



Российская Академия Наук

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ. ИНФЕКЦИИ. ОБЩЕСТВО.
АКАДЕМИЧЕСКАЯ СЕРИЯ

Постковидный синдром. Тромбовоспаление и последствия

Очерки и исследования



Под редакцией

В.И. Стародубова, В.Г. Акимкина, В.В. Береговых



ФБУН Центральный НИИ
Эпидемиологии
Роспотребнадзора

НАУКА НА СЛУЖБЕ ВАШЕГО ЗДОРОВЬЯ

Москва 2026

Отделение медицинских наук Российской академии наук
Центральный научно-исследовательский институт
эпидемиологии Роспотребнадзора

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ. ИНФЕКЦИИ. ОБЩЕСТВО.
АКАДЕМИЧЕСКАЯ СЕРИЯ

**ПОСТКОВИДНЫЙ СИНДРОМ.
ТРОМБОВОСПАЛЕНИЕ И ПОСЛЕДСТВИЯ
ОЧЕРКИ И ИССЛЕДОВАНИЯ**

*Под редакцией
академика РАН В.И. Стародубова,
академика РАН В.Г. Акимкина,
академика РАН В.В. Береговых*

МОСКВА
ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора
2026

УДК 614.4
ББК 52.6
С77

Рецензенты:

В.В. Малеев — доктор медицинских наук, профессор, академик РАН,
Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии
Роспотребнадзора, Россия

А.Н. Куличенко — доктор медицинских наук, профессор, академик РАН,
Ставропольский научно-исследовательский противочумный институт
Роспотребнадзора, Россия

С77 **Постковидный синдром. Тромбовоспаление и последствия. Очерки и исследования:** монография / под ред. В.И. Стародубова, В.Г. Акимкина, В.В. Береговых. М.: ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора, 2026. 248 с. (Эпидемиология. Инфекции. Общество. Академическая серия)

ISBN 978-5-6052192-3-1

В монографии представлены результаты собственных исследований авторов, а также данные анализа отечественной и зарубежной литературы, посвященные проблеме постковидного синдрома. В книге подробно изложены вопросы эпидемиологии коронавирусной инфекции, особенности пульмонологических, сердечно-сосудистых, неврологических и некоторых других проявлений постковидного синдрома, а также представлена классификация его клинических форм. Особое внимание уделено основным аспектам патогенеза постковидного синдрома, включая механизмы реализации тромбовоспаления.

В издании рассмотрены потенциально перспективные профилактические стратегии, направленные на раннюю диагностику постковидного синдрома и диспансерное наблюдение пациентов в периоде реконвалесценции коронавирусной инфекции (COVID-19).

Монография предназначена для врачей различных специальностей, научных работников, организаторов здравоохранения, а также может быть рекомендована в качестве дополнительного учебного материала для студентов, ординаторов, аспирантов медицинских вузов.

ISBN 978-5-6052192-3-1

DOI: <https://doi.org/10.36233/978-5-6052192-3-1>

EDN: AGAZOE

УДК 614.4

ББК 52.6

Department of Medical Sciences of the Russian Academy of Sciences
Central Research Institute for Epidemiology of Rospotrebnadzor

EPIDEMIOLOGY. INFECTIONS. SOCIETY.
ACADEMIC SERIES

**POST-COVID SYNDROME.
THROMBOINFLAMMATION AND ITS CONSEQUENCES
ESSAYS AND RESEARCH**

Edited by

*RAS Academician V.I. Starodubov,
RAS Academician V.G. Akimkin,
RAS Academician V.V. Beregovykh*

MOSCOW
Central Research Institute for Epidemiology of Rospotrebnadzor
2026

Reviewers:

V.V. *Maleev* – Doctor of Medical Sciences, Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Central Research Institute for Epidemiology of Rospotrebnadzor
A.N. *Kulichenko* – Doctor of Medical Sciences, Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Stavropol Research Anti-Plague Institute of Rospotrebnadzor

Post-COVID syndrome. Thromboinflammation and its consequences. Essays and research: monograph / edited by V.I. Starodubov, V.G. Akimkin, V.V. Beregovykh. Moscow: Central Research Institute for Epidemiology of Rospotrebnadzor, 2026. 248 p. (Epidemiology. Infections. Society. Academic series)

ISBN 978-5-6052192-3-1

The monograph presents the research results of the authors, as well as data from the analysis of Russian and foreign literature on the issue of post-COVID syndrome. The publication details the epidemiology of the coronavirus infection (COVID-19), the characteristics of pulmonary, cardiovascular, neurological and certain other manifestations of post-COVID syndrome, and presents a classification of its clinical forms. There is particular focus on the main aspects of the pathogenesis of post-COVID syndrome, including the mechanisms of thrombophlebitis.

The publication examines potentially promising preventive strategies aimed at the early diagnosis of post-COVID syndrome and dispensary observation of patients during the convalescence period of COVID-19.

The monograph is intended for doctors of various specialties, researchers, healthcare organizers, and can also be recommended as additional educational material for students, interns and graduate students of medical universities.

ISBN 978-5-6052192-3-1

DOI: <https://doi.org/10.36233/978-5-6052192-3-1>

EDN: AGAZOE

ОГЛАВЛЕНИЕ

Предисловие.

В.И. Стародубов	7
Глава 1. Пандемия COVID-19: эпидемиология, нерешенные проблемы Акимкин В.Г., Плоскирева А.А.	10
Глава 2. Постковидный синдром. Основные понятия и классификация Акимкин В.Г., Плоскирева А.А.	22
Глава 3. Long COVID, гиперкоагуляция, эндотелиальная дисфункция и направления будущих исследований Gerotziafas G., Tafur A., Khizroeva J., Bitsadze V., Lefkou E., Kempaiah P., Van Dreden P., Fareed J., Makatsariya A.	33
Глава 4. Тромбогенные риски при COVID-19 и в постковидном периоде Митьковская Н.П., Григоренко Е.А., Плешко А.А.	47
Глава 5. Постковидный синдром в практике терапевта Драпкина О.М., Горшков А.Ю., Бернс С.А.	68
Глава 6. COVID-19 и интерстициальные заболевания легких Авдеев С.Н., Трушенко Н.В., Левина Ю.А.	83
Глава 7. Неврологические манифестации COVID-19 Александров А.В.	97
Глава 8. Постковидный синдром в неврологии Танащян М.М.	104
Глава 9. Отдаленные последствия новой коронавирусной инфекции (COVID-19) в зависимости от наличия сердечно-сосудистых заболеваний Погосова Н.В.	119
Глава 10. Постковид и эндокринопатии Мокрышева Н.Г.	131
Глава 11. Long COVID, тромбовоспаление и рак: исследование скрытых связей Elalamy I.	145
Глава 12. Long COVID и женское здоровье Бицадзе В.О.	156
Глава 13. Неонатальные тромбозы как одно из проявлений иммунных и тромбовоспалительных последствий COVID-19 Макацария А.Д.	171
Глава 14. Клинико-иммунологическая характеристика рожениц с COVID-19 и рожениц, перенесших COVID-19 в разные триместры беременности, а также их новорожденных Кречетова Л.В., Инвиева Е.В., Вторушина В.В., Тысячный О.В., Косолапова Ю.А., Баев О.В., Зубков В.В., Сухих Г.Т.	184

Глава 15. Влияние перенесенного COVID-19 и вакцинации на профиль аутоантител и репродуктивные исходы у женщин	
Менжинская И.В., Ермакова Д.М., Вторушина В.В., Долгушина Н.В.	197
Глава 16. Особенности противовирусного иммунного ответа у лиц, переболевших COVID-19, и у вакцинированных вакциной Гам-КОВИД-Вак	
Кречетов С.П., Вторушина В.В., Инвиева Е.В., Городнова Е.А., Колесник С.В., Боровиков П.И., Кречетова Л.В., Долгушина Н.В., Сухих Г.Т.	213
Глава 17. Мягкие лекарственные формы рекомбинантного интерферона альфа-2b в лечении COVID-19 и постковидного синдрома	
Караулов А.В.	226
Заключение.	
Акимкин В.Г.	238
Сведения об авторах	241

Предисловие

На протяжении истории человечества инфекционные болезни всегда были и остаются в эпицентре внимания. Проблема биологической безопасности является чрезвычайно актуальной для всех стран мира в связи с расширением спектра реальных и потенциальных угроз, вызванных воздействием агентов биологической природы, опасных для здоровья и благополучия общества и окружающей среды. Мир микроорганизмов становится все более агрессивным по отношению к человеку, что наглядно продемонстрировала пандемия новой коронавирусной инфекции (COVID-19), которая оказала комплексное воздействие на все аспекты жизнедеятельности населения, выходя далеко за пределы сферы здравоохранения. В связи с этим ведущую роль в контексте обеспечения биологического суверенитета приобретает необходимость эффективного противостояния биологическим вызовам, способным привести к возникновению и развитию эпидемий, эпизоотий, эпифитотий, массовых отравлений, а также способность предупреждать и своевременно ликвидировать такие биологические риски.

К основным биологическим угрозам в современных условиях отнесены риски, связанные с появлением новых инфекций, вызываемых неизвестными патогенами; преодолением микроорганизмами межвидовых барьеров в сочетании с возникающими под воздействием внешней среды изменениями генотипа и фенотипа организмов человека и животных; распространением антимикробной резистентности и др.

Пандемия COVID-19 наглядно продемонстрировала миру, что эпидемические и эпизоотические вспышки новых и вновь возникающих инфекций (Emerging-Reemerging Infectious Diseases), большинство из которых характеризуются внезапностью возникновения, высокой смертностью, отсутствием специфических методов диагностики и лечения, а также значительным уровнем затрат на проведение противоэпидемических и противоэпизоотических мероприятий, представляют серьезную угрозу национальной безопасности.

В рамках изучения новой коронавирусной инфекции (COVID-19) стало очевидным, что недостаточно описать клиническую картину острого периода инфекции. Важной составляющей инфекционного процесса является период реконвалесценции, который при коронавирусной инфекции COVID-19 характеризуется развитием у более чем половины пациентов симптомокомплекса, включающего в себя поражение различных органов и систем. В зарубежной научной литературе данный симптомокомплекс терминологически обозначается как длительный COVID (Long COVID), продолжительность которого составляет 4–12 недель после заражения SARS-CoV-2, или постковидный синдром, при котором жалобы сохраняются более 12 недель. В российской научной школе данные определения объединены в единое понятие периода реконвалесценции коронавирусной инфекции как промежутка времени между исчезновением симптомов острого периода инфекции и наступлением полного выздоровления пациента.

Патогенез постковидного синдрома до конца не изучен. Однако, проведенные исследования демонстрируют, что под действием возбудителя в организме человека запускается каскад патогенетических процессов, затрагивающих все органы и ткани и приводящих к развитию системной полиорганной патологии различной степени тяжести. Ведущими патофизиологическими механизмами реализации системной патологической реакции в периоде реконвалесценции коронавирусной инфекции являются тромбовоспаление и эндотелиальная дисфункция. Эти два процесса взаимосвязаны и характеризуются взаимным усилением повреждающего действия. Патоморфологически выражается образованием множественных микротромбов, развитием тканевой гипоксии и системной воспалительной реакции, которые усугубляются иммунной дисрегуляцией с выработкой провоспалительных медиаторов и активацией аутореактивного иммунитета.

Клинические проявления постковидного синдрома обусловлены системностью патогенетических процессов и характеризуются развитием патологии сердечно-сосудистой, дыхательной, нервной и других систем организма человека. Однако, отсутствие четких диагностических критериев постковидного синдрома приводит к тому, что в практическом здравоохранении данная проблема нередко маскируется под другие нозологии, что затрудняет проведение диагностических и профилактических мероприятий для данной категории пациентов.

Подходы к терапии постковидного синдрома до настоящего времени до конца не разработаны. Однако, исследования отечественных ученых демонстрируют эффективность коррекции нарушений иммунитета, в первую очередь иммуносупрессии, регистрируемых в периоде реконвалесценции коронавирусной инфекции.

Ключевым звеном профилактики постковидного синдрома является его раннее выявление, что диктует необходимость научного обоснования системы диспансерного наблюдения пациентов в периоде реконвалесценции и выявления групп риска, угрожаемых по развитию постковидного синдрома.

Формированию современных взглядов на проблему постковидного синдрома в России способствовали широкие научные дискуссии на общих собраниях

и заседаниях президиума Российской академии наук. Возможность реализации междисциплинарного подхода к решению данной проблемы позволяет комплексно подойти к вопросам диагностики, терапии и профилактики постковидного синдрома.

Вопросам патогенеза, клинических проявлений и их классификации, а также подходам к профилактике и терапии постковидного синдрома посвящен данный коллективный научный труд.

Академик РАН
В.И. Стародубов

Глава 1

Пандемия COVID-19: эпидемиология, нерешенные проблемы

Акимкин В.Г., Плоскирева А.А.

РЕЗЮМЕ

Теоретические и практические основы эпидемиологии как науки были заложены в России, и их развитие нашло практическое применение в формировании системы эпидемиологического надзора в нашей стране, показавшей свою эффективность в период пандемии коронавирусной инфекции COVID-19. Разработанная еще в XX веке отечественной школой эпидемиологии академика АМН СССР В.Д. Белякова «Теория саморегуляции паразитарных систем» в период пандемии наглядно продемонстрировала свою практическую эффективность. Задолго до появления современных молекулярно-генетических методов академиком АМН СССР В.Д. Беляковым были показаны основные закономерности развития эпидемического процесса, заключающиеся во взаимном приспособлении популяции возбудителя и человечества в целом. Изучение закономерностей развития эпидемического процесса новой для человечества коронавирусной инфекции выявило основные тенденции генетической изменчивости возбудителя и, как следствие, динамическое изменение особенностей проявления эпидемического процесса, клинической картины заболевания как в остром периоде, так и в периоде реконвалесценции. Полученные научные данные позволили не только отслеживать текущие изменения генетической структуры возбудителя, но и предсказывать особенности инфекционного процесса и закономерностей развития пандемии.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ COVID-19

Возникшее на рубеже 2019–2020 гг. новое высококонтагиозное вирусное заболевание COVID-19, обусловленное коронавирусом SARS-CoV-2, оказало

катастрофическое воздействие на демографию и экономику стран в мировом масштабе [1]. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) 11 марта 2020 г. объявила о пандемии, оказавшей разрушительное воздействие на здоровье населения и мировую экономику. К концу мая 2025 г. в мире было зарегистрировано свыше 777 миллионов подтвержденных случаев COVID-19 и более 7 миллионов связанных с ними смертельных исходов, из которых на Российскую Федерацию пришлось более 24 миллиона и 400 тысяч случаев соответственно, что стало самым серьезным глобальным кризисом в области современного здравоохранения [2] (рис. 1).



Рис. 1. Итоги пандемии новой коронавирусной инфекции: ситуация на февраль 2025 г.

По данным Всемирного банка, мировой ВВП в 2020 г. снизился на 3,4%, что привело к потере более 2 триллионов долларов [3, 4]. В мировом масштабе прямые медицинские расходы из-за COVID-19 составили 2,7% расходов на здравоохранение и 0,25% ВВП, косвенные затраты, вызванные COVID-19, – 10,5% от мирового ВВП, а общие расходы на COVID-19 – около 86% расходов на здравоохранение и 9,13% ВВП [5]. Суммарный причиненный экономический ущерб от COVID-19 в Российской Федерации в сфере здравоохранения за 2020–2022 гг. составил не менее 3,6 триллиона руб., из которых на прямые медицинские расходы пришлось около 1,7 триллиона руб., а на не прямые потери экономики – около 1,9 триллиона руб. [6].

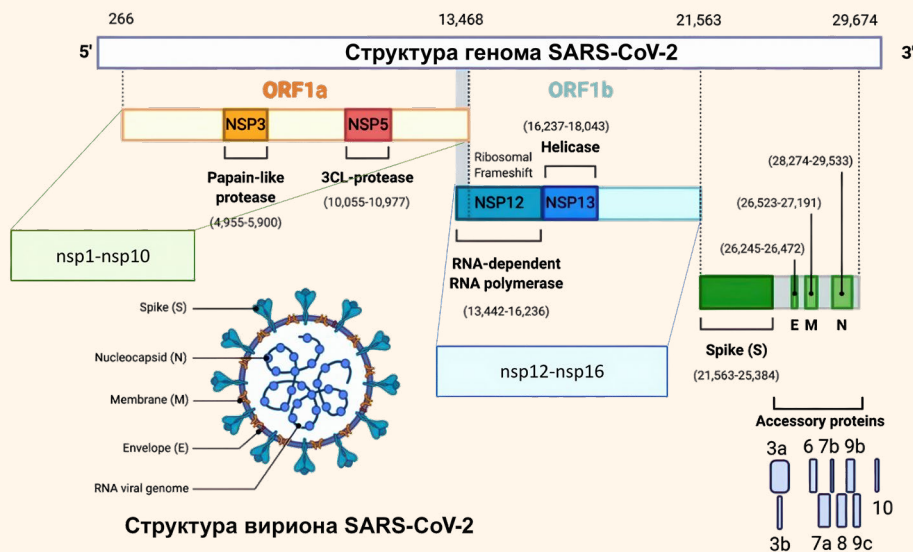


Рис. 2. Возбудитель коронавирусной инфекции COVID-19 – коронавирус SARS-CoV-2

Возбудителем COVID-19 являлся вирус SARS-CoV-2, принадлежащий семейству *Coronaviridae* (рис. 2). Представители 2 родов данного семейства (альфа-коронавирусы и бета-коронавирусы) способны вызывать заболевания человека и животных [7]. SARS-CoV-2 – оболочечный РНК-вирус, поэтому для диагностики возбудителя новой коронавирусной инфекции использовались как молекулярные методы выявления РНК-вируса (ПЦР или LAMP), так и методы выявления антигенов вируса (белков N или S). Также активно использовались серологические исследования для контроля уровня коллективного иммунитета, что способствовало совершенствованию организации эпидемиологического надзора за данной инфекцией.

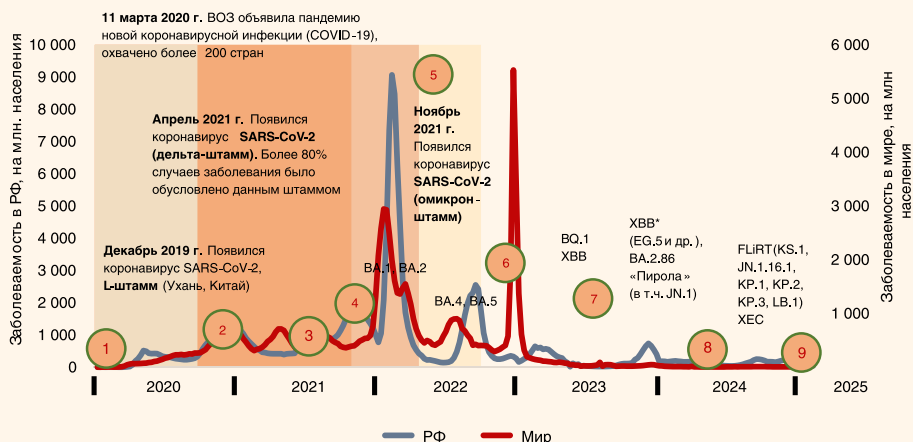


Рис. 3. Динамика заболеваемости коронавирусной инфекцией COVID-19 в мире и Российской Федерации (в показателях на миллион населения) и эволюция вируса SARS-CoV-2

До возникновения в Азии в 2003–2004 гг. крупной вспышки атипичной пневмонии – тяжелой инфекции с высокой летальностью, вызванной бета-коронавирусом SARS-CoV, коронавирусы рассматривались лишь как возбудители легких клинических форм ОРВИ у людей. С 2012 г. на территории Аравийского полуострова и прилегающих странах начали регистрироваться случаи другого тяжелого заболевания – ближневосточного респираторного синдрома, вызванного новым бета-коронавирусом MERS-CoV. Наконец, в 2019 г. произошло проникновение в человеческую популяцию вируса SARS-CoV-2, вызвавшего пандемию COVID-19. Происхождение всех 3 указанных бета-коронавирусов (SARS-CoV, MERS-CoV и SARS-CoV-2) связано с летучими мышами. При этом, если при ближневосточном синдроме люди заражались MERS-CoV от верблюдов, то вопрос о промежуточном хозяине для вирусов

Таблица 1.

Динамика появления «значимых» геновариантов вируса SARS-CoV-2

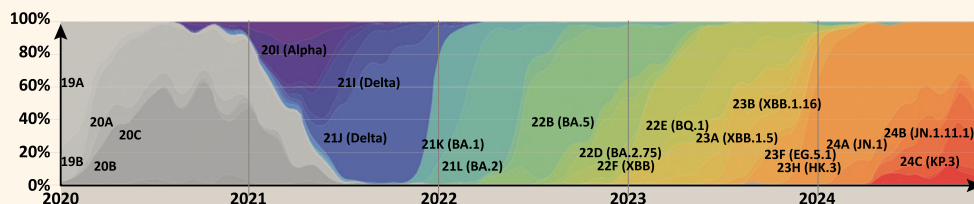
Геновариант	Сублинии	Дата появления	Неофициальные названия
–	Множество	Декабрь 2019 г.	«Уханьский»
«Альфа»	B.1.1.7	20 сентября 2020 г.	«Британский»
«Бета»	B.1.351	Май 2020 г.	«Южно-Африканский»
«Гамма»	B.1.1.248	Январь 2021 г.	«Бразильский»
«Дельта»	B.1.617.* + AY.*	Октябрь 2020 г.	«Индийский»
«Омикрон»	B.1.1.529 + BA.1/2/3/4/5	8 ноября 2021 г. – н.в.	BA.2 «Стелс» BA.2.75 «Кентавр» BA.5.2 «Тритон» BQ.1.1 «Цербер» XBB «Грифон» XBB.1.5 «Кракен» EG.5 «Эрис»

SARS-CoV и SARS-CoV-2 остается дискуссионным. Хотя у разных животных были найдены близкородственные штаммы (например, у цивет или панголинов), последние исследования показывают, что в популяциях летучих мышей встречаются SARS-подобные вирусы, которые не требуют дополнительной адаптации в промежуточном хозяине, и переход этих вирусов в человеческую популяцию мог произойти напрямую от летучих мышей [8, 9].

Биологический фактор, являющийся движущей силой развития эпидемического процесса, связан с генетической вариабельностью и другими полидетерминантными характеристиками возбудителя (рис. 3). Этиологический агент новой коронавирусной инфекции SARS-CoV-2, адаптируясь к своим новым хозяевам – людям, подвержен генетической эволюции, что приводит к мутациям в вирусном геноме, которые могут изменять патогенный потенциал вируса (табл. 1). Поскольку сохранение возбудителя как биологического вида невозмож-

но без эволюционного развития, в процессе пандемии происходило расширение диапазона гетерогенности популяции коронавируса за счет циркуляции как маловирулентных, так и вирулентных вариантов с последующим стабилизирующим отбором и становлением эпидемического варианта.

Многочисленные мутации, которым подвержены РНК-вирусы на фоне высокой репродуктивной активности, привели к значимой адаптационной изменчи-



Штамм	Индекс контагиозности	Летальность, %
«Уханьский»	2–4	2,3
«Дельта»	5–8	1,8
«Омикрон» (BA.1, BA.2)	6–9	0,5
«Омикрон» (BA.4, BA.5)	7–10	0,4

Рис. 4. Изменение биологических и генетических свойств геновариантов коронавирусной инфекции

вости популяции SARS-CoV-2, обладающей высокой контагиозностью, но умеренной вирулентностью, что обусловлено реализацией возбудителем стратегии выживания в условиях давления нарастающего иммунитета популяции хозяина в ходе эпидемического процесса [7]. Доказательством этого утверждения служит изменение показателей контагиозности и летальности в зависимости от появления «значимых» геновариантов SARS-CoV-2 на территории Российской Федерации за 2020–2025 гг. (рис. 4).

Таблица 2.

Сравнительная характеристика (динамика) проявлений эпидемического процесса COVID-19 с учетом эволюции возбудителя

Проявления эпидемического процесса	«Уханьский» штамм	Штамм «Дельта»	Штамм «Омикрон»
Заболеваемость на 100 тыс. населения	8,0–20,4	17,2–28,2	139,1
Удельный вес тяжелых форм инфекции, %	3,6	3,0	0,5
Удельный вес циркуляции коронавируса среди условно здорового населения*, %	10–12	13–16	30–37
Удельный вес детей среди заболевших, %	10,7	10,3	17,9

Примечание. *По данным города Москвы и Московской области (n=2 411 220).

Значительное воздействие на развитие пандемии оказали демографические особенности регионов (численность населения, национальные традиции, структура по возрасту, условиям проживания), активность населения (миграция, массовые культурные и спортивные мероприятия), а также наличие соматических осложнений у больных с коморбидной патологией [1].

Наиболее подверженными заболеванию COVID-19 в 2021–2023 гг. стали группы населения в возрасте 30–49 лет (33,7%) и 50–64 лет (24,0%) [9, 10]. Значимыми факторами риска тяжелого клинического течения новой коронавирусной инфекции стали иммуносупрессия, хронические заболевания сердечно-сосудистой системы, ожирение, диабет, беременность, орфанные заболевания и др. [11–13].

Ретроспективный эпидемиологический анализ данных на различных этапах эпидемии с 2020 по 2022 г. показал увеличение доли детей в возрасте 0–17 лет от 10,4% в 2020 г. до 17,9% в 2022 г., а динамика изменения структуры форм

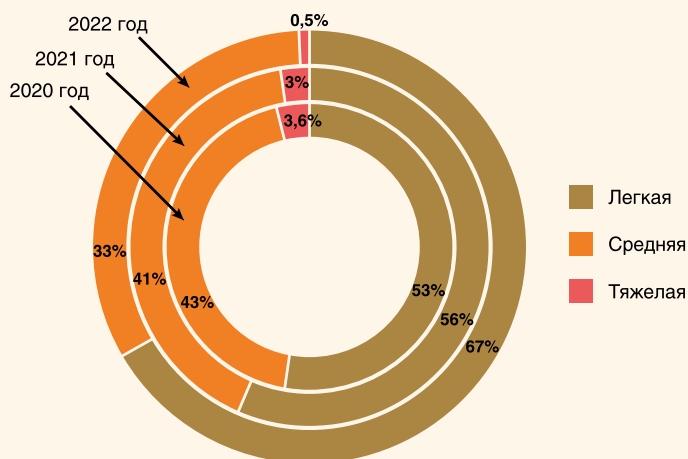


Рис. 5. Динамика изменения структуры форм тяжести коронавирусной инфекции в 2020–2022 гг.

тяжести коронавирусной инфекции в 2020–2022 гг. характеризовалась снижением тяжести инфекции – доля тяжелых форм с 3,6% в 2020 г. уменьшилась до 0,5% в 2022 г. [9, 13] (табл. 2, рис. 5).

Глобальная стратегия геномного эпидемиологического надзора на 2022–2032 гг., разработанная ВОЗ с учетом предыдущего опыта и уроков пандемии COVID-19, рассматривает роль геномики в системе общественного здравоохранения и направлена на мобилизацию усилий в области геномного надзора за всеми патогенами, несущими пандемическую или эпидемическую угрозу, путем укрепления всех лабораторий, выполняющих геномное секвенирование, и объединения их в единую глобальную сеть [14]. Целью стратегии геномного надзора является выработка единой концепции использования геномики в качестве мощного дополнительного инструмента для решения задач общественного здравоохранения по обеспечению готовности и осуществлению мер

реагирования на пандемии и эпидемии самого широкого спектра. Геномный эпидемиологический надзор позволяет осуществлять мониторинг заболеваний и проводить контроль за патогенами, реализовать меры вмешательства и рекомендации для населения, разрабатывать средства защиты, например вакцины, и искоренять болезни.

Российская Федерация – одна из передовых стран по реализации данного научного направления. В соответствии с Постановлением Правительства РФ от 23.03.2021 №448 «Об утверждении Временного порядка предоставления данных расшифровки генома возбудителя новой коронавирусной инфекции

**Структура загруженных в VGARus геномных последовательностей
(на 24.03.2025)**

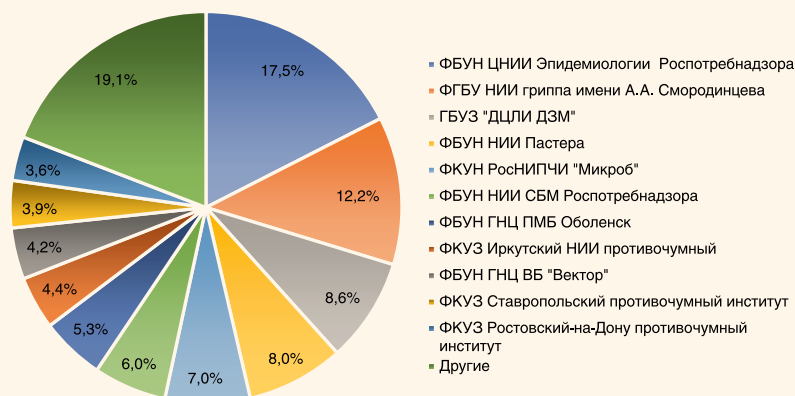
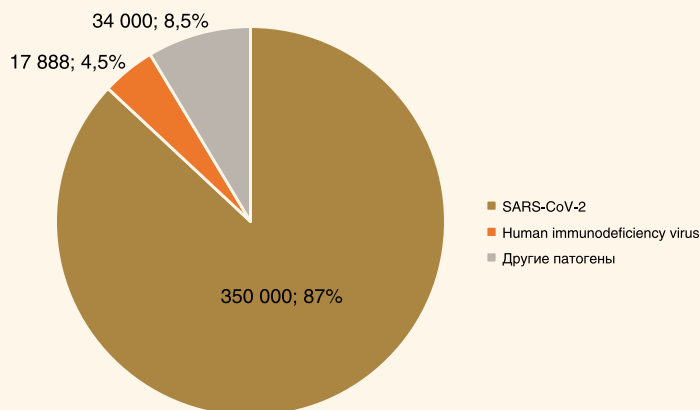


Рис. 6. Мониторинг за изменением свойств возбудителей инфекционных болезней – важнейшее направление эпидемиологического надзора

(COVID-19)» для обеспечения быстрой оценки динамики распространения известных и новых геновариантов SARS-CoV-2, циркулирующих на территории страны, специалистами ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора была разработана и внедрена Российская платформа агрегации данных о геномах вирусов (Virus Genome Aggregator of Russia – VGARus), которая содержит информацию о нуклеотидных последовательностях коронавирусов и их мутациях [15]. Программное обеспечение, интегрированное в платформу VGARus, позволяет анализировать результаты секвенирования, определять вероятный штамм вируса, формировать стандартизированные отчеты, загружать образцы, предназначенные для дальнейшего секвенирования (рис. 6).

База данных VGARus, содержащая большой набор последовательностей SARS-CoV-2, в настоящее время представляет собой неоценимый научный ресурс для отслеживания и расшифровки развития эпидемической обстановки по более чем 80 патогенам, включая SARS-CoV-2. По состоянию на май 2025 г. в базу данных VGARus загружено более 420 тысяч геномов (250 тысяч – полные) возбудителей инфекционных заболеваний; в том числе SARS-CoV-2 – более 360 тысяч (230 тысяч – полные) (рис. 7).

Структура и общее количество загруженных последовательностей (с SARS-CoV-2) > 402 000



Структура и количество загруженных последовательностей геномов других патогенов (без SARS-CoV-2) > 52 000

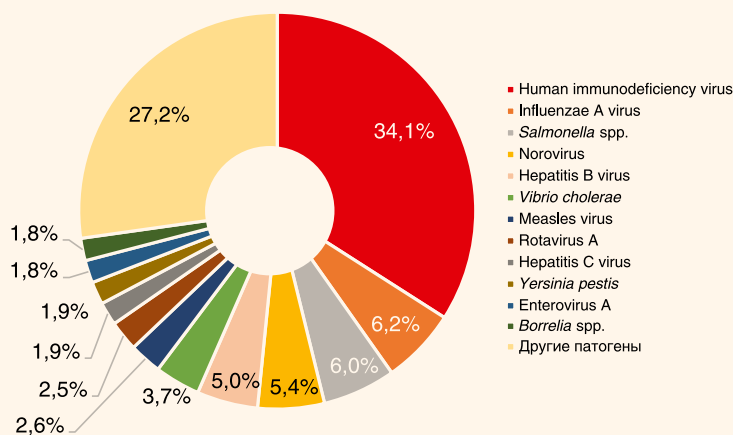


Рис. 7. VGARus – загруженные последовательности геномов различных патогенов (2021–2025)

Рассматривая биологический фактор как движущую силу эпидемического процесса, SARS-CoV-2 подвергался генетической эволюции и появлению новых генетических вариантов вируса. С начала пандемии COVID-19 практически весь 2020 г. наблюдалось богатое разнообразие различных линий SARS-CoV-2. Однако, они не демонстрировали значимых эволюционных преимуществ. В декабре 2020 г. власти Великобритании сообщили ВОЗ об обнаружении новой линии SARS-CoV-2, названной VOC-202012/01 [16]. Линия имела многочисленные мутации в своем геноме и изначально была названа «британской», однако, позже была переименована в Alpha. Комбинация новых мутаций влияла на способность вируса инфицировать клетки и уходить от иммунного

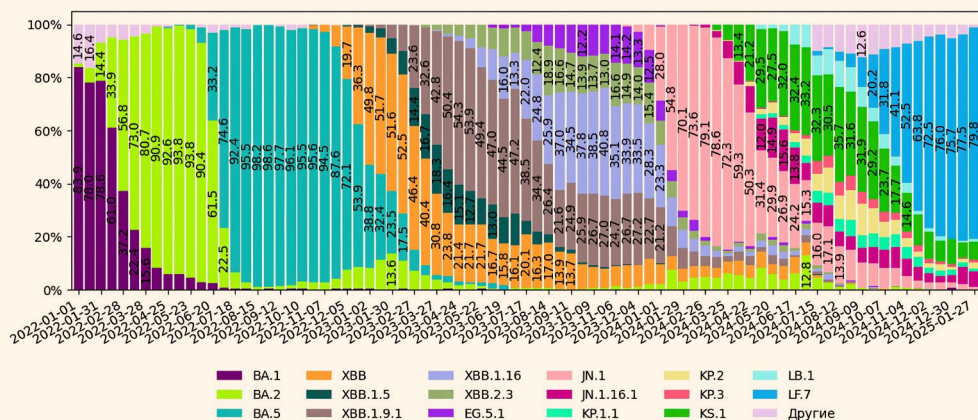


Рис. 9. Представленность различных сублиний варианта Omicron в Российской Федерации (2022–2025)

переговорного органа, занимающегося подготовкой соглашения о предотвращении пандемий [18].

Для предотвращения дальнейших пандемий требуется:

- изучение генетических свойств известных вирусов;
- мониторинг и поиск новых возбудителей инфекционных болезней человека;
- совершенствование методов, возможностей и качества диагностики;
- внедрение и реализация геномного эпидемиологического надзора;
- создание современных вакцин;
- изучение особенностей и роли гуморального и клеточного иммунитета;
- изучение генома человека и поиск генетических, эпигенетических и клеточных механизмов противодействия инфекциям.

После окончания пандемии COVID-19 осталось много нерешенных научных и практических вопросов, в частности:

- высокие эволюционные возможности популяции SARS-CoV-2: изменчивость геновариантов и количества сублиний, изменение биологических свойств возбудителя инфекции, непосредственно влияющих на проявления эпидемического процесса;
- значение и роль иммунитета в заболеваемости COVID-19: продолжительность постинфекционного и поствакцинального, значение гуморального и клеточного, роль Т-клеток, специфичность и зависимость от генетических изменений (геновариантов);
- гетерогенность популяции человека: рецепторы ACE2, группы риска (возраст), факторы риска (ожирение, диабет, хронические заболевания, беременность, орфанные заболевания и др.), влияющие на развитие COVID-19;
- роль и значение популяции животных и экология возбудителя: природные резервуары, межвидовые переходы, реассортация вирусов, оказывающих влияние на эволюцию возбудителей инфекций вирусной этиологии.

Кроме того, как отдельный раздел изучения проблемы длительного сохранения жалоб и симптомов поражения различных органов и систем после пере-

несенной коронавирусной инфекции необходимо отметить развитие комплекса состояний, именуемых как постковидный синдром.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Пандемия новой коронавирусной инфекции показала неготовность мировой системы здравоохранения в полной мере реагировать на угрозы подобного масштаба.

В настоящий момент ВОЗ требует сосредоточения усилий на подготовке к гипотетической пандемии, повышению эффективности и надежности системы эпидемиологического надзора и разработке превентивных мер противодействия потенциальной угрозе.

Эволюция пандемии во времени показала значимость биологического фактора как основной движущей силы развития эпидемического процесса, которая связана с генетической вариабельностью и другими полидетерминантными характеристиками возбудителя, что согласуется с теориями развития эпидемического процесса ведущих отечественных ученых-эпидемиологов.

Анализ закономерностей развития эпидемического процесса новой коронавирусной инфекции выявил ключевые тенденции эволюции генетической изменчивости возбудителя и влияние ее на проявления эпидемического процесса. Полученные научные данные позволили усовершенствовать эпидемиологический надзор, подняв его на принципиально новый молекулярно-генетический уровень, что стало новым современным инструментом эпидемиологического контроля и прогноза.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Lu R., Zhao X., Li J. et al. Genomic characterization, and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding // Lancet. 2020. Vol. 395, N 10224. P. 565–574. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30251-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30251-8)
2. WHO COVID-19 dashboard // World Health Organization: official site. URL: <https://data.who.int/dashboards/covid19/deaths?n=c> (дата обращения: 07.05.2025).
3. Global economic prospects, January 2023. Chapter 1, Global outlook // The World Bank. URL: <https://openknowledge.worldbank.org/server/api/core/bitstreams/04e61507-dd9d-5227-a030-512f1aefe30f/content> (дата обращения: 07.05.2025).
4. Sanchez J. Impact of the coronavirus pandemic on the global economy // Statista. URL: <https://www.statista.com/topics/6139/covid-19-impact-on-the-global-economy/> (дата обращения: 07.05.2025).
5. Faramarzi A., Norouzi S., Dehdarirad H. et al. The global economic burden of COVID-19 disease: a comprehensive systematic review and meta-analysis // Syst. Rev. 2024. Vol. 13, N 1. P. 68. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13643-024-02476-6>
6. «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2023 году»: Государственный доклад // Роспотребнадзор: офиц. сайт. – URL: https://rospotrebnadzor.ru/documents/details.php?ELEMENT_ID=27779 (дата обращения: 07.05.2025).

7. COVID-19: научно-практические аспекты борьбы с пандемией в Российской Федерации / под ред. А.Ю. Поповой. Саратов, 2021. 608 с. EDN PCQTOS
8. Щелканов М.Ю., Попова А.Ю., Дедков В.Г. и др. История изучения и современная классификация коронавирусов (Nidovirales: Coronaviridae) // Инфекция и иммунитет. 2020. Т. 10, № 2. С. 221–246. DOI: <https://doi.org/10.15789/2220-7619-HOI-1412>
9. Акимкин В.Г., Попова А.Ю., Плоскирева А.А. и др. COVID-19: эволюция пандемии в России. Сообщение I: проявления эпидемического процесса COVID-19 // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. 2022. Т. 99, № 3. С. 269–286. DOI: <https://doi.org/10.36233/0372-9311-276>
10. Пшеничная Н.Ю., Лизинфельд И.А., Журавлев Г.Ю. и др. Эпидемический процесс COVID-19 в Российской Федерации: промежуточные итоги. Сообщение 1 // Инфекционные болезни. 2020. Т. 18, № 3. С. 7–14. DOI: <https://doi.org/10.20953/1729-9225-2020-3-7-14>
11. ВОЗ публикует новую редакцию руководства по лечению COVID-19 // Всемирная организация здравоохранения: Глобальный веб-сайт. URL: <https://www.who.int/ru/news/item/10-11-2023-who-updates-guidelines-on-treatments-for-covid-19> (дата обращения: 12.05.2025).
12. Маржохова А.Р., Плоскирева А.А., Хараева З.Ф. и др. Характеристика больных с тяжелым и крайне тяжелым течением коронавирусной инфекции, вызванной SARS-CoV-2, по данным реанимационного отделения госпиталя № 1 г. Нальчика // Инфекционные болезни. 2021. Т. 19, № 3. С. 37–42. DOI: <https://doi.org/10.20953/1729-9225-2021-3-37-42>
13. Мазанкова Л.Н., Самитова Э.Р., Османов И.М. и др. COVID-19 и коморбидная патология у детей // Вопросы практической педиатрии. 2022. Т. 17, № 1. С. 16–23. DOI: <https://doi.org/10.20953/1817-7646-2022-1-16-23>
14. Ускорение доступа к геномике в интересах глобального здравоохранения: содействие использованию, практическое внедрение, сотрудничество, а также этические, юридические и социальные вопросы. Доклад Научного совета ВОЗ / ред. Всемирная организация здравоохранения. 2024 // Всемирная организация здравоохранения: Глобальный веб-сайт. URL: <https://iris.who.int/server/api/core/bitstreams/c79ca694-52a5-458c-bbe5-86a8c29f7520/content> (дата обращения: 12.05.2025).
15. Акимкин В.Г., Семененко Т.А., Хафизов К.Ф. и др. Биобезопасность и геномный эпидемиологический надзор // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. 2024. Т. 2, № 5. С. 4–12. DOI: <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2024-23-5-4-12>
16. Вариантный штамм вируса SARS-CoV-2, ассоциированный с норкой – Дания – Великобритания и Северная Ирландия // Всемирная организация здравоохранения: Глобальный веб-сайт. URL: <https://www.who.int/ru/emergencies/disease-outbreak-news/item/2020-DON304> (дата обращения: 12.05.2025).
17. Акимкин В.Г., Попова А.Ю., Хафизов К.Ф. и др. COVID-19: эволюция пандемии в России. Сообщение II: динамика циркуляции геновариантов вируса SARS-CoV-2 // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. 2022. Т. 99, № 4. С. 381–396. DOI: <https://doi.org/10.36233/0372-9311-295>
18. Вступительное слово Генерального директора ВОЗ на возобновленном тринадцатом заседании Межправительственного переговорного органа по Соглашению ВОЗ по борьбе с пандемиями – 7 апреля 2025 г. // Всемирная организация здравоохранения: Глобальный веб-сайт. URL: <https://www.who.int/ru/director-general/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-resumed-thirteenth-meeting-of-the-intergovernmental-negotiating-body-on-a-who-pandemic-agreement-7-april-2025> (дата обращения: 12.05.2025).

Глава 2

Постковидный синдром. Основные понятия и классификация

Акимкин В.Г., Плоскирева А.А.

РЕЗЮМЕ

После перенесенной коронавирусной инфекции значительная часть пациентов обращается за медицинской помощью в связи с наличием длительно сохраняющихся отклонений в состоянии здоровья. Медицинское сообщество наиболее часто данный симптомокомплекс обозначает термином «постковидный синдром», включая в это понятие совокупность клинических проявлений, возникающих у больных после перенесенной коронавирусной инфекции. Используемый в научной литературе термин «долгий ковид» («Long COVID») описывает период от 4 недель и более после перенесенной инфекции. Однако, до настоящего времени окончательного общепринятого понятия, описывающего комплекс клинических проявлений после перенесенной инфекции, нет. Отечественная школа, возглавляемая академиком РАН В.Г. Акимкиным, предлагает более универсальный подход, рассматривая этот период как период реконвалесценции коронавирусной инфекции. Такой подход позволяет подойти к классификации основных клинических проявлений с учетом особенностей патогенеза острого периода инфекции и выработать подходы к диагностике и профилактике данного состояния. Разработанная в ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора классификация клинических проявлений постковидного синдрома основана на знании патогенеза острого периода и периода реконвалесценции коронавирусной инфекции и позволяет практикующим врачам различных специальностей более точно дифференцировать симптомы, наблюдаемые у больных после перенесенной инфекции.

ПОСТКОВИДНЫЙ СИНДРОМ. ОСНОВНЫЕ ОПРЕДЕЛЕНИЯ

Коронавирусная инфекция (COVID-19) до настоящего времени сохраняет актуальность не только в связи с отсутствием этиотропной терапии, но и из-за сохранения у ряда пациентов в периоде реконвалесценции симптомов, приводящих к снижению трудоспособности и ухудшению качества их жизни.

Проблема длительного сохранения жалоб и симптомов поражения различных органов и систем после перенесенной коронавирусной инфекции ранее наблюдалась у пациентов после тяжелого острого респираторного синдрома, вызванного коронавирусом SARS-CoV-1 и получившего распространение в 2002–2003 гг. Проведенные в то время исследования показали, что в течение длительного времени после атипичной пневмонии у больных сохранялись жалобы на усталость, нарушения сна, миалгии, мышечную слабость. Также у этих пациентов регистрировались симптомы депрессии легкой и средней степени тяжести [1]. При этом симптомокомплекс, описываемый как хроническая усталость, у этих больных оставался клинически значимыми в течение 4 лет после выздоровления и становился причиной нарушения трудоспособности [2].

В целом постковидный синдром можно определить как последствие инфекции COVID-19, характеризующееся длительным наличием у пациентов симптомов после перенесенной инфекции (астения, одышка, потеря обоняния и вкуса, болевой синдром, нарушения сна и др.), которые сохраняются после окончания острого периода инфекции и не могут быть объяснены альтернативным диагнозом [3–5].

Симптомокомплекс, наблюдаемый в периоде реконвалесценции коронавирусной инфекции, терминологически в зарубежной научной литературе в зависимости от продолжительности имеющихся у пациента нарушений здоровья дифференцируется на длительный COVID (Long COVID), продолжительность которого составляет 4–12 недель после заражения SARS-CoV-2, а также постковидный синдром, при котором жалобы сохраняются более 12 недель [6]. Российская научная школа данные определения позволяет объединить в единое понятие периода реконвалесценции коронавирусной инфекции как промежутка времени между исчезновением симптомов острого периода инфекции и наступлением полного выздоровления. Он включает в себя:

- период ранней реконвалесценции (постепенное исчезновение симптомов острого периода инфекции);
- период поздней реконвалесценции (клиническое выздоровление, постепенное восстановление морфологических изменений, формирование постинфекционного иммунитета). Длительность периода реконвалесценции определяется формой тяжести инфекции, состоянием пациента, терапевтической тактикой и другими клиническими аспектами [7].

В Международной классификации болезней 10-го пересмотра предусмотрено выделение отдельного шифра для постковидного синдрома: U09.9 (Состояние после COVID-19 неуточненное). Данный шифр не рекомендовано использовать в случаях, когда вирус SARS-CoV-2 все еще определяется в организме человека. Подразумевается, что имеющиеся симптомы наблюдаются у пациента после санации от возбудителя [8].

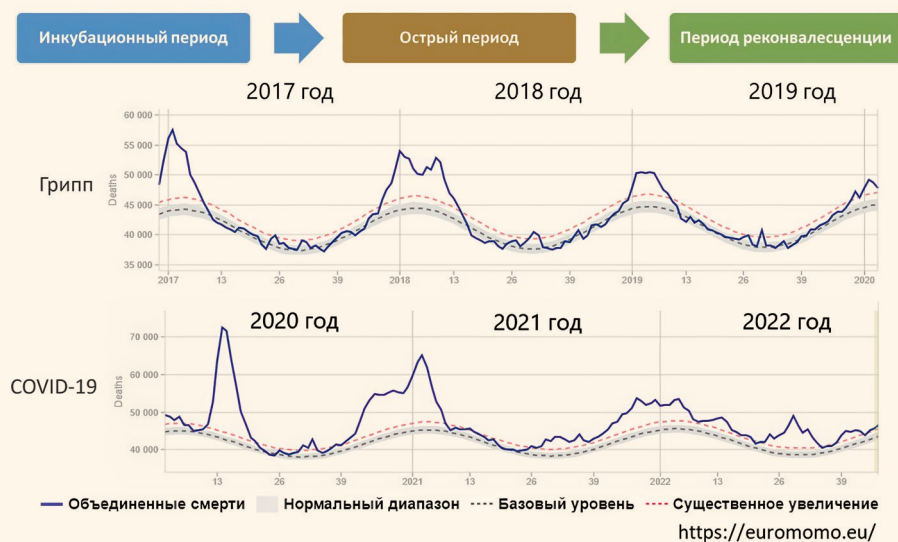


Рис. 1. Избыточная летальность как явление постковидного периода

В Международной классификации болезней 11-го пересмотра (в России данная классификация не принята) для установления диагноза постковидного синдрома рекомендован шифр «RA02. Состояние после COVID-19». Он подразумевает наличие у пациента состояния после перенесенной коронавирусной инфекции COVID-19, которое «возникает у лиц с вероятной или подтвержденной инфекцией SARS-CoV-2 в анамнезе, обычно через 3 месяца после начала COVID-19 с симптомами, которые длятся не менее 2 месяцев и не могут быть объяснены альтернативным диагнозом. Общие симптомы включают усталость, одышку, когнитивную дисфункцию, а также другие и, как правило, оказывают влияние на повседневное функционирование. Симптомы могут проявляться впервые после первоначального выздоровления после острого эпизода COVID-19 или сохраняться после первоначального заболевания. Симптомы также могут изменяться или рецидивировать с течением времени» [9].

Постковидный синдром – не уникальное, характерное только для коронавирусной инфекции состояние. Симптомокомплексы, развивающиеся после купирования основных симптомов инфекционных болезней, характерны для любой инфекции и входят в понятие периода реконвалесценции. Патофизиологически данный период инфекционного процесса характеризуется постепенным восстановлением нарушенных функций организма, купированием симптомов воспаления и формированием постинфекционного иммунитета. Как правило, ведущей жалобой пациентов в периоде реконвалесценции является развитие слабости и быстрой утомляемости. Однако, у ряда пациентов, как правило иммунокомпрометированных, этот период может сопровождаться развитием осложнений, что повышает вероятность летального исхода в течение 30 дней после выписки из стационара [10]. На популяционном уровне это выражается в сезонном подъеме избыточной летальности в период роста заболеваемости острыми респираторными инфекциями и гриппом [11] (рис. 1).

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ ПОСТКОВИДНОГО СИНДРОМА

По актуальным оценкам, число людей, живущих с постковидным синдромом во всем мире, превысило 65 миллионов человек [12]. Однако, реальные показатели выше, так как без четких диагностических критериев данная проблема нередко маскируется под другие нозологии.

По данным разных авторов, доля пациентов, которые в исходе коронавирусной инфекции столкнулись с постковидным синдромом, колеблется в широких пределах – от 10 до 82,1% [13, 14]. Исследование, проведенное в ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора, показало, что у 66,8% пациентов, перенесших коронавирусную инфекцию, в периоде реконвалесценции регистрируются те или иные проявления постковидного синдрома [15]. При этом частота развития постковидного синдрома была статистически не различима как в исходе первичного заражения, так и после повторно перенесенной инфекции (67,6 и 66,1% соответственно). Также было установлено, что частота развития постковидного синдрома не зависит от геноварианта возбудителя.

Постковидный синдром может развиваться у пациентов любого возраста и при любой форме тяжести инфекции. По данным зарубежных исследователей, среди больных с установленным диагнозом постковидного синдрома большая часть была в возрасте от 36 до 50 лет [16]. Аналогичные данные получены в ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора: больные с постковидным синдромом в возрасте от 31 до 45 лет составили 36,5%, в возрасте от 46 до 69 лет – 37,4% от числа всех зарегистрированных случаев [15] (рис. 2).

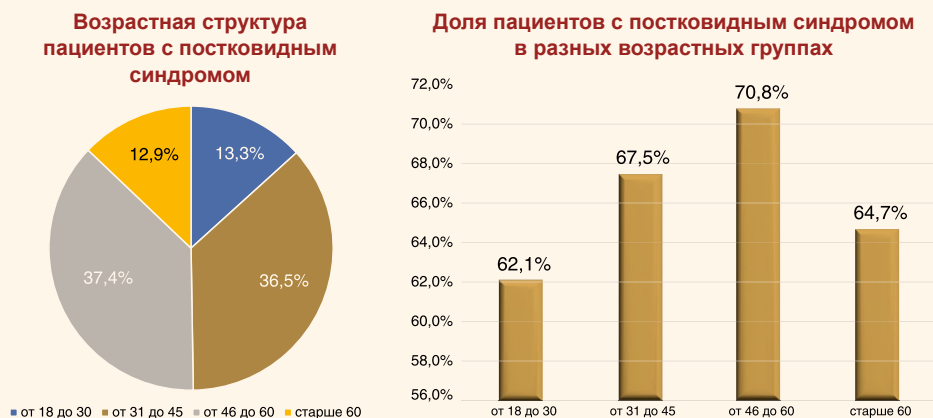


Рис. 2. Возрастная характеристика пациентов с постковидным синдромом [15]

Также по данным исследований было показано, что развитие постковидного синдрома наблюдалось в том числе и у пациентов, у которых коронавирусная инфекция протекала в легкой форме, не требующей госпитализации [16–18]. Последний факт подчеркивает значимость активного диагностического поиска, направленного на выявление постковидного синдрома вне зависимости от формы тяжести COVID-19.

ПАТОГЕНЕЗ РАЗВИТИЯ ПОСТКОВИДНОГО СИНДРОМА

В настоящее время нет единой концепции, объясняющей патогенез развития постковидных изменений при коронавирусной инфекции. Считается, что вирус SARS-CoV-2 запускает каскад патогенетических процессов, затрагивающих все органы и ткани и приводящих к развитию системной полиорганной патологии различной степени тяжести, которая может сохраняться длительно и клинически выражаться развитием постковидного синдрома (рис. 3).



Рис. 3. Схема патогенеза постковидного синдрома

Таблица 1.

Патоморфологические изменения в периоде реконвалесценции коронавирусной инфекции

Критерий	ОНМК реконвалесцент COVID-19, %	ОНМК без COVID-19, %	<i>p</i>
Инфаркт миокарда 2-го типа	33,3	0	<0,005
Гипертрофия кардиоцитов	93,3	90,0	>0,005
Диффузный пневмофиброз	66,7	20,0	<0,005
Гиалиноз стенок артериол	100	50,0	<0,005
Полнокровие сосудов	86,7	60,0	>0,005
Ишемический инфаркт головного мозга	73,3	40,0	>0,05
Внутричерепное кровоизлияние	0	50,0	<0,05
Инфекционный эндокардит	6,7	10,0	>0,05
Гематоксилиновые шары в веществе головного мозга	40,0	20,0	>0,05
Гиалиновые шары в просвете альвеол	33,0	10,0	>0,05
Начальные проявления атеросклероза	15,7	0	>0,05

Патоморфологические изменения, характерные для постковидного синдрома, были впервые в мире описаны в совместном исследовании, проведенном ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора и Московским многопрофильным научно-клиническим центром им. С.П. Боткина. В ходе данной работы было показано, что в периоде реконвалесценции COVID-19 наиболее выраженные патоморфологические изменения отмечались в легочной ткани и характеризовались структурной дезорганизацией паренхимы легкого с изменением нормальной гиостархитектоники за счет фиброза (табл. 1).

Помимо легочной ткани, морфологические изменения были выявлены в головном мозге, почках, печени, сердце и характеризовались наличием системных изменений кровеносных сосудов микроциркуляторного русла. Такая общность патоморфологических изменений в различных органах и тканях в периоде реконвалесценции коронавирусной инфекции является основной причиной полиморфизма клинических проявлений постковидного синдрома.

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ПОСТКОВИДНОГО СИНДРОМА

Длительность периода реконвалесценции коронавирусной инфекции COVID-19 может составлять от 1 месяца до нескольких лет.

Основные клинические проявления могут затрагивать различные системы организма, что обуславливает полиморфизм клинической симптоматики. Некоторые авторы описывают до 200 симптомов, которые наблюдают у пациентов с постковидным синдромом и которые затрагивают практически все системы органов [12].

Полученные в ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора данные демонстрируют, что в структуре симптомов в периоде реконвалесценции COVID-19 наиболее часто регистрировались астенический синдром (слабость, повышенная утомляемость и т.п.), когнитивные нарушения («мозговой туман», неспособность вспомнить некоторые слова и т.п.) и нарушения памяти (рис. 4). Также можно отметить наличие таких симптомов, как:

- поражение легочной системы;
- поражение органов желудочно-кишечного тракта (развитие синдрома раздраженного кишечника, колита, гастрита);
- патология нервной системы (нарушения сна, миалгический энцефаломиелит, синдром хронической усталости);
- нарушения обоняния и др.

Когнитивные нарушения (когнитивная дисфункция) в периоде реконвалесценции коронавирусной инфекции являются наиболее социально значимой проблемой. Когнитивная дисфункция включает в себя расстройства психического здоровья, которые в первую очередь влияют на обучение, память, восприятие и решение проблем, тревожные расстройства, расстройства настроения и «мозговой туман», неспособность вспомнить некоторые слова или концентрироваться, что в итоге чревато нарушением привычного образа жизни и утратой работы.

В исследовании ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора также было установлено, что в периоде реконвалесценции коронавирусной инфекции у 4% пациентов наблюдалось обострение герпетических инфекций (вирус простого

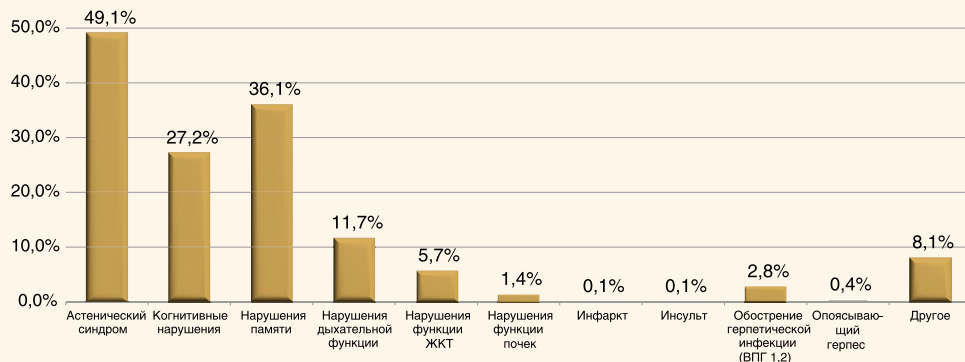


Рис. 4. Структура постковидных симптомов в периоде реконвалесценции COVID-19 [15]

герпеса 1-го и 2-го типов, опоясывающий герпес), что, учитывая особенности иммунопатогенеза периода реконвалесценции, можно считать проявлениями постковидного синдрома.

Структура симптомов постковидного синдрома характеризовалась стабильностью на протяжении всего периода пандемии и не зависела от геноварианта возбудителя.

КЛИНИЧЕСКАЯ КЛАССИФИКАЦИЯ ПОСТКОВИДНОГО СИНДРОМА

Специалистами ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора была предложена классификация клинических проявлений постковидного синдрома [15].

В нее включены четыре основных блока клинических проявлений периода реконвалесценции коронавирусной инфекции:

1. Вирус-ассоциированные проявления:

- поражения легких (очаги консолидации, фиброз);
- когнитивные нарушения, нарушения сна;
- вторичный иммунодефицит;
- острые нарушения мозгового кровообращения, острый инфаркт миокарда и другие сосудистые катастрофы;
- аутовоспаление (артрит, выпадение волос);
- поражение желудочно-кишечного тракта (диарея, запор);
- обострение герпетических инфекций;
- нарушения обоняния;
- рецидивирующие острые респираторные инфекции.

2. Ятрогенные:

- антибиотик-ассоциированный синдром;
- токсический гепатит, нефрит и др.

3. Генетически обусловленные:

- манифестация аутоиммунных болезней (ревматоидный артрит, тиреоидит, диабет и др.);
- манифестация сердечно-сосудистой патологии.

4. Обострение хронической соматической патологии (заболевания сердечно-сосудистой системы, онкологические заболевания и др.).

Вирус-ассоциированные проявления постковидного синдрома в периоде реконвалесценции коронавирусной инфекции связаны с системным влиянием возбудителя на организм человека в остром периоде инфекции, что выражается в поражении легочной ткани, центральной нервной системы, эндотелия сосудов и другими системными повреждениями. В периоде реконвалесценции коронавирусной инфекции наблюдаются процессы регенерации и восстановления нарушенных вирусом функций, соответственно скорость и полнота данных процессов будет определять длительность сохранения симптомов постковидного синдрома.

В генезе некоторых симптомов в периоде реконвалесценции коронавирусной инфекции могут лежать ятрогенные причины. Учитывая нерациональное применение антибактериальных препаратов, особенно в первый год пандемии, ведущим ятрогенным проявлением постковидного синдрома является антибиотик-ассоциированный синдром, который характеризуется в первую очередь развитием диарейного синдрома [19].

Любая инфекция может приводить к манифестации генетической предрасположенности к различным заболеваниям (микоплазменная, риносинтициальная и метапневмовирусная инфекции связаны с манифестацией бронхиальной астмы, энтеровирусная инфекция – с сахарным диабетом, шигеллез – с ювенильным артритом и др.) [20]. Наиболее часто после перенесенного инфекционного процесса регистрируются аутоиммунные заболевания. В ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора было установлено, что наличие генетической предрасположенности к артериальной гипертензии (фактором риска является присутствие в генотипе аллеля rs1937506-A и rs662-G) и повышению тромбообразования (наличие генотипа GG локуса rs1937506) может являться фактором риска развития острых сосудистых катастроф [21].

В исходе коронавирусной инфекции, так же как при других инфекционных болезнях, может наблюдаться обострение хронической соматической патологии, связанное с ослаблением защитных сил организма на фоне течения инфекционного процесса [22]. Для предотвращения прогрессирования имеющейся у пациента коморбидной патологии в группах риска необходимо проведение активного диспансерного наблюдения в периоде реконвалесценции коронавирусной инфекции.

Предложенная классификация основана на патогенезе развития клинических проявлений постковидного синдрома и может быть удобна в практическом применении врачам различных специальностей.

Таким образом, постковидный синдром является характерным для периода реконвалесценции коронавирусной инфекции симптомокомплексом, включающим в себя полиморфизм клинических проявлений, обусловленный поражением различных органов и систем. Он может наблюдаться у более чем половины пациентов в периоде реконвалесценции коронавирусной инфекции, в том числе у больных, у которых заболевание протекало в легкой форме.

Ведущими группами клинических проявлений постковидного синдрома являются вирус-ассоциированные и ятрогенные проявления, манифестация забо-

лений с генетической предрасположенностью и обострение хронической соматической патологии.

Лечение постковидного синдрома в настоящее время не разработано, показана симптоматическая терапия. Наиболее важным аспектом профилактики развития осложнений в периоде реконвалесценции коронавирусной инфекции является активное выявление групп риска, в первую очередь пациентов с хронической соматической патологией, и проведение диспансерного наблюдения за больными, перенесшими коронавирусную инфекцию.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Постковидный синдром является характерным для периода реконвалесценции коронавирусной инфекции симптомокомплексом, включающим в себя полиморфизм клинических проявлений, обусловленный поражением различных органов и систем. Он может наблюдаться у более чем половины пациентов в периоде реконвалесценции коронавирусной инфекции, в том числе у больных, у которых заболевание протекало в легкой форме.

Предлагаемая классификация клинических форм постковидного синдрома позволяет дифференцировать наблюдаемые у пациента проявления по патогенетическим группам: вирус-ассоциированные, ятрогенные проявления, манифестация заболеваний с генетической предрасположенностью и обострение хронической соматической патологии. Такой подход дает возможность определять факторы и группы риска неблагоприятного течения периода реконвалесценции коронавирусной инфекции.

Лечение постковидного синдрома в настоящее время не разработано, показана симптоматическая терапия. Наиболее важным аспектом профилактики развития осложнений в периоде реконвалесценции коронавирусной инфекции является активное выявление групп риска, в первую очередь пациентов с хронической соматической патологией, и проведение диспансерного наблюдения за больными, перенесшими коронавирусную инфекцию.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Moldofsky H., Patcai J. Chronic widespread musculoskeletal pain, fatigue, depression and disordered sleep in chronic post-SARS syndrome; a case-controlled study // BMC Neurol. 2011. Vol. 11. P. 37. DOI: <https://doi.org/10.1186/1471-2377-11-37>
2. Lam M.H., Wing Y.K., Yu M.W. et al. Mental morbidities and chronic fatigue in severe acute respiratory syndrome survivors: long-term follow-up // Arch. Intern. Med. 2009. Vol. 169, N 22. P. 2142–2147. DOI: <https://doi.org/10.1001/archinternmed.2009.384>
3. A clinical case definition of post COVID-19 condition by a Delphi consensus, 6 October 2021. URL: https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-Post_COVID-19_condition-Clinical_case_definition-2021.1 (дата обращения 23.05.2025).
4. Davis H.E., McCorkell L., Vogel J.M. et al. Long COVID: major findings, mechanisms and recommendations // Nat. Rev. Microbiol. 2023. Vol. 21, N 3. P. 133–146. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41579-022-00846-2>

5. Особенности течения Long-COVID-инфекции. Терапевтические и реабилитационные мероприятия: методические рекомендации / под ред. А.И. Мартынова // Терапия. 2022. № 1 (Приложение). С. 1–147. DOI: <https://dx.doi.org/10.18565/therapy.2022.1suppl.1-147>
6. Koczulla A., Ankermann T., Behrends U. et al. AWMF S1-leitlinie long/post-COVID // Pneumologie. 2022, Vol. 76, N 12. P. 855–907. DOI: <https://doi.org/10.1055/a-1946-3230>
7. Покровский В.И., Пак С.Г., Брико Н.И., Данилкин Б.К. Инфекционные болезни и эпидемиология: учебник. 2-е изд. М., 2007. 816 с.
8. Международная статистическая классификация болезней и проблем, связанных со здоровьем. Десятый пересмотр (МКБ-10). URL: <https://mkb-10.com/> (дата обращения: 05.05.2025).
9. Международная статистическая классификация болезней одиннадцатого пересмотра (МКБ-11). URL: <https://mkb11.online/129545> (дата обращения: 05.05.2025)
10. Reichel F., Tesch F., Berger S. et al. Burden and risk factors for 30-day readmission and mortality after CAP hospitalization: a population-based cohort study // Eur. J. Intern. Med. 2025. Vol. 138. P. 60–68. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2025.04.025>
11. Marinetti I., Jdanov D.A., Jasilionis D. et al. Seasonality in mortality and its impact on life expectancy levels and trends across Europe // J. Epidemiol. Commun. Health. 2025. Vol. 79, N 6. P. 466–473. DOI: <https://doi.org/10.1136/jech-2024-223050>
12. Iwasaki A., Putrino D. Why we need a deeper understanding of the pathophysiology of long COVID // Lancet Infect. Dis. 2023. Vol. 23, N 4. P. 393–395. DOI: [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(23\)00053-1](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(23)00053-1)
13. Davis H.E., McCorkell L., Vogel J.M. et al. Long COVID: major findings, mechanisms and recommendations // Nat. Rev. Microbiol. 2023. Vol. 21, N 3. P. 133–146. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41579-022-00846-2>
14. Karaarslan F., Güneri F.D., Kardeş S. Long COVID: rheumatologic/musculoskeletal symptoms in hospitalized COVID-19 survivors at 3 and 6 months // Clin. Rheumatol. 2022. Vol. 41, N 1. P. 289–296. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10067-021-05942-x>
15. Плоскирева А.А., Горелов А.В., Летюшев А.Н. и др. Постковидный синдром: классификация клинических форм // Вестник РАМН. 2025. Т. 79, № 5. С. 416–423. DOI: <https://doi.org/10.15690/vramn15995>
16. FAIR Health. Patients diagnosed with post-COVID conditions: an analysis of private healthcare claims using the official ICD-10 diagnostic code: a FAIR Health White Paper. New York, 2022. 30 p.
17. Marshall M. The lasting misery of coronavirus long-haulers // Nature. 2020. Vol. 585, N 7825. P. 339–341. DOI: <https://doi.org/10.1038/d41586-020-02598-6>
18. Changela S., Ashraf S., Lu J.Y. et al. New-onset gastrointestinal disorders in COVID-19 patients 3.5 years post-infection in the inner-city population in the Bronx // Sci. Rep. 2024. Vol. 14, N 1. P. 31850. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-024-83232-7>
19. Hunt R.H., East J.E., Lanas A. et al. COVID-19 and gastrointestinal disease: implications for the gastroenterologist // Dig. Dis. 2021. Vol. 39, N 2. P. 119–139. DOI: <https://doi.org/10.1159/000512152>

20. Мазанкова Л.Н., Захарова И.Н. Инфекционные аспекты соматической патологии у детей // Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2010. № 5. С. 8–12. EDN: <https://elibrary.ru/NOGHHH>
21. Демина И.А. Клинико-патогенетические особенности новой коронавирусной инфекции у пациентов с артериальной гипертензией : автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2022. 23 с. EDN: <https://elibrary.ru/RDTATH>
22. Деева Э.Г., Зубкова Т.Г., Дунаева Н.В. и др. Системные процессы при гриппозной инфекции как пусковые механизмы развития соматической патологии у пациентов групп риска // Эпидемиология и инфекционные болезни. 2015. Т. 20, № 4. С. 47–53. EDN: <https://elibrary.ru/UHYRXD>

Глава 3

Long COVID, гиперкоагуляция, эндотелиальная дисфункция и направления будущих исследований

Gerotziafas G., Tafur A., Khizroeva J., Bitsadze V., Lefkou E., Kempaiah P., Van Dreden P., Fareed J., Makatsariya A.

РЕЗЮМЕ

Long COVID представляет собой серьезную глобальную проблему здравоохранения со значительными социально-экономическими последствиями, затрагивающими миллионы людей по всему миру. В данной главе рассматривается многогранная природа Long COVID, с особым акцентом на ключевые патофизиологические механизмы: стойкую гиперкоагуляцию, эндотелиальную дисфункцию и тромбовоспаление. Показано, что инфекция SARS-CoV-2 инициирует каскад иммунной и эндотелиальной активации, который может сохраняться долгое время после острой фазы болезни. Подчеркивается повышенный риск как венозных, так и артериальных тромботических осложнений в постострый период, а также гендерные различия в восприимчивости к Long COVID. В главе обсуждаются проблемы диагностики, обусловленные отсутствием стандартизированных критериев и валидизированных биомаркеров, а также анализируются данные последних исследований, свидетельствующие о стойких изменениях в системе гемостаза.

ВВЕДЕНИЕ

Long COVID (LC) стал серьезной глобальной проблемой здравоохранения с широким социально-экономическим воздействием. Он представляет собой сложное мультисистемное расстройство, которое сохраняется значительно дольше острой фазы инфекции SARS-CoV-2. В этой главе рассматривается многогранная природа LC с трех взаимосвязанных точек зрения: его социаль-

но-экономическое бремя, лежащие в основе патофизиологические механизмы и проблемы клинического ведения, с особым акцентом на эндотелиальной дисфункции и гиперкоагуляции как основных факторах его патофизиологии и клинических проявлений.

LONG COVID: СОЦИАЛЬНО-ЭКОНОМИЧЕСКОЕ БРЕМЯ

Масштабное влияние LC на население неоспоримо: данные эпиднадзора свидетельствуют о том, что он поражает миллионы людей по всему миру (рис. 1) и проявляется как мультисистемное расстройство, включающее неврологические, психиатрические, сердечно-сосудистые и легочные осложнения. Примерно 7% взрослых и более 1% детей, что эквивалентно примерно 15–20 миллионам американцев и более 60 миллионам человек во всем мире, перенесли LC. Это состояние значительно ухудшает повседневную деятельность, физическое здоровье, а также профессиональную и личную жизнь.

С июля 2021 г. LC официально признан инвалидностью в Соединенных Штатах Америки. В исследование были включены 15 308 человек в возрасте от 18 до 69 лет, 12% из них были безработными. В настоящее время, по разным оценкам, 16 миллионов американцев трудоспособного возраста (от 18 до 65 лет) страдают от LC, при этом от 2 до 4 миллионов из них не могут работать по этой причине. Ежегодный ущерб от LC оценивается в 170 миллиардов долларов и может вырасти

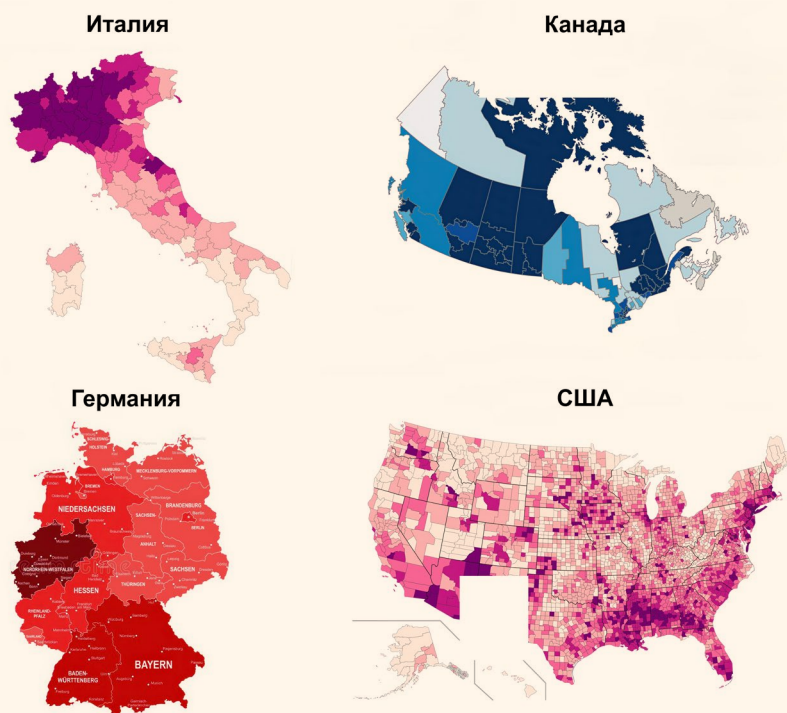


Рис. 1. Число подтвержденных случаев COVID-19 на октябрь 2020 г. в разных странах (по данным OECD, 2020). Более темные области демонстрируют большее число заболевших

до 230 миллиардов долларов. LC оказывает три основных социальных эффекта: снижение качества жизни, потеря дохода и увеличение потребности в медицинской помощи. Примерно 70% пациентов сообщают о сокращении рабочего времени или потере работы, что приводит к чистым убыткам в размере почти 1 триллиона долларов. Кроме того, ежегодные расходы на медицинские услуги в США, связанные с LC, оцениваются в 528 миллиардов долларов. В целом совокупное экономическое бремя – включая потерю качества жизни, упущенный доход и медицинские расходы – оценивается в 3,7 триллиона долларов США [1, 2].

LONG COVID: ОПРЕДЕЛЕНИЕ И ПРОБЛЕМЫ

Помимо термина «Long COVID», в научной литературе часто используются другие названия: «постковидный синдром», «хронический COVID-19» и «подострый COVID-19».

Большая часть проблемы определения заключается в том, какими могут быть клинические проявления постковидного синдрома. Так, в крупном ретроспективном когортном исследовании Subramanian A. et al., опубликованном в журнале «Nature Medicine», авторы изучили гетерогенность симптомов LC у негоспитализированных взрослых, используя данные электронных медицинских карт более 486 000 пациентов из первичной медико-санитарной помощи Великобритании. Было обнаружено 62 статистически значимых симптома, ассоциированных с перенесенным инфицированием SARS-CoV-2, сохраняющихся на протяжении 12 недель после подтверждения заболевания. Эти симптомы были классифицированы в отдельные кластеры, что выявило высокую степень гетерогенности в проявлениях LC, включая респираторные, неврологические, желудочно-кишечные и опорно-двигательные. Наиболее часто сообщаемыми симптомами были anosmia, выпадение волос, чихание, затрудненная эякуляция и снижение либидо. Профили симптомов значительно различались в зависимости от демографических и клинических факторов: женщины и молодые мужчины чаще сообщали об усталости и неврологических симптомах, в то время как пожилые люди – о респираторных и сердечно-сосудистых симптомах, что подчеркивает сложность и индивидуальный характер постковидных последствий [3].

Для решения этой проблемы Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) дала определение LC как состояние после COVID-19, возникающее у людей с вероятным или подтвержденным инфицированием SARS-CoV-2 в анамнезе, в течение 3 месяцев после появления симптомов, при этом симптомы длятся не менее 2 месяцев и не объясняются другим диагнозом.

Центры по контролю и профилактике заболеваний определяют LC как хроническое состояние, возникающее после инфекции SARS-CoV-2 и сохраняющееся не менее 3 месяцев. Национальные центры США по контролю и профилактике заболеваний подчеркивают, что LC – это постковидный синдром, характеризующийся стойкими симптомами, сохраняющимися не менее 3 месяцев после первичной инфекции SARS-CoV-2. Данное состояние может иметь непрерывное, рецидивирующее или прогрессирующее течение и затрагивать множественные органы и системы.

Согласно дефиниции Минздрава России, Long COVID определяется как комплекс симптомов, сохраняющихся более 12 недель после острой фазы COVID-19, не объясняемых другим диагнозом, включая стойкую усталость, одышку, боль в груди, когнитивные нарушения, боль в суставах и вегетативные расстройства.

Органы здравоохранения Франции устанавливают диагноз «Long COVID» на основе следующих условий:

1. Подтвержденная или вероятная инфекция COVID-19:
 - Подтверждение: положительный ПЦР-тест, тест на антиген, анализ крови на антитела (для невакцинированных) или характерные клинические проявления (внезапная потеря обоняния/вкуса, пневмония, выявленная на компьютерной томограмме).
 - Вероятность: наличие 3 или более симптомов, указывающих на COVID-19, в условиях эпидемии.
2. Длительность симптомов: сохранение симптомов (первоначальных или новых) в течение более 4 недель.
3. Исключение других причин: Отсутствие других медицинских объяснений, которые могли бы вызывать наблюдаемые симптомы.

Разнообразие определений LC затрудняет установление единых диагностических стандартов, усложняет сравнение результатов разных исследований и замедляет поиск эффективных методов лечения. Несмотря на различия в критериях, все основные определения LC сходятся в двух ключевых моментах:

- LC связан с заражением вирусом SARS-CoV-2, но не с тяжестью острой фазы заболевания;
- симптомы должны сохраняться не менее 3 месяцев после начала, за исключением французского определения, где этот период составляет 1 месяц.

Несмотря на текущий уровень знаний, диагностика, прогнозирование и лечение осложняются 3 ключевыми факторами:

1. Недостаток общепринятых и стандартизированных диагностических критериев.
2. Отсутствие однозначных клинических, биологических или визуализационных характеристик.
3. Нехватка подтвержденных панелей биомаркеров, способных улучшить диагностику, стратификацию рисков и персонализированную терапию.

Несмотря на широкий спектр воздействия SARS-CoV-2, наше понимание лежащих в основе молекулярных механизмов и патофизиологических путей остается ограниченным. Выявление циркулирующих и тканевых биомаркеров имеет решающее значение для улучшения стратификации рисков, прогнозирования и содействия разработке и применению таргетной терапии. В свете этих проблем и для ответа на потребность в рационализированной стратегии диагностики и лечения LC мы предлагаем переоценить некоторые ключевые показатели механизмов, приводящих к COVID-19 и ухудшению симптомов.

LONG COVID: СОЧЕТАНИЕ ГИПЕРКОАГУЛЯЦИИ, ЭНДОТЕЛИОПАТИИ И ТРОМБОВОСПАЛЕНИЯ

SARS-CoV-2 запускает каскад иммунной и эндотелиальной активации, приводящий к гиперкоагуляции и тромбовоспалению. У некоторых пациентов инфицирование SARS-CoV-2 вызывает интенсивную воспалительную реакцию (цитокиновый шторм), которая еще больше усиливает гиперкоагуляцию и эндотелиопатию. Тромбовоспаление у пациентов с умеренной или тяжелой формами COVID-19 вызывает внутрисосудистое свертывание крови в легких. Так, данные аутопсий свидетельствуют о развитии имунотромбоза и окклюзии сосудов в системе микроциркуляции легких. Эта имунотромботическая ось играет центральную роль в тяжести заболевания и его последствиях. SARS-CoV-2 нарушает иммунный и сосудистый гомеостаз хозяина посредством целевого расщепления незаменимого модулятора NF-κB (NEMO) своей главной 3С-подобной протеазой (3CLpro). NEMO является незаменимым белком-основой, необходимым для активации пути NF-κB [4], который регулирует воспалительные реакции и экспрессию эндотелий-протективных и антикоагулянтных медиаторов. Структурные исследования показали, что 3CLpro связывается с NEMO и расщепляет его в положении Gln231, эффективно подавляя передачу сигналов NF-κB и ослабляя механизмы противовирусной защиты. Протеолиз NEMO ведет к нарушению целостности эндотелия и способствует провоспалительному и протромботическому фенотипу. В контексте COVID-19 этот механизм, вероятно, лежит в основе ключевых особенностей коагулопатии, связанной с COVID-19, включая микрососудистый

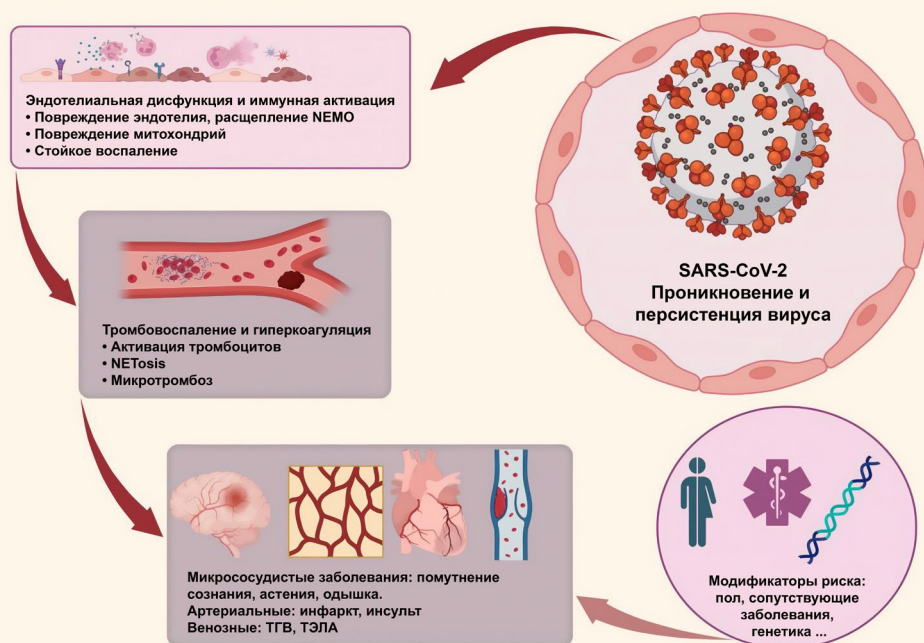


Рис. 2. SARS-CoV-2 эндотелиальная дисфункция и тромбовоспаление

тромбоз, активацию тромбоцитов и нарушение регуляции цитокинового сигналинга. Кроме того, расщепление NEMO в клетках эндотелия головного мозга может способствовать нейровоспалению и микротромбам, наблюдаемым при LC что указывает на механистическую связь между персистенцией вируса, уклоном от иммунитета и стойкими тромбовоспалительными осложнениями [5].

Пациенты, у которых преобладают вышеуказанные предрасполагающие факторы, зачастую демонстрируют сочетанную реакцию на эндотелиальную дисфункцию и гиперкоагуляцию. Оба этих патологических процесса вносят вклад в усиление тромбовоспалительного ответа, индуцированного вирусом SARS-CoV-2 [6, 7] (рис. 2).

Исследования *postmortem* тканей головного мозга и сонной артерии человека показали, что эндотелиальные клетки сосудов экспрессируют генетический материал SARS-CoV-2 [8, 9]. Более того, в исследованиях, проведенных на материалах аутопсий, подтверждено присутствие SARS-CoV-2 в органах и тканях, находящихся далеко от инфицированных легких, таких как пищевод, селезенка, аппендикс, надпочечники, яичники, яички, простата и эндометрий [10].

LONG COVID: ПОСТКОВИДНЫЕ ОСЛОЖНЕНИЯ И ТРОМБОЗ

Отсроченный артериальный или венозный тромбоз после COVID-19 является новой проблемой здравоохранения, связанной с LC [11–14].

Венозная тромбоэмболия и COVID-19. Многочисленные исследования показали, что венозная тромбоэмболия (ВТЭ) является одним из основных клинических проявлений COVID-19. В метанализе 47 исследований ($n=6459$ пациентов), опубликованном в 2022 г., где все пациенты проходили диагностическое обследование с использованием методов визуализации на предмет тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА) и тромбоза глубоких вен (ТГВ), распространенность этих заболеваний у госпитализированных пациентов с COVID-19 увеличилась на 32 и 27% соответственно. Важно отметить, что у пациентов с ВТЭ было продемонстрировано двукратное повышение риска смерти по сравнению с теми, у кого ВТЭ не было [15, 16]. Эти данные подтверждаются и в метаанализе, опубликованном в начале пандемии, который включал более 8000 пациентов с COVID-19 (у 21% из которых развилась ВТЭ) и показал, что риск смерти был на 74% выше при одновременном возникновении ВТЭ и COVID-19 (отношение шансов (ОШ) 1,74; 95% доверительный интервал (ДИ) 1,01–2,98). При этом инфицирование SARS-CoV-2 связано с более высоким риском тромбоза церебральных вен [14]. В результате около 10% выживших после тяжелого COVID-19 испытывают долгосрочные осложнения, связанные с ВТЭ.

