

COVID - 19 И ЕГО ОСЛОЖНЕНИЯ

Tojcieva I.M., Xaydarova F.A., Alieva A.V., Alimov A.V., Alimova N.U.

Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр
эндокринологии имени академика Я.Х.Туракулова МЗ РУз, Ташкент, Узбекистан

✓ Резюме

Коронавирусная болезнь 2019 года (COVID-19), тяжёлая острая респираторная инфекция, вызываемая коронавирусом SARS-CoV-2, которая быстро распространяется по всему миру. Всемирная организация здравоохранения объявила эту вспышку чрезвычайной ситуацией в области общественного здравоохранения, имеющей международное значение, а затем — пандемией. Большинство осложнений данной болезни возникает за счет вирусной инвазии, в ответ которой клетки иммунной системы вырабатывают противовоспалительные цитокины и активируют каскад свертывания, приводящую к тромбозам. Изменения в пораженных органах происходят не только в остром периоде, но и носят длительный характер, в связи с этим долгосрочные последствия инфекций COVID-19 будут в центре внимания здравоохранения в течение многих лет после того, как инфекция стихнет.

Ключевые слова: короновирбус, осложнения, коагулопатии, ковид19, SARS-CoV-2

COVID-19 VA UNING ASORATLARI

Tojcieva I.M., Xaydarova F.A., Alieva A.V., Alimov A.V., Alimova N.U.

Akademik Y.X. To'raqulov nomidagi Respublika ixtisoslashtirilgan endokrinologiya ilmiy-amaliy tibbiyot markazi, O'zbekiston Respublikasi Sog'liqni saqlash vazirligi, Toshkent, O'zbekiston

✓ Rezyume

Koronavirus kasalligi 2019 (COVID-19), butun dunyoga tez tarqaladigan SARS-CoV-2 koronavirusidan kelib chiqqan og'ir o'tkir nafas yo'llari infeksiyasi. Jahon sog'liqni saqlash tashkiloti ushbu kasallikni xalqaro sog'liqni saqlashni favqulodda holat deb e'lon qildi, so'ngra pandemiya. Ushbu kasallikning ko'pgina asoratlari virusli invaziya tufayli yuzaga keladi, bunga javoban immunitet tizimining hujayralari yallig'lanishga qarshi sitokinlarni ishlab chiqaradi va trombozga olib keladigan koagulyatsion kaskadni faollashtiradi. Ta'sir qilingan organlarning o'zgarishi nafaqat o'tkir davrda, balki uzoq muddatli bo'ladi va shuning uchun COVID-19 infeksiyasining uzoq muddatli oqibatlari infeksiya susaygandan keyin ko'p yillar davomida aholi sog'lig'ining diqqat markazida bo'ladi.

Kalit so'zlar: koronavirus, asoratlar, koagulopatiya, kovid19, SARS-CoV-2

COVID-19 AND ITS COMPLICATIONS

Tojcieva I.M., Khaydarova F.A., Alieva A.V., Alimov A.V., Alimova N.U.

³Republican Specialized Scientific and Practical Center of Endocrinology named by Y.H. Turakolov, Tashkent, Uzbekistan

✓ Resume

Coronavirus Disease 2019 (COVID-19), a severe acute respiratory infection caused by the SARS-CoV-2 coronavirus that is spreading rapidly around the world. The World Health Organization declared the outbreak a public health emergency of international concern and then a pandemic. Most of the complications of this disease occur due to viral invasion, in response to which the cells of the immune system produce anti-inflammatory cytokines and activate the coagulation cascade that leads

to thrombosis. Changes in the affected organs occur not only in the acute period, but are also long-term, and therefore the long-term consequences of COVID-19 infections will be the focus of public health for many years after the infection subsides.

