

УДК 616.988

ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ НА ФОНЕ ХРОНИЧЕСКОЙ ПАТОЛОГИИ

Золотарева Ю.А., Мокашева Ек.Н.

ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н. Н. Бурденко»
Минздрава РФ, Воронеж, e-mail: Ale.corn21@mail.ru

В современном мире имеется множество опасных для здоровья заболеваний и не так давно в этот перечень болезней была внесена и коронавирусная инфекция, обнаруженная в декабре 2019 года в городе Ухань. Она поражает население в разной степени, в независимости от пола, возраста и других факторов. Особенного внимания требует протекание коронавирусной инфекции у пациентов с коморбидной патологией. Основная группа факторов риска летального исхода включает: принадлежность к старшей возрастной группе, наличие хронических болезней почек, печени, ХОБЛ. Согласно последним данным, предполагается, что коинфекция является сопутствующей коронавирусу, который позволил выявить скрытые случаи туберкулеза. Ряд авторов отмечает, что при хроническом алкогольном отравлении образуется дефицит цинка, что влечет угнетение иммунной системы организма за счет уменьшения функциональной активности антивирусных белков, а, следовательно, к несостоятельности организма противостоять вирусу SARS-CoV-2. Для такого хронического заболевания, как сахарный диабет, характерными стали показатели высокой летальности при течении болезни COVID-19. Возникает ослабление иммунного ответа на бактериальные и вирусные агенты, что способствует развитию инфекций, включая легочные. Пациент, заболевший коронавирусной инфекцией в результате уже имеющегося сниженного иммунитета, подвергается цитокиновому шторму.

Ключевые слова: коронавирусная инфекция, сочетанная патология, коморбидность, алкоголизм, гепатит, туберкулез

FEATURES OF THE COURSE OF CORONAVIRUS INFECTION AGAINST THE BACKGROUND OF CHRONIC PATHOLOGY

Zolotareva Yu.A., Mokasheva Ek.N.

Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko Ministry of Health
of the Russian Federation, Voronezh, e-mail: Ale.corn21@mail.ru

In the modern world, there are many diseases dangerous to health, and not so long ago, a coronavirus infection, discovered in December 2019 in the city of Wuhan, was included in this list of diseases. It affects the population to varying degrees, regardless of gender, age and other factors. The course of coronavirus infection in patients with comorbid pathology requires special attention. The main group of risk factors for death includes: belonging to an older age group, the presence of chronic kidney and liver diseases, COPD. According to the latest data, it is assumed that the coinfection is concomitant with the coronavirus, which made it possible to identify hidden cases of tuberculosis. A number of authors note that in chronic alcohol poisoning, zinc deficiency is formed, which leads to suppression of the body's immune system due to a decrease in the functional activity of antiviral proteins, and, consequently, to the body's inability to resist the SARS-CoV-2 virus. For such a chronic disease as diabetes mellitus, high mortality rates in the course of the COVID-19 disease have become characteristic. There is a weakening of the immune response to bacterial and viral agents, which contributes to the development of infections, including lung infections. A patient who becomes ill with a coronavirus infection as a result of an already existing reduced immunity is exposed to a cytokine storm.

Keywords: coronavirus infection, comorbidity, comorbidity, alcoholism, hepatitis, tuberculosis

В современном мире имеется множество опасных для здоровья заболеваний и не так давно в этот перечень болезней была внесена и коронавирусная инфекция, обнаруженная в декабре 2019 года в городе Ухань. Она поражает население в разной степени, в независимости от пола, возраста и других факторов. Коронавирусная инфекция COVID-19 – это заболевание инфекционной природы, вызванное вирусом SARS-CoV-2. Протекание инфекции чаще всего начинается с поражения верхних дыхательных путей, когда пациенты страдают от сухого кашля. В некоторых случаях затрагивается желудочно-кишечный тракт, что может проявляться диареей. Данное явление обусловлено влиянием вируса на рецепторы,

находящиеся в различных отделах тканей и органов.

Наличие хронической патологии может негативно влиять на течение коронавирусной инфекции. В то же время сам COVID-19 может выступать причиной осложнений уже имеющейся у пациентов патологии. Стоит обращать особое внимание на подобных пациентов, так как своевременная профилактика может значительно снизить процент летальности среди данной группы больных.