В когортном исследовании NIH RECOVER-Adult Shah D.P et al. продемонстрировали четкую гендерную разницу в риске развития LC, которая может также влиять на риск возникновения тромботических осложнений [17]. В ходе проспективного исследования, охватившего 12276 взрослых из 83 американских центров, был применен алгоритм оценки симптомов для диагностики LC. Диагноз ставился не ранее, чем через 6 месяцев после заражения SARS-CoV-2. После тщательного статистического анализа, учитывающего социально-демографические факторы,

сопутствующие заболевания и особенности инфекции, было установлено, что женский пол является независимым фактором риска развития ЛС. Женщины имели на 44% более высокий риск (ОШ=1,44; 95% ДИ 1,17–1,77). Примечательно, что повышенный риск сохранялся во всех возрастных группах и был наиболее выражен у женщин в возрасте 40–54 лет, независимо от их менопаузального статуса. Эти результаты свидетельствуют о том, что половые биологические механизмы, такие как гормональное влияние и иммуномодуляция, также могут влиять на дифференциальный риск ВТЭ, наблюдаемый у пациентов с ЛС.

Артериальный тромбоз и COVID-19. Имеющиеся данные свидетельствуют о том, что, помимо риска ВТЭ, инфицирование SARS-CoV-2 связано с повышенным долгосрочным риском артериального тромбоза. Анализ данных национальных регистров Нидерландов, Италии, Испании, Великобритании и Германии за период с сентября 2020 г. по июль 2021 г., включающий 909 473 случая COVID-19 (из них 32 329 человека были госпитализированы), показал, что в течение 90 дней после постановки диагноза COVID-19 кумулятивная заболеваемость ВТЭ составила 2–8 случаев на 1000 пациентов, а заболеваемость артериальным тромбозом – 1–8 случаев на 1000 пациентов. Тем не менее между странами были выявлены существенные расхождения, которые объясняются разницей в потенциале систем здравоохранения и применяемых мерах реагирования [18].

Национальное когортное исследование, проведенное на основе Шведского регистра отделений интенсивной терапии, оценило риски сердечно-сосудистых и тромбоземболических осложнений в течение года у пациентов с тяжелым течением COVID-19, находившихся на искусственной вентиляции легких и выписанных в период с 1 марта 2020 г. по 8 июня 2021 г. Контрольные группы, сформированные на основе населения, были подобраны по возрасту, полу и району проживания. Многомерный анализ показал 2-кратное увеличение риска основных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, 49-кратное увеличение частоты ТЭЛА и 16-кратное увеличение частоты ТГВ [19].

В рамках масштабного когортного исследования, охватившего 3,5 года наблюдения, были изучены долгосрочные риски развития сердечно-сосудистых и тромбоземболических заболеваний после перенесенной инфекции SARS-CoV-2 [20]. В исследование были включены 56 400 пациентов с COVID-19 и 1 093 904 контрольных случая без COVID-19 из системы здравоохранения Монтефиоре, период включения: с 11 марта 2020 г. по 1 июля 2023 г. Первичным исходом была частота развития основных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, произошедших в период от 30 дней до 3,5 года после исходной даты. Группа пациентов с COVID-19 продемонстрировала заметно более высокую частоту неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (14%) по сравнению с контролем (9%), что соответствует относительному риску 1,56.

Данные UK Biobank, включающие более 10 000 подтвержденных случаев COVID-19 и более 200 000 контрольных участников, были проанализированы для оценки долгосрочного риска развития основных сердечно-сосудистых осложнений в течение периода наблюдения около 3,5 года. Исследование с применением моделей пропорциональных рисков выявило, что госпитализированные пациенты с COVID-19 и сопутствующими сердечно-сосудистыми заболеваниями демон-

стрировали наивысший общий риск развития инфаркта миокарда, инсульта или летального исхода, в то же время люди с COVID-19, но без сердечно-сосудистых заболеваний в анамнезе имели промежуточный риск, и, наконец, наименьший риск наблюдался у тех, кто не болел COVID-19 и не имел предшествующих сердечно-сосудистых заболеваний. Сравнения с контрольными группами, подобранными по прогностическим оценкам, подтвердили эти результаты, выделив, что COVID-19 является важным долгосрочным фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний, особенно у людей с сопутствующими сердечно-сосудистыми заболеваниями [21].

Собранные клинические и эпидемиологические сведения, некоторые из которых представлены в данной главе, подкрепляют идею о том, что именно сердечно-сосудистые факторы риска и сосудистые заболевания являются главными патологиями, обуславливающими значительную тяжесть течения ЛС. Данная концепция подкрепляется результатами масштабного эпидемиологического исследования, проведенного в Африке. В исследовании, охватившем 9,5 миллиона подтвержденных случаев COVID-19, установлено, что распространенность ЛС среди африканского населения составила 41% (95% ДИ 26–56%). Основные клинические предикторы высокого риска развития ЛС: сердечно-сосудистые факторы риска (гипертоническая болезнь, ожирение, гиперлипидемия, сахарный диабет), сердечно-сосудистые заболевания (ишемическая болезнь сердца, артериальный или венозный тромбоз), ВИЧ-инфекция, хроническая обструктивная болезнь легких, онкология, туберкулез, заболевания почек и психические заболевания [22] (табл. 1).

Таблица 1.

Распространенность факторов риска и других сопутствующих заболеваний, связанных с ухудшением заболевания у пациентов, госпитализированных с COVID-19

Сопутствующие заболевания	Тяжелый COVID-19, %	Критический COVID-19, %	ОШ (95% ДИ)
Курение	4,2–6,1	3,9–5,0	0,71 (0,19–2,68)
Онкология	1–6	1,5–10,0	1,6 (0,81–3,18)
Сахарный диабет	6–25	14–60	2,13 (2,68–5,1)
Хроническая болезнь почек	7	19	2,92 (1,04–6,09)
Артериальная гипертензия	7–39	15–64	3,34 (1,72–5,47)
Сердечно-сосудистые заболевания	1–10	9–40	5,19 (3,25–8,29)
Респираторные заболевания	1–8	5–10	5,15 (2,51–10,5)
Ожирение	8	31	5,4 (2,77–10,67)

LONG COVID: ПРОБЛЕМА ГИПЕРКОАГУЛЯЦИИ И ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ

Нарушения гемостаза и эндотелиальная дисфункция играют ключевую роль в патогенезе многих заболеваний. Результаты проспективных лонгитюдных исследований свидетельствуют о том, что персистирующая гиперкоагуляция и активация эндотелия после острой фазы заболевания ассоциированы с клиническими проявлениями LC.

В проспективном исследовании ROADMAP-postCOVID-19, включавшем 208 выживших после COVID-19 пациентов и 30 здоровых человек, наблюдались значительно более высокие уровни D-димера, мономеров фибрина, ингибитора пути тканевого фактора, растворимого тромбомодулина и гепариназы по сравнению с контрольной группой. У выживших пациентов отмечались изменения в системе гемостаза. У большинства наблюдалось укорочение активированного частичного тромбопластинового времени. Примерно у 9% были повышены уровни растворимого тромбомодулина и мономеров фибрина, что указывает на активацию свертывания крови. У 25% выживших отмечалось повышение содержания D-димера, гепариназы и ингибитора пути тканевого фактора, что также свидетельствует об активации свертывания и фибринолиза. Укороченное протромбиновое время (8%) было связано с женским полом, что может указывать на повышенную склонность к тромбообразованию. Повышение фибрин-мономера также чаще наблюдалось у женщин, в то время как увеличение гепариназы было независимо связано с мужским полом, что предполагает гендерные различия в механизмах регуляции гемостаза [23].

Наличие у пациентов с LC устойчивой активации эндотелиальных клеток подтверждается обнаруженным у них снижением концентрации ADAMTS-13. Вклад активации нейтрофилов в патогенез LC также очевиден: он проявляется специфическим фенотипом, характеризующимся низким уровнем CD10, повышенным образованием PLA и, как следствие, нарушением работы легких [24].

Согласно проспективному исследованию с участием 50 пациентов, перенесших COVID-19, эндотелиопатия, наблюдаемая через 2 месяца после заражения SARS-CoV-2, оказалась распространенным явлением, которое не зависело от степени тяжести острой фазы инфекции. Примерно у пятой части пациентов, полностью выздоровевших, наблюдалась повышенная склонность к тромбообразованию. При этом сохранялось стойкое повышение уровней факторов VIII, фон Виллебранда и растворимого тромбомодулина. Эти изменения, вероятно, были связаны с персистирующей эндотелиальной дисфункцией, не зависящей от остаточных проявлений острой фазы заболевания, и коррелировали с усилением образования тромбина [25].

Однако на данный момент отсутствуют доказательства, указывающие на взаимосвязь между тяжелым течением COVID-19 и присутствием антифосфолипидных антител [26]. Так, в крупном проспективном эпидемиологическом исследовании, проведенном в африканских популяциях, было показано, что у пациентов с LC была склонность к образованию микротромбов, повышению вязкости плазмы и отмечалось увеличение уровней белка А-амилоида, альфа-2

антиплазмина, тромбоцитарного фактора 4, фактора фон Виллебранда, молекулы адгезии эндотелиальных лейкоцитов 1 (Е-селектин), молекулы адгезии тромбоцитов и эндотелиальных клеток 1 (PECAM-1) [14].

Продольное проспективное одноцентровое обсервационное исследование 60 пациентов с тяжелым течением COVID-19, госпитализированных в отделение реанимации и интенсивной терапии, и 25 пациентов с легким течением COVID-19, получавших лечение на дому, показало, что через 4 недели после острой фазы внеклеточные везикулы, экспрессирующие антигены тромбоцитов (CD41A), антигены эндотелия (CD31) и тканевой фактор, были значительно повышены примерно у 10 и 20% пациентов с легким и тяжелым течением COVID-19 соответственно [27]. Эти результаты основаны на растущем объеме данных, подчеркивающих важность активации тромбоцитов при LC.

Wang K. et al. провели проспективное мультиомное исследование, включавшее 117 госпитализированных пациентов с COVID-19. Ими были получены данные цитокинового профилирования, протеомного и метаболомного анализа в острой фазе инфекции и через 6 месяцев после выздоровления. Целью исследования было определение биологических детерминант, ассоциированных с развитием постковидного синдрома [28]. Анализ с использованием автоэнкодера для снижения размерности и последующей неконтролируемой кластеризации выявил три отдельных молекулярных фенотипа. Кластер А, включающий 48,7% участников, показал минимальные молекулярные изменения и небольшое количество факторов риска LC, в то время как кластер В характеризовался повышенным уровнем триглицеридов и органических кислот. Интересно, что кластер С, в котором преобладали женщины, демонстрировал стойкое воспаление, дегрануляцию тромбоцитов и активацию сигнального пути HIF-1 α , что указывает на его вовлеченность в половые различия гипоксического ответа. Повышенный уровень тромбоспондина-1, растворимого CD40L и серотонина свидетельствовал о стойкой активации тромбоцитов в период выздоровления, даже у людей, сообщавших об исчезновении симптомов. Исследование выявило, что повышенная склонность тромбоцитов к активации и метаболическая адаптация, специфичная для пола, могут быть ключевыми факторами, приводящими к эндотелиопатии и вариативности проявлений LC.

Сердечно-сосудистые осложнения при COVID-19 могут быть связаны с сохраняющейся иммунной дисрегуляцией, активацией эндотелиальных клеток и гиперкоагуляцией. У пациентов с длительными симптомами часто наблюдается повышенный уровень провоспалительных молекул, включая фактор некроза опухоли- α , интерферон- γ и интерлейкины-2 и -6. Эта иммунная дисрегуляция может вызвать активацию каскада коагуляции, что приводит к образованию обширных микротромбов как во время острой фазы COVID-19, так и при LC. Эти микротромбы, вероятно, являются значимым механизмом, лежащим в основе стойких симптомов и сердечно-сосудистых осложнений [29].

Согласно предположению Европейского общества кардиологов, комплексная оценка состояния пациентов, перенесших COVID-19, включающая анализ эндотелиальной функции, маркеров повреждения миокарда и дыхательной функции, может помочь в выявлении возможных осложнений [30].

LONG COVID: ПРОФИЛЬ, ПРОФИЛАКТИКА И ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННАЯ ТЕРАПИЯ

Учитывая значительное влияние COVID-19 на общественное здравоохранение, существует острая необходимость в комплексной стратегии, которая будет сосредоточена на:

1. Профилировании пациентов с COVID-19, подверженных риску развития LC. Выявление панели биомаркеров гиперкоагуляции, активации эндотелиальных клеток, тромбовоспаления, а также выявление генетических полиморфизмов, предрасполагающих к LC, будет иметь большое клиническое значение.
2. Выявлении наиболее уязвимых лиц, включая тех, у кого имеются факторы сердечно-сосудистого риска или уже установлены сосудистые осложнения, что имеет решающее значение. Кроме того, реализация территориальных и экологических стратегий, адаптированных к конкретным географическим регионам и социальным группам, может помочь снизить риски воздействия, улучшить доступ к медицинской помощи и поддержать раннее вмешательство. В совокупности эти меры представляют собой проактивный подход к предотвращению LC и смягчению его долгосрочных последствий для здоровья и социально-экономической сферы.
3. Необходимо ускорить разработку и изучение лекарственных средств, направленных на снижение гиперкоагуляции и на подавление активации эндотелия у пациентов с LC. В данном случае важно оценить, насколько эффективны и безопасны антитромботические средства, включая прямые пероральные ингибиторы активированного фактора X, а также препараты, действующие на эндотелиальные клетки, такие как сулодексид. Последний продемонстрировал обнадеживающие результаты в пилотных исследованиях у определенных групп пациентов (включая пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями, факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний, раком или ВИЧ-инфекцией) [1, 31, 32].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В целях совершенствования диагностических инструментов, панелей биомаркеров и персонализированных терапевтических стратегий для пациентов с LC особенно в отношении стойкой гиперкоагуляции и активации эндотелиальных клеток, международное междисциплинарное сотрудничество между специалистами по сосудистым заболеваниям и тромбозам имеет первостепенное значение. Отвечая на эту потребность, Европейский независимый фонд ангиологии/сосудистой медицины (VAS) сыграл ключевую роль с самого начала пандемии COVID-19.

VAS был одним из первых международных институтов – наряду с Международным обществом по тромбозу и гемостазу, Европейским обществом кардиологов, Американской кардиологической ассоциацией, Американским обществом гематологов, Китайской ассоциацией врачей-пульмонологов, Российской акаде-

мией наук и ВОЗ – кто координировал рекомендации по лечению сосудистых осложнений, связанных с COVID-19, и выступал за сбалансированную, комплексную стратегию реагирования на вспышку [33, 34].

VAS активно способствовал распространению ключевой информации среди общественности, политиков и государственных органов. Среди основных направлений его деятельности были:

- продвижение принципов справедливого управления пандемией;
- информирование о значении антитромботической терапии для предотвращения ухудшения состояния пациентов с COVID-19;
- акцентирование внимания на том, как социальное неравенство и географические факторы влияют на риск заражения SARS-CoV-2 и тяжесть последствий, особенно для людей с сердечно-сосудистыми заболеваниями или наличием факторов их риска, или онкологическими заболеваниями;
- уделение особого внимания уязвимым группам населения, включая малоимущих, жителей неблагополучных экологических районов и тех, кто испытывает трудности с доступом к медицинской помощи.

Кроме того, VAS подчеркнул важность укрепления систем общественного здравоохранения, расширения первичной медико-санитарной помощи и использования современных технологий в борьбе с пандемией.

Перед лицом нового вызова – LC – VAS хорошо подготовлен для того, чтобы продолжать играть ведущую роль в продвижении исследований, клинических рекомендаций и информационно-пропагандистской деятельности. Для лечения LC VAS и другие международные группы работают над гармонизацией подходов к лечению на глобальном уровне.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Dieter R.S., Kempaiah P., Dieter E.G. et al. Cardiovascular symposium on perspectives in Long COVID // Clin. Appl. Thromb. Hemost. 2025. Vol. 31. P. 10760296251319963. DOI: <https://doi.org/10.1177/10760296251319963>
2. Murray C.J.L. Findings from the Global Burden of Disease Study 2021 // Lancet. 2024. Vol. 403, N 10440. P. 2259–2262. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(24\)00769-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(24)00769-4)
3. Subramanian A., Nirantharakumar K., Hughes S. et al. Symptoms and risk factors for long COVID in non-hospitalized adults // Nat. Med. 2022. Vol. 28, N 8. P. 1706–1714. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41591-022-01909-w>
4. Hameedi M.A., Prates E.T., Garvin M.R. et al. Structural and functional characterization of NEMO cleavage by SARS-CoV-2 3CLpro // Nat. Commun. 2022. Vol. 13, N 1. P. 5285. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41467-022-32922-9>
5. Conway E.M., Mackman N., Warren R.Q. et al. Understanding COVID-19-associated coagulopathy // Nat. Rev. Immunol. 2022. Vol. 22, N 10. P. 639–649. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41577-022-00762-9>
6. Gerotziakas G.T., Catalano M., Colgan M.P. et al. Guidance for the management of patients with vascular disease or cardiovascular risk factors and COVID-19: position paper from VAS – European Independent Foundation in Angiology/Vascular Medicine // Thromb. Haemost. 2020. Vol. 120, N 12. P. 1597–1628. DOI: <https://doi.org/10.1055/s-0040-1715798>

7. Boccattonda A., Campello E., Simion C., Simioni P. Long-term hypercoagulability, endotheliopathy and inflammation following acute SARS-CoV-2 infection // *Exp. Rev. Hematol.* 2023. Vol. 16, N 12. P. 1035–1048. DOI: <https://doi.org/10.1080/17474086.2023.2288154>
8. Porzionato A., Emmi A., Contran M. et al. Case report: the carotid body in COVID-19: histopathological and virological analyses of an autopsy case series // *Front. Immunol.* 2021. Vol. 12. P. 736529. DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.736529>
9. Wenzel J., Lampe J., Müller-Fielitz H. et al. The SARS-CoV-2 main protease Mpro causes microvascular brain pathology by cleaving NEMO in brain endothelial cells // *Nat. Neurosci.* 2021. Vol. 24, N 11. P. 1522–1533. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41593-021-00926-1>
10. Stein S.R., Ramelli S.C., Grazioli A. et al. SARS-CoV-2 infection and persistence in the human body and brain at autopsy // *Nature.* 2022. Vol. 612. P. 758–763. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41586-022-05542-y>
11. Fan B.E., Cheung C. Post COVID-19 arterial thromboembolism: a clear and present danger // *Semin. Thromb. Hemost.* 2022. Vol. 48, N 1. P. 112–114. DOI: <https://doi.org/10.1055/s-0041-1728717>
12. Korompoki E., Gavriatopoulou M., Fotiou D. et al. Late-onset hematological complications post COVID-19: an emerging medical problem for the hematologist // *Am. J. Hematol.* 2022, Vol. 97, N 1. P. 119–128. DOI: <https://doi.org/10.1002/ajh.26384>
13. Engelen M.M., Vandenbriele C., Balthazar T. et al. Venous thromboembolism in patients discharged after COVID-19 hospitalization // *Semin. Thromb. Hemost.* 2021. Vol. 47, N 4. P. 362–371. DOI: <https://doi.org/10.1055/s-0041-1727284>
14. Knight R., Walker V., Ip S. et al. Association of COVID-19 with major arterial and venous thrombotic diseases: a population-wide cohort study of 48 million adults in England and Wales // *Circulation.* 2022. Vol. 146, N 12. P. 892–906. DOI: <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.122.060785>
15. Kollias A., Kyriakoulis K.G., Lagou S. et al. Venous thromboembolism in COVID-19: a systematic review and meta-analysis // *Vasc. Med.* 2021. Vol. 26. P. 415–425. DOI: <https://doi.org/10.1177/1358863X21995566>
16. Cangemi R., Calvieri C., Falcone M. et al. Comparison of thrombotic events and mortality in patients with community-acquired pneumonia and COVID-19: a multicenter observational study // *Thromb. Haemost.* 2022. Vol. 122, N 2. P. 257–266. DOI: <https://doi.org/10.1055/a-1692-9939>
17. Shah D.P., Thaweethai T., Karlson E.W. et al. Sex differences in Long COVID // *JAMA Netw. Open.* 2025. Vol. 8, N 1. P. 2455430. DOI: <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2024.55430>
18. Burn E., Duarte-Salles T., Fernandez-Bertolin S. et al. Venous or arterial thrombosis and deaths among COVID-19 cases: a European network cohort study // *Lancet Infectio Dis.* 2022. Vol. 22, N 8. P. 1142–1152. DOI: [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(22\)00223-7](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(22)00223-7)
19. Liliequist A., Svensson P., Hofmann R. et al. From crisis to complications: a nationwide cohort study assessing one-year cardiovascular and thromboembolic risks after severe COVID-19 compared to matched controls // *J. Clin. Med.* 2024. Vol. 13, N 23. P. 7265. DOI: <https://doi.org/10.3390/jcm13237265>
20. Lu J.Y., Lu J.Y., Wang S.H. et al. New-onset cardiovascular diseases post SARS-CoV-2 infection in an urban population in the Bronx // *Sci. Rep.* 2024. Vol. 14, N 1. P. 31451. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-024-82983-7>

21. Hilser J.R., Spencer N.J., Afshari K. et al. COVID-19 is a coronary artery disease risk equivalent and exhibits a genetic interaction with ABO blood type // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2024. Vol. 44, N 11. P. 2321–2333. DOI: <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.124.321001>
22. Nyasulu P.S., Tamuzi J.L., Erasmus R.T. Burden, causation, and particularities of Long COVID in African populations: a rapid systematic review // *IJID Reg.* 2023. Vol. 8. P. 137–144. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijregi.2023.08.004>
23. Gerotziafas G.T., VanDreden P., Sergeantanis T.N. et al. Persisting endothelial cell activation and hypercoagulability after COVID-19 recovery – the prospective observational ROADMAP-Post COVID-19 study // *Hemato.* 2022. Vol. 3. P. 111–121. DOI: <https://doi.org/10.3390/hemato3010010>
24. Nicolai L., Kaiser R., Stark K. Thromboinflammation in long COVID – the elusive key to postinfection sequelae? // *J. Thromb. Haemost.* 2023. Vol. 21, N 8. P. 2020–2031. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jth.2023.04.039>
25. Fogarty H., Townsend L., Morrin H. et al. Persistent endotheliopathy in the pathogenesis of long COVID syndrome // *J. Thromb. Haemost.* 2021. Vol. 19, N 10. P. 2546–2553. DOI: <https://doi.org/10.1111/jth.15490>
26. Pavoni V., Giansello L., Horton A. Antiphospholipid antibodies in critically ill COVID-19 patients with thromboembolism: cause of disease or epiphenomenon? // *J. Thromb. Thrombolysis.* 2021. Vol. 52, N 2. P. 542–552. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11239-021-02470-y>
27. Barion B.G., Rocha T.R.F.D., Ho Y.L. et al. Extracellular vesicles are a late marker of inflammation, hypercoagulability and COVID-19 severity // *Hematol. Transfus. Cell Ther.* 2024. Vol. 46, N 2. P. 176–185. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.12.003>
28. Wang K., Khoramjoo M., Srinivasan K. et al. Sequential multi-omics analysis identifies clinical phenotypes and predictive biomarkers for long COVID // *Cell Rep. Med.* 2023. Vol. 4, N 11. P. 101254. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.xcrm.2023.101254>
29. Bocatonda A., Campello E., Simion C., Simioni P. Long-term hypercoagulability, endotheliopathy and inflammation following acute SARS-CoV-2 infection // *Expert Rev. Hematol.* 2023. Vol. 16, N 12. P. 1035–1048. DOI: <https://doi.org/10.1080/17474086.2023.2288154>
30. Evans P.C., Rainger G.E., Mason J.C. et al. Endothelial dysfunction in COVID-19: A position paper of the ESC working group for atherosclerosis and vascular biology, and the ESC Council of Basic Cardiovascular Science // *Cardiovasc Res.* 2020. Vol. 116, N 14. P. 2177–2184. DOI: <https://doi.org/10.1093/cvr/cvaa230>
31. Gonzalez-Ochoa A.J., Szolnoky G., Hernandez-Ibarra A.G., Fareed J. Treatment with sulodexide downregulates biomarkers for endothelial dysfunction in convalescent COVID-19 patients // *Clin. Appl. Thromb. Hemost.* 2025. Vol. 31. P. 10760296241297647. DOI: <https://doi.org/10.1177/10760296241297647>
32. Bikdeli B., Madhavan M.V., Gupta A. et al. Pharmacological agents targeting thromboinflammation in COVID-19: review and implications for future research // *Thromb. Haemost.* 2020. Vol. 120, N 7. P. 1004–1024. DOI: <https://doi.org/10.1055/s-0040-1713152>
33. Gerotziafas G.T., Catalano M., Theodorou Y. et al. The COVID-19 pandemic and the need for an integrated and equitable approach: an International Expert Consensus Paper // *Thromb. Haemost.* 2021. Vol. 121, N 8. P. 992–1007. DOI: <https://doi.org/10.1055/a-1535-8807>
34. Pillon S., Gomatou G., Dimakakos E. et al. A RAND/UCLA-modified VAS study on telemedicine, telehealth, and virtual care in daily clinical practice of vascular medicine // *J. Clin. Med.* 2024. Vol. 13, N 6. P. 1750. DOI: <https://doi.org/10.3390/jcm13061750>

Глава 4

Тромбогенные риски при COVID-19 и в постковидном периоде

Митьковская Н.П., Григоренко Е.А., Плешко А.А.

РЕЗЮМЕ

Системная инфекция, вызываемая SARS-CoV-2, ассоциируется с доказанным развитием коагулопатии и синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС), что определяет тяжесть течения заболевания и высокий риск неблагоприятного исхода. Постковидный синдром может быть объяснен комбинированными эффектами формирования скрытых резервуаров SARS-CoV-2, хронической гипоксии, стойкого воспалительного ответа, дисфункции эндотелия и тромбообразованием. Понимание механизма аномалий свертывания при Long COVID может помочь более эффективно ингибировать тромбоз и предотвратить прогрессирование поражения различных органов и систем.

ВВЕДЕНИЕ

Системная инфекция, вызываемая SARS-CoV-2, ассоциируется с развитием коагулопатии, что определяет особенности и тяжесть течения заболевания, риск неблагоприятного исхода и пролонгирование заболевания. Коагулопатия при коронавирусной инфекции клинически проявляется высокой частотой развития у пациентов с тяжелым течением COVID-19 венозного, артериального и микрососудистого тромбозов.

Со стороны сердечно-сосудистой системы морфологически при коронавирусной инфекции выявляется внутриклеточный и интерстициальный отек; тромбозы (рис. 1), микротромбозы и тромбоэмболии; повышение проницаемости сосудов; повреждение и некроз кардиомиоцитов; инфильтрация воспалительных

клеток или макрофагов; отложение коллагена с образованием интерстициального фиброза и рубцов в результате прямой кардиотоксичности на фоне локализации вируса непосредственно в миокарде [25].

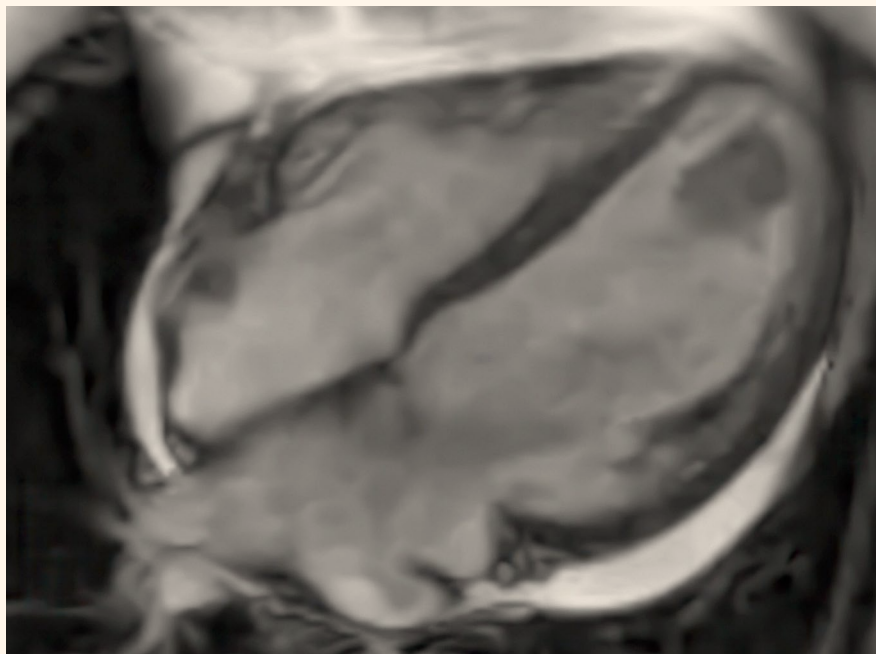


Рис. 1. МРТ сердца, тромб в полости левого желудочка, собственные данные авторов

Повышение содержания тропонина у пациентов с COVID-19 может быть обусловлено инфарктом миокарда 1-го и 2-го типов (у 45% пациентов в отделениях реанимации и интенсивной терапии и у 6,1% всех инфицированных пациентов), миокардитом, кардиомиопатией Такоцубо, аритмией, сердечной недостаточностью [22], ретромбозом, нарушением мозгового кровообращения, тромбоэмболией легочной артерии и коронарного русла, в связи с чем интерпретация изменений уровня данного показателя при дифференциальной диагностике в некоторых случаях затруднительна, может сопровождаться гипердиагностикой острого коронарного синдрома и должна осуществляться с учетом всей клинико-инструментальной картины заболевания [5, 34].

Инфаркт миокарда с коронарным тромбозом в исследовании, проведенном авторским коллективом, по данным коронароангиографии был диагностирован у 11% пациентов, из них у 72,2% лиц тромбоз коронарной артерии выявлялся в течение месяца от начала заболевания, у 16,7% лиц – до 6 месяцев после острого периода COVID-19, у 11,1% лиц – в периоде более 6 месяцев после COVID-19. У пациентов с инфекцией SARS-CoV-2 и острым коронарным синдромом тромбоз коронарной артерии развивался на фоне более высоких показателей интерлейкина (IL)-6, IL-1 β , липопротеин-ассоциированной фосфолипазы A2 и D-димера [6].

Дыхательная система при COVID-19 характеризуется нетипичными для бактериальной пневмонии и гриппа А изменениями (рис. 2): десквамацией пневмоцитов; лимфоцитарной и нейтрофильной инфильтрацией в интерстициальном пространстве на фоне отсутствия типичной для пневмонии экссудации; высокой частотой венозных и артериальных тромбоэмболических осложнений (35% у пациентов отделений реанимации и интенсивной терапии и 2,6% среди всех инфицированных пациентов) [4, 32]. Вирус SARS-CoV-2 связывается с рецепторами ангиотензинпревращающего фермента 2 (АПФ2) преимущественно альвеолоцитов типа 2, погружается в клетку-мишень, реплицируется в ней, вызывая воспаление и некроз альвеол, эндотелиоцитов легочных капилляров, провоци-

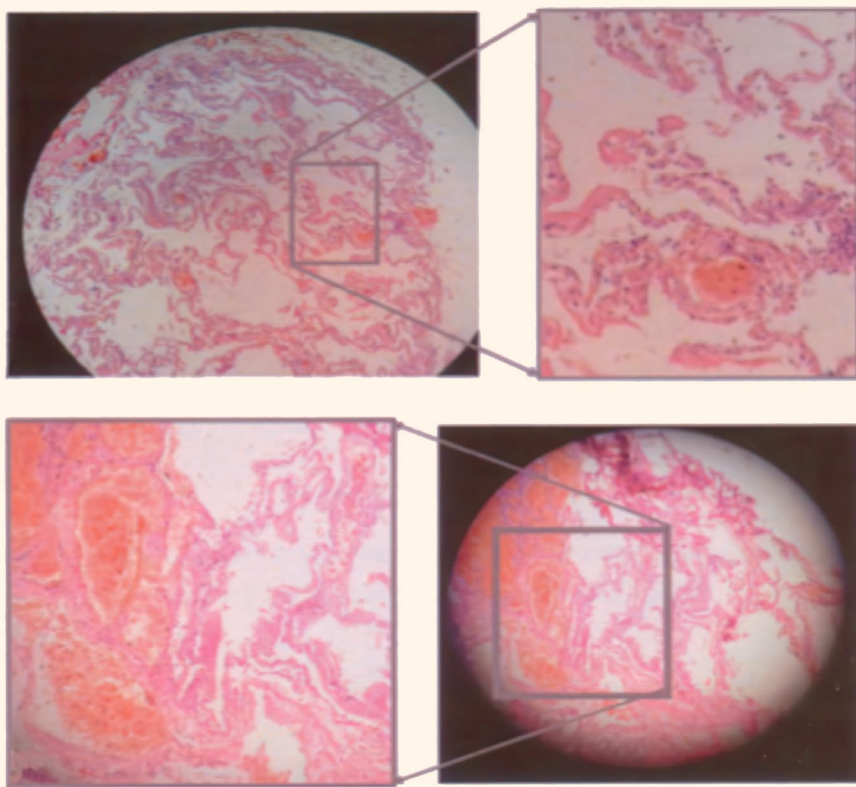


Рис. 2. Микропрепарат легкого пациента, умершего от COVID-19, собственные данные авторов

руя микроваскулярный тромбоз, способствующий расстройству оксигенации у пациентов с COVID-19 [29]. У лиц с инфекцией SARS-CoV-2, умерших от острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС), микротромбоз альвеолярных капилляров был распространен в 9 раз чаще в сравнении с данными пациентов, умерших от ОРДС, ассоциированного с вирусом гриппа А (H1N1) [7, 32].

При изучении аутопсийного материала печени пациентов с COVID-19 выявляются микровезикулярный стеатоз, очаговый некроз гепатоцитов, микротромбы в синусоидах. Доля лиц с поражением печени среди пациентов с тяжелой

формой COVID-19 значительно выше, чем при легком течении заболевания [4]. Острое почечное повреждение при COVID-19 сопровождается возрастанием риска внутрибольничной смерти в 3,9 раза, при наличии исходного повышенного уровня креатинина и мочевины на этапе поступления – в 3,5 раза [12].

Тяжелыми проявлениями коронавирусного поражения центральной нервной системы являются: острая некротическая энцефалопатия, синдром «геморрагического шока–энцефалопатии», синдром «гемиконвульсии–гемиплегии–эпилепсии», синдром «энцефалопатии–бифазных судорог с пониженной диффузией в гемисферах» или негерпетический непаранеопластический лимбический энцефалит [31].

Столь многообразная клиническая картина обусловлена сложными патогенетическими реакциями, возникающими в организме пациента с коронавирусной инфекцией: патологическая картина развивается в результате цитокинового шторма, формирующейся эндотелиальной дисфункции, эндотелиита и апоптоза эндотелия легочного микрососудистого русла, гипоксии, коагулопатии с развитием тромбозов и микротромбозов.

В исследовании Cenko E. et al. [11] на момент смерти пациентов концентрация провоспалительных цитокинов (IL-1 β , IL-1RA, IL-6, IL-8, IL-15, IL-16, MIR-1a, MIR-1b, MCP-1, M-CSF, MIF, IP-10, GRO-a, Eotaxin) значимо превышала нормальный уровень, что подтверждается данными нашего исследования [6] (рис. 3), и именно этот феномен, называемый «цитокиновым штормом», является мощным фактором повреждения эндотелия, создающим условия для внедрения вируса в эндотелиоциты.



Рис. 3. Уровень IL-6, IL-1 β и липопротеин-ассоциированной фосфолипазы A2 у пациентов с тромбозами и без на фоне коронавирусной инфекции [5].

* $p < 0,05$ по сравнению с пациентами без тромбоза коронарных артерий

Важным механизмом микрососудистого тромбоза, специфичным для COVID-19, является аффинность вируса к АПФ2 и экспрессия его на эндотелиальных клетках (ЭК) развитием эндотелиальной дисфункции и эндотелиита, которые сопровождаются апоптозом клеток эндотелия, микрососудистыми повреждениями, тромбозом и полиорганной недостаточностью [35] (рис. 4).

Разрушение и инфицирование эндотелиоцитов вызывает тромботический микроваскулит, плазменную гиперкоагуляцию и апоптоз клеток [35]. Апоптоз эндотелия легочного микрососудистого русла запускает диссеминацию возбудителей в крови. Инфицируют клетки-предшественники тромбоцитов и эндотелиоци-

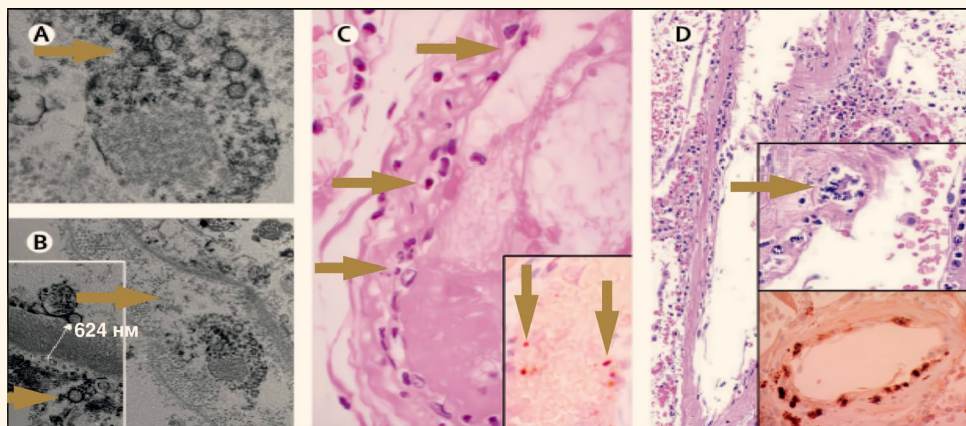


Рис. 4. Инфекция эндотелиоцитов и эндотелиит при COVID-19

А, В – электронная микроскопия ткани почки показывает вирусные включения в перитубулярном пространстве и вирусные частицы в эндотелиальных клетках капиллярных петель клубочка. Агрегаты вирусных частиц (стрелка) имеют плотную круглую поверхность и прозрачный центр. Звездочка на панели В указывает на перитубулярное пространство, соответствующее капилляру, содержащему вирусные частицы. Вставка на панели В показывает базальную мембрану клубочка с эндотелиальной клеткой и вирусной частицей (стрелка; около 150 нм в диаметре). С – образец резекции тонкой кишки пациента 3, окрашенный гематоксилином и эозином. Стрелки указывают на преобладающие инфильтраты мононуклеарных клеток в интиме вдоль просвета многих сосудов. Вставка на панели С показывает иммуногистохимическое окрашивание каспазы 3 в образцах тонкой кишки из серийного среза ткани, описанного на панели D. Паттерны окрашивания соответствовали апоптозу эндотелиальных клеток и мононуклеарных клеток, наблюдаемому на срезах, окрашенных гематоксилином и эозином, что указывает на то, что апоптоз индуцируется в значительной части этих клеток. D – посмертный образец легких, окрашенный гематоксилином и эозином, показал утолщенные легочные перегородки, включая крупный артериальный сосуд с инфильтрацией мононуклеаров и нейтрофилов (стрелка на верхней вставке). Нижняя вставка показывает иммуногистохимическое окрашивание каспазы 3 на том же образце легкого; эти паттерны окрашивания соответствовали апоптозу эндотелиальных клеток и мононуклеарных клеток, наблюдаемому на срезах, окрашенных гематоксилином и эозином (адаптировано из Varga Z. et al. [35])

тов костного мозга, в которых экспрессированы рецепторы АПФ2. Инфицированные мегакариоциты воспроизводят дефектные тромбоциты, потенцирующие тромбозы. SARS-CoV-2 может активировать тромбоциты и вызывать воспалительный ответ, который характеризуется синтезом широкого спектра иммуномодулирующих цитокинов, хемокинов и других медиаторов.

Коагулопатия, вызванная инфекцией SARS-CoV-2, имеет свои особенности: уникальную патологическую картину с наличием диффузного микротромбоза и кровоизлияний наряду с большим количеством внутрисосудистых мегакариоцитов во всех основных органах, включая легкие, сердце, почки и печень. Тромбоз микрососудов представляет собой клиническую диагностическую проблему, поскольку микротромбы трудно визуализировать из-за их малого размера (часто ≤ 10 мкм) при отсутствии специфических биомаркеров для их обнаружения. Клинически окклюзия микрососудов приводит к ишемии, последствия которой варьируют от изменений маркеров свертывания крови в плазме до тяжелой полиорганной недостаточности [11].

Прокоагулянтная картина у тяжелых пациентов с COVID-19 выявила повышенный уровень D-димера и гиперфибриногеномию, повышенную прочность

Таблица 1.

Лабораторные исследования, отражающие гемостаз пациентов с коагулопатией, связанной с COVID-19 (адаптировано из Gąsecka A. et al. [20])

Лабораторный показатель	Динамика, %	Комментарии
D-димер	4,2–6,1	Существенно повышен, 3–4-кратное повышение связано с высокой смертностью
Продукты разложения фибрина	1–6	Повышены
Фибриноген	6–25	Повышен. Тенденция к снижению, если состояние пациента прогрессирует до фенотипа коагулопатии потребления (например, ДВС)
АЧТВ	7	В пределах нормы или немного увеличенное
ПТВ	7–39	Тенденция к снижению, если состояние пациента прогрессирует до фенотипа коагулопатии потребления (например, ДВС)
Тромбоциты	1–10	В пределах нормы или умеренно увеличены. В пределах $100\text{--}150 \times 10^9$ клеток/л у 70–95% пациентов с тяжелой формой COVID-19, количество тромбоцитов $<100 \times 10^9$ клеток/л было выявлено примерно у 5% пациентов с тяжелой формой COVID-19. Показатель может быть несколько повышенным (на основании ограниченных данных, полученных в небольших когортах)
Вязкость плазмы	1–8	В среднем 2-кратное увеличение
Активность фактора VIII	8	Повышена
Фактор фон Виллебранда		Повышен
Активность антитромбина		Умеренно понижена
Свободный S-белок		Умеренно понижен
C-белок		Умеренно повышен

сгустка, обусловленную вкладом тромбоцитов и фибриногена в его формирование (табл. 1). Повышение уровня D-димера предсказывает тяжесть клинической картины COVID-19 и может сохраняться у пациентов после выписки из стационара. Увеличение уровня D-димера в крови после вакцинации против COVID-19 может свидетельствовать о повышенном риске развития вакциноиндуцированной тромбоцитопении и тромбоза [28].

LONG COVID / ПОСТКОВИДНЫЙ СИНДРОМ

Long COVID (постковидный синдром) относится к долгосрочному мультисистемному синдрому, наблюдаемому у выживших после коронавирусной инфекции пациентов, и определяется Центрами по контролю и профилактике заболеваний США и Национальными институтами здравоохранения как продолжение заболевания, которое длится более 4 недель после первоначального заражения [13]. Люди, длительно сохраняющие инфекцию SARS-CoV-2, страдают от структурных и функциональных нарушений различных систем: дыхательной, сердечно-сосудистой, гематологической, неврологической, мочевыделительной, желудочно-кишечной, опорно-двигательной и эндокринной, что обуславливает многоликость клинической картины постковидного синдрома (табл. 2).

Распространенность рецепторов клеточной мембраны АПФ2, опосредующих проникновение в клетки SARS-CoV-2, объясняет отдаленные осложнения вирусной инфекции в результате массивного повреждения органов и тканей. Инфекция SARS-CoV-2 характеризуется ускоренной репликацией в острой фазе с быстрым снижением вирусной нагрузки после первой недели. Однако результаты вскрытия у тяжелобольных пациентов с COVID-19 показали, что вирусная РНК может быть обнаружена через много месяцев у умерших, что позволяет утверждать, что длительное нахождение в организме вируса ассоциируется с неблагоприятными исходами [15].

Специфические симптомы при постковидном синдроме: отсутствие поражения легких, несмотря на наличие нарушения воздушного потока; распознанные при выполнении магнитно-резонансной томографии (МРТ) изменения микроструктуры белого вещества головного мозга и гипоперфузия серого вещества при исследовании с артериальным осевым сечением; результаты биопсии кожи, свидетельствующие об аксональной дегенерации, связанной с периферической нейропатией и тромботической васкулопатией; аносмия, свидетельствующая о длительном неврологическом постковидном синдроме, связанном с микрососудистым повреждением обонятельного анализатора; развитие мужского бесплодия вследствие перенесенной коронавирусной инфекции с избыточной генерацией активных форм кислорода, связанных с деятельностью митохондрий, которыми богата тестикулярная ткань; окклюзии вен сетчатки и др. [8].

Исследования патофизиологического механизма Long COVID свидетельствуют о многофакторном механизме его потенцирования: наличии скрытых резервуаров SARS-CoV-2, повреждении эндотелия сосудов при долговременной вирусной инфекции, дисрегуляции иммунной системы, хронической гипоксии и воспалительной реакции, которые инициируют коагуляцию и микротромбоз, приводящие к различным системным функциональным нарушениям и клиническим событиям, особенно у пациентов с коморбидной патологией [5] (рис. 5).

Развитию постковидного синдрома способствует формирование скрытых резервуаров SARS-CoV-2 на фоне снижения противовирусного иммунитета, что подтверждается более низкой частотой развития постковидного синдрома у вакцинированных людей. Предполагается, что скрытые резервуары SARS-CoV-2 в различных тканях являются источниками прямого инфицирования эндотелио-

Исследования стойких симптомов при постковидном синдроме (адаптировано из Wang C., 2022 [31])

Таблица 2.

Источник	Популяция	Время оценки	Симптомы (% пациентов)
Groff D, et al., 2021 [21]	57 исследований с участием 250 351 выжившего после COVID-19	1 месяц после острого течения COVID-19; 2 и 5 месяцев после заражения; 6 месяцев после COVID-19	Генерализованное тревожное расстройство (29,6%); общие функциональные нарушения (44,0%); усталость или мышечная слабость (37,5%); трудности с концентрацией внимания (23,8%); нарушения памяти (18,6%); когнитивные нарушения (17,1%); дисгевзия (11,2%); anosmia (13,4%); головная боль (8,7%); одышка (29,7%); кашель (13,1%); снижение подвижности (20,2%); снижение толерантности к физической нагрузке (14,7%); боль в суставах (10,0%); гриппоподобные симптомы (10,3%); общая боль (32,4%); постоянная лихорадка (0,9%); мышечная боль (12,7%); боль в груди (13,3%); сердцебиение (9,3%); желудочно-кишечные расстройства (9,3%)
Alkodaymi M.S. et al., 2022 [9]	63 исследования с участием 257 348 пациентов с COVID-19	3–<6 месяцев, 6–<9 месяцев, 9–<12 месяцев и ≥12 месяцев	Утомляемость, одышка, нарушения сна и трудности с концентрацией внимания (32, 25, 24 и 22% соответственно при наблюдении в течение 3–<6 месяцев); переносимость физической нагрузки, утомляемость, нарушения сна и одышка (45, 36, 29 и 25% соответственно при наблюдении в течение 6–<9 месяцев); утомляемость (37%) и одышка (21%) через 9–<12 месяцев и утомляемость, одышка, нарушения сна, миалгия (41, 31, 30 и 22% соответственно при наблюдении >12 месяцев)
Камилова У.К. и др., 2023 [3]	Белорусско-Узбекский проект с участием 10 908 пациентов	3 месяца и 6 месяцев	3 и 6 месяцев: слабость (31,8 и 24,1% соответственно); одышка (28,6 и 17,9% соответственно); повышение артериального давления (18,1 и 18,3% соответственно); сердцебиение (11,6 и 5,2% соответственно); кашель (8,2 и 3,7% соответственно); боль в груди (4,1 и 2,8% соответственно); потеря вкуса и обоняния (2,3 и 0,8% соответственно)

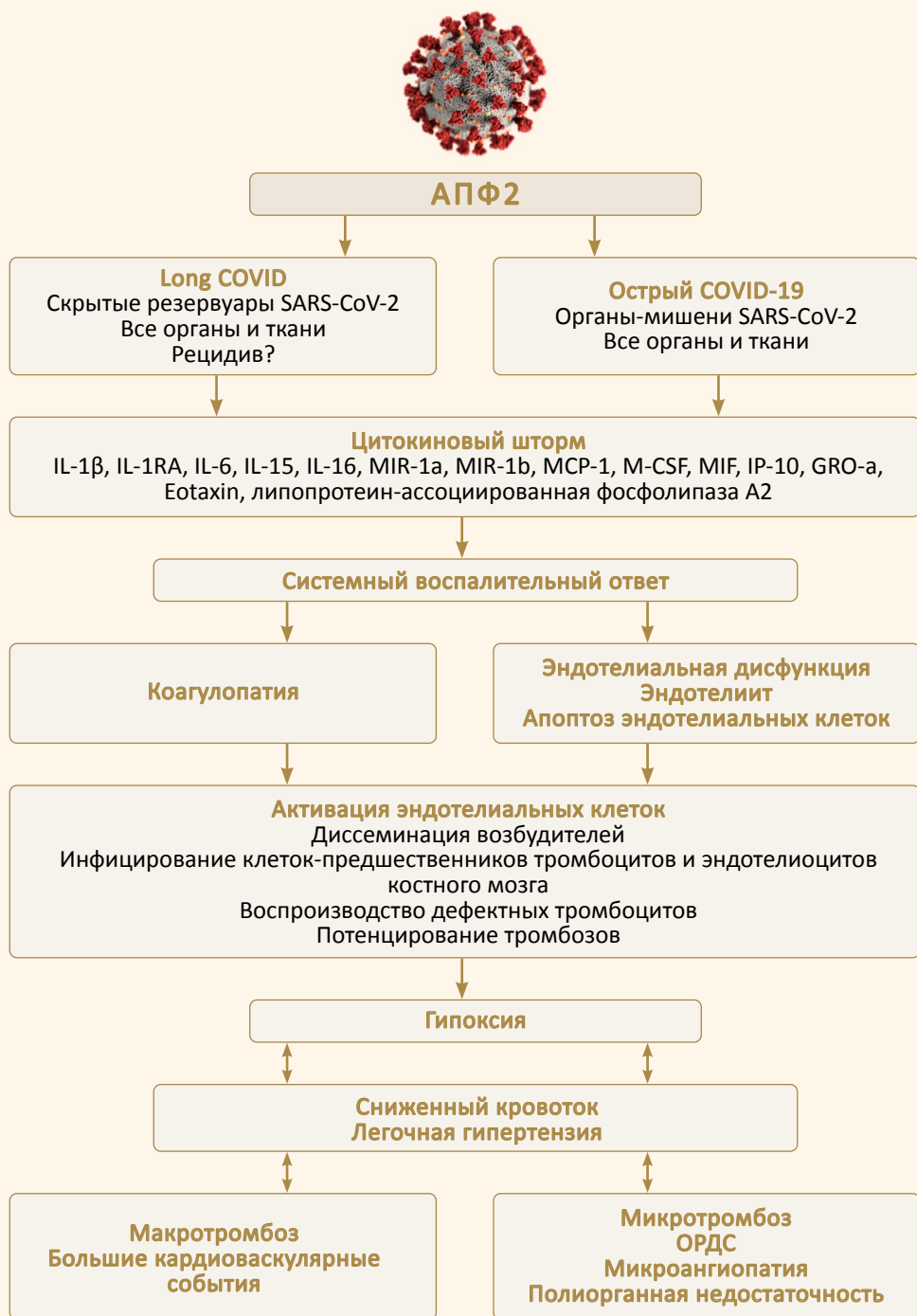


Рис. 5. Схема патофизиологической последовательности тромботических событий у пациентов с тяжелым течением COVID-19 и при рецидиве в постковидном периоде (адаптировано из Joly B.S. et al. [24])

цитов, высвобождения растворимых вирусных продуктов, инфекции моноцитов, вызывают активацию других вирусов, таких как вирус Эпштейна–Барр (ВЭБ), которые могут передавать вирус микрососудистым эндотелиоцитам, вызывая цитопатические эффекты с участием аутоантител. SARS-CoV-2 может транспортироваться в отдаленные ткани и органы [10], при этом механизм и средства перемещения вируса играют важную роль в активации коагуляции [33].

Одним из потенциальных механизмов рецидива COVID-19 может быть перемещение вирусов наноразмерными везикулами (экзосомами), которые, являясь универсальным средством межклеточной коммуникации, образуются внутри дендритных клеток, нейтрофилов, моноцитов, макрофагов, лимфоцитов, тромбоцитов, адипоцитов, нейронов, эпителиальных и эндотелиальных клеток в процессе эндоцитоза, а затем выделяются во внеклеточную среду и, взаимодействуя с другими клетками, доставляют свой груз [10, 16, 39]. Повторное появление вирусной РНК у выздоровевших после COVID-19 пациентов с рецидивом клинической картины в различных органах и системах ассоциируется с коварством истории «тroyанского коня».

Описаны различные признаки наличия скрытых резервуаров SARS-CoV-2, лежащих в основе сосудистой патологии при Long COVID: продолжительное выделение вируса с фекалиями, циркулирующие фрагменты РНК SARS-CoV-2, обнаружение вирусной РНК методом полимеразной цепной реакции в различных тканях при вскрытии более чем через 7 месяцев после острой коронавирусной инфекции; выявление вирусной РНК в пещеристом теле полового члена у мужчин с эректильной дисфункцией; способность белков SARS-CoV-2 S и N индуцировать протромботические факторы *in vitro*; связь с неоптимальным гуморальным и клеточным иммунитетом против SARS-CoV-2, а также повышение концентрации аутоантител, некоторые из которых, по аналогии с острым COVID-19, могут вызывать повреждение эндотелия; снижение проявлений постковидного синдрома после эффективной вакцинации против SARS-CoV-2 [8, 19]. Длительное вирусное присутствие, гипоксия и воспалительные реакции приводят к постоянному повреждению эндотелия, обширному эндотелииту и тромбозам.

ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ ТЕСТЫ ПРИ LONG COVID

Простая 4-миллиметровая кожная биопсия нормальной на вид кожи – диагностический метод, который использовали для исследования тромботических микроангиопатий, связанных с атипичным гемолитико-уремическим синдромом и трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток, а также при остром COVID-19.

Прямая биопсия других доступных тканей, включая легкие и периферические нервы, – это диагностический метод, который может позволить собрать доказательства повреждения сосудов, наличия микротромбов и прямого инфицирования SARS-CoV-2.

Вирусные частицы в стуле и периферической крови, а также гематологические/иммунологические отклонения, связанные с постковидным синдромом, также могут отслеживаться на протяжении длительного времени [8].

Эндотелиальная дисфункция является независимым фактором риска для постковидного синдрома [18]. ЭК регулируют кровоток и коагуляцию, инициируют и усиливают воспаление, а также поддерживают сосудистое напряжение, структуру и гомеостаз. Инфекция SARS-CoV-2 вызывает тяжелые эндотелиальные повреждения и эндотелиит, воспаление капилляров, тромбоз и новый аномальный ангиогенез [27]. Повреждение эндотелия увеличивает проницаемость сосудов и адгезию лейкоцитов при ослаблении антикоагулянтных свойств клеток за счет снижения антитромбина III, ингибитора пути тканевого фактора и белка С. Повреждения ЭК и системы микроциркуляции, вызванные воспалением, могут привести к массовому увеличению концентрации активатора плазминогена, что согласуется с высоким уровнем D-димеров у тяжелых пациентов с COVID-19. Таким образом, эндотелиальная травма, стойкая дисфункция эндотелия, повышенная проницаемость легочного капиллярного русла являются важнейшими составляющими формирования постковидного синдрома [27].

Повышенная проницаемость легочного капиллярного эндотелиального слоя способствует попаданию плазмы в полость альвеол и формированию гипоксии, которая приводит к активации и апоптозу ЭК, снижая их антикоагулянтные свойства [14]. Повреждение эндотелия вирусом, воспалением и гипоксией снижает скорость кровотока, вызывая агрегацию тромбоцитов и тромбоз [7]. Кроме того, патологический ангиогенез, который наблюдается в различных органах у умерших пациентов с COVID-19, является одним из проявлений эндотелиальной дисфункции [30].

Дисрегуляция иммунной системы при постковидном синдроме характеризуется повышением уровня интерферона- γ и IL-2, патологическими изменениями в лимфоцитах, моноцитах и В-лимфоцитах. Повышенное окислительное фосфорилирование и воспалительные реакции, связанные с активными формами кислорода, вытесняют воспалительные реакции, вызванные фактором некроза опухоли- α и IL-6, формируя постоянные симптомы и прогрессирование постковидного синдрома [17].

Воспаление, вызванное гипоксией, может еще больше усугубить дисфункцию капилляров и способствовать тромбозу, который на фоне гипоксемии может привести к увеличению уровня метаболитических токсинов, дефициту энергии, обширному повреждению клеток, их гибели и полиорганной недостаточности.

Из-за стойкости инфекции SARS-CoV-2 хроническое воспаление при постковидном синдроме может быть механизмом, который стимулирует тромбоциты и другие воспалительные клетки, способствуя активации прокоагулянтных факторов и разрушая защитную функцию эндотелия сосудов, тем самым вызывая аномальную коагуляцию. Хроническое стойкое воспаление при постковидном синдроме может стимулировать ЭК, тромбоциты и другие клетки, способствуя усилению прокоагулянтных факторов, и разрушать защитную функцию сосудистого эндотелия, вызывая аномальную коагуляцию (рис. 6) и формируя петлю обратной связи, где воспаление вызывает тромбоз, а возникающие тромбы способствуют поддержанию воспалительного процесса. Тромбоз может усугубить васкулит, что согласуется с результатами вскрытия умерших, подтверждаю-

щими, что постковидный синдром – это, по сути, тромботическое продолжение острой вирусной инфекции [36] (табл. 3).

Течение как острой инфекции SARS-CoV-2, так и постковидного синдрома имеет свои особенности, ассоциированные с наличием у пациентов коморбидной патологии. В нашем совместном с узбекскими коллегами исследовании у 22,3% лиц наблюдалось хотя бы одно сопутствующее сердечно-сосудистое заболевание (ССЗ), у 17,3% пациентов – сочетание ишемической болезни сердца и артериальной гипертензии, у 12,8% – сочетание трех и более ССЗ, а у 35,9% реконвалесцентов установлены три и более фактора кардиоваскулярного риска,

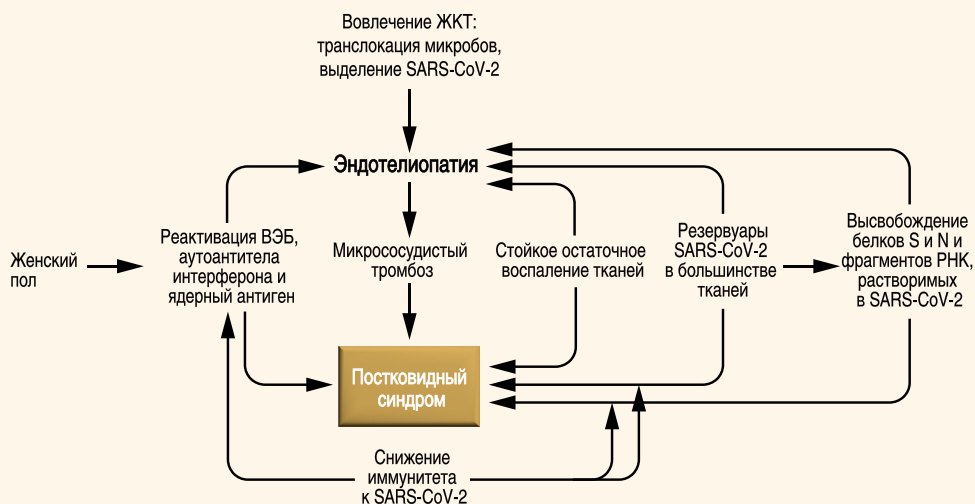


Рис. 6. Потенциальные механизмы, лежащие в основе Long COVID
(адаптировано из Ahamed J. et al., 2022 [8])

что ассоциировалось с повышением уровня гуморальных маркеров эндотелиальной дисфункции и более тяжелым течением вирусной инфекции [3, 4].

Количественное определение частоты развития тромбозов у пациентов после выписки показано в различных исследованиях [3] (табл. 3). Инфекция SARS-CoV-2 повышает риск тромбоэмболических осложнений не только в острый период заболевания. Через месяц после выздоровления наблюдается повышенный риск венозного тромбоза и, как следствие, опасная для жизни легочная эмболия. Ранняя профилактическая антикоагулянтная терапия при COVID-19 может быстро удалять различные прокоагулянтные вещества, тем самым защищая систему крови и окружающие ткани и органы от повреждений, подавляя инициирование коагуляции, тромбоза и его осложнений [1].

В настоящее время руководящие принципы и рекомендации показывают, что расширение профилактики венозной тромбоэмболии за пределы выписки из больницы может быть полезным, но польза ограничена высоким риском тромбоэмболии на фоне COVID-19 [31] (табл. 4). Понимание механизма аномалий свертывания при постковидном синдроме может помочь более эффективно ингибировать тромбоз и предотвратить прогрессирование патологических процессов.

Таблица 3.

Исследования тромбозов и тромбоземболий при Long COVID (адаптировано из Wang C., 2022 [31])

Ссылки	Популяция	Конечные точки/цели	Результаты	Выводы
Giannis et al., 2020 [20]	n=4906	Тромбоземболические исходы и смертность после выписки	Венозная тромбоземболия (ВТЭ) была диагностирована у 1,55% после выписки и включала 0,90% случаев тромбоза глубоких вен, 0,85% случаев тромбоземболии легочной артерии	ВТЭ, артериальная тромбоземболия и смертность от всех причин часто возникали после госпитализации пациентов по поводу COVID-19. Анти тромбоземболическая терапия после выписки снизила риск на 46%
von Meijenfeldt et al., 2021 [38]	n=52	Гемостатический статус пациентов с перенесенной инфекцией COVID-19	Уровни ингибитора активатора плазминогена 1 (PAI-1) были выше у пациентов по сравнению с контрольной группой как при поступлении, так и при 4-месячном наблюдении	У пациентов с COVID-19 наблюдались устойчивые протромбоземболические изменения и снижение фибринолитического потенциала плазмы через 4 месяца после выписки из больницы
Камилова У.К. и др., 2023 [3]	n=152	Факторы, повышающие кардиоваскулярный риск после инфекции COVID-19	У 35,9% реконвалесцентов были выявлены три и более фактора, повышающие кардиоваскулярный риск. У пациентов с коморбидной сердечно-сосудистой патологией, перенесших COVID-19, частота встречаемости факторов риска и клиническое течение заболевания были ассоциированы с повышением уровня гуморальных маркеров эндотелиальной дисфункции	Ретроспективный анализ историй болезни 10908 стационарных пациентов с COVID-19 продемонстрировал, что в 6,0% случаев развились тромбоземболические осложнения

Таблица 4.

Рекомендации по профилактике тромбозов и тромбозмболий (адаптировано из Wang C., 2022 [31])

Руководства	Группы пациентов с показаниями для антитромботической терапии после выписки	Рекомендации по антитромботической терапии после выписки
ASH	Подозрение или подтвержденная венозная тромбозмболия (ВТЭ) или другие показания к антитромботической терапии	Амбулаторная антитромботическая профилактика не применяется у выписанных пациентов с COVID-19 без подозрения или подтверждения ВТЭ или других показаний к антитромботической терапии. Нежелательные последствия могут перевесить желаемые результаты
SSC-ISTH	Госпитализированные пациенты с COVID-19 с критериями высокого риска ВТЭ (включая пожилую возраст, госпитализацию в отделение интенсивной терапии, онкологическую патологию, анамнез ВТЭ, тромбофилию, тяжелую гиподинамию, повышенный уровень D-димера)	Продленная тромбпрофилактика после выписки должна рассматриваться для всех госпитализированных пациентов с COVID-19, которые соответствуют критериям высокого риска ВТЭ
ACC	Пациенты с повышенным риском ВТЭ (включая пациентов с ограниченной подвижностью и анамнезом ВТЭ или активным злокачественным новообразованием)	После выписки долгосрочная профилактика с использованием низкомолекулярного гепарина или прямых пероральных антикоагулянтов может снизить риск ВТЭ, но увеличить количество кровотечений, включая массивные кровотечения. Хотя нет данных, специфичных для COVID-19, разумно использовать индивидуальную стратификацию риска тромбоза и кровотечения, а затем рассмотреть возможность продления профилактики (до 45 дней) для пациентов с повышенным риском ВТЭ

Окончание таблицы 4.

Руководства	Группы пациентов с показаниями для антитромботической терапии после выписки	Рекомендации по антитромботической терапии после выписки
ACF	Пациенты с повышенным риском ВТЭ (например, пожилые люди, онкологические пациенты, пациенты с ожирением, беременные женщины, пациенты с застойной сердечной недостаточностью или с ВТЭ в анамнезе)	Продленная профилактика ВТЭ не является необходимой для всех выписанных пациентов с COVID-19. Рекомендуется провести многопрофильное обсуждение при выписке или незадолго до нее, чтобы определить, есть ли у пациентов постоянные факторы риска ВТЭ, может ли быть полезна длительная постгоспитальная профилактика ВТЭ, и обеспечить доступность профилактики ВТЭ
Бельгийское клиническое руководство	Пациенты с повышенным риском ВТЭ (например, пациенты, госпитализированные в отделение интенсивной терапии, с известным тромбозом, ожирением, принимающие высокие дозы эстрогена, с иммобилизацией, сердечной недостаточностью, дыхательной недостаточностью, в возрасте 70 лет и более, с активным онкологическим заболеванием, с личным или семейным анамнезом ВТЭ и/или перенесшие в течение последних 3 месяцев операцию)	Если присутствуют другие факторы риска ВТЭ, рекомендуется продлить профилактическое лечение до 4–6 недель после выписки

АНТИТРОМБОТИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ ПАЦИЕНТОВ С COVID-19, РЕКОМЕНДОВАННАЯ НА АМБУЛАТОРНОМ ЭТАПЕ ЛЕЧЕНИЯ

У отдельных пациентов, госпитализированных с COVID-19, профилактические дозы ривароксабана после выписки в течение 30 дней могут быть рассмотрены для уменьшения риска венозной тромбоэмболии.

Пациенты с дыхательной недостаточностью, а также пациенты с высоким кардиоваскулярным и тромбоэмболическим риском развития осложнений (≥ 3 баллов по таблице факторов риска) переводятся на лечебные дозы антикоагулянтов [23].

У пациентов, перенесших COVID-19, необходимо учитывать факторы риска развития тромбозов: наличие активного онкологического заболевания (пациенты с метастазами в региональные лимфоузлы или с отдаленными метастазами, которые получали химиотерапию или лучевую терапию в течение последних 6 месяцев), венозной тромбоэмболии/наличие тромбозов любой локализации в анамнезе (кроме тромбоза поверхностных вен), иммобилизации (планируется постельный режим [с возможностью пользоваться ванной/туалетом] в связи со сниженной двигательной мобильностью пациента или рекомендациями врача в течение ≥ 3 дней), диагностированной тромбофилии (дефициты антитромбина, протеинов С или S, антифосфолипидный синдром, мутация гена фактора V Лейден, мутация гена протромбина G-20210A) [23].

ПОТЕНЦИАЛЬНЫЕ ОТДАЛЕННЫЕ ПОСЛЕДСТВИЯ ИНФЕКЦИИ SARS-COV-2 НА ФУНКЦИОНИРОВАНИЕ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ

В долгосрочной перспективе могут увеличиваться клинические проявления коагулопатий: повторных инфарктов миокарда, инфарктов мозга, тромбозов стентов, тромбоэмболий. Необходимо динамическое исследование состояния сердечно-сосудистой системы у пациентов, перенесших COVID-19.

К сожалению, в настоящее время нет эффективного лечения Long COVID. Поэтому профилактика имеет важное значение для снижения степени тромботического повреждения и потенциального смягчения долгосрочных последствий, уменьшения бремени постковидного синдрома для пациентов и систем здравоохранения. При остром COVID-19 важность контроля репликации вируса и предотвращения воспаления не вызывает сомнения. Однако раннее удаление прокоагулянтных веществ и защита эндотелия сосудов может быть лучшим средством предотвращения длительных тромботических рисков в постковидном периоде. Недостаточная диагностика и/или неадекватная тромбопрофилактическая терапия потенциально предотвратимых микро- и макрососудистых тромбозов и их сердечно-сосудистых осложнений (табл. 5) могут лежать в основе высокой частоты не-ОРДС-ассоциированной гибели пациентов с инфекцией SARS-CoV-2.

Выполненное белорусскими авторами исследование у иммунокомпетентных пациентов с острой цитомегаловирусной инфекцией (ОЦМВ) продемонстрирова-

Таблица 5.
Метаанализ выявленных изменений у бессимптомных пациентов (адаптировано из Kronbichler A., 2020 [26])

Результаты лабораторных исследований	Общее количество обследованных пациентов	Количество пациентов с изменениями	Доля пациентов с изменениями (всего), %	Доля	Доля пациентов с изменениями (95% ДИ) по данным метаанализа, %	Гетерогенность P , %	Доля пациентов с изменениями (95% ДИ), %
Норма	62	34	54,84		61,74 (30,12–88,62)	80,98 ($p=0,0219$)	63,41 (46,81–80,00)
Аномалия	62	28	45,16		38,26 (11,38–69,88)	80,98 ($p=0,0219$)	36,60 (20,00–53,19)
Лейкопения	102	17	16,67		17,15 (10,56–24,96)	0 ($p=0,3411$)	16,38 (12,77–20,00)
Лейкоцитоз	102	1	0,98		1,45 (0,06–4,63)	0 ($p=0,3620$)	0,91 (0–1,82)
Лимфоцитопения	117	19	16,24		16,79 (10,67–23,97)	0 ($p=0,3831$)	20,00 (10,64–20,00)
Повышение уровня лактатдегидрогеназы	102	15	14,71		13,24 (0,88–36,70)	88,01 ($p=0,0039$)	13,95 (4,26–23,64)
Повышение содержания СРБ	122	17	13,93		14,48 (8,85–21,22)	1,30 ($p=0,3631$)	15,00 (8,51–18,18)
Повышение прокальцитонина	122	8	6,56		9,54 (0,02–33,23)	88,08 ($p=0,0002$)	10,00 (0–26,09)
Повышение уровня D-димера	62	5	8,06		9,87 (0,20–39,96)	81,23 ($p=0,0210$)	10,87 (0–21,74)
Норма	135	51	37,78		43,34 (22,77–65,20)	83,12 ($p=0,0001$)	43,90 (6,67–100)
Аномалия	135	84	62,22		56,66 (34,80–77,24)	83,12 ($p=0,0001$)	56,10 (0–93,33)
Эффект «матового стекла»	80	36	45,00		43,09 (13,42–75,86)	88,13 ($p=0,0001$)	34,51 (0–93,33)
Тени пятна	80	15	18,75		11,86 (1,26–31,02)	75,46 ($p=0,0067$)	5,00 (0–31,71)
Консолидации	80	1	1,25		2,510 (0,27–6,91)	0 ($p=0,9162$)	0 (0–2,44)
Тени полоски	80	5	6,25		5,03 (0,57–13,56)	40,57 ($p=0,1683$)	0 (0–12,16)
Бронхит	80	1	1,25		2,51 (0,27–6,91)	0 ($p=0,9162$)	0 (0–2,44)
Признаки пневмонии	96	40	41,67		31,25 (3,96–96,65)	98,41 ($p=0,0001$)	36,67 (2,44–70,91)

ло вероятность развития тромбоэмболических осложнений различных локализаций у взрослых пациентов до 7%, что требует стратификации модифицируемых и немодифицируемых факторов риска и контроля уровней СРБ и D-димера, которые являются прогностически неблагоприятными лабораторными показателями риска развития тромбоэмболических осложнений при ОЦМВ [2]. Полученные результаты свидетельствуют в пользу предположения, что не только инфекция SARS-CoV-2, но и другие вирусные инфекции имеют свои механизмы повышения риска тромбоэмболических осложнений [29].

Проведение диагностических исследований для верификации тромбоэмболических событий в настоящее время не носит системный характер, в связи с чем распространенность тромбозов и тромбоэмболии легочной артерии у пациентов с постковидным синдромом может быть недооценена. Учитывая большое количество исследований, сигнализирующих о наличии инвалидирующих последствий у реконвалесцентов COVID-19 и необходимости последующей медикаментозной и немедикаментозной реабилитации, актуальным является поиск новых биомаркеров, в том числе коагуляции, фибринолиза, активации эндотелия, ассоциированных с течением, ранними исходами и поздними осложнениями у пациентов с инфекцией SARS-CoV-2, и разработка клинических протоколов, конкретизирующих профилактику и ведение пациентов с ранними и поздними осложнениями COVID-19, коморбидной патологией, позиционирующих индивидуальный подход к профилактике и лечению данной категории пациентов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Арутюнов Г.П., Козиолова Н.А., Тарловская Е.И. и др. Согласованная позиция экспертов Евразийской ассоциации терапевтов по некоторым новым механизмам патогенеза COVID-19: фокус на гемостаз, вопросы гемотрансфузии и систему транспорта газов крови // Кардиология. 2020. Т. 60, № 5. С. 9–19. DOI: <https://doi.org/10.18087/cardio.2020.5.n1132>
2. Гуцалюк И.Я., Доценко М.Л. Клинические особенности острой цитомегаловирусной инфекции, сопровождающейся тромботическими осложнениями, у иммунокомпетентных пациентов // Медицинский журнал. 2024. № 1. С. 22–32. DOI: <https://doi.org/10.51922/1818-426X.2024.1.22>
3. Камилова У.К., Машарипова Д.Р., Нуриддинов Н.А. и др. Анализ распространенности сердечно-сосудистых событий и факторов, повышающих кардиоваскулярный риск, у пациентов, перенесших коронавирусную инфекцию COVID-19 // Кардиология в Беларуси. 2023. Т. 15, № 4. С. 446–459. DOI: <https://doi.org/10.34883/PI.2023.15.4.002>
4. Митьковская Н.П., Григоренко Е.А., Рузанов Д.Ю., Статкевич Т.В. Коронавирусная инфекция COVID-19 и коморбидность // Наука и инновации, 2020. № 7. С. 50–60. DOI: <https://doi.org/10.29235/1818-9857-2020-7-50-60>
5. Плешко А.А., Петрова Е.Б., Гунич С.В. и др. Коронавирусная инфекция (SARS-CoV-2): фокус на COVID-19 ассоциированную коагулопатию // Неотложная кардиология и кардиоваскулярные риски. 2021. Т. 5, № 1. С. 1223–1233. DOI: <https://doi.org/10.51922/2616-633X.2021.5.2.1223>
6. Плешко А.А., Колядко М.Г., Русских И.И. и др. Некоторые аспекты воспаления и эндотелиальной дисфункции у лиц с подтвержденной новой коронавирусной инфекцией SARS-

- CoV-2 и острым тромбозом коронарных артерий // Кардиология в Беларуси. 2022, № 4. С. 388–395. DOI: <https://doi.org/10.34883/PI.2022.14.4.002>
7. Ackermann M., Verleden S.E., Kuehnel M. et al. Pulmonary vascular endothelialitis, thrombosis and angiogenesis in COVID-19 // N. Engl. J. Med. 2020. Vol. 383, N 2, P. 120–128. DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2015432>
8. Ahamed J., Laurence J. Long COVID endotheliopathy: hypothesized mechanisms and potential therapeutic approaches // J. Clin. Invest. 2022. Vol. 132, N 15. P. 161167. DOI: <https://doi.org/10.1172/JCI161167>
9. Alkodaymi M.S., Omrani O.A., Fawzy N.A. et al. Prevalence of post-Acute COVID-19 syndrome symptoms at different follow-up periods: a systematic review and meta-analysis // Clin. Microbiol. Infect. 2022. Vol. 28, N 5. P. 657–666. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2022.01.014>
10. Barberis E., Vanella V. V., Falasca M. et al. Circulating exosomes are strongly involved in SARS-CoV-2 infection // Front. Mol. Biosci. 2021. Vol. 8. P. 632290. DOI: <https://doi.org/10.3389/fmolb.2021.632290>
11. Cenko E., Badimon L., Bugiardini R. et al. Cardiovascular disease and COVID-19: a consensus paper from the ESC Working Group on Coronary Pathophysiology & Microcirculation, ESC Working Group on Thrombosis and the Association for Acute CardioVascular Care (ACVC), in collaboration with the European Heart Rhythm Association (EHRA) // Cardiovasc. Res. 2021. Vol. 117, N 14. P. 2705–2729. DOI: <https://doi.org/10.1093/cvr/cvab298>
12. Cheng Y., Luo R., Wang K. et al. Kidney disease is associated with in-hospital death of patients with COVID-19 // Kidney Int. 2020. Vol. 97, N 5. P. 829–838. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.kint.2020.03.005>
13. Crook H., Raza S., Nowell J. et al. Long COVID – mechanisms, risk factors, and management // BMJ. 2021. Vol. 374. P. 1944. DOI: <https://doi.org/10.1136/bmj.n1648>
14. Cueto-Robledo G., Porres-Aguilar M., Puebla-Aldama D. et al. Severe pulmonary hypertension: an important sequel after severe post-acute COVID-19 pneumonia // Curr. Probl. Cardiol. 2022. Vol. 47, N 3. P. 101004. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cpcardiol.2021.101004>
15. Desimmie B.A., Raru Y.Y., Awadh H.M. et al. Insights into SARS-CoV-2 persistence and its relevance // Viruses. 2021. Vol. 13, N 6. P. 1025. DOI: <https://doi.org/10.3390/v13061025>
16. Eymieux S., Uzbekov R., Rouillé Y. et al. Secretory vesicles are the principal means of SARS-CoV-2 egress // Cells. 2021. Vol. 10, N 8. P. 2047. DOI: <https://doi.org/10.3390/cells10082047>
17. Fernández-Lázaro D., Sánchez-Serrano N., Mielgo-Ayuso J. et al. Long COVID a new derivative in the chaos of SARS-CoV-2 infection: the emergent pandemic? // J. Clin. Med. 2021. Vol. 10, N 24. P. 5799. DOI: <https://doi.org/10.3390/jcm10245799>
18. Fogarty H., Townsend L., Morrin H. et al. Irish COVID-19 Vasculopathy Study (iCVS) investigators. Persistent endotheliopathy in the pathogenesis of long COVID syndrome // J. Thromb. Haemost. 2021. Vol. 19, N 10. P. 2546–2553. DOI: <https://doi.org/10.1111/jth.15490>
19. Garcíá-Abellán J., Padilla S., Fernández-González M. et al. Antibody response to SARS-CoV-2 is associated with long-term clinical outcome in patients with COVID-19: a longitudinal study // J. Clin. Immunol. 2021. Vol. 41, N 7. P. 1490–1501 DOI: <https://doi.org/10.1007/s10875-021-01083-7>
20. Gąsecka A., Borovac J.A., Guerreiro R.A. et al. Thrombotic complications in patients with COVID-19: pathophysiological mechanisms, diagnosis, and treatment // Cardiovasc. Drugs Ther. 2021. Vol. 35, N 2. P. 215–229. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10557-020-07084-9>

21. Groff D., Sun A., Ssentongo A.E. et al. Short-term and long-term rates of postacute sequelae of SARS-CoV-2 infection: a systematic review // JAMA Netw. Open. 2021. Vol. 4, N 10. P. 2128568. DOI: <https://doi.org/10.1001/jamanetworkop20en.2021.28568>
22. Hendren N.S., Drazner M.H., Bozkurt B. et al. Description and proposed management of the acute COVID-19 cardiovascular syndrome // Circulation. 2020. Vol. 141, N 23. P. 1903–1914. DOI: <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047349>
23. Schulman S., Sholzberg M., Spyropoulos A.C. et al. ISTH guidelines for antithrombotic treatment in COVID-19 // J. Thromb. Haemost. 2022. Vol. 20, N 10. P. 2214–2225. DOI: <https://doi.org/10.1111/jth.15808>
24. Joly B.S., Siguret V., Veyradier A. Understanding pathophysiology of hemostasis disorders in critically ill patients with COVID-19 // Intens. Care Med. 2020. Vol. 46, N 8. P. 1603–1606. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00134-020-06088-1>
25. Kotecha T., Knight D.S., Razvi Y. et al. Patterns of myocardial injury in recovered troponin-positive COVID-19 patients assessed by cardiovascular magnetic resonance // Eur. Heart J. 2021. Vol. 42, N 19. P. 1866–1878. DOI: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab075>
26. Kronbichler A., Kresse D., Yoon S. et al. Asymptomatic patients as a source of COVID-19 infections: a systematic review and meta-analysis // Int. J. Infect. Dis. 2020. Vol. 98. P. 180–186. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.06.052>
27. Levi M., Coppens M. Vascular mechanisms and manifestations of COVID-19 // Lancet Respir. Med. 2021. Vol. 9, N 6. P. 551–553. DOI: [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(21\)00221-6](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(21)00221-6)
28. Lippi G., Mullier F., Favaloro E.J. D-dimer: old dogmas, new (COVID-19) tricks // Clin. Chem. Lab. Med. 2022. Vol. 61, N 5. P. 841–850. DOI: <https://doi.org/10.1515/ccbm-2022-0633>
29. Mackman N., Antoniak S., Wolberg A.S. et al. Coagulation Abnormalities and thrombosis in patients infected with SARS-CoV-2 and other pandemic viruses // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. 2020. Vol. 40, N 9. P. 2033–2044. DOI: <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.120.314514>
30. Madureira G., Soares R. The misunderstood link between SARS-CoV-2 and angiogenesis. A narrative review // Pulmonology. 2023. Vol. 29, N 4. P. 323–331. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.pulmoe.2021.08.004>
31. Wang C., Yu C., Jing H. et al. Long COVID: the nature of thrombotic sequelae determines the necessity of early anticoagulation // Front. Cell Infect. Microbiol. 2022. Vol. 12. P. 861703. DOI: <https://doi.org/10.3389/fcimb.2022.861703>
32. Piazza G., Campia U., Hurwitz S. et al. Registry of arterial and venous thromboembolic complications in patients with COVID-19 // J. Am. Coll. Cardiol. 2020. Vol. 76, N 18. P. 2060–2072. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.08.070>
33. Rosell A., Havervall S., von Meijenfält F. et al. Patients with COVID-19 have elevated levels of circulating extracellular vesicle tissue factor activity that is associated with severity and mortality – brief report // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. 2021. Vol. 41, N 2. P. 878–882. DOI: <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.120.315547>
34. Tavazzi G., Pellegrini C., Maurelli M. et al. Myocardial localization of coronavirus in COVID-19 cardiogenic shock // Eur. J. Heart Fail. 2020. Vol. 22, N 5. P. 911–915. DOI: <https://doi.org/10.1002/ehf.1828>
35. Varga Z., Flammer A.J., Steiger P. et al. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19 // Lancet. 2020. Vol. 395, N 10234. P. 1417–1418. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30937-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30937-5)

36. Violi F., Harenberg J., Pignatelli P. et al. COVID-19 and Long-COVID thrombosis: from clinical and basic science to therapeutics // *Thromb. Haemost.* 2024. Vol. 124, N 4. P. 286–296. DOI: <https://doi.org/10.1055/s-0043-1776713>
37. von Meijenfelt F.A., Havervall S., Adelmeijer J. et al. Persistent endotheliopathy in the pathogenesis of long COVID syndrome: comment from von Meijenfelt et al. // *J. Thromb. Haemost.* 2022. Vol. 20, N 1. P. 267–269. DOI: <https://doi.org/10.1111/jth.15580>
38. Yan Y.Y., Zhou W.M., Wang Y.Q. et al. The potential role of extracellular vesicles in COVID-19 treatment: opportunity and challenge // *Front. Mol. Biosci.* 2021. Vol. 8. P. 699929. DOI: <https://doi.org/10.3389/fmolb.2021.699929>

Глава 5

Постковидный синдром в практике терапевта

Драпкина О.М., Горшков А.Ю., Бернс С.А.

РЕЗЮМЕ

Пандемия коронавирусной инфекции показала значимость правильной организации работы терапевтической службы. В настоящее время во всех странах на хронические неинфекционные заболевания (ХНИЗ) приходится наибольшая часть обращений к терапевтам, которые в период пандемии столкнулись с тем, что течение инфекции у данной категории пациентов может приводить к декомпенсации основного заболевания. Связано это с тем, что коронавирусная инфекция оказывает системное действие на организм человека – невозможно выделить орган или систему, которые бы не были задействованы в инфекционном процессе. Развитие инфекции у пациентов с ХНИЗ нередко сопровождалось высоким риском тяжелых форм инфекции, осложнений и неблагоприятных исходов. Изучение патогенетических, иммунологических, клинических особенностей коронавирусной инфекции у пациентов с ХНИЗ позволяет предотвращать неблагоприятное течение инфекции. Глобальный взгляд на закономерности развития пандемии на фоне неуклонного роста числа пациентов с ХНИЗ можно определить как синдемию. Такой подход позволяет определить стратегии работы системы здравоохранения в период пандемии, учитывая не только особенности эпидемического процесса, но и факторы риска ХНИЗ, что позволит уменьшить серьезные последствия и негативное влияние пандемии COVID-19.