Key words: *coronavirus, complications, coagulopathy, covid 19, SARS-CoV-2*

Актуальность

Вирусная инфекция SARS-CoV-2 (COVID-19), появившаяся в Китае в последние месяцы 2019 года, быстро распространилась по всему миру, и в марте 2020 года Всемирная организация здравоохранения объявила пандемию. SARS-CoV-2 представляет собой одноцепочечный РНК-вирус из семейства *Coronaviridae*; он может поражать различные органы, включая почки, желудочно-кишечный тракт, нервную, дыхательную и сердечно-сосудистую систему [1]. Изменения в пораженных органах происходят не только в остром периоде, но и носят длительный характер, в связи с этим долгосрочные последствия инфекций COVID-19 будут в центре внимания здравоохранения в течение многих лет после того, как инфекция стихнет. Ожидается, что общие осложнения будут сопровождаться болями и неприятными ощущениями. Даже редкие осложнения после COVID-19 (встречающиеся менее чем у 1/10 000 инфицированных) будут наблюдаться у десятков тысяч людей. [2]. Для того, чтобы ориентироваться в надвигающихся последствиях пандемии, мы постараемся рассмотреть известные проявления COVID-19 и их ожидаемые осложнения.

Коагулопатия и Covid 19

COVID-19 часто приводит к гиперкоагуляции, которая существенно ухудшает прогноз и повышает летальность [3]. Обширный тромбоз микро- и макрососудистого русла является основой разнородных проявлений, наблюдаемых при COVID-19. В настоящее время ведется поиск основных механизмов тромбоза.

Было документально подтверждено, что микротромбы во время инфекций COVID-19 образуются почти в каждом органе. Проявлением коагулопатии являются резко повышенные уровни продуктов распада D-димера и фибрина. Активация врожденного иммунитета может быть ключевой причиной повышения экспрессии тканевого фактора, инициирующего фермент внешнего пути коагуляции [4]. Другими факторами стимуляции тромбообразования могут быть активация комплемента и прямое инфицирование эндотелия вирусом [5]. В результате коагулопатического ответа наблюдаются соответствующие клинические

проявления, характерные для каждого органа-мишени: начиная от легочной эмболии, инфаркта миокарда и мозгового инсульта до таких осложнений, как почечная недостаточность, аваскулярный некроз, острая ишемия конечностей, тромбоз кавернозного синуса, тромбоз аорты, боль в яичках и тромбоз яичниковой вены [6,7]. Воспаление и тромбоз не исключают друг друга и часто являются взаимно отягощающими патогенетическими факторами в тяжелых проявлениях COVID-19. В настоящее время неясно, какой набор механизмов преобладает при COVID-19.

Легкие

Большой выброс воспалительных цитокинов приводит к диффузному повреждению альвеол в начальной фазе острого респираторного дистресс-синдрома.[8]. Нарушение регуляции сопровождается фазой организации с фиброзом соединительной ткани и гиперплазией пневмоцитов II типа. Заключительная стадия - фиброзная фаза, характеризующаяся необратимым отложением коллагена в интерстициальном пространстве [9]. Факторы, ответственные за развитие легочного фиброза, не ясны. Могут быть задействованы токсическое воздействие лекарственных препаратов, искусственная вентиляция легких без протекции и повреждение, вызванное гипероксией [10]. Распространенность фиброза легких, вызванного COVID-19, до сих пор неизвестна [11]. По мере роста числа случаев COVID-19 может наблюдаться увеличение количества пациентов с долгосрочными интерстициальными повреждениями легких. Недавние исследования показали снижение диффузионной способности более чем у 50% пациентов, обследованных при выписке или через 30 дней после инфицирования [12]. Таким образом, для оценки прогрессирования необратимого фиброза легких и его влияния на респираторные симптомы, качество жизни и смертность необходим тщательный мониторинг пациентов с COVID-19.

Сердечно-сосудистая система

COVID-19 также может быть причиной сердечно-сосудистых патологий, таких как кардиомиопатия и нарушение работы проводящей системы сердца. Исследования предполагают прямое поражение сердечной мышцы у некоторых пациентов [13]. Как

правило, инфекционный миокардит является наиболее частым осложнением со стороны сердца при COVID-19. SARS-CoV-2 использует рецепторы ангиотензинпревращающего фермента 2 (АПФ 2) для заражения клеток организма, через которые он может вызывать пневмонию и повреждения миокарда. Высокая экспрессия рецепторов АПФ 2 в легких и сердце может увеличить риск повреждения миокарда у пациентов с COVID-19 [14]. Тахикардия также является частым сердечно-сосудистым осложнением у пациентов с COVID-19.

