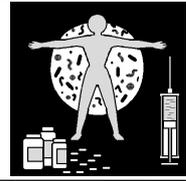


# КЛИНИЧЕСКАЯ ИММУНОЛОГИЯ. АЛЛЕРГОЛОГИЯ. ИНФЕКЦИОННЫЕ БОЛЕЗНИ



## СВЯЗЬ ПРОБЛЕМ ТЕРАПИИ И ВИРУСНЫХ ИНФЕКЦИЙ. ОБЗОРНАЯ ВСТУПИТЕЛЬНАЯ СТАТЬЯ

### RELATIONSHIP OF THERAPY AND VIRAL INFECTIONS PROBLEMS. OPENING REVIEW ARTICLE

Человечество на протяжении всей истории своего существования взаимодействует с микробным миром, и это взаимодействие находится в постоянном развитии. Человек подвержен в течение своей жизни воздействию не только инфекционных, природных и других факторов, но и огромному числу заболеваний.

Возможны несколько вариантов такой связи.

1. Инфекционные факторы могут способствовать развитию соматической патологии, влиять на тяжесть течения, эффективность и безопасность лечения, прогноз терапевтических заболеваний.

2. Наличие терапевтических заболеваний влияет на чувствительность к инфекционным агентам, распространенность, тяжесть и исход инфекционного заболевания, безопасность антимикробной и антивирусной терапии.

Большинство случаев инфицирования COVID-19 являются асимптомными и легкими (80%), однако в 5% случаев новая коронавирусная инфекция приводит к развитию жизнеугрожающих состояний и осложнений (Wu Z, McGoogan J M, 2020).

Инфицирование клетки хозяина происходит путем проникновения вируса SARS-CoV-2 через экзопептидазу ангиотензинпревращающего фермента 2 (АПФ2), который служит рецептором для коронавируса. Экспрессия АПФ2 обнаружена в легочной ткани (альвеолоциты II типа), эндотелии, эпителии кишечника, в миокарде, почках. Афинность SARS-CoV-2 к АПФ2 в 10-20 раз выше, чем у SARS-CoV-1.

Клинические проявления носят преимущественно респираторный характер, что было типично для предшествующих двух ковидных эпидемий.

Однако особенностью COVID-19 является выраженная системность поражения (Tau M Zetal., 2020). Наиболее часто наблюдаются сердечно-сосудистые и гастроэнтерологические проявления.

Предикторы неблагоприятного прогноза:

- возраст старше 65 лет, мужской пол;
- сопутствующие заболевания, иммуносупрессия;

— лабораторные показатели: тяжелая лимфопения, повышение тропонина, креатинина, ЛДГ, С-реактивного белка, D-димера;

— высокий показатель по шкале SOFA (Sequential Organ Failure Assessment, Последовательная оценка органной недостаточности).

**Возраст.** По данным Lian J. с соавт. (2020), тяжелое состояние у пожилых регистрировалось в 2,5 раза чаще, чем у молодых, а крайне тяжелое — в 11 раз чаще.

Наличие коморбидных состояний в подгруппе пожилых лиц выше, чем у молодых: соотношение по АГ составило 39% против 11%, СД — 18% и 5%, ССЗ — 4% и 0,8%, ХОБЛ — 2,2% и 0% (Lian Jetal., 2020).

**Сопутствующие заболевания.** Наличие сопутствующих заболеваний сопряжено с повышенным риском неблагоприятного исхода COVID-19 (Zhou Fetal., 2020). Наиболее частыми сопутствующими заболеваниями являются АГ (от 15 до 53,8%), сахарный диабет (от 7 до 42,3%), ожирение (до 47,5%), сердечно-сосудистые заболевания (до 53,7%), бронхолегочная патология (до 19,2%) (Yang Jetal., 2020; LiBetal., 2020).

Сочетание этих заболеваний в три раза чаще требовало перевода пациентов в отделение интенсивной терапии.

Летальные исходы чаще регистрировались у пациентов с COVID-19 при наличии у них АГ (до 48%), СД (31%), ИБС (24%). Наличие АГ, СД, ИБС, ХОБЛ, онкологических заболеваний, пожилой и старческий возраст ассоциированы с 3-4-кратным повышением риска летального исхода. Вероятность неблагоприятного исхода еще более возрастает при наличии двух и более заболеваний (Guan Wetal., 2020).