ВВЕДЕНИЕ

С начала XXI в., несмотря на продолжающийся технологический прогресс, человечество уже столкнулось с рядом эпидемий, которые стали вызовом для глобальной системы здравоохранения.

В соответствии с решением Комитета по коронавирусной инфекции 5 мая 2023 г. глава Всемирной организации здравоохранения сообщил о завершении пандемии COVID-19, поскольку коронавирусная инфекция более не представляла собой чрезвычайную ситуацию международного значения. В то же время эксперты считают, что сохраняется неопределенность, связанная с потенциальной изменчивостью SARS-CoV-2. На сегодняшний день определенно можно считать COVID-19 устойчивой проблемой здравоохранения многих стран.

Число подтверждённых случаев COVID-19, о которых ВОЗ сообщает еженедельно
7 дней до 5 января 2020 года – 7 дней до 19 октября 2025 года

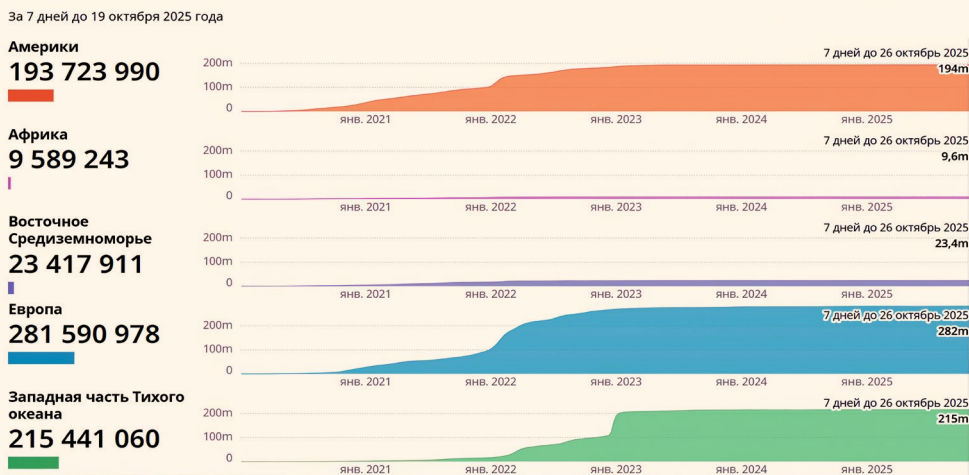


Рис. 1. Подтвержденные случаи COVID-19 [3]

На конец октября 2025 г. зафиксировано более 770 миллионов подтвержденных случаев COVID-19 (рис. 1).

К путям «усовершенствования» SARS-CoV-2 относятся:

- SARS-CoV-2 может улучшить свою трансмиссивность – способность к инфицированию как можно большего количества лиц. Оценивается она по среднему количеству людей, зараженных от одного человека до его изоляции;
- повышение вирулентности;
- коронавирус может лучше «уходить от иммунного ответа» – антител и других механизмов защиты, в частности Т-клеток. По сути, это и отмечалось у коронавируса человека 229Е.

ХНИЗ также можно рассматривать в контексте пандемии, поскольку количество лиц, страдающих ХНИЗ, неуклонно возрастает, что оказывает значительную нагрузку на здравоохранение в большинстве стран. На сегодня отмечаются

серьезные последствия и негативное взаимодействие COVID-19 с ХНИЗ, что позволяет отнести эти состояния с определенной долей допущения к синдемии.

СИНДЕМИЯ

Синдемия – взаимодействие между эпидемией и наличием ХНИЗ, усугубляемое социальным, экономическим и региональным неравенством многих видов. При синдемии невозможно опираться только на стратегии сокращения линий передачи вируса, поскольку нужно воздействовать еще и на факторы риска ХНИЗ [1, 2].

Ситуация усугубляется и тем, что существует определенная общность между факторами риска ХНИЗ и инфекционным процессом. Действительно, такие факторы риска инфекционных болезней, как неправильные привычки питания, курение, употребление алкоголя, стресс острый и хронический, гиподинамия, традиционно относятся и к факторам риска ХНИЗ.

У пациентов с ожирением, хронической обструктивной болезнью легких, сахарным диабетом, кардиоваскулярной патологией отмечаются более тяжелые последствия осложнений коронавирусной инфекции вследствие более высокой экспрессии рецепторов ангиотензинпревращающего фермента 2 в сердце, жировой ткани и легких [3, 4]. Таким образом, имеет место феномен взаимного отягощения.

В нескольких исследованиях сообщалось о сохранении субклинической и/или симптоматической инфекции, вызванной SARS-CoV-2, в течение 3 месяцев после заражения [5, 6]. Другими исследователями было обнаружено выделение SARS-CoV-2 из обоих легких в течение 4 месяцев и из желудочно-кишечного тракта в течение 2 месяцев [7, 8].

Обращаясь к терминологии патологий, связанных с COVID-19, стоит обратить внимание на некоторые из них [9].

ПОСТКОВИДНЫЙ СИНДРОМ

Согласно Международному классификатору болезней 10-го пересмотра постковидному синдрому (ПКС) присвоен код U09.9 «Состояние после COVID-19 не уточненное». ПКС возникает у лиц после коронавирусной инфекции с подтвержденным заражением SARS-CoV-2 либо у лиц с подозрением на коронавирусную инфекцию, обычно через 3 месяца после начала COVID-19, с симптомами, которые длятся не менее 2 месяцев и не могут быть объяснены альтернативным диагнозом.

Период сохраняющихся симптомов от 4 недель и более относится к «долгому коvidу» (Long COVID), при этом отмечается хроническая персистенция вируса в организме.

С начала пандемии с ПКС столкнулись миллионы людей [10]. Согласно многочисленным оценкам, ПКС развивается у 6 из 100 человек, переболевших COVID-19. В основном это лица, перенесшие COVID-19 в начале пандемии, при этом распространенность ПКС крайне вариабельна [11].

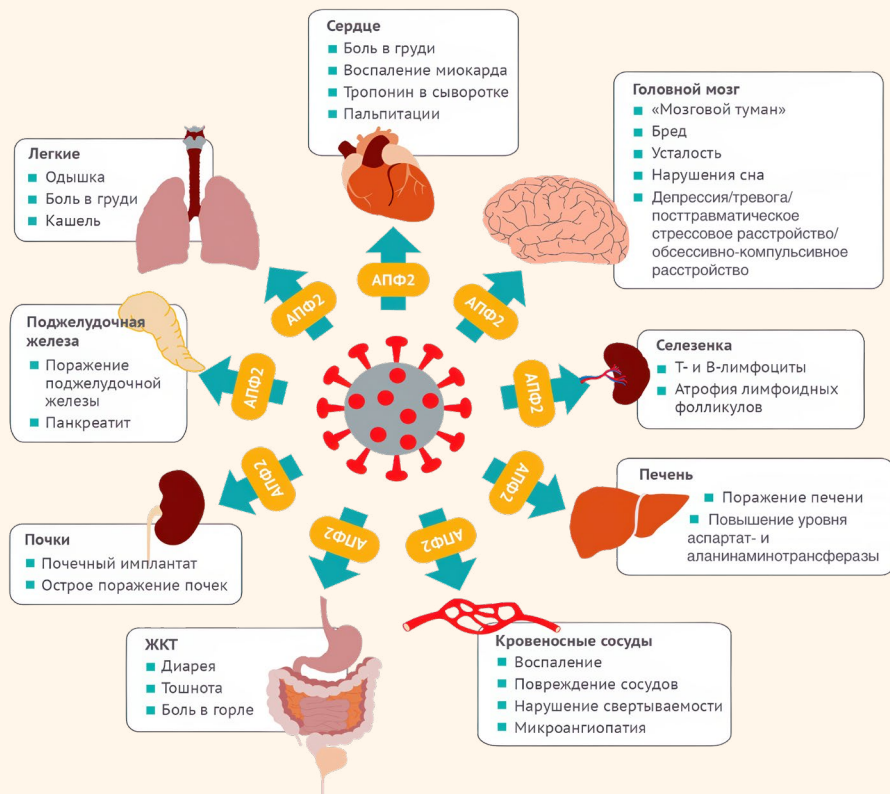


Рис. 2. Проявления постковидного синдрома [13]

Проявления ПКС затрагивают практически все органы и системы (рис. 2). Для ПКС характерны гетерогенность и мультиорганность симптомов, что объясняется особенностями его патогенеза и требует мультидисциплинарного взаимодействия специалистов в вопросах ведения этих пациентов [12].

Патогенез ПКС включает несколько взаимосвязанных механизмов, которые затрагивают различные системы организма:

- хронический тромбоваскулит, который в основном поражает нервную систему (центральную, периферическую, вегетативную), легкие, почки, кожу. SARS-CoV-2 инфицирует эндотелий сосудов, что приводит к его прямому повреждающему действию и нарушает его антикоагуляционные свойства. В результате этого формируются условия для образования микротромбов в микроциркуляторном русле и ишемии органов и тканей;
- может иметь место иммунокомплексный ответ, связанный с отложением в сосудистых стенках внутренних органов иммунных депозитов, активацией системы комплемента, вызывающих аутоиммунное воспаление. Персистенция вируса в организме приводит к хроническому воспалению. Гиперпродукция провоспалительных цитокинов (интерлейкина (ИЛ)-6, фактора некроза опухоли-α (ФНО-α) и дисбаланс Th1/Th17 и В-клеток) вызывает системное воспаление. Высвобождение дезоксирибонуклеи-

новой кислоты нейтрофилов (нейтрофильные внеклеточные ловушки – NETs) способствует тромбообразованию;

- нейротропность вируса SARS-CoV-2, который, попадая в центральную нервную систему периваскулярно и трансневрально (через обонятельный нерв), напрямую поражает гипоталамус, лимбический комплекс, мозжечок, стволые структуры. Это вызывает нарушения терморегуляции, сна, когнитивные расстройства и тревожные состояния.

ПКС может прогрессировать в сочетании с развитием синдрома активации тучных клеток. Сохранение воспалительных реакций, аутоиммунная мимикрия и реактивация патогенов в сочетании с изменениями в микробиоме хозяина могут способствовать развитию ПКС. Синдром системной воспалительной реакции может быть потенциальной причиной развития дисфункции органов и повреждения тканей при ПКС. Из-за чрезмерного иммунного ответа и высокой провоспалительной реакции при COVID-19 развивается относительная иммуносупрессия для поддержания иммунологического гомеостаза [14, 15], которая, в свою очередь, может привести к синдрому катаболизма и развитию ПКС [16].

Кроме того, Russell B. et al. (2020) показали, что активность трансформирующего фактора роста- β , который является иммуносупрессивным, профибротическим и противовоспалительным цитокином, повышается во время и после заражения SARS-CoV-2 для ослабления чрезмерной провоспалительной реакции [17].

Продолжительная инфекция SARS-CoV-2 активирует Т-клетки посредством презентации антигенов антигенпредставляющими клетками [18, 19]. У 52% пациентов с ПКС были выявлены активация В-клеток и выработка антифосфолипидных аутоантител. Аналогично аутоантитела были обнаружены у 50% пациентов с COVID-19 и ПКС, что указывает на связь с развитием аутоиммунных заболеваний, в том числе с системной красной волчанкой [20].

Показано, что лимфопения ассоциирована с персистирующей инфекцией SARS-CoV-2 и гипериммунным воспалением у пациентов с ПКС [21, 22].

Таким образом, нарушения иммунной регуляции, гипертрофические реакции, аутоиммунная мимикрия и реактивация патогенов в сочетании с изменениями микробиома хозяина могут способствовать развитию ПКС.

Также было доказано, что прогрессирование ПКС сопряжено с развитием синдрома активации тучных клеток [23, 24].

Действительно, при ПКС наблюдался дисбаланс между Т-хелперами и регуляторными Т-клетками, а также увеличение количества CD8⁺-Т-клеток, что приводило к развитию аутоиммунной реакции, которая сохранялась в течение длительного времени [25]. Была обнаружена ассоциация дисбаланса Т-клеточного иммунного ответа с легочными осложнениями, поскольку зрелые Т-клетки способны вырабатывать гранзим В, уровень которого повышен у людей, перенесших COVID-19 [26].

Сохраняющаяся лимфопения и длительный высокий уровень провоспалительных цитокинов коррелировали с развитием головных болей, артралгий и усталости – основных симптомов синдрома хронической усталости [27]. В свою очередь, синдром хронической усталости приводит к системным эффектам,

затрагивающим сердечно-сосудистую, дыхательную, нервную и опорно-двигательную системы.

Патогенез иммунного тромбоза при SARS-CoV-2-инфекции сложен и включает индуцированное вирусом повреждение эндотелиальных клеток наряду с активацией коагуляционного каскада. На фоне активации вирусом воспалительных процессов в моноцитах и/или макрофагах высвобождаются провоспалительные цитокины (ИЛ-1 и ИЛ-18), активирующие клеточное звено иммунитета (нейтрофилы и тромбоциты). Нейтрофилы высвобождают нейтрофильные внеклеточные ловушки, активируют фактор XII и запускают пути контактно-зависимой коагуляции. Нейтрофильные внеклеточные ловушки также могут связываться с фактором фон Виллебранда, рекрутировать тромбоциты и способствовать коагулопатии. Активированные тромбоциты могут высвобождать провоспалительные цитокины и факторы транскрипции, индуцируемые гипоксией, которые способствуют образованию тромбов [28].

Сочетание провоспалительных и иммунотромботических патологических процессов, по-видимому, опосредует сердечно-сосудистые симптомы при длительном течении COVID-19. Кроме того, функционально активные аутоантитела против рецепторов, связанных с G-белком, при Long COVID могут действовать как агонисты β 2-адренорецепторов, α 1-адренорецепторов, AT1-рецепторов ангиотензина II, ноцицептиноподобных опиоидных рецепторов или как антагонисты мускариновых M2-рецепторов для оказания положительного или отрицательно-хронотропного действия на сердечно-сосудистую систему [29].

В таблице 1 представлено соотношение симптомов и механизмов поражения различных систем при ПКС.

В процессе углубленного изучения ПКС выявляются отдельные клинические закономерности. Так, некоторые симптомы проявляются в сочетании друг с другом, например нарушение равновесия, сильное сердцебиение, головокружение в стоячем положении и непереносимость нагрузок (в связи с синдромом посту-

Таблица 1.

Соотношение симптомов и механизмов поражения различных систем при ПКС

Система	Механизмы	Проявления
Нервная	Нейротропность вируса, аутоиммунные реакции, гипоксия	Головные боли, «мозговой туман», депрессия, нарушение сна
Сердечно-сосудистая	Эндотелиит, микротромбозы, дисфункция вегетативной системы	Тахикардия, аритмии, ортостатическая гипотензия
Дыхательная	Фиброз легких, ремоделирование бронхов	Одышка, чувство «неполного вдоха»
Иммунная	Цитокиновый шторм, дисбаланс Th-клеток, аутоиммунные реакции	Хроническое воспаление, васкулит
Пищеварительная	Поражение желудочно-кишечного тракта, дисбиоз, нарушение всасывания	Диарея, тошнота, боль в животе

ральной ортостатической тахикардии), симптомы постнагрузочного недомогания или синдром хронической усталости [30].

Действительно, при анализе биологических основ ПКС и синдрома хронической усталости исследователи нашли в них много общего [31] (рис. 3).

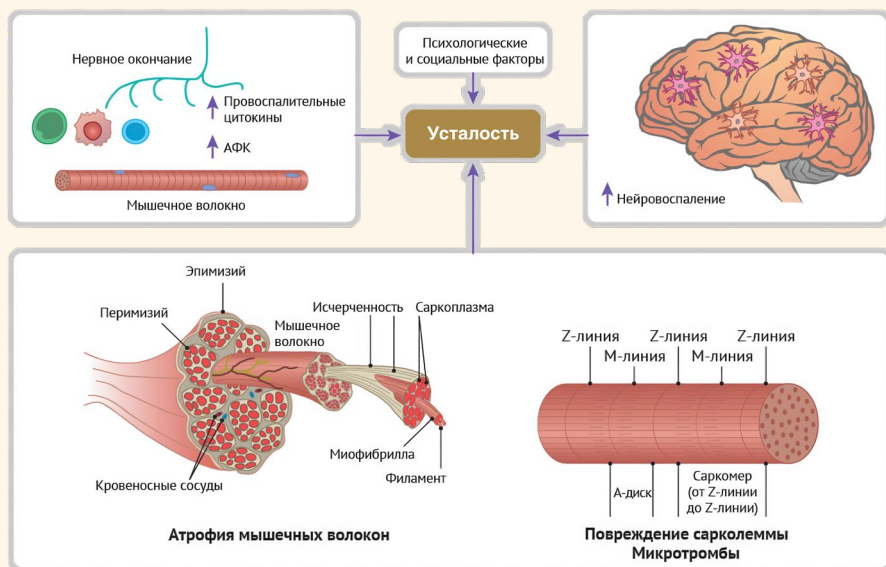


Рис. 3. Механизмы синдрома хронической усталости [13]

К длительной усталости может приводить хроническое воспаление в мозге, а также в нейромышечных контактах.

В скелетных мышцах свой вклад в развитие усталости могут вносить повреждения сарколеммы, поражение и атрофия волокон, а также ряд психологических и социальных факторов.

Одним из основных проявлений декомпенсации сердечно-сосудистой системы является одышка, которая диктует тщательное проведение дифференциальной диагностики с патологией дыхательной системы. В механизме одышки играет роль непрерывная выработка провоспалительных цитокинов и активных форм кислорода (АФК), повреждение эндотелия, развитие гиперкоагуляции (рис. 4).

Повреждение эндотелия запускает активацию фибробластов, которые откладывают коллаген и фибронектин, что приводит к фиброзным изменениям.

Повреждение эндотелия, активация комплемента и взаимодействия между тромбоцитами и лейкоцитами, выделение провоспалительных цитокинов, разобщение нормальных путей свертывания крови и гипоксия приводят к развитию пролонгированного гиперовспалительного состояния и гиперкоагуляции.

В механизме поражения сердца (рис. 5) играет роль выработка провоспалительных цитокинов и развитие хронического воспаления, фиброза, нарушение функции афферентной вегетативной нервной системы.

Результатом хронического воспаления кардиомиоцитов может стать миоцит и гибель кардиомиоцитов. Фиброзные изменения сопровождаются увеличением

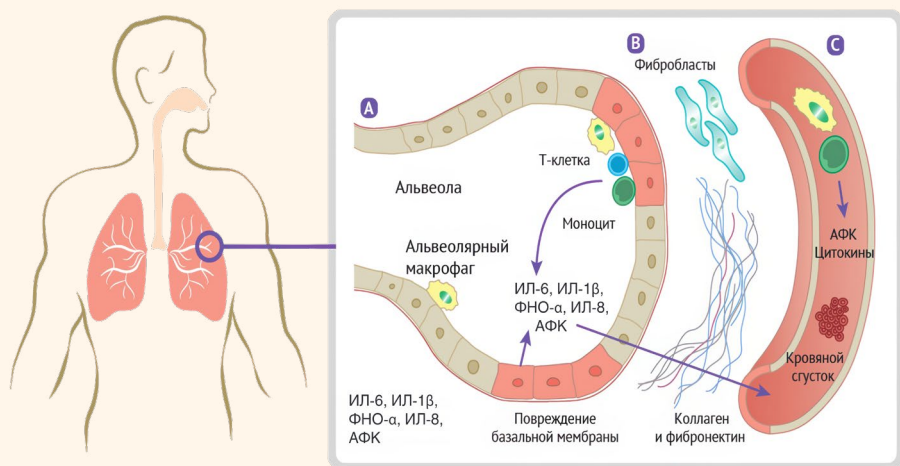


Рис. 4. Возможные механизмы одышки [13]

числа миофибробластов сердца, в то время как повреждения десмосомных белков приводят к ослаблению межклеточных контактов. Пролонгированное воспаление и повреждение клеток способствует тому, что фибробласты начинают усиленно секретировать молекулы внеклеточного матрикса, в том числе коллаген, что приводит к фиброзу.

Нарушение функции афферентной вегетативной нервной системы может вызывать такие осложнения, как синдром постуральной ортостатической тахикардии.

В механизме поражения центральной нервной системы (рис. 6) играет роль хроническое повреждение нейронов, патологическая проницаемость гематоэнцефалического барьера, нарушение функции вегетативной нервной системы.

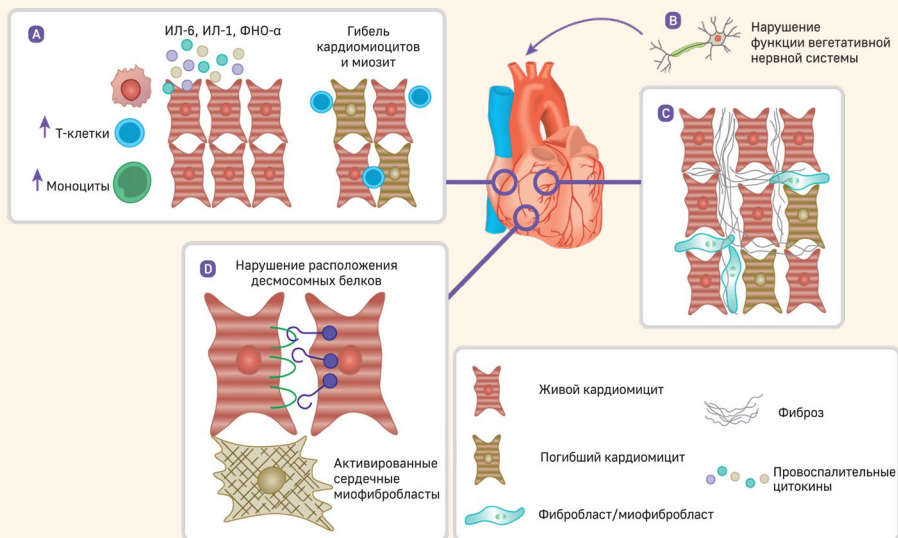


Рис. 5. Возможные механизмы поражения сердца [13]

Длительный иммунный ответ активирует глиальные клетки, что способствует хроническому повреждению нейронов.

Повреждение гематоэнцефалического барьера и нарушение его регуляции приводят к патологической проницаемости, позволяя содержащимся в крови соединениям и лимфоцитам проникать в паренхиму мозга. Состояния гипервоспаления и гиперкоагуляции ведут к повышению риска тромботических событий.

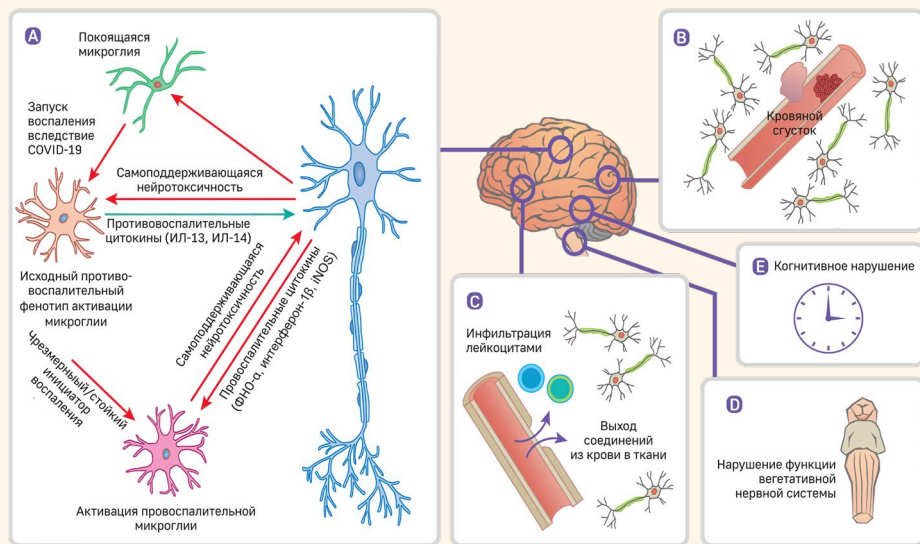


Рис. 6. Возможные механизмы поражения центральной нервной системы [13]

Когнитивные нарушения при ПКС – распространенное явление, затрагивающее до 45% переболевших COVID-19. Они проявляются в виде снижения памяти, концентрации внимания, скорости мышления и часто сопровождаются астеническими и психоэмоциональными расстройствами.

COVID-19 обладает потенциалом для воздействия на микробиом кишечника, включая обогащение условно-патогенными микроорганизмами и истощение полезных комменсалов. Способность микробиоты кишечника изменять течение респираторных инфекций (ось кишечник–легкие) была признана ранее при гриппе и других респираторных инфекциях. В настоящее время проводятся исследования по оценке долгосрочных последствий COVID-19 для желудочно-кишечного тракта, включая синдром раздраженного кишечника и диспепсию.

К особенностям суставного ПКС относят тот факт, что воздействие коронавирусов в целом больше связано с развитием артралгий и миалгий, чем с клиническим артритом [32].

В исследовании Ciaffi J. et al. (2020) показана частота артралгии (2,5% пациентов) именно как симптома COVID-19, при этом исследователи четко дифференцировали артралгию от миалгии [33].

В когортное исследование, проведенное в Соединенных Штатах Америки, были включены 153 848 пациентов, выживших в первые 30 дней после инфици-

Таблица 2.

Исследования в рамках углубленной программы диспансеризации лиц, перенесших новую коронавирусную инфекцию

Метод исследования	Комментарии
1-й этап диспансеризации	
Насыщение крови кислородом в покое (сатурация)	Все граждане. При снижении сатурации 94% и менее показано проведение компьютерной томографии и эхокардиографии в рамках 2-го этапа диспансеризации
Тест 6-минутной ходьбы	Проводится при исходной сатурации кислорода крови более 94% в сочетании с наличием у пациента жалоб на одышку, отеки, которые появились впервые или повысились их интенсивность. При прохождении дистанции менее 550 метров показано проведение Эхокардиографии в рамках 2-го этапа диспансеризации
Спирометрия	Все граждане
Рентгенография органов грудной клетки	Выполняется, если не проводилось ранее в течение года
Общий (клинический) анализ крови развернутый	Все граждане
Биохимический анализ крови: общий холестерин, липопротеины низкой плотности, С-реактивный белок, аланин- и аспаргатаминотрансфераза, креатинин	Все граждане
Определение концентрации D-димера в крови	Выполняется лицам, перенесшим среднюю степень тяжести и выше новой коронавирусной инфекции. При повышении уровня D-димера более чем в 1,5–2,0 раза относительно верхнего предела нормы показано проведение дуплексно-сканирования вен нижних конечностей
2-й этап диспансеризации	
Дуплексное сканирование вен нижних конечностей	Проводится при увеличении уровня D-димера в крови более чем в 1,5–2,0 раза относительно верхнего предела нормы
Компьютерная томография органов грудной клетки	Проводится в случае уровня сатурации в покое 94% и менее
Эхокардиография	Проводится в случае уровня сатурации в покое 94% и менее, а также по результатам проведения теста 6-минутной ходьбы

рования SARS-CoV-2. Сравнение психиатрической заболеваемости проходило с лицами без инфицирования SARS-CoV-2 ($n=5\,637\,840$). У пациентов с перенесенным COVID-19 отмечено повышение риска:

- тревожных заболеваний – на 35%;
- заболеваний, протекающих с депрессией, – на 39%;
- снижения нейрокогнитивной функции – на 80%;
- нарушений сна – на 41%.

Важно отметить, что повышение частоты психиатрических заболеваний было характерно как для пациентов, которым была необходима госпитализация, так и среди лиц, проходивших амбулаторное наблюдение [34].

Эксперты Всемирной организации здравоохранения подчеркивают, что время от времени симптомы ПКС могут меняться в сторону ослабления или обострения.

Нельзя исключить, что в рамках ПКС у некоторых лиц возникает хроническая форма дефектов иммунной системы, которая может сохраняться на протяжении нескольких лет.

Существуют и мышечно-скелетные проявления ПКС. В их развитии немаловажную роль играет активация провоспалительных цитокинов (ИЛ-6, ИЛ-1, ФНО- α).

В основе патогенеза суставного ПКС лежит аутоиммунный компонент, который представлен гиперпродукцией патогенных антифосфолипидных и антиядерных аутоантител. Частично перекрещивающиеся клинические, патологические и серологические проявления отражают определенное сходство иммунопатологических механизмов COVID-19 и иммуновоспалительных ревматических заболеваний [35–38].

Di Filippo L. et al. (2023) продемонстрировали, что низкий уровень витамина D повышал риск развития ПКС. В анализе множественной регрессии низкий уровень витамина D оказался единственной переменной, связанной с ПКС. У пациентов с таким состоянием уровень 25-гидроксивитамина D оказался на 13% ниже по сравнению с людьми без ПКС. Среди пациентов с дефицитом витамина D и ПКС уровень 25-гидроксивитамина D оказался ниже на 16,5%, чем среди участников без ПКС. Также значительно более низкий уровень 25-гидроксивитамина D выявили у пациентов с нейрокогнитивными симптомами, в том числе с головной болью и спутанностью сознания [39].

Поскольку, как уже упоминалось ранее, для ПКС характерны гетерогенность и мультиорганность симптомов, это требует мультидисциплинарного взаимодействия специалистов в вопросах лечения и реабилитации данной категории пациентов.

Роль терапевта/врача общей практики при ведении пациентов с ПКС сложно переоценить. Объем помощи таким пациентам включает комплексную диагностику, разработку индивидуальной терапии, координацию междисциплинарной помощи и профилактику осложнений.

На сегодня медицинское сообщество признает, что не существует специфического медикаментозного лечения ПКС.

На фоне развившегося ПКС усугубление ХНИЗ диктует проведение медикаментозной коррекции имеющегося хронического заболевания с целью его ком-

пенсации в соответствии с действующими клиническими протоколами диагностики и лечения:

- сахарный диабет;
- хроническая сердечная недостаточность;
- артериальная гипертония;
- ишемическая болезнь сердца;
- хроническая обструктивная болезнь легких, бронхиальная астма и др.

В декабре 2020 г. «National Institute for Health and Care Excellence» опубликовал руководство по управлению отдаленными последствиями COVID-19. Был рассмотрен мультидисциплинарный подход (с воздействием на физические, психологические и психиатрические аспекты) к реабилитации пациентов с ПКС [41].

25 января 2024 г. вышло последнее обновление вышеуказанных рекомендаций, без существенных изменений.

Еще в 10-й версии Временных методических рекомендаций «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)» появилась новая глава о диспансерном наблюдении за пациентами с COVID-19.

В 14-й версии Временных методических рекомендаций «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)» от 27.12.2021 присутствует крайне важная глава «Особенности диспансерного наблюдения и углубленной диспансеризации граждан, перенесших новую коронавирусную инфекцию COVID-19».

Мероприятия, которые входят в углубленную диспансеризацию, позволяют своевременно выявить изменения в деятельности различных систем органов, а также возможные осложнения после перенесенной новой коронавирусной инфекции, то есть постковидные проявления (табл. 2).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, несмотря на закончившуюся пандемию, связанную с COVID-19, в реальной клинической практике продолжает сохраняться проблема, обусловленная различными последствиями ПКС. Принимая во внимание разнообразие клинических проявлений этого состояния, а также более частое его развитие у лиц, страдающих ХНИЗ, именно терапевты и врачи общей практики в первую очередь встречаются с явлениями ПКС.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Bueno H. COVID-19 and cardiovascular disease: a lethal syndemic // e-Journal of Cardiology Practice. 2021. Т. 21, N 9. URL: <https://www.escardio.org/Journals/E-Journal-of-Cardiology-Practice/Volume-21/covid-19-and-cardiovascular-disease-a-lethal-syndemic> (дата обращения: 18.05.2025).
2. Islam N., Lacey B., Shabnam S. et al. Social inequality and the syndemic of chronic disease and COVID-19: county-level analysis in the USA // J. Epidemiol. Commun. Health. 2021. Vol. 75, N 6. P. 496–500. DOI: <https://doi.org/10.1136/jech-2020-215626>

3. COVID-19 Weekly Epidemiological Update (Edition 156) // World Health Organization. URL: <https://data.who.int/dashboards/covid19/summary> (дата обращения: 19.05.2025).
4. Li M. Y., Li L., Zhang Y. et al. Expression of the SARS-CoV-2 cell receptor gene ACE2 in a wide variety of human tissues // Infect. Dis. Poverty. 2020. Vol. 9, N 1. P. 45. DOI: <https://doi.org/10.1186/s40249-020-00662-x>
5. Goërtz Y.M.J., Van Herck M., Delbressine J.M. et al. Persistent symptoms 3 months after a SARS-CoV-2 infection: the post-COVID-19 syndrome? // ERJ Open Res. 2020. Vol. 6. N 4. P. 00542. DOI: <https://doi.org/10.1183/23120541.00542-2020>
6. Gombar S., Chang M., Hogan C.A. et al. Persistent detection of SARS-CoV-2 RNA in patients and healthcare workers with COVID-19 // J. Clin. Virol. 2020. Vol. 129. P. 104477. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jcv.2020.104477>
7. Nakajima Y., Ogaï A., Furukawa K. et al. Prolonged viral shedding of SARS-CoV-2 in an immunocompromised patient // J. Infect. Chemother. 2021. Vol. 27. N 2. P. 387–389. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jiac.2020.12.001>
8. Xu Y., Li X., Zhu B. et al. Characteristics of pediatric SARS-CoV-2 infection and potential evidence for persistent fecal viral shedding // Nat. Med. 2020. Vol. 26, N 4. P. 502–505. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41591-020-0817-4>
9. A clinical case definition of post COVID-19 condition by a Delphi consensus // Всемирная организация здравоохранения. URL: <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-Post-COVID-19-condition-Clinical-case-definition-2021.1>. (дата обращения: 19.05.2025).
10. Al-Aly Z., Davis H., McCorkell L. et al. Long COVID science, research and policy // Nat. Med. 2024. Vol. 30, N 8. P. 2148–2164. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41591-024-03173-6>
11. Vos T., Lim S.S., Abbafati C. et al. Estimated global proportions of individuals with persistent fatigue, cognitive, and respiratory symptom clusters following symptomatic COVID-19 in 2020 and 2021 // JAMA. 2022. Vol. 328. N 16. P. 1604–1615. DOI: <https://doi.org/10.1001/jama.2022.18931>
12. Tay M.Z., Poh C.M., Rénia L. et al. The trinity of COVID-19: immunity, inflammation and intervention // Nat. Rev. Immunol. 2020. Vol. 20. N 6. P. 363–374. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41577-020-0311-8>
13. Crook H., Raza S., Nowell J. et al. Long COVID – mechanisms, risk factors, and management // BMJ. 2021. Vol. 374. P. 1648. DOI: <https://doi.org/10.1136/bmj.n1648>
14. Hotchkiss R.S., Monneret G., Payen D. Sepsis-induced immunosuppression: from cellular dysfunctions to immunotherapy // Nat. Rev. Immunol. 2013. Vol. 13. N 12. P. 862–874. DOI: <https://doi.org/10.1038/nri3552>
15. Sugimoto M.A., Sousa L.P., Pinho V. et al. Resolution of inflammation: what controls its onset? // Front. Immunol. 2016. Vol. 7. P. 160. DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2016.00160>
16. Cañas C.A. The triggering of post-COVID-19 autoimmunity phenomena could be associated with both transient immunosuppression and an inappropriate form of immune reconstitution in susceptible individuals // Med. Hypotheses. 2020. Vol. 145. P. 110345. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2020.110345>
17. Russell B., Moss C., George G. et al. Associations between immune-suppressive and stimulating drugs and novel COVID-19 – a systematic review of current evidence // Ecancermedicalsecience. 2020. Vol. 14. P. 1022. DOI: <https://doi.org/10.3332/ecancer.2020.1022>
18. Kouo T., Chaisawangwong W. SARS-CoV-2 as a superantigen in multisystem inflammatory syndrome in children // J. Clin. Invest. 2021. Vol. 131, N 10. P. e149327. DOI: <https://doi.org/10.1172/JCI149327>

19. Assar S., Pournazari M., Soufivand P. et al. Systemic lupus erythematosus after coronavirus disease-2019 (COVID-19) infection: case-based review // *Egyptian Rheumatol.* 2022. Vol. 44, N 2. P. 145–149. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ejr.2021.08.013>
20. Moreno-Pérez O., Merino E., Leon-Ramirez J.M. et al. COVID19-ALC research post-acute COVID-19 syndrome. Incidence and risk factors: a Mediterranean cohort study // *J. Infect.* 2021. Vol. 82, N 3. P. 378–383. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2021.01.004>
21. Varghese J., Sandmann S., Ochs K. et al. Persistent symptoms and lab abnormalities in patients who recovered from COVID-19 // *Sci. Rep.* 2021. Vol. 11, N 1. P. 12775. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-021-91270-8>
22. Afrin L.B., Weinstock L. B., Molderings G.J. COVID-19 hyperinflammation and post-COVID-19 illness may be rooted in mast cell activation syndrome // *Int. J. Infect. Dis.* 2020. Vol. 100. P. 327–332. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.09.016>
23. Akin C., Valent P., Metcalfe D.D. Mast cell activation syndrome: proposed diagnostic criteria // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2010. Vol. 126, N 6. P. 1099–1104. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2010.08.035>
24. Ramakrishnan R.K., Kashour T., Hamid Q. et al. Unraveling the mystery surrounding post-acute sequelae of COVID-19 // *Front. Immunol.* 2021. Vol. 12. P. 686029. DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.686029>
25. Chen Q., Yu B., Yang Y. et al. Immunological and inflammatory profiles during acute and convalescent phases of severe/critically ill COVID-19 patients // *Int. Immunopharmacol.* 2021. Vol. 97. P. 107685. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2021.107685>
26. Salamanna F., Veronesi F., Martini L. et al. Post-COVID-19 syndrome: the persistent symptoms at the post-viral stage of the disease: a systematic review of the current data // *Front. Med.* 2021. Vol. 8. P. 392. DOI: <https://doi.org/10.3389/fmed.2021.653516>
27. Bonaventura A., Vecchié A., Dagna L. et al. Endothelial dysfunction and immunothrombosis as key pathogenic mechanisms in COVID-19 // *Nat. Rev. Immunol.* 2021. Vol. 21, N 5. P. 319–329. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41577-021-00536-9>
28. Wallukat G., Hohberger B., Wenzel K. et al. Functional autoantibodies against G-protein coupled receptors in patients with persistent Long-COVID-19 symptoms // *J. Transl. Autoimmun.* 2021. Vol. 4. P. 100100. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jtauto.2021.100100>
29. Dehlia A., Gohari S.R., Kiamarsi A. et al. The persistence of Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome (ME/CFS) after SARS-CoV-2 infection: A systematic review and meta-analysis // *Journal of Infection.* 2024. Vol. 88, N 2. P. 106297. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2024.106297>
30. Paul B.D., Lemle M.D., Komaroff A.L., Snyder S.H. Redox imbalance links COVID-19 and myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome // *Proc. Natl. Acad. Sci.* 2021. Vol. 118, N 34. P. e2024358118. DOI: <https://doi.org/10.1073/pnas.2024358118>
31. Schett G., Manger B., Simon D., Caporali R. COVID-19 revisiting inflammatory pathways of arthritis // *Nat. Rev. Rheumatol.* 2020. Vol. 16, N 8. P. 465–470. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41584-020-0451-z>
32. Ciaffi J., Meliconi R., Ruscitti P. et al. Rheumatic manifestations of COVID-19: a systematic review and meta-analysis // *BMC Rheumatol.* 2020. Vol. 4. P. 65. DOI: <https://doi.org/10.1186/s41927-020-00165-0>
33. Xie Y., Xu E., Al-Aly Z. Risks of mental health outcomes in people with COVID-19: cohort study // *BMJ.* 2022. Vol. 376. P. e068993. DOI: <https://doi.org/10.1136/bmj-2021-068993>

34. Насонов Е.Л. Коронавирусная болезнь 2019 (COVID-19) и аутоиммунитет // Научно-практическая ревматология. 2021. Т. 59, № 1. С. 5–30. DOI: <https://doi.org/10.47360/1995-4484-2021-5-30>
35. Насонов Е.Л., Бекетова Т.В., Решетняк Т.М. и др. Коронавирусная болезнь 2019 (COVID-19) и иммуновоспалительные ревматические заболевания: на перекрестке проблем тромбоза и аутоиммунитета // Научно-практическая ревматология. 2020. Т. 58, № 4. С. 353–367. DOI: <https://doi.org/10.47360/1995-4484-2020-353-367>
36. Schett G., Manger B., Simon D., Caporali R. COVID-19 revisiting inflammatory pathways of arthritis // Nat. Rev. Rheumatol. 2020. Vol. 16, N 8. P. 465–470. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41584-020-0451-z>
37. Liu Y., Sawalha A.H., Lu Q. COVID-19 and autoimmune diseases // Curr. Opin. Rheumatol. 2021. Vol. 33, N 2. P. 155–162. DOI: <https://doi.org/10.1097/BOR.0000000000000776>
38. Di Filippo L., Frara S., Nannipieri F. et al. Low vitamin D levels are associated with Long COVID syndrome in COVID-19 survivors // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2023. Vol. 108, N 10. P. e1106–e1116. DOI: <https://doi.org/10.1210/clinem/dgad207>
39. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). COVID-19 rapid guideline: managing the long-term effects of COVID-19 // NICE guideline [NG188]. URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng188> (дата обращения: 19.05.2025).

Глава 6

COVID-19 и интерстициальные заболевания легких

Авдеев С.Н., Трушенко Н.В., Левина Ю.А.

РЕЗЮМЕ

Поражение легочной ткани можно отнести к ведущему патогенетическому процессу при COVID-19. В настоящее время эволюция возбудителя привела к изменению клинической картины инфекции, однако остаются важными для практического здравоохранения вопросы дифференциальной диагностики интерстициального поражения легких инфекционного и неинфекционного генеза со схожими клиническими данными. Также значимым для практического здравоохранения является выявление особенностей влияния COVID-19 на течение интерстициальных заболеваний легких.

ВВЕДЕНИЕ

Интерстициальные заболевания легких (ИЗЛ) представляют собой гетерогенную группу заболеваний, характеризующихся преобладанием воспаления или развитием фиброза в легочной паренхиме. Существует множество потенциальных этиологических факторов, которыми обусловлено развитие ИЗЛ, включая системные заболевания соединительной ткани (СЗСТ), профессиональные или экологические воздействия, лекарственные препараты, лучевую терапию, вирусные инфекции [1].

COVID-19 – инфекционное заболевание, вызываемое коронавирусом SARS-CoV-2, при котором преобладает поражение легочной ткани. В начале пандемии COVID-19 заболевание было связано с высоким риском летальности для значительного числа пациентов, но за 3 года борьбы с SARS-CoV-2 были разработа-

ны стратегии лечения и вакцины, что смогло перевести COVID-19 в плоскость управляемых заболеваний.

Однако поскольку у ряда пациентов COVID-19 протекает в тяжелой форме с развитием острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС), часто способствует прогрессированию хронических заболеваний дыхательной системы и может приводить к формированию стойких изменений легочной паренхимы, следует признать, что COVID-19 по-прежнему требует пристального внимания врачей-пульмонологов [1].

В условиях пандемии COVID-19 стало очевидно, что существуют определенные трудности в дифференциальной диагностике между ИЗЛ и вирусной пневмонией, вызванной SARS-CoV-2. Особенно сложно дифференцировать COVID-19 и некоторые типы впервые возникших или обострения ранее существовавших ИЗЛ [2]. Кроме того, следует учитывать, что вирусные инфекции рассматриваются как триггерные факторы развития ИЗЛ и риска их обострения [3].

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА COVID-19 И ИНТЕРСТИЦИАЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ЛЕГКИХ

Непродуктивный кашель и одышка являются основными клиническими симптомами у пациентов с ИЗЛ, а при пневмонии и острой интерстициальной пневмонии часто встречаются лихорадка и быстрое прогрессирование симптомов заболевания [4, 5]. Кроме того, у пациентов с ИЗЛ, ассоциированными с СЗСТ (СЗСТ-ИЗЛ), часто наблюдается лихорадка с внелегочными проявлениями, такими как поражение кожи, костно-мышечной системы и почек [6]. При наличии указанных клинических проявлений при ИЗЛ дифференциальная диагностика данных заболеваний с COVID-19 существенно затруднена.

В настоящее время считается, что COVID-19 приводит к острому поражению легких и воспалительным изменениям в легочном интерстиции с возможным последующим формированием легочного фиброза (ЛФ). Также обсуждается широкая распространенность постковидного синдрома, который характеризуется длительным сохранением таких симптомов, как слабость, одышка и персистирующий кашель [7].

Так, по данным крупного проспективного когортного исследования Munblit D. et al., при анализе состояния пациентов, перенесших COVID-19 ($n=2\,649$), выявлено, что через 6–8 месяцев после выписки из стационара примерно у 50% наблюдались стойкие симптомы, самыми распространенными из которых являлись хроническая слабость (25%) и респираторные проблемы (17,2%), что может имитировать картину ИЗЛ и приводить к сложностям при дифференциальной диагностике [8].

Вероятность наличия у пациента COVID-19 увеличивается при соответствующем эпидемиологическом анамнезе, остром начале заболевания, наличии таких симптомов, как лихорадка, общая слабость и миалгия, признаки поражения верхних дыхательных путей и желудочно-кишечного тракта. Кроме того, для COVID-19 типичны лейкопения, лимфопения, значительное повышение уровня С-реактивного белка, D-димера и ферритина [2].

С точки зрения лабораторной диагностики имеет значение определение уровня аутоантител для верификации СЗСТ-ИЗЛ, однако следует учитывать, что повышение уровня биомаркеров СЗСТ описано у ряда пациентов с тяжелым течением COVID-19 [6]. В частности, по данным проспективного исследования Gagiannis D. et al., обнаружено, что титры антинуклеарных антител $\geq 1:320$ и/или иммуноблоты экстрагируемых ядерных антител выявлялись у 84,6% пациентов с COVID-19 и ОРДС, а также у 11,1% пациентов с COVID-19 без ОРДС ($p=0,002$) [6].

Следует также помнить о том, что для многих СЗСТ характерны повышение уровня С-реактивного белка и отклонения в клиническом анализе крови. С позиции имидж-диагностики также часто возникает ряд трудностей, так как COVID-19 и ИЗЛ могут иметь схожие паттерны. В типичных случаях изменения по результатам компьютерной томографии (КТ) высокого разрешения (КТВР) при COVID-19 представлены двусторонними мультилобарными участками «матового стекла» с периферическим и/или заднебазальным распределением. На поздних стадиях заболевания также часто встречаются утолщение внутридольковых и междольковых перегородок, симптом «булыжной мостовой», участки консолидации, дилатация бронхов. У ряда пациентов возможно появление плеврального выпота, лимфаденопатии, симптома «обратного венца» (halo sign) [9–12].

Такие изменения по КТВР, как распространенные участки «матового стекла», ретикулярные изменения, участки консолидации и симптомы «обратного венца» (halo sign), «булыжной мостовой», а также признаки фиброза являются типичными изменениями при многих ИЗЛ. По этой причине дифференцировать COVID-19 и изменения легких, ассоциированные с перенесенным ранее COVID-19, и ИЗЛ на основании КТВР-паттерна без данных анамнеза, клинической картины, лабораторных показателей не всегда возможно.

Таким образом, ключевую роль при дифференциальной диагностике COVID-19 и ИЗЛ играет совокупность целого ряда факторов: характеристика начала заболевания, клинические проявления, паттерн изменений по КТВР, а также лабораторные данные и идентификация SARS-CoV-2 [2].

ВЛИЯНИЕ COVID-19 НА ТЕЧЕНИЕ ИНТЕРСТИЦИАЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ЛЕГКИХ

Для пациентов с ИЗЛ последствия перенесенного COVID-19 в ряде случаев не ограничиваются только отложенной на время режима изоляции диагностикой и препятствиями в проведении лечения. Принимая во внимание данные об особенностях течения хронических ИЗЛ и COVID-19, можно предположить, что пациенты с предрасполагающими ИЗЛ могут быть более восприимчивы к инфекции SARS-CoV-2. По данным многих исследований, предшествующие ИЗЛ оказывали неизменно негативное влияние на клиническое течение COVID-19 [1].

Существует несколько возможных причин плохого прогноза COVID-19 при ИЗЛ. Во-первых, предполагается, что у пациентов с ИЗЛ отмечается худший прогноз из-за снижения резерва легких и нарушения газообмена. Кроме того,

сообщалось об увеличении экспрессии генов ангиотензинпревращающего фермента 2 (АПФ2), а также синтеза интерлейкина-6 и интерферона 1-го типа в клетках у пациентов с ИЗЛ.

Наконец, у пациентов с ИЗЛ, особенно идиопатическим ЛФ (ИЛФ), в альвеолярном эпителии отмечается высокий уровень интегринов $\alpha v\beta 6$, что ассоциируется с плохим прогнозом; интегрины $\alpha v\beta 6$ также включают сайт связывания для вируса SARS-CoV-2 [13]. Этими данными также можно объяснить более неблагоприятный прогноз обострений ИЗЛ, ассоциированных с перенесенным COVID-19. Более того, у многих пациентов с COVID-19 отмечаются признаки ОРДС в виде острой дыхательной недостаточности, развивающейся на фоне респираторной вирусной инфекции, при которой требуется респираторная поддержка, чем также обусловлен плохой прогноз заболевания [14].

По данным крупного национального исследования, проведенного в Корее, с участием пациентов с подтвержденным COVID-19 ($n=8070$), показано, что доля ИЗЛ в значительной степени выше таковой в когорте пациентов с подтвержденным COVID-19 (0,8% vs 0,4; отношение шансов – 2,02; 95% доверительный интервал (ДИ) – 1,54–2,61; $p<0,001$).

При этом у пациентов с COVID-19 и сопутствующими ИЗЛ чаще наблюдалась тяжелая форма COVID-19 по сравнению с таковой у лиц без ИЗЛ (47,8% vs 12,6%), а также более высокая смертность (13,4% vs 2,8%) (для всех показателей – $p<0,001$) [15].

Более высокая смертность пациентов с ИЗЛ и тяжелым течением COVID-19 также показана в исследовании Pruneda A.K.S. et al.: получена статистически значимая разница летальности при COVID-19 в группе пациентов с наличием предшествующего ИЗЛ и без такового диагноза (63% vs 33%; $p=0,007$) [16]. Cilli A. et al. подтверждено, что пациенты с ИЛФ представляют собой группу высокого риска при COVID-19. В исследование были включены пациенты с ИЛФ и COVID-19 ($n=46$), 24 (52,1%) из которых нуждались в госпитализации, 16 (66,6%) были госпитализированы в отделение интенсивной терапии, 10 (41,6%) подверглись инвазивной механической вентиляции легких, 13 (28,2%) умерли от осложнений COVID-19. Факторами риска летального исхода выступало снижение соотношения показателей диффузионной способности легких по монооксиду углерода (DLCO) и объема альвеолярной вентиляции, длительная кислородная терапия и обнаружение консолидации по данным КТВР органов грудной клетки (ОГК) ($p<0,05$) [17].

По данным крупного исследования с участием пациентов с COVID-19 и диагнозом ИЗЛ ($n=133\,526$) изучалась связь различных типов ИЗЛ и риска летального исхода при COVID-19. Наиболее распространенным ИЗЛ в исследовании стал ИЛФ ($n=74\,783$), за ним следовали болезнь Шегрена ($n=47\,327$) и системная склеродермия ($n=5639$) с поражением легких. Установлено, что риск смерти повышен для всех подтипов ИЗЛ (ИЛФ, гиперчувствительный пневмонит, ИЗЛ с ревматоидным артритом), за исключением ИЗЛ, ассоциированного с синдромом Шегрена, при котором общая смертность была ниже таковой в группе сравнения. Наиболее выраженная тенденция к увеличению риска летального исхода наблюдалась при ИЛФ и ИЗЛ при системной склеродермии [18].

Следует учитывать, что вирусные инфекции являются одной из вероятных причин обострений ИЗЛ, существенно ухудшающих прогноз пациентов, особенно при наличии паттерна обычной интерстициальной пневмонии [19, 20]. При этом из-за сходства клинических проявлений и рентгенологических изменений тяжелую вирусную пневмонию сложно отличить от обострения ИЗЛ [21, 22].

По данным мультицентрового обсервационного исследования ($n=137$), проведенного в Испании, выявлена значительно более высокая частота клинического ухудшения, при котором потребовалась госпитализация, у пациентов с ИЗЛ и инфекцией COVID-19 по сравнению с таковой у пациентов без COVID-19 (55% vs 11% соответственно; $p=0,002$). Кроме того, скорректированный риск летального исхода оказался наиболее высоким у пациентов с ИЛФ по сравнению с СЗСТ-ИЗЛ и другими ИЗЛ [23].

В другом ретроспективном исследовании с участием 102 пациентов показано, что после перенесенного COVID-19 отмечалось значимое увеличение распространенности изменений по КТВР (по оценке полуколичественным методом по Warrick) и прогрессирование фибротических изменений, особенно в группе пациентов с ИЛФ [24].

По результатам мультицентрового ретроспективного исследования, проведенного в Японии, проанализированы данные пациентов с обострением ИЗЛ, госпитализированных в 134 стационара, при этом различия в общем количестве госпитализаций за 2019 г. ($n=894$) и 2020 г. ($n=854$) не выявлено, однако показано, что в 2020 г. обострения, связанные с COVID-19, имели значительно худший прогноз по сравнению с обострениями, не связанными с COVID-19, в отношении как 30-дневной ($p=0,0071$), так и 90-дневной ($p<0,0001$) летальности [13].

ИНТЕРСТИЦИАЛЬНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ В ЛЕГКИХ ПОСЛЕ ПЕРЕНЕСЕННОГО COVID-19

Общеизвестно, что после ОРДС может развиваться непрогрессирующий ЛФ со стойкими функциональными и рентгенологическими изменениями [25], в том числе из-за вентилятор-ассоциированного повреждения легких [26]. Среди факторов риска выделяются возраст, тяжесть вирусной пневмонии и продолжительность искусственной вентиляции. Отличительной чертой постковидного состояния является то, что для развития фиброза наличие ОРДС или искусственной вентиляции в анамнезе необязательно [27].

Хотя различные респираторные вирусные инфекции рассматриваются как фактор риска развития ЛФ, молекулярные механизмы, составляющие основу формирования ЛФ после вирусных инфекций, до конца не изучены [1].

При попадании SARS-CoV-2 в дыхательные пути белки-шипы на поверхности вируса связываются с рецепторами АПФ2 клеток хозяина. Альвеолярные эпителиальные клетки 2-го типа являются одним из типов клеток, экспрессирующих рецепторы АПФ2, и становятся клетками-мишенями для инфицирования SARS-CoV-2. Рецепторы АПФ2 служат регуляторами ренин-ангиотензиновой системы. АПФ2 преобразует ангиотензин I (АТ-I) в ангиотензин II (АТ-II), который обладает провоспалительными и профибротическими свойствами посред-

ством активации различных сигнальных путей, таких как трансформирующий фактор роста- β (Transforming Growth Factor β , TGF- β), интерлейкины-1 β , -6, -8, фактор некроза опухоли- α [28, 29].

Помимо рецепторов АПФ2, SARS-CoV-2 может инфицировать клетки хозяина и через другие рецепторы, такие как интегрины $\alpha\text{v}\beta 3$ и 6. Интегрин $\alpha\text{v}\beta 6$ способствует дифференцировке фибробластов в миофибробласты и эпителиально-мезенхимальному переходу, опосредованному TGF- $\beta 1$, что занимает центральную роль в патогенезе ИЛФ [30]. Таким образом, связывание SARS-CoV-2 с этими интегринами может стать триггером фиброгенеза.

TGF- β является одним из профибротических медиаторов, секретируемых поврежденными, а также эндотелиальными клетками, и активированными воспалительными клетками, и играет центральную роль в патогенезе ЛФ. Он способствует миграции и накоплению фибробластов в поврежденном участке, рекрутированию циркулирующих фиброцитов, дифференцировке эпителиальных и эндотелиальных клеток через эндотелиально-мезенхимальный переход. TGF- β также вызывает активацию и пролиферацию фибробластов, их дифференцировку в миофибробласты и отложение внеклеточного матрикса, что приводит к повреждению базальной мембраны и аномальной репарации [31].

Окислительный стресс рассматривается как еще одна причина повреждения альвеолярных эпителиальных клеток в контексте COVID-19. Гипероксия способствует выработке активных форм кислорода в митохондриях. Активные формы кислорода активируют TGF- β , что запускает дифференцировку фибробластов. С другой стороны, гипоксия также может вызывать ЛФ через эпителиально-мезенхимальный переход, индуцируемый гипоксия-индуцибельным фактором-1 α [32]. Таким образом, избыточная оксигенация, особенно во время механической вентиляции легких, а также гипоксия, вызванная пневмонией у тяжелых пациентов с COVID-19, могут способствовать формированию ЛФ.

При анализе морфологической картины изменений в легких после перенесенного COVID-19, по результатам исследования Конорка К.Е. et al., наиболее частым паттерном стала обычная интерстициальная пневмония [33]. По данным морфологического заключения, в некоторых случаях наблюдались десквамативная интерстициальная пневмония, острая и организирующаяся бронхопневмония или отсутствие отклонений морфологической картины.

По данным некоторых исследований, самые ранние КТ-признаки, характерные для ЛФ, обнаруживаются спустя 3 недели после перенесенного COVID-19. Степень выраженности изменений различается в зависимости от тяжести острого периода заболевания [34, 35].

У 55 (71%) пациентов, перенесших COVID-19, Zhao Y.M. et al. выявили ретикулярные изменения в легких [36]. По данным Hu Q. et al., у 35% пациентов были отмечены ретикулярные изменения через 2 недели после дебюта COVID-19 [37]. В том же исследовании приводятся данные пациентов, у которых в течение 1 месяца после COVID-19 установлено значительное уменьшение выраженности изменений по данным КТВР. Однако у 54% пациентов через 1 месяц после клинического выздоровления отмечались визуализируемые интерстициальные изменения в легких, среди которых наиболее часто встречались участки ретику-

лярных изменений отдельно и/или в сочетании фокальными/мультифокальными участками «матового стекла» [37, 38].

По данным Wang Y. et al., наиболее типичным КТ-паттерном среди пациентов с пост-COVID-19 являлась организуемая пневмония в сочетании с ретикулярными изменениями, которые чаще всего самостоятельно регрессировали с течением времени [39]. Сообщается, что данные изменения не патогномоничны для поражения легких при COVID-19 и встречаются при других вирусных пневмониях. Так, аналогичная картина может наблюдаться и при вирусной пневмонии, вызванной гриппом А субтипа H1N1 [40].

В проспективном продольном исследовании Han X. et al. показано, что за 6 месяцев наблюдения после начала заболевания у 40 (35%) из 114 выживших пациентов с COVID-19 тяжелой формы наблюдались фиброзоподобные изменения в легких [41]. При наблюдении в течение одного года 9 (15%) из 62 участников испытывали одышку при нагрузке, у 7 (78%) из которых отмечены фиброзные изменения по данным КТБР ОГК. У 13 (25%) из 53 отмечалось снижение DLCO, особенно среди пациентов с признаками ЛФ по данным КТБР (11 (85%) из 13) [42].

В ряде исследований оценивали КТ-картину остаточных изменений в легочной ткани через определенные промежутки времени после перенесенной тяжелой пневмонии COVID-19. Baratella E. et al. отмечено, что через 3 месяца после выписки из стационара наиболее частыми находками, по данным КТБР, являлись линейные ателектазы (84%), участки «матового стекла» (75%), ретикулярные изменения (34%) с симметричным распределением преимущественно в нижних долях легких. В частности, в течение 1 года наблюдения у большинства исследованных наблюдалось улучшение рентгенологических показателей [43].

Более тяжелое течение COVID-19 ассоциировалось с отклонениями на КТБР через 3 месяца. Однако признаки ЛФ наблюдались лишь у небольшого числа пациентов. В течение 1 года наблюдения в большинстве случаев происходило улучшение рентгенологической картины [44].

В ретроспективном когортном исследовании с участием ($n=405$) пациентов, выживших после тяжелой пневмонии COVID-19, Besutti G. et al. оценивали КТ-характеристики остаточных изменений в легких через 5–7 месяцев после тяжелой пневмонии. У 225 (55,6%) пациентов не выявлено патологии по данным КТБР, в то время как у 152 (37,5%) пациентов были обнаружены нефибротические изменения, у 18 (4,4%) – фибротические, у 10 (2,5%) – поствентиляционные (рубцовая эмфизема и бронхоэктазы в передних отделах верхних долей). Среди нефибротических изменений наиболее часто встречались участки «матового стекла», напоминающие нефибротическую неспецифическую интерстициальную пневмонию с признаками организуемой пневмонии, или без таковых. Наиболее частыми признаками фиброзного процесса являлись субплевральные ретикулярные изменения, тракционные бронхоэктазы и участки «матового стекла», напоминающие фиброзную картину неспецифической интерстициальной пневмонии.

В исследовании UKILD проанализирована частота поражения легких в постковидный период. Установлено, что у 79,4% пациентов остаточные изменения в легких превышали 10% в среднем через 113 дней после выписки. По данным

КТВР преобладали участки «матового стекла» – в среднем 25,5% случаев, в то время как ретикулярные изменения выявлялись в 15,1% случаев. У 33 пациентов минимум через 90 дней проведена повторная КТ: при повторной визуализации распространенность ретикулярных изменений и зон «матового стекла» существенно не изменилась. Риск остаточных аномалий легких был выше у мужчин и лиц старше 60 лет, а также у пациентов с тяжелым течением COVID-19, снижением DLCO <80% от должного уровня и наличием изменений легочной ткани по данным рентгенологического исследования ОГК [46].

Huang Y. et al. показано, что у 75% пациентов после перенесенного COVID-19 тяжелого течения в течение 30 дней наблюдения отмечалось снижение показателей функции дыхания, в первую очередь DLCO. При этом снижение DLCO имело положительную корреляционную связь с изменениями легочной паренхимы по данным КТВР и зависело от тяжести острого периода COVID-19 [47].

Исследования большей продолжительности могут помочь отследить динамику изменений при развитии ИЗЛ, ассоциированных с постковидным синдромом. Длительность наблюдения одного из таких проспективных исследований с участием пациентов, перенесших COVID-19 ($n=83$), составила 12 месяцев. У большинства пациентов улучшилась функция легких, однако через 12 месяцев у 1/3 из них показатель DLCO составил <80%, а показатель форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ) <80% отмечался в 11% случаев. Через 3 месяца остаточные КТ-изменения наблюдались у 65% пациентов, при этом в 78% случаев выявлены участки «матового стекла», в 34% – утолщение перегородок, в 33% – ретикулярные изменения. Через 9 месяцев у 20% пациентов сохранялись изменения по данным КТВР, но ни у одного из них не выявлено установленного диагноза фиброзное ИЗЛ и прогрессирования изменений. Преобладающим паттерном изменений оставались участки «матового стекла», а в период между 9-м и 12-м месяцами дальнейшего улучшения не наблюдалось [48].

Lee J.H. et al. выполнен метаанализ 30 из 18 062 исследований, посвященных изучению распространенности легочных последствий COVID-19 с учетом функциональных показателей и КТВР ОГК, проведенных не менее чем через 6 месяцев после первичной перенесенной инфекции. У значительного числа лиц, переживших COVID-19, наблюдались хронические легочные осложнения в рамках постковидного периода. Наиболее частым отклонением явилось нарушение DLCO: общая распространенность составила 35% (95% ДИ 30–41%), спустя 6 месяцев после перенесенного COVID-19 снижение DLCO составило 39% (95% ДИ 34–45%), а через 12 месяцев – $\leq 31\%$ (95% ДИ 21–40%), при этом разница была статистически незначимой ($p=0,115$). Нарушение легочной функции по рестриктивному типу, выражающееся в снижении ФЖЕЛ, встречалось реже (суммарная распространенность – 8%; 95% ДИ 6–11%), однако его распространенность была ниже в 12-месячном наблюдении по сравнению с таковой в 6-месячном наблюдении (95% ДИ 3–7%) vs 13% (95% ДИ 8–19%); $p=0,006$). При последующем проведении КТВР ОГК общая распространенность персистирующих изменений в виде зон «матового стекла» и КТ-признаков ЛФ составила 34% (95% ДИ 24–44%) и 32% (95% ДИ 23–40%) соответственно, и эта распространенность не уменьшалась с течением времени [49].

По результатам метаанализа 21 исследования и данных 1854 пациентов установлена высокая распространенность патологии легких по данным КТБР ОГК в течение 1 года после перенесенного COVID-19. Наиболее частым паттерном (2,4–67,7%) являлось наличие «матового стекла», в то время как распространенность тракционных бронхоэктазов составила 1,6–25,7%, «сотовое легкое» встречалось еще реже (0–1,1%) [50].

На сегодняшний день невозможно утверждать о необратимости изменений после перенесенного COVID-19 в связи с отсутствием данных о продолжительном наблюдении за пациентами после выписки из стационара. Показано, что изменения по КТБР в зонах поражения в острой фазе COVID-19 подлежат значительному регрессу с течением времени [51, 52]. Основу классификации КТ-изменений после перенесенного COVID-19, вероятно, должен составлять доминирующий КТ-паттерн: преобладание «матового стекла», сочетание «матового стекла» и фибротических изменений, преобладание фибротических изменений (ретикулярных изменений, тракционных бронхоэктазов, формирование «сотового легкого») [53].

На рисунках 1 и 2 представлены результаты КТБР из личного архива авторов. На снимках наглядно проиллюстрирована гетерогенность интерстициальных изменений легких спустя 3–6 месяцев после перенесенного COVID-19.

К основным предикторам развития интерстициальных изменений в легких после перенесенного COVID-19 относятся пожилой возраст, сопутствующие тяжелые хронические заболевания, длительная госпитализация и необходимость

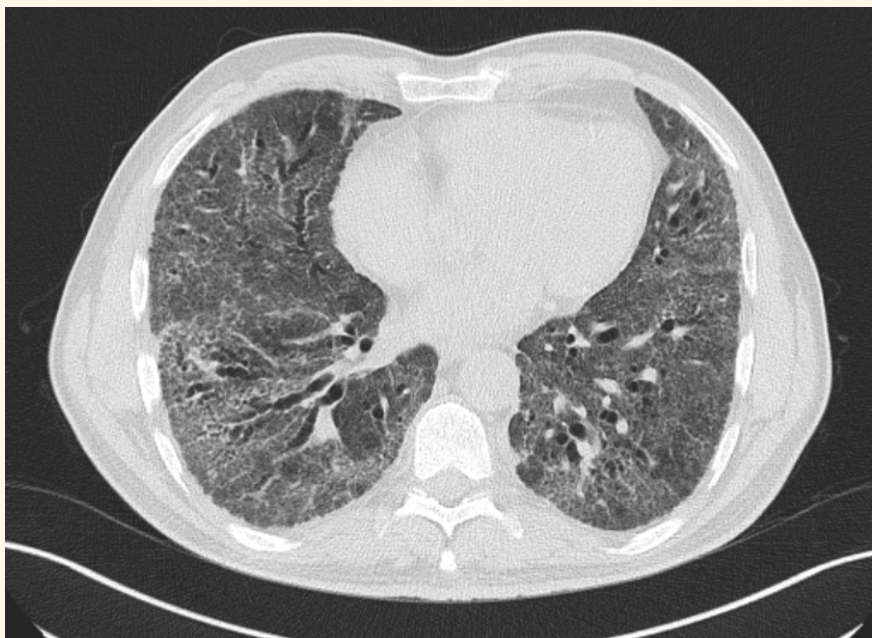


Рис. 1. Пациентка С., 1952 г. рождения, спустя 4 месяца после перенесенного COVID-19 тяжелого течения. КТ ОГК, аксиальный срез: участки «матового стекла» в сочетании с ретикулярными изменениями

в респираторной поддержке, а также анамнез злоупотребления алкоголем и длительный стаж курения [54]. Тяжесть интерстициальных изменений в легких и вероятность развития ЛФ напрямую зависели от объема поражения легочной паренхимы и выраженности системной воспалительной реакции в острую фазу COVID-19 [55]. Так, высокий уровень интерлейкина-6 на фоне COVID-19 может служить предиктором развития ЛФ при последующем наблюдении [56].

Без ответа на текущий момент остается следующий важный вопрос: насколько результаты наблюдений за первыми пациентами, перенесшими инфицирование более вирулентными штаммами, можно экстраполировать на новых больных COVID-19? Учитывая значимое снижение тяжести клинических проявлений и риска летального исхода COVID-19 в последнее время, вероятно, что распространенность ИЗЛ, ассоциированных с перенесенным COVID-19, существенно снизится.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проблема ИЗЛ и COVID-19 остается крайне актуальной на текущий момент, учитывая сложности дифференциальной диагностики острой фазы COVID-19, изменений в постковидном периоде и различных нозологических форм ИЗЛ, а также существенное влияние COVID-19 на течение основного заболевания у пациентов с уже установленным диагнозом ИЗЛ. При дифференциальной диагностике ИЗЛ и вирусной пневмонии, вызванной SARS-CoV-2, важно учитывать совокупность различных характеристик: особенности начала заболевания, кли-

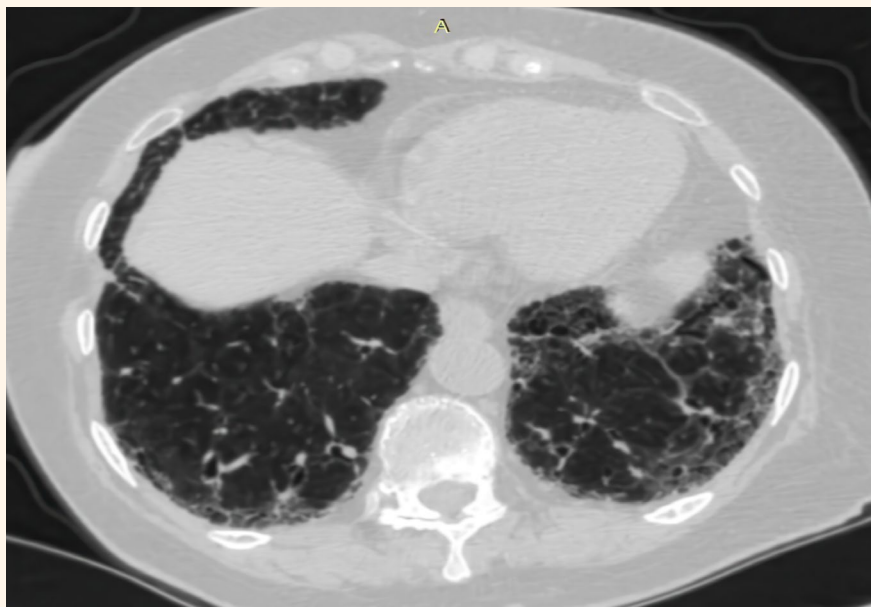


Рис. 2. Пациентка К., 1960 г. рождения, спустя 6 месяцев после перенесенного COVID-19 тяжелого течения. КТ ОГК, аксиальный срез: ретикулярные изменения, тракционные бронхоэктазы

нические данные, изменения по данным КТВР, а также лабораторные данные и идентификацию SARS-CoV-2. Наиболее часто после перенесенного COVID-19 по данным КТВР в легких обнаруживаются ретикулярные изменения и участки «матового стекла». На сегодняшний день невозможно утверждать, что изменения после перенесенного COVID-19 необратимы, однако в ряде исследований показано, что изменения на КТВР в зонах поражения в острую фазу COVID-19 значительно регрессируют с течением времени.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Fukihara J., Kondoh Y. COVID-19 and interstitial lung diseases: A multifaceted look at the relationship between the two diseases // *Respir. Invest.* 2023. Vol. 61, N 5. P. 601–617. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.resinv.2023.05.007>
2. Ren Y.H., Wang S.Y., Liu M. et al. [When COVID-19 encounters interstitial lung disease: challenges and management] // *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi.* 2020. Vol. 43, N 8. P. 633–638. DOI: <https://doi.org/10.3760/cma.j.cn112147-20200315-00339>
3. Podolanczuk A.J., Richeldi L. COVID-19 and interstitial lung disease: keep them separate // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2020. Vol. 202, N 12. P. 1614–1616. DOI: <https://doi.org/10.1164/rccm.202010-3918ED>
4. Davison A.G., Heard B.E., McAllister W.A. et al. Cryptogenic organizing pneumonitis // *Q. J. Med.* 1983. Vol. 52, N 207. P. 382–394. DOI: <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.qjmed.a067396>
5. Vourlekis J.S. Acute interstitial pneumonia // *Clin. Chest Med.* 2004. Vol. 25, N 4. P. 739–747. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ccm.2004.07.001>
6. Gagiannis D., Steinestel J., Hackenbroch C. et al. Clinical, serological, and histopathological similarities between severe COVID-19 and acute exacerbation of connective tissue disease-associated interstitial lung disease (CTD-ILD) // *Front. Immunol.* 2020. Vol. 11. P. 587517. DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.587517>
7. Wild J.M., Porter J.C., Molyneaux P.L. et al. Understanding the burden of interstitial lung disease post-COVID-19: the UK interstitial lung disease-long COVID study (UKILD-long COVID) // *BMJ Open Respir. Res.* 2021. Vol. 8, N 1. P. e001049. DOI: <https://doi.org/10.1136/bmjresp-2021-001049>
8. Munblit D., Bobkova P., Spiridonova E. et al. Incidence and risk factors for persistent symptoms in adults previously hospitalized for COVID-19 // *Clin. Exp. Allergy.* 2021. Vol. 51, N 9. P. 1107–1120. DOI: <https://doi.org/10.1111/cea.13997>
9. Li Y., Xia L. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): role of chest CT in diagnosis and management // *Am. J. Roentgenol.* 2020. Vol. 214, N 6. P. 1280–1286. DOI: <https://doi.org/10.2214/AJR.20.22954>
10. Xu X., Yu C., Zhang L. et al. Imaging features of 2019 novel coronavirus pneumonia // *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging.* 2020. Vol. 47, N 5. P. 1022–1023. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00259-020-04720-2>
11. Song F., Shi N., Shan F. et al. Emerging 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) pneumonia // *Radiology.* 2020. Vol. 295, N 1. P. 210–217. DOI: <https://doi.org/10.1148/radiol.2020200274>
12. Li X., Zeng X., Liu B., Yu Y. COVID-19 infection presenting with CT halo sign // *Radiol. Cardiothor. Imaging.* 2020. Vol. 2, N 1. P. e200026. DOI: <https://doi.org/10.1148/ryct.2020200026>

13. Kondoh Y., Kataoka K., Ando M. et al. COVID-19 and acute exacerbation of interstitial lung disease // *Respir. Invest.* 2021. Vol. 59, N 5. P. 675–678. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.resinv.2021.06.007>
14. Глыбочко П.В., Фомин В.В., Моисеев С.В. и др. Факторы риска раннего развития септического шока у больных тяжелым COVID-19 // *Терапевтический архив.* 2020. Т. 92, № 11. С. 17–23. DOI: <https://doi.org/10.26442/00403660.2020.11.000780>
15. Lee H., Choi H., Yang B. et al. Interstitial lung disease increases susceptibility to and severity of COVID-19 // *Eur. Respir. J.* 2021. Vol. 58, N 6. P. 2004125. DOI: <https://doi.org/10.1183/13993003.04125-2020>
16. Pruneda A.K.S., Barreto-Rodriguez J.O., Selman M. et al. Mortality in patients with interstitial lung diseases hospitalized by severe or critical COVID-19 // *BMC Pulm. Med.* 2023. Vol. 23, N 1. P. 388. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12890-023-02697-w>
17. Cilli A., Hanta I., Uzer F. et al. Characteristics and outcomes of COVID-19 patients with IPF: a multi-center retrospective study // *Respir. Med. Res.* 2022. Vol. 81. P. 100900. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.resmer.2022.100900>
18. Zhao J., Metra B., George G. et al. Mortality among patients with COVID-19 and different interstitial lung disease subtypes: a multicenter cohort study // *Ann. Am. Thorac. Soc.* 2022. Vol. 19, N 8. P. 1435–1437. DOI: <https://doi.org/10.1513/AnnalsATS.202202-137RL>
19. Collard H.R., Ryerson C.J., Corte T.J. et al. Acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis. An International Working Group Report // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2016. Vol. 194, N 3. P. 265–275. DOI: <https://doi.org/10.1164/rccm.201604-0801CI>
20. Saraya T., Kimura H., Kurai D. et al. Clinical significance of respiratory virus detection in patients with acute exacerbation of interstitial lung diseases // *Respir. Med.* 2018. Vol. 136. P. 88–92. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2018.02.003>
21. Lee Y.H., Kim C.H., Lee J. Coronavirus disease 2019 pneumonia may present as an acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis // *J. Thorac. Dis.* 2020. Vol. 12, N 7. P. 3902–3904. DOI: <https://doi.org/10.21037/jtd-20-1658>
22. Kitayama T., Kitamura H., Hagiwara E. et al. COVID-19 pneumonia resembling an acute exacerbation of interstitial pneumonia // *Int. Med.* 2020. Vol. 59, N 24. P. 3207–3211. DOI: <https://doi.org/10.2169/internalmedicine.5630-20>
23. Martinez-Besteiro E., Molina-Molina M., Gaeta A.M. et al. Impact of COVID-19 infection on patients with preexisting interstitial lung disease: a Spanish multicentre study // *Arch. Bronconeumol.* 2023. Vol. 59, N 4. P. 273–276. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.arbres.2023.01.001>
24. Doğan S., Guldiken G.S., Alpaslan B. et al. Impact of COVID-19 pneumonia on interstitial lung disease: semi-quantitative evaluation with computed tomography // *Eur. Radiol.* 2023. Vol. 33, N 7. P. 4758–4766. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00330-023-09441-2>
25. Burnham E.L., Janssen W.J., Riches D.W. et al. The fibroproliferative response in acute respiratory distress syndrome: mechanisms and clinical significance // *Eur. Respir. J.* 2014. Vol. 43, N 1. P. 276–285. DOI: <https://doi.org/10.1183/09031936.00196412>
26. Cabrera-Benitez N.E., Laffey J.G., Parotto M. et al. Mechanical ventilation-associated lung fibrosis in acute respiratory distress syndrome: a significant contributor to poor outcome // *Anesthesiology.* 2014. Vol. 121, N 1. P. 189–198. DOI: <https://doi.org/10.1097/ALN.0000000000000264>
27. Vijayakumar B., Boustani K., Ogger P.P. et al. Immuno-proteomic profiling reveals aberrant immune cell regulation in the airways of individuals with ongoing post-COVID-19 respiratory

- disease // Immunity. 2022. Vol. 55, N 3. P. 542–556.e5. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2022.01.017>
28. Shang J., Wan Y., Luo C. et al. Cell entry mechanisms of SARS-CoV-2 // Proc. Natl. Acad. Sci. 2020. Vol. 117, N 21. P. 11727–11734. DOI: <https://doi.org/10.1073/pnas.2003138117>
29. Xu J., Xu X., Jiang L. et al. SARS-CoV-2 induces transcriptional signatures in human lung epithelial cells that promote lung fibrosis // Respir. Res. 2020. Vol. 21, N 1. P. 182. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12931-020-01445-6>
30. Kim K.K., Kugler M.C., Wolters P.J. et al. Alveolar epithelial cell mesenchymal transition develops in vivo during pulmonary fibrosis and is regulated by the extracellular matrix // Proc. Natl. Acad. Sci. 2006. Vol. 103, N 35. P. 13180–13185. DOI: <https://doi.org/10.1073/pnas.0605669103>
31. Wermuth P.J., Li Z., Mendoza F.A. et al. Stimulation of transforming growth factor- β 1-induced endothelial-to-mesenchymal transition and tissue fibrosis by endothelin-1 (ET-1): a novel profibrotic effect of ET-1 // PLoS One. 2016. Vol. 11, N 9. P. e0161988. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0161988>
32. Kinnula V.L., Fattman C.L., Tan R.J., Oury T.D. Oxidative stress in pulmonary fibrosis: a possible role for redox modulatory therapy // Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2005. Vol. 172, N 4. P. 417–422. DOI: <https://doi.org/10.1164/rccm.200501-017PP>
33. Konopka K.E., Perry W., Huang T. et al. Usual interstitial pneumonia is the most common finding in surgical lung biopsies from patients with persistent interstitial lung disease following infection with SARS-CoV-2 // EclinicalMedicine. 2021. Vol. 42. P. 101209. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2021.101209>
34. Li X., Zeng W., Li X. et al. CT imaging changes of corona virus disease 2019 (COVID-19): a multi-center study in Southwest China // J. Transl. Med. 2020. Vol. 18, N 1. P. 154. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12967-020-02324-w>
35. Wei J., Yang H., Lei P. et al. Analysis of thin-section CT in patients with coronavirus disease (COVID-19) after hospital discharge // J. X-Ray Sci. Technol. 2020. Vol. 28, N 3. P. 383–389. DOI: <https://doi.org/10.3233/XST-200685>
36. Zhao Y.M., Shang Y.M., Song W.B. et al. Follow-up study of the pulmonary function and related physiological characteristics of COVID-19 survivors three months after recovery // EclinicalMedicine. 2020. Vol. 25. P. 100463. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2020.100463>
37. Hu Q., Guan H., Sun Z. et al. Early CT features and temporal lung changes in COVID-19 pneumonia in Wuhan, China // Eur. J. Radiol. 2020. Vol. 128. P. 109017. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ejrad.2020.109017>
38. Liu C., Ye L., Xia R. et al. Chest computed tomography and clinical follow-up of discharged patients with COVID-19 in Wenzhou city, Zhejiang, China // Ann. Am. Thorac. Soc. 2020. Vol. 17, N 10. P. 1231–1237. DOI: <https://doi.org/10.1513/AnnalsATS.202004-324OC>
39. Wang Y., Jin C., Wu C.C. et al. Organizing pneumonia of COVID-19: time-dependent evolution and outcome in CT findings // PLoS One. 2020. Vol. 15, N 11. P. e0240347. DOI: [10.1371/journal.pone.0240347](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0240347)
40. Cornejo R., Llanos O., Fernandez C. et al. Organizing pneumonia in patients with severe respiratory failure due to novel A (H1N1) influenza // BMJ Case Rep. 2010. Vol. 2010. P. bcr0220102708. DOI: <https://doi.org/10.1136/bcr.02.2010.2708>
41. Han X., Fan Y., Alwalid O. et al. Six-month follow-up chest CT findings after severe COVID-19 pneumonia // Radiology. 2021. Vol. 299, N 1. P. E177–E186. DOI: [10.1148/radiol.2021203153](https://doi.org/10.1148/radiol.2021203153)

42. Han X., Fan Y., Alwalid O. et al. Fibrotic interstitial lung abnormalities at 1-year follow-up CT after severe COVID-19 // Radiology. 2021. Vol. 301, N 3. P. E438–E440. DOI: <https://doi.org/10.1148/radiol.2021210972>
43. Baratella E., Ruaro B., Marrocchio C. et al. Interstitial lung disease at high resolution CT after SARS-CoV-2-related acute respiratory distress syndrome according to pulmonary segmental anatomy // J. Clin. Med. 2021. Vol. 10, N 17. P. 3985. DOI: <https://doi.org/10.3390/jcm10173985>
44. Vijayakumar B., Tonkin J., Devaraj A. et al. CT Lung abnormalities after COVID-19 at 3 months and 1 year after hospital discharge // Radiology. 2022. Vol. 303, N 2. P. 444–454. DOI: <https://doi.org/10.1148/radiol.2021211746>
45. Besutti G., Monelli F., Schiro S. et al. Follow-Up CT patterns of residual lung abnormalities in severe COVID-19 pneumonia survivors: a multicenter retrospective study // Tomography. 2022. Vol. 8, N 3. P. 1184–1195. DOI: <https://doi.org/10.3390/tomography8030097>
46. Stewart I., Jacob J., George P.M. et al. Residual lung abnormalities after COVID-19 hospitalization: interim analysis of the UKILD post-COVID-19 study // Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2023. Vol. 207, N 6. P. 693–703. DOI: <https://doi.org/10.1164/rccm.202203-0564OC>
47. Huang Y., Tan C., Wu J. et al. Impact of coronavirus disease 2019 on pulmonary function in early convalescence phase // Respir. Res. 2020. Vol. 21, N 1. P. 163. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12931-020-01429-6>
48. Wu X., Liu X., Zhou Y. et al. 3-month, 6-month, 9-month, and 12-month respiratory outcomes in patients following COVID-19-related hospitalisation: a prospective study // Lancet Respir. Med. 2021. Vol. 9, N 7. P. 747–754. DOI: [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(21\)00174-0](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(21)00174-0)
49. Lee J.H., Yim J.J., Park J. Pulmonary function and chest computed tomography abnormalities 6–12 months after recovery from COVID-19: a systematic review and meta-analysis // Respir. Res. 2022. Vol. 23, N 1. P. 233. DOI: [10.1186/s12931-022-02163-x](https://doi.org/10.1186/s12931-022-02163-x)
50. Bocchino M., Rea G., Capitelli L. et al. Chest CT lung abnormalities 1 year after COVID-19: a systematic review and meta-analysis // Radiology. 2023. Vol. 308, N 1. P. e230535. DOI: <https://doi.org/10.1148/radiol.230535>
51. Meiler S., Poschenrieder F., Mohr A. et al. CT findings in “post-COVID”: residua from acute pneumonia or “post-COVID-ILD”? // Sarcoidosis Vasc. Diffuse Lung Dis. 2023. Vol. 40, N 2. P. e2023024. DOI: <https://doi.org/10.36141/svdld.v40i2.13983>
52. Fabbri L., Moss S., Khan F.A. et al. Parenchymal lung abnormalities following hospitalisation for COVID-19 and viral pneumonitis: a systematic review and meta-analysis // Thorax. 2023. Vol. 78, N 2. P. 191–201. DOI: <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2021-218275>
53. Solomon J.J., Heyman B., Ko J.P. et al. CT of post-acute lung complications of COVID-19 // Radiology. 2021. Vol. 301, N 2. P. E383–E395. DOI: [10.1148/radiol.2021211396](https://doi.org/10.1148/radiol.2021211396)
54. Ojo A.S., Balogun S.A., Williams O.T., Ojo O.S. Pulmonary fibrosis in COVID-19 survivors: predictive factors and risk reduction strategies // Pulmonary Medicine. 2020. Vol. 2020. P. 6175964. DOI: <https://doi.org/10.1155/2020/6175964>
55. Wallace W.A., Fitch P.M., Simpson A.J., Howie S.E. Inflammation-associated remodelling and fibrosis in the lung – a process and an end point // Int. J. Exp. Pathol. 2007. Vol. 88, N 2. P. 103–110. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2613.2006.00515.x>
56. Yu M., Liu Y., Xu D. et al. Prediction of the development of pulmonary fibrosis using serial thin-section CT and clinical features in patients discharged after treatment for COVID-19 pneumonia // Korean J. Radiol. 2020. Vol. 21, N 6. P. 746–755. DOI: <https://doi.org/10.3348/kjr.2020.0215>

Глава 7

Неврологические манифестации COVID-19

Александров А.В.