Появление коронавирусной инфекции поставило ряд вопросов перед современной медициной, такие как повышение применения дистанционной медицины, соблюдение множества противоэпидемических меро-

приятий и необходимость передислокации медицинских сотрудников.

Цель исследования – провести анализ литературных источников, в которых встречается описание особенностей протекания коронавирусной инфекции у пациентов с хронической патологией внутренних органов.

Материалы и методы исследования

Изучены данные научных статей, в которых описаны особенности патогенеза COVID-2019 при такой хронической коморбидной патологии, как сахарный диабет, алкоголизм, туберкулез и гепатит.

Результаты исследования и их обсуждение

Вирулентность вируса реализуется через ряд последовательных процессов взаимодействия вирусных клеток с клетками и тканями организма. Белок S, находящийся на внешней поверхности мембраны SARS-CoV-2, играет важную роль в прикреплении, слиянии и проникновении вируса в клетку. Этот белок взаимодействует с рецепторами ангиотензин-превращающего фермента 2 (АПФ2). АПФ2, экспрессируется в альвеолярных клетках 2-го порядка. Концентрация АПФ2 в фиброзной ткани значительно выше, чем в эпителиальных клетках легких. Так же, в результате исследований, была выявлена высокая экспрессия рецепторов в желудочно-кишечном тракте, слизистой оболочке носа и рта. В печени экспрессия рецепторов АПФ2 чаще происходит в эндотелиальном слое мелких кровеносных сосудов и в холангиоцитах. Уровень экспрессии АПФ2 в печени сопоставим с уровнем в альвеолоцитах 2-го порядка, что делает печень одним из первичных органов мишени [1].

У большинства людей, инфицированных COVID-2019, болезнь протекает в легкой или средней форме тяжести, что, как правило, не требуют срочной госпитализации. Наиболее опасной формой течения заболевания является тяжелая. При данной форме диагностируется отек легких, впоследствии приводящий к необходимости подключать больного к ИВЛ. Помимо этого, данная форма инфекции может быть причиной осложнений или летального исхода.

Сама инфекция наряду с другими хроническими заболеваниями поспособствовала снижению их длительного развития и повысила летальность. Эпидемия COVID-2019, по данным института Дж. Хопкинса, унесла за первый год своего существования более 2-х млн человеческих жизней, в связи с этим основные силы здравоохранения были направлены на борьбу с COVID-19 [2].

Особенного внимания требует протекание коронавирусной инфекции у пациентов с коморбидной патологией. Основная группа факторов риска летального исхода включает: принадлежность к старшей возрастной группе, наличие хронических болезней почек, печени, ХОБЛ и др. При этом следует отметить, что достоверно значимого влияния COVID-19 на хронические заболевания печени выявлено не было. У больных отмечается склонность к усиленному повреждению печени, что, возможно, связано с репликацией вируса гепатитов В и С. Так же были зафиксированы случаи возникновения острого гепатита на фоне инфекционного поражения. В работах Ильченко Л.Ю. и коллег, предоставлен клинический пример пациентки с метаболическими нарушениями, которые привели к потемнению мочи. На момент обследования, анализы показывали гиперферментемию, то есть начальную стадию повреждения клеток, при которой увеличивается уровень выходящих в кровь растворимых ферментов (повышенный уровень АсАТ и АлАТ). При этом наблюдался нормальный уровень билирубина, снижение альбуминов (до 31 г/л) и повышение уровня железа (6606 нг/мл). Маркеров, ответственных за инфицирование вирусами гепатита обнаружено не было. На второй день инфицирования вирусами было подтверждено маркерами РНК SARS-CoV-2. Через неделю пациентка не нуждалась в дальнейшем лечении и была выписана с удовлетворительными анализами. В результате наблюдения, признаки безжелтушного гепатита не отмечались, в связи с чем был сделан вывод, что вызванный случай острого гепатита был связан с COVID-19 [3,4].