Желудочно-кишечный тракт

Тот же механизм АПФ 2 играет роль в проникновении SARS-CoV-2 в эпителиальные клетки желудочно-кишечного тракта [15].

Такие симптомы, как тошнота, рвота, диарея, потеря аппетита и абдоминальная боль, являются типичными и возникают в 1 из 5 случаев инфекции COVID-19, при этом боль в животе возникает в 6,2% случаев, в метаанализе 78 исследований с участием 12 797 пациентов [16]. Приведут ли эти симптомы острых инфекций к стойким болевым расстройствам и синдрому раздраженного кишечника, пока не сообщалось. Острые абдоминальные боли могут имитировать воспалительные и тромботические расстройства, такие как аппендицит, панкреатит, холецистит, острая ишемия кишечника, и тем самым вызывают хроническую боль у постковидных пациентов [17,18,19].

Аутоиммунный процесс.

SARS-CoV-2 может приводить к аутоиммунным и аутовоспалительным заболеваниям, таким как синдром мультисистемного воспалительного ответа у детей, который включает в себя болезнь Кавасаки, синдром шока при болезни Кавасаки, синдром токсического шока, миокардит и синдром активации макрофагов [20]. В целом, по сравнению со взрослыми, дети до настоящего времени имели более легкое течение COVID-19. О развитии других аутоиммунных заболеваний еще не сообщалось.

Щитовидная железа

Некоторые пациенты с COVID-19 могут страдать от боли в шее, что может быть признаком подострого тиреоидита. Исследования показали, что через несколько недель после поражения верхних дыхательных путей может развиться подострый тиреоидит, который может быть поздним осложнением у пациентов с COVID-19. Поэтому у пациентов с

COVID-19 после выписки следует проверять функцию щитовидной железы [21].

Нервная система

Коронавирус может атаковать нервную ткань, включая микроглию, астроциты и макрофаги, а также непосредственно повреждать нервные волокна [22]. Повреждения нервной системы могут проявляться в виде головной боли, головокружения, судорог, нарушения сознания, острого цереброваскулярного заболевания и атаксии. Вирус также может влиять на периферическую нервную систему (ПНС) и вызывать нарушение обоняния, вкуса (дисгевзию), нарушение зрения и невропатическую боль [23].

Головная боль является частым симптомом, с распространенностью от 11% до 40%. Чаще это пульсирующая боль в височно-теменной, перiorбитальной или бифронтальной областях. Сообщалось как о внезапном, так и о постепенном начале болей, которые часто не поддаются лечению традиционными анальгетиками. Можно ожидать, что у некоторых людей разовьются хронические головные боли.

Сообщалось о психозах, связанных с COVID-19, включая структурированные бредовые идеи и псевдодеменцию [24]. Незначительные изменения в соматических, эмоциональных и поведенческих нейронных цепях могут привести к стойким изменениям психологического состояния. Выздоровевшие после тяжелого течения COVID-19 также имеют нейропсихологические последствия. Многие из этих людей будут постоянно страдать соматическими и психологическими заболеваниями, включая посттравматические стрессовые, обсессивно-компульсивные и депрессивные расстройства [25].

Коронавирус и поствирусные синдромы.

Сегодня принято считать, что у части пациентов после вирусных инфекций развиваются длительные симптомы. Обзор результатов предыдущих эпидемий коронавируса позволяет предположить, что коронавирусная инфекция вызовет поствирусный синдром. Исследования выздоровевших после эпидемии тяжелого острого респираторного синдрома (SARS) 2003 года показывают, что наиболее распространенными жалобами при отсутствии очевидной патологии являлись неспецифическая боль, утомляемость и изменения настроения. Недавний метаанализ 5 исследований выздоровевших описывает в основном психологические проблемы после

атипичной пневмонии, с преобладанием посттравматического стрессового расстройства, депрессии и тревожности через 1 и 2 года после перенесенной вирусной инфекции [26].