РЕЗЮМЕ

Поражение нервной системы, связанное с COVID-19, относится к одному из значимых проявлений данной инфекции. Неврологические симптомы, описанные при COVID-19, включают в себя патологию центральной нервной системы, из которых наиболее значимыми являются симптомы инсульта, заболевания периферических нервов, в частности нарушения вкуса и обоняния, а также поражения нейромышечной системы. Знание патофизиологии ранних поражений нервной системы, а также факторов, влияющих на исход заболеваний, позволяет совершенствовать подходы к ранней диагностике и профилактике поражения нервной системы при COVID-19.

ВВЕДЕНИЕ

С увеличением численности больных с подозрением на COVID-19 в начале пандемии стационары в США открыли специализированные отделения для этой группы больных, а в некоторых городах с наибольшей распространенностью, например Нью-Йорке, все традиционные отделения были перепрофилированы для лечения больных COVID-19. Также врачи разных специальностей были перегруппированы с целью лечения больных COVID-19. Стоит особо обратить внимание на то, что число больных с неврологической симптоматикой, обращавшихся в то время за помощью, сократилось, вероятно, из-за боязни идти в стационары, переполненные инфицированными больными, так как в начале пандемии в основном больные с более тяжелыми проявлениями продолжали поступать

Таблица 1.

Неврологические симптомы, описанные при COVID-19

Локализация	Симптомы
Центральная нервная система	Головная боль Головокружение Симптомы инсульта* Припадки Помутнение сознания Возбуждение Делирий Ступор Кома
Периферические нервы	Нарушение вкуса Нарушение обоняния Общая слабость
Нейромышечная система	Миалгия Слабость

*Примечание: по неопубликованным данным авторской группы в городе Мемфис, США, 7% всех госпитализированных больных COVID-19 в первый год эпидемии поступили с первичными симптомами инсульта еще до выявления легочных осложнений

в стационары. Госпитализированных больных тестировали на COVID-19, и с улучшением диагностики нашей и другим группам исследователей удалось описать спектр неврологических манифестаций на ранней стадии пандемии COVID-19 [1–3]. Эти симптомы и их локализация приведены в таблице 1.

ПАТОФИЗИОЛОГИЯ РАННИХ ПОРАЖЕНИЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ

Так же как и сердце, легкие и кишечник, мозг и скелетные мышцы экспрессируют ангиотензинпревращающий фермент 2 (АПФ2), что может повышать их восприимчивость как потенциальных мишеней для вирусов, вызывающих тяжелый острый респираторный синдром, включая COVID-19 [3, 4]. Предложенные нейротропные механизмы включают вирусный доступ к центральной нервной системе (ЦНС) через системный кровоток или через решетчатую пластинку решетчатой кости, что приводит к симптомам нарушения обоняния и вкуса (гипосмии и гипогевзии). Также предполагается, что вирусная нейроинвазия и последующее центральное нейрональное повреждение способствуют острому респираторному дистресс-синдрому у пациентов с COVID-19 [5]. Более того, адгезия вируса SARS-CoV-2 к рецепторам АПФ2 приобретает особое значение в случаях внутримозгового кровоизлияния из-за инактивации рецептора и последующей дисфункции в регуляции артериального давления [2]. У тяжелоинфицированных пациентов коагулопатия и удлинение протромбинового времени из-за диссеминированного внутрисосудистого свертывания могут способствовать

Таблица 2.

Вероятные механизмы, ведущие к цереброваскулярной патологии при COVID-19, по данным исследований [11–19]

Механизм	Инсульт	Кровоизлияние	ЦВТ
Инактивация АПФ2	Нарушение регуляции артериального давления и эндотелиальной функции		
Коагулопатия	Тромбоз in situ	Длительное использование антикоагулянтов	Тромбоз in situ
ЦНС – васкулит и эндотелиит	Сосудистые стенозы	Хрупкость сосудов	
Вирусное поражение сердца	Кардиоэмболия		

повышенному риску вторичного внутричерепного кровоизлияния. В случаях ишемического инсульта потенциальными механизмами являются гиперкоагуляция, связанная с воспалением активация эндотелия и тромбоцитов, дегидратация и кардиоэмболия вследствие поражения сердца, вызванного вирусом [6, 7].

Гипоксемия и развитие внутрилегочного расширения сосудов, ведущее к шунтированию крови справа налево, может еще больше усугубить повреждение нейронов [8]. Это шунтирование было обнаружено у 83% больных с тяжелой легочной формой COVID-19 с помощью внутривенного введения контраста и роботизированной транскраниальной доплерографии [8].

Идентифицированы дополнительные механизмы, которые могут объяснить, почему острое нарушение мозгового кровообращения развивается по пути ишемического инсульта, кровоизлияния в мозг или церебрального венозного тромбоза (ЦВТ) (табл. 2).

Из-за разнообразных механизмов участилось поступление больных с несколькими очагами ишемического инсульта, необычных форм и локализации внутричерепных кровоизлияний, что позволило клиницистам заподозрить COVID-19.

Прежде редкие случаи ЦВТ участились с заражением COVID-19, и клиницисты стали выявлять ЦВТ у больных с головной болью или помутнением сознания, особенно при высоких уровнях D-димера ($>2,0$ нг/мл) [9].

НАЧАЛЬНЫЕ НАБЛЮДЕНИЯ О ХАРАКТЕРЕ НЕВРОЛОГИЧЕСКИХ РАССТРОЙСТВ

Несмотря на то что поражения периферических нервов были одними из первых распознанных симптомов (потеря обоняния), наиболее исследованными являются неврологические манифестации расстройства ЦНС, особо тяжелая симптоматика, в основном связанная с ишемическим инсультом, кровоизлиянием в головной мозг и ЦВТ [9].

Начальное снижение госпитализаций пациентов с инсультом и количества лечений внутривенным тромболизисом и тромбоэкстракцией наблюдалось только

в первые 2 месяца пандемии в США [10]. После этого периода возникли рост и возвращение поступления больных с инсультом [10]. Разница между эпидемиологическими исследованиями развития инсульта у всех больных, поступивших с COVID-19 [9, 10], и нашими наблюдениями (приводятся данные от 0,5, 1,48, 5% против 7% в нашей клинике) могла быть связана с недостаточной точностью диагностической верификации в начале пандемии и перепрофилирования большинства стационаров в то время, когда наша группа в Мемфисе продолжала также бесперебойную работу как многопрофильный центр по лечению инсульта.

Несмотря на начальное снижение госпитализаций с инсультом, удалось заметить некоторые тенденции в предрасположении инфицированных вирусом SARS-CoV-2 к развитию острых нарушений мозгового кровообращения (ОНМК) [9, 20–25]:

- увеличение пропорции больных молодого возраста;
- увеличение пропорции больных с окклюзиями магистральных сосудов головного мозга;
- более частое или тяжелое развитие ОНМК у латино- и афроамериканцев, а также у пациентов с сахарным диабетом и ожирением;
- возросшая смертность по сравнению с больными ОНМК без COVID-19;
- увеличение пропорции мужчин с диагнозом ЦВТ.

ФАКТОРЫ, ВЛИЯЮЩИЕ НА ИСХОД ЗАБОЛЕВАНИЙ

Пациентам с острым ишемическим инсультом, госпитализированных в период ограничений, связанных с COVID-19, было необходимо проведение неотложной реперфузионной терапии и механической тромбэктомии. Изначально считалось, что пациенты неохотно обращаются за медицинской помощью по поводу симптомов инсульта из-за страха заразиться COVID-19, поэтому они впоследствии поступали в отделение неотложной помощи со значительной задержкой, вне временного окна, отведенного для проведения неотложной реперфузионной терапии [26, 27]. Это ухудшало исход заболевания.

Как в США, так и в других странах, в различных когортных исследованиях оценивалось лечение пациентов с острым инсультом в период ограничений, связанных с COVID-19, в сравнении с контрольной группой, получавшей лечение в те же периоды до пандемии. В некоторых из них подчеркивалось негативное влияние карантина на лечение ишемического инсульта, что свидетельствует о снижении числа госпитализаций с инсультом, общего числа тромбозиса и/или тромбэктомии, а также о значительном увеличении времени от развития симптомом до начала лечения [28–32].

Помимо наблюдения, что COVID-19 является фактором риска смертности у пациентов с инсультом, также было показано, что у пациентов с COVID-19, перенесших острый инсульт во время инфекции, показатели выживаемости были значительно ниже, чем у пациентов без инсульта [33]. Кроме того, предшествующий инсульт в анамнезе был независимым фактором риска тяжелой пневмонии, приводящей к критическому состоянию, необходимости искусственной вентиляции легких и высокой смертности у пациентов с COVID-19 [34, 35].

У пациентов с кровоизлиянием в головной мозг течение COVID-19 было отрицательно связано с прогнозом. Более высокий уровень смертности наблюдался у пациентов с COVID-19 по сравнению как с современной, так и с исторической отрицательной контрольной группой с кровоизлияниями сопоставимой тяжести [36]. В другой когорте все пациенты с COVID-19 с геморрагическими поражениями на магнитно-резонансном исследовании головного мозга страдали от острого респираторного дистресс-синдрома и были госпитализированы в отделения интенсивной терапии [37]. В общей сложности 20% пациентов с геморрагическими поражениями умерли во время госпитализации по сравнению с 6% пациентов с COVID-19 с другими негеморрагическими поражениями [37].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Несмотря на то, что COVID-19 имеет более выраженный тропизм к легочной ткани, поражение нервной системы неразрывно связано с патогенетическими особенностями данной инфекции. Вирус SARS-CoV-2 запускает каскад патологических реакций, ведущих к образованию тромбов и системному сосудистому воспалению, что способствует развитию неврологических манифестаций не только в остром периоде инфекции, но и в более долгосрочной перспективе. Своевременное выделение групп риска и выявление факторов, повышающих риск развития неврологической патологии, в первую очередь острых нарушений мозгового кровообращения, позволяет снизить число поражений нервной системы, ассоциированных с COVID-19.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Tsivgoulis G., Palaodimou L., Katsanos A.H. et al. Neurological manifestations and implications of COVID-19 pandemic // Ther. Adv. Neurol. Disord. 2020. Vol. 13. DOI: <https://doi.org/10.1177/1756286420932036>
2. Wang H.-Y., Li X.-L., Yan Z.-R. et al. Potential neurological symptoms of COVID-19 // Ther. Adv. Neurol. Disord. 2020. Vol. 13. DOI: <https://doi.org/10.1177/1756286420917830>
3. Hamming I., Timens W., Bulthuis M. et al. Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS coronavirus. A first step in understanding SARS pathogenesis // J. Pathol. 2004. Vol. 203, N 4. P. 631–637. DOI: <https://doi.org/10.1002/path.1570>
4. Baig A.M., Khaleeq A., Ali U., Syeda H. Evidence of the COVID-19 virus targeting the CNS: tissue distribution, host-virus interaction, and proposed neurotropic mechanisms // ACS Chem. Neurosci. 2020. Vol. 11, N 7. P. 995–998. DOI: <https://doi.org/10.1021/acscchemneuro.0c00122>
5. Li Y.-C., Bai W.-Z., Hashikawa T. The neuroinvasive potential of SARS-CoV2 may play a role in the respiratory failure of COVID-19 patients // J. Med. Virol. 2020. Vol. 92, N 6. P. 552–555. DOI: <https://doi.org/10.1002/jmv.25728>
6. Guo T., Fan Y., Chen M. et al. Cardiovascular Implications of Fatal Outcomes of Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) // JAMA Cardiol. 2020. Vol. 5, N 7. P. 811–818. DOI: <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2020.1017>

7. Bangalore S., Sharma A., Slotwiner A. et al. ST-segment elevation in patients with COVID-19 – a case series // *N. Engl. J. Med.* 2020. Vol. 382, N 25. P. 2478–2480. DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMc2009020>
8. Reynolds A.S., Lee A.G., Renz J. et al. Pulmonary Vascular dilatation detected by automated transcranial doppler in COVID-19 pneumonia // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2020. Vol. 202, N 7. P. 1037–1039. DOI: <https://doi.org/10.1164/rccm.202006-2219LE>
9. Tsvigoulis G., Palaodimou L., Zand R. et al. COVID-19 and cerebrovascular diseases: a comprehensive overview // *Ther. Adv. Neurol. Disord.* 2020. Vol. 13. P. 1756286420978004. DOI: <https://doi.org/10.1177/1756286420978004>
10. Nogueira R.G., Qureshi M.M., Abdalkader M. et al. Global impact of COVID-19 on stroke care and IV thrombolysis // *Neurology.* 2021. Vol. 96, N 23. P. e2824–e2838. DOI: <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000011885>
11. Wang H., Tang X., Fan H. et al. Potential mechanisms of hemorrhagic stroke in elderly COVID-19 patients // *Aging.* 2020. Vol. 12, N 11. P. 10022–10034. DOI: <https://doi.org/10.18632/aging.103335>
12. Peña Silva R.A., Chu Y., Miller J.D. et al. Impact of ACE2 deficiency and oxidative stress on cerebrovascular function with aging // *Stroke.* 2012. Vol. 43, N 12. P. 3358–3363. DOI: <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.112.667063>
13. Aghagholi G., Gallo Marin B., Soliman L.B., Sellke F.W. Cardiac involvement in COVID-19 patients: risk factors, predictors, and complications: A review // *J. Card. Surg.* 2020. Vol. 35, N 6. P. 1302–1305. DOI: <https://doi.org/10.1111/jocs.14538>
14. Becker R.C. COVID-19 update: COVID-19-associated coagulopathy // *J. Thromb. Thrombolys.* 2020. Vol. 50, N 1. P. 54–67. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11239-020-02134-3>
15. Zhang Y., Xiao M., Zhang S. et al. Coagulopathy and antiphospholipid antibodies in patients with COVID-19 // *N. Engl. J. Med.* 2020. Vol. 382, N 17. P. e38. DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMc2007575>
16. Klok F.A., Kruip M.J.H.A., van der Meer N.J.M. et al. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19 // *Thromb. Res.* 2020. Vol. 191. P. 145–147. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2020.04.013>
17. Helms J., Tacquard C., Severac F. et al. High risk of thrombosis in patients with severe SARS-CoV-2 infection: a multicenter prospective cohort study // *Intens. Care Med.* 2020. Vol. 46, N 6. P. 1089–1098. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00134-020-06062-x>
18. Kananeh M.F., Thomas T., Sharma K. et al. Arterial and venous strokes in the setting of COVID-19 // *J. Clin. Neurosci.* 2020. Vol. 79. P. 60–66. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jocn.2020.07.005>
19. Ren B., Yan F., Deng Z. et al. Extremely high incidence of lower extremity deep venous thrombosis in 48 patients with severe COVID-19 in Wuhan // *Circulation.* 2020. Vol. 142, N 2. P. 181–183. DOI: <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047407>
20. Al-Mufti F., Amuluru K., Sahni R. et al. Cerebral Venous thrombosis in COVID-19: a New York Metropolitan cohort study // *Am. J. Neuroradiol.* 2021. Vol. 42, N 7. P. 1196–1200. DOI: <https://doi.org/10.3174/ajnr.A7134>
21. Katsanos A.H., Palaodimou L., Zand R. et al. Changes in stroke hospital care during the COVID-19 pandemic: a systematic review and meta-analysis // *Stroke.* 2021. Vol. 52, N 11. P. 3651–3660. DOI: <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.121.034601>
22. Yaghi S., Ishida K., Torres J. et al. SARS-CoV-2 and Stroke in a New York Healthcare System // *Stroke.* 2020. Vol. 51, N 7. P. 2002–2011. DOI: <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.120.030335>

23. Rothstein A., Oldridge O., Schwennesen H. et al. Acute cerebrovascular events in hospitalized COVID-19 patients // *Stroke*. 2020. Vol. 51, N 9. P. e219–e222. DOI: <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.120.030995>
24. Majidi S., Fifi J.T., Ladner T.R. et al. Emergent large vessel occlusion stroke during New York City's COVID-19 outbreak: clinical characteristics and paraclinical findings // *Stroke*. 2020. Vol. 51, N 9. P. 2656–2663. DOI: <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.120.030397>
25. de Havenon A., Ney J.P., Callaghan B. et al. Impact of COVID-19 on outcomes in ischemic stroke patients in the United States // *J. Stroke Cerebrovasc. Dis.* 2021. Vol. 30, N 2. P. 105535. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2020.105535>
26. Zhao J., Rudd A., Liu R. Challenges and potential solutions of stroke care during the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) outbreak // *Stroke*. 2020. Vol. 51, N 5. P. 1356–1357. DOI: <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.120.029701>
27. AHA/ASA Stroke Council Leadership. Temporary Emergency Guidance to US Stroke Centers During the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Pandemic: on behalf of the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council Leadership // *Stroke*. 2020. Vol. 51, N 6. P. 1910–1912. DOI: <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.120.030023>
28. Rudilosso S., Laredo C., Vera V. et al. Acute stroke care is at risk in the era of COVID-19: experience at a comprehensive stroke center in Barcelona // *Stroke*. 2020. Vol. 51, N 7. P. 1991–1995. DOI: <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.120.030329>
29. Frisullo G., Brunetti V., Di Iorio R. et al. Effect of lockdown on the management of ischemic stroke: an Italian experience from a COVID hospital // *Neurol. Sci.* 2020. Vol. 41, N 9. P. 2309–2313. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10072-020-04545-9>
30. Pop R., Quenardelle V., Hasiu A. et al. Impact of the COVID-19 outbreak on acute stroke pathways – insights from the Alsace region in France // *Eur. J. Neurol.* 2020. Vol. 27, N 9. P. 1783–1787. DOI: <https://doi.org/10.1111/ene.14316>
31. Kerleroux B., Fabacher T., Bricout N. et al. Mechanical Thrombectomy for acute ischemic stroke amid the COVID-19 outbreak: decreased activity, and increased care delays // *Stroke*. 2020. Vol. 51, N 7. P. 2012–2017. DOI: <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.120.030373>
32. Zhao J., Li H., Kung D. et al. Impact of the COVID-19 epidemic on stroke care and potential solutions // *Stroke*. 2020. Vol. 51, N 7. P. 1996–2001. DOI: <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.120.030225>
33. Annie F., Bates M.C., Nanjundappa A. et al. Prevalence and outcomes of acute ischemic stroke among patients ≤50 years of age with laboratory confirmed COVID-19 infection // *Am. J. Cardiol.* 2020. Vol. 130. P. 169–170. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2020.06.010>
34. Siepmann T., Sedghi A., Barlinn J. et al. Association of history of cerebrovascular disease with severity of COVID-19 // *J. Neurol.* 2021. Vol. 268, N 3. P. 773–784. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00415-020-10121-0>
35. Zhang L., Sun W., Wang Y. et al. Clinical course and mortality of stroke patients with Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China // *Stroke*. 2020. Vol. 51, N 9. P. 2674–2682. DOI: <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.120.030642>
36. Kvernland A., Kumar A., Yaghi S. et al. Anticoagulation use and hemorrhagic stroke in SARS-CoV-2 patients treated at a New York Healthcare system // *Neurocritical Care*. 2021. Vol. 34, N 3. P. 748–759. DOI: <https://doi.org/10.1007/s12028-020-01077-0>
37. Kremer S., Lersy F., de Sèze J. et al. Brain MRI Findings in Severe COVID-19: a retrospective observational study // *Radiology*. 2020. Vol. 297, N 2. P. E242–E251. DOI: <https://doi.org/10.1148/radiol.2020202222>

Глава 8

Постковидный синдром в неврологии

Танашян М.М.

РЕЗЮМЕ

Неврологические последствия новой коронавирусной инфекции (как в остром периоде, так и долгосрочные) являются чрезвычайно гетерогенной группой синдромов: цереброваскулярная патология, демиелинизирующие и нейродегенеративные расстройства, нарушения обоняния и вкуса, нейрокогнитивная дисфункция и др. Приводятся современные, в том числе собственные данные о постковидном синдроме в неврологии.

ВВЕДЕНИЕ

Новая коронавирусная инфекция (COVID-19) явилась одним из значительных вызовов здравоохранению в начале XXI в., приведя за относительно короткий срок к огромному числу заболевших (>770 миллионов подтвержденных случаев) и сопровождаясь высоким уровнем госпитализаций (>28 миллионов) и смертности (>7 миллионов) [1]. Однако накопление клинического опыта и данных наблюдательных исследований выявило значительное превалирование симптомов у пациентов в раннем и позднем постинфекционном периодах. Это позволило выделить в качестве отдельной нозологической единицы так называемый «постковидный синдром», согласно определению Всемирной организации здравоохранения, – «продолжение или развитие новых симптомов спустя 3 месяца от первоначального инфицирования SARS-CoV-2, причем эти симптомы длятся более 2 месяцев и не объясняются иными причинами». Внесенный в Международный классификатор болезней МКБ-10 в формулировке «Post COVID-19 condition»

Таблица 1.

**Спектр неврологических состояний, ассоциированных
с постковидным синдромом [7]**

Поражение паренхимы мозга	Геморрагический/ишемический инсульт Тромбоз церебральных венозных синусов Энцефалит Судорожный синдром Энцефалопатия
Поражение оболочек головного мозга	Менингит Менингоэнцефалит Головная боль
Поражение спинного мозга	Поперечный миелит
Поражение периферической нервной системы	Синдром Гийена–Барре Полинейропатии
Поражение черепных нервов	Гипосмия/аносмия Офтальмопарез Гипогевзия/агевзия
Нервно-мышечные синдромы	Рабдомиолиз Миалгии Патологическая усталость

U09.9, он имеет и другие синонимы: post-acute sequelae of SARS-CoV-2 infection (PASC), post-COVID syndrome, Long COVID.

Наиболее частыми и определяющими для постковидного синдрома являются такие феномены, как астения (37,2%) и нейрокогнитивные нарушения (31,3%) [2], а выраженность неврологических симптомов/проявлений варьирует от 7,7 до 100% [3], что позволяет считать постковидный синдром в том числе неврологически-ассоциированным состоянием. Условный спектр неврологических состояний/синдромов у пациентов в постковидном периоде представлен в таблице 1.

С учетом значительного клинического полиморфизма, эпидемиологическая оценка распространенности постковидного синдрома ожидаемо затруднена: по данным метаанализа 2024 г. она может составлять до 42% [4], при этом предполагаемая частота неврологического или психиатрического диагноза в течение 6 месяцев после перенесенного острого COVID-19 равняется 34% [5]. Среди возможных общих механизмов развития SARS-CoV-2-ассоциированных неврологических расстройств выделяют обонятельный, лейкоцитарный, гематогенный и транссинаптический пути [6]; для отдельных неврологических групп заболеваний (например, цереброваскулярная патология, демиелинизирующие состояния и др.) могут быть характерны другие патогенетические аспекты.

На долгосрочные последствия COVID-19 со стороны нервной системы, наблюдаемые через полгода и более от момента острой инфекции, указывают многие авторы, обозначая данное состояние (наряду с другими неневрологическими симптомами) как «длительный» (Long haul) COVID-19 или пост-COVID-19

синдром. По некоторым данным, более чем у половины пациентов, перенесших COVID-19, неврологические и/или нейропсихологические симптомы сохранялись на протяжении нескольких месяцев после выздоровления [8].

В аутопсийных и биопсийных исследованиях РНК и белки SARS-CoV-2 выявлялись в различных тканях, включая головной мозг, спустя недели и месяцы после перенесенного COVID-19 [9], что свидетельствовало в пользу присутствия резервуара вируса в тканях. В подтверждение длительной персистенции SARS-CoV-2 в организме в литературе представлены результаты многочисленных исследований, в которых антигены вируса (полноразмерный спайковый белок, S1– или N-белки) обнаруживались в плазме крови пациентов, страдающих постковидным синдромом, спустя месяцы (до 17) после перенесенной инфекции по сравнению с бессимптомными пациентами. Кроме того, белки SARS-CoV-2 обнаружены в плазме крови пациентов, страдающих постковидным синдромом, не только в свободной форме, но и в составе внеклеточных везикул, в том числе нейронального и астроцитарного происхождения.

COVID-АССОЦИИРОВАННЫЕ ЦЕРЕБРОВАСКУЛЯРНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Ассоциированные с COVID-19 цереброваскулярные заболевания (распространенность 1–6%) представлены гетерогенной группой ишемических и геморрагических нарушений мозгового кровообращения, при этом риск ишемического инсульта в несколько раз (до 7,6 раза) выше на фоне COVID-19, чем при гриппе [10]. Исследование большой когорты (>150 тысяч пациентов и >5 миллионов контроль) продемонстрировало сохранение повышенного риска цереброваскулярных заболеваний и в постковидном периоде – в 1,5 раза в течение 12 месяцев после перенесенного COVID-19 [11]. Последовавшие сообщения подтвердили эту ассоциацию,

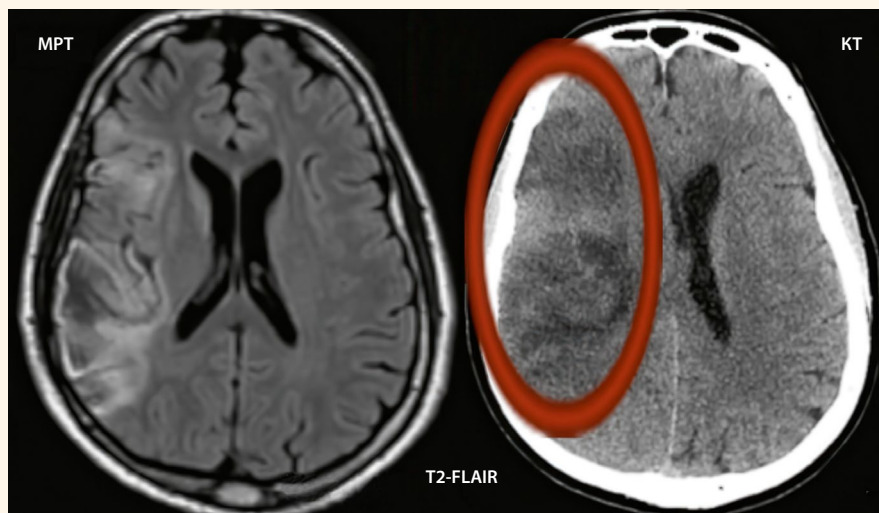


Рис. 1. МРТ и КТ головного мозга пациента с инфарктом мозга с геморрагическим компонентом в постковидном периоде

а также устойчивый тренд к увеличению риска ишемического инсульта – даже к 49-й неделе после инфекции возможность его возникновения выше в 2 раза [12]. При этом подобные нарушения мозгового кровообращения протекают с массой дополнительных ассоциаций, в частности нередко геморрагические осложнения, в том числе геморрагическая трансформация очага ишемии мозга (рис. 1).

Механизмы, приводящие к цереброваскулярным осложнениям при COVID-19, вероятно, многообразны. Во-первых, у пациентов с COVID-19, особенно с тяжелым течением заболевания, часто наблюдаются сопутствующие факторы, повышающие исходный риск тромбозов. К последним относятся обезвоживание, длительная иммобилизация, хронические сердечно-сосудистые факторы риска или заболевания (например, ишемическая болезнь сердца, цереброваскулярные заболевания и хроническая болезнь почек), а также наследственная тромбофилия. Также показано, что SARS-CoV-2 повышает риск сердечно-сосудистой патологии и влияет на все 3 фактора, составляющие триаду Вирхова (повреждение эндотелия, стаз и гиперкоагуляцию), что в конечном итоге способствует тромбозу.

В результате сосудистого эндотелиального воспаления, будь то системно или в церебральной микроциркуляции, у пациентов с COVID-19 может наблюдаться коагулопатия с повышенным риском тромбоза *in situ* [13]. В частности, эндотелиальный выброс провоспалительных цитокинов (цитокиновый шторм) ассоциирован с состоянием гиперкоагуляции, о чем свидетельствуют ненормальные уровни фактора фон Виллебранда, D-димера, фибриногена и фактора VIII, а также подавление функции ADAMTS13; все это способствует тромбозу через процесс, подобный тромботической микроангиопатии. Указанные процессы увеличивают риск как артериального, так и венозного тромбоза с парадоксальной эмболией или без нее, с вовлечением мозгового кровообращения.

Тромбовоспаление – один из важнейших механизмов развития COVID-ассоциированной коагулопатии и повышения риска тромбозов, в том числе цереброваскулярных осложнений. В большом когортном исследовании Tartari C.J.J. et al. было показано, что у выздоровевших пациентов вплоть до 9 месяцев после COVID-19 отмечались нарушения функции эндотелия, а также системы гемостаза [14].

С учетом наличия эндотелиопатии и патологии гемореологии и гемостаза в качестве одного из вероятных патогенетических аспектов при инфицировании SARS-CoV-2 в ФГБНУ «Российский центр неврологии и нейронаук» (ФГБНУ РЦНН) было проведено исследование, показавшее усиление протромбогенной активности крови у пациентов с цереброваскулярными заболеваниями на фоне церебрального атеросклероза в сроки до 18 месяцев после перенесенного COVID-19. Это проявлялось в стойком повышении агрегации тромбоцитов, выраженных изменениях морфофункциональных характеристик эритроцитов (значимое повышение амплитуды (11,0 vs 7,7) и индекса агрегации (64,0 vs 52,3), ускорении времени образования «монетных столбиков» и трехмерных агрегатов (2,4 и 15,0 vs 3,5 и 20,8 соответственно), уменьшении деформируемости эритроцитов (0,43 vs 0,51), а также в значимом повышении уровня растворимого тромбомодулина. Помимо этого, выявлен новый кластер маркеров эндотелиопатии

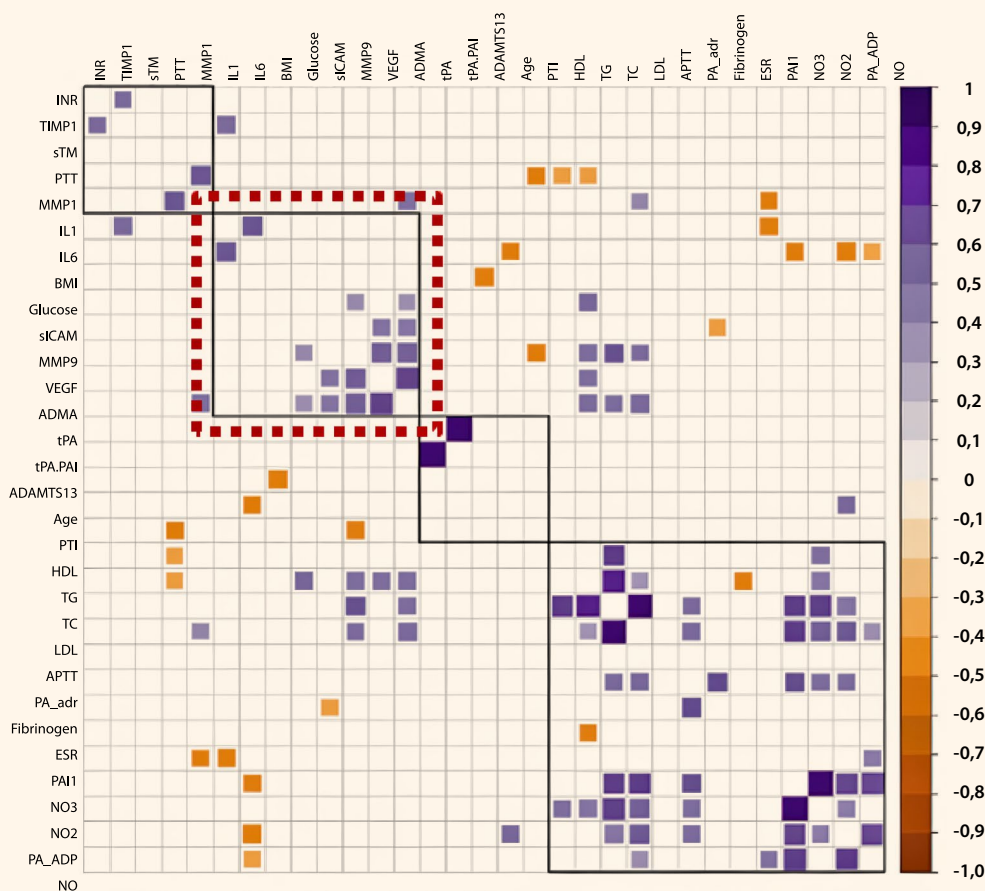


Рис. 2. Корреляционный анализ широкого спектра показателей гемореологии и гемостаза у пациентов с постковидным синдромом и группой контроля; красным пунктиром выделен кластер маркеров эндотелиальной дисфункции

(в частности ADMA, VEGF-A, sICAM), который может провоцировать/индуцировать протромбогенные изменения у постковидных пациентов и способствовать сохранению постковидной неврологической патологии (рис. 2).

COVID-АССОЦИИРОВАННЫЕ АУТОИММУННЫЕ И ВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ

Новая коронавирусная инфекция, помимо эндотелиотропности и повышения протромбогенного статуса, у небольшой доли пациентов может приводить к аутоиммунным и воспалительным заболеваниям нервной системы. ФГБНУ РЦНН с начала пандемии стал участником крупного регистра неврологических осложнений после COVID-19 под эгидой Европейской академии неврологии и накопил за это время данные об обширном спектре дебютировавших после COVID-19 случаев. Это и «классические» формы демиелинизирующих заболеваний (например, рассеянный склероз [РС]), и экзвивитные патологии –

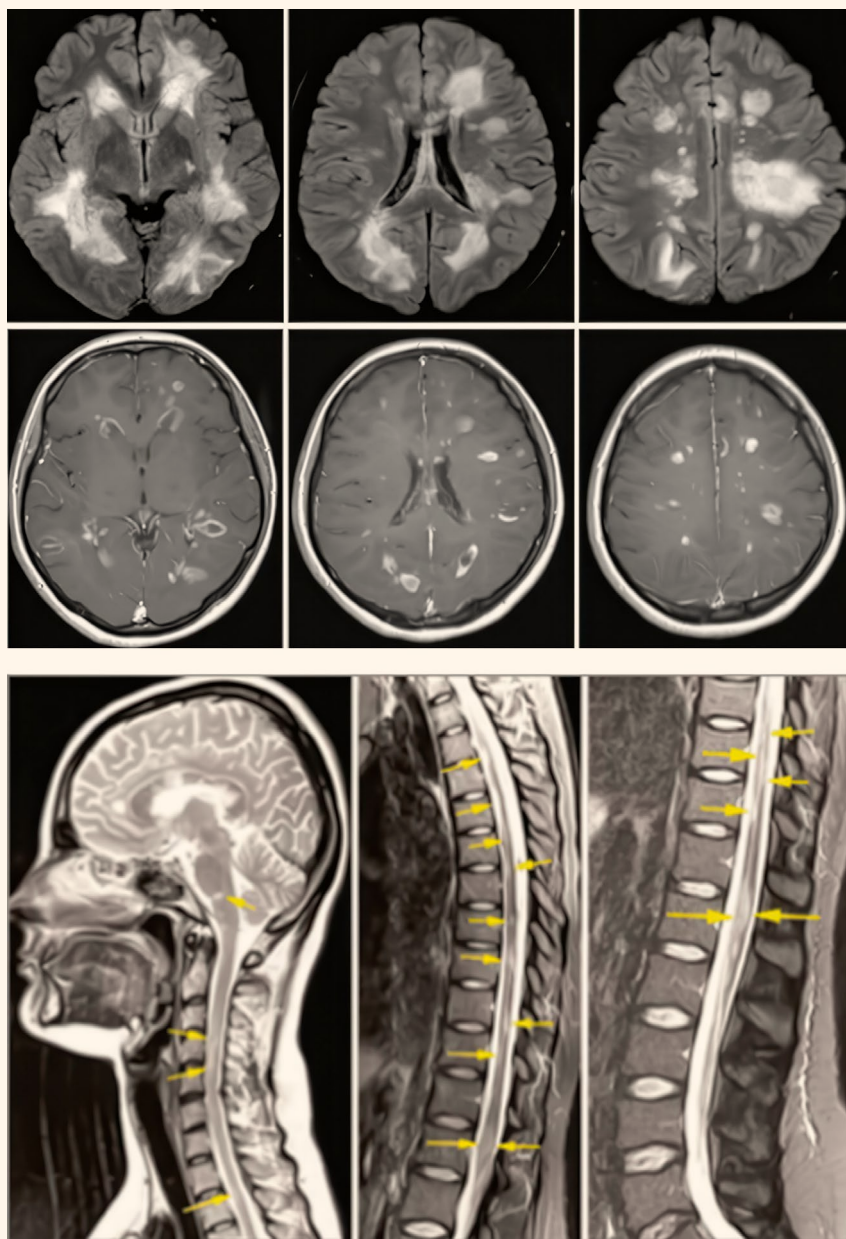


Рис. 3. МРТ головного мозга (верхняя половина) и спинного мозга (нижняя половина) пациентки с МОГ-ассоциированным энцефаломиелитом на фоне новой коронавирусной инфекции

такие, как состояния, вызванные антителами к миелиново-олигодендроцитарному гликопротеину (рис. 3), или миелиты. Существующие данные указывают на потенциальную общность патогенеза РС и COVID-19-ассоциированных состояний: дисрегуляция врожденного и адаптивного иммунитета, нейро- и тромбовоспаление, неадекватная активация системы комплемента [15]. Симптомы

постковидного синдрома могут наслаиваться на течение основного заболевания у пациентов с РС (у 12,4% пациентов сохраняются симптомы после COVID-19 в течение более 12 недель), что требует проведения дифференциальной диагностики этих состояний и персонализации лечения. С неблагоприятными исходами COVID-19 у пациентов с РС ассоциированы: высокий уровень инвалидизации, первично– или вторично-прогрессирующее течение заболевания, прием ряда препаратов, изменяющих течение РС (в частности, анти-CD20 терапия – например, ритуксимаб, окрелизумаб) [16]. В ФГБНУ РЦНН были разработаны новые алгоритмы диагностики – в частности, иммуноопосредованных нейроофтальмологических поражений, а также миелитов, ассоциированных с COVID-19.

Характерным поражением периферической нервной системы при COVID-19 является синдром Гийена–Барре (СГБ), представляющий собой группу острых дизимунных невропатий. Наиболее частыми формами СГБ при COVID-19 являются острая воспалительная демиелинизирующая полиневропатия, синдром Миллера–Фишера и стволовой энцефалит Бикерстаффа. В ряде эпидемиологических исследований продемонстрирована возможная связь между развитием СГБ и инфицированием SARS-CoV-2, а также вакцинацией против COVID-19.

НЕЙРОДЕГЕНЕРАТИВНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ В ПОСТКОВИДНОМ ПЕРИОДЕ

С начала пандемии стали появляться разрозненные сообщения о случаях дебюта нейродегенеративных заболеваний в постковидном периоде – в ФГБНУ РЦНН мы наблюдали немногочисленную когорту пациентов, у которых характерные жалобы были по временному признаку ассоциированы с перенесенным COVID-19: от болезни Альцгеймера к спектру лобно-височной деменции (включая варианты прогрессирующих афазий) и до синуклеинопатии, представленной деменцией с тельцами Леви. Эта взаимосвязь подтверждается и данными протеомных исследований: инфицирование SARS-CoV-2 связано с накоплением бета-амилоида у пациентов старшей возрастной категории [17]. В случае инфицирования вирусом SARS-CoV-2 у пациентов с нейродегенеративными заболеваниями нередко имеет место отчетливая декомпенсация клинической симптоматики. Это может происходить за счет ухудшения церебрального метаболизма нейротрансмиттеров, изменений на уровне рецепторов, прямого токсического эффекта эндотоксинов или других механизмов [18]. Клиническая практика и имеющиеся на сегодня первые данные эпидемиологических исследований соответствуют представлениям о COVID-19 как о драйвере нейродегенеративного процесса и свидетельствуют об определенном увеличении частоты возникновения некоторых форм нейродегенеративных заболеваний после инфекции, вызванной SARS-CoV-2. Наиболее убедительно это показано для болезни Альцгеймера. В обширном ретроспективном североамериканском исследовании оценивалась когорта из 6245282 пожилых лиц (≥ 65 лет) и было установлено, что у лиц, перенесших новую коронавирусную инфекцию, значимо более высокий риск развития болезни Альцгеймера в течение 360 дней после постановки исходного диагноза COVID-19 (отношение риска 1,69) [19]. Важно отметить, что

ранее диагностированные нейродегенеративные заболевания (болезнь Альцгеймера и другие деменции, болезнь Паркинсона) – фактор риска более тяжелого течения COVID-19 и более высокой смертности.

Тесно связанным с нейродегенерацией является и такой актуальный для постковидного синдрома феномен, как нарушения обоняния и вкуса, который встречается у 17–98% пациентов в остром периоде COVID-19, а более 1 года сохраняется у трети пациентов [20]. Механизмы этого явления многообразны и включают повреждения обонятельного эпителия и гибель олифакторных нейронов (сенсоневральный тип), повреждения поддерживающих и стволовых клеток обонятельного эпителия, образование кальциевых микротромбов в сосудах глии вокруг олифакторных нейронов. С постковидной аносмией ассоциирована структурная реорганизация ключевых структур мозга: уменьшение коннективности между миндалиной и энторинальной корой [21]. Нами проведено пилотное исследование феномена аносмии с помощью функциональной магнитно-резонансной томографии (фМРТ) на разных этапах восстановления обоняния у пациентов, перенесших COVID-19. Описан паттерн активации мозга в ответ на обонятельные стимулы без вовлечения орбитофронтальной области (рис. 4). Отсутствие активации на фМРТ у больного с субъективной нормосмией может свидетельствовать о замедленных механизмах восстановления обоняния [22].

БОЛЬ, КОГНИТИВНЫЕ НАРУШЕНИЯ В ПОСТКОВИДНОМ ПЕРИОДЕ

Боль – один из наиболее распространенных неспецифических симптомов COVID-19. Чрезвычайно обширная представленность болей (боли в грудной клетке, по ходу желудочно-кишечного тракта, мышечно-скелетная боль, суставная боль, боль в теле, головная боль, невралгии) обусловлена как экзогенными, так и эндогенными причинами.

Распространенность наиболее частой головной боли спустя год после дебюта COVID-19 составляет 12%, а механизмы представлены активацией тригемино-васкулярной и/или иммунной системы, головной болью в анамнезе, а также изменениями функциональной коннективности. По данным исследования, включавшего 465 пациентов с постковидным синдромом в среднем через 71 неделю после заражения, 58% пациентов соответствовали диагностическим критериям фибромиалгии [23]. У 8–15% пациентов, перенесших инфекцию SARS-CoV-2, наблюдаются хронические головные боли (>6 мес) [24].

Длительное течение постковидного синдрома приводит к нарушению когнитивных функций (память, восприятие, речь, интеллект, способность к распознаванию, анализу и усвоению информации). Несмотря на растущий объем клинических данных, механизмы постковидных когнитивных нарушений (КН) остаются недостаточно изученными. Обсуждается их мультифакторная природа: персистенция вируса, активация комплемента и агрегации тромбоцитов, ведущая к микротромбозу; «немые» инфаркты мозга; «слияние» нейронов и глиальных клеток, компрометирующее нейрональную активность; нейровоспаление, нарушение нейрогенеза; дисфункция вагусного сигналинга, вызванная низким уровнем серотонина [25]. По сравнению с не перенесшими COVID-19 участ-

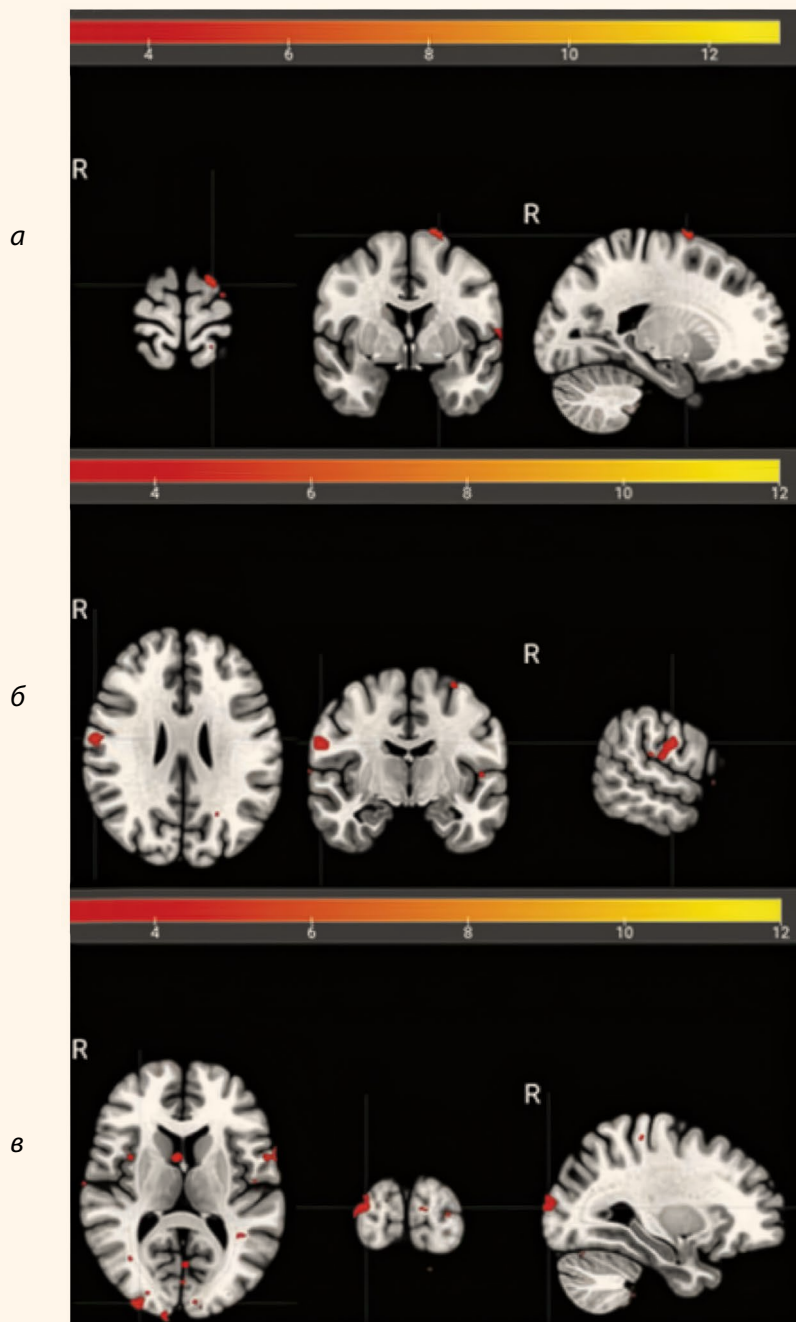


Рис. 4. Функциональная МРТ с оригинальной обонятельной парадигмой:
а – активация левой лобной верхней извилины в ответ на обонятельный стимул ($p_{\text{corr}}=0,001$);
б – активация правой постцентральной извилины (поле Бродмана 4)
 в ответ на обонятельный стимул ($p_{\text{corr}}<0,001$); *в* – активация правой средней затылочной
 извилины в ответ на обонятельный стимул $p_{\text{corr}}=0,001$)

никами (контроль), когнитивный дефицит, соизмеримый со снижением IQ на 3 балла, был выявлен даже у пациентов, перенесших легкую форму COVID-19. У участников со стойкими симптомами (постковидный синдром) IQ снизился на 6 пунктов, а у тех, кто был помещен в отделение интенсивной терапии, – на 9 пунктов [26]. КН в постковидном синдроме коррелируют с наличием морфологического субстрата – у этих пациентов отмечены зоны статистического значимого истончения коры головного мозга [27].

Важными методами оценки повреждения различных структур головного мозга как основы для развития КН являются возможности МРТ. Наиболее перспективной на сегодняшний день можно рассматривать методику фМРТ, которая позволяет оценить функциональные свойства мозга, включая активацию, деактивацию и связность различных структур мозга в ответ на определенные стимулы. При COVID-19 с помощью фМРТ выявлены изменения функциональной активности и коннективности в нескольких ключевых нейронных сетях, включая сеть пассивного режима мозга (сеть режима по умолчанию), лобно-теменную сеть и исполнительную сеть. У пациентов с постковидным синдромом и когнитивными расстройствами с помощью ПЭТ выявлены зоны выраженного гипометаболизма в мосту, гиппокампах и мозжечке [28].

АСТЕНИЧЕСКИЙ СИНДРОМ И СИНДРОМ ХРОНИЧЕСКОЙ УСТАЛОСТИ

Одним из ведущих в клинической картине постковидного состояния является астенический синдром – болезненное состояние, проявляющееся повышенной утомляемостью и истощаемостью с неустойчивостью настроения, самообладания, нетерпимостью, неусидчивостью, нарушениями сна, утратой работоспособности (физической и умственной), плохой переносимостью шума, света, запахов и т.д. С проявлениями данного синдрома, которые могут беспокоить пациентов спустя месяцы после излечения от острой инфекции, сталкиваются до трети всех перенесших новую коронавирусную инфекцию, независимо от тяжести заболевания [29]. Среди пациентов распространены жалобы на так называемый «мозговой туман» (brain fog), встречающийся приблизительно в 32% случаев постковидного синдрома; он проявляется ощущением заторможенности мышления, чувством расплывчатости или рассеянности, что влияет на способность человека думать и концентрироваться. В основном при данном синдроме страдают такие когнитивные функции, как внимание, беглость речи, скорость обработки информации, а также исполнительные функции и память. Подобные нарушения негативно сказываются на качестве жизни пациентов с постковидным синдромом, их социально-экономическом и психологическом благополучии, что определяет необходимость дальнейшего изучения проблемы и поиска эффективных методов лечения когнитивных расстройств у таких пациентов.

Согласно проведенному в 2022 г. популяционному исследованию, возникновение «мозгового тумана» ассоциировано со следующими факторами: женский пол, возникновение респираторных симптомов в начале заболевания, тяжесть заболевания (а именно необходимость в интенсивной терапии), а также предше-

ствующее тревожное расстройство [30]. Роль вакцинации, проведенной до первого заболевания новой коронавирусной инфекции или же после ее разрешения, пока не ясна.

Ближе всего к когнитивным нарушениям при постковидном синдроме, вероятно, находится так называемый синдром хронической усталости, или миалгический энцефаломиелит – состояние, при котором ранее уже был описан упоминавшийся «мозговой туман» [31]. При синдроме хронической усталости решающее значение придают продолжающемуся нейровоспалению, которое зачастую бывает трудно объективно оценить.

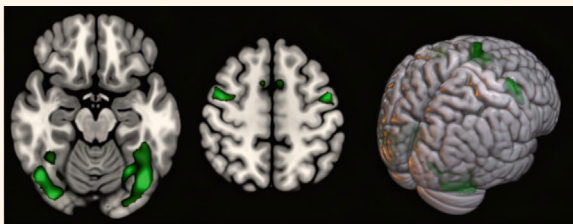
Распространенность миалгического энцефаломиелита/синдрома хронической усталости после инфекции SARS-CoV-2 составила 2,66 на 100 человек-лет, в то время как в группе контроля – 0,93, что соответствует отношению рисков 4,93 [32]. Доля пациентов с критериями синдрома хронической усталости после COVID-19 равнялась 4,5%, а в группе неинфицированных – 0,6%. При этом 88,7% пациентов с синдромом хронической усталости соответствовали критериям постановки диагноза «постковидный синдром». До четверти пациентов с постковидным синдромом страдают хронической инсомнией и чрезмерной утомляемостью: у перенесших COVID-19 на 92% (т.е. почти вдвое) выше риск дебюта инсомнии по сравнению с переболевшими гриппом [33].

Причины и патогенез данного состояния в наше время точно неизвестны, однако существует множество механизмов, посредством которых инфекция SARS-CoV-2 может вызывать или усугублять уже имеющиеся когнитивные нарушения [34]. Среди механизмов, ведущих при наличии инфекции SARS-CoV-2 к астеническим расстройствам, можно указать: прямое повреждающее действие вируса, нейровоспаление (в том числе ассоциированное с повреждением гематоэнцефалического барьера), гипоксию и цереброваскулярную патологию. Рядом исследователей в головном мозге пациентов с COVID-19 обнаружены нейроанатомические изменения и признаки нейродегенерации, повреждение микроциркуляторного русла [35], метаболические расстройства (включая зоны гипометаболизма в областях головного мозга, ответственных за мотивацию, – в частности, дорсолатеральную префронтальную кору) [36].

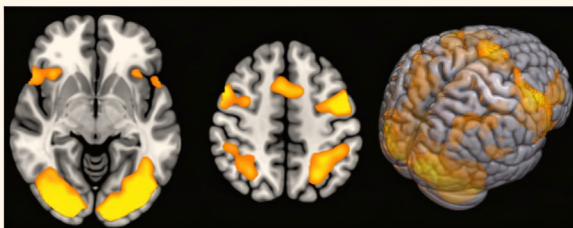
В рамках пилотного исследования нами в ФГБНУ РЦНН был проанализирован феномен постковидной астении с помощью методик фМРТ. Оказалось, что в группе, перенесшей COVID-19, по сравнению с группой здоровых добровольцев значительно более высокая активация определенных зон головного мозга: супрамаргинальные извилины, задняя поясная кора, оперкулярные части прецентральных извилин, задняя доля мозжечка билатерально [37] (рис. 5). Это может свидетельствовать о необходимости вовлечения большего нейронального субстрата для выполнения когнитивных задач – именно функциональные нарушения нейрональной активности головного мозга могут лежать в основе постковидной астении.

Остается сложным вопрос коррекции основных симптомов постковидного синдрома – в первую очередь, нейрокогнитивных расстройств Whitaker-Hardin B. et al. (2025) считают, что такие лечебные подходы, как когнитивный тренинг, нейромодуляция, физические упражнения, таргетное фармакологиче-

**Зоны активации
(премоторная и
зрительная
кора билатерально)
у здоровых
добровольцев**



**Зоны активации
у перенесших COVID**



**Межгрупповой
анализ**

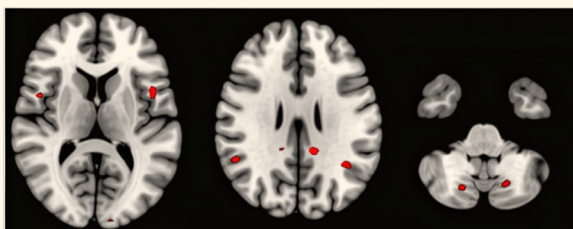


Рис. 5. фМРТ в группах пациентов с постковидным синдромом и здоровых добровольцев

ское вмешательство, являются многообещающими в снижении выраженности когнитивной дисфункции при постковидном синдроме, однако требуются более крупные клинические исследования [38].

Нами также было проведено двойное слепое, плацебо-контролируемое исследование отечественного препарата с заявленными нейропротективными свойствами у пациентов с постковидной астенией: на фоне терапии отмечалась модуляция активации сразу в множестве когнитивных «зон»: снизилась активация в зрительной коре, в супрамаргинальной и угловой извилинах билатерально. Это коррелировало с клиническим эффектом в снижении астенических симптомов, уменьшением зон, необходимых для выполнения когнитивной задачи (в надкраевой и ангулярной извилинах), и улучшением управляющих функций мозга, связанных с процессингом языковой информации (усиление связи между левой дорсальной префронтальной корой с отделами верхней височной извилины) [39].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полиморфность неврологических проявлений постковидного синдрома мешает оценке истинной клинической картины и может приводить к удлинению дифференциального диагностического поиска, однако современные исследовательские методы позволяют раскрыть лежащие в основе поражения нервной

системы механизмы и, соответственно, быть своевременно готовыми для адекватного противодействия.

Неврологические последствия новой коронавирусной инфекции могут наблюдаться как в остром периоде, так и в периоде реконвалесценции коронавирусной инфекции. Их отличительной особенностью является высокая гетерогенность симптомов, поражение нервной системы разного уровня и степени выраженности. Наиболее часто после перенесенной коронавирусной инфекции регистрируются цереброваскулярная патология, демиелинизирующие и нейродегенеративные расстройства, а также нарушения обоняния, вкуса и нейрокогнитивные дисфункции.

Полиморфизм неврологических проявлений постковидного синдрома создает определенные трудности для практического врача в оценке клинической картины и выработке тактики ведения пациента, однако полученные данные о патогенезе неврологических расстройств при коронавирусной инфекции, а также современные исследовательские подходы позволяют выявить фундаментальные механизмы поражения нервной системы и своевременно назначить эффективное лечение.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. WHO COVID-19 Epidemiological Update Special Edition 174 (24 December 2024) // World Health Organization. URL: <https://www.who.int/publications/m/item/covid-19-epidemiological-update---24-december-2024> (дата обращения 15.11.2025).
2. Peter R.S., Nieters A., Kräusslich H.G. et al. Post-acute sequelae of covid-19 six to 12 months after infection: population based study // BMJ. 2022. Vol. 379. P. e071050. DOI: <https://doi.org/10.1136/bmj-2022-071050>
3. Танашян М.М., Кузнецова П.И., Раскуражев А.А. Неврологические аспекты COVID-19 // Анналы клинической и экспериментальной неврологии. 2020. Vol. 14, № 2. С. 62–69. DOI: <https://doi.org/10.25692/ACEN.2020.2.8>
4. Razak A., Ismail A., Aziz A. et al. Post-COVID syndrome prevalence: a systematic review and meta-analysis // BMC Public Health. 2024. Vol. 24, N 1. P. 1785. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12889-024-19264-5>
5. Taquet M., Geddes J.R., Husain M. et al. 6-month neurological and psychiatric outcomes in 236 379 survivors of COVID-19: a retrospective cohort study using electronic health records // Lancet Psychiatry. 2021. Vol. 8, N 5. P. 416–4527. DOI: [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(21\)00084-5](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(21)00084-5)
6. Leven Y., Bösel J. Neurological manifestations of COVID-19 – an approach to categories of pathology // Neurol. Res. Pract. 2021. Vol. 3, N 1. P. 39. DOI: <https://doi.org/10.1186/s42466-021-00138-9>
7. Kalra R.S., Dhanjal J.K., Meena A.S. et al. COVID-19, neuropathology, and aging: SARS-CoV-2 neurological infection, mechanism, and associated complications // Front. Aging Neurosci. 2021. Vol. 13. P. 662786. DOI: <https://doi.org/10.3389/fnagi.2021.662786>
8. Lu Y., Li X., Geng D. et al. Cerebral micro-structural changes in COVID-19 patients – an MRI-based 3-month follow-up study // EclinicalMedicine. 2020. Vol. 25. P. 100484. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2020.100484>

9. Proal A.D., VanElzakker M.B., Aleman S. et al. SARS-CoV-2 reservoir in post-acute sequelae of COVID-19 (PASC) // Nat. Immunol. 2023. Vol. 24, N 10. P. 1616–1627. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41590-023-01601-2>
10. Baig A.M. Counting the neurological cost of COVID-19 // Nat. Rev. Neurol. 2022. Vol. 18, N 1. P. 5–6. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41582-021-00593-7>
11. Xie Y., Xu E., Bowe B., Al-Aly Z. Long-term cardiovascular outcomes of COVID-19 // Nature Medicine. 2022. Vol. 28, N 28. P. 1–8. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41591-022-01689-3>
12. Knight R., Walker V., Ip S. et al. Association of COVID-19 with major arterial and venous thrombotic diseases: a population-wide cohort study of 48 million adults in England and Wales // Circulation. 2022. Vol. 146, N 12. P. 892–906. DOI: <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.122.060785>
13. Evans P.C., Rainger G.E., Mason J.C. et al. Endothelial dysfunction in COVID-19: a position paper of the ESC Working group for atherosclerosis and vascular biology, and the ESC council of basic cardiovascular science // Cardiovasc. Res. 2020. Vol. 116, N 14. P. 2177–2184. DOI: <https://doi.org/10.1093/cvr/cvaa230>
14. Tartari C.J.J., Milani G., Salvetti F. et al. Post-COVID-19 hemostatic characteristics of convalescent patients: the Bergamo experience // Blood. 2021. Vol. 138. P. 1054. DOI: <https://doi.org/10.1182/blood-2021-153611>
15. Cervia-Hasler C., Brünigk S.C., Hoch T. et al. Persistent complement dysregulation with signs of thromboinflammation in active Long COVID // Science. 2024. Vol. 383, N 6680. P. eadg7942. DOI: <https://doi.org/10.1126/science.adg7942>
16. Prosperini L., Arrambide G., Celius E.G. et al. COVID-19 and multiple sclerosis: challenges and lessons for patient care // Lancet Reg. Health Eur. 2024. Vol. 44. P. 100979. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.lanepe.2024.100979>
17. Duff E.P., Zetterberg H., Heslegrave A. et al. Plasma proteomic evidence for increased β -amyloid pathology after SARS-CoV-2 infection // Nat. Med. 2025. Vol. 31, N 3. P. 797–806. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41591-024-03426-4>
18. Fearon C., Fasano A. Parkinson's disease and the COVID-19 pandemic // J. Parkinson's Dis. 2021. Vol. 11, N 2. P. 431–444. DOI: <https://doi.org/10.3233/JPD-202320>
19. Wang L., Davis P.B., Volkow N.D. et al. Association of COVID-19 with new-onset Alzheimer's disease // J. Alzheimer's Dis. 2022. Vol. 89, N 2. P. 411–414. DOI: <https://doi.org/10.3233/JAD-220717>
20. Sharett R., Moein S.T., Khan R., Doty R.L. Long-term taste and smell outcomes after COVID-19 // JAMA Netw. Open. 2024. Vol. 7, N 4. P. e247818. DOI: <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2024.7818>
21. Kausel L., Figueroa-Vargas A., Zamorano F. et al. Patients recovering from COVID-19 who presented with anosmia during their acute episode have behavioral, functional, and structural brain alterations // Sci. Rep. 2024. Vol. 14, N 1. P. 19049. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-024-69772-y>
22. Раскуражев А.А., Кузнецова П.И., Коновалов Р.Н., Танащян М.М. Нарушения обоняния на фоне COVID-19: клинично-нейровизуализационный анализ // Нервные болезни. 2022. № 2. P. 4–7. DOI: <https://doi.org/10.24412/2226-0757-2022-12818>
23. Jason L.A., Dorri J.A. ME/CFS and post-exertional Malaise among patients with long COVID // Neurol. Int. 2023. Vol. 15, N 1. P. 1–11. DOI: <https://doi.org/10.3390/neurolint15010001>

24. Rodrigues A.N., Dias A.R.N., Paranhos A.C.M. et al. Headache in long COVID as disabling condition: a clinical approach // *Front. Neurol.* 2023. Vol. 14. P. 1149294. DOI: <https://doi.org/10.3389/fneur.2023.1149294>
25. Al-Aly Z., Rosen C.J. Long Covid and impaired cognition – more evidence and more work to do // *New Engl. J. Med.* 2024. Vol. 390, N 9. P. 858–860. DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMe2400189>
26. Hampshire A., Azor A., Atchison C. et al. Cognition and memory after COVID-19 in a large community sample // *New Engl. J. Med.* 2024. Vol. 390, N 9. P. 806–818. DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2311330>
27. Capelli S., Arrigoni A., Napolitano A. et al. MRI evidence of gray matter loss in COVID-19 patients with cognitive and olfactory disorders // *Ann. Clin. Transl. Neurol.* 2024. Vol. 11, N 9. P. 2457–2472. DOI: <https://doi.org/10.1002/acn3.52164>
28. Rozenblum L., Debroucker T., Habert M.O. et al. Cognitive impairment and brain metabolic changes in post-acute sequelae of COVID-19: insights from an 18F-FDG PET/CT Cohort Study // *Clinical Nuclear Medicine.* 2025. Vol. 50, N 3. P. e146–e153. DOI: <https://doi.org/10.1097/RLU.0000000000005614>
29. Kao J., Frankland P.W. COVID fog demystified // *Cell.* 2022. Vol. 185, N 14. P. 2391–2393. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2022.06.020>
30. Takao M., Ohira M. Neurological post-acute sequelae of SARS-CoV-2 infection // *Psychiatry Clin. Neurosci.* 2023. Vol. 77, N 2. P. 72–83. DOI: <https://doi.org/10.1111/pcn.13481>
31. Tate W., Walker M., Sweetman E. et al. Molecular mechanisms of neuroinflammation in ME/CFS and Long COVID to sustain disease and promote relapses // *Front. Neurol.* 2022. Vol. 13. P. 877772. DOI: <https://doi.org/10.3389/fneur.2022.877772>
32. Vernon S.D., Zheng T., Do H. et al. Incidence and prevalence of Post-COVID-19 myalgic encephalomyelitis: a report from the observational RECOVER-Adult study // *J. Gen. Intern. Med.* 2025. Vol. 40, N 5. P. 1085–1094. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11606-024-09290-9>
33. Talkington G.M., Kolluru P., Gressett T.E. et al. Neurological sequelae of long COVID: a comprehensive review of diagnostic imaging, underlying mechanisms, and potential therapeutics // *Front. Neurol.* 2025. Vol. 15. P. 1465787. DOI: <https://doi.org/10.3389/fneur.2024.1465787>
34. Ceban F., Ling S., Lui L.M.W. et al. Fatigue and cognitive impairment in Post-COVID-19 syndrome: a systematic review and meta-analysis // *Brain Behav Immun.* 2022. Vol. 101. P. 93–135. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2021.12.020>
35. Lee M.-H., Perl D.P., Nair G. et al. Microvascular injury in the brains of patients with COVID-19 // *New Engl. J. Med.* 2021. Vol. 384, N 5. P. 481–483. DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMc2033369>
36. Guedj E., Campion J.Y., Dudouet P. et al. 18F-FDG brain PET hypometabolism in patients with long COVID // *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging.* 2021. Vol. 48, N 9. P. 2823–2833. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00259-021-05215-4>
37. Tanashyan M.M., Kuznetsova P.I., Morozova S.N. et al. Neuroimaging correlates of Post-COVID-19 symptoms: a functional MRI approach // *Diagnostics.* 2024. Vol. 14, N 19. P. 2180. DOI: <https://doi.org/10.3390/diagnostics14192180>
38. Whitaker-Hardin B., McGregor K.M., Uswatte G., Lokken K. A narrative review of the efficacy of long COVID interventions on brain fog, processing speed, and other related cognitive outcomes // *Biomedicines.* 2025. Vol. 13, N 2. P. 421. DOI: <https://doi.org/10.3390/biomedicines13020421>
39. Tanashyan M., Morozova S., Raskurazhev A., Kuznetsova P. A prospective randomized, double-blind placebo-controlled study to evaluate the effectiveness of neuroprotective therapy using functional brain MRI in patients with post-covid chronic fatigue syndrome // *Biomed. Pharmacother.* 2023. Vol. 168. P. 115723. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2023.115723>

Глава 9

Отдаленные последствия новой коронавирусной инфекции (COVID-19) в зависимости от наличия сердечно-сосудистых заболеваний

Погосова Н.В.

РЕЗЮМЕ

В публикации представлены данные мировой литературы и собственные результаты исследований, направленные на изучение взаимосвязи между острой инфекционной патологией – новой коронавирусной инфекцией (COVID-19) – и сердечно-сосудистыми заболеваниями. Представленные данные свидетельствуют о долгосрочном негативном эффекте новой коронавирусной инфекции на показатели сердечно-сосудистого здоровья.

ВВЕДЕНИЕ

В декабре 2019 г. в городе Ухань Китайской Народной Республики (КНР) произошла вспышка пневмонии неизвестного происхождения [1]. Новое заболевание, ставшее известным как новая коронавирусная инфекция (COronaVirus Disease 2019), быстро распространилось, превратившись в пандемию и угрозу всему миру. Возбудитель заболевания – коронавирус SARS-CoV-2 (Severe Acute Respiratory Syndrome CoronaVirus 2) – характеризуется высокой контагиозностью и способностью вызывать осложнения в виде двусторонней COVID-19-специфичной пневмонии, в части случаев с развитием острого респираторного дистресс-синдрома, тромбозов, острой дыхательной, сердечной, полиорганной недостаточности и смерти [2]. Скорость распространения COVID-19 оказалась высокой: за первые 6 месяцев от момента появления первых сообщений о вспышке болезни число инфицированных превысило 10 миллионов, а умерших – 500 тысяч человек [3].

COVID-19 – это заболевание, с которым медицинское сообщество знакомо всего 5 лет. Однако достаточно быстро появилось понимание того, что существует особо уязвимая категория лиц для развития тяжелых форм инфекции и ее неблагоприятных исходов. Это пожилые лица и люди с хроническими заболеваниями, в первую очередь с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) [2].

Во время первой волны пандемии в центре внимания как практических врачей, так и исследователей были главным образом подходы к этиотропному, патогенетическому лечению поражения легочной ткани и к коррекции функций дыхательной системы в условиях острого респираторного дистресс-синдрома, тогда как в последующем все чаще стала обсуждаться связь вирусной инфекции с ССЗ и их патогенетическими механизмами, в частности дисфункцией эндотелия, увеличением активности тромбоцитов и высоким риском тромбообразования.

В большом числе исследований и метаанализов установлена высокая сопряженность тяжелого течения новой коронавирусной инфекции (COVID-19), потребовавшей госпитализации, с присутствием ССЗ в анамнезе [4, 5]. При наличии артериальной гипертензии, ишемической болезни сердца, фибрилляции предсердий, хронической сердечной недостаточности у пациентов с COVID-19 существенно возрастает риск нефатальных осложнений и смерти [5, 6].

Как оказалось, новая коронавирусная инфекция может существенно ухудшить популяционные показатели сердечно-сосудистой смертности, что наглядно проявилось на примере нашей страны. Так, с 2003 г. в России отмечалась устойчивая положительная динамика сердечно-сосудистой смертности за исключением периода, когда страна столкнулась с пандемией новой коронавирусной инфекции (COVID-19) [7]. Показатель смертности от болезней системы кровообращения в 2020 г. превысил аналогичный показатель 2019 г. на 13%. И только огромные усилия медицинского сообщества и расширение программы льготного лекарственного обеспечения пациентов кардиологического профиля позволили преодолеть негативный тренд, связанный с COVID-19, и добиться дальнейшего снижения сердечно-сосудистой смертности в последующие годы.

Как известно, любой инфекционный процесс, и COVID-19 в частности, сопровождается активацией системы иммунобиологической защиты и запуском воспалительной реакции. В то же время стоит помнить о роли воспаления – как острого, так и вялотекущего в механизмах становления и прогрессирования различных патогенетических континуумов, конечная точка которых – развитие острых или декомпенсация хронических ССЗ.

Как многие другие федеральные центры, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии имени академика Е.И. Чазова» Минздрава России в 2020 г. был перепрофилирован в «COVID-госпиталь», что позволило создать госпитальный регистр и провести всесторонний анализ факторов, ассоциированных со смертельными исходами в период пребывания пациентов в стационаре.

Летальность среди госпитализированных пациентов с COVID-19 составила 7,7%. При одномерном регрессионном анализе были установлены основные факторы, ассоциированные со смертью за период госпитализации. Это возраст более 55 лет, оценка по шкале тяжести клинического состояния National Early Warning

Score более 4 баллов, сатурация кислорода менее 92,0%, уровни глюкозы в плазме крови более 5,4 ммоль/л и высокочувствительного С-реактивного белка более 25,7 мг/л, а также клиренс креатинина менее 72,0 мл/мин. Причем риск увеличивался по мере нарастания выраженности изменений каждого из перечисленных факторов. По данным многомерного регрессионного анализа, тремя самыми значимыми предикторами наступления жесткой конечной точки – смерти от всех причин за период госпитализации – оказались: более чем 5-кратное повышение активности аспартатаминотрансферазы и/или аланинаминотрансферазы в сравнении с нормативными показателями (относительный риск (ОР) 16,8; 95% доверительный интервал (ДИ) 5,0–56,3; $p < 0,001$), выраженные изменения в легких, подтвержденные при помощи компьютерной томографии (КТ) – КТ-4 (ОР=13,4; 95% ДИ 3,9–45,5; $p < 0,001$) и инфаркт миокарда или нестабильная стенокардия за период госпитализации (ОР=11,3; 95% ДИ 1,4–90,6; $p = 0,023$). Существенно повышали вероятность смерти также хроническая обструктивная болезнь легких, снижение функции почек (клиренс креатинина по Кокрофту–Голту $< 60,0$ мл/мин), сахарный диабет 2-го типа, онкологические заболевания и деменция [8].

Признаки острого повреждения сердца с повышенным уровнем тропонина появляются у пациентов с COVID-19 через несколько дней после начала лихорадки, что указывает на повреждение миокарда, связанное с вирусной инфекцией. Механизмы повреждения миокарда, вызванного SARS-CoV-2, остаются не до конца ясными, но могут быть частично связаны с прямым воздействием SARS-CoV-2 на кардиомиоциты или с повышением уровня ангиотензинпревращающего фермента 2 в сердце и коронарных сосудах. Дыхательная недостаточность и гипоксия, типичные для COVID-19, также могут оказывать повреждающие эффекты на миокард. Значительную роль могут сыграть и иммунные механизмы воспаления миокарда. Так, повреждение сердца приводит к активации врожденного иммунного ответа с высвобождением провоспалительных цитокинов, а также к активации адаптивных механизмов аутоиммунного типа посредством молекулярной мимикрии [9].

Хотя первоначальные исследования предполагали, что новая коронавирусная инфекция (COVID-19) может стать причиной прямого воспалительного повреждения сердца с развитием миокардита, более поздний накопленный мировой клинический опыт заставил усомниться в наличии убедительной связи между инфекцией SARS-CoV-2 и развитием миокардита. Несмотря на то что присутствие вируса было продемонстрировано в сердце пациентов, умерших от COVID-19, окончательный диагноз миокардита может быть основан только на результатах эндомикардиальной биопсии или аутопсии с использованием установленных гистологических и иммуногистохимических критериев [10]. Наши собственные данные и результаты других исследователей позволяют сделать вывод о том, что миокардит является редким осложнением при инфицировании SARS-CoV-2.

Гораздо более важно отметить, что у пациентов с тяжелым течением COVID-19 развивается васкулярная эндотелиальная дисфункция, коагулопатия, могут развиваться тромбозы с наличием антител к фосфолипидам и клинической картиной, напоминающей катастрофический антифосфолипидный синдром. Клинические и патологические изменения трудно дифференцировать с полиорганным тромбозом,

развивающимся при синдроме диссеминированного внутрисосудистого свертывания, и тромботической микроангиопатии. Цитокиновый шторм при COVID-19, как правило, приводит к развитию острого респираторного дистресс-синдрома, полиорганной недостаточности и может быть причиной летального исхода [9].

Пандемия COVID-19 и связанные с ней эпидемические ограничения существенно повлияли на образ жизни населения, включая снижение уровня физической активности, изменение пищевых привычек в нездоровом направлении (включая «заедание» повышенного уровня тревоги и стресса), уменьшение социальных контактов и социальной поддержки. Пандемия оказывала негативное влияние на обращаемость и доступность кардиологической помощи. Российские данные и международный анализ, проведенный в ряде стран, показали, что интенсивность использования кардиологической помощи в период активной волны пандемии снизилась на 60–100% [11, 12].

Таким образом, пандемия оказала как прямые эффекты на смертность больных с ССЗ (за счет увеличения числа смертей при наличии ССЗ в анамнезе), так и непрямые эффекты (увеличение смертности от ССЗ за счет недостаточного использования ресурсов кардиологической помощи: снижения доступности оказания медицинской помощи на уровне первичного звена здравоохранения, снижения обращений за неотложной помощью, поздних госпитализаций при неотложных состояниях, уменьшения числа плановых госпитализаций, в частности, при хронической сердечной недостаточности).

Проведенные научные исследования позволили установить патофизиологические механизмы кардиоваскулярных эффектов COVID-19, среди которых можно выделить 3 крупных блока: прямое повреждение миокарда (повреждение миоцитов и нарушение электрической проводимости); повреждение легочной системы, приводящее к дыхательной недостаточности и развитию системного воспаления; повреждение всей сосудистой системы (микро- и макроваскулярная дисфункция).

Научные данные свидетельствуют о наибольшей значимости третьего блока патофизиологических механизмов, описывающих взаимосвязь COVID-19 и ССЗ. Специфическое вирусное и вызванное цитокиновым штормом повреждение эндотелия, получившее название SARS-CoV-2-ассоциированные эндотелиальная дисфункция, эндотелиит и синдром гиперкоагуляции – основа характерных для COVID-19 тромботической микроангиопатии, которая отмечается в различных органах (миокарде, легких, головном мозге, почках и др.), а также тромбоза крупных артерий и вен, нередко сопровождающихся тромбозомболией. В патогенезе COVID-19 поражение микроциркуляторного русла играет ключевую роль.

На основании исследований аутопсийного материала с учетом клинической картины заболевания можно выделить различные клинические и морфологические маски COVID-19 (но с обязательным поражением легких), в частности, сердечную, мозговую, кишечную, почечную, печеночную, диабетическую, тромбозомболическую (при тромбозомболии легочной артерии), септическую (при отсутствии бактериального или микотического сепсиса), кожную [10].

Исследования показывают, что COVID-19 может вызывать не только острые повреждения миокарда, но и увеличивать риск неблагоприятных отдаленных по-

следствий заболевания для сердечно-сосудистой системы за счет активации системы цитокинов, дисрегуляции ренин-ангиотензиновой системы, дестабилизации атеросклеротических бляшек и нарушений в системе коагуляции [11, 13].

Достаточно быстро появилось понимание того, что COVID-19 – это не только опасная для жизни острая инфекция, но и заболевание, имеющее отдаленные последствия. Оказалось, что у 10–20% больных наблюдаются симптомы, которые сохраняются в течение 3 и более месяцев и которые не могут быть объяснены другими диагнозами. Это состояние получило название постковидного синдрома [14]. Важно отметить, что данный синдром отличается большой гетерогенностью клинической симптоматики (описано более 200 симптомов постковидного синдрома).

Изучение отсроченных эффектов перенесенного COVID-19 в виде постковидного синдрома, его клинических проявлений и патофизиологических механизмов остается одной из важных задач современного здравоохранения. С мая 2023 г. в связи с существенным снижением числа лиц, инфицированных вирусом SARS-CoV-2, Всемирная организация здравоохранения объявила об окончании пандемии коронавирусной инфекции. Однако число лиц с отдаленными последствиями перенесенного COVID-19 (с постковидным синдромом) достаточно велико. После выздоровления у некоторых людей сохраняется или появляется вновь довольно широкий спектр симптомов различной интенсивности, причем это не всегда зависит от исходной тяжести заболевания.



Рис. 1. Симптомы COVID-19 через 3–7 месяцев после госпитализации [15]

Наши собственные данные, полученные по результатам отдаленного наблюдения за пациентами с COVID-19, включенными в госпитальный регистр, подтверждают сохранение у части из них разнообразных симптомов. В четверку наиболее часто встречающихся входят одышка, слабость, боль в грудной клетке, ощущение перебоев в работе сердца [15] (рис. 1).

За 3–7 месяцев после перенесенного COVID-19 в обследованной выборке из 240 пациентов зафиксированы случаи впервые выявленной артериальной гипер-

тонии: в группе без исходного наличия ССЗ в анамнезе – у 8 (16%) пациентов, в группе с ССЗ – у 1 (0,6%). Пациенты группы с ССЗ отметили отчетливое ухудшение своего состояния, послужившее причиной госпитализации каждого десятого пациента (17; 10,5%), установлены увеличение степени артериальной гипертонии (1; 0,6%), декомпенсации хронической сердечной недостаточности (10; 4,7%), переход пароксизмальной формы фибрилляции предсердий в постоянную (1; 0,6%), выявлены новые случаи ишемической болезни сердца (4; 1,9%), острого нарушения мозгового кровообращения (1/0,6%), возобновление клиники стенокардии напряжения (6; 2,8%), троим пациентам понадобилась реваскуляризация миокарда.

У пациентов с ССЗ в сравнении с лицами без ССЗ на отдаленном этапе после COVID-19 чаще отмечалось превышение референсных значений D-димера (17,8% против 6,1%, $p=0,045$), тропонина I (8,6% против 0%, $p=0,044$) и NT-pro-BNP (39,9% против 10%, $p<0,001$) [16] (табл. 1). Хотя хроническая сердечная недостаточность отмечалась только у 12,4%, повышенные уровни мозгового натрийуретического пептида NT-proBNP выявлены у 39,9% пациентов с ССЗ, что может указывать на наличие скрытой сердечной недостаточности, особенно с учетом выявления диастолической дисфункции левого желудочка у 83,0% пациентов этой группы.

У пациентов с ССЗ в сравнении с пациентами без ССЗ на отдаленном этапе после COVID-19 чаще выявлялись ЭКГ-признаки смещения сегмента ST (18,5% против 6%, $p=0,033$). Значимых различий между сравниваемыми группами по данным спирометрии и компьютерной томографии грудной клетки не обнаружено.

Когнитивные нарушения (менее 26 баллов по Международному опроснику оценки когнитивных функций) выявлены у 38% пациентов, нарушения сна по Питсбургскому опроснику – у более 60% пациентов, без различий между группами.

На повышенный уровень стресса на отдаленном этапе после COVID-19 указали 57% пациентов, на высокий уровень стресса – 29%, без различий между группами. Тревожная симптоматика выявлена у 22,6% (у 13,7% – субклиническая и у 9% – клинически значимая), депрессивная симптоматика – у 17,9% пациентов (у 9,9% – субклиническая и у 8% – клинически значимая). Частота выявления тревожной и депрессивной симптоматики в группах пациентов с и без ССЗ достоверно не отличалась. В то же время показатели качества жизни в группе пациентов с ССЗ были существенно хуже – это касается и совокупного балла по Европейскому опроснику качества жизни ($p=0,027$), и его отдельных доменов, таких как: подвижность, уход за собой, повседневная деятельность, боль/дискомфорт (табл. 2).

Установлена более высокая частота летальных исходов при наличии тромбоза глубоких вен как в остром периоде COVID-19, так и на отдаленном этапе.

По данным однофакторного регрессионного анализа, исходное наличие любых ССЗ ассоциировано с неблагоприятными исходами через 3–7 месяцев после COVID-19. Однако ассоциации были возраст-ассоциированными. В то же время инфаркт миокарда, фибрилляция предсердий и хроническая сердечная недостаточность в анамнезе явились независимыми предикторами неблагоприятных исходов на отдаленном этапе. Так, инфаркт миокарда повышал вероятность смертельных исходов более чем в 3 раза (отношение шансов (ОШ) 3,33; $p=0,03$). При фибрилляции предсердий более чем в 5 раз возрастал риск смерти (ОШ=5,38; $p=0,001$)

Таблица 1.

