все больше данных о связи нарушения биохимии печени с тяжестью COVID-19. Отмечено, что уровни трансаминаз и билирубина в тяжелой и критической стадии были значительно выше, чем в легкой и тяжелой стадии заболевания (39-41).

Пока не ясно, может ли повреждение печени напрямую быть вызвано самим коронавирусом. В физиологических условиях печень является важным органом, который встречает и фильтрует большое количество инородного материала, а затем поддерживает иммунную толерантность через «ось кишечник-печень». Однако иммунная толерантность нарушается при психологическом стрессовом состоянии у пациентов с тяжелой формой COVID-19. Гиперактивированные иммунные ответы и системное воспаление при «цитокиновом шторме» поражают многие органы, включая кишечник и печень. У пациентов с тяжелой формой значительно повышены уровни Th17 и CD8 Т клетки, интерлейкин-2, интерлейкин-6, фактор некроза опухоли альфа, гранулоцит-стимулирующий фактор, интерферон-индуцируемый протеин-10, моноцитарный хемотаксический протеин-1, макрофагальный воспалительный протеин-1-альфа (42,43). Стресс-индуцированное повреждение печени может быть связано с гипоксией-реоксигенацией, чрезмерной активацией клеток Купфера и окислительным стрессом, кишечной эндотоксемией, активацией симпатической нервной и адренкортикальной систем у пациентов с COVID-19. Сепсис не является редкостью при тяжелой и критической форме COVID-19, особенно у пациентов с дисбалансом микрофлоры кишечника и циррозом печени (44). Патофизиология, связанная с сепсисом при повреждении печени включает гипоксическое повреждение печени из-за ишемии и шока, холестаза из-за изменения обмена желчи, гепатоцеллюлярной травмы из-за лекарственной токсичности или воспаления (45). Ишемическое/гипоксическое повреждение печени связано с метаболическим ацидозом, перегрузкой кальцием и изменением проницаемости мембран митохондрий, что проявляется повышением аминотрансфераз в сыворотке (46). Умеренный микрососудистый стеатоз указывает на возможные иные причины повреждения печени. В клинической практике большое количество пациентов используют жаропонижающие препараты, содержащие парацетамол, который приводит к повреждению печени. Кроме того, пациенты с COVID-19 применяют одновременно несколько противовирусных препаратов, например осельтамивир, арбидол и лопинавир/ритонавир (47,48). Таким образом, если повышение ферментов возникло после использования лекарственного препарата это должно быть подтверждено или исключено. К тому же, учитывая большое распространение хронических заболеваний печени, неалкогольное ожирение печени и др., которые также могут быть одними из альтернативных причин повреждения печени у пациентов с COVID-19. Поэтому в данном контексте вирус SARS-CoV-2 может рассматриваться как так называемый «второй удар».

## **VII. COVID-19 И ПОЧКИ.**

Хотя диффузное альвеолярное повреждение и острая дыхательная недостаточность являются основными особенностями COVID-19, тем не менее другие органы также подвергаются воздействию вируса SARS-CoV-2. После инфекции легких, вирус может попасть в кровь и накапливаться в почках, что приведет к повреждению резидентных клеток почки. В большом проспективном когортном исследовании впервые была показана связь между поражением почек и плохим исходом у пациентов с COVID-19 (49). Более 40 % пациентов имели нарушения функции почек, а у 13% отмечены повышенные уровни креатинина и азота мочевины крови. Эти показатели могут быть связаны с плохим прогнозом при

COVID-19. Пациенты с повышенным уровнем креатинина в сыворотке более склонны к развитию острого повреждения почек (ОПП).

Поражение почек у пациентов с COVID-19 имеет многофакторный характер. Известно, что SARS-CoV-2 использует АПФ-2 в качестве рецептора для проникновения в клетку. Последние данные РНК-секвенирования показали, что экспрессия АПФ-2 в почках была почти в 100 раз выше, чем в легких (50). Следовательно, во-первых, заболевание почек может быть вызвано попаданием коронавируса в почки через АПФ-2 – зависимый путь и оказывать прямое цитопатическое действие на ткани почек. Во-вторых, влияние вирус-индуцированного специфического иммунологического эффекта (специфические Т-клетки или антитело) может привести к повреждению почек. В третьих, вирус-индуцированные цитокины или посредники могут косвенно оказывать влияние на почечную ткань при гипоксии, шоке и рабдомиолизе. Врачи-клиницисты должны обладать информацией о заболевании почек у госпитализированных пациентов с COVID-19, так как ранняя диагностика и эффективное вмешательство может помочь снизить смертность пациентов с COVID-19.