В своем исследовании Ахмедов В.А. показал воздействие препаратов, направленных против COVID-19, на лекарственно-индуцированное поражение печени. Исследование предполагало применение на первые сроки антибиотиков и противовирусных препаратов, показавшие малую клиническую эффективность и высокую гепатотоксичность при лечении. Такой эффект может наблюдаться вследствие снижения уровня аминотрансфераз во время стадии реконвалесценции. В более поздние сроки применение иммуносупрессивных препаратов при аутоиммунных заболеваниях печени оказывали защитное влияние на организм [5].

Следует отметить, что применение гидроксихлорохина или хлорохина эффективно сказывается на лечении коронавирусной инфекции. В основе механизма действия гидроксихлорохина лежит активация вро-

денного иммунитета, одной из функций которого является снижение кислотности в эндосомах, тем самым предотвращается проникновение вируса в клетку. Помимо этого, гидроксихлорохин образует ионные каналы, способствующие проникновению ионов цинка в клетку, которые активируют противовирусные белки, способные разрушать РНК вирусов. В связи с этим, данный препарат в подавляющем большинстве случаев применяется с добавлением цинка. Терапия гидроксихлорохином не связана с нарушениями функции печени и является крайне редкой причиной клинически выраженного острого токсического гепатита. Гепатотоксическое действие гидроксихлорохина оказывает повреждающее воздействие на печень при использовании его в больших дозах при лечении коронавируса. В литературе имеются случаи применения дексаметазона в лечении пациентов с тяжелой формой COVID-19. Дексаметазон является синтетическим аналогом глюкокортикостероидов (ГКС). Препарат оказывает противовоспалительное и иммунодепрессивное действие, влияя на все фазы воспаления и вызывая инволюцию лимфоидной ткани и лимфопению. Механизм его действия связан со свойствами ГКС блокировать синтез провоспалительных медиаторов. В свою очередь, увеличение в крови медиаторов неблагоприятно сказывается на течение болезни. При длительном приеме и высоких дозах глюкокортикоидов развиваются многочисленные неблагоприятные побочные эффекты, в том числе и поражение печени. Важным осложнением такой терапии является активизация существующего хронического вирусного гепатита В, так как индуцируется повышение репликации вируса гепатита. В сущности, мы будем наблюдать потенцирующее токсическое действие лекарственных препаратов на изначально существующие хронические заболевания печени [6].

Непрекращающаяся пандемия является основной причиной социально-экономического и демографического упадка в ряде стран. Что, в свою очередь, явилось источником роста количества депрессивных расстройств среди граждан, и в результате чего, приводит к всплеску преждевременной смертности населения в странах, подверженных пандемии. Негативные социально-экономические последствия COVID-19 явились причиной возросших показателей алкоголизма и самоубийств. Алкоголизм – это хроническое заболевание, характеризующееся возникновением пристрастия к употреблению алкогольной продукции, с последующем возникновени-

ем психической и физической зависимости. Основным органом поражения в результате длительного употребления алкогольной продукции являются печень.

Проблема хронического поражения печени является одной из основных в гастроэнтерологии. Как было ранее сказано, гидроксихлорохин чаще применяют с добавлением цинка для образования противовирусных белков и разрушения вирусной РНК. При длительном приеме этанола снижается содержание цинка в крови. В связи с этим, происходит снижение эффективности применяемой терапии. Из литературы известно, что развитие хронической алкогольной интоксикации связано с потерей микроэлемента цинка в органах, что может являться причиной нарушения активности и функциональной деятельности многих ферментов, отвечающих за метаболизм этанола. Недостаток цинка может вызвать метаболические сдвиги, связанные с изменениями внутримолекулярных систем, регуляция которых зависит от этого катиона. Иными словами, при хроническом алкогольном отравлении образуется дефицит цинка, что влечет угнетение иммунной системы организма за счет уменьшения функциональной активности противовирусных белков, а, следовательно, к несостоятельности организма противостоять вирусу SARS-CoV-2 [7].