Выборочные биохимические показатели через 3–7 месяцев после COVID-19 [16]

Показатель	Все пациенты (n=212)	Пациенты с ССЗ (n=162)	Пациенты без ССЗ (n=50)	p
NT-proBNP, пг/мл	70,5 (34,8; 175,3)	102,3 (39,7; 224,0)	41,4 (20,2; 71,7)	<0,001
NT-proBNP >125 пг/мл, n (%)	70 (32,9)	65 (39,9)	5 (10)	<0,001
Высокочувствительный СРБ, мг/л	2,0 (1,0; 3,9)	2,2 (1,2; 3,9)	1,8 (0,8; 3,9)	0,068
Повышенный уровень высокочувствительного СРБ, n (%)	35 (16,4)	26 (16)	9 (18)	0,732
Глюкоза, ммоль/л	5,46 (5,01; 6,17)	5,59 (5,05; 6,36)	5,25 (4,78; 5,50)	0,002
Креатинин, мкмоль/л	78 (68; 87)	79 (69; 87)	74 (66; 86)	0,111
Скорость клубочковой фильтрации по формуле СКД-ЕРІ, мл/мин/1,73 м ²	87 (77; 97)	84 (71; 94)	96 (87; 105)	<0,001
Снижение скорости клубочковой фильтрации <60 мл/мин/1,73 м ² , n (%)	16 (7,5)	15 (9,2)	1 (2)	0,126
Аспаргатаминотрансфераза, ЕД/л	22 (18; 27)	22 (18; 27)	21 (17; 25)	0,468
Аланинаминотрансфераза, ЕД/л	22 (17; 33)	23 (17; 33)	22 (16; 33)	0,528
Лактатдегидрогеназа, ЕД/л	193 (171; 218)	195 (174; 221)	184 (162; 207)	0,021
Общий холестерин, ммоль/л	5,65 (4,62; 6,46)	5,64 (4,53; 6,34)	5,80 (5,19; 6,72)	0,129
Триглицериды, ммоль/л	1,46 (0,98; 2,01)	1,47 (1,03; 2,07)	1,36 (0,89; 1,88)	0,188
Холестерин ЛПНП, ммоль/л	3,59 (2,61; 4,11)	3,40 (2,53; 4,01)	3,78 (3,15; 4,45)	0,027
Холестерин ЛПВП, ммоль/л	1,34 (1,17; 1,59)	1,33 (1,12; 1,58)	1,35 (1,24; 1,62)	0,228
Целевые значения холестерина ЛПНП, n (%)	14 (6,6)	11 (6,7)	3 (6)	1,0
D-димер >243 нг/мл либо >0,50 мкг/мл, n (%)	32 (15,1)	29 (17,8)	3 (6,1)	0,045
Высокочувствительный тропонин I >34,2 пг/мл у мужчин и >15,6 пг/мл у женщин, n (%)	14 (6,6)	14 (8,6)	0	0,044

Таблица 2.

COVID-19-отдаленное наблюдение: показатели качества жизни [16]

Показатель	Все пациенты (n=212)	Пациенты с ССЗ (n=162)	Пациенты без ССЗ (n=50)	p
Качество жизни по визуальной аналоговой шкале, баллы	75 (60; 85)	70 (60; 85)	80 (70; 90)	0,027
Качество жизни по Европейскому опроснику качества жизни				
Подвижность, n (%):				
Я не испытываю трудностей при ходьбе	135 (63,7)	97 (59,9)	38 (76)	0,038
Я испытываю некоторые трудности при ходьбе	77 (36,3)	65 (40,1)	12 (24)	0,038
Я прикован к постели	0	0	0	–
Уход за собой, n (%):				
Я не испытываю трудностей при уходе за собой	182 (85,8)	135 (83,3)	47 (94)	0,059
Я испытываю некоторые трудности с мытьем и одеванием	29 (13,7)	27 (16,7)	2 (4)	0,023
Я не в состоянии сам мыться или одеваться	1 (0,5)	0	1 (2)	0,236
Повседневная деятельность, n (%):				
Я не испытываю трудностей в моей привычной повседневной деятельности	141 (66,5)	101 (62,3)	40 (80%)	0,021
Я испытываю некоторые трудности в моей повседневной деятельности	67 (31,6)	57 (35,2)	10 (20)	0,044
Я не в состоянии заниматься своей привычной повседневной деятельностью	4 (1,9)	4 (2,5)	0	0,575
Боль/дискомфорт, n (%):				
Я не испытываю боли или дискомфорта	120 (56,6)	84 (51,9)	36 (72)	0,012
Я испытываю умеренную боль или дискомфорт	87 (41)	73 (45,1)	14 (28)	0,032
Я испытываю крайне сильную боль или дискомфорт	5 (2,4)	5 (3,1)	0	0,594
Тревога/депрессия, n (%):				
Я не испытываю тревогу или депрессию	126 (59,4)	94 (58)	32 (64)	0,512
Я испытываю умеренную тревогу или депрессию	81 (38,2)	63 (38,9)	18 (36)	0,713
Я испытываю крайне сильную тревогу или депрессию	5 (2,4)	5 (3,1)	0	0,594

и комбинированной конечной точки – смерть и госпитализации по сердечно-сосудистым причинам (ОШ=5,07; $p<0,001$). При декомпенсации хронической сердечной недостаточности шанс смертельного исхода увеличивался в 3,5 раза (ОШ=3,45; $p=0,027$). Значения даны с корректировкой по возрасту и полу (табл. 3).

Таблица 3.

**Частота неблагоприятных событий на отдаленном этапе после COVID-19
в зависимости от наличия или отсутствия ССЗ [16]**

Показатель	<i>n</i>	Все пациенты (<i>n</i> =240)	Пациенты с ССЗ (<i>n</i> =189)	Пациенты без ССЗ (<i>n</i> =51)	<i>p</i>
Смерть от всех причин, <i>n</i> (%)	240	27 (11,3)	26 (13,8)	1 (2)	0,018
Госпитализации, <i>n</i> (%)	212	17 (8)	17 (10,5)	0	0,014
Комбинированная конечная точка 1 (смерть + госпитализации), <i>n</i> (%)	239	44 (18,4)	43 (22,9)	1 (2)	0,001
АГ, <i>n</i> (%)	212	9 (4,2)	1 (0,6)	8 (16)	<0,001
ИБС, <i>n</i> (%)	212	4 (1,9)	4 (2,5)	0	0,575
Возобновление клиники стенокардии напряжения, <i>n</i> (%)	212	6 (2,8)	6 (3,7)	0	0,339
ЧКВ, <i>n</i> (%)	212	3 (1,4)	3 (1,9)	0	1,0
дХСН, <i>n</i> (%)	212	10 (4,7)	10 (6,2)	0	0,122
ФП, <i>n</i> (%)	212	1 (0,5)	1 (0,6)	0	1,0
ОНМК, <i>n</i> (%)	212	1 (0,5)	1 (0,6)	0	1,0
Комбинированная конечная точка 2 (смерть + госпитализации + ИБС + стенокардия напряжения + АГ + ФП + дХСН + ЧКВ + ОНМК), <i>n</i> (%)	239	64 (26,8)	55 (29,3)	9 (17,6)	0,097

По данным многофакторного регрессионного анализа, наиболее неблагоприятным ССЗ в отношении прогноза на отдаленном этапе после COVID-19 является фибрилляция предсердий, которая выступает независимым предиктором таких неблагоприятных исходов, как смерть от всех причин (ОШ=5,41; $p=0,002$), комбинированная конечная точка (смерть и госпитализации по сердечно-сосудистым причинам) (ОШ=4,92; $p=0,001$). Значимость нарушений ритма сердца в контексте неблагоприятных исходов COVID-19 установлена и в ряде других исследований [17].

Кроме того, установлено существенное повышение риска развития инфаркта миокарда, мозговых инсультов, венозной тромбоэмболии и сердечно-сосудистой смерти у пациентов, перенесших COVID-19, по данным отдаленного наблюдения (3 и более месяцев после выздоровления), в случае не только тяжелого, но и относительно легкого течения COVID-19 [16, 17]. Многомерный регрессионный анализ наглядно показал, что наличие у пациентов с COVID-19 любого ССЗ в анамнезе повышало риск смерти за период госпитализации более чем в 3 раза. Особенно четкая взаимосвязь установлена в отношении ишемической болезни сердца, инфаркта миокарда, фибрилляции предсердий и хронической сердечной недостаточности.

Полученные нами данные перекликаются с результатами других исследований и метаанализов, в частности, с большим метаанализом Xu J. et al. с включением 203 исследований и более чем 24 миллиона пациентов с COVID-19 [5].

COVID-19 – это серьезный вызов для здравоохранения в глобальном масштабе. ССЗ утяжеляют течение COVID-19 и ассоциированы с худшим прогнозом. COVID-19 может приводить к сердечно-сосудистым осложнениям как в остром периоде болезни, так и на отдаленном этапе. Наличие многочисленных симптомов и утяжеление течения ССЗ на отдаленном этапе после COVID-19 указывает на необходимость проведения реабилитационных мероприятий, активной кардиоваскулярной профилактики, особенно вторичной, у пациентов с ССЗ с целью достижения оптимального контроля ключевых показателей.

Медицинскую реабилитацию пациентов с COVID-19, особенно у пациентов с коморбидными ССЗ, рекомендуется начинать в условиях отделений интенсивной терапии и продолжать ее после выписки. Наш клинический опыт свидетельствует о значительно более быстрой стабилизации состояния пациентов и укорочении сроков выздоровления при максимально раннем начале реабилитационных мероприятий в отделениях интенсивной терапии.

После перенесенной инфекции нередко наблюдается утяжеление течения ССЗ, в этой связи рекомендуется продолжение реабилитационных мероприятий в рамках второго этапа медицинской реабилитации (в отделениях медицинской реабилитации для пациентов с соматическими заболеваниями и состояниями) и третьего этапа медицинской реабилитации (в отделениях медицинской реабилитации дневного стационара, амбулаторных отделениях медицинской реабилитации для пациентов с соматическими заболеваниями и состояниями медицинских организаций), а также на дому с использованием телемедицинских технологий [10].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Пандемия COVID-19 оказала значимое влияние на смертность пациентов с ССЗ как напрямую, увеличив число случаев смерти у больных с ССЗ в анамнезе, так и косвенно, повышая смертность за счет снижения доступности специализированной кардиологической помощи из-за пролонгации сроков госпитализации при острых состояниях, в том числе связанных с опасениями пациентов о риске заражения в медицинских учреждениях, и сокращения плановых госпитализаций.

Перенесенная коронавирусная инфекция может приводить к дестабилизации имеющейся у пациента патологии сердечно-сосудистой системы, например, за счет прогрессирования хронической сердечной недостаточности. Формирование системы диспансерного наблюдения и продолжение реабилитационных мероприятий в отделениях медицинской реабилитации для пациентов с соматическими заболеваниями и состояниями, в условиях дневного стационара или в амбулаторных отделениях медицинской реабилитации для пациентов с соматическими заболеваниями и состояниями позволяет предотвратить прогрессирование сердечно-сосудистой патологии у больных после перенесенной коронавирусной инфекции.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. World Health Organization. Novel coronavirus – China. Geneva, Switzerland // World Health Organization : official site. URL: [http://wjw.wuhan.gov.cn/front/web/showDetail/2019123108989](https://www.who.int/csr/Wuhan Municipal Health Commission. Report of clustering pneumonia of unknown etiology in Wuhan City. Wuhan, China: Wuhan Municipal Health Commission. <a href=) (дата обращения: 15.11.2025).
2. COVID-19 Research and Innovation: Powering the world's pandemic response – now and in the future. Geneva // World Health Organization. R&D Blueprint. 2022. 23 p. URL: https://cdn.who.int/media/docs/default-source/blue-print/achievement-report_grif_web_finalversion15.pdf?sfvrsn=39052c73_9&download=true (дата обращения: 15.11.2025).
3. COVID-19, MERS & SARS // NIH: National Institute of Allergy and Infectious Diseases. URL: <https://www.niaid.nih.gov/diseases-conditions/covid-19> (дата обращения: 15.11.2025).
4. Richardson S., Hirsch J.S., Narasimhan M. et al. Presenting characteristics, comorbidities, and outcomes among 5700 patients hospitalized with COVID-19 in the New York City Area // JAMA. 2020. Vol. 323, N 20. P. 2052–2059. DOI: <https://doi.org/10.1001/jama.2020.6775>
5. Xu J., Xiao W., Liang X. et al. A meta-analysis on the risk factors adjusted association between cardiovascular disease and COVID-19 severity // BMC Public Health. 2021. Vol. 21, N 1. P. 1533. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12889-021-11051-w>
6. Tian W., Jiang W., Yao J. Predictors of mortality in hospitalized COVID-19 patients: A systematic review and meta-analysis // J. Med. Virol. 2020. Vol. 92, N 10. P. 1875–1883. DOI: <https://doi.org/10.1002/jmv.26050>
7. Демография // Росстат. URL: <https://rosstat.gov.ru>
8. Бойцов С.А., Погосова Н.В., Палеев Ф.Н. и др. Клиническая картина и факторы, ассоциированные с неблагоприятными исходами у госпитализированных пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19 // Кардиология. 2021. Т. 61, № 2. С. 4–14. DOI: <https://doi.org/10.18087/cardio.2021.2.n1532>
9. European Society of Cardiology guidance for the diagnosis and management of cardiovascular disease during the COVID-19 pandemic: part 1 – epidemiology, pathophysiology, and diagnosis // Eur. Heart J. 2022. Vol. 43, N 11. P. 1033–1058. DOI: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab696>
10. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19): Временные методические рекомендации / С.Н. Авдеев, Л.В. Адамян, Е.И. Алексеева и др. М., 2023. 249 с. EDN: PDXQNY
11. Шляхто Е.В., Конради А.О., Арутюнов Г.П. и др. Руководство по диагностике и лечению болезней системы кровообращения в контексте пандемии COVID-19 // Российский кардиологический журнал. 2020. Т. 25, № 3. С. 3801. DOI: <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2020-3-3801>
12. Banerjee A., Chen S., Pasea L. et al. Excess deaths in people with cardiovascular diseases during the COVID-19 pandemic // Eur. J. Prevent. Cardiol. 2021. Vol. 28, N 14. P. 1599–1609. DOI: <https://doi.org/10.1093/eurjpc/zwaa155>
13. Кортаева А.А., Самойлова Е.В., Погосова Н.В. и др. Факторы интерлейкин-6-зависимой сигнализации при разной степени поражения легких у пациентов с COVID-19: пилотное исследование // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2023. Т. 176, № 12. С. 746–750. DOI: <https://doi.org/10.47056/0365-9615-2023-176-12-746-750>

14. Post COVID-19 condition // World Health Organization. URL: [https://www.who.int/ru/news-room/questions-and-answers/item/coronavirus-disease-\(covid-19\)-post-covid-19-condition](https://www.who.int/ru/news-room/questions-and-answers/item/coronavirus-disease-(covid-19)-post-covid-19-condition) (дата обращения: 15.11.2025).
15. Погосова Н.В., Палеев Ф.Н., Аушева А.К. и др. Последствия COVID-19 на отдаленном этапе после госпитализации // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2022. Т. 18, № 2. С. 118–126.
16. Погосова Н.В., Кучиев Д.Т., Попова А.Б. и др. Последствия COVID-19 на отдаленном этапе после госпитализации по данным клинико-инструментальных и лабораторных методов исследования // Кардиологический вестник. 2023. Т. 18, № 4. С. 56–66.
17. Martínez-Rubio A., Ascoeta S., Naibi F. et al. Coronavirus Disease 2019 and Cardiac Arrhythmias // European Cardiology Review. 2020. Vol. 15. P. e66. DOI: <https://doi.org/10.15420/ecr.2020.23>
18. Ayoubkhani D., Khunti K., Nafilyan V. et al. Post-covid syndrome in individuals admitted to hospital with covid-19: retrospective cohort study // BMJ. 2021. Vol. 372. P. n693. DOI: <https://doi.org/10.1136/bmj.n693>
19. Xie Y., Xu E., Bowe B. et al. Long-term cardiovascular outcomes of COVID-19 // Nat. Med. 2022. Vol. 28, N 3. P. 583–590. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41591-022-01689-3>

Глава 10

Постковид и эндокринопатии

Мокрышева Н.Г.

РЕЗЮМЕ

В настоящее время мы стоим перед вызовом роста распространенности эндокринной патологии в результате инфекции COVID-19. Во всем мире насчитывается более 700 миллионов подтвержденных случаев новой коронавирусной инфекции. Вирус SARS-CoV-2 тропен к клеткам человека посредством ангиотензинпревращающего фермента 2. Он экспрессируется в разных клетках и тканях, в том числе в поджелудочной и щитовидной железах, гипоталамусе, гипофизе, надпочечниках, гонадах, что и объясняет распространенность различных эндокринных нарушений среди пациентов с COVID-19. Выраженность симптомов той или иной патологии зависит от плотности экспрессии этих рецепторов и наличия предсуществующей патологии. Однако патофизиологическая роль и клиническая характеристика, вызванных SARS-CoV-2 эндокринопатий, а также катамнез этой патологии полностью не изучены.

ВВЕДЕНИЕ

По истечении 5 лет новой коронавирусной инфекции, которая вступила в жизнь человечества после 2019 г., нам необходимо вдумчиво проанализировать те знания и ту информацию, которую мы получили за последние годы. Нельзя недооценить то бремя, которое COVID-19 обрушил на человеческую популяцию.

ПОСТКОВИД И НАРУШЕНИЯ УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА

В мире более 420 миллионов людей, страдают сахарным диабетом (СД). И именно эта популяция пациентов несет самые высокие риски при столкновении с инфекционным процессом, и в том числе с COVID-19.

Многочисленные данные свидетельствуют о том, что инфекция SARS-CoV-2 и СД имеют многонаправленные взаимодействия, что приводит к кумуляции патогенного воздействия на человеческий организм. СД – одно из основных заболеваний, утяжеляющих течение COVID-19, увеличивающих частоту госпитализации в отделение интенсивной терапии, и поэтому СД ассоциирован с высокими рисками летального исхода вследствие новой коронавирусной инфекции. С другой стороны, инфекция SARS-CoV-2 сама может спровоцировать патологию поджелудочной железы, развитие панкреатита, кетоацидоза и манифестацию СД [1].

Экспрессия канонических и альтернативных рецепторов SARS-CoV-2 на клетках поджелудочной железы объясняет их восприимчивость к инфекции SARS-CoV-2. Многочисленные исследования указывают на то, что инфекция SARS-CoV-2 нарушает выживаемость и функцию клеток поджелудочной железы. Аутопсийные данные свидетельствуют о трансдифференцировке клеток поджелудочной железы, приводящей к снижению секреции инсулина, усилению экспрессии маркеров альфа- и ацинарных клеток, включая глюкагон и трипсин 1 [2] (рис. 1). Однако для более четкого, лучшего понимания молекулярных процессов необходимо продолжение исследований, которые уже стартовали за последние 5 лет непосредственно в эпоху пандемии COVID-19.

Факторами риска нарушения углеводного обмена и развития СД в постковидный период являются сама по себе вирусная нагрузка, существующие предиа-

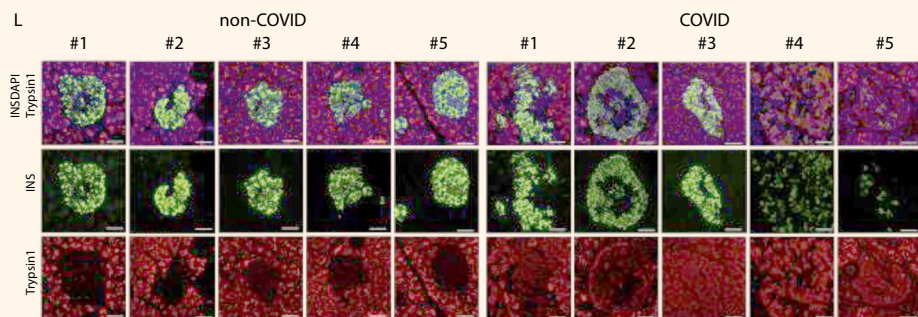


Рис. 1. Конфокальная микроскопия клеток поджелудочной железы. INS – количественная оценка относительной интенсивности экспрессии, красный цвет – трипсин 1, зеленый – инсулин, синий – DAPI (ядро клетки) (адаптировано из Xie Yan et al., 2021)

бетические состояния, метаболический синдром, избыточная масса тела, ожирение, применение противовирусных и противовоспалительных лекарственных средств и др. [3] (рис. 2).

При заражении SARS-CoV-2 островковые клетки человека активируют сигнальный путь митогенно-активируемой протеинкиназы и интегрированный путь реакции на стресс (рис. 3). Активация этих путей приводит к апоптозу, трансдифференцировке, смене секреторного профиля бета-клеток, что вызывает снижение уровня инсулина в бета-клетках и секреции инсулина, стимулируемой глюкозой.



Рис. 2. Факторы риска сахарного диабета у лиц, перенесших COVID-19

Уже в первые месяцы 2020 г. был отмечен рост заболеваемости СД среди различных групп населения. Впоследствии было установлено, что вероятность развития СД в рамках Long COVID повышается, и она выше, чем в популяции. Исследования, стартовавшие непосредственно на фоне манифестации пандемии, были продолжены, и мы видим, что с течением времени повышается риск развития СД не только 2-го, но и 1-го типа в наиболее уязвимой популяции детей и подростков [5, 6]. За анализируемый период риск заболеваемости СД 1-го типа составил от 19 до 27 случаев на 100 тысяч детского населения и впоследствии имел тенденцию к нарастанию [7].

Полного понимания этих процессов в эндокринологическом сообществе пока нет, но очевидно, что и патогенетические основы развития СД 1-го типа, аутоиммунное поражение, поджелудочные железы и целый каскад других процессов, которые запускаются инфекционными процессами, будут приводить к тому, что наше внимание к связи между СД 1-го типа и новой коронавирусной инфекцией и в целом инфекционным процессом, конечно, будет нарастать.

Команда ФГБУ «НМИЦ эндокринологии им. академика И.И. Дедова» Минздрава России, открыв ковидный корпус в Москве в условиях пандемии, наблюдала большое количество госпитализируемых пациентов. Кроме того, мы анализировали динамику их состояния в течение госпитализации и уже после выписки. Первыми были получены данные о том, что пациенты на инсулинотерапии, а также получающие препараты сульфонилмочевины, имеют более тяжелое течение COVID-19, и их направление в блок интенсивной терапии и летальный исход гораздо более вероятны [8].

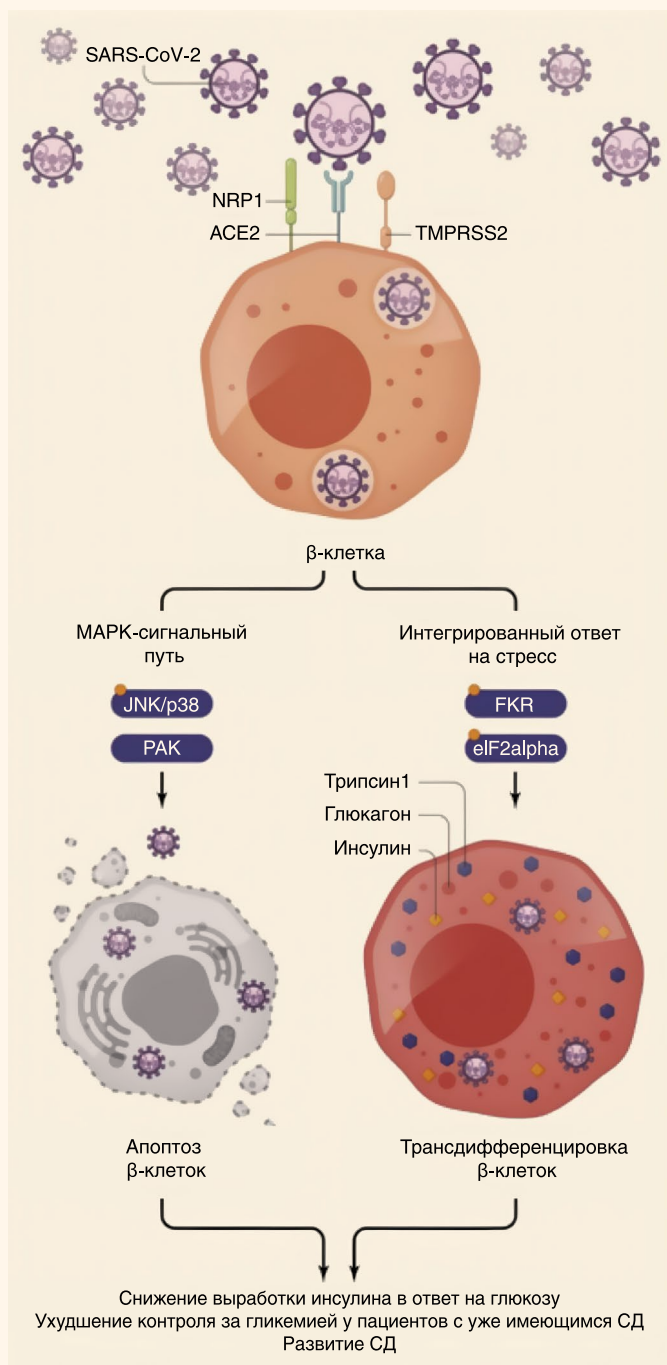


Рис. 3. Механизм трансдифференциации под воздействием SARS-CoV-2 (адаптировано из [4]).

MAPK – митоген-активируемая протеинкиназа; JNK – N-концевая киназа c-Jun; PAK – киназа, активируемая p21; PKR – протеинкиназа R; eIF2alpha – эукариотический фактор инициации трансляции 2 альфа

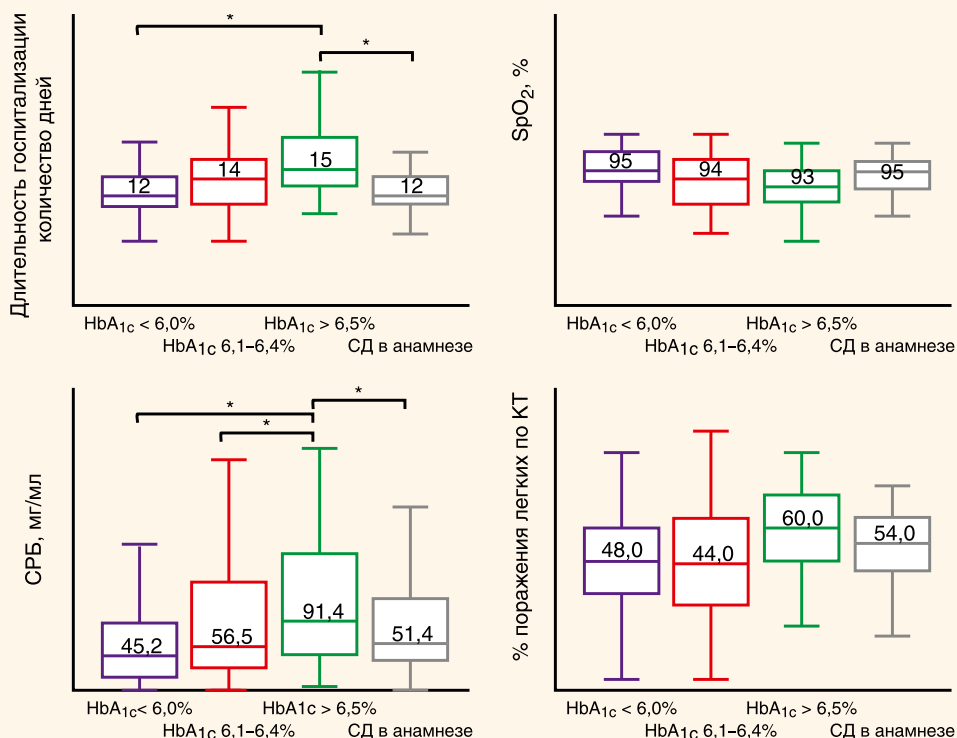


Рис. 4. Тяжесть течения COVID-19 и состояние углеводного обмена (данные ФГБУ «НМИЦ эндокринологии им. академика И.И. Дедова» Минздрава России)

Конечно же, эндокринологическое сообщество критически относится к этим данным, это не является прямым причинно-следственным взаимодействием, но характеризует тот процесс, который мы всегда анализируем. Именно инсулинотерапию, препараты с сульфониломочевинной получают те пациенты, которые более сложно достигают компенсации при наличии СД [9]. И это самая тяжелая категория пациентов с точки зрения нарушений углеводного обмена. Именно они имели наихудшие перспективы для течения COVID-19.

Мы оценили взаимосвязь показателей углеводного обмена при поступлении с различными нарушениями углеводного обмена. Первую группу составили пациенты, которые имели СД в анамнезе, вторую – пациенты, которая не имели предшествующего диагноза СД. Вторую группу пациентов мы разделили в зависимости от уровня гликированного гемоглобина (HbA_{1c}) на 3 категории: нормальные значения (менее 6%); уровни от 6,1 до 6,4%; уровень HbA_{1c} выше 6,5% на момент госпитализации. Среди исследуемых групп пациенты с уровнем HbA_{1c} выше 6,5% и без предшествующего СД имели самые худшие перспективы по динамике и по состоянию легких, по результатам компьютерной томографии у них была самая меньшая степень насыщения крови кислородом, самый высокий уровень С-реактивного белка. Продолжительность госпитализации, которая требовалась для того, чтобы они достигли стабильного состояния, в данной подгруппе была также самой высокой [10] (рис. 4).

В острой фазе COVID-19 у госпитализированных больных частота предшествующего СД составила 17%; впервые выявленный СД в момент госпитализации наблюдался у 5% пациентов; 35% пациентов без анамнеза СД имели изолированное повышение уровня HbA_{1c} выше 6% при нормальных показателях гликемии натощак при поступлении в ковидный корпус.

Мы проанализировали динамику состояния пациентов без ранее диагностированного СД в ранние сроки после выписки из ковидного госпиталя и через полгода. Через 6–8 недель в ходе перорального глюкозотолерантного теста у 40% пациентов были выявлены предиабетические нарушения углеводного обмена, и 3–14% пациентам был установлен диагноз СД. У 45% пациентов после выздоровления нарушений углеводного обмена не определялось, и обращала на себя внимание нормализация уровня HbA_{1c} у большинства пациентов на фоне отсутствия факторов, влияющих на углеводный обмен и уровень HbA_{1c} . То есть повышение уровня HbA_{1c} в процессе или на фоне коронавирусной инфекции в этой группе носило транзиторный характер.

При обследовании через 12 месяцев у пациентов с СД в анамнезе уровень HbA_{1c} был ожидаемо выше показателей гликемии (рис. 5). Транзиторное снижение уровня HbA_{1c} было подтверждено и через год после выписки практически во всех группах пациентов, у которых наблюдалось его повышение на фоне COVID-19.

При более детальном анализе установлено снижение уровня HbA_{1c} через год у 76% пациентов. Иные возможные причины повышения и последующего снижения HbA_{1c} были в процессе анализа нами исключены.

Пациенты с исходно повышенным уровнем HbA_{1c} , но без предварительно поставленного диагноза СД, повторно контролировались через год, и им был проведен глюкозотолерантный тест. Два пациента из этой группы, у которых на 6–8-й день после выписки был диагностирован предиабет, имели через год верифицированный диагноз СД. Два пациента, которые через 6–8 недель после госпитализации не имели никаких нарушений углеводного обмена, через год также имели предиабет и все показатели, которые ему соответствуют.

Таким образом, выявление повышенного уровня HbA_{1c} на фоне новой коронавирусной инфекции в острую фазу COVID-19 у лиц без предшествующего СД – это стимул проанализировать и исследовать показатели углеводного обмена после постковидного периода, для того чтобы не пропустить как манифестацию СД, так и отрицательную динамику показателей углеводного обмена, вплоть до состояния предиабета.

Показатели секреции инсулина, инсулинорезистентности были достаточно вариабельны в течение всего периода наблюдения: от острой фазы COVID-19 до полного выздоровления через 12 месяцев. В целом наблюдалось усиление инсулинорезистентности и секреции иммунореактивного инсулина с повышением уровня С-пептида, проинсулина, соотношения проинсулин/инсулин в острой фазе заболевания, со снижением показателей через год (рис. 6).

Подобный характер может быть связан как с непосредственным влиянием вируса, так и с развитием физиологической инсулинорезистентности у пациентов при стандартном развитии СД. Мы провели поиск предикторов наруше-

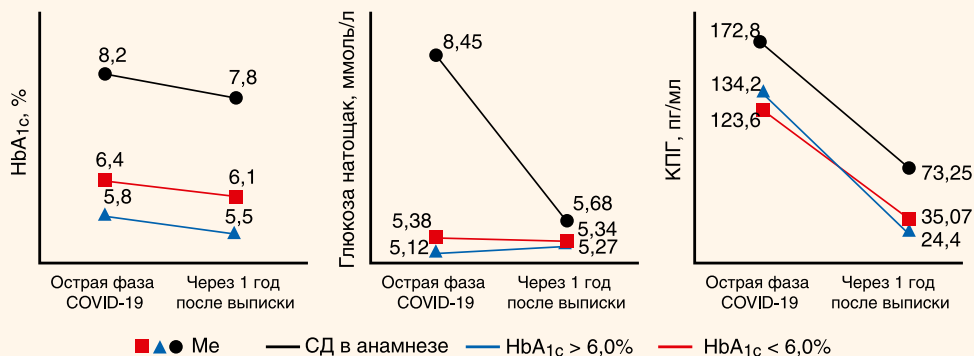


Рис. 5. Динамика уровня гликированного гемоглобина через 12 месяцев после перенесенной инфекции COVID-19 (данные ФГБУ «НМИЦ эндокринологии им. академика И.И. Дедова» Минздрава России)

ния углеводного обмена у пациентов, перенесших COVID-19. Данные нашего анализа позволяют зафиксировать и рассматривать уровень проинсулина ниже 1,1 мЕД/л в острую фазу COVID-19 как протективный фактор для углеводного обмена после COVID-19 (рис. 7). Это согласуется с данными о транзитном характере повышения уровня проинсулина в острой фазе COVID-19 у наших пациентов.

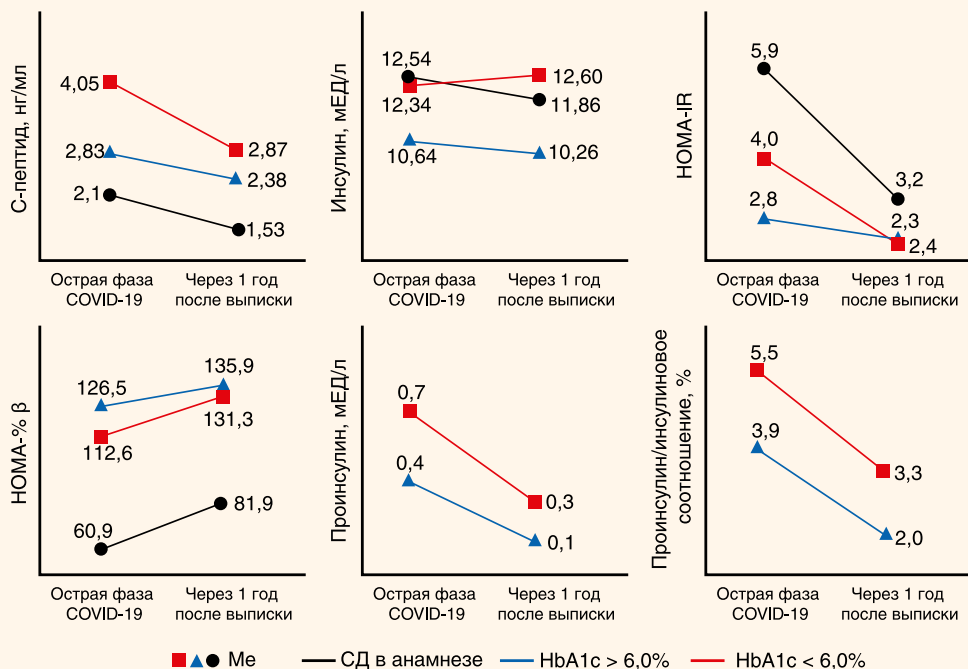


Рис. 6. Усиление инсулинорезистентности и секреции иммунореактивного инсулина в острой фазе заболевания со снижением показателей через 1 год (данные ФГБУ «НМИЦ эндокринологии им. академика И.И. Дедова» Минздрава России)

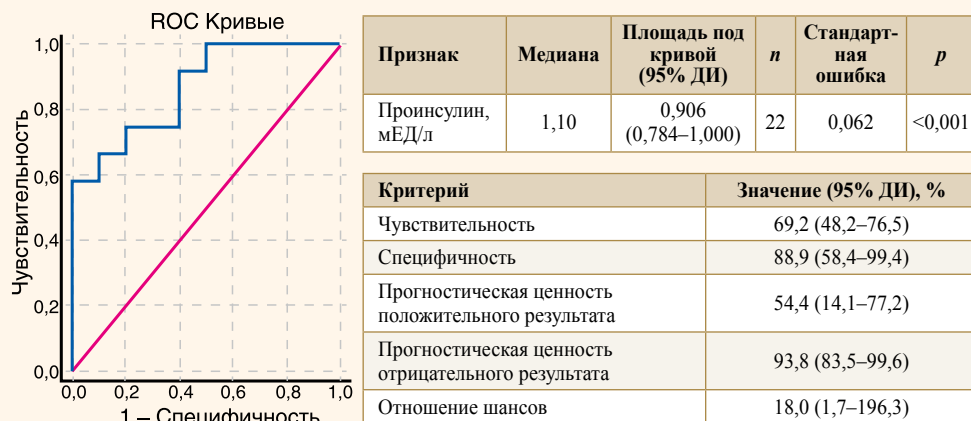


Рис. 7. Прогнозирование нарушений углеводного обмена после COVID-19 (данные ФГБУ «НМИЦ эндокринологии им. академика И.И. Дедова» Минздрава России)

ПОСТКОВИД И ПАТОЛОГИЯ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

В остром периоде COVID-19 регистрируется развитие различных аутоиммунных процессов, в том числе в эндокринных органах. Атипичный и подострый тиреоидит, вторичный гипотиреоз – достаточно часто выявляемые патологии при новой коронавирусной инфекции [11]. Кроме того, аутоиммунные заболевания щитовидной железы могли дебютировать в отсроченный период после перенесенной инфекции SARS-CoV-2.

В настоящее время COVID-19 в большинстве случаев протекает бессимптомно. Однако тяжелый острый респираторный синдром вызывает различные нарушения в работе многих жизненно важных органов, включая щитовидную железу, в которую вирус проникает, используя ангиотензинпревращающий фермент 2 типа (АПФ2). Новой патологией щитовидной железы, которая была зафиксирована на фоне коронавирусной инфекции SARS-CoV-2, стал атипичный тиреоидит. Дебютирует он непосредственно в период острой фазы COVID-19, сопутствует клиническим симптомам респираторных нарушений. По нашим наблюдениям, одним из характерных для SARS-CoV-2 проявлений атипичного тиреоидита является манифестация тиреотоксикоза в острой фазе инфекционного заболевания. В отличие от классического подострого тиреоидита, уровень антитиреоидных антител у этих пациентов отрицательный. Значимой особенностью является преобладание безболевых форм тиреоидита на фоне COVID-19 [12].

В изучаемой нами выборке пациентов, а также пациентов, госпитализированных в ковидный госпиталь ФГБУ «НМИЦ эндокринологии им. академика И.И. Дедова» Минздрава России, частота развития тиреотоксикоза в остром периоде COVID-19 составила 4%. У пациентов с низким уровнем тиреотропного гормона были выявлены нормальные или высоконормальные уровни тиреоидных гормонов, что подтверждает развитие тиреотоксикоза вследствие инфицирования

SARS-CoV-2 и атипичного тиреоидита, а не синдрома эутиреоидной патологии, при котором снижается уровень тиреотропного гормона вслед за низким значением свободного Т3 и свободного Т4. У пациентов с низким уровнем тиреотропного гормона были выявлены нормальные или высоконормальные уровни тиреоидных гормонов.

Отдельная часть нашей работы была посвящена изучению патогенеза SARS-CoV-2 и атипичного тиреоидита. Присоединение S-гликобелка SARS-CoV-2 к АПФ2 инициирует сложные молекулярные нарушения в системах ренин-ангиотензин-альдостерон и калликреин-кинин. Подавление активности АПФ2 во время COVID-19 приводит к снижению способности этого фермента гидролизовать ангиотензин II, что ведет к увеличению его концентрации. Накопление ангиотензина II активирует воспалительные механизмы, такие как транскрипция провоспалительных цитокинов, включая интерлейкин-6, интерлейкин-1 β , фактор некроза опухолей- α и др. [13]. При оценке функции щитовидной железы через 6 месяцев наблюдения (от дебюта COVID-19) гипотиреоз отмечен у 9% пациентов. Среди них субклиническое течение заболевания наблюдалось у 7 пациентов. В 2 случаях развился манифестный гипотиреоз. Также нами выявлен рост концентрации антител к тиропероксидазе в течение этих 6 месяцев после дебюта COVID-19 на уровне статистической тенденции. Выявленные нами корреляции между тиреоидным профилем и уровнями цитокинов, участвующих в развитии аутоиммунного тиреоидита, подтверждают патогенетическую взаимосвязь между ними.

Обнаружены отрицательные корреляции между изменением концентрации тиреотропного гормона и провоспалительных цитокинов: макрофагального воспалительного фактора-1 β и фактора некроза опухоли- α . Макрофаги и моноциты, активированные макрофагальным воспалительным белком-1 β ,

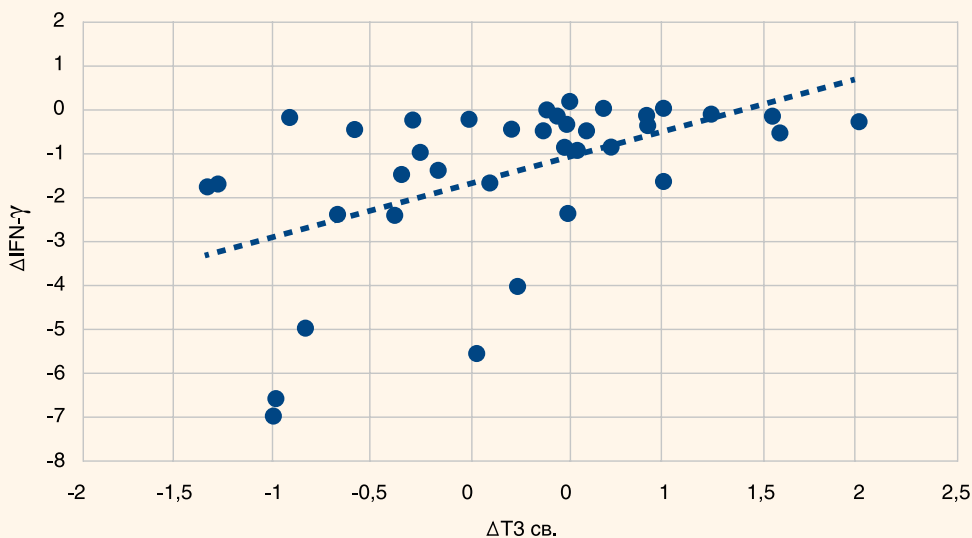


Рис. 8. Нарушения функции щитовидной железы и провоспалительные цитокины (данные ФГБУ «НМИЦ эндокринологии им. академика И.И. Дедова» Минздрава России)

выделяют воспалительные медиаторы, участвующие в патогенезе аутоиммунной патологии щитовидной железы, фактор некроза опухолей- α , индуцируют воспалительный процесс, который связан с развитием аутоиммунного поражения и аутоиммунными процессами.

Интересным открытием, с нашей точки зрения, является выявленная отрицательная взаимосвязь изменения уровня интерферона- γ и уровня свободного Т3.

Интерферон- γ способствует активации иммунных клеток и повреждению тироцитов, что может привести к разрушению и нарушению функций клеток щитовидной железы, характерных для аутоиммунного поражения.

Обратная корреляционная связь изменений интерферона- γ и свободного трийодтиронина отражает нарушение синтеза или метаболизма гормонов щитовидной железы, что характерно для патогенеза аутоиммунного поражения.

ПОСТКОВИД И НАРУШЕНИЯ МИНЕРАЛЬНОГО ОБМЕНА

На фоне новой коронавирусной инфекции разной степени тяжести мы также зафиксировали нарушения минерального обмена. Важно отметить, что для самых тяжелых пациентов были характерны гипермагниемия, гипокальциемия и тяжелый дефицит витамина D [14]. Гипокальциемия рассматривается в качестве независимого фактора риска госпитализации при COVID-19. При госпитализации в стационар ее частота, по нашим данным и по данным наших зарубежных коллег, в среднем составляла от 60 до 80% случаев. По данным литературы, гипокальциемия чаще встречается у пациентов с более тяжелым течением коронавирусной инфекции, более выраженным поражением легких, более длительной госпитализацией, с более высокой вероятностью перевода в отделение интенсивной терапии и использованием ИВЛ. Также она ассоциирована с увеличением риска полиорганных нарушений, необходимостью пролонгированной госпитализации и высоким риском смерти [15–21].

По нашим данным, уровень кальция в крови менее 2 ммоль/л связан с повышением показателя 28-дневной смертности пациента с COVID-19 [22]. Полученные результаты объясняются внедрением вирусных частиц в клетки человека при участии ионов кальция. Для активации и пролиферации лимфоцитов происходит повышение концентрации кальция в иммунокомпетентных клетках. Последующее избыточное высвобождение внутриклеточного кальция приводит к повышенной проницаемости митохондрий, клеточных мембран, притоку внеклеточного кальция. В свою очередь «локальная» гипокальциемия способствует некрозу и апоптозу клеток. Этот защитный механизм обеспечивает уничтожение пораженной вирусом клетки, предотвращая распространение вируса. Кальций контролирует образование антител, а также участвует в процессе продукции провоспалительных цитокинов, фактора некроза опухолей- α , интерлейкина-1 β (рис. 9).

При высоких внутриклеточных уровнях кальция развиваются гиперцитокинемия или цитокиновый шторм, который характерен для коронавирусной инфекции.

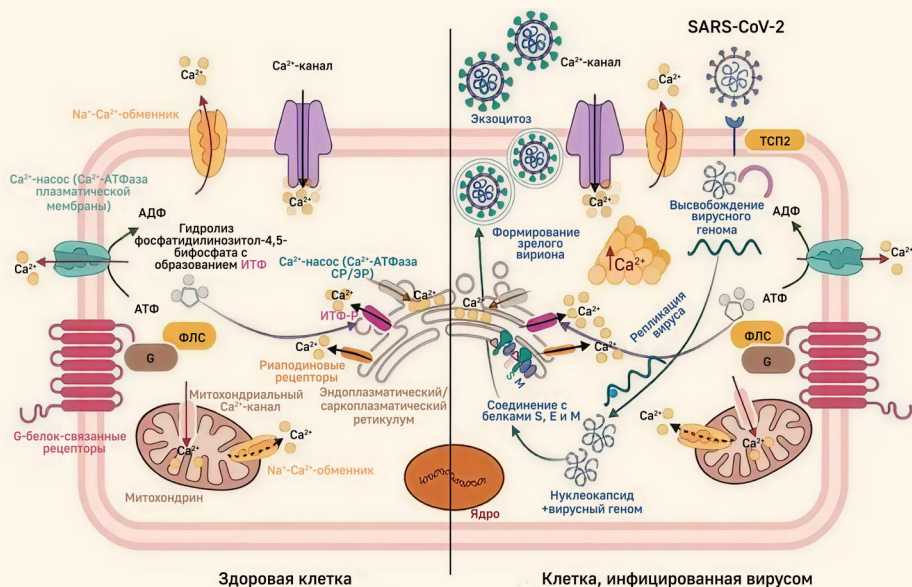


Рис. 9. Обмен кальция в здоровой клетке и при инфицировании вирусом (адаптировано из Chen Xingjuan et al. «Host Calcium Channels and Pumps in Viral Infections» [23])

Также известно, что вирусные частицы используют ионы кальция для репликации, что может характеризоваться значимой гипокальциемией в острый период заболевания. При легких формах COVID-19, когда в клетку мерцательного эпителия носа и ротоглотки попадают низковирулентные штаммы вируса, с помощью первичного иммунного ответа распространение вируса сдерживается. При высокой вирусной нагрузке либо недостаточном иммунном ответе организма вирусы используют различные клетки для репликации, вызывая их дисфункцию, что сопровождается аномально высокой концентрацией внутриклеточного кальция, гибелью клетки, развитием тяжелой гипокальциемии. К концу госпитализации в обследованной нами группе регресс гипокальциемии наблюдался в 25% случаев без назначения терапии препаратами кальция, витамина D (рис. 10). Данный факт дополнительно указывает на взаимосвязь инфекционной нагрузки и нарушений минерального обмена.

Медиана 25(OH)D при поступлении пациентов в стационар составила 12,50 нг/мл, при этом дефицит определялся в 81,1% случаев, а недостаточность – в 14,2%. Оптимальные концентрации витамина D отмечены лишь у 4,7% пациентов. Примечательно, что при такой высокой частоте гипокальциемии и дефицита витамина D вторичное повышение уровня паратиреоидного гормона было обнаружено всего у 14,2% больных. Результаты ранее опубликованных исследований также показывают высокую распространенность дефицита витамина D (67,9%), гипокальциемии (по ионизированному кальцию в 70,5% случаев) и при этом низкую встречаемость вторичного гиперпаратиреоза (20,5%) среди пациентов с COVID-19 [24]. Это говорит о других возможных причинах повышения паратиреоидного гормона при COVID-19. Одним из возможных

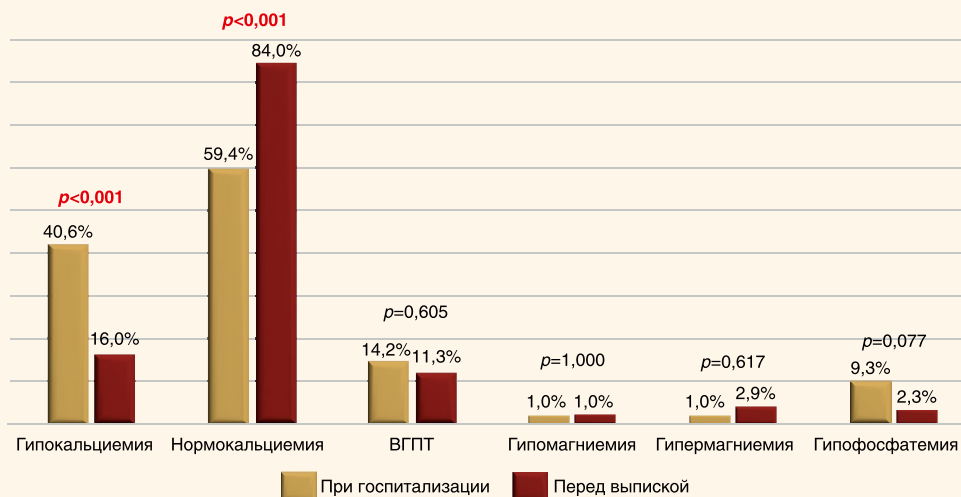


Рис. 10. Динамика показателей фосфорно-кальциевого обмена у пациентов, перенесших COVID-19 (данные ФГБУ «НМИЦ эндокринологии им. академика И.И. Дедова» Минздрава России)

объяснений отсутствия ожидаемого ответа паратиреоцитов на гипокальциемию в данном случае может быть именно ее быстрое развитие на фоне острого воспалительного процесса в начале заболевания с последующей самостоятельной нормализацией уровня кальция крови по мере выздоровления.

Мы отдельно проанализировали группу крайне тяжелого течения COVID-19, характеризовавшегося развитием цитокинового шторма и переводом в блок интенсивной терапии. При сравнении частоты минеральных нарушений, помимо гипокальциемии по общему кальцию, статистически значимо чаще в подгруппе летального исхода встречалась гипермагниемия. Кроме того, для этих пациентов была характерна гиперфосфатемия. Патогенез данных изменений у пациентов с COVID-19 до конца не изучен. Предполагается, что гипермагниемия может возникать в результате клеточного повреждения SARS-CoV-2, которое сопровождается высвобождением ионов магния во внеклеточное пространство. Полученные данные показывают, что магний, помимо кальция, является важным маркером тяжести и неблагоприятного исхода при COVID-19 [25].

Об уменьшении активности заболевания свидетельствовали различия в основных воспалительных маркерах, которые мы наблюдали у этих пациентов в соответствии с динамикой показателей минерального обмена. Перед выпиской всем пациентам с нарушением фосфорно-кальциевого обмена назначалась терапия препаратами витамина D и кальция. В некоторых случаях препараты кальция требовались в больших дозах на длительный период. Динамика всех показателей в течение полугода после перенесенной коронавирусной инфекции положительная. И, собственно, если по частоте гипокальциемии мы видели регресс уже на 3-и и 7-е сутки госпитализации, то все остальные нарушения минерального обмена требовали более длительного периода для нормализации показателей и уровня паратиреоидного гормона, фосфора и магния.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Воздействие SARS-CoV-2 на эндокринную систему активно изучается. Полученные данные, в том числе и в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии им. академика И.И. Дедова» Минздрава России, свидетельствуют о росте заболеваемости эндокринной патологией при данной инфекции, а также клинической мимикрии выявленных нарушений. Активное изучение этих процессов и внимательное отношение к пациенту позволяют вовремя диагностировать патологические изменения в железах внутренней секреции и таким образом значительно улучшить состояние каждого пациента. Коррекция эндокринных и обменных нарушений крайне важны для восстановления функций органов и должны применяться в комплексной реабилитации пациентов, перенесших COVID-19.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Jedrzejak A.P., Urbaniak E.K., Wasko J.A. et al. Diabetes and SARS-CoV-2 – is there a mutual connection? // *Front. Cell Dev. Biol.* 2022. Vol. 10. DOI: <https://doi.org/10.3389/fcell.2022.913305>
2. Xie Y., Al-Aly Z. Risks and burdens of incident diabetes in long COVID: a cohort study // *Lancet Diabetes Endocrinology*. 2022. Vol. 10, N 5. P. 311-321. DOI: [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(22\)00044-4](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(22)00044-4)
3. Khunti K., Del Prato S., Mathieu C. et al. COVID-19, hyperglycemia, and new-onset diabetes // *Diabetes Care*. 2021. Vol. 44, N 12. P. 2645-2655. DOI: <https://doi.org/10.2337/dc21-1318>
4. Clark A.L., Mirmira R.G. SARS-CoV-2 infection of islet β cells: evidence and implications // *Cell Rep. Med.* 2021. Vol. 2, N 8. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.xcrm.2021.100380>
5. Salmi H., Heinonen S., Hästbacka J. et al. New-onset type 1 diabetes in Finnish children during the COVID-19 pandemic // *Archives of Disease in Childhood*. 2021. DOI: <https://doi.org/10.1136/archdischild-2020-321220>
6. Xie Y., Al-Aly Z. Risks and burdens of incident diabetes in long COVID: a cohort study // *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2022. Vol. 10, N 5. P. 311-321. DOI: [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(22\)00044-4](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(22)00044-4)
7. Лаптев Д.Н., Безлепкина О.В., Шешко Е.Л. и др. Основные эпидемиологические показатели сахарного диабета 1 типа у детей в Российской Федерации за 2014–2023 годы // *Проблемы эндокринологии*. 2024. Т. 70, № 5. С. 76-83. DOI: <https://doi.org/10.14341/probl13515>
8. Shestakova M.V., Vikulova O.K., Elfimova A.R. et al. Risk factors for COVID-19 case fatality rate in people with type 1 and type 2 diabetes mellitus: a nationwide retrospective cohort study of 235,248 patients in the Russian Federation // *Front. Endocrinol.* 2022. Vol. 13. DOI: <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.909874>
9. Sardu C., D’Onofrio N., Balestrieri M.L. et al. Outcomes in patients with hyperglycemia affected by COVID-19: can we do more on glycemic control? // *Diabetes Care*. 2020. Vol. 43, N 7. P. 1408-1415. DOI: <https://doi.org/10.2337/dc20-0723>
10. Калмыкова, З. А. Нарушения углеводного обмена, ассоциированные с COVID-19: результаты динамического наблюдения : автореф. дис. ... канд. мед. наук. Москва. 2023. 33 с. EDN: VLRXLF

11. Murugan A.K., Alzahrani A.S. SARS-CoV-2: emerging role in the pathogenesis of various thyroid diseases // J. Inflam. Res. 2021. Vol. 14. P. 6191-6221. DOI: <https://doi.org/10.2147/JIR.S332705>
12. Старостина Е.А. Функциональное состояние щитовидной железы у пациентов с COVID-19, получавших генно-инженерную терапию : автореф. дис. ... канд. мед. наук : Москва, 2023. 23 с.
13. Chen W., Tian Y., Li Z. et al. Potential interaction between SARS-CoV-2 and thyroid: a review // Endocrinology. 2021. Vol. 162, N 3. DOI: <https://doi.org/10.1210/endo/bqab004>
14. Маганева И.С. Характеристика минерального обмена при коронавирусной инфекции: автореф. дис. ... канд. мед. наук : М., 2024. 27 с.
15. Di Filippo L., Formenti A.M., Rovere-Querini P. et al. Hypocalcemia is highly prevalent and predicts hospitalization in patients with COVID-19 // Endocrine. 2020. Vol. 68. P. 475-478. DOI: <https://doi.org/10.1007/s12020-020-02383-5>
16. Sun J-K., Zhang W-H., Zou L. et al. Serum calcium as a biomarker of clinical severity and prognosis in patients with coronavirus disease 2019: a retrospective cross-sectional study // Aging. 2020. Vol. 12, N 12. P. 11287-11295. DOI: <https://doi.org/10.18632/aging.103526>
17. Li J., Zhang Y., Hu K. et al. Prevalence and predictive value of hypocalcemia in severe COVID-19 patients // J. Infect. Public Health. 2020. Vol. 13, N 9. P. 1224-1228. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jiph.2020.06.029>
18. Torres B., Alcubilla P., González-Cordón A. et al. Impact of low serum calcium at hospital admission on SARS-CoV-2 infection outcome // Int. J. Infect. Dis. 2020. Vol. 104. P. 164-168. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.11.207>
19. Minasi A., Tarsitano M.G., Pugliese G. et al. Hypocalcemia is associated with adverse outcomes in patients hospitalized with COVID-19 // Endocrine. 2022. Vol. 77, N 2. P. 249-258. DOI: <https://doi.org/10.1007/s12020-022-03076-x>
20. Cappellini F., Brivio R., Casati M. et al. Low levels of total and ionized calcium in blood of COVID-19 patients // Clin. Chem. Labor. Med. 2020. Vol. 58, N 9. P. e171-e173. DOI: <https://doi.org/10.1515/ccbm-2020-0611>
21. Zhang J, Zhao Y, Chen Y. Laboratory findings in patients with avian-origin influenza A (H7N9) virus infections // J. Med. Virol. 2014. Vol. 86, N 5. P. 895-898. DOI: <https://doi.org/10.1002/jmv.23780>
22. Маганева И.С., Бондаренко А.С., Милютин А.П. и др. Динамика показателей минерального обмена у госпитализированных пациентов с COVID-19, влияние этиотропной и патогенетической терапии // Проблемы эндокринологии. 2023. Т. 69, № 4. С. 77-86. DOI: <https://doi.org/10.14341/probl13304>
23. Chen X., Cao R., Zhong W. Host calcium channels and pumps in viral infections // Cells. 2019. Vol. 9, N 1. P. 94. DOI: <https://doi.org/10.3390/cells9010094>
24. Di Filippo L., Allora A., Locatelli M. et al. Hypocalcemia in COVID-19 is associated with low vitamin D levels and impaired compensatory PTH response // Endocrine. 2021. Vol. 74, N 2. P. 219-225. DOI: <https://doi.org/10.1007/s12020-021-02882-z>
25. van Kempen T.A.T.G., Deixler E. SARS-CoV-2: influence of phosphate and magnesium, moderated by vitamin D, on energy (ATP) metabolism and on severity of COVID-19 // Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab. 2021. Vol. 320, N 1. P. E2-E6. DOI: <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00474.2020>

Глава 11

Long COVID, тромбовоспаление и рак: исследование скрытых связей

Elalamy I.

РЕЗЮМЕ

Глава посвящена анализу сложных и многогранных взаимосвязей между постковидным синдромом (Long COVID), тромбовоспалением и онкологическими заболеваниями. Пандемия COVID-19 привела к значительному числу случаев Long COVID, который характеризуется персистирующими симптомами со стороны различных систем органов. Особую уязвимость демонстрируют онкологические пациенты, среди которых распространенность Long COVID достигает 50–60%. В работе детально рассматриваются патофизиологические механизмы Long COVID, включая эндотелиальную дисфункцию, микротромбоз, иммунную дисрегуляцию, хроническое воспаление и персистенцию вирусных компонентов. Обсуждается онкогенный потенциал SARS-CoV-2, включая нарушение работы опухолевых супрессоров (p53, pRB), индукцию ангиогенеза и метастазирования, а также ослабление противоопухолевого иммунного надзора. Приводятся данные эпидемиологических и молекулярных исследований, в том числе методом Менделевской рандомизации, указывающие на потенциальную причинно-следственную связь между перенесенным COVID-19 и повышенным риском развития некоторых видов рака (опухолей молочной железы, желудочно-кишечного тракта, щитовидной железы).

ВВЕДЕНИЕ

В воспалительной микросреде COVID-19 и рак вступают в ожесточенное противостояние, подобно борьбе за власть в «Игре престолов». Пандемия

COVID-19 стала причиной более 750 миллионов заражений и более 7 миллионов смертей во всем мире. Инфекция SARS-CoV-2 вызывает сложную форму воспаления как в острой, так и в хронической форме. Long COVID обнаруживается у 10–20% инфицированных SARS-CoV-2, у которых наблюдаются стойкие хронические симптомы и состояния, общие с острым постковидным синдромом (Post-Acute COVID-19 Syndrome – PACS) [2]. В настоящее время, по разным оценкам, 85 миллионов человек во всем мире страдают от PACS.

На проявление этих симптомов влияют различные факторы, такие как сопутствующие заболевания, возраст, пол, этническая принадлежность и лечебные мероприятия. Согласно определению Всемирной организации здравоохранения, Long COVID характеризуется сохранением или возникновением новых симптомов, которые длятся не менее 2 месяцев и проявляются через 3 месяца после первоначального заражения вирусом SARS-CoV-2, при условии, что эти симптомы не могут быть объяснены иными факторами (рис. 1).

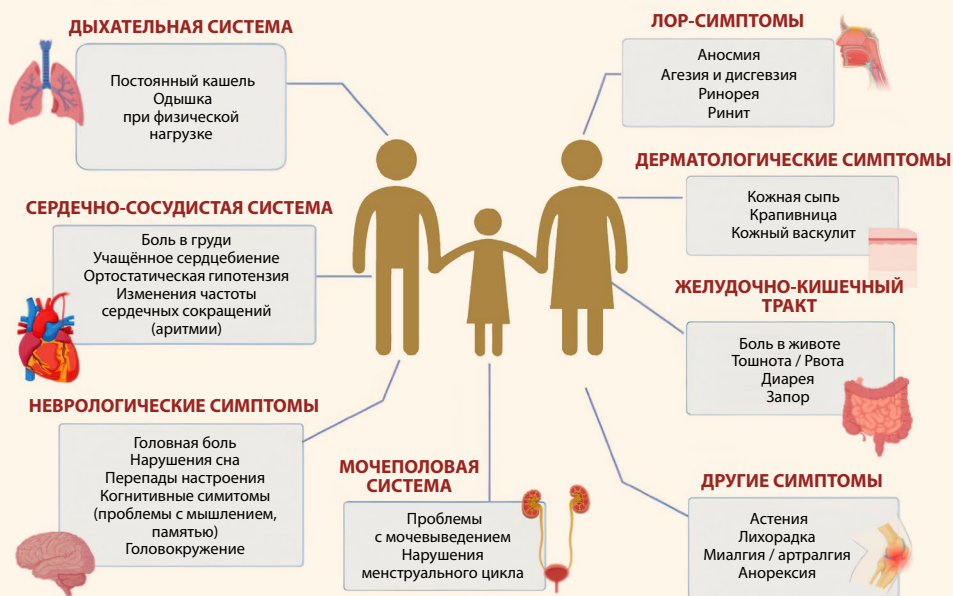


Рис. 1. Long COVID синдром

Распространенность Long COVID среди онкологических пациентов, инфицированных SARS-CoV-2, составляет 50–60% [3] и существенно превышает показатели в общей популяции, оказывая более выраженное негативное влияние на качество жизни. Этот факт можно связать с их ослабленной иммунной системой и сниженным физиологическим резервом (рис. 2).

Патогенез рака представляет собой многофакторный процесс, в котором ключевую роль играют воспалительные процессы и иммунная реакция организма на опухоль. Согласно ряду исследований, существует предположение, что долгосрочные последствия инфекции SARS-CoV-2 могут обладать онкогенным по-

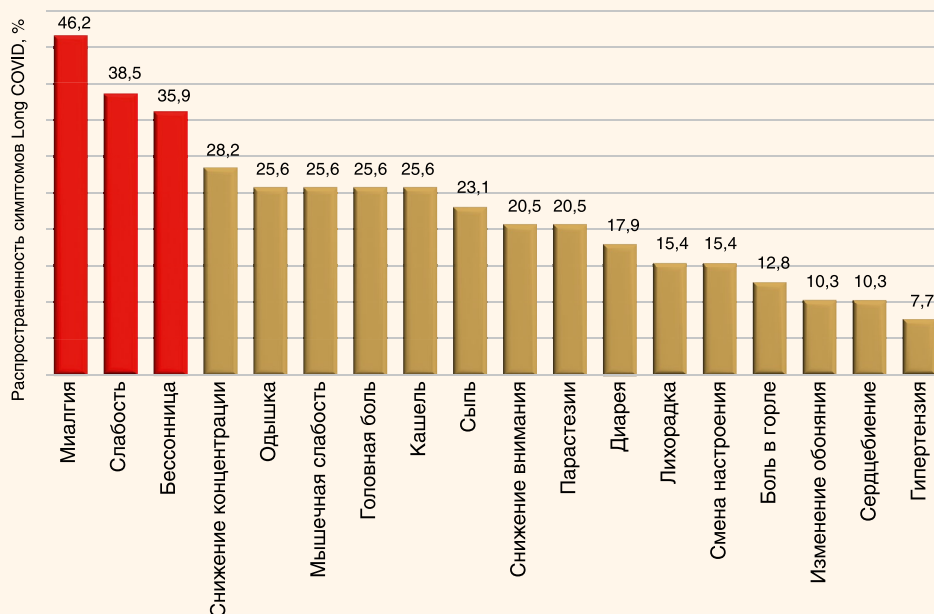


Рис. 2. Распространенность отдаленных эффектов COVID-19 у онкологических больных

тенциалом с точки зрения онкогенеза и/или прогрессирования опухоли. Следует подчеркнуть потенциальную важность и неясный исход согласованного иммунного ответа против развивающейся опухоли в условиях хронического воспаления, вызванного SARS-CoV-2.

Важным остается вопрос о влиянии SARS-CoV-2 и индуцированного им длительного воспалительного статуса на механизмы противоопухолевого иммунного ответа, риск развития рака, а также на поведение опухолевых и иммунных клеток в воспалительной микросреде.

Множественное повреждение эндотелиальных барьеров в нескольких местах способствует развитию как Long COVID, так и тромбозов. Рак, в свою очередь, является одним из основных состояний, связанных с так называемым «катастрофическим тромбозом» – тяжелым состоянием, характеризующимся гиперкоагуляционной средой и приводящим к множественным тромбозам в различных кровеносных сосудах, обычно в течение короткого промежутка времени. Подобный воспалительный ответ наблюдается при COVID-19, а также при вакцин-индуцированной тромбоцитопении [4].

МЕХАНИЗМЫ, УЧАСТВУЮЩИЕ В РАЗВИТИИ LONG COVID

К механизмам, приводящим к Long COVID, относят сосудистую дисфункцию и образование микротромбов, приводящих к тромботическим осложнениям, иммунную дисрегуляцию с усилением провоспалительного ответа и аутореактивный иммунитет, вызванный молекулярной мимикрией и побочной активацией.

Таблица 1.

Маркеры крови Long COVID [6]

Параметры	Статус при Long COVID	Цитокины	Статус при Long COVID
Эритроциты	↓	ИЛ-6	↑
СОЭ	↑	ФНО-α	↑
МСНС	↑	ИЛ-1β	↑
Лимфоциты	↓	ИЛ-2	↓
Гемоглобин	↓	ИЛ-17	↓
Тромбоциты	← →	ИФН-γ	↓
D-димер	↑	ИФН-λ1	↑
Ферритин	↑	ИФН-β	↑
СРБ	↑	ИЛ-10	← →
Лактатдегидрогеназа	← →	ИЛ-4 и ИЛ-8	↓

Условные обозначения: ↑ – повышенный уровень; ↓ – сниженный уровень; ← → – без значимых изменений

МСНС – средняя концентрация гемоглобина в эритроцитах; ИЛ – интерлейкин; ФНО – фактор некроза опухоли; ИФН – интерферон.

цией лимфоцитов, персистенцию вирусной репликации и циркуляцию белков SARS-CoV-2, а также реактивацию латентных вирусов герпеса человека [5]. Существует ряд потенциальных биомаркеров крови, которые могут помочь в диагностике постковидного синдрома (табл. 1).

При проникновении SARS-CoV-2 наблюдается каскад острых воспалительных путей в просвете альвеол. SARS-CoV-2 использует свой белок для связывания с функциональными рецепторами – ангиотензинпревращающим ферментом 2 (АПФ2) и мембранно-связанной (трансмембранной) сериновой протеазой 2-го типа (TMPRSS2). SARS-CoV-2 также взаимодействует с гиалуроновой кислотой гликокаликса. Псевдовиральные частицы SEM (Spike, Envelope, Membrane) также вызывают прямое инфицирование дендритных клеток альвеол с последующей презентацией комплекса гистосовместимости II типа и активацией CD4⁺ Т-хелперов 1-го типа [5]. Дальнейшее производство интерферона-гамма и ядерного фактора κВ приводит к выработке провоспалительных цитокинов и хемокинов, известных как цитокиновый шторм. Т-хелперные клетки 1-го типа, опосредующие сильную активацию макрофагов и микроглии, также могут вызывать неспецифический фагоцитоз миелина. Возможная активация В-клеток приводит к образованию аутоантител. Активные вирусные частицы, Т-клетки и воспалительные медиаторы распространяются по отдаленным органам, через гематоэнцефалический барьер, вызывая тяжелый клеточный воспалительный ответ с демиелинизирующим эффектом. Нарушение

нервных сигналов часто вызывает мышечную усталость, наблюдаемую при Long COVID. SARS-CoV-2 напрямую инфицирует митохондрии, контролирует механизмы синтеза митохондриальных генов и изменяет митохондриальные метаболиты. Нарушение может быть связано с высвобождением проапоптотических молекул, таких как Bax, Bad и цитохром C; изменением мембранного потенциала; подавлением бета-окисления и механизма переноса электронов, что приводит к нарушению синтеза АТФ; индукцией цитозольного гликолиза, не зависящего от митохондрий, что приводит к увеличению синтеза лактата. Таким образом, все эти события вызывают потерю митохондрий, усталость и другие проявления заболевания.

МЕХАНИЗМЫ, СПОСОБСТВУЮЩИЕ И ПРЕПЯТСТВУЮЩИЕ КАНЦЕРОГЕНЕЗУ, СВЯЗАННОМУ С LONG COVID

Взаимосвязь между COVID-19 и развитием рака представляет собой сложное взаимодействие иммуносупрессии, хронического воспаления, генетических и эпигенетических изменений, а также возможного прямого онкогенного вирусного эффекта [7]:

- Иммуносупрессия с лимфопенией, снижением количества естественных киллеров (NK-клеток), истощением NK-клеток и CD8⁺-клеток, ослабленным ответом на интерферон, уменьшением количества молекул главного комплекса гистосовместимости класса I, изменениями аутофагии.
- Гиперинфламаторные и проопухолевые реакции с окислительным стрессом и цитокиновым штормом, повреждением ДНК, прямым онкогенным воздействием.
- Снижение регуляции опухоль-супрессорных белков (p53, p-Retinoblastoma).
- Реактивация онкогенных вирусов, таких как вирус папилломы человека и вирус Эпштейна–Барр.

Врожденный иммунитет, являющийся первой линией защиты организма от SARS-CoV-2, обеспечивает ответ на вирус за счет распознавания молекулярных паттернов, ассоциированных с патогенами или повреждением клеток (PAMP/DAMP), посредством трансмембранных и внутриклеточных рецепторов распознавания паттернов (PRR). Распознавание вирусных компонентов приводит к активации иммунных клеток и транскрипционных факторов, что способствует выработке различных цитокинов, хемокинов и противовирусных белков, способствуя активации адаптивного иммунного ответа, состоящего из трех основных типов клеток: В-клеток, CD4⁺-Т-клеток и CD8⁺-Т-клеток). После элиминации патогена адаптивный иммунитет регулирует врожденный иммунитет, чтобы избежать ненужного повреждения клеток хозяина. Дисбаланс иммунного ответа и гиперактивация иммунной системы могут вызывать побочные повреждения тканей хозяина и усугублять тяжесть заболевания [8].

Вызывает ли нарушение работы иммунной системы повышенный риск развития рака у человека?

Геном SARS-CoV-2 кодирует структурные и неструктурные белки, которые перехватывают регуляторные пути клетки-хозяина. SARS-CoV-2 обладает

потенциалом вызывать серьезные нарушения гомеостатических механизмов, защищающих клетки от неопластической трансформации. Так, сигнальный путь ИЛ-6/JAK/STAT также аномально активируется при многих типах рака и играет фундаментальную роль в канцерогенезе и иммуносупрессивной микросреде опухоли, регулируя рост, выживаемость, инвазивность, метастазирование, развитие рака и ассоциируясь с плохим клиническим прогнозом. Кроме того, путь NF-κB также часто нарушается при солидных и гемопоэтических злокачественных новообразованиях, способствуя пролиферации опухолевых клеток и приводя к неконтролируемой пролиферации, дифференцировке и апоптозу, а также к метастазированию и устойчивости к лечению. Наконец, сигнальные пути ИФН-I участвуют в развитии врожденного и адаптивного иммунного ответа как против рака, так и против инфекционных заболеваний, а также возможна роль нарушенной передачи сигналов ИФН-I, вызванной инфекцией SARS-CoV-2, с неэффективным противоопухолевым ответом, что приводит к прогрессированию опухоли [8].

Помимо иммунной дисрегуляции, хронического воспаления и окислительно-го стресса генетические и эпигенетические изменения, вызванные SARS-CoV-2, влияют на экспрессию генов посредством метилирования ДНК и модификации гистонов, воздействуя на экспрессию онкогенов и генов-супрессоров опухолей [9]. Вирусные белки также могут вызывать канцерогенез. АПФ2, повышая уровень ангиотензина II, способствует росту опухоли и ангиогенезу посредством активации рецептора ангиотензина II типа 1 (AT1) и фактора, индуцируемого гипоксией 1α [9, 10]. TMPRSS2 разрушает белки внеклеточного матрикса, способствуя инвазии и метастазированию раковых клеток посредством активации сигнального пути киназы N-концевого участка Jun (JNK) [9, 10] (рис. 3).

Поражение при COVID-19 в первую очередь связано с проникновением и инвазией SARS-CoV-2, активацией системы комплемента, а также развитием интенсивного апоптоза и пироптоза в ответ на воспалительные стимулы, включающие различные провоспалительные медиаторы. Эти процессы запускают последующую фазу иммунного ответа, характеризующуюся резким увеличением продукции нейтрализующих антител, направленных на предотвращение дальнейшего распространения вируса. Однако это обостряет воспалительные каскады, приводя к дальнейшему повреждению легких и органов [11]. Аналогично, рак влияет на иммунную систему и физиологию посредством повышения уровня D-димера, снижения уровня альбумина, увеличения протромбинового времени и повышения количества нейтрофилов, например, в случае поражения печени. Вирусная инфекция участвует в развитии рака посредством эпигенетических механизмов, приводящих к дисфункциональному иммунному ответу. Инфицирование SARS-CoV-2 с подавлением иммунной системы и иммуносупрессией создает оптимальную опухолеобразующую среду для предраковых, злокачественных и дремлющих клеток [12]. При COVID-19 наблюдается сложная взаимосвязь между нейтрофильными внеклеточными ловушками, активными формами кислорода и иммуносупрессивными медиаторами, которые поддерживают гиперактивацию нейтрофилов. Эта взаимосвязь приводит к хроническому воспалению, аутоиммунным реакциям и формиро-



Рис. 3. Онкогенный потенциал SARS-CoV-2: воздействие

на ключевые признаки путей развития онкологических заболеваний [10].

MCL-1 – Myeloid Cell Leukemia 1, белок семейства Bcl-2, подавляющий апоптоз (антиапоптотический белок); BAK – Bcl-2 Homologous Antagonist/Killer (BCL2-антагонист/убийца) – проапоптотический белок, который, активируясь, запускает гибель клетки; PI3K/AKT/mTOR – Phosphoinositide 3-Kinase/Protein Kinase B/Mammalian Target of Rapamycin (фосфоинозитид-3-киназа / протеинкиназа B / мишень рапамицина у млекопитающих); MAPK – Mitogen-Activated Protein Kinase (митоген-активируемая протеинкиназа); VEGF – Vascular Endothelial Growth Factor (фактор роста эндотелия сосудов); HIF1A – гипоксия-индуцируемый фактор 1-α); ZEB1, SNAIL, TWIST – транскрипционные факторы, которые являются ключевыми индукторами эпителиально-мезенхимального перехода; MMP9 – Matrix Metalloproteinase 9 (матриксная металлопротеиназа 9); RAC1 – белок, регулирующий перестройку цитоскелета; FAK – Focal Adhesion Kinase (киназа фокальной адгезии); JNK – c-Jun N-terminal Kinase (c-Jun N-концевые киназы)

ванию тромбов, что является характерным для Long COVID. Важно отметить, что эти процессы имеют общие биологические механизмы с раком, что указывает на потенциальную перекрестную регуляцию и общие терапевтические мишени [13, 14].

ПОТЕНЦИАЛЬНОЕ ОНКОГЕННОЕ ДЕЙСТВИЕ SARS-CoV-2: ЕСТЬ ЛИ СВЯЗЬ МЕЖДУ COVID-19 И РАКОМ?

В современной эпидемиологии для установления причинно-следственных связей между факторами риска и развитием заболеваний широко применяется метод Менделевской рандомизации. Его ключевое преимущество заключается в способности минимизировать искажения, присущие традиционным эпидемиологическим исследованиям, такие как влияние сопутствующих факторов или обратная причинность. Это достигается за счет использования генетических маркеров, которые наследуются случайно и не зависят от внешних условий, начала или течения болезни. Li X. et al. в своем исследовании, где целью было определить, существует ли причинно-следственная связь между COVID-19 и онкологическими заболеваниями, показали, что COVID-19, по данным генетической предрас-

положенности, ассоциирован с повышенным риском развития ряда видов рака, HER2-положительного рака молочной железы (ОР=1,0924; $p=0,0116$), рака пищевода (ОР=1,0004; $p=0,0226$), колоректального рака (ОР=1,0010; $p=0,0242$), рака желудка (ОР=1,2394; $p=0,0331$), рака толстой кишки (ОР=1,0006; $p=0,0453$) [15]. Следует отметить ряд ограничений, присущих данному исследованию. Первое ограничение заключается в том, что выборка была преимущественно европейской, что может снижать степень расовой репрезентативности полученных результатов. Второе ограничение связано с тем, что оценивалась только генетическая предрасположенность к COVID-19 и раку, при этом такие конфаундер-факторы, как курение, индекс массы тела и частота употребления алкоголя, могли быть не полностью исключены из анализа. Третье ограничение состоит в том, что пожизненные средние эффекты генетических вариантов не могут быть полностью интерпретированы в рамках краткосрочного периода данного стандартного наблюдательного исследования.

Недавний ретроспективный когортный анализ архивных хирургических, биопсийных и аутопсийных материалов продемонстрировал наличие персистирующего вируса SARS-CoV-2 в эндотелии, макрофагах и опухолевых клетках как доброкачественных, так и злокачественных новообразований сердца [16]. Наблюдалось значимое увеличение частоты возникновения данных опухолей, особенно миксом сердца, в период после пандемии, к 2023 г. Результаты иммуногистохимического исследования показали отсутствие экспрессии белка SARS-CoV-2 в контрольной группе, в то время как в опухолевых клетках и макрофагах большинства миксом вирусный белок был выявлен [16].

Воспалительные процессы служат связующим звеном между COVID-19, раком и заболеваниями легких. Воспаление способствует развитию легочных осложнений, таких как острый респираторный дистресс-синдром и хроническая обструктивная болезнь легких, которые часто встречаются у пациентов с COVID-19 и раком легких. Установлено, что ряд ключевых белков клеточной поверхности и ферментов (ACE2, TMPRSS2, FURIN, PAI-1, CD147) выполняют смежные функции в патогенезе как рака легких, так и инфекции SARS-CoV-2 [17]. Большинство из этих молекул участвуют в процессе проникновения SARS-CoV-2 в клетку-хозяина, а также демонстрируют повышенную экспрессию в условиях метастазирования рака легких.

Аналогичная тенденция была отмечена и для папиллярного рака щитовидной железы (РЩЖ). Nassan H. et al. в своем исследовании зафиксировали увеличение агрессивности РЩЖ после пандемии COVID-19 [18]. Наблюдалось значительное увеличение доли агрессивных вариантов РЩЖ в период после пандемии по сравнению с периодом до пандемии (3% против 11,5%, $p=0,001$), увеличение неблагоприятных прогностических факторов, таких как двусторонняя многофокусность (10,8% против 32,4%, $p=0,001$), а также увеличение инвазии опухоли в капсулу и сосуды (19,8% против 27%) [18]. После пандемии у пациентов, перенесших тиреоидэктомию, наблюдался значительный рост неблагоприятных прогностических маркеров и агрессивных подтипов РЩЖ.

Микробиота кишечника играет решающую роль в здоровье и связана с развитием колоректального рака (КРР). Исследования показали, что инфицирование

SARS-CoV-2 и длительное воздействие SARS-CoV-2 на микробиоту кишечника вызывают в ней изменения, включая общее снижение микробного разнообразия, обогащение оппортунистическими патогенами, такими как *Fusobacterium nucleatum*, и истощение полезных комменсалов, таких как бутиратпродуцирующие бактерии [19]. Далее эти изменения приводят к усилению воспаления толстой кишки, что вызывает нарушение кишечного барьера, экспрессию генов, регулирующих канцерогенез KPP, и иммуносупрессию опухоли, тем самым еще больше усугубляя прогрессирование KPP [20].