#### ***Пациенты на гемодиализе.***

Хотя имеющиеся эпидемиологические данные подтвердили, что ОПП является одним из основных факторов риска COVID-19, необходимо также оценить влияние таких почечных состояний как терминальная стадия почечной недостаточности и трансплантация почки. Анализ образцов периферической крови пациентов с SARS-CoV-2, находящихся на гемодиализе, показал снижение количества Т-клеток и NK-клеток, а также снижение уровней воспалительных цитокинов (51). Это исследование показывает, что пациенты с COVID-19 на гемодиализе могут иметь легкую форму заболевания, которая не перейдет в пневмонию из-за снижения функции иммунной системы. Тем не менее предполагается, что для этих пациентов необходимо применение дополнительных профилактических мер (52).

### **VIII. НАРУШЕНИЕ СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА И COVID-19.**

Инфекция, вызванная вирусными, бактериальными или грибковыми патогенами вызывает комплексное системное воспаление. При заболевании COVID-19 происходит повреждение сосудистого эндотелия, активация тромбоцитов и лейкоцитов, что, в свою очередь, ведет к нарушению регуляции образования тромбина как системно, так и локально (например, в легких у больных тяжелой пневмонией). Это приводит к отложению фибрина с последующим повреждением тканей и развитием микроангиопатической патологии.

Активация системы защиты запускает активацию коагуляции, генерацию тромбина и перепроизводство провоспалительных цитокинов (53-55). Хотя основная функция тромбина заключается в образовании сгустка путем активации тромбоцитов и превращения фибриногена в фибрин, тем не менее тромбин оказывает множественные эффекты на клетки, которые в дальнейшем могут усилить воспаление через протеиназа-активированные рецепторы (PAR), главным образом PAR-1 (56). Генерация тромбина контролируется отрицательной обратной связью и физиологическими антикоагулянтами такими как антитромбин III, ингибитор пути тканевого фактора и протеином С. При воспалении все эти три контрольных механизма могут быть повреждены. Результатом этого является снижение концентрации антикоагулянтов из-за сокращения их продуцирования и увеличения потребления. Такой дефект прокоагулянтно-антикоагулянтного баланса приводит к развитию микротромбоза, диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС-синдром) и полиорганной недостаточности как свидетельство тяжелой формы COVID-19 с повышением концентрации Д-димера (57). Присутствие повышенного уровня Д-димера у пациентов с COVID-19 свидетельствует о присутствии венозного тромбоэмболизма, нарушении вентиляции-перфузии, распространении легочной эмболии и является одним из предикторов смертности (58). Известно, что пациенты с сопутствующими заболеваниями и люди старшего возраста имеют повышенные уровни Д-димера, поэтому риск

смертности у них значительно выше. Так, у умерших пациентов содержание Д-димера составляло в среднем 2,12 мкг/мл (0,77-5,27 мкг/мл), в то время как у выживших средний показатель составлял 0,61 мкг/мл (0,35-1,29 мкг/мл). Кроме того, у пациентов определяли количество тромбоцитов и протромбиновое время (ПВ). Было отмечено, что ПВ у пациентов с летальным исходом было незначительно увеличено и составляло в среднем 15,5 с (14,4-16,3 с) против 13,6 с (13,0-14,3 с) у выживших при норме 11,5-14,5 с. Известно, что тромбоцитопения является плохим прогностическим признаком и приводит к более высокому проценту смертности (59).

Очень важным является проводить постоянный мониторинг показателей системы гемостаза, а именно определение уровней Д-димера, ПВ, количества тромбоцитов и фибриногена в отделениях реанимации и интенсивной терапии для выявления ухудшения состояния пациентов (табл.3).

Порядок проведения показателей системы гемостаза	
1.	Д-димер
2.	Протромбиновое время
3.	Тромбоциты
4.	Фибриноген

Табл. 3. Мониторинг показателей системы гемостаза для выявления ухудшения показателей у пациентов с COVID-19.

Основываясь на опубликованных данных по септической коагулопатии, проведение мониторинга значений D-димера, ПВ, количества тромбоцитов и содержания фибриногена очень важны для определения показаний к назначению лечения и госпитализации у пациентов с COVID-19 (60,61). При ухудшении этих параметров должна проводиться более «агрессивная» реанимационная помощь.