Известно, что наиболее распространенным клиническим проявлением инфекции COVID-2019 является пневмония и ее частный случай – респираторный дистресс-синдром. Так, пневмония, при наличии у пациентов алкоголизма или хронической алкогольной интоксикации (ХАИ), носит более острый характер и указывается при заключении диагноза как осложнение. При этом, как правило, пневмония числится как основное заболевание, а другие поражения органов указываются как сопутствующие заболевания. При проведении терапии в случаях тяжелого течения коронавирусной инфекции, зачастую упускается из виду сопутствующие заболевания ХАИ, что может приводить к неэффективности лечения и являться причиной летального исхода. Пневмония при ХАИ имеет ряд особенностей, включающих: преобладание симптомов общей интоксикации с признаками нарушения функций ЦНС, неотчетливость клинических проявлений и спутанность сознания. Из анамнестических и клинических данных больницы КБСМП г. Смоленска на долю пневмонии, как основного заболевания и с сопутствующим в виде хронической алкогольной интоксикации, приходится 53% смертности (75 человек) из 141. Так же хрониче-

ская алкогольная интоксикация являлась в 41% – основным заболеванием, а пневмония как осложнение алкоголизма [8].

Как уже говорилось, COVID-2019 вызывает нарушение функциональной активности печени, что проявляется в цитотоксичности, вызываемой в результате формирования гипоксии и воспалительного процесса, обусловленный иммуноопосредованным поражением печени. При ковиде происходит увеличение следующих печеночных ферментов: аспартатаминотрансферазы (АсАТ), аланинаминотрансферазы (АлАТ), щелочной фосфатазы (ЩФ) и повышение общего билирубина. Как один из признаков токсического поражения печени, можно рассматривать увеличение АлАТ и АсАТ в плазме крови, что зависит от длительности употребления этанола. Такую ферментную учитывают, с точки зрения не цитолитического, а метаболического смысла, так как активация АлАТ является следствием углеводного и аминокислотного обмена. Так же, в исследованиях Лелевича В.В. была выяснена взаимосвязь употребления алкоголя и факта наличия в крови щелочной фосфатазы. ЩФ имеет 4 изофермента, но в диагностических целях используются печеночная и костная формы. Изменение активности этого фермента наблюдается раньше, чем появление АлАТ и АсАТ и является первичным признаком заболевания печени. Нарушения в биохимических показателях у пациентов с коронавирусом связаны с дисфункцией холангиоцитов, лекарственной гепатотоксичностью и воспалительными реакциями, влияющие на печень. Иммуноопосредованное повреждение связано с активацией макрофагов и цитокиновым штормом COVID-19, который характеризуется повышением биомаркеров воспаления: С-реактивного белка, сывороточного ферритина, ЛДГ [9].

В связи с инфекционной вспышкой COVID-2019, произошел сбой в работе противотуберкулезных служб. Шок, вызванный коронавирусной инфекцией, на незначительное время снизил раннюю диагностику туберкулеза, что повлияло на увеличение его распространения, и, следовательно смертности. Так, в период пандемии диагностика туберкулеза ЦНС сократилась вдвое (до 45,9%), а число иных локализаций болезни возросло на 55,3%. У трети больных туберкулезом и коронавирусной инфекцией, исходно был диагностирован COVID-2019, с последующим выявлением туберкулеза. Согласно последним данным, предполагается, что коинфекция является сопутствующей коронавирусу, который позволил выявить скрытые случаи

туберкулеза. В результате можно прийти к выводу, что между этими двумя заболеваниями корреляции обнаружено не было.

Наиболее значительными проблемами в борьбе с COVID-2019 являются, в первую очередь, способность туберкулеза маскироваться под пневмонию вирусного генеза. Во вторую очередь, угрозой представляет сама инфекция и применение иммуномодуляторов, которые, возможно, влияют на реактивацию латентного туберкулеза. Более того, в следствии первично возникшего туберкулеза, у пациентов повышается риск возникновения тяжелой формы COVID-19, в связи с ранними изменениями паренхимы легких, образуются очаги и инфильтраты от 0,5 до 2 см. В своем исследовании, Кульчавеня Е.В. микроскопически выявляла сформированные туберкулезные гранулы с казеозным некрозом. Так же в рамках исследования отмечалась схожая с COVID-19 клеточная картина. Периваскулярно отмечалось явление васкулитов, воспалительно-клеточной реакции, представленных скоплением макрофагов и лимфоидных клеток. Кроме того, была зафиксирована активация механизма повреждения эндотелия микрососудистого русла за счёт скопления нейтрофилов на внутренней поверхности капиллярной стенки и их приклеивания к эндотелиальным клеткам. В результате наступало сокращение эндотелия и образование щелей, через которые выходят нейтрофилы. За счет своих протеолитических ферментов они начинали вызывать повреждения этого самого эндотелия, вплоть до базальной мембраны. Иными словами, происходило повышение проницаемости микрососудов в результате чего усиливался переход жидкости, содержащей нейтрофилы, моноциты и лейкоциты из сосудов в интерстициальную ткань – развивался интерстициальный и альвеолярный отек [10, 11].