Выводы

Пандемия COVID-19, несомненно, оставит после себя значительное бремя проблем со здоровьем. Следует проводить мониторинг и раннее выявление проблем, связанных с прямым повреждением тканей и реакциями организма на это повреждение. Каждая клиническая «маска» COVID-19 имеет свой сценарий долгосрочного развития, прогрессирования и, возможно, даже нарушения трудоспособности. Кроме того, беспрецедентные социокультурные стрессы, вызванные пандемией, будут иметь невидимое, но повсеместное и предсказуемое воздействие на неврологические, эндокринные и иммунные функции, даже на людей, не затронутых вирусом [27]. Мы подозреваем, что наиболее сложные проблемы возникнут на нейropsychиатрическом уровне, в связи с особенностями взаимодействия COVID-19 с нервной тканью, его влиянием на функциональную архитектуру мозга, повреждением нейронов, особенностями заживления и пластичности нервной ткани. Мы предполагаем, что наиболее частым последствием COVID-19 будет поствирусный синдром хронической усталости и постоянное сочетание соматических и психиатрических жалоб при отсутствии четко наблюдаемой причины.

Поскольку мы все еще находимся на ранних стадиях эпидемии COVID-19, еще слишком рано предсказывать, какие долгосрочные осложнения могут появиться у выживших после болезни через годы после выздоровления. Кроме того, изменчивость клинических проявлений COVID-19 и разнообразие его целей в организме человека создают неуверенность в ожидании долгосрочных осложнений. Тем не менее, продолжаются исследования для изучения физических, психологических и социально-экономических последствий COVID-19.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Zaim S, Chong JH, Sankaranarayanan V, Harky A. COVID-19 and multi-organ response. *Curr Probl Cardiol.* 2020;45(8):100618
2. Walitt B., Bartrumb E. A clinical primer for the expected and potential post-COVID-19 syndromes *Pain Rep.* 2021 Feb 16;6(1):e887. doi: 10.1097/PR9.0000000000000887
3. 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;18:844-847.
4. Merad M, Martin JC. Pathological inflammation in patients with COVID19: a key role for monocytes and macrophages. *Nat Rev Immunol* 2020; 20:355–62.
5. Mucha SR, Dugar S, McCrae K, Joseph D, Bartholomew J, Sacha GL, Militello M. Coagulopathy in COVID-19: manifestations and management. *Cleve Clin J Med* 2020;87:461–8.
6. Poissy J, Goutay J, Caplan M, Parmentier E, Duburcq T, Lassalle F, Jeanpierre E, Rauch A, Labreuche J, Susen S, Lille ICUHCG. Pulmonary embolism in patients with COVID-19: awareness of an increased prevalence. *Circulation* 2020;142:184–6.
7. Veysseh M, Pophali P, Jayarangaiah A, Kumar A. Left gonadal vein thrombosis in a patient with COVID-19-associated coagulopathy. *BMJ Case Rep* 2020;13
8. Lago VC, Prudente RA, Luzia DA, et al. Persistent interstitial lung abnormalities in post-COVID-19 patients: a case series. *J Venom Anim Toxins Incl Trop Dis.* 2021;27:e20200157
9. Giamarellos-Bourboulis EJ, Netea MG, Rovina N, Akinosoglou K, Antoniadou A, Antonakos N, et al. Complex immune dysregulation in COVID-19 patients with severe respiratory failure. *Cell Host Microbe.* 2020 Jun 10;27(6):992-1000.e3
10. Spagnolo P, Balestro E, Aliberti S, Cocconcelli E, Biondini D, Casa GD, et al. Pulmonary fibrosis secondary to COVID-19: a call to arms? *Lancet Respir Med.* 2020 Aug;8(8):750-2.
11. George PM, Barratt SL, Condliffe R, Desai SR, Devaraj A, Forrest I, et al. Respiratory follow-up of patients with COVID-19 pneumonia. *Thorax.* 2020;2020-215314.
12. Mo X, Jian W, Su Z, Chen M, Peng H, Peng P, et al. Abnormal pulmonary function in COVID-19 patients at time of hospital discharge. *Eur Respir J.* 2020 Jun;55(6):2001217, Frija-Masson J, Debray MP, Gilbert M, Lescure FX, Travert F, Borie R, et al. Functional characteristics of patients with SARS-CoV-2 pneumonia at 30 days post-infection. *Eur Respir J.* 2020 Aug;56(2):2001754
13. Inciardi RM, Lupi L, Zaccone G, Italia L, Raffo M, Tomasoni D, et al. Cardiac involvement in a patient with coronavirus