Международное общество по тромбозу и гемостазу (International Society on Thrombosis and Haemostasis, ISTH) рекомендует определять уровень D-димера, ПВ и количество тромбоцитов у всех пациентов с COVID-19 инфекцией. Падение количества тромбоцитов обусловлено образованием тромбоцитарных сгустков (тромбов), которые, в свою очередь, приводят к нарушению микроциркуляции в тканях (происходит повышенное потребление тромбоцитов для образования первичного тромбоцитарного тромба). Увеличение уровня D-димера в плазме (продукт распада фибрина) указывает на фибринолитический процесс и является ключевым показателем тромботического состояния. ПВ (отражает время свертывания крови) при ДВС-синдроме увеличено. Снижение количества тромбоцитов и значительное повышение содержания D-димера является прогностически неблагоприятным фактором.

## **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Инфекционный процесс может спровоцировать развитие и обострение болезни. Сопутствующие и хронические заболевания такие как ССЗ, гипертония, диабет, ХОБЛ, заболевания почек, печени и др. являются факторами риска и предикторами неблагоприятного исхода у пациентов с COVID-19. Тщательная оценка и знание этих факторов может установить риск стратификации и позволит более целенаправленно и конкретно осуществлять подходы к лечению данной категории пациентов.

## **ЛИТЕРАТУРА**

1. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: summary of a report of 72314 cases from the Chinese center for disease Control and prevention. J Am Med Assoc 2020.
2. Xiong TY, Redwood S, Prendergast B, Chen M. Coronaviruses and the cardiovascular system: acute and long-term implications. Eur Heart J 2020.

3. Li B, Yang J, Zhao F, et al. Prevalence and impact of cardiovascular metabolic diseases on COVID-19 in China. *Clin Res Cardiol* 2020.
4. Zhou F, Yu T, Du R, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet* 2020.
5. Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* 2020;395:497e506.
6. Chen D, Li X, Song Q, Hu C, Su F, Dai J. Hypokalemia and clinical implications in patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19). *medRxiv* 2020. <https://doi.org/10.1101/2020.02.27.20028530>.
7. Lippi G, Plebani M. Laboratory abnormalities in patients with COVID-2019 infection. *Clin Chem Lab Med* 2020.
8. Wang D, Hu B, Hu C, et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *J Am Med Assoc* 2020.
9. Wu Q, Zhou L, Sun X, et al. Altered lipid metabolism in recovered SARS patients twelve years after infection. *Sci Rep* 2017;7:9110.
10. Tânia Mara Varejão Strabelli and David Everson Uip. COVID-19 and the Heart. *Arq Bras Cardiol.* 2020; [online].ahead print.
11. Yang X, Yu Y, Xu J, et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. *Lancet Respir Med.* 2020; doi: 10.1016/S2213-2600(20)30079-5.
12. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med.* 2020; doi: 10.1056/NEJMoa2002032.
13. Zhang JJ, Dong X, Cao YY, et al. Clinical characteristics of 140 patients infected with SARS-CoV-2 in Wuhan, China. *Allergy.* 2020; doi: 10.1111/all.14238.
14. Yang J, Zheng Y, Gou X, et al. Prevalence of comorbidities in the novel Wuhan coronavirus (COVID-19) infection: a systematic review and meta-analysis. *Int J Infect Dis.* 2020; pii: S1201-9712(20)30136-3. doi: 10.1016/j.ijid.2020.03.017.
15. Ruan Q, Yang K, Wang W, et al. Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China. *Intensive Care Med.* 2020; doi: 10.1007/s00134-020-05991-x.
16. Wu C, Chen X, Cai Y, et al. Risk factors associated with acute respiratory distress syndrome and death in patients with coronavirus disease 2019 pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Intern Med.* 2020; doi: 10.1001/jamainternmed.2020.0994.
17. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: Summary of a report of 72 314 cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA.* 2020; doi: 10.1001/jama.2020.2648.
18. Leung C. Clinical features of deaths in the novel coronavirus epidemic in China. *Rev Med Virol.* 2020;e2103. doi: 10.1002/rmv.2103.
19. Lukassen S, Chua RL, Trefzer T, Kahn NC, Schneider MA, Muley T, Winter H, Meister M, Veith C, Boots AW, Hennig BP, Kreuter M, Conrad C, and Eils R. SARS-CoV-2 receptor ACE2 and TMPRSS2 are predominantly expressed in a transient secretory cell type in subsegmental bronchial branches. *bioRxiv:* 2020.2003.2013.991455, 2020.
20. Rao S, Lau A, and So H-C. Exploring diseases/traits and blood proteins causally related to expression of ACE2, the putative receptor of 2019-nCov: A Mendelian Randomization analysis. *medRxiv:* 2020.2003.2004.20031237, 2020.
21. Fernandez C, Rysa J, Almgren P, Nilsson J, Engstrom G, Orho-Melander M, Ruskoaho H, and Melander O. Plasma levels of the proprotein convertase furin and incidence of diabetes and mortality. *J Intern Med* 284: 377-387, 2018.
22. Chen X, Hu W, Ling J, Mo P, Zhang Y, Jiang Q, Ma Z, Cao Q, Deng L, Song S, Zheng R, Gao S, Ke H, Gui X, Lundkvist Å, Li J, Lindahl JF, and Xiong Y. Hypertension and Diabetes Delay the Viral Clearance in COVID-19 Patients. *medRxiv:* 2020.2003.2022.20040774, 2020.