**Артериальная гипертензия.** Высокой чувствительностью больных АГ к COVID-19 можно объяснить рост заболеваемости вирусной инфекцией с возрастом. На примере Новгородской области видна значительно более высокая распространенность АГ в старших возрастных группах. Так, у лиц старше 60 лет она составила 75,9%, тогда как в группе 30-39 лет — 23,4%.

Даже при учете фактора возраста у лиц с АГ риск неблагоприятного исхода был в 1,5 раза выше, а риск развития тяжелого течения инфекции — в 2,5 раза (Lippi Getal., 2020).

По нашим данным максимальных значений, распространенность сочетания АГ с еще одним опасным фактором риска инфицирования COVID-19 — с избыточной массой тела достигает у мужчин к 60-69 годам (46,6% в сравнении с 8,6% в 20-29 лет), у женщин — после 70 лет (69,7% в сравнении с 4,5% в 20-29 лет).

Более тяжелое течение коронавирусной инфекции и развитие неблагоприятных исходов у больных АГ пожилого и старческого возраста можно в определенной мере объяснить известной ролью РААС как в развитии АГ, так и в проникновении SARS-CoV-2 в клетки организма человека. Отмечено, что у больных АГ, принимавших блокаторы РААС, в 2 раза реже диагностировалась тяжелая форма COVID-19, а частота летальных исходов равнялась 0 (против 2% у пациентов, не получавших блокаторы РААС) (Wang Letal., 2019).

**Ожирение.** Тяжесть коронавирусной инфекции в значительной степени объясняется широким (эпидемиическим) распространением ожирения и сахарного диабета, наличие которых усугубляет течение заболевания (Yang Jetal., 2020).

Ожирение является одним из самых распространенных заболеваний в мире и очень весомым фактором риска (ФР) развития ССЗ, СД, онкологических заболеваний, поражения дыхательной системы (DeLorenzoAetal., 2019).

По нашим данным, распространенность избыточной массы тела (предожирения) и ожирения в Новгородской области составила у мужчин 50,4%, у женщин — 63,1%. Число мужчин, страдающих избыточной массой тела и ожирением, нарастает к 40-49 годам (в 1,6 раза в сравнении с 20-29-летними) и сохраняется примерно на одном уровне в более старших возрастных группах (55-58%). У женщин частота избыточного веса достигает к 40-49 годам 64,1%, и превышает 80% во всех старших возрастных группах. Ожирение значительно чаще развивается у женщин. Так, ожирение I степени встречается у женщин в 2 раза чаще, чем у мужчин, II степени — в 4 раза, III степени — в 6 раз.

В ряде эпидемиологических исследований не установлено связи ожирения с частотой заболеваемости **гриппом** (MurphyRetal., 2009), однако, по сравнению с общей популяцией, обнаружено более частое развитие внебольничной пневмонии, (Louie J Ketal., 2009) и увеличение риска смерти (Thompson D Letal., 2011) инфицированных больных.

Для больных ожирением характерно более длительное (на 42%) выделение вируса гриппа, и его концентрация в выдыхаемом воздухе более высокая (Maier H E et al., 2018), т.е. они более контагиозны. Установлено, что у больных ожирением снижена эффективность вакцинопрофилактики гриппа (Honce R, Schultz-Cherry S., 2019).

Ожирение почти в 2 раза чаще (47,5%) встречается в группе COVID-19 в сравнении с больными с нормальной массой тела (25,8%), и инфекция протекает значительно тяжелее (Simonn et Aetal., 2020).

При таком сочетании почти в 2 раза чаще требовалась госпитализация, и в 1,8 раза чаще — в отделение интенсивной терапии (Lighter Jetal., 2020). По мере увеличения массы тела нарастает тяжесть течения COVID-19, возрастает риск смерти (Tseng Y Hetal., 2020).

Среди погибших пациентов у 88,2% была избыточная масса тела (среди выживших — только у 18,9%; Peng Y Detal., 2020).

**Патогенетические механизмы** влияния ожирения на тяжесть течения COVID-19.

1. Нарушается функция внешнего дыхания по смешанному типу:

— развиваются рестриктивные нарушения дыхания, уменьшается растяжимость стенок грудной клетки и подвижность диафрагмы, увеличивается средостение (Бойков В.А. с соавт., 2013);

— развивается обструктивный синдром (Attaur-Rasool S, Rahn Shirwany T A, 2012);

— часто выявляется синдром апноэ (Бочкарев М.В. с соавт., 2018).