Следует ли ожидать увеличения числа случаев рака у людей с Long COVID? Потенциальные долгосрочные последствия инфекции SARS-CoV-2 для онкогенеза, иммунного надзора, хронического воспаления, окислительного стресса, нарушения регуляции клеточного цикла, возможной интеграции вирусного генома, эпигенетических изменений и генетических мутаций, реактивации спящих раковых клеток необходимо учитывать при развитии рака и его прогрессировании [21, 22]. Таким образом, все пациенты должны регулярно проходить обследование на рак после заражения SARS-CoV-2, поскольку было показано, что вирус не только влияет на прогрессирование рака, но и способствует онкогенезу и рецидиву рака [23].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Взаимодействие между заражением SARS-CoV-2 и онкологическими заболеваниями остается предметом активных исследований и продолжает порождать ряд нерешенных вопросов. Выявлена онкогенная активность некоторых белков SARS-CoV-2, однако их прямое влияние на канцерогенез требует дальнейшего подтверждения. Пациенты с диагностированным раком легких нуждаются в тщательном мониторинге на предмет развития новых коморбидных состояний, при этом отмечается увеличение заболеваемости и другими формами рака. Идентификация биомаркеров, позволяющих количественно оценить воздействие рака и эффективность терапевтических интервенций, является первостепенной задачей. Перспективным направлением исследований является изучение потенциальной роли вакцинации против SARS-CoV-2 на патогенетические механизмы, потенциально связанные с развитием онкологических процессов. Понимание проблемы требует дальнейших фундаментальных и прикладных исследований, в том числе разработки моделей на животных, максимально приближенных к реальности.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Liapis I., Baritaki S. COVID-19 vs. cancer immunosurveillance: a Game of Thrones within an inflamed microenviroment // *Cancers* (Basel). 2022. Vol. 14, N 17. P. 4330. DOI: <https://doi.org/10.3390/cancers14174330>
2. Calcaterra V., Zanelli S., Foppiani A. et al. Long COVID in children, adults, and vulnerable populations: a comprehensive overview for an integrated approach // *Diseases*. 2024. Vol. 12, N 5. P. 95. DOI: <https://doi.org/10.3390/diseases12050095>

3. Debie Y., Palte Z., Salman H. et al. Long-term effects of the COVID-19 pandemic for patients with cancer // Qual. Life Res. 2024. Vol. 33, N 10. P. 2845–2853. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11136-024-03726-9>
4. Zhao H., Wu L., Yan G. et al. Inflammation and tumor progression: signaling pathways and targeted intervention // Signal Transduct. Target Ther. 2021. Vol. 6, N 1. P. 263. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41392-021-00658-5>
5. Rahimmanesh I., Shariati L., Dana N. et al. Cancer occurrence as the upcoming complications of COVID-19 // Front. Mol. Biosci. 2022. Vol. 8. P. 813175. DOI: <https://doi.org/10.3389/fmolb.2021.813175>
6. Naffaa M.M., Al-Ewaidat O.A. The viral oncogenesis of COVID-19 and its impact on cancer progression, long-term risks, treatment complexities, and research strategies // Explor. Med. 2025. Vol. 6. P. 1001314. DOI: <https://doi.org/10.37349/emed.2025.1001314>
7. Franchini M., Focosi D., Pezzo M.P., Mannucci P.M. Catastrophic thrombosis: a narrative review // Semin. Thromb. Hemost. 2025. Vol. 51, N 3. P. 312–321. DOI: <https://doi.org/10.1055/s-0044-1788790>
8. Pretorius E., Vlok M., Venter C. et al. Persistent clotting protein pathology in Long COVID/Post-Acute Sequelae of COVID-19 (PASC) is accompanied by increased levels of antiplasmin // Cardiovasc. Diabetol. 2021. Vol. 20, N 1. P. 172. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12933-021-01359-7>
9. Su Y., Yuan D., Chen D.G. et al. Multiple early factors anticipate post-acute COVID-19 sequelae // Cell. 2022. Vol. 185, N 5. P. 881–895.e20. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2022.01.014>
10. Gottschalk C.G., Peterson D., Armstrong J. et al. Potential molecular mechanisms of chronic fatigue in long haul COVID and other viral diseases // Infect. Agent Cancer. 2023. Vol. 18, N 1. P. 7. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13027-023-00485-z>
11. Lechuga G.C., Morel C.M., De-Simone S.G. Hematological alterations associated with long COVID-19 // Front. Physiol. 2023. Vol. 14. P. 1203472. DOI: <https://doi.org/10.3389/fphys.2023.1203472>
12. Hoffmann M., Kleine-Weber H., Schroeder S. et al. SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor // Cell. 2020. Vol. 181, N 2. P. 271–280.e8. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.02.052>
13. Barnes H.W., Demirdjian S., Haddock N.L. et al. Hyaluronan in the pathogenesis of acute and post-acute COVID-19 infection // Matrix Biol. 2023. Vol. 116. P. 49–66. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.matbio.2023.02.001>
14. Nie J., Li Q., Wu J. et al. Establishment and validation of a pseudovirus neutralization assay for SARS-CoV-2 // Emerg. Microbes Infect. 2020. Vol. 9, N 1. P. 680–686. DOI: <https://doi.org/10.1080/22221751.2020.1743767>
15. Sánchez-Cerrillo I., Landete P., Aldave B. et al. COVID-19 severity associates with pulmonary redistribution of CD1c+ DCs and inflammatory transitional and nonclassical monocytes // J. Clin. Invest. 2020. Vol. 130, N 12. P. 6290–6300. DOI: <https://doi.org/10.1172/JCI140335>
16. Ocanto A., Mielgo-Rubio X., Luna Tirado J. et al. Coronavirus disease 2019 and lung cancer: where are we? // Explor. Target Antitumor. Ther. 2023. Vol. 4, N 5. P. 1082–1094. DOI: <https://doi.org/10.37349/etat.2023.00182>
17. Tanrıverdi Ö., Alkan A., Karaoglu T. et al. COVID-19 and carcinogenesis: exploring the hidden links // Cureus. 2024. Vol. 16, N 8. P. e68303. DOI: <https://doi.org/10.7759/cureus.68303>

18. Jaiswal A., Shrivastav S., Kushwaha H.R. et al. Oncogenic potential of SARS-CoV-2-targeting hallmarks of cancer pathways // *Cell Commun. Signal.* 2024. Vol. 22, N 1. P. 447. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12964-024-01818-0>
19. Ko C.J., Huang C.C., Lin H.Y. et al. Androgen-induced TMPRSS2 activates matriptase and promotes extracellular matrix degradation, prostate cancer cell invasion, tumor growth, and metastasis // *Cancer Res.* 2015. Vol. 75, N 14. P. 2949–2960. DOI: <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-14-3297>
20. Bakouny Z., Hawley J.E., Choueiri T.K. et al. COVID-19 and cancer: current challenges and perspectives // *Cancer Cell.* 2020. Vol. 38, N 5. P. 629–646. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ccell.2020.09.018>
21. Han H.J., Nwagwu C., Anyim O. et al. COVID-19 and cancer: from basic mechanisms to vaccine development using nanotechnology // *Int. Immunopharmacol.* 2021. Vol. 90. P. 107247. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2020.107247>
22. Kalyanaraman B. Reactive oxygen species, proinflammatory and immunosuppressive mediators induced in COVID-19: overlapping biology with cancer // *RSC Chem. Biol.* 2021. Vol. 2, N 5. P. 1402–1414. DOI: <https://doi.org/10.1039/d1cb00042j>
23. Thierry A.R., Salmon D. Inflammation-, immunothrombosis-, and autoimmune-feedback loops may lead to persistent neutrophil self-stimulation in long COVID // *J. Med. Virol.* 2024. Vol. 96, N 8. P. e29887. DOI: <https://doi.org/10.1002/jmv.29887>
24. Li J., Bai H., Qiao H. et al. Causal effects of COVID-19 on cancer risk: a Mendelian randomization study // *J. Med. Virol.* 2023. Vol. 95, N 4. P. e28722. DOI: <https://doi.org/10.1002/jmv.28722>
25. Mitrofanova L., Makarov I., Goncharova E. et al. High risk of heart tumors after COVID-19 // *Life (Basel).* 2023. Vol. 13, N 10. P. 2087. DOI: <https://doi.org/10.3390/life13102087>
26. Ahmad S., Manzoor S., Siddiqui S. et al. Epigenetic underpinnings of inflammation: Connecting the dots between pulmonary diseases, lung cancer and COVID-19 // *Semin. Cancer Biol.* 2022. Vol. 83. P. 384–398. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.semcancer.2021.01.003>
27. Hassan I., Hassan L., Bacha F. et al. Papillary thyroid cancer trends in the wake of the COVID-19 pandemic: is there a shift toward a more aggressive entity? // *Diseases.* 2024. Vol. 12(3). P. 62. DOI: <https://doi.org/10.3390/diseases12030062>
28. Howell M.C., Green R., McGill A.R. et al. SARS-CoV-2-induced gut microbiome dysbiosis: implications for colorectal cancer // *Cancers (Basel).* 2021. Vol. 13, N 11. P. 2676. DOI: <https://doi.org/10.3390/cancers13112676>
29. Fallah A., Sedighian H., Kachuei R., Fooladi A.A.I. Human microbiome in post-acute COVID-19 syndrome (PACS) // *Curr. Res. Microb. Sci.* 2024. Vol. 8. P. 100324. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.crmicr.2024.100324>
30. Ogarek N., Oboza P., Olszanecka-Glinianowicz M., Kocelak P. SARS-CoV-2 infection as a potential risk factor for the development of cancer // *Front. Mol. Biosci.* 2023. Vol. 10. P. 1260776. DOI: <https://doi.org/10.3389/fmolb.2023.1260776>
31. Costanzo M., De Giglio M.A.R., Roviello G.N. Deciphering the relationship between SARS-CoV-2 and cancer // *Int. J. Mol. Sci.* 2023. Vol. 24, N 9. P. 7803. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms24097803>
32. Amiama-Roig A., Pérez-Martínez L., Rodríguez Ledo P. et al. Should we expect an increase in the number of cancer cases in people with Long COVID? // *Microorganisms.* 2023. Vol. 11, N 3. P. 713. DOI: <https://doi.org/10.3390/microorganisms11030713>

Глава 12

Long COVID и женское здоровье

Бицадзе В.О.

РЕЗЮМЕ

Пандемия COVID-19 ассоциирована с повышением материнских и неонатальных рисков, увеличением частоты тромбоэмболических осложнений и дисрегуляцией иммунных процессов у беременных. В настоящее время исследуются патогенетические механизмы Long COVID, влияние гормональной терапии и методов вспомогательной репродукции на тромбофилические состояния. Полученные в рамках проекта RECOVER данные позволяют систематизировать современные представления о данной проблеме.

В период пандемии COVID-19 ключевыми вопросами акушерства стали оценка материнской и неонатальной заболеваемости и смертности, изучение механизмов передачи вируса SARS-CoV-2 и материнских антител к плоду, а также их возможная роль в обеспечении здоровья новорожденного. Согласно данным Servante J. et al., риск развития тромбоэмболических осложнений у беременных с COVID-19 почти в 3 раза выше по сравнению с неинфицированными женщинами, при этом частота нарушений системы гемостаза возрастает в 10 раз [1]. Инфицирование SARS-CoV-2 во время беременности в целом ассоциировано с повышенными рисками как для матери, так и для плода, включая вероятность неблагоприятных исходов, таких как материнская и перинатальная смертность. Более того, результаты систематического обзора Conde-Agudelo A. et al. показывают, что COVID-19 существенно увеличивает риск развития серьезных акушерских осложнений, включая преэклампсию, задержку роста плода, преждевременную отслойку плаценты и преждевременные роды [2].

Эти осложнения, как правило, обусловлены эндотелиальной дисфункцией, нарушением микроциркуляции, активацией коагуляционного каскада и выраженным воспалительным ответом, что оказывает неблагоприятное влияние на функцию плаценты и маточно-плацентарный кровоток.

Среди неблагоприятных неонатальных исходов у детей, рожденных от матерей, перенесших COVID-19, зафиксированы случаи мертворождений, неонатальной асфиксии, внутриутробного инфицирования, пневмонии, а также повышенная неонатальная смертность. Результаты многонационального когортного исследования, проведенного Villar J. et al., продемонстрировали значительное увеличение частоты тяжелых осложнений как у матерей, инфицированных SARS-CoV-2, так и у их новорожденных, включая выраженные формы дыхательной недостаточности и септические состояния [3]. Кроме того, по данным Королевского колледжа акушеров и гинекологов (RCOG, 2020), риск преждевременных родов у беременных с COVID-19 более чем удваивается, особенно на поздних сроках беременности [4] (рис. 1).

Таким образом, COVID-19 следует рассматривать как значимый фактор риска тяжелых акушерских и неонатальных осложнений, что обуславливает необходимость тщательного динамического наблюдения за состоянием беремен-

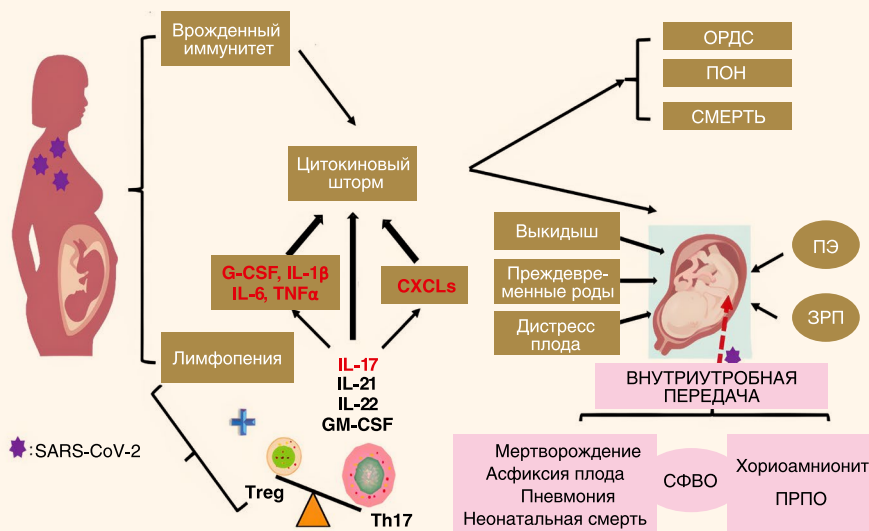


Рис. 1. Эффекты SARS-COV-2 во время беременности

Вирус SARS-CoV-2 вызывает значительные изменения в иммунной системе беременной, активируя врожденный иммунитет, дисбаланс и нарушение функций регуляторных Т-клеток (Treg) и Т-лимфоцитов, продуцирующих провоспалительный интерлейкин-17 (Th17), в сторону Th17-провоспалительного ответа с развитием цитокинового шторма. COVID-19 повышает риски как у матери, так и у плода, включая риск смерти и плацента-ассоциированных осложнений: преэклампсии (ПЭ), задержки роста плода (ЗРП), преждевременной отслойки нормально расположенной плаценты (ПОН), преждевременных родов. Неблагоприятные неонатальные исходы: мертворождения, неонатальная асфиксия, пневмония, неонатальная смерть могут быть следствием как развития хориоамнионита с преждевременным разрывом плодных оболочек (ПРПО) и синдрома фетального воспалительного ответа (СФВО), так и в некоторых случаях – внутриутробной передачи вируса SARS-CoV-2; ОРДС – острый респираторный дистресс-синдром; GM-CSF – гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор; CXCLs – лиганды хемокинов; TNF-α – фактор некроза опухоли-α; IL – интерлейкин

ных и своевременного применения профилактических и терапевтических мер для снижения вероятности неблагоприятных исходов. При ведении беременных с COVID-19 особое значение имеет комплексная оценка функционального состояния плаценты, степени выраженности системного воспалительного ответа, а также факторов, способствующих формированию плацента-ассоциированных осложнений, так как именно эти показатели в значительной степени определяют прогноз течения беременности.

С учетом ведущей роли иммунных реакций в патогенезе SARS-CoV-2 особый интерес вызывают исследования, посвященные изучению активности материнских иммунных клеток и их влияния на сосудистую систему матери и плода. Воспалительный ответ при COVID-19 во многом воспроизводит патогенетические механизмы, характерные для преэклампсии, включая эндотелиальную дисфункцию, активацию цитокинового каскада и нарушения микроциркуляции. Эти процессы способны усиливать негативное воздействие на нейроваскулярное развитие плода, увеличивая риск неблагоприятных перинатальных исходов.

Исследование Sullivan K.S. et al. продемонстрировало ключевую роль CD4⁺-Т-клеток, полученных от женщин с преэклампсией и/или перенесенной инфекцией, вызванной SARS-CoV-2, в формировании артериальной гипертензии, нарушений мозгового кровотока и когнитивных дисфункций как у матери, так и у потомства. Эти данные подтверждают, что иммунные клетки матери способны оказывать долгосрочное влияние на нейроваскулярное здоровье потомства, даже при отсутствии изменений массы тела, артериального давления и темпов роста в раннем постнатальном периоде. Патогенетические механизмы таких изменений связывают с гиперактивацией CD4⁺-Т-лимфоцитов, приводящей к дисбалансу провоспалительных цитокинов (интерлейкина, фактора некроза опухоли- α), эндотелиальной дисфункции, нарушению регуляции сосудистого тонуса и микроциркуляции [5].

COVID-19 вызывает системный гипervоспалительный ответ (цитокиновый шторм), который усиливает протромботическое состояние и повреждение эндотелия, что характерно и для преэклампсии. Эти состояния имеют перекрестные патофизиологические механизмы, включая активацию системы ренин–ангиотензин–альдостерон через рецепторы ангиотензинпревращающего фермента 2 и дисрегуляцию ангиогенных факторов. По данным Conde-Agudelo A. et al., у женщин с COVID-19 риск развития преэклампсии возрастает на 33–62% по сравнению с неинфицированными беременными, что коррелирует с наблюдаемыми изменениями в модели Sullivan K.S. et al. [2, 5]. Кроме того, системные иммунные изменения, вызванные SARS-CoV-2, могут быть связаны с нарушением фето-плацентарного кровотока, повышением сосудистой проницаемости и изменениями нейроваскулярного взаимодействия, что усугубляет риски когнитивных нарушений у потомства.

Современные обзоры также подтверждают значимость воспалительных и иммунных каскадов при COVID-19. Так, Rad H.S. et al. (2021) указывают на выраженное повреждение плаценты при инфекции, связанное с дисфункцией синцитиотрофобласта и активацией иммунных клеток [6]. Кроме того, данные Kozłowski P. et al. (2024) подтверждают вклад стойкого воспаления, аутоиммун-

ных реакций и цитокиновой активации в нарушение нейроваскулярного гомеостаза [7]. Эти наблюдения подчеркивают важность дальнейших исследований иммунного ответа при сочетании COVID-19 и преэклампсии, а также поиск терапевтических стратегий, направленных на модуляцию активности CD4⁺-Т-клеток и снижение рисков долговременных последствий для потомства. Совокупность этих наблюдений указывает на необходимость дальнейшего изучения иммунного ответа при сочетании COVID-19 и преэклампсии, а также на перспективность поиска терапевтических стратегий, направленных на модуляцию активности CD4⁺-Т-клеток и снижение рисков долговременных последствий для матери и потомства.

В этом контексте особый интерес представляют механизмы вертикальной передачи вируса SARS-CoV-2 от матери к плоду, которые во многом связаны с повреждением плацентарных структур и иммунными нарушениями. Потенциальные пути передачи включают прямое повреждение ворсинчатого дерева плаценты с нарушением защитного слоя синцитиотрофобласта, индуцированное вирусным апоптозом и повреждением сосудистой сети. Дополнительно описываются такие механизмы, как проникновение вируса через материнский эндотелий к вневорсинчатому трофобласту, перенос вирусных частиц посредством материнских иммунных клеток и трансплацентарного клеточного транспорта. Помимо гематогенных путей, возможна восходящая (вагинальная) инфекция, включая заражение через проглоченную или аспирированную амниотическую жидкость, что особенно актуально в перипартальном периоде.

Результаты исследования Rad H.S. et al. подтверждают эти гипотезы: анализ морфологических и иммуногистохимических изменений плаценты при COVID-19 выявил признаки повреждения синцитиотрофобласта, активацию воспалительного каскада и возможное трансплацентарное распространение вируса [6]. Хотя морфологические и иммуногистохимические данные демонстрируют возможность таких путей передачи, систематические обзоры и метаанализы не выявили убедительных доказательств внутриутробной передачи SARS-CoV-2. В частности, в метаанализе, включающем 39 исследований и 1316 беременных женщин, показано, что вертикальная передача SARS-CoV-2 является крайне редким явлением.

Особое значение имеют данные о трансплацентарном переносе антител. В исследовании Flannery D.D. et al., проведенном на когорте из 1471 пары мать–новорожденный, было показано, что у 87% серопозитивных матерей (72 из 83) наблюдается эффективный перенос антител IgG к SARS-CoV-2 в кровотоки новорожденного, что подтверждает способность плаценты формировать пассивный иммунитет у плода [9]. Эти результаты демонстрируют, что, несмотря на редкость вертикальной передачи вируса, плацентарный барьер эффективно функционирует как иммунный фильтр, передавая защитные антитела.

Эти наблюдения свидетельствуют о том, что SARS-CoV-2 способен запустить устойчивые иммунные и воспалительные изменения, которые не ограничиваются острым периодом инфекции. Вероятно, именно эти механизмы могут формировать основу для длительных постковидных состояний как у матери, так и у ребенка, влияя на их нейроиммунное и метаболическое здоровье.

Подобные данные находят отражение в более широком контексте изучения постковидных осложнений, в том числе синдрома Long COVID (LC). Этот мультисистемный синдром характеризуется выраженной гетерогенностью клинических проявлений, включая хроническую усталость, головные боли, когнитивные нарушения, выпадение волос, миалгию и одышку. На сегодняшний день описано более 200 различных симптомов LC, что подчеркивает его сложный патогенез и вовлечение системных воспалительных и иммунных механизмов [10].

Современные представления о патогенезе LC указывают на его многофакторную природу. Среди ключевых механизмов выделяют вирусную персистенцию и формирование вирусных резервуаров, поддерживающих хроническое воспаление, а также молекулярную мимикрию, способствующую развитию аутоиммунных процессов. Существенную роль играет системное воспаление с активацией провоспалительных цитокинов, эндотелиальная дисфункция и иммунотромбоз, приводящие к нарушению микроциркуляции и повреждению органов [11]. Немаловажными факторами являются дисбиоз микробиома, который усиливает иммунный дисбаланс, а также реактивация латентных вирусов, таких как вирус Эпштейна–Барр (EBV) и герпесвирус человека 6-го типа (HHV-6), что связано с хронической усталостью и когнитивными нарушениями. Стойкие аутоиммунные реакции могут поддерживать патологический воспалительный фон даже после элиминации вируса, формируя долгосрочные осложнения [12–20] (рис. 2).

В связи с этим приоритетной задачей является определение четких диагностических критериев данного мультисистемного синдрома, что позволит углубить понимание его патогенетических механизмов и разработать персонализированные терапевтические стратегии.

У пациентов с LC в лабораторных анализах достаточно часто сохраняются высокие уровни D-димера, провоспалительных цитокинов, в частности интерлейкина-6 (IL-6), маркеров гипофибринолиза, высокие уровни ингибитора-активатора плазминогена, фактора фон Виллебранда, как возможных маркеров поражения эндотелия, а также прокальцитонина, ферритина, С-реактивного белка и, соответственно, мозгового натрийуретического гормона – белка) [21].

Распространенность LC составляет около 20–30% населения, инфицированного COVID-19, или более 200 миллионов человек. SARS-CoV-2 поражает в 2 раза больше женщин, чем мужчин, и может непропорционально влиять даже на трансгендерных людей. Женщины в перименопаузе имеют повышенный риск развития LC, что предполагает ключевую роль половых гормонов в развитии этого состояния [22].

Вероятность развития постострых последствий COVID-19 повышается у людей, перенесших COVID-19 в тяжелой или средней форме, особенно если они не были вакцинированы до заражения. Наличие дополнительных факторов риска также увеличивает эту вероятность [23]. COVID-19 может выявить существующие проблемы со здоровьем и скрытые болезни, которые ранее клинически не проявлялись, усугубить течение известных заболеваний. Существование постковидных осложнений поставило перед многими государствами вопрос об изучении этого синдрома на уровень государственной важности.

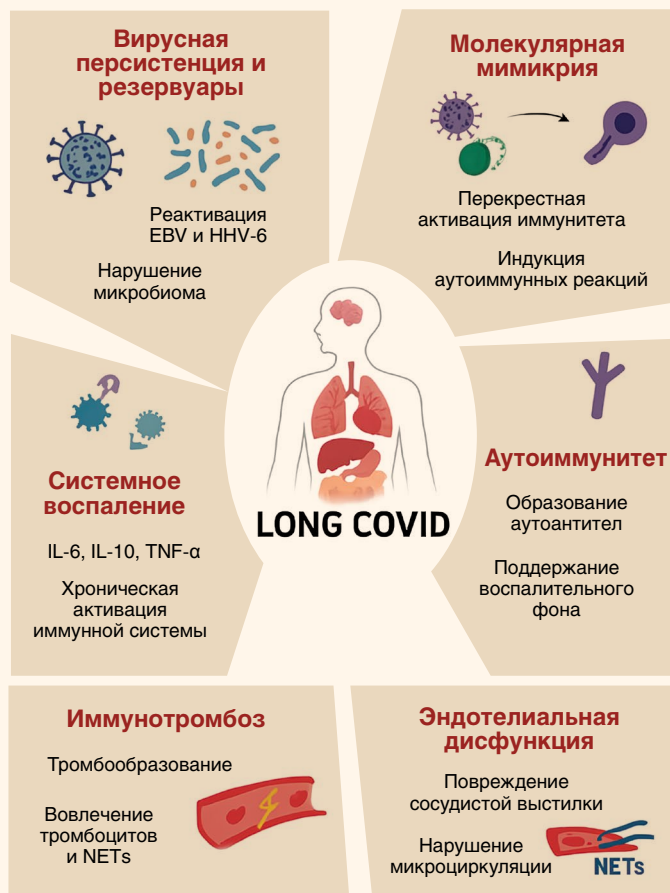


Рис. 2. Теории патогенеза Long COVID

Исследователи из Соединенных Штатов Америки работают с пациентами, врачами и сообществами по всей территории, чтобы определить стратегии профилактики и лечения долгосрочных последствий COVID-19, включая LC. Более того, был создан специальный сайт, где освещаются и публикуются последние данные, которые получены в рамках исследования RECOVER. Первые лонгитюдные исследования нейрокогнитивного развития детей, рожденных от инфицированных SARS-CoV-2 матерей, демонстрируют значимое снижение показателей по шкалам психомоторного развития [24]. В рамках инициативы RECOVER также было проведено исследование, посвященное оценке распространенности постострых последствий инфекции COVID-19 после заражения во время беременности с оценкой факторов риска. Согласно проведенному анализу, 61% случаев инфицирования SARS-CoV-2 были зарегистрированы в период доминирования варианта Omicron (декабрь 2021 г. и позднее), при этом 51% пациентов получили полный курс вакцинации до момента заражения. Факторы риска включали ожирение (скорректированное

отношение шансов (aOR) 1,63, 95% доверительный интервал (ДИ) 1,13–2,44), ранее существующую депрессию или тревожное расстройство (aOR 2,64, 95% ДИ 1,80–3,87), экономические трудности и потребность в терапии кислородом во время болезни (aOR 1,88, 95% ДИ 1,01–3,50) [25].

Распространенность LC через 6 месяцев после заражения SARS-CoV-2 во время беременности составляет 9,3% (95% ДИ 7,9–10,9%), что ниже, чем результат, опубликованный в группе NIH RECOVER-Adult cohort, – 23%, которая включала в себя взрослых мужчин и женщин, поэтому она была не очень сопоставима. Вслед за этим исследованием было проведено следующее ретроспективное когортное исследование, в котором были использованы данные электронных медицинских карт из 19 систем здравоохранения Соединенных Штатов Америки. Целью исследования было оценить связь между заражением SARS-CoV-2 во время беременности по сравнению с заражением SARS-CoV-2 вне беременности и развитием симптомов LC [26]. Исследование охватило более 88 тысяч женщин в возрасте от 18 до 49 лет, у которых в период с марта 2020 г. по июнь 2022 г. было лабораторно подтверждено инфицирование SARS-CoV-2. Из них более 83 тысяч заразились вирусом вне беременности, а 5397 – во время беременности.

Небеременные женщины с инфекцией COVID-19 с большей вероятностью были старше и имели сопутствующие заболевания. Примечательно, что беременные женщины, перенесшие COVID-19, имели повышенную вероятность развития определенных состояний, которые обычно связывают с постковидным синдромом, а именно нарушения ритма сердца (скорректированное отношение риска (aHR) 1,67, 95% ДИ 1,43–1,94), боли в животе (aHR 1,34, 95% ДИ 1,16–1,55) и тромбоз эмболия (aHR 1,88, 95% ДИ 1,17–3,04). Однако вероятность развития таких симптомов, как недомогание и усталость (aHR 0,35, 95% ДИ 0,27–0,47), фарингит (aHR 0,36, 95% ДИ 0,26–0,48) и когнитивные проблемы (aHR 0,39, 95% ДИ 0,27–0,56) у них, наоборот, были снижены [26].

Таким образом, инфицирование SARS-CoV-2 во время беременности было связано с более низким риском развития постострых явлений после COVID-19 в течение 30–180 дней после инфицирования, что составило 25,5% против 33,9% женщин, которые развили эти симптомы вне беременности [26].

Низкая распространенность LC у беременных после COVID-19 может быть обусловлена иммуномодулирующим эффектом беременности. Предполагается, что высокие физиологические концентрации эстрогенов и прогестеронов, характерные для беременности, оказывают влияние на иммунный ответ. В частности, высокие физиологические концентрации 17β -эстрадиола подавляют продукцию провоспалительных цитокинов (IL-6, IL-1 β , TNF- α) и хемокина CCL2 макрофагами, тем самым предотвращая миграцию нейтрофилов и моноцитов в очаг воспаления [27].

Обсуждая LC, нельзя не учитывать, что этот синдром может затронуть женщин в менопаузе, а также тех, кто использует гормональную контрацепцию или готовится к экстракорпоральному оплодотворению (ЭКО) и вспомогательным репродуктивным технологиям. Поэтому вопрос о применении гормональных препаратов у пациенток с LC остается крайне актуальным и активно изучаемым в настоящее время (рис. 3).

Учитывая потенциальные противовоспалительные преимущества гормонов, гормональная терапия теоретически могла бы быть полезной, но, как известно, менопаузальная гормональная терапия (МГТ) связана с повышенным риском тромбозов. Исследования показывают, что МГТ может увеличить риск венозной тромбоэмболии в 2–4 раза. Этот риск зависит от многих факторов, включая тип и дозу препарата, способ его введения, возраст пациентки и наличие у нее факторов, предрасполагающих к тромбозам. Поэтому важно тщательно оценивать все риски и преимущества перед началом МГТ [28].

Straczek С. et al. показали, что у женщин с тромбофилией, принимающих МГТ, особенно содержащую эстрогены, риск венозного тромбоэмболизма значительно возрастает. Например, вероятность развития тромбоза у таких пациенток увеличивается в 25 раз [29]. Важно отметить, что трансдермальные формы МГТ демонстрируют более благоприятный профиль безопасности в отношении тромбозов, приближаясь к рискам, наблюдаемым у нетромбофилических пациенток, получающих МГТ [30].

Таким образом, наиболее безопасным вариантом МГТ для женщин в менопаузе, если говорить о риске венозных тромбоэмболий, являются трансдермальные эстрогены и микронизированные прогестероны. На данный момент не существует достаточных данных для оценки риска тромботических осложнений у пациенток с LC. Также не изучена возможность и безопасность применения гормо-



Рис. 3. Факторы риска Long COVID

нальной терапии в этой группе, даже под прикрытием антикоагулянтов. Все эти вопросы требуют дальнейших, углубленных исследований.

Комбинированные оральные контрацептивы (КОК) ассоциируются с увеличением риска венозного тромбоза (ВТЭ) в 3–6 раз, а также с повышением риска артериального тромбоза и ишемического инсульта приблизительно в 1,7 раза [31]. В свете этих данных особое внимание уделяется вопросу применения КОК у женщин с предрасположенностью к тромботическим осложнениям.

Вопрос о применении гормональной терапии в группах риска остается дискуссионным. Несмотря на наличие потенциальных противовоспалительных эффектов гормональной терапии, назначения должны осуществляться крайне осторожно. Согласно критериям медицинской приемлемости Всемирной организации здравоохранения, комбинированные гормональные контрацептивы противопоказаны в острую фазу ВТЭ, а также у женщин с наличием ВТЭ в анамнезе, даже при условии антикоагулянтной терапии [32].

Рекомендации Международного общества по тромбозу и гемостазу допускают возможность применения КОК у пациенток, получающих антикоагулянты, при условии, что терапевтические дозы антикоагулянтов способны нивелировать протромботические эффекты гормональной терапии [33]. Однако в отношении пациенток с LC вопрос о безопасности применения гормональных контрацептивов остается открытым и требует дальнейших исследований.

Важно подчеркнуть, что обсуждение касается исключительно пациенток с ВТЭ, но не с артериальными тромботическими событиями. Особую категорию риска составляют пациентки с антифосфолипидным синдромом и тромботическими осложнениями на его фоне. Известно, что у данной группы противопоказано применение как гормональных контрацептивов, так и новых пероральных антикоагулянтов, причем стандартом лечения остаются антагонисты витамина К, в частности варфарин [34].

Таким образом, вопрос о возможности применения гормональных контрацептивов у пациенток с LC остается нерешенным и требует дальнейших клинических исследований.

В отечественной медицинской практике наблюдается тенденция к расширению возможностей применения антикоагулянтной терапии у пациенток с риском тромбообразования. Это обусловлено тем, что женщины, получающие антикоагулянты, подвержены риску гинекологических осложнений, таких как апоплексия яичников и тяжелая меноррагия. Schulman S. et al. отмечают, что аномальные маточные кровотечения чаще наблюдаются у пациенток, принимавших ривароксабан, по сравнению с группами, получавшими эноксапарин или варфарин [35].

В этом контексте гормональные методы контрацепции могут быть использованы не только для предотвращения беременности, но и как терапевтический инструмент для профилактики дисгормональных нарушений в гинекологической практике. При таком использовании соотношение риск–польза может смещаться в сторону пользы применения гормональных контрацептивов, однако каждую клиническую ситуацию необходимо оценивать индивидуально.

Особое внимание важно уделить применению вспомогательных репродуктивных технологий у пациенток с постковидным синдромом. Согласно данным

исследования Henriksson P. et al., частота венозной тромбоэмболии у женщин после ЭКО выше по сравнению с женщинами со спонтанной беременностью [36]. При этом риск наиболее высок в течение первого триместра беременности. Отдельные исследования, такие как работа Olausson N. et al., показали, что перенос криоконсервированных эмбрионов ассоциирован с меньшим риском венозных тромбозов в I триместре [37]. Однако синдром гиперстимуляции яичников значительно увеличивает вероятность венозной тромбоэмболии – почти в 100 раз. Регистр RIETE указал, что неэффективные протоколы ЭКО также сопровождаются высоким риском тромботических осложнений [38].

Тематика репродуктивных нарушений у женщин с LC на сегодняшний день изучена недостаточно. В недавно опубликованной статье отмечены такие осложнения, как нарушения менструального цикла, преждевременное истощение функции яичников, эндометриоз, вульводиния и диспареуния [39].

Ранее аналогичные долгосрочные последствия были изучены у пациентов после тяжелых тромботических состояний, включая катастрофический антифосфолипидный синдром и тромботическую тромбоцитопеническую пурпуру. В частности, исследование Vesely S.K. акцентировало внимание на последствиях после перенесенной тромботической тромбоцитопенической пурпуры [40].

Изучение постковидных последствий является приоритетным направлением современной медицины, особенно с учетом их потенциального влияния на женское здоровье и репродуктивную систему. В рамках проекта RECOVER, инициированного Национальными институтами здравоохранения США, проводится комплексная оценка постострых последствий инфекции SARS-CoV-2 (PASC – Post-Acute Sequelae of COVID-19, «длительный COVID»), включающая анализ клинических, лабораторных и биологических данных пациентов различных когорт: взрослых, беременных и детей [41]. Ключевой особенностью подхода RECOVER является использование мультиомных технологий, включающих исследование генома, эпигенома, транскриптома, протеома, метаболома и микробиома, что позволяет глубже понять патогенез заболевания и выявить новые биомаркеры, предикторы осложнений и потенциальные терапевтические мишени.

PASC представляет собой совокупность хронических состояний, ассоциированных с широким спектром симптомов и значительными затратами на здравоохранение. Клинические проявления PASC отличаются высокой гетерогенностью и, вероятно, включают несколько молекулярных подтипов, однако их патофизиологические механизмы до сих пор недостаточно изучены. Это затрудняет разработку рационально обоснованных терапевтических стратегий. В рамках инициативы RECOVER сформирована междисциплинарная группа OMICS, объединяющая клиницистов, патологов, молекулярных биологов и специалистов по анализу данных. Основной задачей этой группы стало создание стандартизированных протоколов для использования передовых методов системной биологии при изучении PASC. В течение 14 месяцев проводилась регулярная оценка опубликованных данных и формирование комплексных рекомендаций для исследовательского дизайна [41].

Важным достижением стало решение о проведении продольных мультиомных исследований на единой платформе с централизованной обработкой образцов,

что позволит минимизировать межлабораторную вариабельность и увеличить достоверность получаемых данных. Собранные многомерные молекулярные наборы данных будут соотнесены с клиническим фенотипированием, социальными детерминантами здоровья, особенностями образа жизни и сопутствующими заболеваниями. Такой системный подход обеспечит возможность выявления молекулярных подтипов PASC, а также поиска потенциальных биомаркеров и терапевтических целей для персонализированного лечения [41] (рис. 4).

Особое значение приобретает использование мультиомных методов для изучения воздействия COVID-19 на репродуктивную систему. Беременность является состоянием, сопровождающимся физиологической иммуносупрессией и изменением гормонального фона, что может усиливать восприимчивость к вирусным инфекциям и способствовать развитию долгосрочных осложнений. Мультиомные исследования позволяют оценить не только иммунологические и метаболические сдвиги у женщин после перенесенного COVID-19, но и определить потенциальные маркеры нарушения плацентарной функции, эндотелиальной дисфункции и воспалительных реакций, связанных с LC. Такой подход важен для прогнозирования акушерских осложнений, разработки профилактических мер и персонализированной терапии.

Использование мультиомных технологий открывает новые возможности для изучения патогенетических механизмов LC, связанных с репродуктивным здоровьем. Геномный анализ позволяет выявить генетические предрасположенности к тромбофилии, аутоиммунным реакциям и эндотелиальной дисфункции.

Эпигеномные и транскриптомные исследования помогают понять, как SARS-CoV-2 изменяет экспрессию генов, регулирующих иммунный ответ и функции

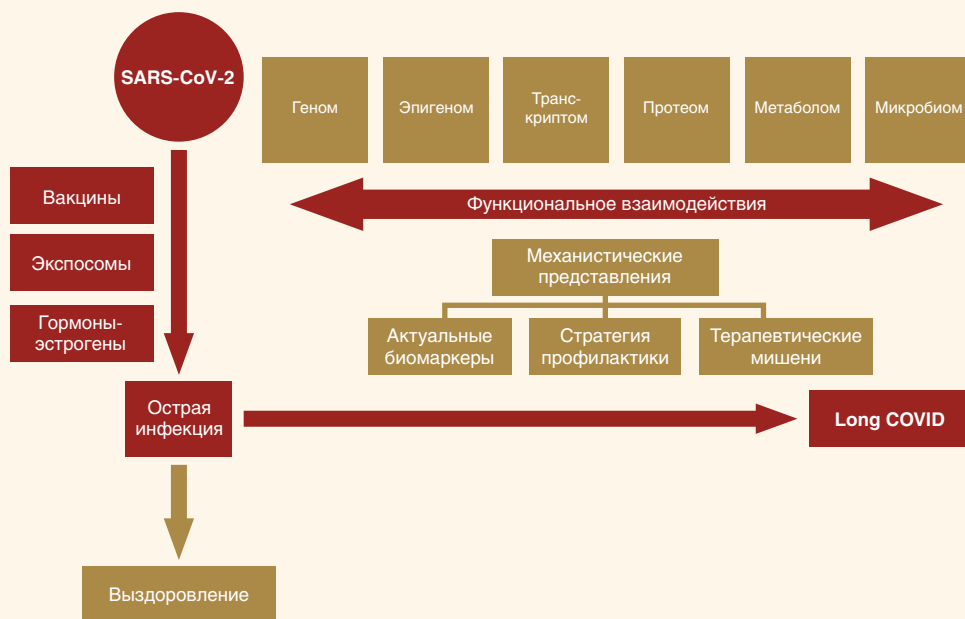


Рис. 4. Комплексные мультиомные подходы к изучению SARS-CoV-2

плаценты. Протеомные профили дают представление о дисбалансе белков свертывающей системы крови, цитокинов и факторов ангиогенеза, что может быть ключевым в развитии преэклампсии и плацентарных патологий. Метаболомные исследования позволяют оценить изменения энергетического метаболизма и оксидативного стресса, которые могут быть связаны с нарушением нейроваскулярного развития плода.

Таким образом, мультиомный подход способен стать эффективным инструментом для раннего прогнозирования акушерских осложнений и постковидных нарушений репродуктивной функции. Он открывает возможности для внедрения персонализированных стратегий лечения, направленных на модуляцию иммунного ответа и предотвращение неблагоприятных исходов. Использование мультиомных технологий позволяет не только выявлять молекулярные маркеры, ассоциированные с риском осложнений, но и формировать индивидуальные терапевтические решения, основанные на глубоком понимании патогенетических механизмов заболевания.

Важным направлением таких исследований является изучение женщин, перенесших COVID-19 во время беременности, с целью оценки долгосрочных последствий как для матери, так и для ее потомства. Показано, что SARS-CoV-2 способен вызывать изменения в иммунных и регуляторных системах, которые сохраняются после родов и оказывают влияние на развитие плода. В частности, данные о сниженных показателях нейроразвития у детей, рожденных от матерей с COVID-19, подчеркивают необходимость длительного наблюдения за этой группой пациентов [25]. Кроме того, результаты RECOVER подтверждают, что на клинические проявления PASC оказывают влияние не только биологические, но и социальные факторы, включая варианты вируса, уровень вакцинации, социально-экономические детерминанты и сопутствующие заболевания.

Беременные женщины представляют особую группу риска, поскольку инфицирование SARS-CoV-2 в этот период сопровождается выраженными изменениями иммунного ответа, схожими с патогенетическими процессами при преэклампсии, включая эндотелиальную дисфункцию, активацию цитокинового каскада и нарушения микроциркуляции. Эти механизмы могут повышать вероятность как острых, так и отдаленных осложнений, включая развитие симптомов LC.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Пандемия COVID-19 существенно изменила подходы в акушерстве и перинатальной медицине. Изучение постковидных осложнений, включая PASC, особенно важно для женщин, перенесших COVID-19 во время беременности, ввиду потенциальных долгосрочных последствий для матери и плода. Применение мультиомного подхода в рамках RECOVER открывает перспективы для создания персонализированных стратегий профилактики и лечения, направленных на снижение риска осложнений и улучшение качества жизни пациенток.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Servante J., Swallow G., Thornton J.G. et al. Haemostatic and thrombo-embolic complications in pregnant women with COVID-19: a systematic review and critical analysis // BMC Pregnancy Childbirth. 2021. Vol. 21, N 1. P. 108. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12884-021-03568-0>
2. Conde-Agudelo A., Romero R. SARS-CoV-2 infection during pregnancy and risk of preeclampsia: a systematic review and meta-analysis // Am. J. Obstet. Gynecol. 2022. Vol. 226, N 1. P. 68–89. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2021.07.009>
3. Villar J., Ariff S., Gunier R.B. et al. Maternal and neonatal morbidity and mortality among pregnant women with and without COVID-19 infection: the INTERCOVID Multinational Cohort Study // JAMA Pediatr. 2021. Vol. 175, N 8. P. 817–826. DOI: <https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2021.1050>
4. Coronavirus (COVID-19) Infection in Pregnancy: Information for healthcare professionals / Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. 2020. URL: <https://www.rcog.org.uk/coronavirus-pregnancy> (дата обращения: 15.11.2025).
5. Sullivan K.S., Deer E., Herrocks O. et al. Preeclamptic or history-of-COVID-19 CD4+ T cells contribute to hypertension, neurovascular dysfunction postpartum and in offspring // Am. J. Obstet. Gynecol. 2024. Vol. 231, N 2. P. e1-257. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2023.12.009>
6. Sadeghi Rad H., Röhl J., Stylianou N. et al. The effects of COVID-19 on the placenta during pregnancy // Front. Immunol. 2021. Vol. 12. P. 743022. DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.743022>
7. Kozłowski P., Leszczyńska A., Ciepiela O. Long COVID definition, symptoms, risk factors, epidemiology and autoimmunity: a narrative review // Am. J. Med. Open. 2024. Vol. 11. P. 100068. doi: [10.1016/j.ajmo.2024.100068](https://doi.org/10.1016/j.ajmo.2024.100068)
8. Diriba K., Awulachew E., Getu E. The effect of coronavirus infection (SARS-CoV-2, MERS-CoV, and SARS-CoV) during pregnancy and the possibility of vertical maternal-fetal transmission: a systematic review and meta-analysis // Eur. J. Med. Res. 2020. Vol. 25, N 1. P. 39. DOI: <https://doi.org/10.1186/s40001-020-00439-w>
9. Flannery D.D., Gouma S., Dhudasia M.B. et al. Assessment of maternal and neonatal cord blood SARS-CoV-2 antibodies and placental transfer ratios // JAMA Ped. 2021. Vol. 175, N 6. P. 594–600. DOI: <https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2021.0038>
10. Gashimova N.R., Pankratyeva L.L., Bitsadze V.O. et al. Inflammation and immune reactions in the fetus as a response to COVID-19 in the mother // J. Clin. Med. 2023. Vol. 12, N 13. P. 4256. DOI: <https://doi.org/10.3390/jcm12134256>
11. Logue J.K., Franko N.M., McCulloch D.J. et al. Sequelae in adults at 6 months after COVID-19 infection // JAMA Netw. Open. 2021. Vol. 4, N 2. P. e210830. DOI: <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2021.0830>
12. Su Y., Yuan D., Chen D.G. et al. Multiple early factors anticipate post-acute COVID-19 sequelae // Cell. 2022. Vol. 185, N 5. P. 881–895. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2022.01.014>
13. Chertow D., Stein S., Ramelli S. et al. SARS-CoV-2 infection and persistence throughout the human body and brain // Nature. 2023. Vol. 612. P. 758–763. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41586-022-05542-y>
14. Khamsi R. Rogue antibodies could be driving severe COVID-19 // Nature. 2021. Vol. 590. P. 29–31. DOI: <https://doi.org/10.1038/d41586-021-00149-1>

15. Sinha P., Matthay M.A., Calfee C.S. Is a «cytokine storm» relevant to COVID-19? // JAMA Intern. Med. 2020. Vol. 180, N 9. P. 1152–1154. DOI: <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2020.3313>
16. Libby P., Luscher T. COVID-19 is, in the end, an endothelial disease // Eur. Heart J. 2020. Vol. 41, N 32. P. 3038–3044. DOI: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa623>
17. Yeoh Y.K., Zuo T., Lui G.C. et al. Gut microbiota composition reflects disease severity and dysfunctional immune responses in patients with COVID-19 // Gut. 2021. Vol. 70. P. 698–706. DOI: <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2020-323020>
18. Gold J.E., Okyay R.A., Licht W.E., Hurley D.J. Investigation of long COVID prevalence and its relationship to Epstein–Barr virus reactivation // Pathogens. 2021. Vol. 10, N 6. P. 763. DOI: <https://doi.org/10.3390/pathogens10060763>
19. Brodin P., Casari G., Townsend L. et al. Studying severe long COVID to understand post-infectious disorders beyond COVID-19 // Nat. Med. 2022. Vol. 28. P. 879–886. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41591-022-01766-7>
20. Davis H.E., Assaf G.S., McCorkell L. et al. Characterizing long COVID in an international cohort: 7 months of symptoms and their impact // EClinicalMedicine. 2021. Vol. 38. P. 101019. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2021.101019>
21. Perumal R., Shunmugam L., Naidoo K. et al. Long COVID: a review and proposed visualization of the complexity of long COVID // Front. Immunol. 2023. Vol. 14. P. 1117464. DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1117464>
22. Calcaterra V., Zanelli S., Foppiani A. et al. Long COVID in children, adults, and vulnerable populations: a comprehensive overview for an integrated approach // Diseases. 2024. Vol. 12, N 5. P. 95. DOI: <https://doi.org/10.3390/diseases12050095>
23. Babalola T.K., Clouston S.A.P., Sekendiz Z. et al. SARS-CoV-2 re-infection and incidence of post-acute sequelae of COVID-19 (PASC) among essential workers in New York: a retrospective cohort study // Lancet Reg. Health Am. 2025. Vol. 42. P. 100984. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.lana.2024.100984>
24. Edlow A.G., Castro V.M., Shook L.L. et al. Neurodevelopmental outcomes at 1 year in infants of mothers who tested positive for SARS-CoV-2 during pregnancy // JAMA Netw. Open. 2022. Vol. 5, N 6. P. e2215787. DOI: <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2022.15787>
25. Metz T.D., Reeder H.T., Clifton R.G. et al. Post-acute sequelae of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) after infection during pregnancy // Obstet. Gynecol. 2024. Vol. 144, N 3. P. 411–420. DOI: <https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000005670>
26. Bruno A.M., Zang C., Xu Z. et al. Association between acquiring SARS-CoV-2 during pregnancy and post-acute sequelae of SARS-CoV-2 infection: RECOVER electronic health record cohort analysis // EClinicalMedicine. 2024. Vol. 73. P. 102654. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2024.102654>
27. Mauvais-Jarvis F., Klein S.L., Levin E.R. Estradiol, progesterone, immunomodulation, and COVID-19 outcomes // Endocrinology. 2020. Vol. 161, N 9. P. bqaa127. DOI: <https://doi.org/10.1210/endocr/bqaa127>
28. Rossouw J.E., Anderson G.L., Prentice R.L. et al. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results From the Women’s Health Initiative randomized controlled trial // JAMA. 2002. Vol. 288, N 3. P. 321–333. DOI: <https://doi.org/10.1001/jama.288.3.321>

29. Straczek C., Oger E., Yon de Jonage-Canonico M.B. et al. Prothrombotic mutations, hormone therapy, and venous thromboembolism among postmenopausal women: impact of the route of estrogen administration // *Circulation*. 2005. Vol. 112, N 22. P. 3495–3500. DOI: <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.105.565556>
30. Mohammed K., Abu Dabrh A.M., Benkhadra K. et al. Oral vs transdermal estrogen therapy and vascular events: a systematic review and meta-analysis // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2015. Vol. 100, N 11. P. 4012–4020. DOI: <https://doi.org/10.1210/jc.2015-2237>
31. Lidegaard Ø., Løkkegaard E., Svendsen A.L., Agger C. Hormonal contraception and risk of venous thromboembolism: national follow-up study // *BMJ*. 2009. Vol. 339. P. b2890. DOI: <https://doi.org/10.1136/bmj.b2890>
32. Medical eligibility criteria for contraceptive use // World Health Organization. Geneva, 2015. URL: <https://www.who.int/publications/i/item/9789241549158> (дата обращения: 15.11.2025).
33. Bates S.M., Rajasekhar A., Middeldorp S. et al. American Society of Hematology 2020 guidelines for management of venous thromboembolism: treatment of deep vein thrombosis and pulmonary embolism // *Blood Adv.* 2020. Vol. 4, N 19. P. 4693–4738. DOI: <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2020001830>
34. Pengo V., Denas G., Zoppellaro G. et al. Rivaroxaban vs warfarin in high-risk patients with antiphospholipid syndrome // *Blood*. 2018. Vol. 132, N 13. P. 1365–1371. DOI: <https://doi.org/10.1182/blood-2018-04-844662>
35. Schulman S., Kearon C., Kakkar A.K. et al. Extended use of rivaroxaban to prevent recurrent venous thromboembolism // *N. Engl. J. Med.* 2010. Vol. 368, N 8. P. 699–708. DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1007903>
36. Henriksson P., Westerlund E., Wallén H. et al. Incidence of pulmonary and venous thromboembolism in pregnancies after in vitro fertilization: cross-sectional study // *BMJ*. 2013. Vol. 346. P. e8632. DOI: <https://doi.org/10.1136/bmj.e8632>
37. Olsson N., Järnbert-Pettersson H., Persson J. et al. Incidence of pulmonary and venous thromboembolism after IVF with fresh or frozen embryo transfer: Nationwide cohort study // *J. Thromb. Haemost.* 2020. Vol. 18, N 8. P. 1964–1972. DOI: <https://doi.org/10.1111/jth.14840>
38. Grandone E., Di Micco P., Villani M. et al. Venous thromboembolism in women undergoing assisted reproductive technologies: data from the RIETE Registry // *Thromb. Res.* 2016. Vol. 137. P. 147–151. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2015.12.018>
39. Female reproductive conditions in Long COVID // *Front. Rehab. Sci.* 2023. Vol. 4. P. 1152157. DOI: <https://doi.org/10.3389/fresc.2023.1152157>
40. Vesely S.K., Li X., McMinn J.R. et al. Life after acquired thrombotic thrombocytopenic purpura: morbidity, mortality, and risks during pregnancy // *J. Thromb. Haemost.* 2015. Vol. 13, N 1. P. 124–131. DOI: <https://doi.org/10.1111/jth.12993>
41. Vodovotz Y., Abdelhamid S., Acosta S. et al. A multi-omics strategy to understand PASC through the RECOVER cohorts // *Front. Syst. Biol.* 2025. Vol. 4. P. 1422384. DOI: <https://doi.org/10.3389/fsyst.2024.1422384>

Глава 13

Неонатальные тромбозы как одно из проявлений иммунных и тромбовоспалительных последствий COVID-19

Макацария А.Д.

РЕЗЮМЕ

В главе проводится анализ иммунных и инфекционно-ассоциированных вариантов неонатального тромбоза, включая антифосфолипидный синдром (АФС), его катастрофическую форму (КАФС), тромбозы, связанные с инфицированием SARS-CoV-2, а также состояний, напоминающих вакцин-индуцированную тромботическую тромбоцитопению (ВИТТ). Особое внимание уделяется de novo продукции антифосфолипидных и anti-PF4-антител у новорожденных, рассматриваемой как возможный триггер тромбовоспалительных реакций. Обсуждаются эпидемиологические аспекты, патогенетические механизмы, диагностические сложности и современные терапевтические подходы. Подчеркивается значимость переосмысления диагностических алгоритмов с учетом роли иммунных и воспалительных факторов. Сделан акцент на необходимости интеграции мультидисциплинарного и персонализированного подходов при ведении пациентов с неонатальным тромбозом.

ВВЕДЕНИЕ

Тромботические осложнения в неонатальном периоде представляют собой сложную клинико-диагностическую задачу, находящуюся на пересечении нескольких дисциплин – неонатологии, гематологии, иммунологии и перинатальной медицины. Хотя частота выявления неонатального тромбоза в рутинной практике остается относительно низкой, клиническая значимость этих состоя-

ний обусловлена высоким риском тяжелых последствий, включая инвалидизацию и летальный исход.

В последние годы все большее внимание уделяется исследованию иммунных и инфекционно-опосредованных механизмов тромбообразования у новорожденных. К данной группе относятся патологические состояния, связанные с антифосфолипидными антителами (АФА), КАФС, тромбозами, возникающими на фоне коронавирусной инфекции, а также редко распознаваемыми случаями, ассоциированными с образованием anti-PF4-антител, патогенетически сходных с ВИТТ.

Особое внимание заслуживает феномен самостоятельной, не транслируемой от матери продукции АФА у плода, *de novo*, который все чаще рассматривается как самостоятельный фактор тромбообразования у новорожденных, особенно в контексте инфекционного или воспалительного триггера.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ НЕОНАТАЛЬНЫХ ТРОМБОЗОВ

Согласно современным эпидемиологическим данным, частота венозной тромбоэмболии (ВТЭ) в неонатальном периоде существенно варьирует в зависимости от исследуемой популяции, уровня развития медицинской инфраструктуры и применяемых диагностических методик. По результатам крупных клинических обзоров, частота тромбозов у детей, находящихся в отделениях интенсивной терапии, достигает 2,4 случая на 1000 госпитализаций, причем среди недоношенных новорожденных эти показатели еще выше [1, 2]. Наибольшая частота ВТЭ приходится на ранний неонатальный период – первые 28 суток жизни, при этом риск тромбоза в этой возрастной группе превышает аналогичный показатель у детей старшего возраста более чем в 40 раз [3].

Абсолютное большинство тромботических эпизодов у новорожденных ассоциировано с наличием центрального венозного катетера, которые описаны в 90% клинических случаев. Однако сам по себе факт катетеризации не является достаточным условием для развития клинически значимого тромбоза – его манифестация отмечается лишь у примерно 5% пациентов с катетером [4].

В то же время у здоровых доношенных детей развитие ВТЭ наблюдается крайне редко, что подчеркивает ключевую роль дополнительных триггерных факторов в патогенезе тромбообразования [5]. В этой связи особое внимание должно уделяться выявлению иммуновоспалительных механизмов, включая циркулирующие АФА и anti-PF4-антитела, врожденные формы тромбофилии, наличие инфекционных агентов и системные воспалительные реакции. Воспаление играет важную роль в формировании гемостатического дисбаланса: активация нейтрофильных внеклеточных ловушек (NETs), эндотелиальное повреждение и секреция провоспалительных цитокинов в ответ на инфекционные или стрессовые воздействия формируют условия для тромбовоспаления – патофизиологического процесса, лежащего в основе таких состояний, как катастрофический АФС, ВИТТ и тромбозы, ассоциированные с вирусом SARS-CoV-2.

ПАТОГЕНЕЗ И КЛАССИФИКАЦИЯ ИММУННЫХ ТРОМБОЗОВ

Иммуноопосредованные тромбозы у новорожденных формируют особую категорию в спектре неонатальных ВТЭ, отличающуюся прямым вовлечением как врожденных, так и адаптивных иммунных механизмов в инициацию и поддержание коагуляционных нарушений. Основу патогенеза этих состояний составляет иммунотромбоз – процесс, при котором компоненты иммунной системы активируют каскад гемостаза.

К числу ключевых патофизиологических механизмов иммунотромбоза относят:

- образование АФА, направленных против бета2-гликопротеина I, антикардиолипидов и волчаночного антикоагулянта;
- синтез антител к тромбоцитарному фактору 4 (anti-PF4), способных индуцировать активацию тромбоцитов через рецептор FcγRIIA;
- нейтрофильную активацию с формированием внеклеточных ловушек (NETs), играющих роль в усилении прокоагулянтной активности и эндотелиальном повреждении;
- наличие выраженного провоспалительного цитокинового профиля (TNF-α, IL-1β, IL-6, IL-10 и др.), особенно в случаях перенесенной матерью коронавирусной инфекции, передающейся плоду через плацентарный барьер [6] (рис. 1).

Иммунные формы неонатального тромбоза могут быть классифицированы следующим образом:

- вторичные, возникающие вследствие трансплацентарной передачи материнских антител (в том числе АФА и anti-PF4);
- ассоциированные с *de novo* синтезом антител в организме плода на фоне инфекционного или воспалительного стимулятора [7–9];
- связанные с аутоиммунной или аутовоспалительной активацией, характерной для таких состояний, как КАФС или COVID-19-индуцированная иммунорегуляторная дисфункция.

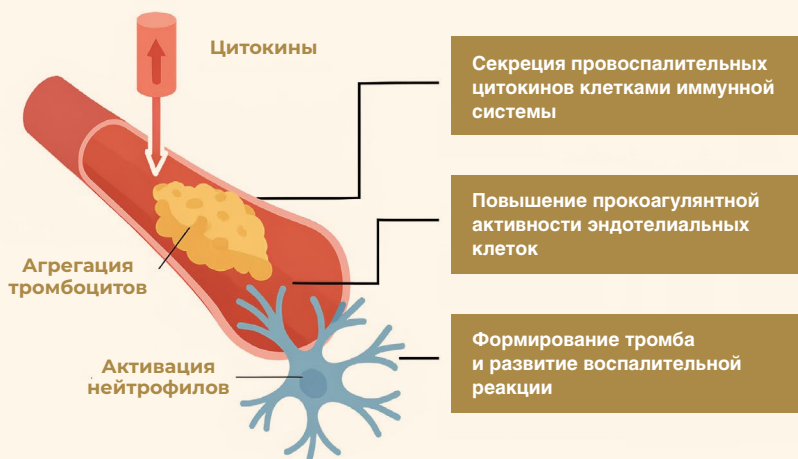


Рис. 1. Механизм тромбовоспаления



Рис. 2. Гипотеза «второго удара»

Особое патогенетическое значение придается гипотезе «второго удара», согласно которой наличие одного сенсibilизирующего фактора (например, антител) недостаточно для развития тромбоза без дополнительного триггера – будь то инфекция, гипоксическое состояние или генетически обусловленные особенности иммунного ответа. Эта модель особенно релевантна при интерпретации случаев с *de novo* продукцией АФА [7, 10] (рис. 2).

АНТИФОСФОЛИПИДНЫЙ СИНДРОМ И ЕГО НЕОНАТАЛЬНЫЕ ФОРМЫ

АФС у новорожденных представляет собой редкую, но клинически значимую форму иммуноопосредованной тромботической патологии. В педиатрической практике, включая неонатальный период, АФС демонстрирует особенности клинической картины, отличающиеся от взрослой популяции: помимо тромбозов, у новорожденных нередко наблюдаются гематологические, дерматологические и неврологические проявления.

Выделяют две основные формы неонатального АФС:

- приобретенный трансплацентарный АФС, обусловленный передачей материнских IgG-антител через плацентарный барьер;
- *de novo* АФС, характеризующийся самостоятельной продукцией АФА в организме плода или новорожденного при отсутствии антител у матери.

Анализ литературных источников свидетельствует о реальности автономного иммунного ответа у новорожденных: в одном из исследований у 6 из 21 АФА-положительных новорожденных с тромбозами матери не имели антител, что указывает на *de novo* синтез [11], в другом наблюдении, включавшем 12 детей с церебральным тромбозом, только у 2 матерей были выявлены АФА, тогда как у остальных 10 – антитела формировались непосредственно у ребенка [12].

К основным предполагаемым механизмам *de novo* продукции АФА относятся:

- внутриутробная или ранняя постнатальная инфекционная активация иммунной системы плода;
- развитие синдрома системного воспалительного ответа;
- воздействие вирусных антигенов, включая SARS-CoV-2, на фетоплацентарный иммунитет;
- наличие генетически обусловленных протромботических состояний (мутация FV Leiden, G20210A, дефицит антитромбина и др.).

Важно отметить, что *de novo* АФС у новорожденных чаще сопровождается продукцией IgM-изотипа АФА, в отличие от трансплацентарного IgG. Эти антитела нередко демонстрируют полиспецифичность (одновременное связывание антикардиолипинов и бета2-гликопротеина I) и могут персистировать в сыворотке до 6–12 месяцев жизни, что требует длительного клинического наблюдения и дифференциальной диагностики с другими аутоиммунными состояниями [13] (табл. 1).

В настоящее время отсутствуют верифицированные клинико-лабораторные критерии, позволяющие надежно диагностировать АФС в педиатрической практике. В этой связи инициатива SHARE (Single Hub and Access point for paediatric Rheumatology in Europe) предложила адаптированную педиатрическую версию

Таблица 1.

Формы АФС

Форма	Механизм	Особенности
Трансплацентарный АФС	Передача АФА от матери к плоду через плаценту	Новорожденный пассивно получает антитела матери, риск тромбозов обычно при наличии дополнительных факторов
<i>De novo</i> АФС	Продукция АФА самим новорожденным	Фиксируется при активации иммунной системы плода (например, на фоне инфекции или воспаления)
Вторичный АФС	Связан с другими аутоиммунными или воспалительными состояниями у новорожденного	Встречается при сочетании с неонатальной инфекцией или тяжелым воспалительным синдромом

классификационных критериев, исключаящую акушерские параметры и усиливающую акцент на тромботических и нетромботических проявлениях [14].

Таким образом, неонатальный АФС следует рассматривать не только как производное материнского аутоиммунного статуса, но и как потенциально самостоятельное заболевание, формирующееся *de novo*, требующее отдельного диагностического подхода, длительного наблюдения и мультидисциплинарной терапии.

КАФС у новорожденных – чрезвычайно редкая, но крайне тяжелая форма АФС, характеризующаяся внезапным развитием полиорганной недостаточности на фоне генерализованного микрососудистого тромбоза. У неонатальной популяции КАФС, как правило, наблюдается в условиях выраженного системного

Таблица 2.

Клинические проявления и осложнения КАФС у новорожденных

Форма	Механизм
Центральная нервная система	Ишемический инсульт, внутричерепные кровоизлияния, судороги
Почки	Тромбоз почечных вен, острая почечная недостаточность
Кожа	Пурпура, кожный некроз, язвы
Легкие	Тромбоэмболия легочной артерии, дыхательная недостаточность
Сердечно-сосудистая система	Тромбоз крупных сосудов, артериальная гипертензия
Система гемостаза	Тромбоцитопения, гемолитическая анемия

воспаления – тяжелого сепсиса, врожденной инфекции или сочетания АФА-позитивности с протромботическими генетическими мутациями.

Клинические проявления КАФС в неонатальном возрасте включают:

- острое начало с развитием лихорадки и полиорганной дисфункции;
- дерматологические признаки ишемии (livedo reticularis, некроз, гангрена);
- тромбозы в мезентериальных, почечных, легочных и мозговых сосудах;
- тяжелую тромбоцитопению и гипофибриногению;
- высокую летальность, достигающую 25–30% [15].

Описаны клинические случаи КАФС у новорожденных с сочетанием IgM АФА, положительным волчаночным антикоагулянтом, гетерозиготной мутацией FV Leiden и септическим шоком [16], что подчеркивает ключевую роль взаимодействия между иммунной, воспалительной и коагуляционной системами. Данная патология представляет собой наиболее агрессивную форму реализации концепции иммунотромбоза, где тромбовоспалительный каскад достигает максимальной выраженности (табл. 2).

ВИТТ И ВИТТ-ПОДОБНЫЕ СИНДРОМЫ У НОВОРОЖДЕННЫХ

Первоначально ВИТТ рассматривалась исключительно как редкое и тяжелое осложнение, наблюдаемое у взрослых пациентов после применения аденовирусных векторных вакцин. Однако данные последних лет позволяют выдвинуть гипотезу о существовании ВИТТ-подобных состояний у новорожденных, характеризующихся выработкой антител к тромбоцитарному фактору 4 (PF4), что сопровождается развитием тромбоцитопении и тромбозов, нередко в нестандартных сосудистых бассейнах.

В 2025 г. в «New England Journal of Medicine» был опубликован клинический случай, представляющий собой первое описанное в литературе наблюдение неонатального ишемического инсульта, связанного с трансплацентарной передачей anti-PF4 IgG от матери, имеющей отягощенный тромботический анамнез и гетерозиготную мутацию FV Leiden [17]. У новорожденного были

выявлены тяжелая тромбоцитопения ($32 \times 10^9/\text{л}$), выраженное повышение уровня D-димера, гипофибриногенемия, артериальные и венозные тромбозы в структурах головного мозга, а также положительные anti-PF4 IgG как у ребенка, так и у матери.

Особое значение в данном контексте приобретает возможность трансплacentарной передачи anti-PF4-антител, аналогично механизму, описанному для АФА. Однако, учитывая особенности неонатального иммунитета, не исключается также автономный (*de novo*) синтез этих антител в организме плода в ответ на врожденную активацию иммунной системы, например, при инфицировании или гипоксическом стрессе.

Современная концепция рассматривает ВИТТ-подобные состояния как часть более широкой группы иммунозависимых синдромов, связанных с продукцией anti-PF4-антител. В этот спектр включаются также гепарин-индуцированная тромбоцитопения (ГИТ), «спонтанная» ГИТ (в отсутствие гепарина), постоперационные anti-PF4-синдромы и другие формы иммуноопосредованного тромбоза. Объединяющим звеном патогенеза всех этих состояний является активация тромбоцитов через FcγRIIA-рецепторы, ведущая к системной тромбоцитопении и тромбозам в необычных локализациях, включая церебральные венозные синусы и спланхнические сосуды [18].

COVID-19 И ИММУНОТРОМБОЗ У НОВОРОЖДЕННЫХ

Инфицирование SARS-CoV-2 в период беременности, особенно в III триместре, сопряжено с повышенным риском неблагоприятных перинатальных исходов, включая развитие неонатальных тромбозов, генерализованного воспалительного ответа и полиорганной дисфункции у новорожденных [19, 20].

К предполагаемым механизмам COVID-ассоциированного иммунотромбоза в неонатальном периоде относят:

- высокие уровни провоспалительных цитокинов в пуповинной крови, включая IL-1α, IL-6, IL-10, TNF-α и CXCL10;
- повышенную активность миелопероксидазы – фермента, ассоциированного с образованием NETs;

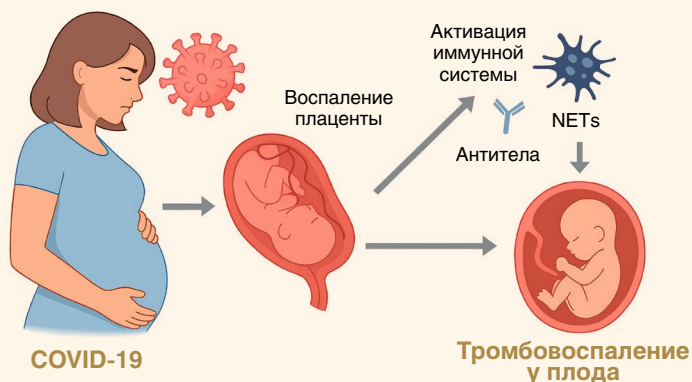


Рис. 3. COVID-19 и тромбовоспаление

- нарушение функции регуляторных Т-клеток в сочетании с гиперэкспрессией костимулирующих молекул CD80 и CD86;
- снижение популяции наивных CD4⁺-Т-лимфоцитов при одновременном преобладании активированных субпопуляций с фенотипом эффекторной памяти [21] (рис. 3).

Совокупность этих иммунологических нарушений указывает на формирование системной предрасположенности к тромбовоспалительным реакциям у новорожденных, подвергшихся антенатальному воздействию SARS-CoV-2. Клинический спектр проявлений варьирует от ограниченных венозных тромбозов до тяжелых форм мультисистемного воспалительного синдрома новорожденных, фенотипически сходного с болезнью Кавасаки и КАФС [22–24].

Следует подчеркнуть, что патоморфологическая картина плацент у матерей, инфицированных SARS-CoV-2, демонстрирует выраженные морфологические сходства с плацентарными изменениями при АФС. Среди них: перивиллезные отложения фибриноида, интервиллозит и тромбоз сосудов ворсинчатого хориона. Эти находки свидетельствуют о реализации универсального механизма тромбовоспаления, лежащего в основе как COVID-ассоциированных, так и иммунноопосредованных тромботических состояний беременности.

ДИАГНОСТИКА ИММУННЫХ ТРОМБОЗОВ У НОВОРОЖДЕННЫХ

Диагностика неонатального тромбоза представляет собой клинически и организационно сложную задачу, требующую высокой степени настороженности, особенно в отношении иммунных и инфекционно-опосредованных форм. Эти состояния нередко протекают с неспецифической симптоматикой либо манифестируют субклинически, что существенно затрудняет своевременное выявление. Эффективное диагностическое ведение возможно только при условии мультидисциплинарного взаимодействия специалистов: неонатологов, гематологов, неврологов и иммунологов.

Алгоритм обследования при подозрении на ВТЭ у новорожденного включает следующие этапы:

- тщательный клинический осмотр с обязательной оценкой неврологического статуса, включая признаки внутричерепного поражения;
- ультразвуковое исследование сосудов (в случае подозрения на тромбоз, ассоциированный с центральным катетером, а также поражение нижней полой вены, почечных или портальных сосудов);
- нейровизуализация (МРТ или КТ) при клиническом подозрении на инсульт или церебральный венозный тромбоз;
- венография – в ситуациях с неоднозначными результатами неинвазивной визуализации (рис. 4).

Лабораторное обследование включает:

- общий анализ крови с обязательной оценкой уровня тромбоцитов;
- расширенную коагулограмму: протромбиновое время, международное нормализованное отношение, уровень фибриногена, концентрация D-димера, показатели антитромбина III, протеинов С и S;



Рис. 4. Диагностический алгоритм неонатального КАФС

- иммунологический скрининг: определение волчаночного антикоагулянта, антикардиолипиновых и бета2-гликопротеиновых антител;
- определение уровня анти-PF4-антител (в контексте дифференциальной диагностики с ВИТТ-подобными состояниями и ГИТ);
- генетическое тестирование на протромботические мутации – FV Leiden, G20210A протромбина и другие.

Ключевой аспект диагностики иммунноопосредованных форм – интерпретация наличия АФА или anti-PF4-антител. При выявлении данных антител у новорожденного необходимо дифференцировать трансплацентарный перенос IgG от матери и автономный (*de novo*) синтез. Последнее требует исключения АФС у матери, а также динамического контроля антител у ребенка в течение первых 6–12 месяцев жизни для оценки их персистенции и клинической значимости.

ТЕРАПИЯ И ТАКТИКА ВЕДЕНИЯ

Терапевтическая стратегия при неонатальной тромбозе направлена на предотвращение прогрессирования тромботического процесса, восстановление адекватной органной перфузии, снижение риска осложнений и профилактику рецидивов. Основу медикаментозного лечения составляют антикоагулянты, преимущественно представители гепариновой группы. Наибольшее клиническое применение у новорожденных получили низкомолекулярные гепарины, благодаря их предсказуемому анти-Ха-эффекту, сниженной вероятности развития ГИТ и удобству применения в амбулаторных условиях. Альтернативно может исполь-

зоваться нефракционированный гепарин, особенно в ситуациях, требующих быстрой коррекции дозы или при наличии высокого риска кровотечений [25].

В случаях жизнеугрожающих тромботических осложнений, таких как двусторонний тромбоз почечных вен, массивный тромбоз венозных синусов головного мозга при неэффективности антикоагулянтной терапии либо при угрозе потери жизненно важного органа или конечности, может рассматриваться проведение тромболитической терапии. Тем не менее данный подход сопряжен с высоким риском развития массивных кровотечений, особенно внутримозговых, что требует строгого индивидуального взвешивания пользы и потенциального вреда.

Хирургическое вмешательство в виде тромбэктомии применяется крайне редко и рассматривается как мера последней линии при тяжелых артериальных или венозных тромбозах, не поддающихся медикаментозной коррекции, в том числе при катетер-индуцированных артериальных тромбозах с признаками критической ишемии конечности.

Особую терапевтическую категорию представляют иммуномодулирующие вмешательства, которые актуальны при подозрении на иммунозависимую активацию тромбоцитов, включая КАФС, ВИТТ-подобные состояния и другие варианты анти-PF4-ассоциированных тромбозов. В подобных клинических ситуациях может быть оправдано использование внутривенного иммуноглобулина с целью блокирования FcγRIIA-зависимых механизмов активации тромбоцитов, системных кортикостероидов – при выраженной воспалительной реакции, а также плазмафереза – в особо тяжелых и резистентных к терапии случаях КАФС [26].

При выявлении бессимптомных тромбозов, в частности, неокклюзионных поражений портальной вены или катетер-ассоциированных тромбозов центральных вен, допустима стратегия выжидательного наблюдения с обязательным ультразвуковым мониторингом и лабораторной оценкой параметров гемостаза. Однако решение о терапевтическом вмешательстве должно приниматься индивидуализированно, с учетом клинического контекста и потенциального риска прогрессирования тромбоза [27].

В соответствии с актуальными рекомендациями Американского общества гематологов, активное антикоагулянтное лечение предпочтительно при наличии следующих состояний: тромбоз венозных синусов мозга, тромбоз почечных вен, тромбоэмболия легочной артерии, окклюзионные тромбозы сосудов печени.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Иммунные и инфекционно-ассоциированные формы неонатального тромбоза, рассмотренные в данном обзоре (АФС, КАФС, ВИТТ-подобные состояния и COVID-19-ассоциированные тромбозы), свидетельствуют о наличии общего патогенетического субстрата, ключевым звеном которого выступает феномен тромбовоспаления. Последний представляет собой результат синергетической активации иммунной, воспалительной и коагуляционной систем, приводящей к эндотелиальному повреждению, формированию микрососудистых тромбов и развитию полиорганной недостаточности.

Специфика неонатального периода заключается в уникальных иммуноэмбриональных механизмах, включая трансплацентарный перенос IgG-антител и способность плода к *de novo* продукции иммуноглобулинов в ответ на антенатальную инфекцию или воспалительный стресс. Феномен самостоятельной продукции АФА у новорожденных, особенно класса IgM, подтверждает существование автономного неонатального варианта АФС, требующего пересмотра действующих классификационных подходов и разработки возраст-специфичных диагностических критериев. Даже при отсутствии у матери признаков аутоиммунной патологии, подобные антитела могут выступать в качестве первичных медиаторов тяжелых тромботических событий у новорожденного.

Клинические и патоморфологические параллели между КАФС и COVID-19 у новорожденных, включая сходство цитокиновых профилей, активацию NETs и характерные изменения плацентарной ткани, подтверждают существование универсального механизма тромбовоспаления как ключевой модели сосудистых катастроф в раннем постнатальном периоде.

В связи с этим современный взгляд на неонатальный тромбоз требует трансформации: от традиционного представления о механической сосудистой обструкции – к концепции мультифакторного иммуногематологического процесса. Такой подход должен включать комплексную оценку гуморальных иммунных маркеров (включая АФА и anti-PF4-антитела), воспалительных цитокинов, генетических тромбофилий и состояния врожденного иммунитета. Только интегративная и персонализированная модель ведения способна обеспечить своевременную диагностику, целенаправленную терапию и профилактику угрожающих жизни осложнений у одной из наиболее уязвимых категорий пациентов – новорожденных.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Макацария А.Д., Воробьев А.В., Лазарчук А.В. и др. Инновационные подходы к оценке факторов риска, диагностике и лечению неонатальных тромбозов // Акушерство, гинекология и репродукция. 2024. Т. 18, № 3. С. 382–400. DOI: <https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2024.530>
2. Khizroeva J., Makatsariya A., Vorobev A. et al. The hemostatic system in newborns and the risk of neonatal thrombosis // Int. J. Mol. Sci. 2023. Vol. 24, N 18. P. 13864. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms241813864>
3. Bitsadze V., Khizroeva J., Lazarchuk A. et al. Pediatric antiphospholipid syndrome: is it the same as an adult? // J. Matern. Fetal Neonatal Med. 2024. Vol. 37, N 1. P. 2390637. DOI: <https://doi.org/10.1080/14767058.2024.2390637>
4. Guzman R.E., Hughes A., Kiskaddon A. et al. Thrombosis in the neonatal intensive care unit // Neoreviews. 2023. Vol. 24, N 6. P. e356–e369. DOI: <https://doi.org/10.1542/neo.24-6-e356>
5. Warkentin T.E., Greinacher A. Spontaneous HIT syndrome: Knee replacement, infection, and parallels with vaccine-induced immune thrombotic thrombocytopenia // Thromb. Res. 2021. Vol. 204. P. 40–51. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2021.05.018>
6. Vargas-Hernández V.M., Luján-Irastorza J.E., Durand-Montañón C. Placental pathology and perinatal risk during the COVID-19 pandemic // Gaceta Medica de Mexico. 2021. Vol. 157, N 5. P. 494–501. DOI: <https://doi.org/10.24875/GMM.M21000604>

7. Bor D., Bor M.V. A case of atypical infantile de novo antiphospholipid syndrome presenting with neonatal ischemic stroke without any triggering risk factors as a «second hit» and review of the literature // *Immunol. Res.* 2025. Vol. 73, N 1. P. 53. DOI: <https://doi.org/10.1007/s12026-025-09605-w>
8. Merlin E., Doré E., Chabrier S. et al. A case of infantile de novo primary antiphospholipid syndrome revealed by a neonatal arterial ischemic stroke // *J. Child Neurol.* 2012. Vol. 27, N 10. P. 1340–1342. DOI: <https://doi.org/10.1177/0883073811435238>
9. Rego Sousa P., Figueira R., Vasconcellos R. Neonatal stroke associated with de novo antiphospholipid antibody and homozygous 1298C/C methylenetetrahydrofolate reductase mutation // *BMJ Case Rep.* 2012. Vol. 2012. P. bcr2012006451. DOI: <https://doi.org/10.1136/bcr-2012-006451>
10. Soybilgic A., Avcin T. Pediatric APS: State of the Art // *Current Rheumatol. Rep.* 2020. Vol. 22, N 3. P. 9. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11926-020-0887-9>
11. Madison J.A., Zuo Y., Knight J.S. Pediatric antiphospholipid syndrome // *Eur. J. Rheumatol.* 2020. Vol. 7, N Suppl 1. P. S3–S12. DOI: <https://doi.org/10.5152/eurjrheum.2019.19160>
12. Папаян Л.П., Папаян К.А. Антифосфолипидный синдром как приобретённая аутоиммунная тромбофилия в педиатрической нефрологической практике // *Нефрология.* 2016. Т. 20, № 3. С. 9–16.
13. Gordon O., Almagor Y., Fridler D. et al. De novo neonatal antiphospholipid syndrome: a case report and review of the literature // *Semin. Arthritis and Rheum.* 2014. Vol. 44, N 2. P. 241–245. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2014.04.003>
14. Groot N., de Graeff N., Avcin T. et al. European evidence-based recommendations for diagnosis and treatment of paediatric antiphospholipid syndrome: the SHARE initiative // *Ann. Rheum. Dis.* 2017. Vol. 76, N 10. P. 1637–1641. DOI: <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2016-211001>
15. Xu L., Wu J., Wang H., Yang B. Case Report: Primary catastrophic antiphospholipid syndrome in a pediatric patient with cerebral venous sinus thrombosis as the first manifestation // *Front. Pediatr.* 2024. Vol. 12. P. 1491095. DOI: <https://doi.org/10.3389/fped.2024.1491095>
16. Giani T., Mauro A., Ferrara G., Cimaz R. Case report: infantile ischemic stroke and antiphospholipid antibodies, description of four cases // *Front. Pediatr.* 2020. Vol. 8. P. 596386. DOI: <https://doi.org/10.3389/fped.2020.596386>
17. Engelmann B., Massberg S. Thrombosis as an intravascular effector of innate immunity // *Nat. Rev. Immunol.* 2013. Vol. 13, N 1. P. 34–45. DOI: <https://doi.org/10.1038/nri3345>
18. Li L., Stegner D. Immuno-thrombosis versus thrombo-inflammation: platelets in cerebrovascular complications // *Res. Pract. Thromb. Haemost.* 2024. Vol. 8, N 1. P. 102344. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.rpth.2024.102344>
19. Al-Husban N., Di'bas R.M., Karadsheh S.S. et al. Maternal and fetal outcomes of COVID-19 according to the trimester of diagnosis: a cross-sectional prospective study in a Tertiary University hospital // *J. Clin. Med.* 2024. Vol. 13, N 17. P. 5262. DOI: <https://doi.org/10.3390/jcm13175262>
20. Khalil E.M., Madney Y.M., Hassan M. et al. Maternal and fetal outcome of COVID-19 infection among pregnant women // *Medicina.* 2024. Vol. 60, N 10. P. 1676. DOI: <https://doi.org/10.3390/medicina60101676>
21. Wang J.J., Warkentin T.E., Schönborn L. et al. VITT-like monoclonal gammopathy of thrombotic significance // *N. Engl. J. Med.* 2025. Vol. 392, N 10. P. 995–1005. DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2415930>

22. Trapani S., Rubino C., Lasagni D. et al. Thromboembolic complications in children with COVID-19 and MIS-C: a narrative review // Front. Pediatr. 2022. Vol. 10. P. 944743. DOI: <https://doi.org/10.3389/fped.2022.944743>
23. Sahrai H., Hemmati-Ghavshough M., Shahrabi M. et al. Thromboprophylaxis for coagulopathy related to COVID-19 in pediatrics: a narrative review // Paediatric Drugs. 2023. Vol. 25, N 4. P. 443–452. DOI: <https://doi.org/10.1007/s40272-023-00566-x>
24. Kumar R., Rivkin M.J., Raffini L. Thrombotic complications in children with Coronavirus disease 2019 and multisystem inflammatory syndrome of childhood // J. Thromb. Haemost. 2023. Vol. 21, N 9. P. 2313–2326. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jtha.2023.05.020>
25. McGrady M.E., Ignjatovic V., Jones S. et al. Evaluation, analysis, and reporting of medication adherence for clinical trials of anticoagulants in children: guidance from the ISTH SSC Subcommittee on Pediatric and Neonatal Thrombosis and Hemostasis // J. Thromb. Haemost. 2024. Vol. 22, N 7. P. 2081–2092. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jtha.2024.04.003>
26. Pyzik M., Kozicky L.K., Gandhi A.K., Blumberg R.S. The therapeutic age of the neonatal Fc receptor // Nat. Rev. Immunol. 2023. Vol. 23, N 7. P. 415–432. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41577-022-00821-1>
27. Whitworth H., Amankwah E.K., Betensky M. et al. Updated guidance for efficacy and safety outcomes for clinical trials in venous thromboembolism in children: communication from the ISTH SSC Subcommittee on Pediatric and Neonatal Thrombosis and Hemostasis // J. Thromb. Haemost. 2023. Vol. 21, N 6. P. 1666–1673. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jtha.2023.03.004>

Глава 14

Клинико-иммунологическая характеристика рожениц с COVID-19 и рожениц, перенесших COVID-19 в разные триместры беременности, а также их новорожденных

Кречетова Л.В., Инвиева Е.В., Вторушина В.В., Тысячный О.В., Косолапова Ю.А., Баев О.В., Зубков В.В., Сухих Г.Т.

РЕЗЮМЕ

Цель работы – оценка состояния здоровья и иммунного статуса рожениц с положительным ПЦР-тестом на SARS-CoV-2 и перенесших COVID-19 в разные триместры беременности, а также их новорожденных. Обследованы новорожденные у 159 матерей, контактировавших с вирусом, у 115 матерей без контакта с вирусом. Не получено данных о возникновении у новорожденных грубых аномалий развития, связанных с COVID-19 у матери.

ВВЕДЕНИЕ

Появление SARS-CoV-2 как новой инфекции, вызывающей развитие тяжелого острого респираторного синдрома, сопровождавшегося цитокиновым штормом и выраженным тромбозом, поставило перед здравоохранением задачу по выяснению влияния коронавирусной инфекции на беременность, поскольку имеющийся опыт изучения материнских и неонатальных исходов в условиях недавних эпидемий, вызванных такими вирусами, как грипп А (H1N1), SARS-CoV, обусловивший ближневосточный респираторный синдром, и респираторно-синцитиальный вирус, диктует необходимость коррекции тактики ведения вирусинфицированных беременных.

Как стало известно, у большинства беременных (<85%), заразившихся SARS-CoV-2, болезнь протекала в легкой форме, показатели тяжелого заболевания

варьировались от 9,3 до 11,1%, показатели критического заболевания – от 2 до 6,9%, что близко к показателям для населения в целом [1]. Однако данные о влиянии вируса SARS-CoV-2 на акушерские и неонатальные исходы, а также о вероятности внутриутробной передачи имеют противоречивый характер [2, 3].