- disease 2019 (COVID-19) *JAMA cardiology*. 2020
14. Aghagoli G, Gallo Marin B, Soliman LB, Sellke FW. Cardiac involvement in COVID-19 patients: Risk factors, predictors, and complications: A review. *Journal of Cardiac Surgery*. 2020
 15. Wong S.H., Lui R.N., Sung J.J. Covid-19 and the digestive system. *J. Gastroenterol. Hepatol*. 2020 doi: 10.1111/jgh.15047.
 16. Tariq R, Saha S, Furqan F, Hassett L, Pardi D, Khanna S. Prevalence and mortality of COVID-19 patients with gastrointestinal symptoms: a systematic review and meta-analysis. *Mayo Clin Proc* 2020;95: 1632–48
 17. Anand ER, Major C, Pickering O, Nelson M. Acute pancreatitis in a COVID-19 patient. *Br J Surg* 2020;107:e182.
 18. Bruni A, Garofalo E, Zuccala V, Curro G, Torti C, Navarra G, De Sarro G, Navalesi P, Longhini F, Ammendola M. Histopathological findings in a COVID-19 patient affected by ischemic gangrenous cholecystitis. *World J Emerg Surg* 2020;15:43.
 19. Cheung S, Quiwa JC, Pillai A, Onwu C, Tharayil ZJ, Gupta R. Superior mesenteric artery thrombosis and acute intestinal ischemia as a consequence of COVID-19 infection. *Am J Case Rep* 2020;21:e925753
 20. The Centers for Disease Control and Prevention (CDC) Health Alert Network. Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) Associated with Coronavirus Disease 2019. <https://emergency.cdc.gov/han/2020/han00432.asp>
 21. Bellastella G, Maiorino M, Esposito K. Endocrine complications of COVID-19: what happens to the thyroid and adrenal glands? *Journal of Endocrinological Investigation*. 2020:1.
 22. Berger JR. COVID-19 and the nervous system. *J Neurovirol* 2020;26: 143–8.
 23. Heneka MT, Golenbock D, Latz E, Morgan D, Brown R. Immediate and long-term consequences of COVID-19 infections for the development of neurological disease. *Alzheimer's Research & Therapy*. 2020;12:1–3
 24. Jasti M, Nalleballe K, Dandu V, Onteddu S. A review of pathophysiology and neuropsychiatric manifestations of COVID-19. *J Neurol* 2020
 25. Steardo L Jr, Steardo L, Verkhatsky A. Psychiatric face of COVID-19. *Transl Psychiatry* 2020;10:261
 26. Ahmed H, Patel K, Greenwood DC, Halpin S, Lewthwaite P, Salawu A, Eyre L, Breen A, O'Connor R, Jones A, Sivan M. Long-term clinical outcomes in survivors of severe acute respiratory syndrome and Middle East respiratory syndrome coronavirus outbreaks after hospitalisation or ICU admission: a systematic review and meta-analysis. *J Rehabil Med* 2020;52:jrm00063.
 27. Irwin MR, Cole SW. Reciprocal regulation of the neural and innate immune systems. *Nat Rev Immunol* 2011;11:625–32.

Поступила 09.05.2021