2. Усилена выработка провоспалительных цитокинов (интерлейкин-6, туморнекротизирующий фактор альфа) и адипокинов (лептин), С-реактивного белка, повышена склонность к развитию цитокинового шторма.

3. Нарушены Т- и В-клеточный компоненты иммунитета.

4. В 2-5 раз повышен риск артериальных тромбозов и венозных тромбозов.

5. Происходит гиперактивация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, что способствует массивному проникновению вируса через АПФ2, который служит рецептором для коронавируса.

Таким образом, ожирение самостоятельно служит фактором заболеваемости тяжелыми формами и высокой смертности от COVID-19 и оказывает опосредованное, через увеличение сердечно-сосудистых, респираторных, онкологических заболеваний, СД, влияние на течение вирусной инфекции.

Проблемы ведения больных с ожирением:

— вынужденная самоизоляция приводит к еще большей гиподинамии, увеличению потребления высококалорийных продуктов, нарастанию веса, появлению и утяжелению депрессивных расстройств, свойственных больным с ожирением (Jantaratnotai Netal., 2017), появлению и утяжелению ассоциированных с ожирением заболеваний;

— естественные проблемы с ведением больных на госпитальном этапе (перемещение, интубация, парентеральное введение препаратов, и др.);

— отсрочка на неопределенный срок бариатрического лечения ожирения (Кравчук Е.Н. с соавт., 2020).

**Сахарный диабет.** Накоплено достаточно данных, свидетельствующих о связи СД с более тяжелым течением COVID-19 и смертью (Lighter Jetal., 2020). С другой стороны, COVID-19 вызывает гипергликемию, особенно у пожилых людей с СД 2-го типа (Хуе Тetal., 2020). Инфекция у больных СД 1-го типа в 30-60% случаев является причиной гипергликемического гиперосмолярного состояния, и у 15-58% — диабетического кетоацидоза (Guo Jetal., 2020).

Показано, что попадание SARS-CoV-2 в островковые клетки поджелудочной железы может вызвать повреждение бета-клеток (Yang J Ketal., 2010). Помимо этого, подавление АПФ2 после проникновения вируса может привести к повышенной продукции ангиотензина II, что ухудшает секрецию инсулина (Carlsson P Oetal., 1998).

Инфекция COVID-19 вызывает гипергликемию у людей, не страдающих СД, и может вызвать развитие СД (Roca-No Hetal., 2017).

Тяжелому течению инфекции способствует также снижение иммунитета у больных СД. Плохой гликемический контроль нарушает иммунный ответ на вирусную инфекцию (Richard Cetal., 2017).

Больные СД 2-го типа часто страдают ожирением и АГ, вклад которых в риск развития тяжелых форм COVID-19 был нами уже отмечен.

**Поражение ССС.** Любой инфекционный процесс может спровоцировать развитие острых и обострение хронических ССЗ.

**Групп.** Среди лиц 65 лет и старше сезонная заболеваемость гриппом высоко коррелирует с избыточной сердечно-сосудистой смертностью (Mguyen J Letal, 2016). Частота госпитализаций по поводу острого инфаркта миокарда увеличивается в 6 раз в течение 7 дней после лабораторного подтверждения гриппозной инфекции (Kwong J Cetal., 2018).

**COVID-19.** Поражение ССС диагностируется у 40% пациентов, умерших от COVID-19.

В качестве причины таких многообразных поражений рассматривается наличие общих звеньев патогенеза (Kochi A Netal., 2020):

- гипервоспаление («цитокиновый шторм»);
- эндотелиальная дисфункция;
- коагулопатия;
- гипоксия.

Условно сердечно-сосудистые поражения разделяют на тромботические/тромбоэмболические осложнения в результате коагулопатии, и повреждения миокарда, не связанные с тромбозом (Маев И.В. с соавт., 2020).

Течение этой вирусной инфекции может осложниться развитием:

- острого повреждения миокарда и миокардита,
- венозных и артериальных тромбозов и тромбоэмболий в различных сосудистых бассейнах,
- острого инфаркта миокарда,
- нарушений сердечного ритма.

**Острое повреждение миокарда (ОПМ).** Повреждение сердца COVID-19 вызывает примерно у 20% пациентов (Shi Setal., 2020), значительно чаще у лиц старше 70 лет. Среди умерших от COVID-19 повреждение миокарда выявлено в 75,8% случаев (среди выживших — у 9,7%). У пациентов с кардиальным повреждением внутрибольничная смертность составляет от 51% до 60% против 4,5-9% без кардиального повреждения.