В равной степени, но не связанной между собой одномоментным течением остро-прогрессирующая форма туберкулеза и COVID-19, дает широко выраженное диффузно-альвеолярное повреждение (ДАП) с наличием в просвете альвеол макрофагов и гиалиновых мембран. Быстрота развития признаков ДАП при туберкулезе, связана, во-первых, с кратковременным протеканием болезни, а во-вторых, с влиянием инфекции, усугубляющей токсический эффект на эндотелий сосудов [12].

Для такого хронического заболевания, как сахарный диабет (СД), характерными стали показатели высокой летальности при течении болезни COVID-19. Сахарный диабет – это эндокринное за-

болевание, характеризующееся хроническим повышением уровня сахара в крови вследствие абсолютного или относительного дефицита инсулина. Среди осложнений этого неинфекционного заболевания является диабетическая болезнь почек (ДБП). По некоторым данным, госпитализация с COVID-19 у больных СД достигает 35,5%. Такая высокая уязвимость этого контингента людей связана с особенностями течения СД. Ведущую роль играет инсулинорезистентность и гипергликемия. Возникает ослабление иммунного ответа на бактериальные и вирусные агенты, что способствует развитию инфекций, включая легочные. Пациент, заболевший коронавирусной инфекцией в результате уже имеющегося сниженного иммунитета, подвергается цитокиновому шторму. Это системная гиперовоспалительная реакция, связанная с активацией тучных клеток, макрофагов и лейкоцитов, а также с высвобождением провоспалительных цитокинов. Большая концентрация медиаторов может привести к альтерации гематоэнцефалического барьера к нервно-психическим расстройствам. Геном SARS-CoV-2 имеет высокий аффинитет к рецепторам больных, у которых более выраженная экспрессия рецепторов ангиотензин-превращающего фермента 2. Вследствие чего вирус беспрепятственно попадает в организм и поражает органы-мишени. Именно поэтому, сахарный диабет является одним из предикторов неблагоприятного исхода инфекции COVID-19 [13,14].

Течение коронавирусной инфекции у ВИЧ-инфицированных имеет ряд особенностей. Ряд авторов подчеркивает важность правильной дифференциальной диагностики, так как при наличии COVID-19 на фоне иммунодефицита существует вероятность пропустить другие интерстициальные пневмонии, такие как пневмоцистная, которая порой развивается при сниженном иммунитете [15].

Также неблагоприятным фактором может выступать старческий возраст и другая хроническая патология помимо ВИЧ-инфекции. Несвоевременная диагностика и отсутствие правильной фармакотерапии в период эпидемии коронавирусной инфекции может оказать пагубное воздействие на данную группу больных и привести к повышению летальности, так как возможно некоторое ограничение доступа к квалифицированной медицинской помощи в связи с передислокацией медицинских сотрудников. В этом случае предлагают использовать дистанционную медицину, которая может позволить отслеживать состояние таких

больных без повышения риска их инфицирования COVID-19 [16].

Также в своих исследованиях ученые отмечают и обратный факт: во время эпидемии коронавирусной инфекции не стоит забывать и про пандемию ВИЧ-инфекции, которая может осложняться вирусными пневмониями, которые в последнее время часто принимают за осложнение COVID-19 [17].

Заключение

Коронавирусная инфекция имеет особенности течения при сочетанной хронической патологии внутренних органов. Особое внимание обращает на себя повышение летальности среди пациентов, страдающими такими заболеваниями, как сахарный диабет, алкоголизм, вирусные гепатиты и хроническая болезнь почек. Для предотвращения возможных осложнений среди данной группы пациентов необходимо проводить всевозможные превентивные меры, такие как вакцинация, своевременная диагностика и рациональная фармакотерапия. Своевременная информированность и доступ подобных больных к квалифицированной помощи позволит снизить риски возможных осложнений и процент летальности.