Особый интерес в настоящее время представляет клинико-иммунологическая характеристика новорожденных детей, с одной стороны, у рожениц, инфицированных SARS-CoV-2 во время родов, а с другой, – у рожениц, перенесших коронавирусную инфекцию на разных сроках гестации, поскольку позволит выявить отдаленное влияние COVID-19 и охарактеризовать состояние их здоровья как постковидное. Убедительных данных, отражающих особенности течения неонатального периода, состояние иммунной системы у этих детей, которые могли бы повлиять на ведение постнатального периода, недостаточно. Поэтому в условиях продолжающейся циркуляция вируса в природе и при отсутствии способов, гарантированно защищающих от влияния возникающих новых штаммов с непредсказуемой эпидемиологией, выявление особенностей состояния здоровья и иммунного статуса рожениц с положительным ПЦР-тестом на SARS-CoV-2 во время родов и рожениц, перенесших COVID-19 в разные триместры беременности, а также их новорожденных детей, является актуальным.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В проспективное исследование состояния здоровья и иммунного статуса у рожениц с положительным ПЦР-тестом на SARS-CoV-2 и их новорожденных включены 27 пациенток, составивших основную группу. Беременные с признаками острого инфекционно-воспалительного заболевания поступали на родоразрешение во временно сформированный «COVID-госпиталь» на базе ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России в апреле–июле 2020 г. Наличие вируса SARS-CoV-2 при госпитализации было подтверждено выявлением РНК SARS-CoV-2 методом ОТ-ПЦР в мазке из рото- и носоглотки. Все включенные в исследование женщины имели легкое течение заболевания: температура $<38^{\circ}\text{C}$, кашель, слабость, боли в горле и отсутствие критериев тяжелого и среднетяжелого течения инфекции [4]. Элиминация вируса устанавливалась при наличии двух отрицательных ПЦР-тестов в течение 24 часов. Диагностику, ведение и лечение беременных проводили в соответствии с временными методическими рекомендациями [4]. В группу сравнения ($n=45$) были включены пациентки без коронавирусной инфекции, родоразрешенные в ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России в период с ноября 2019 г. по июль 2020 г. Отсутствие вируса SARS-CoV-2 при госпитализации в период пандемии было подтверждено ПЦР-анализом. Вакцинация против SARS-CoV-2 в России в тот период не проводилась, антитела к SARS-CoV-2 у обследованных женщин не были выявлены.

В проспективное исследование состояния здоровья и иммунного статуса матерей, перенесших COVID-19 на разных сроках гестации, и их новорожденных были включены 132 женщины, родоразрешенные в ФГБУ «НМИЦ АГП

им. В.И. Кулакова» Минздрава России. Основную группу составили женщины ($n=62$), перенесшие COVID-19 во время беременности, и их новорожденные ($n=62$) гестационного возраста 37–41 неделя. В I триместре COVID-19 переболели 19 матерей, во II триместре – 19, в III триместре – 24. Группу сравнения составили женщины без лабораторно подтвержденного COVID-19 во время беременности ($n=70$) и их новорожденные ($n=70$) в сроке 37–41 неделя.

Взятие периферической венозной крови рожениц осуществляли в момент поступления в родовой блок. Общее число лейкоцитов, лимфоцитов, нейтрофилов оценивали на гематологическом анализаторе System XS 800i. Взятие крови у детей основных групп осуществляли на вторые сутки рождения с целью исключения инфекционно-воспалительного процесса, у детей групп сравнения – в рамках программы «Мое первое обследование».

Исследования были одобрены этическим комитетом ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России. Все пациентки подписывали информированное добровольное согласие на участие в исследовании и согласие на исследование периферической крови детей.

Фенотипирование лимфоцитов периферической крови (Т-, В- и NK-клеток) осуществляли с помощью проточной цитометрии при использовании моноклональных антител производства компаний Becton Dickinson и eBioscience, меченых FITC, PE и APC. Лимфоцитарный гейт выявляли с помощью мАТ к CD45 (Dako). Фагоцитарную активность нейтрофилов (ФАН) определяли, используя набор FagoFlowEX Kit (EXBIO). Анализ проводили на проточном цитофлуориметре Navios (Beckman Coulter) с использованием программы Kaluza.

Статистический анализ полученных данных осуществляли с помощью электронных таблиц Microsoft Excel и MedCalc (версия 16.8). Для анализа количественных данных в группах сравнения определяли вид распределения с помощью W-теста Шапиро–Уилка. Данные представлены как среднее арифметическое и стандартное отклонение ($M \pm SD$), при отклонении распределения данных от нормального применяли методы непараметрической статистики с оценкой медианы и верхней; нижней квартили ($Me [Q1; Q3]$). Для оценки межгрупповых различий использовали критерий Манна–Уитни. Различия считали значимыми при $p < 0,05$. При выполнении множественных сравнений использовали критерий Краскелла–Уоллиса, при сравнении данных в 4 группах различия считали значимыми при $p < 0,008$, для трех групп – при $p < 0,017$. Качественные переменные представлены в виде абсолютных и относительных значений (абс., %). Для оценки различий качественных переменных использовали точный критерий Фишера, различия считали значимыми при $p < 0,05$, для множественных сравнений – χ^2 -критерий Пирсона и различия считали значимыми при $p < 0,017$ или $p < 0,008$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Клинико-иммунологическое обследование рожениц с положительным тестом на SARS-CoV-2 и их новорожденных. Женщины обследуемых групп не отличались по возрасту, паритету, частоте наступления самостоятельных беременностей (табл. 1).

Таблица 1.

Клиническая характеристика роженниц с COVID-19

Показатель	Основная группа (n=27)	Группа сравнения (n=45)	p
Возраст, средний (лет)	30,7	31,3	>0,05
Срок беременности (дней/неделя)	268 (38 нед 2 дня)	280 (40 нед)	<0,0001
Первородящие, абс. (%)	12/27 (44,0)	26/45 (58,0)	>0,05
Повторнородящие, абс. (%)	15/27 (56,0)	19/45 (42,0)	>0,05
Самостоятельная беременность, абс. (%)	23/27 (85,2)	41/45 (91,1)	>0,05
Беременность в программе вспомогательных репродуктивных технологий, абс. (%)	4/27 (14,8)	4/45 (8,9)	>0,05
Соматические заболевания	органы зрения, абс. (%)	8/45 (17,7)	0,30
	ЛОР-органы, абс. (%)	1/45 (2,22)	0,15
	желудочно-кишечный тракт, абс. (%)	2/45 (4,44)	0,046
	сердечно-сосудистая система, абс. (%)	5/45 (11,1)	0,72
	мочевыделительная система, абс. (%)	1/45 (2,22)	0,55
	эндокринные нарушения, абс. (%)	3/45 (6,66)	0,07
Гинекологические заболевания	эктопия шейки матки, абс. (%)	15/45 (33,3)	0,42
	бесплодие, абс. (%)	2/45 (4,44)	0,09
	наружный генитальный эндометриоз, абс. (%)	0/45 (0)	0,049
	миома, абс. (%)	2/45 (4,44)	0,36
	кисты яичников, абс. (%)	2/45 (4,44)	0,046

Окончание таблицы 1.

Показатель	Основная группа (n=27)	Группа сравнения (n=45)	p
Течение беременности	токсикоз, абс. (%)	6/45 (13,3)	1,0
	угрожающий выкидыш, абс. (%)	4/45 (8,88)	1,0
	угроза преждевременных родов, абс. (%)	14/45 (31,1)	0,59
	анемия беременных, абс. (%)	21/45 (46,6)	1,0
	отеки беременных, абс. (%)	2/45 (4,44)	1,0
	ОРВИ при беременности, абс. (%)	10/45 (22,2)	0,55
	самопроизвольные роды, абс. (%)	37 (82,0)	0,008
Характеристика родоразрешения	кесарево сечение, абс. (%)	8 (18,0)	0,008
	клинически узкий таз, абс.	2/8	0,53
	рубец на матке, абс.	0/8	0,13
	отягощенный акушерский анамнез, абс.	2/8	0,55
	патология плода, абс.	4/8	0,35
	сумма показаний, абс.	0/8	0,51

Однако у рожениц с COVID-19 во время родов среди соматических заболеваний преобладали заболевания желудочно-кишечного тракта, среди гинекологических – наружный генитальный эндометриоз и кисты яичников, выше частота кесаревых сечений. Показаниями к оперативному родоразрешению в обеих группах послужили клинически узкий таз, рубец на матке после предыдущих операций кесарева сечения, отягощенный акушерский анамнез, патология плода, сумма относительных показаний. Все пациентки, вошедшие в исследование, не требовали после родов госпитализации в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТН).

Новорожденные обследуемых групп были сопоставимы по оценкам по шкале Апгар на первой и пятой минутах и массо-ростовым характеристикам (табл. 2).

При рождении у детей основной группы вирус SARS-CoV-2 по данным ПЦР не выявлен. В основной группе родилось 5/27 (18,5%) недоношенных новоро-

Таблица 2.

**Клиническая характеристика новорожденных у матерей с COVID-19
во время родов**

Показатель	Основная группа (n=27)	Группа сравнения (n=45)	p
Недоношенные, абс. (%)	5 (18,5)	0 (0,0)	0,006
Масса (г), Ме [Q1; Q3]	3200 [2915; 3629]	3458 [3186; 3708]	>0,05
Длина (см), Ме [Q1; Q3]	52 [50; 54]	52 [51; 53]	>0,05
Апгар на первой минуте, баллы, Ме [Q1; Q3]	8 [8; 8]	8 [8; 8]	>0,05
Апгар на пятой минуте, баллы, Ме [Q1; Q3]	9 [8; 9]	9 [9; 9]	>0,05
Мальчики, абс. (%)	12 (44,4)	22 (48,9)	>0,05
Девочки, абс. (%)	15 (55,6)	23 (51,1)	>0,05
Госпитализация, дни	10	3	<0,0001

жденных в сроке 35,1 (246 дней) $\pm 1,1$, в группе сравнения все новорожденные были рождены в доношенном сроке ($p=0,006$). Трем недоношенным детям основной группы (60%) потребовалась помощь в условиях ОРИТН за счет развития дыхательных нарушений неинфекционного генеза (в частности, транзиторное тахипноэ новорожденных) с последующим переводом в отделение патологии недоношенных новорожденных детей (ОПННД). Двое детей после родов были направлены сразу в ОПННД.

На рисунке 1 представлен иммунный статус матерей с COVID-19 во время родов и их новорожденных.

Как следует из результатов, представленных на рисунке 1, в основной группе рожениц отмечается снижение абсолютного содержания лимфоцитов, которое отразилось на снижении абсолютных значений всех исследованных субпопуля-

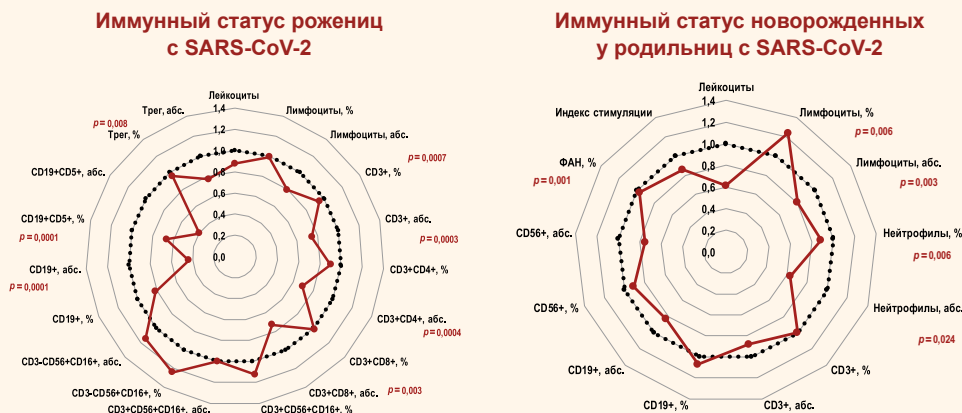


Рис. 1. Иммунный статус рожениц с SARS-CoV-2 и их новорожденных детей.

Данные представлены как отношения медиан показателей пациентов основных групп к медианам показателей пациентов групп сравнения. Пунктирной линией указан уровень равенства значений. p -значения указаны для медиан исследованных показателей

ций, однако не выходящих за пределы референсных интервалов, а содержание НК- и НКТ-лимфоцитов не отличалось между группами ни по относительным, ни по абсолютным значениям и тоже оставалось в пределах референсных значений. В основной группе новорожденных у матерей с положительным тестом на SARS-CoV-2 во время родов выявлено более низкое содержание лейкоцитов, нейтрофилов и ФАН, более низкое абсолютное, но увеличенное относительное содержание лимфоцитов.

КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКОЕ ОБСЛЕДОВАНИЕ РОЖЕНИЦ, ПЕРЕНЕСШИХ COVID-19 В РАЗНЫЕ ТРИМЕСТРЫ БЕРЕМЕННОСТИ, И ИХ НОВОРОЖДЕННЫХ

Женщины основной группы и группы сравнения были сопоставимы по возрасту, частоте соматических и акушерско-гинекологических заболеваний, срокам и частоте операции кесарева сечения, однако во время беременности женщинам основной группы значимо чаще проводилась терапия низкомолекулярными гепаринами из-за гиперкоагуляции, характерной для коронавирусной инфекции, и возможных тромботических изменений постковидного периода (табл. 3).

Новорожденные обеих групп не различались по антропометрическим данным, гестационному возрасту, оценке по шкале Апгар и показателям физического развития по кривым Intergrowth-21 (табл. 4).

В оказании специализированной медицинской помощи в условиях ОРИТН нуждался 1 ребенок из основной группы 2% (1/62), а наблюдение и лечение в условиях ОПННД проводилось 6 новорожденным детям основной группы; в группе сравнения – одному ($p=0,03$).

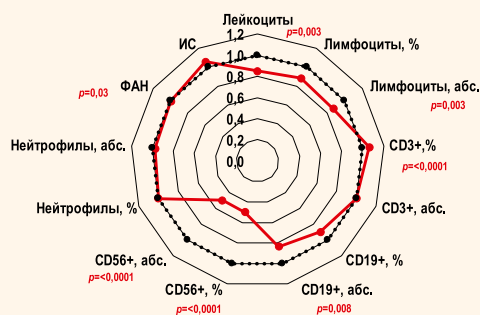
Перинатальные инфекции (пневмония, ринит, отит), гипербилирубинемия новорожденных, врожденные пороки сердца, а именно: дефект межжелудочко-

Таблица 3.

Клинико-анамнестическая характеристика матерей, перенесших COVID-19 в разные триместры беременности

Показатель	Основная группа (n=62)	Группа сравнения (n=70)	p
Возраст, лет (M±SD)	32,1±4,7	31,6±4,1	>0,05
Вспомогательные репродуктивные технологии, n (абс., %)	6 (10)	7 (10)	>0,05
Выкидыш в анамнезе, n (абс., %)	10 (16)	14 (20)	>0,05
Хроническая артериальная гипертензия, n (абс., %)	4 (6)	3 (3)	>0,05
Наследственные тромбофилии, n (абс., %)	3 (5)	3 (3)	>0,05
Нарушение жирового обмена, n (абс., %)	25 (41)	20 (29)	>0,05
Угроза прерывания беременности, n (абс., %)	14 (23)	21 (30)	>0,05
Гипотиреоз, n (абс., %)	12 (20)	9 (13)	>0,05
Гестационный диабет, n (абс., %)	10 (16)	11 (16)	>0,05
Анемия, n (абс., %)	32 (52)	27 (39)	>0,05
Терапия низкомолекулярным гепарином, n (абс., %)	19 (31)	7 (10)	0,017
Истмико-цервикальная недостаточность, n (абс., %)	5 (8)	6 (9)	>0,05
Самопроизвольные роды, n (абс., %)	47 (77)	57 (81)	>0,05
Кесарево сечение, n (абс., %)	14 (23)	13 (19)	>0,05

Иммунный статус новорожденных у матерей, перенесших COVID-19 в разные триместры гестации



Иммунный статус новорожденных в соответствии с триместром, на котором мать перенесла COVID-19

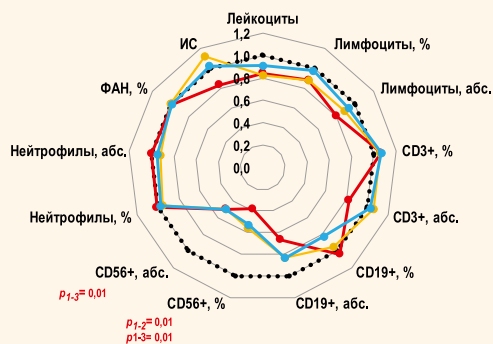


Рис. 2. Иммунный статус новорожденных у матерей, перенесших COVID-19 в разные триместры гестации.

Данные представлены в виде отношения медиан показателя в основной группе к медианам показателя в группе сравнения. Пунктирной линией указан уровень равенства значений. Р-значения указаны для медиан показателей. Справа – красной линией показаны соотношения I триместра, голубой – II, желтой – III

Таблица 4.

Клиническая характеристика и заболевания новорожденных у матерей, перенесших COVID-19 во время беременности

Показатель	Основная группа (n=62)	Группа сравнения (n=70)	p
Масса, г (M±SD)	3477±475	3422±412	>0,05
Длина, см (M±SD)	53±2,3	52,3±2,2	>0,05
Апгар, 1 минута, балл (M±SD)	7,96±0,2	7,98±0,1	>0,05
Апгар, 5 минута, балл (M±SD)	8,98±0,1	8,93±0,3	>0,05
Мальчики, n (абс., %)	33 (53,2)	34 (48,6)	>0,05
Девочки, n (абс., %)	29 (46,8)	36 (51,4)	>0,05
2000–2500 г, n (абс., %)	1 (2)	2 (3)	>0,05
4000–4500 г, n (абс., %)	8 (13)	7 (10)	>0,05
Более 4500 г, n (абс., %)	1 (2)	0 (0)	>0,05
Крупновесный для ГВ, n (абс., %)	15 (24)	16 (23)	>0,05
Маловесный к ГВ, n (абс., %)	1 (2)	3 (4)	>0,05
Пневмония, n (абс., %)	1 (2)	0 (0)	>0,05
Ринит, n (абс., %)	3 (5)	0 (0)	0,06
Отит, n (абс., %)	3 (5)	0 (0)	0,06
Гипербилирубинемия, n (абс., %)	1 (2)	0 (0)	>0,05
Анемия, n (абс., %)	5 (8)	3 (4%)	>0,05
МПС, n (абс., %)	3 (5)	1 (1)	>0,05
ДМЖП, n (абс., %)	1 (2)	1 (1)	>0,05
ВЖК 1 ст., n (абс., %)	5 (8)	0 (0)	0,02

Примечание. МПС – межпредсердное сообщение, ДМЖП – дефект межжелудочковой перегородки, ВЖК – внутрижелудочковое кровоизлияние

вой перегородки, межпредсердное сообщение более 5 мм – были причинами стационарного лечения детей, но частота их в группах была сопоставима ($p>0,05$), и только частота внутрижелудочковых кровоизлияний 1-й степени у новорожденных основной группы была выше, чем в группе сравнения ($p=0,02$).

В таблице 5 представлена клиническая характеристика и заболевания новорожденных в зависимости от триместра беременности, на котором мать переболела COVID-19.

Как видно из данных таблицы 5, значимых различий в группах не выявлено ни по одному из оцениваемых показателей и заболеваний. Иммунный статус новорожденных представлен на рисунке 2. Обращает на себя внимание более низкое содержание лейкоцитов и лимфоцитов в основной группе, увеличенное содер-

Таблица 5.

**Клиническая характеристика новорожденных
у матерей, перенесших COVID-19 в различные триместры беременности**

Показатель	COVID-19 в I триместре (n=19)	COVID-19 во II триместре (n=19)	COVID-19 в III триместре (n=24)	Группа сравнения (n=70)	p
Масса, г (M±SD)	3484±492	3490±463	3462±490	3422±412	>0,008
Длина, см (M±SD)	53±2,2	53±2,2	52,9±2,4	52,3±2,2	>0,008
Апгар, 1 минута, балл (M±SD)	8±0	8±0	7,9±0,2	7,9±0,2	>0,008
Апгар, 5 минута, балл (M±SD)	9±0	9±0	8,9±0,2	8,9±0,3	>0,008
Мальчики, n (абс., %)	9 (47,4)	14 (73,7)	10 (41,7)	34 (48,6)	>0,008
Девочки, n (абс., %)	10 (52,6)	5 (26,3)	14 (58,3)	36 (51,4)	>0,008
2000–2500 г, n (абс., %)	0	0	1 (4,2)	2 (3)	>0,008
4000–4500 г, n (абс., %)	1 (5,2)	4 (21,1)	3 (12,5)	7 (10)	>0,008
Более 4500 г, n (абс., %)	1 (5,2)	0	0	0 (0)	>0,008
Крупновесный для ГВ, n (абс., %)	4 (21,1)	4 (21,1)	7 (29,2)	16 (23)	>0,008
Маловесный к ГВ, n (абс., %)	1 (5,2)	0	0	3 (4)	>0,008
Пневмония, n (абс., %)	0	0	1 (4,2)	0 (0)	>0,008
Ринит, n (абс., %)	1 (5,3)	0	2 (8,3)	0 (0)	>0,008
Отит, n (абс., %)	1 (5,3)	0	2 (8,3)	0 (0)	>0,008
Гипербилирубинемия, n (абс., %)	0	0	1 (4,2)	0 (0)	>0,008
Анемия, n (абс., %)	3 (15,8)	1 (5,3)	1 (4,2)	3 (4)	>0,008
МПС, n (абс., %)	0	1 (5,3)	2 (8,3)	1 (1)	>0,008
ДМЖП, n (абс., %)	0	1 (5,3)	0	1 (1)	>0,008
ВЖК 1 ст., n (абс., %)	3 (15,8)	1 (5,3)	1 (5,3)	0 (0)	>0,008

Примечание. Различия по качественным признакам, оцениваемые по точному χ^2 -критерию Пирсона, значимы при $p < 0,008$ с учетом поправки для множественных сравнений с контролем, по количественным признакам – по критерию Краскелла–Уоллиса с поправкой Бонферони, различия значимы при $p < 0,008$.

жение Т-лимфоцитов, низкое – В-лимфоцитов, NK-клеток и равное с контролем содержание нейтрофилов при сниженной их фагоцитарной активности. Однако все полученные значения были в пределах референсных значений, и только содержание NK-клеток в основной группе было в 2 раза ниже, при этом самый низкий уровень NK-клеток был у детей, матери которых переболели COVID-19 в I триместре (рис. 2).

ОБСУЖДЕНИЕ

Исследование проведено с целью выявления особенностей состояния здоровья новорожденных у матерей, переболевших COVID-19 в разные сроки беременности, и у матерей, поступивших на роды с положительным ПЦР-тестом на SARS-CoV-2. В верхних дыхательных путях всех обследованных новорожденных не выявлено вируса. На сегодняшний день нет четких доказательств трансплацентарного переноса вируса SARS-CoV-2 от инфицированной матери, однако поступление в кровь плода различных биологически активных молекул, продуцируемых вирусинфицированными материнскими иммунными клетками, представляется естественным процессом, который может оказывать влияние на созревание иммунной системы плода. Феномен прямого инфицирования киллерных клеток установлен для оболочечных вирусов, к которым относится и SARS-CoV-2 [5]. Известно, что росток NK-клеток появляется с 6-й по 15-ю неделю, приобретение киллерными клетками функциональных свойств происходит с 15-й по 22-ю неделю гестации [6]. У детей, рожденных у матерей, переболевших COVID-19 в I триместре, был выявлен драматически низкий уровень NK-клеток. Этот результат заставляет задуматься о последствиях прямого инфицирования материнских иммунных клеток. Инфицирование осуществляется через связывание вируса со специфическими рецепторами и слияния непосредственно с плазматической мембраной путем эндоцитоза вирусной частицы или макропиноцитоза (неспецифического поглощения внеклеточного материала), через FcγRIIIa IgG-рецептор, экспрессируемый на NK-клетках, который опосредует связывание вируса с NK-клетками в присутствии вирус-специфических антител. Проникновение, опосредованное антителами, показано для многих оболочечных вирусов в качестве механизма проникновения в NK-клетки у людей, которые несут субнейтрализующие вирус-специфические антитела [7]. Инфицирование NK-клеток приводит к истощению NK-клеток посредством апоптоза. Меняя метаболизм и энергетический обмен киллерных клеток, вирусы способствуют изменению фенотипа этих клеток, продукции ими цитокинов и хемокинов и, следовательно, изменению взаимодействия с макрофагами и Т-лимфоцитами [5, 8].

Полученный результат снижения содержания NK-клеток в периферической крови новорожденных можно отнести к признакам постковидного синдрома уже у новорожденных. Такого результата не получено у детей, рожденных у матерей с COVID-19 во время родов, и в целом, антропометрические характеристики младенцев, рожденных у матерей, переболевших COVID-19, сопоставимы с характеристиками новорожденных в группе сравнения, а выявленные колебания лабораторных показателей были в пределах референсных значений, что согласуется с отсутствием SARS-CoV-2-инфекции у детей, а также с устоявшимся мнением, что беременные не подвергаются повышенному риску тяжелого заболевания или смертности от COVID-19 по сравнению с населением в целом, и роды не усугубляют тяжести заболевания у рожениц [9], и сообщения о неонатальной смертности, связанной с COVID-19, редки [10]. Однако даже при отсутствии тяжелых перинатальных исходов у новорожденных, матери которых перенесли COVID-19 во время беременности,

полученный нами систематичный результат низкого содержания в их периферической крови НК-клеток заставляет задуматься о необходимости последовательного сбора данных катамнеза, чтобы попытаться создать объективное суждение о значимости полученного нами результата для постнатального развития новорожденных.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В ходе проведенного исследования обнаружено, что у всех рожениц с COVID-19 была установлена легкая форма течения заболевания, что согласуется с опубликованными мировыми данными, что у подавляющего большинства беременных COVID-19 протекает бессимптомно или в легкой форме. Нами не выявлено различий по течению беременности у рожениц с коронавирусной инфекцией по сравнению с женщинами из группы сравнения, а более высокая частота преждевременных родов и операций кесарева сечения у женщин с COVID-19 обусловлена акушерскими показаниями. Выявленное нами у рожениц с COVID-19 снижение абсолютного количества основных субпопуляций лимфоцитов без изменений в их относительном содержании обусловлено снижением общего числа лимфоцитов, при этом иммунологические параметры укладываются в пределы референсных значений, что характерно для легкой формы COVID-19, при этом более длительный срок госпитализации новорожденных у матерей с COVID-19 определялся прежде всего состоянием недоношенности и развитием дыхательных нарушений. Обращает на себя внимание, что изменения в иммунном статусе новорожденных детей у женщин с COVID-19 во время родов укладываются в пределы референсных значений, что не позволяет однозначно связать эти изменения с влиянием материнской коронавирусной инфекции при отсутствии SARS-CoV-2-инфекции у детей.

Таким образом, драматически низкий уровень НК-клеток у новорожденных, матери которых переболели COVID-19 во время беременности, особенно в I триместре, может быть следствием постковидного синдрома. Окончательный вывод возможно сделать на основании наблюдений и сбора данных катамнеза, а также расширенных исследований субпопуляций и функциональной активности НК-клеток у данной категории новорожденных.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Api O., Sen C., Debska M. et al. Clinical management of coronavirus disease 2019 (COVID-19) in pregnancy: recommendations of WAPM-World Association of Perinatal Medicine // J. Perinatal Med. 2020. Vol. 48, N 9. P. 857–866. DOI: <https://doi.org/10.1515/jpm-2020-0265>
2. Allotey J., Stallings E., Bonet M. et al. Clinical manifestations, risk factors, and maternal and perinatal outcomes of Coronavirus Disease 2019 in pregnancy: living systematic review and meta-analysis // BMJ. 2020. Vol. 370. P. m3320. DOI: <https://doi.org/10.1136/bmj.m3320>
3. Chamseddine R.S., Wahbeh F., Chervenak F. et al. Pregnancy and neonatal outcomes in SARS-CoV-2 infection: a systematic review // J. Pregnancy. 2020. Vol. 2020. P. 4592450. DOI: <https://doi.org/10.1155/2020/4592450>

4. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19): Временные методические рекомендации / С.Н. Авдеев, Л.В. Адамян, Е.И. Алексеева [и др.]. Версия 8. М., 2020. 227 с. EDN CQDXCL
5. Heltzer M.L., Coffin S.E., Maurer K. et al. Immune dysregulation in severe influenza // J. Leukoc. Biol. 2009. Vol. 85, N 6. P. 1036–1043. DOI: <https://doi.org/10.1189/jlb.1108710>
6. Ivarsson M.A., Loh L., Marquardt N. et al. Differentiation and functional regulation of human fetal NK cells // J. Clin. Invest. 2013. Vol. 123, N 9. P. 3889–3901. DOI: <https://doi.org/10.1172/JCI68989>
7. van Erp E.A., Feyaerts D., Duijst M. et al. Respiratory syncytial virus (RSV) infects primary neonatal and adult natural killer cells and affects their antiviral effector function // J. Infect. Dis. 2019. Vol. 219, N 5. P. 723–733. DOI: <https://doi.org/10.1093/infdis/jiy566>
8. Welliver R.C. Severe human lower respiratory tract illness caused by respiratory syncytial virus and influenza virus is characterized by the absence of pulmonary cytotoxic lymphocyte responses // J. Infect. Dis. 2007. Vol. 195, N 8. P. 1126–1136. DOI: <https://doi.org/10.1086/512615>
9. Liu D., Li L., Wu X. et al. Pregnancy and perinatal outcomes of women with Coronavirus Disease (COVID-19) pneumonia: a preliminary analysis // Am. J. Roentgenol. 2020. Vol. 215, N 1. P. 127–132. DOI: <https://doi.org/10.2214/AJR.20.23072>
10. Khoury R., Bernstein P.S., Debolt C. et al. Characteristics and outcomes of 241 births to women with severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) infection at five New York City medical centers // Obstetr. Gynecol. 2020. Vol. 136, N 2. P. 273–282. DOI: <https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000004025>

Глава 15

Влияние перенесенного COVID-19 и вакцинации на профиль аутоантител и репродуктивные исходы у женщин

Менжинская И.В., Ермакова Д.М., Вторушина В.В., Долгушина Н.В.

РЕЗЮМЕ

Во время пандемии COVID-19 изучали особенности течения заболевания, группы риска более тяжелых форм, профиль аутоантител у пациентов и реконвалесцентов, у женщин после COVID-19 и вакцинации. Показано возможное негативное влияние COVID-19 на исходы программ ВРТ и беременность, необходимость интервала после COVID-19 перед беременностью и скрининга аутоантител.

Пандемия COVID-19, вызванная вирусом SARS-CoV-2, за три года (с марта 2020 г. по май 2023 г.) унесла жизни более 20 миллионов человек в мире. В мае 2023 г. ВОЗ объявила о ее завершении, чему в значительной степени способствовало проведение массовой специфической иммунопрофилактики. Однако на сегодняшний день в Российской Федерации зафиксировано более 23 миллионов случаев заражения SARS-CoV-2 и более 400 тысяч смертей в результате COVID-19. При этом COVID-19, вызванный Уханьским штаммом и Delta-коронавирусом, характеризовался тяжелым течением, обусловленным запуском в организме человека таких иммунопатологических механизмов, как системное воспаление, эндотелиальная дисфункция, апоптоз, цитокиновый шторм, гиперактивация комплемента и свертывания крови [1]. В условиях широкой распространенности штаммов SARS-CoV-2 большое научно-практическое значение приобретают исследования влияния перенесенного COVID-19 на репродуктивную функцию человека.

Как известно, проникновение SARS-CoV-2 в клетки человека опосредовано взаимодействием вирусного протеина S с рецептором ангиотензинпревращаю-

щего фермента 2 (АПФ2), который представлен не только в легких, но и в различных тканях организма, включая яичники, матку и влагалище [2]. За счет взаимодействия с другими компонентами ренин-ангиотензиновой системы АПФ2 оказывает значимое влияние на процессы фолликулогенеза и созревания ооцита, овуляции [3]. Экспрессия АПФ2 и его корецептора трансмембранной сериновой протеазы 2 обнаружена в клетках трофэктодермы эмбриона (на стадии бластоцисты) [4] (рис. 1). Нами получены данные о более высоких уровнях и распространенности антител к АПФ2 среди пациенток с бесплодием по сравнению с фертильными женщинами [5]. В связи с этим и органы репродуктивной системы, и эмбрион рассматриваются как возможные мишени коронавируса, а перенесенная COVID-19 – как фактор риска репродуктивных неудач.

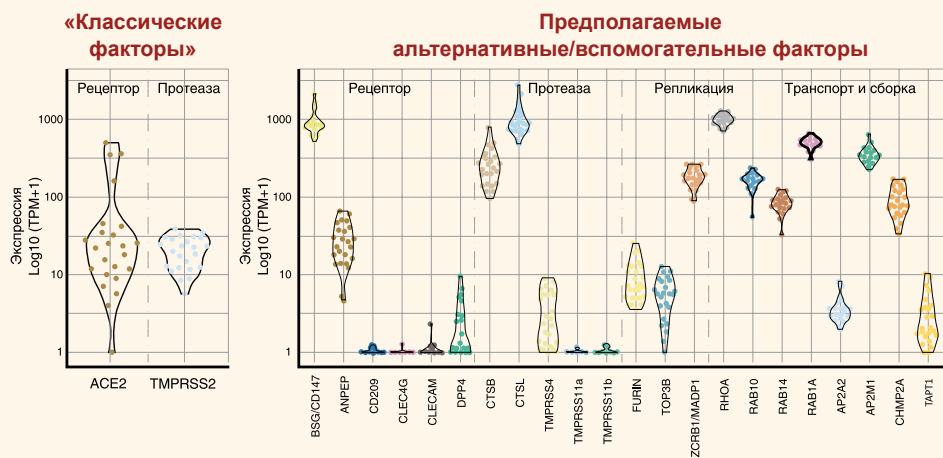


Рис. 1. Экспрессия генов, вовлеченных в инфицирование SARS-CoV-2, в эмбриональных клетках.

Источник: Montano M., Victor A.R., Griffin D.K. SARS-CoV-2 can infect human embryos. *Sci. Rep. England*. 2022;12(1):15451. doi: 10.1038/s41598-022-18906-1

SARS-CoV-2 может оказывать негативное воздействие на органы и системы организма как непосредственно, так и путем вовлечения аутоиммунных механизмов. SARS-CoV-2 наряду с некоторыми другими вирусами активирует аутоиммунитет: запускает аутоиммунные заболевания, выраженный ответ интерферонов 1-го типа, образование аутоантител у больных с тяжелыми формами инфекции; вирус содержит мотив суперантигена в спайковом S-белке, а также пептиды, гомологичные фрагментам 28 белков человека, что приводит к подключению механизма молекулярной мимикрии [6]. Кроме того, при тяжелом COVID-19 В-лимфоцитопоз с последующей дифференцировкой в плазматические клетки может происходить по экстрафолликулярному пути, лишенному контрольных точек толерантности, что способствует запуску аутоиммунитета [7]. Показано, что COVID-19 может вызывать аутоиммунные процессы у людей с генетической предрасположенностью [8]. Возникновение иммунной тромбоцитопенической пурпуры, синдрома Гийена–Барре и синдрома Миллера–Фишера было описано у реконвалесцентов COVID-19 [9].

Кроме того, после вакцинации против COVID-19 с применением мРНК-вакцин и аденовирусной векторной вакцины были зарегистрированы случаи развития ряда аутоиммунных заболеваний, включая системную красную волчанку, аутоиммунный тиреоидит, диабет, иммунную тромбоцитопению [10]. Основными патофизиологическими механизмами их инициации явились: молекулярная мимикрия, образование аутоантител, воздействие адъювантов.

Наблюдаемые при COVID-19 сосудистые осложнения, такие как тромбоз глубоких вен, инсульт, диссеминированное внутрисосудистое свертывание первоначально связывали с наличием антифосфолипидных антител (аФЛ) [9], прежде всего антител к кардиолипину (КЛ) и β 2-гликопротеину-I (β 2-ГП-I), отнесенных к лабораторным критериям антифосфолипидного синдрома. Однако в научной литературе имеются противоречивые данные о распространенности и патогенетическом значении аФЛ при COVID-19. По данным исследователей из Китая, половина пациентов, госпитализированных с COVID-19, были по крайней мере транзиторно положительными на аФЛ, которые проявляли патогенность и усиливали тромбоз на мышиной модели [11]. Тогда как исследователи из Италии, напротив, продемонстрировали низкую распространенность аФЛ при тяжелом COVID-19 и отсутствие их связи с тромботическими событиями [12].

Нами был исследован профиль аФЛ в динамике у 141 пациента с COVID-19 разной степени тяжести: у 39 пациентов с легким течением инфекции, у 65 со среднетяжелым и у 37 пациентов с тяжелым течением [13]. В группе с тяжелой формой заболевания большинство пациентов были мужского пола (59,5%), тогда как женщины преобладали в группах пациентов с легкой (82,1%) и среднетяжелой (63,1%) формами. Обращал на себя внимание более старший возраст у пациентов с тяжелой (63 (53–71) лет) и среднетяжелой (60 (43–78) лет) формами заболевания, чем у пациентов с легкой формой (38 (34–54) лет; $p=0,0001$). Вероятность развития тяжелой формы COVID-19 у пациентов с избыточной массой тела или ожирением была значительно выше (ОШ=3,5; 95% ДИ 1,46–8,34, $p=0,009$), как и у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ОШ=3,7; 95% ДИ 1,42–9,55; $p<0,05$), артериальной гипертензией (ОШ=3,3; 95% ДИ 1,28–8,40; $p<0,05$) и сахарным диабетом (ОШ=14,1; 95% ДИ 1,69–116,6; $p<0,05$). Согласно результатам исследования, мужской пол, более старший возраст, избыточная масса тела и ожирение являются безусловными факторами риска тяжести COVID-19, что согласуется с данными других исследований. Установлено, что мужчины характеризуются более высоким уровнем экспрессии протеина ACE2 в альвеолярных эпителиоцитах по сравнению с женщинами [14], и, возможно, вследствие этого мужчины более тяжело болеют COVID-19, чем женщины. Данные метаанализа, проведенного Choi W.-Y. (2021), свидетельствуют о том, что избыточная масса тела и ожирение в 2,3 раза повышают шансы развития тяжелых форм инфекции [15]. Это может быть обусловлено частым сочетанием ожирения с соматическими, эндокринными заболеваниями, метаболическими расстройствами и иммунными нарушениями [16].

Антифосфолипидные антитела классов М и G различной специфичности суммарно в двух точках измерения были обнаружены у 41 (29,1%) больного

с COVID-19 разной степени тяжести, при этом частота выявления аФЛ в трех группах не различалась. У 12 (8,5%) пациентов аФЛ выявлялись только в 1-й точке измерения в разгар заболевания, у 20 (14,2%) – только во 2-й точке в период реконвалесценции и у 9 (6,4%) как в 1-й, так и во 2-й точке измерения. У пациентов с COVID-19 была показана высокая частота выявления некритериальных антител к протромбину (у 22 (15,6%)) и аннексину V (Ан V) (у 16 (11,3%)), которые обнаруживались чаще, чем антитела к КЛ (у 10 (7,1%)) и β 2-ГП-I (у 11 (7,8%)). Harzallah I. et al. (2020) также показали низкую позитивность на IgG/IgM-антитела к КЛ и β 2-ГП-I только у 10% пациентов [17]. Предполагается, что определение профиля аФЛ, включающего как критериальные, так и некритериальные антитела, может быть полезным в оценке риска тромботических событий у больных COVID-19 [18].

Считается, что в большинстве случаев аФЛ, образующиеся при вирусных инфекциях, являются транзиторными, однако, по данным литературы, частота развития тромботических событий у больных с вирус-ассоциированными аФЛ достигает 71% [19]. Предполагается, что некоторые транзиторные аФЛ обладают протромботическим потенциалом. Хотя низкие титры аФЛ не являются предикторами тромботических событий при антифосфолипидном синдроме, важно отметить, что при COVID-19 острое системное воспаление с активацией комплемента могут привести к активации и повреждению эндотелия. В этой ситуации при высокой плотности накопления фосфолипид-связывающих протеинов β 2-ГП-I, аннексина V и протромбина на фосфолипидной поверхности активированного эндотелия даже низкие титры аФЛ могут оказывать патогенное действие, способствуя образованию тромбов.

Повышение уровня аФЛ у перенесших COVID-19 пациентов независимо от тяжести его течения свидетельствует о том, что избыточная активация эндотелия сосудов с экстернализацией фосфолипидов и повышением содержания фосфолипид-связывающих протеинов возможна даже при легком течении инфекционного процесса. По-видимому, аФЛ могут вовлекаться в патогенез COVID-19-ассоциированной коагулопатии и служить дополнительным фактором риска тромбоэмболических осложнений не только у больных в разгар заболевания, но и у реконвалесцентов в постковидном периоде, что было подтверждено обнаружением аФЛ у 29 (20,6%) реконвалесцентов.

В научной литературе имеются немногочисленные сообщения с разноречивыми данными о влиянии COVID-19 на репродуктивную систему женщин. Показано, что COVID-19 повышает риск осложнений беременности, таких как самопроизвольные выкидыши и преждевременные роды. Частота преждевременных родов у беременных женщин с COVID-19 достигает 17% [20], а частота ранних самопроизвольных выкидышей у беременных с COVID-19 выше в 1,7 раза по сравнению с не инфицированными SARS-CoV-2 беременными [21].

Описаны отдельные случаи развития преждевременной недостаточности яичников у женщин после перенесенного COVID-19 [22]. При этом остаются неясными механизмы возникновения этих нарушений. Результаты исследования Youngster M. et al. (2022) предполагают негативное воздействие COVID-19 и зависимость числа полученных ооцитов в программах вспомогательных репро-

дуктивных технологий (BPT) у женщин с бесплодием от времени, прошедшего после заболевания [23].

Известно, что инфекция, вызванная SARS-CoV-2, сопровождается повышением продукции цитокинов, в частности, интерлейкин-6 и фактор некроза опухоли- α , что может привести к цитокиновому шторму, а негативное влияние на репродуктивную функцию может реализовываться через подавление цитокина-ми гипоталамо-гипофизарно-гонадной оси [24].

Одним из возможных механизмов поражения органов репродуктивной системы у женщин под влиянием COVID-19 является аутоиммунный. Matyushkina D. et al. (2022) показали, что развитию аутоиммунных процессов после COVID-19 наиболее подвержены люди с определенным HLA-гаплотипом [25]. У пациентов с COVID-19 обнаружена значительная распространенность аутоантител разной специфичности, включая антинуклеарные антитела, антитела к цитоплазме нейтрофилов, к КЛ и β 2-ГП-I [26]. При постковидном синдроме также найдены антитела к тиреоидной пероксидазе [27].

Известен вклад аутоиммунного фактора в реализацию бесплодия [28], его влияние на процессы оплодотворения и имплантации, формирование плаценты [29]. В настоящее время активно обсуждается связь аФЛ с бесплодием, однако патогенетические механизмы остаются не до конца выясненными. По результатам проведенного метаанализа Chighizola C.B. et al. (2016) пришли к выводу о связи бесплодия с антителами к β 2-ГП-I и некритериальными аФЛ, в том числе антителами к ФЭ, при этом в 5 из 18 включенных в анализ исследований сообщалось о потенциальном вредном воздействии аФЛ на исход программ вспомогательных репродуктивных технологий [30].

Одним из важных показателей состояния репродуктивной системы женщины является овариальный резерв, оценка которого проводится путем подсчета количества антральных фолликулов в яичниках по данным ультразвукового исследования и уровня антимюллера гормона, важное диагностическое значение в случае возникновения нарушений менструального цикла также отводится определению уровня фолликулостимулирующего гоиона [31]. В результате изучения изменения параметров овариального резерва и характеристик менструального цикла у пациенток раннего (до 35 лет включительно) и позднего (старше 35 лет) возраста до и после перенесенного COVID-19 нами была установлена зависимость степени снижения параметров овариального резерва от тяжести течения инфекции и возраста пациенток. Так, выявлена ассоциация среднетяжелого течения COVID-19 у пациенток позднего репродуктивного возраста со снижением овариального резерва (ОШ=5,7; 95% ДИ 1,2–27,3; $p<0,05$) [32].

Также нами было проведено проспективное исследование с изучением широкого спектра сывороточных аутоантител у 135 невакцинированных пациенток, проходивших лечение бесплодия методами BPT, перенесших COVID-19 менее чем за 12 месяцев до цикла BPT в легкой ($n=85$) или среднетяжелой ($n=50$) форме, и их влияния на репродуктивные исходы [33]. Основными клиническими проявлениями инфекционного заболевания у включенных пациенток явились: лихорадка – у 104 (77%), снижение обоняния – у 100 (74,1%), общая слабость – у 90 (66,7%), головная боль – у 51 (37,8%), миал-

гия – у 49 (36,3%), кашель – у 48 (35,5%), насморк – у 39 (28,9%), боли в горле – у 34 (25,2%), одышка – у 20 (14,8%), диарея – у 15 (11,1%), тошнота – у 9 (6,7%). Пневмония была зарегистрирована у 15 пациенток (11,1%) (рис. 2). Антибиотики широкого спектра действия назначались 56 пациенткам (41,5%), индукторы интерферона и препараты интерферонов – 25 (18,5%) и 19 пациенткам (14,1%) соответственно.

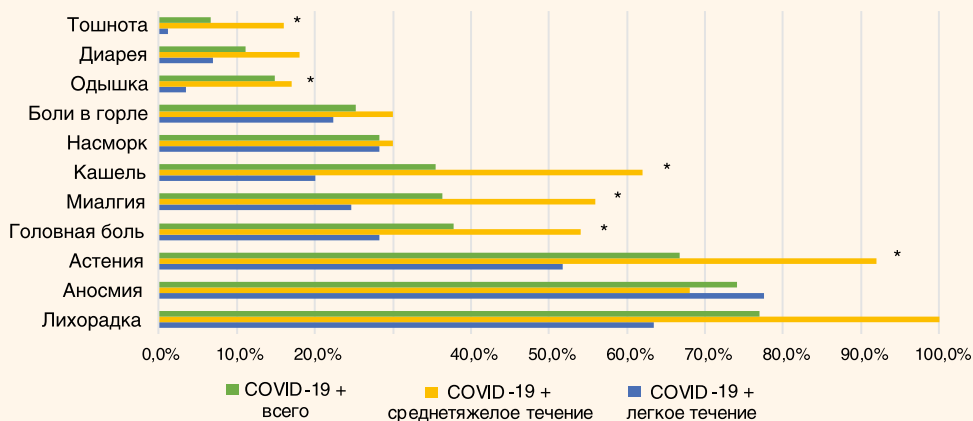


Рис. 2. Клинические симптомы COVID-19 у пациенток в зависимости от тяжести его течения.

* $p < 0,05$

Группу сравнения составили 105 пациенток, не болевших ранее COVID-19. Средний возраст всех включенных в исследование пациенток составил 34 года (Me COVID-19 «+» (Q25-Q75)=31–37 лет, Me COVID-19 «–» (Q25-Q75)=30–36 лет), при этом треть из них находилась в позднем репродуктивном возрасте. Среди не болевших COVID-19 отмечалась большая распространенность аденомиоза, среди перенесших COVID-19 – большая частота аллергических и оториноларингологических заболеваний, а также более высокие масса и индекс массы тела, особенно у пациенток с более тяжелым течением инфекции. Исследование включало определение аФЛ, антител к ядерным антигенам, антигенам щитовидной железы, яичников, трофобласта, гормонам (фолликулостимулирующему гормону).

Показано, что у пациенток, перенесших COVID-19, более часто обнаруживали IgG-антитела к Ан V (8,1%) и фосфатидилэтаноламину (ФЭ) (6,7%) по сравнению с пациентками без COVID-19 в анамнезе (1,9% и 0,95% соответственно; $p < 0,05$), а также отмечались более высокие медианные уровни IgG-антител к ФЭ и IgM-антител к комплексу фосфатидилсерин/протромбин по сравнению с пациентками без наличия COVID-19 в анамнезе. Как известно, у больных COVID-19 отмечается предрасположенность к провоспалительным и гиперкоагуляционным состояниям, повышение риска тромботических событий. Повышенная активация эндотелия сосудов, экстернализация фосфолипидов, повышение содержания естественных антикоагулянтов, связывающих фосфолипиды на поверхности поврежденного эндотелия, в частности Ан V, может способствовать образованию аутоантител к Ан V [34].

В проведенном нами исследовании не было выявлено различий между параметрами оогенеза, эмбриогенеза, частотой беременности и живорождения у пациенток с и без COVID-19 в анамнезе, что согласуется с результатами других исследователей [35]. Однако важно отметить, что сравнение параметров эмбриогенеза между большими подгруппами пациенток с разными временными интервалами от COVID-19 до забора ооцитов (менее 180 дней ($n=85$) или более 180 дней ($n=50$)), показало, что доля полученных бластоцист высокого качества не различалась в этих подгруппах, а доля бластоцист низкого качества была выше у пациенток в подгруппе с временным интервалом менее 180 дней (табл. 1). По-видимому, этот неблагоприятный исход может быть связан с возможным вредным воздействием инфекции, вызванной SARS-CoV-2, на оогенез и качество ооцитов. Orvieto R. и соавт. (2021) предложили избегать применения BPT в течение первых 3 месяцев после COVID-19 [36]. Однако следует отметить, что оптимальная продолжительность необходимого интервала (3 или 6 месяцев) от выздоровления после COVID-19 до цикла BPT требует уточнения.

Важно отметить, что нами была выявлена обратная корреляционная связь между специфическими IgG-антителами к SARS-CoV-2 и параметрами оогенеза и эмбриогенеза, а также между IgG-антителами к ФЭ и числом зрелых ооцитов и зигот, полученных в циклах BPT. Кроме аФЛ, у пациенток, перенесших COVID-19, была найдена более высокая частота выявления IgG-антител к рецептору тиреотропного гормона (8,2%) по сравнению с женщинами, не болевшими COVID-19 (1,9%; $p=0,033$). Полученные результаты согласуются с данными исследования, демонстрирующими повышенные уровни антитиреоидных антител у пациентов через 3 месяца после COVID-19 [27]. Поскольку COVID-19 может вызывать аутоиммунное повреждение щитовидной железы, после тяжелой формы инфекции рекомендуется дальнейшее наблюдение за реконвалесцентами с дисфункцией щитовидной железы.

Неггеро Y. и соавт. (2022) показали негативное влияние SARS-CoV-2 на состояние микроциркуляторного русла ткани яичника и фолликулогенез, в частности, вследствие изменения состава фолликулярной жидкости [37]. В то же время негативная связь, обнаруженная между уровнем IgG к SARS-CoV-2 в фолликулярной жидкости и полученным общим количеством ооцитов и количеством зрелых ооцитов, подтверждает, что COVID-19 может отрицательно влиять на репродуктивные исходы. По-видимому, ооциты, эмбрионы и особенно поздние бластоцисты имеют рецепторный/протеазный аппарат и являются восприимчивыми к инфекции SARS-CoV-2 [8]. Сообщается о более низкой доле эмбрионов высокого качества, полученных в циклах BPT после COVID-19 [36]. Предполагается, что воздействие инфекции SARS-CoV-2, вызывающей системное воспаление, может ухудшать качество развивающихся эмбрионов. В другом исследовании наблюдалось снижение скорости образования бластоцист в группе с COVID-19, что могло быть обусловлено негативным влиянием окислительного стресса на качество ооцитов [38].

При оценке клинических исходов программ BPT у женщин, перенесших COVID-19 средней тяжести, отмечалась высокая частота ранних самопроизвольных выкидышей (12%) (рис. 3).

Таблица 1.

Особенности гаметогенеза и эмбриогенеза у пациенток программ ВРТ с учетом интервала времени, прошедшего с момента COVID-19 до трансвагинальной пункции фолликулов

Показатель	COVID-19 >180 дней, n=50	COVID-19 ≤180 дней, n=85		P ₁ (для 2 групп) P ₂ (для 3 групп)
		COVID-19 61–180 дней, n=65	COVID-19 ≤60 дней, n=20	
Число ооцит–кумулюсных комплексов*	9–5 (6–11)	8 (6–15)		0,749
		10 (6–16)	8 (6–14)	0,937
Число зрелых ооцитов*	6–5 (4–9)	7 (5–11)		0,338
		7 (5–12)	6,5 (5–10)	0,629
Отношение числа зрелых к общему числу ооцитов*	0–75 (0–60–1–0)	0,83 (0,71–0,92)		0,249
		0,83 (0,72–0,92)	0,79 (0,71–0,94)	0,434
Число зигот*		6 (4–10)		0,194
		6 (4–10)	6 (4–9)	0,422
Уровень фертилизации*	0,9 (0,77–1,0)	1 (0,8–1,0)		0,349
		1 (0,80–1,00)	0,96 (0,80–1,00)	0,607
Число бластоцист*	3 (1–5)	3 (1–5)		0,456
		3 (1–6)	3 (1–4)	0,535
Уровень бластуляции*	0,50 (0,25–0,68)	0,54 (0,30–0,71)		0,655
		0,58 (0,33–0,70)	0,40 (0,25–0,75)	0,830
Число бластоцист отличного качества*	1 (0–2)	1 (0–2)		0,665
		1 (0–2)	1 (0–2)	0,894
Отношение бластоцист отличного качества к общему числу бластоцист*	0,32 (0,0–0,66)	0,33 (0,0–0,60)		0,998
		0,33 (0,0–0,60)	0,50 (0,0–0,66)	0,598
Число бластоцист плохого качества	1 (0–2)	1 (1–2)		0,075
		1 (1–2)	1 (0,5–1,5)	0,118
Отношение бластоцист плохого качества к общему числу бластоцист*	0,18 (0,0–0,4)	0,37 (0,14–0,71)		0,006
		0,37 (0,14–0,71)	0,35 (0,10–0,70)	0,021

Примечание. **Me (Q25–Q75), тест Манна–Уитни или Краскела–Уоллиса, *абс. (%), χ^2 -тест

При этом при учете гинекологической заболеваемости (аденомиоза, хронического эндометрита) в качестве конфаундера обнаружена ассоциация среднетяжелого течения инфекции со случаями самопроизвольного прерывания беременности (ОШ=4,8; 95% ДИ 1,10–20,52, $p=0,031$). Следует отметить, что у половины пациенток с выкидышем были обнаружены антитела к Ан V и ФЭ, которые являются возможными факторами риска привычного выкидыша [33]. Эти результаты

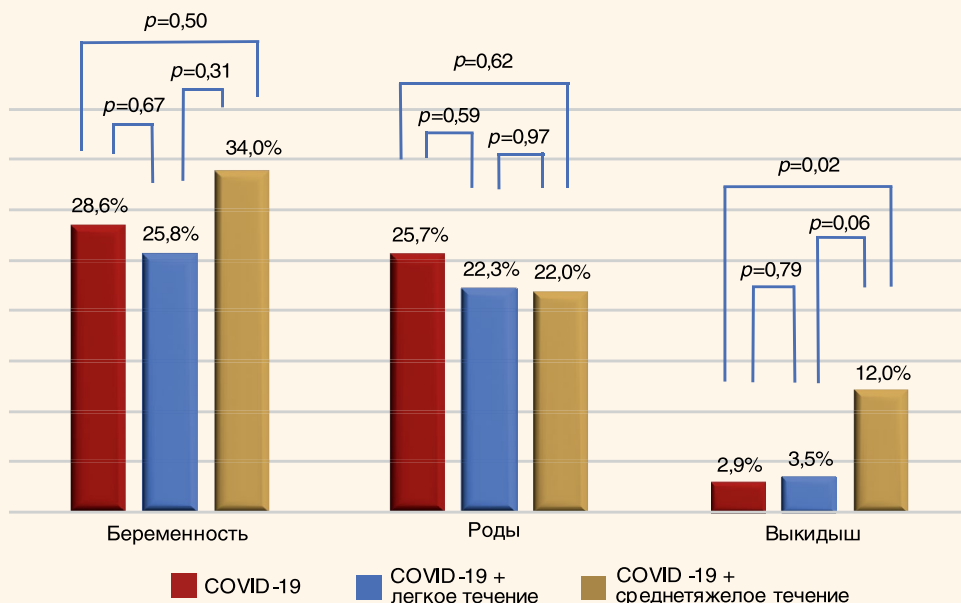


Рис. 3. Результаты программ БРТ в исследуемых группах в зависимости от истории COVID-19 и его течения

согласуются с данными метаанализа, который показал более высокую частоту выявления аФЛ у женщин с неудачами в циклах БРТ, чем у женщин с успешными исходами [39]. Согласно этому метаанализу, у женщин, серопозитивных на аФЛ, частота выкидышей была выше, чем у серонегативных женщин.

По нашим данным, у пациенток, перенесших COVID-19 средней тяжести, наиболее часто наблюдалось присутствие комбинаций 3 и более аутоантител разной специфичности (рис. 4). При этом анализ клинических исходов БРТ у этих пациенток показал более низкую частоту наступления беременности и живорождения, шансы наступления беременности были в 4,9 раза ниже, а шансы родов – в 5,8 раза ниже, чем у женщин без аутоантител [33].

С появлением вакцин от COVID-19 и их повсеместным масштабным применением возрос интерес к изучению влияния вакцинации на репродуктивное здоровье человека [40–42]. Ранее в исследованиях, проведенных на животных и человеке, было показано потенциальное негативное влияние адъювантных вакцин на репродуктивную функцию с вовлечением аутоиммунного механизма [43]. По данным метаанализа, в период с 2016 по 2019 г. в мире было зарегистрировано 500 случаев аутоиммунного/воспалительного синдрома, индуцированного адъювантами (англ. – Autoimmune/Inflammatory Syndrome Induced by Adjuvants – ASIA) [44], который наиболее часто наблюдался при применении вакцин от гепатита В, гриппа и ВПЧ [45]. Первой в мире зарегистрированной вакциной от COVID-19, одобренной Минздравом России, стала комбинированная векторная вакцина Гам-КОВИД-Вак (Спутник V), содержащая аденовирусный вектор с встроенным фрагментом генетического материала SARS-CoV-2 с информацией

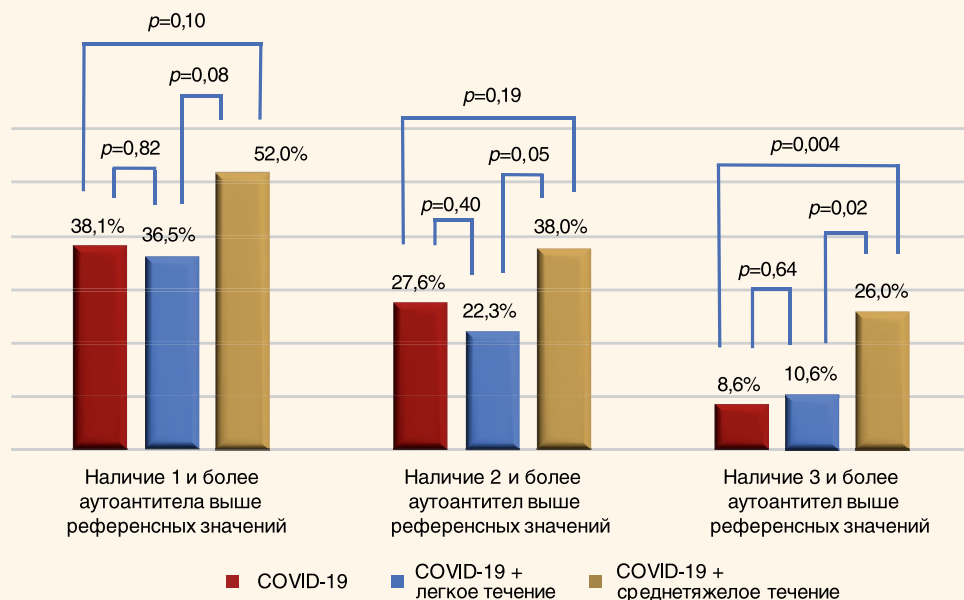


Рис. 4. Доля пациенток с разными комбинациями аутоантител с уровнем выше референсных значений в исследуемых группах

о структуре S-белка шипа вируса, производства ФГБУ «НИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи» Минздрава России [46]. Важно отметить, что вакцина Гам-КОВИД-Вак не содержит адъюванты. Однако среди основных механизмов запуска аутоиммунитета после вакцинации против COVID-19, кроме действия адъювантов, рассматриваются также стимуляция иммунной системы, молекулярная мимикрия, выработка антител к чужеродным пептидам, гомологичным пептидам человека, с перекрестной реактивностью [45].

Для более полного понимания действия вакцинации от COVID-19 на репродуктивное здоровье женщин нами было проведено проспективное исследование широкого спектра аутоиммунных антител, участвующих в развитии ряда системных аутоиммунных заболеваний, у 120 женщин до и после иммунизации отечественной комбинированной векторной вакциной Гам-КОВИД-Вак (Спутник V) [42]. Критериями включения в исследование были возраст от 18 до 49 лет, сохраненная менструальная функция, отсутствие в анамнезе COVID-19, отрицательный результат исследования на SARS-CoV-2 методом ПЦР и отрицательные результаты тестов на антитела IgG и IgM к SARS-CoV-2 перед вакцинацией, отсутствие беременности, лактации и серьезных соматических заболеваний. Средний возраст включенных в исследование пациенток составил $33,3 \pm 7,7$ года. Все женщины характеризовались нормальной массой тела (средний ИМТ составил $23,1$ ($20,1$ – $25,0$) $\text{кг}/\text{м}^2$). Установлено, что наиболее распространенными гинекологическими заболеваниями у данных женщин были миома матки (10,8%) и эндометриоз (10,0%). У 30,0% женщин наблюдались аллергические заболевания, у 21,7% – хронические заболевания желудочно-кишечного тракта, у 15,0% –



Рис. 5. Суммарная частота выявления и динамика уровня аФЛ у женщин после вакцинации против COVID-19

оториноларингологические заболевания. У всех пациенток исследовали овариальный резерв, с помощью иммуноферментного анализа определяли широкий спектр аутоантител, включающий аФЛ, антинуклеарные, анти tireоидные, антиовариальные, анти трофобластические и антигормональные аутоантитела, до вакцинации (1-я точка) и через 90–100 дней после введения 1-го компонента вакцины (2-я точка).

Была показана высокая эффективность и безопасность применения Гам-КОВИД-Вак (Спутник V). Специфические IgG-антитела к SARS-CoV-2 продуцировались у 98,3% вакцинированных женщин, при этом серьезных поствакцинальных побочных реакций после иммунизации не зарегистрировано ни у одной пациентки. Параметры менструального цикла и овариального резерва до и после вакцинации значимо не различались. Повышения уровня аутоантител выше референсных значений после проведения вакцинации не было обнаружено, за исключением транзиторного повышения уровня анти-ФЭ IgM и анти-дсДНК IgG. Корреляционная связь между уровнем гормонов, отражающих овариальный резерв, и уровнем аутоантител не была выявлена, что косвенно свидетельствовало об отсутствии негативного влияния аутоантител на репродуктивный потенциал женщин. Транзиторное повышение уровня IgM-антител к ФЭ после вакцинации отмечалось в 20 (16,7%) случаях. При этом у 7 (5,8%) серопозитивных женщин аФЛ впервые появились после вакцинации (рис. 5).

При исследовании аутоантител другой специфичности, включающих антинуклеарные, анти tireоидные, антиовариальные, анти трофобластические и антигормональные аутоантитела, наблюдалась высокая суммарная распространенность этих аутоантител у обследованных женщин как до, так и после вакцинации



Рис. 6. Суммарная частота выявления и динамика уровня аутоантител к антигенам клеточного ядра, щитовидной железы, тканям и гормонам репродуктивной системы у женщин после вакцинации против COVID-19

(у 70,8 и 75% соответственно) (рис. 6). Следует отметить, что у вакцинированных женщин во 2-й точке выявлялось транзитное повышение уровня IgG-антител к дсДНК в 18 (15%) случаях, при этом в 14 (11,7%) случаях антитела впервые были обнаружены после вакцинации. При повторном исследовании сывороток крови, проведенном через 3 месяца, отмечалось снижение уровня антител к ФЭ и дсДНК до референсных значений.

После вакцинации против COVID-19 у пациенток с бесплодием сохранялась высокая эффективность программ ВРТ, при этом частота наступления беременности составляла 46,1%, а частота родов – 30,7%, что свидетельствовало об отсутствии негативного влияния вакцинации на репродуктивные исходы.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, результаты проведенных нами исследований продемонстрировали:

- возможность образования у больных COVID-19 аФЛ, в частности не-критериальных антител к протромбину и Ан V которые могут вовлекаться в патогенез COVID-19-ассоциированной коагулопатии и служить фактором риска тромбоэмболических осложнений как у больных, так и у реконвалесцентов;
- возможное негативное влияние перенесенного COVID-19, как прямое, так и опосредованное аутоантителами, главным образом аФЛ, на исходы

программ ВРТ и течение беременности на ранних сроках; частоту наступления беременности и живорождения у пациенток, перенесших тяжелую форму COVID-19;

- высокую эффективность и безопасность комбинированной векторной вакцины Гам-КОВИД-Вак (Спутник V) против COVID-19, возможность транзитного повышения уровня сывороточных аутоантител к ФЭ и дсДНК после вакцинации, отсутствие негативного влияния вакцинации на репродуктивное здоровье женщин и исходы в циклах ВРТ;
- необходимость индивидуального подхода к подготовке к программам ВРТ, планированию и ведению беременности с учетом возможного негативного влияния инфекции, вызванной SARS-CoV-2, давности заболевания и наличия аутоиммунного фактора.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Agostinis C., Toffoli M., Spazzapan M. et al. SARS-CoV-2 modulates virus receptor expression in placenta and can induce trophoblast fusion, inflammation and endothelial permeability // *Front. Immunol.* 2022. Vol. 13. P. 957224. DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.957224>
2. Qi J., Zhou Y., Hua J. et al. The scRNA-seq expression profiling of the receptor ACE2 and the cellular protease TMPRSS2 reveals human organs susceptible to SARS-CoV-2 infection // *Int. J. Environ. Res. Public Health.* 2021. Vol. 18, N 1. P. 284. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijerph18010284>
3. Reis F.M., Bouissou D.R., Pereira V.M. et al. Angiotensin-(1-7), its receptor Mas, and the angiotensin-converting enzyme type 2 are expressed in the human ovary // *Fertil. Steril.* 2011. Vol. 95, N 1. P. 176–181. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2010.06.060>
4. Montano M., Victor A.R., Griffin D.K. et al. SARS-CoV-2 can infect human embryos // *Sci. Rep.* 2022. Vol. 12, N 1. P. 15451. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-022-18906-1>
5. Менжинская И.В., Ермакова Д.М., Сыркашева А.Г. и др. Антитела к ангиотензинпревращающему ферменту 2 у пациенток с бесплодием, перенесших COVID-19, и фертильных женщин // *Акушерство и гинекология.* 2023. № 2. С. 71–78. DOI: <https://doi.org/10.18565/aig.2022.284>
6. Mohkhedkar M., Venigalla S.S.K., Janakiraman V. Untangling COVID-19 and autoimmunity: Identification of plausible targets suggests multi organ involvement // *Mol. Immunol.* 2021. Vol. 137. P. 105–113. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.molimm.2021.06.021>
7. Woodruff M.C., Ramonell R.P., Nguyen D.C. et al. Extrafollicular B cell responses correlate with neutralizing antibodies and morbidity in COVID-19 // *Nat. Immunol.* 2020. Vol. 21, N 12. P. 1506–1516. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41590-020-00814-z>
8. Caso F., Costa L., Ruscitti P. et al. Could Sars-coronavirus-2 trigger autoimmune and/or autoinflammatory mechanisms in genetically predisposed subjects? // *Autoimmun. Rev.* 2020. Vol. 19, N 5. P. 102524. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2020.102524>
9. Ehrenfeld M., Tincani A., Andreoli L. et al. Covid-19 and autoimmunity // *Autoimmun. Rev.* 2020. Vol. 19, N 8. P. 102597. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2020.102597>
10. Chen Y., Xu Z., Wang P. et al. New-onset autoimmune phenomena post-COVID-19 vaccination // *Immunology.* 2022. Vol. 165, N 4. P. 386–401. DOI: <https://doi.org/10.1111/imm.13443>

11. Zuo Y., Estes S.K., Ali R.A. et al. Prothrombotic autoantibodies in serum from patients hospitalized with COVID-19 // Sci. Transl. Med. 2020. Vol. 12, N 570. P. eabd3876. DOI: <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.abd3876>
12. Borghi M.O., Beltagy A., Garrafa E. et al. Anti-phospholipid antibodies in COVID-19 are different from those detectable in the anti-phospholipid syndrome // Front. Immunol. 2020. Vol. 11. P. 584241. DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.584241>
13. Долгушина Н.В., Менжинская И.В., Безнощенко О.С. и др. Профиль антифосфолипидных антител и состояние системы комплемента у больных COVID-19 разной степени тяжести // Медицинская иммунология. 2022. Т. 24, № 2. С. 351–366. DOI: <https://doi.org/10.15789/1563-0625-POA-2465>
14. Sun P., Lu X., Xu C. et al. Understanding of COVID-19 based on current evidence // J. Med. Virol. 2020. Vol. 92, N 6. P. 548–551. DOI: <https://doi.org/10.1002/jmv.25722>
15. Choi W.Y. Mortality Rate of Patients With COVID-19 Based on Underlying Health Conditions // Disaster Med. Public Health Prep. 2021. P. 1–6. DOI: <https://doi.org/10.1017/dmp.2021.139>
16. Долгушина Н.В., Кречетова Л.В., Иванец Т.Ю. и др. Влияние иммунного статуса на тяжесть течения COVID-19 // Акушерство и гинекология. 2020. № 9. С. 129–137. DOI: <https://doi.org/10.18565/aig.2020.9.129-137>
17. Harzallah I., Debliquis A., Drénou B. Lupus anticoagulant is frequent in patients with Covid-19 // J. Thromb. Haemost. 2020. Vol. 18, N 9. P. 2064–2065. DOI: <https://doi.org/10.1111/jth.14867>
18. Devreese K.M.J., Linskens E.A., Benoit D., Peperstraete H. Antiphospholipid antibodies in patients with COVID-19: a relevant observation? // J. Thromb. Haemost. 2020. Vol. 18, N 9. P. 2191–2201. DOI: <https://doi.org/10.1111/jth.14994>
19. Abdel-Wahab N., Lopez-Olivo M.A., Pinto-Patarroyo G.P., Suarez-Almazor M.E. Systematic review of case reports of antiphospholipid syndrome following infection // Lupus. 2016. Vol. 25, N 14. P. 1520–1531. DOI: <https://doi.org/10.1177/0961203316640912>
20. Allotey J., Stallings E., Bonet M. et al. Clinical manifestations, risk factors, and maternal and perinatal outcomes of coronavirus disease 2019 in pregnancy: living systematic review and meta-analysis // BMJ. 2020. Vol. 370. P. m3320. DOI: <https://doi.org/10.1136/bmj.m3320>
21. Balachandren N., Davies M.C., Hall J.A. et al. SARS-CoV-2 infection in the first trimester and the risk of early miscarriage: a UK population-based prospective cohort study of 3041 pregnancies conceived during the pandemic // Hum. Reprod. 2022. Vol. 37, N 6. P. 1126–1133. DOI: <https://doi.org/10.1093/humrep/deac062>
22. Bechmann N., Maccio U., Kotb R. et al. COVID-19 Infections in gonads: consequences on fertility? // Hormone Metab. Res. 2022. Vol. 54, N 8. P. 549–555. DOI: <https://doi.org/10.1055/a-1891-6621>
23. Youngster M., Avraham S., Yaakov O. et al. IVF under COVID-19: treatment outcomes of fresh ART cycles // Hum. Reprod. 2022. Vol. 37, N 5. P. 947–953. DOI: <https://doi.org/10.1093/humrep/deac043>
24. Maiorino M.I., Bellastella G., Giugliano D., Esposito K. From inflammation to sexual dysfunctions: a journey through diabetes, obesity, and metabolic syndrome // J. Endocrinol. Invest. 2018. Vol. 41, N 11. P. 1249–1258. DOI: <https://doi.org/10.1007/s40618-018-0872-6>
25. Matyushkina D., Shokina V., Tikhonova P. et al. Autoimmune effect of antibodies against the SARS-CoV-2 nucleoprotein // Viruses. 2022. Vol. 14, N 6. P. 1141. DOI: <https://doi.org/10.3390/v14061141>

26. Sacchi M.C., Tamiazzo S., Stobbione P. et al. SARS-CoV-2 infection as a trigger of autoimmune response // Clin. Transl. Sci. 2021. Vol. 14, N 3. P. 898–907. DOI: <https://doi.org/10.1111/cts.12953>
27. Lui D.T.W., Lee C.H., Chow W.S. et al. Long COVID in patients with mild to moderate disease: do thyroid function and autoimmunity play a role? // Endocr. Pract. 2021. Vol. 27, N 9. P. 894–902. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.eprac.2021.06.016>
28. Менжинская И.В., Ермакова Д.М., Павлович С.В., Долгушина Н.В. Особенности профиля сывороточных аутоантител к гормонам репродуктивной системы и стероидогенным ферментам у пациенток с эндометриоз-ассоциированным бесплодием и без эндометриоза // Акушерство и гинекология. 2024. № 12. С. 128–138. DOI: <https://doi.org/10.18565/aig.2024.296>
29. Khizroeva J., Nalli C., Bitsadze V. et al. Infertility in women with systemic autoimmune diseases // Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab. 2019. Vol. 33, N 6. P. 101369. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.beem.2019.101369>
30. Chighizola C.B., de Jesus G.R., Branch D.W. The hidden world of anti-phospholipid antibodies and female infertility: A literature appraisal // Autoimmun. Rev. 2016. Vol. 15, N 6. P. 493–500. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2016.01.018>
31. Долгушина Н. В., Корсак В. С., Корнеева И. В. и др. Женское бесплодие // Клинические рекомендации. М., 2024. 91 с.
32. Ермакова Д.М., Долгушин Г.О., Иванец Т.Ю. и др. Влияние COVID-19 на овариальный резерв у женщин // Акушерство и гинекология. 2022. № 10. С. 123–128. DOI: <https://doi.org/10.18565/aig.2022.10.123-128>
33. Dolgushina N.V., Menzhinskaya I.V., Ermakova D.M. et al. The effect of COVID-19 severity, associated serum autoantibodies and time interval after the disease on the outcomes of fresh oocyte ART cycles in non-vaccinated patients // J. Clin. Med. 2023. Vol. 12, N 13. P. 4370. DOI: <https://doi.org/10.3390/jcm12134370>
34. Knight J.S., Caricchio R., Casanova J-L. et al. The intersection of COVID-19 and autoimmunity // J. Clin. Invest. 2021. Vol. 131, N 24. P. e154886. DOI: <https://doi.org/10.1172/JCI154886>
35. Ding T., Wang T., Zhang J. et al. Analysis of ovarian injury associated with COVID-19 disease in reproductive-aged women in Wuhan, China: an observational study // Front. Med. 2021. Vol. 8. P. 635255. DOI: <https://doi.org/10.3389/fmed.2021.635255>
36. Orvieto R., Segev-Zahav A., Aizer A. Does COVID-19 infection influence patients' performance during IVF-ET cycle?: an observational study // Gynecol. Endocrinol. 2021. Vol. 37, N 10. P. 895–897. DOI: <https://doi.org/10.1080/09513590.2021.1918080>
37. Herrero Y., Pascuali N., Velázquez C. et al. SARS-CoV-2 infection negatively affects ovarian function in ART patients // Biochim. Biophys. Acta Mol. Basis Dis. 2022. Vol. 1868, N 1. P. 166295. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2021.166295>
38. Prasad S., Tiwari M., Pandey A.N. et al. Impact of stress on oocyte quality and reproductive outcome // J. Biomed. Sci. 2016. Vol. 23. P. 36. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12929-016-0253-4>
39. Gao R., Zeng R., Qing P. et al. Antiphospholipid antibodies and pregnancy outcome of assisted reproductive treatment: a systematic review and meta-analysis // Am. J. Reprod. Immunol. 2021. Vol. 86, N 4. P. e13470. DOI: <https://doi.org/10.1111/aji.13470>
40. Orvieto R., Noach-Hirsh M., Segev-Zahav A. et al. Does mRNA SARS-CoV-2 vaccine influence patients' performance during IVF-ET cycle? // Reprod. Biol. Endocrinol. 2021. Vol. 19, N 1. P. 69. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12958-021-00757-6>

41. Bentov Y., Beharier O., Moav-Zafirir A. et al. Ovarian follicular function is not altered by SARS-CoV-2 infection or BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccination // Hum. Reprod. 2021. Vol. 36, N 9. P. 2506–2513. DOI: <https://doi.org/10.1093/humrep/deab182>
42. Долгушина Н.В., Драпкина Ю.С., Кречетова Л.В. и др. Вакцина Гам-КОВИД-Вак (Спутник V) не оказывает негативного влияния на овариальный резерв у женщин репродуктивного возраста // Акушерство и гинекология. 2021. № 7. С. 81–86. DOI: <https://doi.org/10.18565/aig.2021.7.81-86>
43. World Health Organization. Module 2: types of vaccine and adverse reactions // Vaccine Safety Basics. 2013. P. 38–60.
44. Guimarães L.E., Baker B., Perricone C., Shoenfeld Y. Vaccines, adjuvants and autoimmunity // Pharmacol. Res. 2015. Vol. 100. P. 190–209. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2015.08.003>
45. Watad A., Bragazzi N.L., McGonagle D. et al. Autoimmune/inflammatory syndrome induced by adjuvants (ASIA) demonstrates distinct autoimmune and autoinflammatory disease associations according to the adjuvant subtype: Insights from an analysis of 500 cases // Clin. Immunol. 2019. Vol. 203. P. 1–8. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.clim.2019.03.007>
46. Logunov D.Y., Dolzhikova I.V., Shcheblyakov D.V. et al. Safety and efficacy of an rAd26 and rAd5 vector-based heterologous prime-boost COVID-19 vaccine: an interim analysis of a randomised controlled phase 3 trial in Russia // Lancet. 2021. Vol. 397, N 10275. P. 671–681. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00234-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00234-8)

Глава 16

Особенности противовирусного иммунного ответа у лиц, переболевших COVID-19, и у вакцинированных вакциной Гам-КОВИД-Вак

Кречетов С.П., Вторушина В.В., Инвиева Е.В., Городнова Е.А., Колесник С.В., Боровиков П.И., Кречетова Л.В., Долгушина Н.В., Сухих Г.Т.

РЕЗЮМЕ

Исследован Т-клеточный ответ у лиц, переболевших COVID-19 легкой и средней степени тяжести, и у вакцинированных вакциной Гам-КОВИД-Вак. Доля лиц с Т-клеточным ответом на антигены SARS-CoV-2 составила у контрольных лиц – 12%, переболевших – 70%, вакцинированных – 52%. Более половины вакцинированных лиц с Т-клеточным ответом имели признаки бессимптомного инфицирования.

ВВЕДЕНИЕ

Внутриклеточный паразитизм вирусов существенно ограничивает возможность иммунного противодействия вирусному заражению организма за счет антител [1–3]. Неэффективность гуморального иммунитета для предотвращения заражения вирусами эпителиальных клеток усугубляется невозможностью постоянного поддержания высокого уровня специфических антител в области основных входных ворот вирусной инфекции – в слизистых и на их поверхности [4–6]. Однако презентация на поверхности зараженных клеток эпитопов синтезируемых вирусных белков в составе молекул главного комплекса гистосовместимости (МНС) I класса [7, 8] позволяет выявлять и подавлять заражен-

ные клетки за счет Т-клеточных механизмов распознавания и удаления клеток, внутри которых синтезируются чужие или свои видоизмененные белки [9–11]. После появления клеток с экспрессией чужеродных для организма вирусных эпитопов возникает Т-клеточная иммунная реакция с образованием клеток памяти [12–14], позволяющими повысить скорость нарастания и силу Т-клеточного иммунного ответа при повторном заражении тем же возбудителем [15, 16]. Поэтому присутствие в организме Т-лимфоцитов, специфически активируемых эпитопами определенного вируса, говорит о наличии необходимой составляющей противовирусного иммунитета, которая может быть следствием естественного (перенесенная инфекция) [17, 18] или искусственного (вакцинация) [19, 20] контакта иммунной системы с вирусом или его компонентами.

Продукция интерферона- γ (IFN- γ) является отличительной особенностью цитотоксических Т-лимфоцитов и Th1 Т-хелперов, активирующихся при взаимодействии с клетками, на поверхности которых молекулы МНС I и II класса представляют чужеродные эпитопы [21, 22]. Поэтому способность лимфоцитов продуцировать IFN- γ широко исследуется как для расширения понимания общих основ Т-клеточного иммунного ответа [23, 24], так и для оценки участия Т-лимфоцитов в частных его проявлениях, в том числе в противовирусном иммунитете [25, 26]. Количество и особенности продуцирующих IFN- γ лимфоцитов периферической крови, определяемые при специфической стимуляции антигенами вируса, выступают как показатели, которые должны отражать Т-клеточную составляющую иммунного ответа организма на вирусную инфекцию или вакцинацию [27, 28].

Описанные особенности взаимодействия вирусов с организмом хозяина и особенности развития ответа иммунной системы хозяина на вирусную инфекцию указывают на ограниченные возможности вакцин, содержащих только белковые антигены вирусов. Отсутствие у таких вакцин способности к обеспечению внутриклеточного синтеза вирусных белков и отсутствие презентации эпитопов вирусных белков в составе МНС I класса приводит к возникновению только гуморального иммунного ответа [29, 30]. Указанный недостаток отсутствует у вакцин, созданных на основе живого ослабленного вируса [31], нереплицирующегося ДНК вектора с встроенным фрагментом ДНК вируса [32], плазмиды с встроенным фрагментом ДНК вируса [33] и матричной РНК, кодирующей белки вируса [34]. При этом только первая из перечисленных вакцин обладает возможностью полной презентации антигенов вируса, а возможности остальных ограничены одним или несколькими белками и даже эпитопами [35]. Однако высокие требования к ослабленному штамму вируса и его производству приводят к тому, что вакцины на основе ослабленного вируса, хотя и являются классическими, но оказываются непривлекательными для экстренного создания в условиях пандемий [36]. В этой связи получили развитие разработка и внедрение в практику противовирусных вакцин на основе генноинженерных конструкций, среди которых важное место занимают комбинированные аденовирусные векторные вакцины [37]. Целью настоящей работы является исследование особенностей IFN- γ продуцирующих Т-клеток у переболевших COVID-19 и у вакцинированных комбинированной векторной вакциной Гам-КОВИД-Вак.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование проведено в соответствии с Хельсинкской декларацией и одобрено Институциональным этическим комитетом ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Минздрава России (протокол № 10 от 5 ноября 2021 г.). Исследовали образцы венозной крови лиц, перенесших заболевание COVID-19, лиц, вакцинированных от COVID-19, а также лиц, не вакцинированных от COVID-19, у которых в анамнезе не было положительного анализа ПЦР на SARS-CoV-2. В группу вакцинированных включали образцы крови лиц, вакцинированных против SARS-CoV-2 полным курсом вакцинации с использованием комбинированной векторной вакцины Гам-КОВИД-Вак (НИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи Минздрава России). Мононуклеары периферической крови (МНПК) выделяли общепринятым методом [38] в градиенте плотности на основе раствора фиколла (НИИ «ПанЭко»). Оценка Т-клеточного иммунного ответа проводили с использованием набора реагентов «ТиграТест SARS-CoV-2» («ГЕНЕРИУМ»), который предназначен для подсчета Т-лимфоцитов, секретирующих IFN- γ по методу иммуноферментных пятен (ELISPOT, Enzyme Linked SPOT analysis). Для специфической стимуляции в испытании использовали два набора пептидов, несущих эпитопы разных белков вируса SARS-CoV-2. Один набор (АГ1) включает пептиды с эпитопами S-белка шипа оболочки вируса, другой набор (АГ2) включает пептиды с эпитопами нуклеокапсидного N-белка, мембранного М-белка и вспомогательных (неструктурных) белков (ORF3, ORF7). Определение содержания антител к белкам SARS-CoV-2 в сыворотке проводили методом твердофазного иммуноферментного анализа. В работе использовали наборы реагентов для определения IgG-антител (IgG-S_X) к рецепторсвязывающему домену S-белка «SARS-CoV-2-IgG-ИФА» («ХЕМА») и IgG-антител к S- (IgG-S_B) и N-белкам (IgG-N_B) SARS-CoV-2 «SARS-CoV-2-АТ спектр-ИФА-БЕСТ» («Вектор Бест»). Определение концентрации цитокинов в образцах культуральной среды МНПК, полученных в ходе оценки Т-клеточного иммунного ответа, проводили мультиплексным методом с использованием 17-плексной панели Bio-Plex Pro Human Cytokine 17-plex Assay («Bio-Rad»). Определяли содержание цитокинов групп Th1 (IL-1 β , IL-2, IL-6, IL-12, IL-17, IFN- γ), Th2 (IL-4, IL-5, IL-10, IL-13, TNF- α), хемокинов (IL-8, MCP-1, MIP-1 β) и факторов роста (IL-7, G-CSF, GM-CSF). Статистический анализ полученных результатов производили с использованием программного обеспечения Microsoft Office Excel 2007 и пакета статистических программ MedCalc Software v. 14.8.1. Биоинформационный анализ проводили с использованием пакета программ WOLFRAM MATHEMATICA 13.0.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Согласно полученным результатам, заболевание COVID-19 и вакцинация Гам-КОВИД-Вак приводят к значимому повышению содержания в организме Т-лимфоцитов, отвечающих повышенной выработкой IFN- γ в ответ на специфическую стимуляцию обоими наборами пептидов (рис. 1). У переболевших субъектов

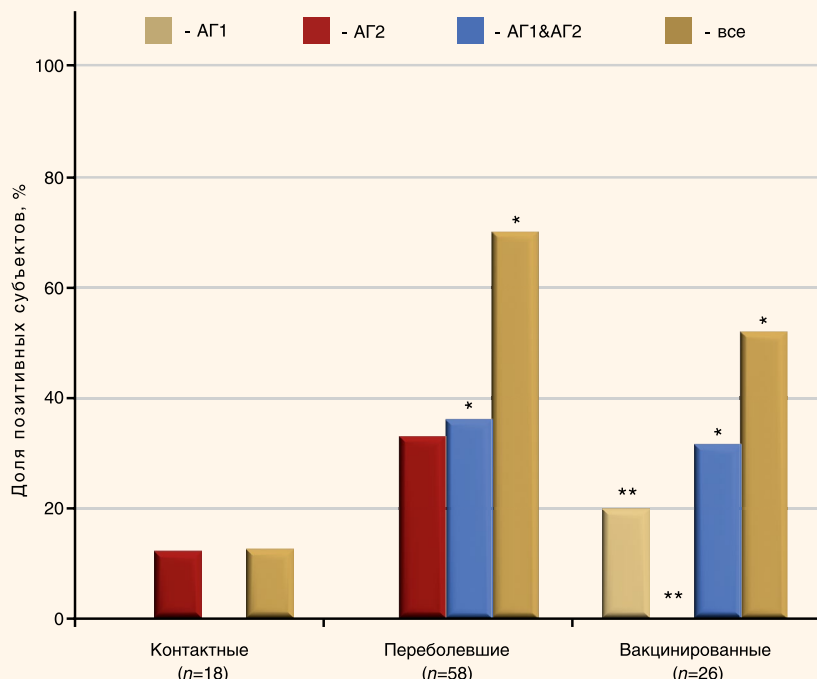


Рис. 1. Результаты определения активированных Т-лимфоцитов в образцах МНПК. Доли субъектов с положительным результатом испытания на наличие Т-клеточного иммунного ответа на антигены вируса SARS-CoV-2. AG1 и AG2 – положительный ответ на антигены только одного набора, AG1&AG2 – положительный ответ одновременно на антигены обоих наборов.