У больных сердечно-сосудистыми заболеваниями COVID-19 в 4 раза чаще вызывает повреждение миокарда (54,5%) (GuoTetal., 2020), при АГ — в 2,5 раза. У больных с повреждением миокарда в 5 раз чаще (57,7%) развиваются осложнения, в 2 раза чаще — злокачественные аритмии (11,5%). Смертность у пациентов с повреждением миокарда более чем в 6 раз выше, чем у пациентов без изменений в миокарде (59,6% и 8,9%).

**Патогенетические механизмы развития ОПМ** (Panigada Metal., 2020):

- миокардит;
- стресс-кардиомиопатия;
- микроваскулярная дисфункция;
- гипервоспаление;
- гипоксемия.

Вирус SARS-CoV-2 может напрямую поражать миокард (Guo Tetal., 2020).

**Развитие тромбозов и тромбоэмболий** характерно для пациентов с тяжелым течением COVID-19. Клинически они проявляются развитием острого коронарного синдрома (ОКС), ишемическим инсультом, ТЭЛА, тромбозом глубоких вен таза и конечностей, системы портальной вены, мезентериальной ишемией (Klok FA et al., 2020).

**Острый коронарный синдром (ОКС).** ОКС является причиной смерти почти 5% госпитализированных пациентов с COVID-19. Возможные механизмы развития ОКС при вирусных инфекциях (Никитская Е.А. с соавт., 2015):

- проявление коагулопатии;
- дестабилизация атеросклеротической бляшки в результате вирусной инфекции и системного воспаления;
- дисбаланс между потребностью миокарда в кислороде и его доставкой на фоне тяжелых респираторных и гемодинамических нарушений.

Обсуждается возможность кардиотоксического действия противовирусных препаратов.

**ТЭЛА.** Частота ТЭЛА у госпитализированных больных с COVID-19 может достигать 25-27% (Klok FA et al., 2020), при этом смертность среди таких пациентов составляет 40% (Cui Setal., 2020). Тромбопрофилактика с использованием низкомолекулярных гепаринов достоверно снижает летальность (Tang Netal., 2019).

**Поражение ЖКТ.** Среди гастроэнтерологических проявлений, которые диагностируются почти у 40% больных COVID-19 (Zhang J Jetal., 2020), наиболее часто выявляются:

- потеря аппетита (21%),
- тошнота (17,3%),
- диарея (12,9%),
- рвота (5%),
- абдоминальная боль (2,2-5,8%).

Следует отметить, что во время вспышки атипичной пневмонии в 2002-2003 гг., вызванной SARS-CoV-1, диарея регистрировалась у 16-73% пациентов (WOO, 2003). Результаты исследований показали, что коронавирусы SARS-CoV-1 и MERS-

CoV обладают определенным тропизмом к ЖКТ (Zhou J et al., 2017).

Гастроэнтерологические симптомы могут предшествовать появлению респираторных признаков заболевания, а в некоторых случаях выходить на первый план в клинической картине заболевания.

В основе поражения ЖКТ лежит тот же *механизм*, что и при поражении респираторной и сердечно-сосудистой систем — взаимодействие с клетками, экспрессирующими АПФ 2 для последующей инвазии (Wong S H et al., 2020).

**Поражение печени.** У части больных (14,8-53,1%) COVID-19 наблюдаются лабораторные признаки поражения печени (Wong S H et al., 2020). Следует отметить, что повреждение печени было типичным проявлением при двух предшествующих эпидемиях, вызванных коронавирусом — SARS-CoV-1 и MERS-CoV (XuLetal., 2020).

*Механизмы повреждения печени* (Zhang Cetal., 2020):

- прямое вирусное действие на гепатоциты и холангиоциты;
- иммуноопосредованное воспаление;
- гипоксия на фоне тяжелой пневмонии;
- гепатотоксичность применяемых для лечения инфекции препаратов.

У больных с гастроэнтерологическими проявлениями отмечается худший прогноз (JinXetal., 2019), повышен риск жизнеугрожающих осложнений (PanLetak., 2020).

**В.Р.Вебер,**  
директор института медицинского  
образования НовГУ,  
академик РАН, д. м. н., профессор