23. Roca-Ho H, Riera M, Palau V, Pascual J, and Soler MJ. Characterization of ACE and ACE2 287 Expression within Different Organs of the NOD Mouse. *Int J Mol Sci* 18, 2017.
24. Dihn D.T., Frauman A.G., Jonston C.I., Fabiani M.E. Angiotensin receptors:distribution, signaling and function // *Clinical Sci.* – 2001. – 100. – P. 481–492.
25. Busse et al. COVID-19 and the RAAS—a potential role for angiotensin II? *Critical Care* (2020) 24:136 <https://doi.org/10.1186/s13054-020-02862-1>.
26. Giovanni de Simone, Chair ESC Council on Hypertension. Position Statement of the ESC Council on Hypertension on ACE-Inhibitors and Angiotensin Receptor Blockers, 13 Mar 2020.
27. Abhishek Shankar, Deepak Saini, Shubham Roy et al. Cancer Care Delivery Challenges Amidst Coronavirus Disease – 19 (COVID-19) Outbreak: Specific Precautions for Cancer Patients and Cancer Care Providers to Prevent Spread. *Asian Pacific journal of cancer prevention: APJCP* · April 2020. DOI:10.31557/APJCP.2020.21.3.569.
28. Liang W, Guan W, Chen R, et al. Cancer patients in SARS-CoV-2 infection: a nationwide analysis in China. *Lancet Oncol.* 2020;21:335-337. [PMID: 32066541] doi:10.1016/S1470-2045(20)30096-6
29. Kutikov A., Weinberg D.S., Edelman E.M. A War on Two Fronts: Cancer Care in the Time of COVID-19. *Annals of Internal Medicine* © 2020 American College of Physicians
30. Mossel EC, Wang J, Jeffers S, et al. SARS-CoV replicates in primary human alveolar type II cell cultures but not in type I-like cells. *Virology* 2008; 372: 127–135.
31. Weinheimer VK, Becher A, Tonnies M, et al. Influenza A viruses target type II pneumocytes in the human lung. *J Infect Dis* 2012; 206: 1685–1694.
32. Wu J, Wu X, Zeng W, et al. Chest CT findings in patients with corona virus disease 2019 and its relationship with clinical features. *Invest Radiol* 2020; in press.
33. Zhang S, Li H, Huang S, et al. High-resolution CT features of 17 cases of corona virus disease 2019 in Sichuan province, China. *Eur Respir J* 2020; in press.
34. Qian Z, Travanty EA, Oko L, et al. Innate immune response of human alveolar type II cells infected with severe acute respiratory syndrome-coronavirus. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2013; 48: 742–748.
35. Xu Z, Shi L, Wang Y, et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *Lancet Respir Med* 2020; 8: 420–422.
36. Ho JC, Chan KN, Hu WH, et al. The effect of aging on nasal mucociliary clearance, beat frequency, and ultrastructure of respiratory cilia. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163: 983–988.
37. Gattinoni L, Chiumello D, Pietro Caironi P. et. al. COVID-19 pneumonia: different respiratory treatments for different phenotypes? *Intensive Care Med.* <https://doi.org/10.1007/s00134-020-06033-2>.
38. Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *The Lancet* 2020;395:507–513. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30211-7.
39. Lu H, Ai J, Shen Y, Li Y, Li T, Zhou X, et al. A descriptive study of the impact of diseases control and prevention on the epidemics dynamics and clinical features of SARS-CoV-2 outbreak in Shanghai, lessons learned for metropolis epidemics prevention. *medRxiv* 2020 (v1). doi: 10.1101/2020.02.19.20025031.
40. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* 2020;395: 497–506. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5.
41. Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA* 2020. doi: 10.1001/jama.2020.1585.
42. Wan S, Yi Q, Fan S, Lv J, Zhang X, Guo L, et al. Characteristics of lymphocyte subsets and cytokines in peripheral blood of 123 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus pneumonia (NCP). *medRxiv* 2020 (v1). doi: 10.1101/2020.02.10.20021832.