Список литературы

1. Сабиров И.С., Муркамилов И.Т., Фомин В.В. Гепатобилиарная система и новая коронавирусная инфекция (COVID-19) // The Scientific Heritage. 2020. № 49. С. 49-58.
2. Суюндиков И.К. Болезни общества как социальная проблема // Бюллетень медицинских интернет-конференций. 2017. № 6. С. 925-926.
3. Ильченко Л.Ю., Никитин И.Г., Федоров И.Г. Covid-19 и поражение печени // Архив внутренней медицины. 2020. № 3. С. 188-197.
4. Савостьянов В.В. Особенности клинического течения COVID-19 // Научный журнал. 2020. № 4. С. 69-71.
5. Ахмедов В.А., Бикбаева Г.Р., Хомутова Е.Ю. Особенности состояния печени на фоне новой инфекции COVID-19 // Медицинский вестник Северного Кавказа. 2021. № 3. С. 343-348.
6. Бондаренко А.Л. Современные проявления вирусного гепатита А // Журнал инфектологии. 2021. № 1. С. 20-21.
7. Самандаров Н.Ю., Рузиева С., Мирзоева Н., Ганиев Х.А., Махамова Б.Х., Давлатова Г.Х., Самандаров А.Ю. Содержаний микроэлементов и макроэлементов в сыворотке крови условиях развития хронической алкогольной интоксикации // Colloquium-journal. 2019. № 24. С. 69-70.
8. Королева Е.В., Костенко О.В. Хроническая алкогольная интоксикация и развитие неблагоприятных исходов у больных пневмонией многопрофильного городского стационара // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. 2011 № 1. С. 127-129.
9. Лелевич В.В., Леднева И.О., Лелевич С.В. Метаболические эффекты хронической алкогольной интоксикации // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. 2017. № С. 310-314.
10. Кульчавеня Е. В. Внелегочный туберкулез во время пандемии covid-19: особенности выявления и течения // Consilium Medicum. 2021. № 7. С. 585-589.

11. Ерохин В.В. Молекулярные, субклеточные и клеточные механизмы патогенеза туберкулезного воспаления легких // Саратовский научно-медицинский журнал. 2009. № 2. С. 267-269.
12. Михайловский А.М., Лепеха Л.Н. Диффузное альвеолярное повреждение у больных с остро прогрессирующими формами туберкулеза на поздних стадиях ВИЧ-инфекции // Туберкулез и болезни легких. 2015. № 5. С. 119-120.
13. Хасанова Д.Р., Житкова Ю.В., Васкаева Г.Р. Постковидный синдром: обзор знаний о патогенезе, нейропсихиатрических проявлениях и перспективах лечения // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика, 2021 № 3. С. 93-98.
14. Зельгын-Абрамов Е.М., Лысенко М.А., Фролова Н.Ф., Маркова Т.Н., Белавина Н.И., Клочкова Н.Н., Кондрашкина С.В., Исахов Р.Т., Ушакова А.И. Факторы риска неблагоприятного прогноза covid-19 и опыт применения тоцилизумаба у пациентов на программном гемодиализе в исходе диабетической болезни почек // Сахарный диабет. 2021. № 1. С. 17-31.
15. Аверьянов А.В., Сотникова А.Г., Лесняк В. Н. Пневмоцистная пневмония, мимикрирующая под COVID-19 // Клиническая практика. 2020. № 2. С. 87-92.
16. Османова А.С., Даниялова П.М., Магомедов А.М., Алиева К.Г., Ибрагимова Э.С. Актуальные вопросы переносимости коронавирусной инфекции вич-инфицированными // Медицина. Социология. Философия. Прикладные исследования. 2021. № 3. С. 30-34.
17. Оспанбекова Н.К., Сулейменова З.И., Дмитровский А.М., Оспанбекова А.К., Доскожаева С.Т. случай рецидивирующей пневмонии, обусловленной ВИЧ-ассоциированными инфекциями во время пандемии covid-19 // Sciences of Europe. 2021. № 82 2021. С. 39-42.