* $p < 0,01$ при сравнении по тому же показателю с субъектами контрольной группы;

** $p < 0,01$ при сравнении по тому же показателю с переболевшими субъектами

отмечается преобладание количества Т-лимфоцитов, активируемых пептидами набора AG2. У вакцинированных субъектов при преобладании Т-лимфоцитов, активируемых пептидами набора AG1 наблюдается наличие значимых количеств лимфоцитов, активируемых пептидами набора AG2, эпитопы которых не должны были появляться в организме при вакцинации. При этом среди переболевших субъектов нет положительных только со значимым ответом на антигены набора AG1, а среди вакцинированных – только набора AG2. Однако в обеих этих группах у не менее чем половины положительных субъектов одновременно имеются как Т-лимфоциты, отвечающие на антигены набора AG1, так и Т-лимфоциты, отвечающие на антигены набора AG2. Суммарно доля субъектов с положительным заключением о Т-клеточном ответе на антигены составила в группе контрольных 12%, в группе переболевших – 70% и в группе вакцинированных – 52%.

В соответствии с полученными данными о серопозитивности (рис. 2) у субъектов контрольной группы искомые антитела выявляются очень слабо, тогда как у переболевших и вакцинированных имеет место значительно более высокий уровень антител, соответствующий антигенному составу вызвавшего гуморальный иммунный ответ источника антигена. Согласно полученным данным,

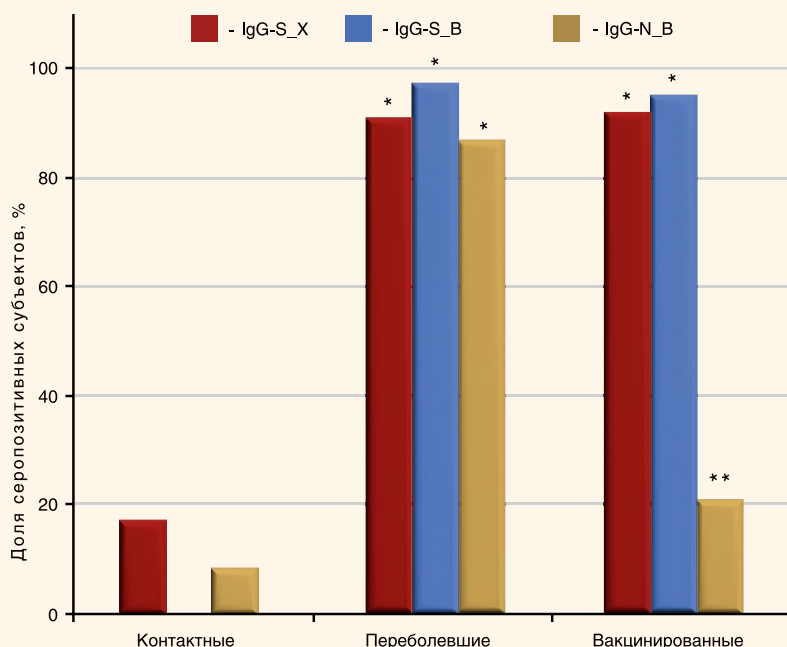


Рис. 2. Результаты определения антител к антигенам белков SARS-CoV-2 в сыворотке крови обследованных субъектов. Доли серопозитивных субъектов (индекс позитивности >1,1) в обследованных группах субъектов к антигенам белков SARS-CoV-2.

* $p < 0,01$ при сравнении с результатом оценки тем же методом в образцах сыворотки субъектов контрольной группы; ** $p < 0,01$ при сравнении с результатом оценки тем же методом в образцах сыворотки переболевших субъектов

к серопозитивным по антителам к антигенам S-белка относится основное количество (более 90%) переболевших и вакцинированных, а субъекты, серопозитивные по антителам к антигенам N-белка, составляют около 90% только в группе переболевших.

Неспецифическая поликлональная стимуляция с использованием ОКТЗ-моноклональных антител к поверхностному маркеру Т-лимфоцитов CD3, приводит к значимому повышению содержания большинства цитокинов в культуральной среде с МНПК субъектов всех групп (рис. 3). При этом больший прирост содержания цитокинов в среде с неспецифически стимулированными МНПК по сравнению с нестимулированными МНПК наблюдается и у переболевших, и у вакцинированных. В отличие от неспецифической стимуляции ОКТЗ, специфическая стимуляция пептидами вируса SARS-CoV-2 в виде наборов АГ1 (рис. 4, а) и АГ2 (рис. 4, б) не приводит к увеличению содержания цитокинов в среде культивирования МНПК всех групп субъектов. При этом в подавляющем большинстве случаев в присутствии пептидов вируса содержание цитокинов ниже и во многих случаях достоверно ниже.

В соответствии с полученными данными о серопозитивности (рис. 2) у субъектов контрольной группы искомые антитела выявляются очень слабо, тогда

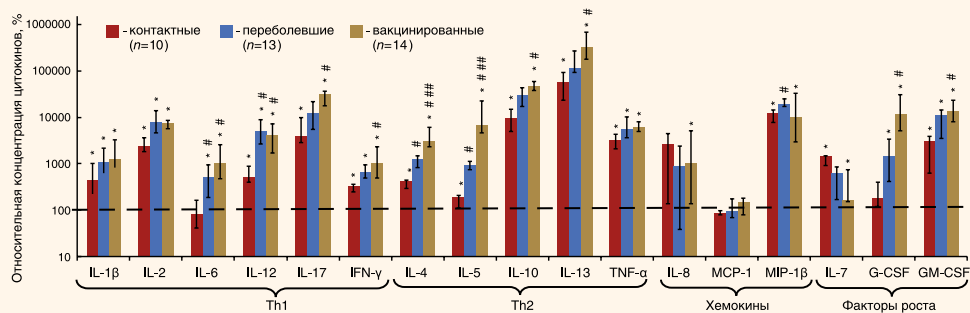


Рис. 3. Содержание цитокинов в среде культивирования МНПК при неспецифической стимуляции ОКТЗ. Относительная концентрация цитокина представляет собой величину, равную отношению измеренной истинной концентрации цитокина в образце к медиане результатов измерений истинной концентрации этого цитокина в образцах без стимуляции МНПК субъектов данной группы.

* $p < 0,01$ при сравнении образцов без стимуляции (Ме относительной концентрации цитокина 100%) с образцами с неспецифической стимуляцией внутри группы; # $p < 0,01$ при сравнении образцов с неспецифической стимуляцией между данной и контрольной группами; ** $p < 0,01$ при сравнении образцов с неспецифической стимуляцией между группами вакцинированных и переболевших субъектов.

как у переболевших и вакцинированных имеет место значительно более высокий уровень антител, соответствующий антигенному составу вызвавшего гуморальный иммунный ответ источника антигена. Согласно полученным данным, к серопозитивным по антителам к антигенам S-белка относится основное количество (более 90%) переболевших и вакцинированных, а субъекты, серопозитивные по антителам к антигенам N-белка, составляют около 90% только в группе переболевших.

Биоинформационный анализ с кластеризацией субъектов показал, что при использовании только измерявшихся в данной работе показателей клеточного и гуморального иммунитета (рис. 5, а) каждый из 3 кластеров (количество кластеров выбрано, исходя из количества групп в исследовании), выделяемых алгоритмом с лучшей кластеризацией, включает представителей всех групп. При этом, несмотря на невозможность принять гипотезу о совпадении состава кластеров по наличию субъектов разных клинических групп ($p(\chi^2) = 0,0004$ и $K_s = 0,410$ для соответствующей таблицы сопряженности признаков на врезке), полученные достоверные различия не позволяют ни один кластер охарактеризовать как образованный представителями одной клинической группы.

При разделении субъектов на три кластера с включением клеточного и гуморального иммунитета вместе с показателями цитокинового профиля (рис. 5, б), кластеры характеризуются не только лучшей сопряженностью таблицы представленности субъектов разных клинических групп ($p(\chi^2) < 0,0001$ и $K_s = 0,732$), но и лучшей привязанностью к клиническим группам. В кластере, включающем практически всех представителей контрольных субъектов (9 из 10), отсутствуют переболевшие и незначимо представлены вакцинированные (1 из 14). Все переболевшие входят в состав другого кластера, в котором их, как и в случае использования для кластеризации показателей клеточного и гуморального иммунитета, дополняет значимое количество вакцинированных (5 из 14). Третий

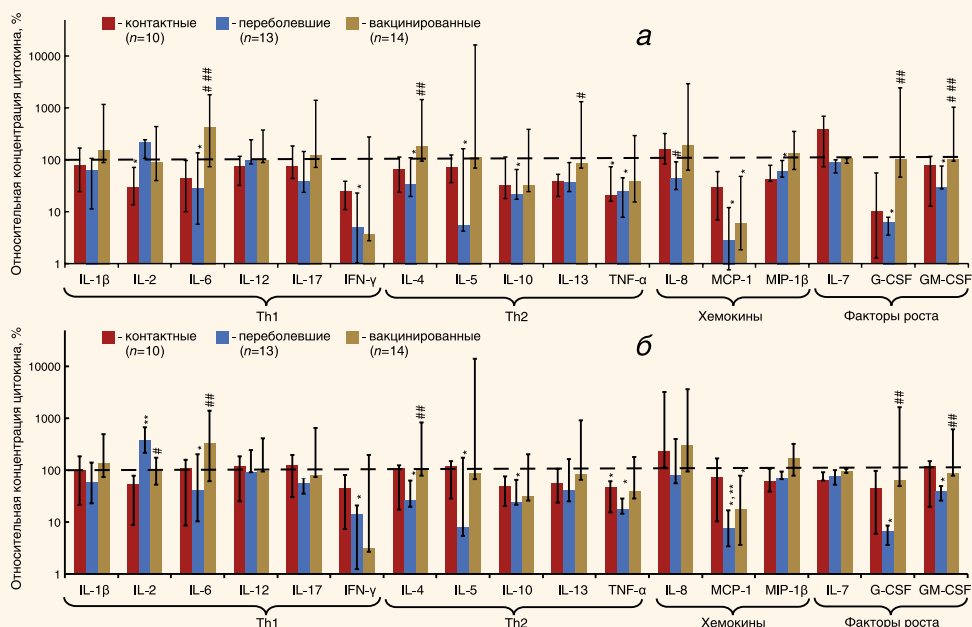


Рис. 4. Содержание цитокинов в среде культивирования МНПК при специфической стимуляции пептидами вируса SARS-CoV-2 в виде наборов АГ1 (а) и АГ2 (б). Относительная концентрация цитокина представляет собой величину, равную отношению измеренной истинной концентрации цитокина в образце к медиане результатов измерений истинной концентрации этого цитокина в образцах без стимуляции МНПК субъектов данной группы.

* $p < 0,01$ при сравнении образцов без стимуляции (Ме относительной концентрации цитокина 100%) с образцами со специфической стимуляцией внутри группы;

** $p < 0,01$ при сравнении образцов со специфической стимуляцией разными наборами пептидов SARS-CoV-2 внутри группы; # $p < 0,01$ при сравнении образцов с одинаковой специфической стимуляцией между данной и контрольной группами;

$p < 0,01$ при сравнении образцов с одинаковой специфической стимуляцией между группами вакцинированных и переболевших субъектов

кластер образован практически только вакцинированными, при отсутствии переболевших и незначимом количестве контрольных (1 из 10) субъектов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, особенности противовирусных клеточного и гуморального иммунного ответов в сенсibiliзируемом организме определяются презентацией всех антигенов полноценным вирусом SARS-CoV-2 (заболевание) и только антигенов S-белка векторной вакциной Гам-КОВИД-Вак (вакцинация). Однако невозможность исключить невыявленное бессимптомное инфицирование во время пандемии, по-видимому, является причиной обнаружения у вакцинированных субъектов значимого Т-клеточного ответа на антигены, не относящиеся к S-белку. При наличии положительного заключения о наличии гуморального иммунного ответа у более 90% инфицированных и вакцинированных заклече-

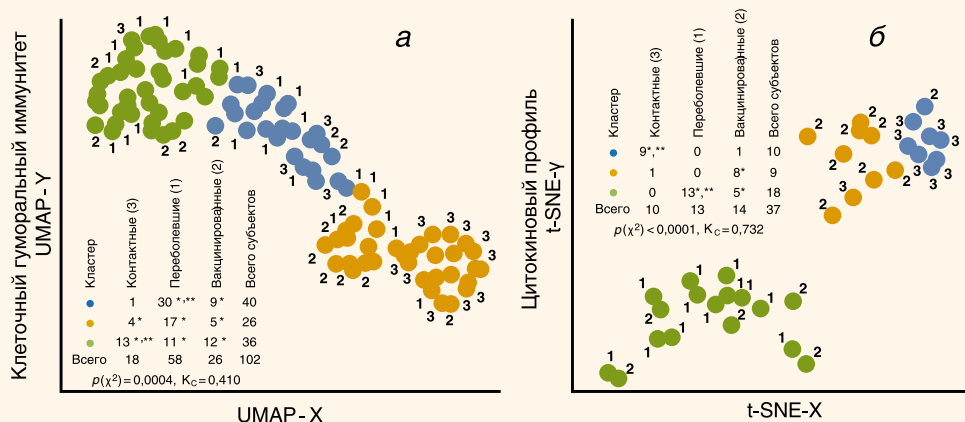


Рис. 5. Биоинформационный анализ с кластеризацией субъектов по показателям клеточного и гуморального иммунитета субъектов (а) и их цитокинового профиля (б).

Кружками одинакового цвета обозначены субъекты одного кластера. Числа около кружков отражают принадлежность субъекта к клинической группе:

1 – переболевшие субъекты, 2 – вакцинированные субъекты, 3 – контрольные субъекты. Представленные таблицы сопряженности содержат количество представителей каждой клинической группы в составе кластеров.

* – доля субъектов в кластере достоверно превышает 0,05 от количества субъектов с соответствующим клиническим статусом ($p < 0,01$); ** – доля субъектов в кластере достоверно превышает доли субъектов с соответствующим клиническим статусом во всех остальных кластерах ($p < 0,01$)

ние о наличии Т-клеточного ответа может быть сделано для примерно 70% переболевших и 50% вакцинированных. Невозможность охарактеризовать Т-клеточный иммунный ответ как положительный у значительной доли переболевших (30%) и вакцинированных (около 50%) указывает на высокую вероятность существования не выявляемого слабого Т-клеточного иммунного ответа при инфицировании вирусом SARS-CoV-2, не сопровождающегося клиническими проявлениями COVID-19. Хотя количество положительных по Т-клеточному ответу среди контрольных субъектов оказалось незначимым, интересно отметить, что положительный ответ в этой группе наблюдался на антигены набора AG2. Это сближает данную группу с группой переболевших и отражает возможность развития слабого Т-клеточного иммунного ответа при бессимптомном протекании инфицирования вирусом SARS-CoV-2, обнаруживаемого только очень высокочувствительными методами [39].

В отличие от Т-клеточного иммунитета, у переболевших и вакцинированных высокий уровень антител полностью соответствует антигенному составу вызвавшего гуморальный иммунный ответ источника антигена. У переболевших, иммунная система которых взаимодействовала с полноценным вирусом SARS-CoV-2, имеет место значимое повышение уровня антител как к S-, так и к N-белку, тогда как у вакцинированных, источником антигенов для которых был искусственный вирус, высокий уровень обнаружен только для антител к S-белку. По антителам к антигенам Х-белка доля серопозитивных вакцинированных лиц находится на уровне контрольных субъектов.

Интересно отметить, что повышенное продуцирование IFN- γ отдельными Т-клетками, сенсibilизированными вирусными антигенами, в случае стимуляции продукции цитокинов антигенными пептидами *in vitro*, не сопровождается ростом содержания этого и других цитокинов в среде культивирования, в отличие от неспецифической поликлональной стимуляции. Полученный результат указывает на то, что одновременно с ростом продуцирования цитокинов Т-лимфоцитами, отвечающими на специфическую стимуляцию, в не меньшей степени увеличивается их способность к утилизации цитокинов. В результате при специфическом иммунном ответе создаются условия для обеспечения управляемого уровня цитокинов и недопущения развития цитокинового шторма.

Полученная в данном исследовании низкая сопряженность состава выделяемых кластеров с клиническими особенностями групп при кластеризации субъектов по показателям клеточного и гуморального иммунитета согласуется с рекомбинантным механизмом появления в организме специфических распознающих антиген молекулярных структур (рецепторов) наивных Т- и В-лимфоцитов [40, 41, 42]. Этот механизм обуславливает разброс сродства антиген-распознающих молекул к разным эпитопам у одного субъекта [43], является причиной различного сродства к одним и тем же эпитопам у разных субъектов [44, 45], предопределяет наличие поликлональности Т- и В-клеток памяти у одного субъекта [46, 47], а также приводит к разной поликлональности и количеству отвечающих на антиген клеток у разных субъектов [48, 49]. Изложенное приводит к взаимной независимости распределений показателей специфического клеточного и гуморального иммунного ответа у переболевших и вакцинированных, а также к наличию довольно большого количества субъектов с низкими показателями иммунного ответа в этих группах. В результате имеет место значимое присутствие представителей разных иммуностимулированных групп во всех кластерах и даже в кластере, содержащем основное количество субъектов контрольной группы. Более высокая связь с клиническими группами у кластеров, получаемых с привлечением цитокинового профиля субъектов, согласуется с тем, что продуцирование цитокинов лимфоцитами, отвечающими на стимулы, опосредованные антиген-распознающими молекулами, в большей степени зависит от метаболических особенностей стимулируемых клеток, которые они приобретают в ходе своего созревания при инфицировании или вакцинации. В результате достоверно выделяется кластер, состоящий практически только из контрольных пациентов (без первичной антигенной стимуляции), кластер, состоящий практически только из вакцинированных, и кластер, объединяющий всех переболевших и значимое количество вакцинированных.

В целом полученные результаты еще раз указывают на то, что рекомбинантный механизм появления специфичности распознающих антиген рецепторов Т- и В-клеток при формирования адаптивного противовирусного иммунитета приводит к возникновению разных сочетаний способности иммунной системы организма к клеточному и гуморальному ответу. В большинстве случаев возникающие сочетания обеспечивают устойчивость организма к вирусной инфекции. Однако в ряде случаев возникающее сочетание составляющих иммунного ответа оказывается несбалансированным [50]. Это может привести к неспособности

возникающего противовирусного иммунитета полностью избавить организм от повторного инфицирования вирусом и его неблагоприятных последствий [51], в частности, тяжелому протеканию заболевания у вакцинированных и при повторном инфицировании переболевших [52, 53]. В этой связи не менее важным для медицинского противодействия инфекционным заболеваниям, вызываемым SARS-CoV-2 и другими респираторными вирусами, остается создание условий для полноценного медикаментозного и аппаратного обеспечения лечения пациентов с симптоматикой, требующей госпитализации [54].

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Lavelle E.C., Ward R.W. Mucosal vaccines – fortifying the frontiers // *Nat. Rev. Immunol.* 2022. Vol. 22, N 4. P. 236–250. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41577-021-00583-2>
2. Sette A., Crotty S. Adaptive immunity to SARS-CoV-2 and COVID-19 // *Cell.* 2021. Vol. 184, N 4. P. 861–880. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2021.01.007>
3. Jordan S.C. Innate and adaptive immune responses to SARS-CoV-2 in humans: relevance to acquired immunity and vaccine responses // *Clin. Exp. Immunol.* 2021. Vol. 204, N 3. P. 310–320. DOI: <https://doi.org/10.1111/cei.13582>
4. Woo P.C., Lau S.K., Wong B.H. et al. Longitudinal profile of immunoglobulin G (IgG), IgM, and IgA antibodies against the severe acute respiratory syndrome (SARS) coronavirus nucleocapsid protein in patients with pneumonia due to the SARS coronavirus // *Clin. Diagn. Lab. Immunol.* 2004. Vol. 11, N 4. P. 665–668. DOI: <https://doi.org/10.1128/CDLI.11.4.665-668.2004>
5. Murphy B.R. Mucosal immunity to viruses // *Mucosal Immunology*. 3rd ed. / ed. J. Mestecky. Amsterdam, 2005. P. 799–813. DOI: <https://doi.org/10.1016/B978-012491543-5/50047-4>
6. Sheikh-Mohamed S., Isho B., Chao G.Y.C. et al. Systemic and mucosal IgA responses are variably induced in response to SARS-CoV-2 mRNA vaccination and are associated with protection against subsequent infection // *Mucosal Immunology*. 2022. Vol. 15, N 5. P. 799–808. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41385-022-00511-0>
7. Padariya M., Kalathiya U., Mikac S. et al. Viruses, cancer and non-self recognition // *Open Biology*. 2021. Vol. 11, N 3. P. 200348. DOI: <https://doi.org/10.1098/rsob.200348>
8. Rijkers G.T., Weterings N., Obregon-Henao A. et al. Antigen Presentation of mRNA-Based and Virus-Vectored SARS-CoV-2 Vaccines // *Vaccines*. 2021. Vol. 9, N 8. P. 848. DOI: <https://doi.org/10.3390/vaccines9080848>
9. Miyazawa M. Immunopathogenesis of SARS-CoV-2-induced pneumonia: lessons from influenza virus infection // *Inflamm. Regen.* 2020. Vol. 40. P. 39. DOI: <https://doi.org/10.1186/s41232-020-00148-1>
10. Sadarangani M., Marchant A., Kollmann T.R. Immunological mechanisms of vaccine-induced protection against COVID-19 in humans // *Nat. Rev. Immunol.* 2021. Vol. 21, N 8. P. 475–484. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41577-021-00578-z>
11. Bertoletti A., Le Bert N., Qui M., Tan A.T. SARS-CoV-2-specific T cells in infection and vaccination // *Cell. Mol. Immunol.* 2021. Vol. 18, N 10. P. 2307–2312. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41423-021-00743-3>
12. Schmidt A., Lapuente D. T cell immunity against influenza: the long way from animal models towards a real-life universal flu vaccine // *Viruses*. 2021. Vol. 13, N 2. P. 199. DOI: <https://doi.org/10.3390/v13020199>

13. Lange J., Rivera-Ballesteros O., Buggert M. Human mucosal tissue-resident memory T cells in health and disease // *Mucosal Immunol.* 2022. Vol. 15, N 3. P. 389–397. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41385-021-00467-7>
14. Crowl J.T., Heeg M., Ferry A. et al. Tissue-resident memory CD8+ T cells possess unique transcriptional, epigenetic and functional adaptations to different tissue environments // *Nat. Immunol.* 2022. Vol. 23, N 7. P. 1121–1131. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41590-022-01229-8>
15. Paik D.H., Farber D.L. Anti-viral protective capacity of tissue resident memory T cells // *Curr. Opin. Virol.* 2021. Vol. 46. P. 20–26. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.coviro.2020.09.006>
16. Chentoufi A.A., Dhanushkodi N.R., Srivastava R. et al. Combinatorial Herpes simplex vaccine strategies: from bedside to bench and back // *Front. Immunol.* 2022. Vol. 13. P. 849515. DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.849515>
17. Ong D.S.Y., Fragkou P.C., Schweitzer V.A. et al. How to interpret and use COVID-19 serology and immunology tests // *Clin. Microbiol. Infect.* 2021. Vol. 27, N 7. P. 981–986. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2021.05.001>
18. Wirsching S., Harder L., Heymanns M. et al. Long-term, CD4+ memory T cell response to SARS-CoV-2 // *Front. Immunol.* 2022. Vol. 13. P. 800070. DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.800070>
19. Liu J., Jaijyan D.K., Tang Q., Zhu H. Promising cytomegalovirus-based vaccine vector induces robust CD8+ T-cell response // *Int. J. Mol. Sci.* 2019. Vol. 20, N 18. P. 4457. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms20184457>
20. Struzik J., Szulc-Dąbrowska L. NF-κB as an important factor in optimizing poxvirus-based vaccines against viral infections // *Pathogens.* 2020. Vol. 9, N 12. P. 1001. DOI: <https://doi.org/10.3390/pathogens9121001>
21. de Araújo-Souza P.S., Hanschke S.C., Viola J.P. Epigenetic control of interferon-gamma expression in CD8 T cells // *J. Immunol. Res.* 2015. Vol. 2015. P. 849573. DOI: <https://doi.org/10.1155/2015/849573>
22. Nash G., Paidimuddala B., Zhang L. Structural aspects of the MHC expression control system // *Biophys. Chem.* 2022. Vol. 284. P. 106781. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bpc.2022.106781>
23. Schoenborn J.R., Wilson C.B. Regulation of interferon-gamma during innate and adaptive immune responses // *Adv. Immunol.* 2007. Vol. 96. P. 41–101. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0065-2776\(07\)96002-2](https://doi.org/10.1016/S0065-2776(07)96002-2)
24. De Benedetti F., Prencipe G., Bracaglia C. et al. Targeting interferon-γ in hyperinflammation: opportunities and challenges // *Nat. Rev. Rheumatol.* 2021. Vol. 17, N 11. P. 678–691. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41584-021-00694-z>
25. Pannus P., Vanham G. Viral inhibitory activity of CD8+ T cells in HIV infection // *AIDS Reviews.* 2019. Vol. 21, N 3. P. 115–125. DOI: <https://doi.org/10.24875/AIDSRev.19000068>
26. Jiang L., Liu L., Zhang M. et al. Prompt antiviral action of pulmonary CD8+ TRM cells is mediated by rapid IFN-γ induction and its downstream ISGs in the lung // *Front. Immunol.* 2022. Vol. 13. P. 839455. DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.839455>
27. Tipton T.R.W., Hall Y., Bore J.A. et al. Characterisation of the T-cell response to Ebola virus glycoprotein amongst survivors of the 2013-16 West Africa epidemic // *Nat. Commun.* 2021. Vol. 12, N 1. P. 1153. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41467-021-21411-0>
28. Richert L., Lelièvre J.D., Lacabartz C. et al. T cell immunogenicity, gene expression profile, and safety of four heterologous prime-boost combinations of HIV vaccine candidates in healthy

- volunteers: results of the randomized multi-arm phase I/II ANRS VRI01 Trial // J. Immunol. 2022. Vol. 208, N 12. P. 2663–2674. DOI: <https://doi.org/10.4049/jimmunol.2101076>
29. Zepp F. Principles of vaccine design – lessons from nature // Vaccine. 2010. Vol. 28, Suppl. 3. P. 14–24. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2010.07.020>
30. Del Campo J., Bouley J., Chevandier M. et al. OVX836 heptameric nucleoprotein vaccine generates lung tissue-resident memory CD8+ T-cells for cross-protection against influenza // Front. Immunol. 2021. Vol. 12. P. 678483. DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.678483>
31. Korenkov D., Isakova-Sivak I., Rudenko L. Basics of CD8 T-cell immune responses after influenza infection and vaccination with inactivated or live attenuated influenza vaccine // Exp. Rev. Vaccines. 2018. Vol. 17, N 11. P. 977–987. DOI: <https://doi.org/10.1080/14760584.2018.1541407>
32. Coughlan L. Factors which contribute to the immunogenicity of non-replicating adenoviral vectored vaccines // Front. Immunol. 2020. Vol. 11. P. 909. DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.00909>
33. Hobernik D., Bros M. DNA vaccines – how far from clinical use? // Int. J. Mol. Sci. 2018. Vol. 19, N 11. P. 3605. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms19113605>
34. Kwon S., Kwon M., Im S. et al. mRNA vaccines: the most recent clinical applications of synthetic mRNA // Arch. Pharm. Res. 2022. Vol. 45, N 4. P. 245–262. DOI: <https://doi.org/10.1007/s12272-022-01381-7>
35. Ghattas M., Dwivedi G., Lavertu M., Alameh M.G. Vaccine technologies and platforms for infectious diseases: current progress, challenges, and opportunities // Vaccines. 2021. Vol. 9, N 12. P. 1490. DOI: <https://doi.org/10.3390/vaccines9121490>
36. Samaranayake L.P., Seneviratne C.J., Fakhruddin K.S. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) vaccines: a concise review // Oral Dis. 2021. Vol. 28, Suppl. P. 2326–2336. DOI: <https://doi.org/10.1111/odi.13916>
37. McCann N., O'Connor D., Lambe T., Pollard A.J. Viral vector vaccines // Curr. Opin. Immunol. 2022. Vol. 77. P. 102210. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.coi.2022.102210>
38. Bøyum A. Isolation of lymphocytes, granulocytes and macrophages // Scand. J. Immunol. 1976. Vol. 5, Suppl. P. 9–15. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1365-3083.1976.tb03851.x>
39. Pandey S.K., Mohanta G.C., Kumar V., Gupta K. Diagnostic tools for rapid screening and detection of SARS-CoV-2 infection // Vaccines. 2022. Vol. 10, N 8. P. 1200. DOI: <https://doi.org/10.3390/vaccines10081200>
40. Davis M.M. The evolutionary and structural ‘logic’ of antigen receptor diversity // Semin. Immunol. 2004. Vol. 16, N 4. P. 239–243. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.smim.2004.08.003>
41. Jackson K.J., Kidd M.J., Wang Y., Collins A.M. The shape of the lymphocyte receptor repertoire: lessons from the B cell receptor // Front. Immunol. 2013. Vol. 4. P. 263. DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2013.00263>
42. Chen H., Zhang Y., Ye A.Y. et al. BCR selection and affinity maturation in Peyer’s patch germinal centres // Nature. 2020. Vol. 582, N 7812. P. 421–425. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2262-4>
43. Shi Z., Zhang Q., Yan H. et al. More than one antibody of individual B cells revealed by single-cell immune profiling // Cell Discov. 2019. Vol. 5. P. 64. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41421-019-0137-3>

44. Martinez R.J., Evavold B.D. Lower affinity T cells are critical components and active participants of the immune response // *Front. Immunol.* 2015. Vol. 6. P. 468. DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2015.00468>
45. Dessalles R., Pan Y., Xia M. et al. How naive T-cell clone counts are shaped by heterogeneous thymic output and homeostatic proliferation // *Front. Immunol.* 2022. Vol. 12. P. 735135. DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.735135>
46. Kavazović I., Polić B., Wensveen F.M. Cheating the hunger games; mechanisms controlling clonal diversity of CD8 effector and memory populations // *Front. Immunol.* 2018. Vol. 9. P. 2831. DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.02831>
47. Mark M., Reich-Zeliger S., Greenstein E. et al. A hierarchy of selection pressures determines the organization of the T cell receptor repertoire // *Front. Immunol.* 2022. Vol. 13. P. 939394. DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.939394>
48. Merkenschlager J., Kassiotis G. Narrowing the gap: preserving repertoire diversity despite clonal selection during the CD4 T cell response // *Front. Immunol.* 2015. Vol. 6. P. 413. DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2015.00413>
49. Soto C., Bombardi R.G., Kozhevnikov M. et al. High frequency of shared clonotypes in human T cell receptor repertoires // *Cell Rep.* 2020. Vol. 32, N 2. P. 107882. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2020.107882>
50. Reynolds C.J., Swadling L., Gibbons J.M. et al. Discordant neutralizing antibody and T cell responses in asymptomatic and mild SARS-CoV-2 infection // *Sci. Immunol.* 2020. Vol. 5, N 54. P. eabf3698. DOI: <https://doi.org/10.1126/sciimmunol.abf3698>
51. Gartlan C., Tipton T., Salguero F.J. et al. Vaccine-Associated enhanced disease and pathogenic human coronaviruses // *Front. Immunol.* 2022. Vol. 13. P. 882972. DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.882972>
52. Gousseff M., Penot P., Gallay L. et al. Clinical recurrences of COVID-19 symptoms after recovery: viral relapse, reinfection or inflammatory rebound? // *J. Infect.* 2020. Vol. 81, N 5. P. 816–846. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.06.073>
53. Mensah A.A., Lacy J., Stowe J. et al. Disease severity during SARS-COV-2 reinfection: a nationwide study // *J. Infect.* 2022. Vol. 84, N 4. P. 542–550. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2022.01.012>
54. Alhusseini L.B., Yassen L.T., Kouhsari E., Al Marjani M.F. Persistence of SARS-CoV-2: a new paradigm of COVID-19 management // *Annali di Igiene.* 2021. Vol. 33, N 5. P. 426–432. DOI: <https://doi.org/10.7416/ai.2021.2414>

Глава 17

Мягкие лекарственные формы рекомбинантного интерферона альфа-2b в лечении COVID-19 и постковидного синдрома

Караулов А.В.

РЕЗЮМЕ

Установлено значительное ингибирующее действие вируса SARS-CoV-2 на интерфероновую систему, а также зависимость тяжести течения COVID-19 от уровня интерферона у пациента. Рациональной стратегией представляется создание высоких концентраций интерферона в периферической крови, особенно в первые часы от начала заболевания, путем введения препаратов экзогенного интерферона.

Интерфероновая система является важнейшей компонентой врожденной неспецифической защиты организма от вирусных, бактериальных, микотических инфекций и опухолевых трансформаций. Основным действием интерферона (ИФН) является элиминация чужеродных нуклеиновых кислот, подавление репликации вирусов в клетках, отправка другим, интактным клеткам сигнала на увеличение синтеза ИФН для противодействия вирусной агрессии, иммуномодулирующие эффекты, связанные с активизацией различных звеньев иммунитета [1].

ИФН были открыты в 1957 г. в Национальном институте медицинских исследований в Лондоне вирусологами Айзексом А. и Линденманном Д. во время изучения процесса, который впоследствии был назван интерференцией вирусов. Исследователи обнаружили, что если организм уже заражен каким-либо вирусом, то заразиться другим вирусом он уже не может, из чего они сделали предположение о том, что в клетках инфицированного организма-хозяина вырабатывается некоторое вещество, индуцирующее формирование в клетках «состояния

противовирусной резистентности». Так был обнаружен белок, которому Айзекс и Линденманн дали название «интерферон». Дальнейшие исследования показали, что существует целая группа белков-ИФН различных классов, ИФН-стимулируемые гены (ISG) и их рецепторы, специфические клеточные рецепторы и ферменты (гс-РНК-зависимые 2'-5'-олигоаденилатсинтетаза и протеинкиназа), которые активизируются в момент взаимодействия белка-ИФН с данными рецепторами, что и составляет систему ИФН.

Исследования ИФН-системы, ведущиеся с момента ее открытия, показывают, что существует ряд факторов, которые могут отрицательно влиять на выработку и работу ИФН. Уже в 1981 г. Levin S. et al. [2] выявили врожденные и приобретенные нарушения в системе ИФН-защиты, связанные с низким уровнем синтеза эндогенного ИФН. Профессором Малиновской В.В. и соавт. было установлено, что острая вирусная инфекция может приводить к транзиторной иммуносупрессии и истощению пула ИФН в организме, что приводит, как правило, к вторичной инфекции [3], так как депо интерферона в организме отсутствует [4]. Под руководством советского вирусолога, академика АМН СССР Соловьева В.Д. были проведены исследования возрастных особенностей системы ИФН, в ходе которых было показано, что наиболее низкие титры лейкоцитарного ИФН обнаруживались у детей до 3 лет (особенно у детей до года) и лиц старше 60 лет [5]. Эти результаты были признаны за рубежом, и впоследствии аналогичные исследования выполнялись и в других мировых учреждениях науки. Обнаружено, что у недоношенных детей, новорожденных и у взрослых образуются различные по молекулярному составу, гидрофобным и противовирусным свойствам ИФН. Так, если у взрослого активность системы ИФН направлена на борьбу с вирусами, то у новорожденных ее основной функцией является участие в дифференцировке и развитии клеток. Установлено, что в крови новорожденного циркулирует значительное количество этого «раннего» ИФН, особенно много – у недоношенных детей [6].

Другой группой с высокой вероятностью тяжелого и осложненного течения вирусных инфекций являются беременные, которые находятся в состоянии физиологической иммуносупрессии. Все указанное выделяет новорожденных, в том числе недоношенных, детей раннего возраста, беременных и пожилых пациентов в особую группу риска, которая может получить наибольшую пользу от введения препаратов экзогенного ИФН в комплексную терапию инфекционных болезней.

Кроме того, достоверно было установлено, что вирусы в процессе своего эволюционного филогенеза приобрели различные механизмы, позволяющие им противодействовать механизмам врожденной иммунной системы, в том числе вмешиваясь в работу системы ИФН. Так, вирусы научились блокировать синтез ИФН, индуцировать распад рецепторов ИФН, блокировать передачу сигналов ИФН и нарушать функции белков, индуцированных ИФН [1].

Широкий спектр противоинфекционной и иммуномодулирующей активности ИФН в совокупности с развитием биотехнологий привели к созданию лекарственных препаратов ИФН, которые стали активно исследоваться и применяться для лечения вирусных инфекций – гриппа, гепатитов, герпесвирусных инфекций

и др., а также ряда бактериальных и протозойных инфекций. В 1960 г. ИФН был синтезирован в СССР и в конце 1960-х был успешно апробирован во время эпидемии гриппа, после чего началось широкое применение лейкоцитарного ИФН для лечения и профилактики инфекционных заболеваний.

В настоящее время наиболее широко применяются рекомбинантные ИФН, созданные в 1980 г. при помощи генноинженерных технологий. Исследования проводились в Австралии, Китае, России. В 1996 г. в России в результате долгих разработок был зарегистрирован препарат рекомбинантного ИФН под брендом Виферон, разработанный группой ученых ФГБУ «НИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи» Минздрава России под руководством профессора Малиновской В.В. С этого же времени начато серийное производство рекомбинантного ИФН-альфа-2b в суппозиториях и в виде мази для местного нанесения, а позднее, в 2005 г., была зарегистрирована еще одна местная лекарственная форма – гель.

Интерес к препаратам ИФН I типа кратно возрос во всем мире в годы пандемии COVID-19, с первых дней изучения нового заболевания было установлено значительное ингибирующее действие вируса SARS-CoV-2 на ИФН-систему, а также зависимость тяжести течения COVID-19 от уровня ИФН у пациента. Блокировка и угнетение синтеза эндогенного интерферона является базовой биологической стратегией «выживания» многих вирусов, что также относится и к представителям семейства коронавирусов. В процессе исследований было показано, что коронавирус SARS-CoV-2 на начальном этапе заражения блокирует синтез ИФН посредством белка ORF9b, экспрессируемого с гена *ORF3b*. Устойчивая репликация коронавируса сопровождается дизрегуляцией ИФН I типа. Это способствует накоплению патогенных воспалительных моноцитов и макрофагов, что приводит к повышению уровня воспалительных цитокинов/хемокинов в легких и нарушению вирусоспецифических Т-клеточных реакций. Именно этот механизм запускает так называемый «цитокиновый шторм» в легких.

Группа ученых из США смоделировала инфекцию COVID-19 в культуре клеток эпителия дыхательных путей и посредством транскриптомного анализа определила, что коронавирус не вызывает в них ИФН-ответа, поскольку не срабатывает сигнальный каскад, индуцирующий экспрессию ИФН I типа и ИФН-зависимую стимуляцию определенных генов.

Ученые из Франции выявили, что вирус SARS-CoV-2 нарушает функцию плазмцитоподобных дендритных клеток, которые продуцируют ИФН I типа, а также резко снижает уровень экспрессии пяти основных ИФН-стимулирующих генов – *MX2*, *ISG15*, *IRF7*, *BST2*, *IFITM2* и *ADAR*.

Датские ученые из Орхусского университета изучили индукцию экспрессии ИФН в легочной ткани при заражении SARS-CoV-2 и показали, что альвеолярные макрофаги легочной ткани не продуцируют ИФН в ответ на внедрение вируса SARS-CoV-2 и не обеспечивают экспрессию ИФН-стимулированных генов [1].

Установлено, что коронавирусный белок NSP1 перекрывает выходные каналы в ядре клетки, в результате чего транскрипты генов, отвечающих за синтез эндогенного ИФН в клетке, не могут выйти из ядра в виде матричных РНК,

с которых потом должен происходить синтез необходимых белков, в результате чего синтез ИФН в клетке приостанавливается [7].

Отсутствие достаточной и своевременной выработки ИФН приводит к нарушению реализации дальнейших иммунных механизмов. ИФН не только запускают продукцию активных молекул – протеинкиназы, 2'-5'-олигоденилатсинтазы, МхА (Mxovirus resistance A), которые подавляют трансляцию вирусных РНК и ДНК и ингибируют белковый синтез в зараженных клетках, но и, являясь одним из важнейших медиаторов иммунного ответа, инициируют каскад иммунных реакций, включая индукцию воспалительных макрофагов, активацию цитотоксичности NK-клеток, образование эффекторных CD8+ Т-лимфоцитов. Именно дисбаланс в системе ИФН, развивающийся на фоне вирусного воздействия, является одним из ключевых аспектов в патогенезе COVID-19 [8]. Низкий уровень ИФН ассоциирован с тяжестью заболевания и определяет исход болезни. Показано, что активность ИФН в сыворотке значительно ниже у пациентов с тяжелой или критической степенью по сравнению с пациентами с легкой и среднетяжелой степенью тяжести COVID-19, низкие уровни ИФН- $\alpha 2$ в плазме крови были достоверно связаны с повышенным риском развития критического состояния [9].

С учетом сказанного рациональной стратегией представляется создание высоких концентраций ИФН в периферической крови, особенно в первые часы от начала заболевания, для успешного отражения вирусной атаки, элиминации вирусных частиц и противодействия механизмам вирусной блокировки синтеза ИФН. Интраназальное введение ИФН позволяет оказывать выраженное противовирусное и иммуномодулирующее действие в воротах инфекции, воздействуя на местный мукозальный иммунитет, однако практически не обладает системным эффектом. Так как именно системное действие может дать выраженный клинический эффект и улучшить прогноз, то немаловажным является выбор подходящей лекарственной формы. Оптимальной формой доставки лекарственного вещества в кровоток является форма ректального суппозитория. Попадая в прямую кишку, действующее вещество быстро всасывается через лимфатические капилляры в лимфатическое русло и далее посредством пассивной диффузии – в кровь. Кроме того, ректальное введение сохраняет препарат от эффекта первого прохождения через печень.

Таким препаратом ИФН с системным противовирусным и иммуномодулирующим действием является Виферон. Его уникальной особенностью является наличие в составе суппозитория точно разработанной комбинации антиоксидантов: витаминов С (аскорбиновая кислота) и Е (альфа-токоферола ацетат), которые не только помогают справляться с развивающимся на фоне COVID-19 окислительным стрессом, но также позволяют пролонгировать действие ИФН и усилить специфическую противовирусную активность ИФН-альфа-2b в 12,5 раза [1].

На настоящий момент уже хорошо известно, что вирус SARS-CoV-2 обладает высокой чувствительностью к действию экзогенного ИФН. Так, Lokugamage K.G. et al. показали, что SARS-CoV-2 гораздо более чувствителен к ИФН I типа, чем даже его предшественник SARS-CoV, а в инфицированных, но обработанных

ИФН клетках количество вируса в течение нескольких дней было в 1000–10 000 раз ниже, чем в таких же инфицированных клетках, но предварительно не обработанных ИФН [10]. Высокая чувствительность вируса к ИФН была показана для штамма Omicron, особенно по сравнению со штаммом Delta [11]. Другие исследования *in vitro* также подтвердили, что обработка культуры клеток эпителия дыхательных путей человека ИФН I или III типа оказывает выраженное профилактическое действие: внесение ИФН за 24 часа до инфицирования позволяло снизить количество вирусной РНК в 3 раза по сравнению с зараженными культурами, не обработанными ИФН, а репликацию вируса уменьшить на 90%. Кроме того, вирусная нагрузка снижалась и в тех случаях, когда обработка клеток ИФН проводилась уже после инфицирования [12]. Эти данные подтверждаются отечественными авторами (Исакова-Сивак И.Н. и соавт.), которые дополнительно отмечают дозозависимый эффект ИФН в отношении репликации SARS-CoV-2 [13].

Сроки введения рекомбинантного ИФН являются ключевым фактором, определяющим тяжесть состояния пациента при COVID-19 [14]. Если в ответ на инфицирование коронавирусом происходит ранняя и выраженная индукция ИФН I типа, вирусная нагрузка быстро снижается, происходит адекватный Т-клеточный ответ и выработка защитных антител, заболевание протекает в легкой форме. Такой вариант течения болезни характерен для молодых людей или при низкой вирусной нагрузке. Если реакция ИФН-системы происходит с задержкой или ослабевает на ранних этапах развития инфекции, то происходят неограниченная репликация и распространение вируса. Отсроченный ИФН-ответ, Т-клеточная лимфопения, недостаточный клиренс вируса даже при нормальном уровне защитных антител могут привести к тяжелому течению инфекции. Такая форма течения инфекционного процесса встречается у пожилых пациентов или при заражении высокой дозой вируса. Если по тем или иным причинам выработка ИФН I типа вообще не происходит (например, при генетически обусловленном дефиците ИФН I типа), репликация SARS-CoV-2 происходит беспрепятственно, что приводит к тяжелой форме COVID-19, опасной для жизни. Наблюдается Т-клеточная лимфопения, и даже компенсаторная активация гуморального иммунитета оказывается недостаточной для контроля заболевания. Раннее введение рекомбинантного ИФН I типа после заражения позволяет быстро снизить вирусную нагрузку, и болезнь протекает в более мягкой форме [14].

После получения обнадеживающих экспериментальных данных начались клинические испытания препаратов ИФН. Так, было показано, что создание высоких концентраций ИФН в периферической крови в первые часы и дни от начала заболевания этиопатогенетически оправдано – в исследованиях, проведенных в Китае, высокие дозы ИФН показывали высокую эффективность в лечении COVID-19 у взрослых [15, 16] и детей [17, 18]. Положительные результаты в виде сокращения длительности клинической симптоматики, более быстрой элиминации вируса были получены для препарата Виферон в лечении COVID-19 у взрослых [19], в том числе беременных [20], а также у детей в возрасте от 1 года [21]. Высокая восприимчивость клеток плаценты к COVID-19 и свя-

занная с этим повышенная вероятность вертикальной передачи вируса от матери к плоду, высокий риск спонтанных преждевременных родов у беременных с COVID-19 и риск развития тяжелой формы заболевания позволяют выделить беременных в отдельную группу риска. У беременных пациенток значимым эффектом от применения высокодозной ИФН-терапии стало также улучшение перинатальных исходов – снижение частоты преждевременных родов в 3,6 раза, асфиксии новорожденных в 2,5 раза, уменьшение необходимости родоразрешения путем кесарева сечения в 2 раза, отсутствие перинатальных потерь [20].

Не только терапевтическая, но и профилактическая эффективность препаратов рекомбинантного ИФН подробно исследована в период пандемии. По данным проведенных исследований, применение различных форм препарата ИФН зарекомендовало себя как надежный способ профилактики для пациентов, проживающих в семейных очагах [22, 23], а также среди медицинских работников с высоким риском инфицирования COVID-19 – работающих «в красной зоне» [24, 25].

Препараты ИФН, в том числе в форме ректальных суппозиторий, вошли во Временные методические рекомендации по профилактике, диагностике и лечению новой коронавирусной инфекции. Высокие дозы ИФН-α (до 3 000 000 МЕ в сутки) рекомендованы для лечения ОРВИ методическими рекомендациями Федерального медико-биологического агентства «Грипп и другие ОРВИ в период продолжающейся пандемии COVID-19: профилактика и лечение», опубликованными в 2022 г. [26], а также включены в учебно-методическое пособие ФБУН «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Роспотребнадзора в 2022 г. с рекомендацией назначать повышенные дозы ИФН-α-2b с антиоксидантами (1 000 000–3 000 000 МЕ 2 раза в сутки) детям и взрослым для лечения ОРВИ, включая грипп, и COVID-19 в эпидемический сезон и в условиях пандемии [27].

К сожалению, окончание острой фазы инфекции еще не означает полного выздоровления. Постковидный синдром затрагивает значительную долю выздоровевших пациентов и характеризуется разнообразными клиническими проявлениями, а также иммунными нарушениями. По оценке Всемирной организации здравоохранения частота развития постковидного синдрома варьирует от 10 до 20%, а по данным проведенных исследований у госпитализированных пациентов частота может достигать 80% [28]. Этот показатель зависит от различных факторов, в том числе особенностей циркулирующего штамма и состояния иммунной системы человека.

В патогенезе развития постковидного синдрома свою роль играют длительное воспаление и иммунная дисрегуляция. Было установлено, что в ответ на инфекцию SARS-CoV-2 вначале преобладает синдром системного воспалительного ответа (ССВО), выраженность которого зависит от вирусного воздействия, наличия сопутствующих заболеваний и состояния иммунной системы организма-хозяина. Вирус SARS-CoV-2 вызывает развитие цитокинового шторма, сопровождающегося гиперпродукцией провоспалительных цитокинов: ИЛ-2, -6, -7, -12, -18 и др., ФНО-α, ИФН-α и -γ, и влекущего за собой жизнеугрожающие системные реакции организма вплоть до полиорганной недостаточности. ССВО

сменяется длительным синдромом компенсаторного противовоспалительного ответа (СКПО), который сопровождается постинфекционной иммуносупрессией [28]. СКПО является реакцией организма, направленной на ослабление провоспалительного состояния, предотвращение полиорганной дисфункции и возвращение к иммунологическому равновесию. В случае, когда воспалительный ответ слишком подавлен, то пациент может перейти в стадию затяжной иммуносупрессии, известной как синдром стойкого воспаления, иммуносупрессии и катаболизма (ССВИК). Смена этих трех фаз хорошо известна и описана у пациентов с сепсисом, однако может быть справедливо отнесена и к пациентам с тяжелым течением COVID-19. ССВИК является одной из предполагаемых причин развития стойкого постковидного синдрома [28].

В поддержку теории о том, что у пациентов, перенесших новую коронавирусную инфекцию, имеются стойкие постинфекционные нарушения иммунитета, служат сообщения о реактивации латентных герпесвирусных инфекций (вируса Эпштейна–Барр (ВЭБ), цитомегаловируса, ЦМВ) у этой категории пациентов [29, 30]. Активация хронических герпесвирусных инфекций обусловлена способностью SARS-CoV-2 подавлять систему ИФН и обеспечивать персистирующим латентным герпесвирусам возможность перехода из состояния латенции в состояние литической инфекции с последующим возникновением клинических проявлений активации вируса [30]. Помимо описанных выше механизмов развития иммуносупрессии, риск реактивации латентных герпесвирусов повышается на фоне сопровождающего COVID-19 значительного психологического и физического стресса, который ухудшает цитотоксический Т-клеточный надзор за латентно инфицированными нейронами, что также повышает вероятность активации «спящих» патогенов [31]. Интересным представляется тот факт, что хронические герпесвирусные инфекции можно рассматривать и как одну из причин развития постковидного синдрома. Например, есть данные, свидетельствующие о том, что обнаружение ДНК ВЭБ во время острой инфекции SARS-CoV-2 коррелирует с появлением симптомов постковидного синдрома через 30–60 дней после выздоровления [29].

Другим иммунным механизмом, потенциально отражающим причины развития стойких нарушений иммунитета, является возникновение аутоиммунной реакции против собственных тканевых антигенов, в частности, против иммуномодулирующих белков [32] – например, описано возникновение аутоантител против компонентов системы ИФН и некоторых цитокинов [33]. Стойкая нейтрализация ИФН-ответа может повлечь недостаточный клиренс вируса и нарушение регуляции ИФН-зависимого иммунитета. Персистенция вируса SARS-CoV-2, одной из причин которых, наряду с другими факторами, может также являться недостаточность ИФН-системы, является еще одним потенциальным механизмом патогенеза Long COVID [34].

Исследования, проводимые в период пандемии COVID-19, показали, что снижение продукции эндогенного ИФН наблюдается не только в остром периоде болезни, но также сохраняется и после его завершения. Так, в работе Оспельниковой Т.П. и соавт. (2022) установлено, что в остром периоде наблюдается угнетение биологической активности ИФН I (в 20 раз) и II (в 7 раз) типов, но

и в периоде реабилитации также не происходит полного восстановления активности системы ИФН (до 3 месяцев) [35]. Согласно данным работы, в период реабилитации после COVID-19 у всех обследованных пациентов отмечено снижение выработки ИФН I типа лейкоцитами различной степени выраженности – на 50–97% (рис. 1). Средние значения титров биологической активности ИФН I и II типов при остром течении и в период реабилитации в сравнении с референтными данными и аналогичными показателями при гриппе А/Н1N1 представлены на рисунке 2. За время наблюдения, составившее 3 месяца, ни у одного из наблюдаемых пациентов восстановления активности ИФН до нормальных значений не зафиксировано.

В другом исследовании [36] при обследовании пациентов, перенесших COVID-19 средней степени тяжести, выявлено, что даже спустя 9 месяцев после острой инфекции у них сохраняется снижение уровней сывороточных ИФН ($-\alpha$, $-\beta$, $-\gamma$), у каждого пятого пациента отмечается повышение содержания интерлейкинов IL-4, IL-10 длительностью до полугода, также установлено наличие стойкого нарушения иммунной системы слизистых во все периоды наблюдения в виде снижения уровня секреторного иммуноглобулина А (sIgA) в слюне и носоглотке и дисбаланса антимикробных пептидов. Сниженные показатели мукозального иммунитета можно рассматривать как факторы риска развития респираторных инфекций [30, 36], что важно учитывать для снижения риска рекуррентных инфекций в постинфекционном периоде. Основываясь на полученных данных, авторы исследования рекомендовали пациентам с перенесенным COVID-19 в анамнезе топическую форму рекомбинантного ИФН-альфа-2b. На фоне терапии установлено снижение частоты респираторных проявлений постковидного синдрома (одышка, сухой кашель, заложенность и отделяемое из носа) и головной боли, выявлено улучшение показателей сывороточных ИФН ($-\alpha$, $-\beta$) и стабилизация интерлейкинов-4, -10, установлена нормализация показателей

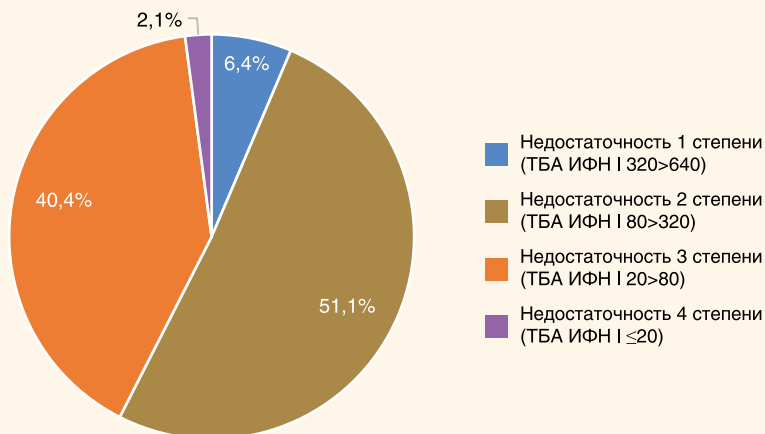


Рис. 1. Распространенность нарушений выработки ИФН I типа лейкоцитами крови в постковидном периоде.

ТБА – титр биологической активности
Адаптировано из [35]

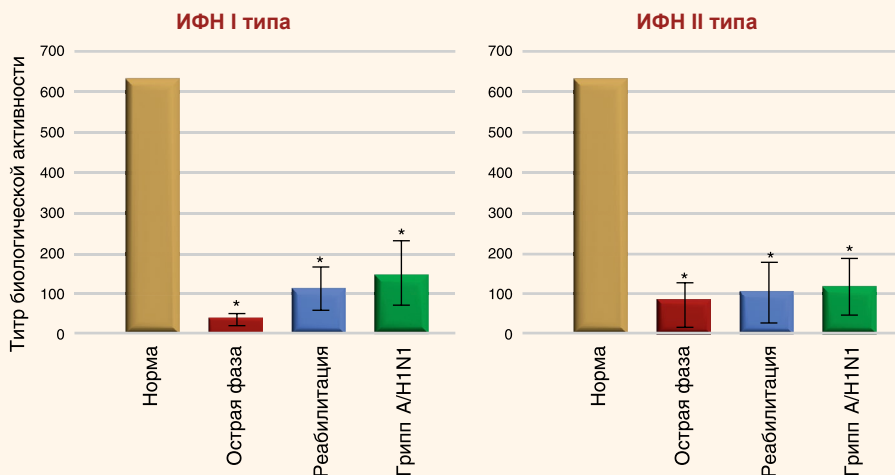


Рис. 2. Показатели биологической активности ИФН I и II типов при COVID-19 в сравнении с гриппом.

Адаптировано из [35]

Ссылка на лицензию: <https://virusjour.crie.ru/jour/about/editorialPolicies>

мукозального иммунитета в виде повышения уровней sIgA в слюне и носоглотке. Кроме того, в результате назначения препарата дважды в день в течение месяца было зарегистрировано снижение частоты острых респираторных инфекций в период реконвалесценции после COVID-19.

Как отмечалось ранее, дефицит ИФН-α, обусловленный механизмами эвазии вируса SARS-CoV-2 и приводящий к нарушению функционирования противовирусных механизмов иммунной защиты, лежит в основе реактивации латентных патогенов. Нестеровой И.В. и соавт. (2022) была разработана программа реабилитации иммунной системы для пациентов с хроническими рецидивирующими герпесвирусными коинфекциями в остром периоде COVID-19 и в постковидном периоде [30]. Программа включала пролонгированную таргетную ИФН- и иммунотерапию с назначением пациентам виферона в форме геля – для восстановления мукозального иммунитета слизистых оболочек верхних дыхательных путей за счет повышения локального уровня ИФН-α и индукции феномена интерференции, а также в форме ректальных суппозиторий в высоких дозах с целью восстановления нарушенной индуцированной продукции ИФН-α и ИФН-γ, количества и функциональной активности естественных клеток-киллеров. Течение постковидного периода у пациентов изучаемой группы было осложнено активацией герпесвирусной инфекции. Проведение пролонгированной таргетной ИФН- и иммунотерапии этим пациентам способствовало регрессу развившегося в постковидном периоде синдрома хронической усталости, когнитивных расстройств, фибромиалгии, артралгии, и восстановлению работоспособности.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Применение рекомбинантного ИФН- α -2b с антиоксидантами в высоких дозах при COVID-19 этиопатогенетически оправдано, доказано научными исследованиями, результаты которых опубликованы в официальной медицинской печати. Проведённые исследования и полученный многими авторами клинический опыт показывают, что назначение рекомбинантного ИФН- α -2b с антиоксидантами в высоких дозах является эффективным и безопасным методом лечения и профилактики новой коронавирусной инфекции и постковидного синдрома в современных эпидемиологических реалиях.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Малиновская В.В., Караулов А.В., Шувалов А.Н., Шамшева Д.С. Методы коррекции вирус-индуцированного ингибирования синтеза эндогенного интерферона I типа // Инфекционные болезни. 2025. Т. 23, № 1. Р. 85–94. DOI: <https://doi.org/10.20953/1729-9225-2025-1-85-94>
2. Levin S., Hahn T. Evaluation of the human interferon system in viral disease // Clin. Exp. Immunol. 1981. Vol. 46, N 3. P. 475–483.
3. Малиновская ВВ, Деленян НВ, Ариенко РЮ. Виферон – комплексный противовирусный и иммуномодулирующий препарат для детей и взрослых. Руководство для врачей. М., 2006. 86 с.
4. Le Page C., Génin P., Baines M.G., Hiscott J. Interferon activation and innate immunity // Rev. Immunogenet. 2000. Vol. 2, N 3. P. 374–386.
5. Ершов Ф.И. Система интерферона в норме и при патологии. М., 1996. 239 р.
6. Акимкин В.Г., Баранов И.И., Беженарь В.Ф. и др. Интерфероны: роль в патогенезе, место в терапии и профилактике заболеваний вирусной и бактериальной этиологии. М., 2024. 304 р.
7. Finkel Y., Mizrahi O., Nachshon A. et al. The coding capacity of SARS-CoV-2 // Nature. 2021. Vol. 589, N 7840. P. 125–130. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2739-1>
8. Dhiraj A., Guan Q.L., Michaela U.G. Dysregulation of type I interferon responses in COVID-19 // Nat. Rev. Immunol. 2020. Vol. 20, N 7. P. 397–398. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41577-020-0346-x>
9. Hadjadj J., Yatim N., Barnabei L. et al. Impaired type I interferon activity and inflammatory responses in severe COVID-19 patients // Science. 2020. Vol. 369, N 6504. P. 718–724. DOI: <https://doi.org/10.1126/science.abc6027>
10. Lokugamage K.G., Hage A., de Vries M. et al. Type I interferon susceptibility distinguishes SARS-CoV-2 from SARS-CoV // J. Virol. 2020. Vol. 94, N 23. P. e01410-20. DOI: <https://doi.org/10.1128/JVI.01410-20>
11. Bojkova D., Rothenburger T., Ciesek S. et al. SARS-CoV-2 Omicron variant virus isolates are highly sensitive to interferon treatment // Cell Discov. 2022. Vol. 8. P. 42. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41421-022-00408-z>
12. Vanderheiden A., Ralfs P., Chirkova T. et al. Type I and type III interferons restrict SARS-CoV-2 infection of human airway epithelial cultures // J. Virol. 2020. Vol. 94, N 19. P. e00985-20. DOI: <https://doi.org/10.1128/JVI.00985-20>

13. Исакова-Сивак И.Н., Степанова Е.А., Руденко Л.Г., Бартов М.С., Выжлова Е.Н., Малиновская В.В. Противовирусная активность препарата ВИФЕРОН® в форме суппозиторий ректальных in vitro в отношении SARS-CoV-2 // Инфекция и иммунитет. 2022. Т. 12, № 1. С. 142–148. DOI: <https://doi.org/10.15789/2220-7619-IVA-1708>
14. Carvalho T., Krammer F., Iwasaki A. The first 12 months of COVID-19: a timeline of immunological insights // Nat. Rev. Immunol. 2021. Vol. 21. P. 245–256. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41577-021-00522-1>
15. Wang N., Zhan Y., Zhu L. et al. Retrospective multicenter cohort study shows early interferon therapy is associated with favorable clinical responses in COVID-19 patients // Cell Host & Microbe. 2020. Vol. 28, N 3. P. 455–464. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.chom.2020.07.005>
16. Zhou Q., Chen V., Shannon C.P. et al. Interferon- α 2b treatment for COVID-19 // Front. Immunol. 2020. Vol. 11. P. 615275. DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.615275>
17. Dong L., Hu S., Gao J. Discovering drugs to treat coronavirus disease 2019 (COVID-19) // Drug Discov. Ther. 2020. Vol. 14, N 2. P. 58–60. DOI: <https://doi.org/10.5582/ddt.2020.01012>
18. Chen Z.M., Fu J.F., Shu Q. et al. Diagnosis and treatment recommendations for pediatric respiratory infection caused by the 2019 novel coronavirus // World J. Pediatr. 2020. Vol. 16, N 3. P. 240–246. DOI: <https://doi.org/10.1007/s12519-020-00345-5>
19. Мордык А.В., Иванова О.Г., Самсонов К.Ю. и др. Оценка эффективности противовирусной терапии коронавирусной инфекции (COVID-19) с включением рекомбинантного интерферона альфа-2b // Лечащий врач. 2022. № 7-8. С. 36–42. DOI: <https://doi.org/10.51793/OS.2022.25.8.005>
20. Кравченко Е.Н., Куклина Л.В., Овчинникова Е.М. и др. COVID-19: исходы беременности и родов при использовании в лечении препаратов рекомбинантного интерферона α -2b // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2021. Т. 20, № 5. С. 36–37. DOI: [10.20953/1726-1678-2021-5-36-37](https://doi.org/10.20953/1726-1678-2021-5-36-37)
21. Сафина А.И., Шарипова О.В., Лутфуллин И.Я. и др. Современные возможности интерферонов в лечении детей с COVID-19 // Медицинский совет. 2021. № 1. С. 59–65. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-1-59-65>
22. Синчихин С.П., Степанян Л.В., Проскурина Е.В. и др. Профилактическая эффективность применения рекомбинантного интерферона альфа-2b у беременных в период их нахождения в семейном очаге новой коронавирусной инфекции // Гинекология. 2022. Т. 24, № 2. С. 114–119. DOI: <https://doi.org/10.26442/20795696.2022.2.201448>
23. Мордык А.В., Сайфулина М.Л., Багишева Н.В., Антипова Е.П. Профилактика COVID-19 в семейных очагах // Лечащий врач. 2021. № 2. С. 61–63. DOI: <https://doi.org/10.26295/OS.2021.92.25.012>
24. Понежева Ж.Б., Гришаева А.А., Маннанова И.В. и др. Профилактическая эффективность рекомбинантного интерферона альфа-2b в условиях пандемии COVID-19 // Лечащий Врач. 2020. № 12. С. 56–60. DOI: <https://doi.org/10.26295/OS.2020.29.66.011>
25. Schreiber G. The role of type I interferons in the pathogenesis and treatment of COVID-19 // Front. Immunol. 2020. Vol. 11. P. 595739. DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.595739>
26. Грипп и другие ОРВИ в период продолжающейся пандемии COVID-19: профилактика и лечение: методические рекомендации. М., 2022. 48 с.
27. Горелов А.В., Понежева Ж.Б., Турапова А.Н. и др. Острые респираторные вирусные инфекции в схемах и таблицах: учебно-методическое пособие для врачей. М., 2022. 44 с.

28. Якубова Л.В., Смирнова Л.Н. Многоликость пост-COVID-синдрома и возможности коррекции постинфекционной иммуносупрессии // Рецепт. 2021. Т. 24, № 5. С. 614–624. DOI: <https://doi.org/10.34883/Pl.2021.24.5.001>
29. Халиуллина С.В., Анохин В.А., Раимова Ю.А., Маннанова Э.Ф., Покровская Е.М. Реактивация герпесвирусов – одна из возможных причин развития post-COVID-19 // Вопросы практической педиатрии. 2023. Vol. 18, N 3. P. 100–107. DOI: <https://doi.org/10.20953/1817-7646-2023-3-100-107>
30. Нестерова И.В., Халтурина Е.О., Малиновская В.В. Клинико-иммунологическая эффективность интеграционной программы реабилитации иммунной системы у пациентов с атипичной хронической активной герпесвирусной коинфекцией до и во время COVID-19, а также в постковидном периоде // Эффективная фармакотерапия. 2022. Т. 18, № 37. С. 30–41. DOI: <https://doi.org/10.33978/2307-3586-2022-18-37-30-41>
31. Shanshal M., Ahmed H. COVID-19 and Herpes simplex virus infection: a cross-sectional study // Cureus. 2021. Vol. 13, N 9. P. e18022. DOI: <https://doi.org/10.7759/cureus.18022>
32. Channappanavar R., Perlman S. Pathogenic human coronavirus infections: causes and consequences of cytokine storm and immunopathology // Semin. Immunopathol. 2017. Vol. 39, N 5. P. 529–539. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00281-017-0629-x>
33. Петриков С.С., Боровкова Н.В., Попугаев К.А. и др. Аутоантитела к интерферону альфа и их значение при COVID-19 // Инфекция и иммунитет. 2022. Т. 12, № 2. С. 279–287. DOI: <https://doi.org/10.15789/2220-7619-AAA-1789>
34. Болиева Л.З., Малявин А.Г., Вялкова А.Б. Длительная персистенция вируса SARS-CoV-2 в организме как возможный механизм патогенеза долгого COVID-19 // Terapija. 2022. Т. 8, № 10. P. 90–97. DOI: <https://doi.org/10.18565/therapy.2022.10.90-97>
35. Оспельникова Т.П., Левицкая Д.С., Колодяжная Л.В. и др. Биологическая активность интерферонов при новой коронавирусной инфекции COVID-19 // Вопросы вирусологии. 2022. Т. 67, № 2. P. 142–152. DOI: <https://doi.org/10.36233/0507-4088-99>
36. Хасанова А.А. Клинико-иммунологическая характеристика постковидного синдрома у взрослых пациентов, перенесших инфекцию, вызванную SARS-CoV-2: дисс. ... канд. мед. наук. СПб., 2025.

Заключение

В настоящее время постковидный синдром можно отнести к состоянию, затрагивающему в той или иной степени значительную часть общества. Настоящая монография показывает важность изучения постковидного синдрома специалистами из разных областей медицинской науки, поскольку изменения, наблюдаемые в периоде реконвалесценции коронавирусной инфекции COVID-19, затрагивают все органы и системы заболевшего и требуют комплексного подхода к диагностике, профилактике и терапии.

В монографии подробно изложены теоретические и практические вопросы эпидемиологии коронавирусной инфекции, позволяющие провести параллель между изменениями генетических особенностей возбудителя инфекции, течением эпидемического процесса и клиническими проявлениями инфекции.

Представленные в монографии патогенетические механизмы развития постковидного синдрома, в которых тромбовоспаление как явление системного патологического процесса является общим знаменателем для поражения легочной, сердечно-сосудистой, нервной и других систем, позволяют формировать целостное представление о каскаде патологических реакций. Течение инфекционного процесса не ограничивается только острой фазой: в периоде реконвалесценции COVID-19, даже после элиминации вируса, может наблюдаться пролонгированная иммунотромботическая дисфункция, развиваются гиперкоагуляция и активация тромбоцитов. Все эти звенья единой патологической цепи оказывают взаимосоиливающее влияние друг на друга, создавая своего рода «порочный круг», что клинически выражается в развитии симптомокомплекса постковидного синдрома.

На основании этого стало возможным создание алгоритмов дифференциальной диагностики постковидного синдрома, включая оценку функционального состояния различных органов, мониторинг маркеров эндотелиальной дисфункции, гиперкоагуляции и иммунного воспаления. Это открывает путь для персонализированной медицины, где выбор терапевтической и реабилитационной

стратегии основан на глубоком научном понимании механизмов реализации патологического процесса у конкретного пациента.

Важным аспектом, отраженным в монографии, является значимость ранней диагностики постковидного синдрома в терапевтической практике, где нередко данное состояние наблюдается у пациентов с хроническими неинфекционными заболеваниями, у которых течение инфекции нередко сопровождается рисками неблагоприятных исходов. Системный подход к оценке развития пандемии на фоне неуклонного роста числа пациентов с хроническими неинфекционными заболеваниями позволяет выделить отдельное понятие «синдемии», что способствует оптимизации работы системы здравоохранения в период пандемии и уменьшению риска серьезных последствий перенесённой инфекции как для конкретного пациента, так и для страны в целом.

Ведущим патологическим процессом при COVID-19 является поражение легочной ткани, изменения в которой сохраняются в периоде реконвалесценции. Важные для практического здравоохранения вопросы дифференциальной диагностики интерстициального поражения легких инфекционного и неинфекционного генеза, проявляющихся схожестью клинической картины, а также особенности инфекционного процесса COVID-19 у больных с интерстициальными заболеваниями легких подробно представлены в монографии.

В книге приведены данные о неврологических последствиях новой коронавирусной инфекции, которые включают целый спектр синдромов: цереброваскулярная патология, демиелинизирующие и нейродегенеративные расстройства. Подробный анализ авторами неврологических проявлений постковидного синдрома, полученные данные о патогенезе неврологических расстройств при коронавирусной инфекции помогают преодолеть трудности диагностики и выработать тактики ведения пациента, что позволяет практическому врачу своевременно назначить эффективное лечение.

Перенесенная коронавирусная инфекция оказывает негативное влияние на течение имеющейся у пациента патологии сердечно-сосудистой системы. Представленные в монографии подходы к организации диспансерного наблюдения, реабилитационных мероприятий для пациентов с хронической сердечно-сосудистой патологией способствуют предотвращению прогрессирования данной патологии у больных после перенесенной коронавирусной инфекции.

В книге также приведены особенности развития эндокринной патологии в постковидном периоде, демонстрирующие риски развития нарушений углеводного и минерального обмена, а также патологии щитовидной железы.

Особое место в монографии занимает влияние постковидного синдрома на женское здоровье. Развитие тромбовоспаления, патологических иммунных реакций и эндотелиальной дисфункции оказывает существенное влияние на течение беременности. Знание данных патологических механизмов позволяет своевременно выявлять группы риска и открывает новые горизонты для создания персонализированных подходов к профилактике и лечению, направленных на снижение риска осложнений в акушерской практике.

В заключение можно с уверенностью сказать, что преодоление долгосрочных последствий пандемии COVID-19 является одной из значимых задач здравоохранения.

ранения и медицинской науки в целом. Успех в этом направлении будет определяться комплексным подходом к проблеме изучения постковидного синдрома, нацеленного на раннюю диагностику и профилактику патологических изменений у пациентов, перенесших COVID-19.

Данная монография представляет позиции специалистов разного профиля и показывает значимость проблемы постковидного синдрома. Анализ текущих ключевых итогов изучения данного вопроса позволяет наметить векторы дальнейшего научного поиска, а данный научный труд призван стать теоретическим и практическим фундаментом для будущих научных изысканий.

Академик РАН
В.Г. Акимкин

Сведения об авторах

Авдеев Сергей Николаевич – доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, проректор по научной и инновационной работе, заведующий кафедрой пульмонологии Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского, директор Национального медицинского исследовательского центра по профилю «Пульмонология» ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет) Минздрава России, Россия; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5999-2150> (глава 6)

Акимкин Василий Геннадьевич – доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, директор ФБУН «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Роспотребнадзора, Россия; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4228-9044> (главы 1, 2, заключение)

Александров Андрей Вячеславович – MD, Professor and Chairman, Department of Neurology, University of Arizona, College of Medicine – Phoenix, Director of the Cerebrovascular ultrasound laboratory, Banner University Hospital, Phoenix, Arizona, USA; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8871-1023> (глава 7)

Баев Олег Радомирович – доктор медицинских наук, профессор, руководитель 1-го родильного отделения ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Минздрава России, Россия; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8572-1971> (глава 14)

Береговых Валерий Васильевич – доктор технических наук, профессор, академик РАН, заместитель академика-секретаря Отделения медицинских наук РАН, член Президиума РАН, Россия; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0210-4570>

Бернс Светлана Александровна – доктор медицинских наук, профессор, руководитель отдела изучения патогенетических аспектов старения, зав. кафедрой терапии и общей врачебной практики с курсом гастроэнтерологии института профессионального образования и аккредитации ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Минздрава России, Россия; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1002-1895> (глава 5)

Бицадзе Виктория Омаровна – доктор медицинских наук, профессор РАН, профессор кафедры акушерства, гинекологии и перинатальной медицины Клинического института детского здоровья имени Н.Ф. Филатова ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет) Минздрава России, Россия; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8404-1042> (глава 12)

Боровиков Павел Игоревич – кандидат математических наук, заведующий лабораторией биоинформатики ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Минздрава России, Россия; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4880-7500> (глава 16)

Вторушина Валентина Валентиновна – кандидат медицинских наук, врач клинической лабораторной диагностики лаборатории клинической иммунологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Минздрава России, Россия; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8406-3206> (главы 14, 15, 16)

Городнова Елена Александровна – кандидат медицинских наук, заведующая центром научных и клинических исследований ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Минздрава России, Россия; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9524-4416> (глава 16)

Горшков Александр Юрьевич – кандидат медицинских наук, заместитель директора по научной и амбулаторно-поликлинической работе ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Минздрава России, Россия; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1423-214X> (глава 5)

Григоренко Елена Александровна – доктор медицинских наук, доцент, заместитель директора по международному сотрудничеству и аналитической работе ГУ «Республиканский научно-практический центр “Кардиология”» Министерства здравоохранения Республики Беларусь, Республика Беларусь; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8120-6267> (глава 4)

Долгушина Наталия Витальевна – доктор медицинских наук, профессор, заместитель директора по научной работе ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Минздрава России; профессор кафедры акушерства, гинекологии, перинатологии и репродуктологии Института профессионального образования ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет) Минздрава России, Россия; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1116-138X> (главы 15, 16)

Драпкина Оксана Михайловна – доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, директор ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Минздрава России, Россия; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4453-8430> (глава 5)

Ермакова Дарья Михайловна – кандидат медицинских наук, научный сотрудник Центра научных и клинических исследований, врач – акушер-гинеколог

Отделения гинекологической эндокринологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Минздрава России, Россия; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8558-4687> (глава 15)

Зубков Виктор Васильевич – доктор медицинских наук, профессор, директор Института неонатологии и педиатрии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Минздрава России; профессор кафедры неонатологии ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет) Минздрава России, Россия; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9697-9596> (глава 14)

Ивниязева Евгения Владимировна – кандидат биологических наук, ведущий научный сотрудник лаборатории клинической иммунологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Минздрава России, Россия; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9878-3637> (главы 14, 16)

Караулов Александр Викторович – доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, заведующий кафедрой клинической иммунологии и аллергологии, заведующий лабораторией иммунопатологии ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет) Минздрава России, Россия; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1930-5424> (глава 17)

Колесник Светлана Владимировна – младший научный сотрудник лаборатории клинической иммунологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Минздрава России, Россия; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2398-4615> (глава 16)

Косолапова Юлия Александровна – врач-неонатолог, младший научный сотрудник отделения новорожденных № 2 ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Минздрава России, Россия; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8180-3275> (глава 14)

Кречетов Сергей Петрович – кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник лаборатории клинической иммунологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Минздрава России, Россия; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2861-6010> (глава 16)

Кречетова Любовь Валентиновна – доктор медицинских наук, заведующая лабораторией клинической иммунологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Минздрава России, Россия; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5023-3476> (главы 14, 16)

Левина Юлия Алексеевна – аспирант кафедры пульмонологии Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова»

(Сеченовский Университет) Минздрава России, Россия; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0928-2900> (глава 6)

Макацария Александр Давидович – доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, заведующий кафедрой акушерства, гинекологии и перинатальной медицины Клинического института детского здоровья имени Н.Ф. Филатова ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет) Минздрава России, Россия; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7415-4633> (глава 13)

Менжинская Ирина Владимировна – доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник лаборатории клинической иммунологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Минздрава России, Россия; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5385-0370> (глава 15)

Митьковская Наталья Павловна – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой кардиологии и внутренних болезней УО «Белорусский государственный медицинский университет», Республика Беларусь; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9088-721X> (глава 4)

Мокрышева Наталья Георгиевна – доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, директор, заведующая кафедрой персонализированной и трансляционной медицины ФГБУ «НМИЦ эндокринологии им. академика И.И. Дедова» Минздрава России, Россия; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9717-9742> (глава 10)

Плешко Александр Александрович – старший преподаватель кафедры кардиологии и внутренних болезней УО «Белорусский государственный медицинский университет», Республика Беларусь (глава 4)

Плоскирева Антонина Александровна – доктор медицинских наук, профессор РАН, заместитель директора по клинической работе ФБУН «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Роспотребнадзора, Россия; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3612-1889> (главы 1, 2)

Погосова Нана Вачиковна – доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, заместитель генерального директора по научно-аналитической работе и профилактической кардиологии, руководитель лаборатории профилактической кардиологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии имени академика Е.И. Чазова» Минздрава России; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4165-804X> (глава 9)

Стародубов Владимир Иванович – доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, академик-секретарь Отделения медицинских наук РАН, член Президиума РАН, Россия; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3625-4278> (предисловие)

Сухих Геннадий Тихонович – доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, директор ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Минздрава России; заведующий кафедрой акушерства, гинекологии, перинатологии и репродуктологии факультета послевузовского профессионального образования врачей ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный

медицинский университет имени И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет) Минздрава России, Россия; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7712-1260> (главы 14, 16)

Танашиян Маринэ Мовсесовна – доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, заместитель директора по научной работе, руководитель 1-го неврологического отделения Института клинической и профилактической неврологии ФГБНУ «Российский центр неврологии и нейронаук», Россия; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5883-8119> (глава 8)

Трушенко Наталья Владимировна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры пульмонологии Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет) Минздрава России, Россия; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0685-4133> (глава 6)

Тысячный Олег Владимирович – кандидат медицинских наук, научный сотрудник 1-го родильного отделения ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Минздрава России, Россия; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9282-9817> (глава 14)

Хизроева Джамиля Хизриевна – доктор медицинских наук, профессор кафедры акушерства, гинекологии и перинатальной медицины Клинического института детского здоровья имени Н.Ф. Филатова ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет) Минздрава России, Россия; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0725-9686> (глава 3)

Elalami Ismail – доктор медицинских наук, профессор РАН (иностраный член), профессор кафедры акушерства, гинекологии и перинатальной медицины Клинического института детского здоровья имени Н.Ф. Филатова ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет) Минздрава России, Россия; Hematology Department, Faculté Privée de Médecine de Marrakech, Morocco; Hopital Americain de Paris, France; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9576-1368> (глава 11)

Fareed Jawed – Professor of Pathology & Pharmacology, Director, Hemostasis & Thrombosis Research Laboratories, Center for Translational Research and Education, Loyola University Stritch School of Medicine, Loyola University Chicago, USA, <https://orcid.org/0000-0003-3465-2499> (глава 3)

Gerotziafas Grigoris – доктор медицинских наук, профессор РАН (иностраный член), профессор кафедры акушерства, гинекологии и перинатальной медицины Клинического института детского здоровья имени Н.Ф. Филатова ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет) Минздрава России, Россия; Head, Research Group «Cancer, Angiogenesis, Thrombosis and Hemostasis», University Institute of Cancerology; Director of the Master Program T2H; Thrombosis, Haemostasis, Diagnosis and Therapy of the Sorbonne University, France; Affiliate Professor of Hematology-Hemostasis, Hemostasis & Thrombosis

Research Laboratories, Center for Translational Research and Education, Loyola University Stritch School of Medicine, USA; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2316-6348> (глава 3)

Kempaiah Prakasha – Associate Professor, Pharmacovigilance Fellow at AbbVie-Loyola University Chicago joint program, Center for Translational Research and Education, Loyola University Stritch School of Medicine, Loyola University Chicago, USA; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2901-0339> (глава 3)

Lefkou Eleftheria-Elmina – Assistant Professor, Hematology – transfusion medicine department, Faculty of Medicine, Larissa University Hospital, University of Thessaly, Greece; Associate research consultant, Research Department «Cancer, Vessels, Biology and Therapeutics» (CaVITE), Head of the Research Group «Cancer, Angiogenesis, Thrombosis and Hemostasis», INSERM U938, Centre de Recherche Saint Antoine, University Institute of Cancerology, Thrombosis Center, Hôpital Saint Antoine, Saint Antoine University Hospital, France; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3735-7663> (глава 3)

Tafur Alfonso – clinical Professor of Medicine, Director of Vascular Medicine at Endeavor Health Program, Director for the University of Chicago-Endeavor Vascular Medicine Fellowship, University of Chicago, Pritzker School of Medicine, USA; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0179-1903> (глава 3)

Van Dreden Patrick – Director, Clinical Research Department, Associate Research Consultant, Research Department “Cancer, Vessels, Biology and Therapeutics” (CaVITE), Head, Research Group «Cancer, Angiogenesis, Thrombosis and Hemostasis», INSERM U938, Centre de Recherche Saint Antoine, University Institute of Cancerology, Thrombosis Center, Hôpital Saint Antoine, Saint Antoine University Hospital, France; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8120-4782> (глава 3)

Для заметок

Научное издание

**Постковидный синдром.
Тромбовоспаление и последствия.
Очерки и исследования**

*Под редакцией В.И. Стародубова,
В.Г. Акимкина, В.В. Береговых*

ФБУН Центральный НИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора
111123, Москва, ул. Новогиреевская, д. 3А.
www.crie.ru

Оригинал-макет подготовлен издательством «Тритон»
117587 г. Москва, Варшавское шоссе,
д. 125Ж, корп. 6, офис 1413
Верстка – Мошин В.В.

Подписано в печать – 28.11.2025.
Формат – 70×100 1/16. Объем – 15,5 п. л.
Тираж – 300 экз.

Отпечатано в типографии «Радуга».
117105, Москва, Варшавское ш., д. 28А
www.raduga-print.ru

ISBN 978-5-6052192-3-1