43. Diao B, Wang C, Tan Y, Chen X, Liu Y, Ning L, et al. Reduction and functional exhaustion of t cells in patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19). medRxiv 2020 (v1). doi: 10.1101/2020.02.18.20024364.
44. Joung JY, Cho JH, Kim YH, Choi SH, Son CG. A literature review for the mechanisms of stress-induced liver injury. *Brain Behav* 2019;9:e01235. doi: 10.1002/brb3.1235.
45. Strnad P, Tacke F, Koch A, Trautwein C. Liver - guardian, modifier and target of sepsis. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2017;14:55–66. doi: 10.1038/nrgastro.2016.168.
46. Li J, Li RJ, Lv GY, Liu HQ. The mechanisms and strategies to protect from hepatic ischemia-reperfusion injury. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2015;19: 2036–2047.
47. Zhang C, Shi L, Wang FS. Liver injury in COVID-19: management and challenges. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2020. pii: S2468-1253(20)30057-1. doi: 10.1016/S2468-1253(20)30057-1.
48. Jiang F, Deng L, Zhang L, Cai Y, Cheung CW, Xia Z. Review of the Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *J Gen Intern Med* 2020. doi: 10.1007/s11606-020-05762-w.
49. Cheng Y, Luo R, Wang K et al. Kidney disease is associated with in-hospital death of patients with COVID-19. *Kidney International* (2020).
50. Li Z, Wu M, Guo J, et al. Caution on kidney dysfunctions of 2019-nCoV patients 2020. MedRxiv preprint. Available at: <https://doi.org/10.1101/2020.02.08.20021212>. Accessed March 14, 2020.
51. Ma Y, Diao B, Lv X, Zhu J, Liang W, Liu L, et al. 2019 novel coronavirus disease in hemodialysis (HD) patients: report from one HD center in Wuhan, China. medRxiv. 2020 Feb; 2020.02.24.20027201.
52. CDC. Coronavirus Disease 2019 (COV ID-19) [Internet]. Centers for Disease Control and Prevention. 2020 Feb [cited 2020 Mar 12]. Available from: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/infection-control/control-recommendations.html>
53. Engelmann B, Massberg S. Thrombosis as an intravascular effector of innate immunity. *Nat Rev Immunol* 2013;13:34-45.
54. Delabranche X, Helms J, Meziani F. Immunohaemostasis: a new view on haemostasis during sepsis. *Annals of intensive care* 2017;7:117.
55. Jackson SP, Darbousset R, Schoenwaelder SM. Thromboinflammation: challenges of therapeutically targeting coagulation and other host defense mechanisms. *Blood* 2019;133:906-18.
56. Jose RJ, Williams AE, Chambers RC. Proteinaseactivated receptors in fibroproliferative lung disease. *Thorax* 2014; 69: 190–92.
57. Tang N, Li D, Wang X, Sun Z. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost* 2020; 18: 844–47.
58. Chen J, Wang X, Zhang S, et al. Findings of acute pulmonary embolism in COVID-19 patients. SSRN Electron J 2020; published online April 11. DOI:10.2139/ssrn.3548771.
59. Vanderschueren S., De Weerd A., Malbrain M. et al. Thrombocytopenia and prognosis in intensive care. *Crit Care Med.* 2000;28(6):1871–6. DOI: 10.1097/00003246-200006000-00031.
60. Levi M., Toh C.H., Thachil J., Watson H.G. Guidelines for the diagnosis and management of disseminated intravascular coagulation. British Committee for Standards in Haematology. *Br J Haematol.* 2009;145(1):24–33. DOI: 10.1111/j.1365-2141.2009.07600.x.
61. Di Nisio M., Baudo F., Cosmi B. et al; Italian Society for Thrombosis and Haemostasis. Diagnosis and treatment of disseminated intravascular coagulation: Guidelines of the Italian Society for Haemostasis and Thrombosis (SISET). *Thromb Res.* 2012;129(5):e177–84. DOI: 10.1016/j.thromres.2011.08.028.